

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit werden Details der Physiologie hochfrequenter Oszillationen (σ -burst) anhand von eigenen Ergebnissen nicht-invasiver elektrophysiologischer Untersuchungen am Menschen charakterisiert. Diese hochfrequenten Oszillationen sind der primär kortikalen Reizantwort (N20) nach peripherer Nervenstimulation, d.h. den somatosensibel evozierten Potentialen (SEP), überlagert.

Die hochfrequenten Oszillationen wurden bislang nach Stimulation verschiedener peripherer Nerven nachgewiesen. Zentralnervöse Strukturen, an denen diese hochfrequenten Oszillationen sicher abgeleitet werden konnten, sind der Nucleus cuneatus, der Thalamus und der primär somatosensible Kortex. Kortikale Generatorstrukturen konnten am Tier durch intrazerebrale Ableitung und am Menschen durch Quellenlokalisierung aus nicht-invasiven Multikanalableitungen bestätigt werden. Ein zelluläres Generatorkorrelat des σ -bursts beim Menschen konnte bislang nicht sicher bestimmt werden.

Elektrophysiologisch besteht der kortikale σ -burst aus mehreren Untereinheiten. Tierphysiologische Arbeiten, z.B. an der Ratte, konnten einen engen zeitlichen Zusammenhang zwischen hochfrequenter Aktivität GABAerger Interneurone und epidural abgeleiteter hochfrequenter Potentialschwankungen nachweisen. Arbeiten am Schwein zeigten durch pharmakologische Beeinflussung einen großen präsynaptischen Anteil an der burst-Generation. Bei Untersuchungen, die mit intrakortikalen Mikroelektroden am Makkakengehirn durchgeführt wurden, fanden die Experimentatoren für den frühen und den späten burst-Anteil unterschiedliche Lokalisationen der Polaritätsumkehr und unterschiedlich ausgerichtete Dipole. Diese Ergebnisse legen Area 3b als Generatorlokalisierung für den frühen und Area 1 für den späten Anteil des σ -bursts nahe.

Beim Menschen konnten durch sequential brain source imaging (SBSI) mehrere kortikale Dipolquellen belegt werden. Dieses Verfahren legt ebenfalls die Areae 3b und 1 als Generatorstrukturen nahe. Die beiden Anteile verhalten sich bei physiologischer Reizeinwirkung unterschiedlich und verändern sich im Laufe des Lebens nicht einheitlich. Bezüglich der Veränderung nach Verstärkung GABAerger Transmission durch Benzodiazepin-Gabe liegen unterschiedliche Berichte vor.

Im ersten Teil dieser Arbeit wurden möglicher Seitenunterschiede von kortikalen Medianus-SEP sowohl bei der N20 als auch für den σ -burst untersucht. Der N. medianus wurde alternierend einfach bzw. doppelt (Interstimulusintervall 20 ms) rechts bzw. links am Handgelenk gereizt. Die mit Oberflächenelektroden über dem kontralateralen somatosensorischen Kortex abgeleiteten Potentiale wurden digital hochpass- bzw. tiefpassgefiltert und die interhemisphärielle Abweichung der niederfrequenten (Amplitude der N20) und hochfrequenten (rms-Amplitude des σ -burst) SEP-Komponenten getrennt untersucht.

Die Amplitude der kontralateralen N20 war im Gruppenvergleich durchgehend nach rechtsseitiger Stimulation des N. medianus höher als nach linksseitiger Stimulation dieses Nerven. Diese Ergebnisse decken sich gut mit der Literatur zu diesem Thema. In den meisten Arbeiten bleibt dieser Trend unter der Signifikanzschwelle, so auch in der vorliegenden Studie. Die Variabilität der Amplituden ist jedoch beträchtlich. In der vorliegenden Arbeit fand sich keine Korrelation der N20-Amplitude nach links- bzw rechtsseitiger Stimulation. In den bislang publizierten Artikeln wurde diese ebenfalls nicht gefunden. Diese Ergebnisse der Korrelationsanalyse gelten sowohl für die Amplituden nach Einfach- als auch nach Doppelstimulation.

Zu den interhemisphäriellen Unterschieden des hochfrequenten SEP-Anteiles (σ -burst) sind bislang keine Daten publiziert. Die Unterschiede sind im hier untersuchten Kollektiv nach Einfachstimulation im Gruppenmittel gering, mit einer etwas höheren rechtshemisphärischen rms-Amplitude. Der Unterschied ist jedoch nicht signifikant. Zwischen der rms-Amplitude der links- und der rechtshemisphäriellen Reizantwort ergibt sich eine statistisch signifikante positive Korrelation. Dieser Befund gilt für die rms-Amplitude nach Einfach- und nach Doppelstimulation. Diese in diesen Untersuchungen experimentell nachgewiesene enge interhemisphärielle Korrelation erlaubt möglicherweise eine Verwendung des σ -burst bei der Untersuchung von unilateralen zerebralen Erkrankungen.

Nach Doppelstimulation kam es nur bei der hochfrequenten Reizantwort zu einer im Gruppenmittel signifikanten Amplitudenminderung als Antwort auf den zweiten Stimulus. Intraindividuell war dies bei allen Vpn der Fall. Die Lateralisation der N20-Amplitude und der rms-Amplitude des σ -bursts ist signifikant unterschiedlich. Diese Unterschiede können als weitere Hinweise auf unterschiedliche Generatorstrukturen interpretiert werden.

Im zweiten Teil der Arbeit wurden mögliche Unterschiede der hochfrequenten Reizantwort auf Stimulation zweier in ihren physiologischen Eigenschaften unterschiedliche Nerven

untersucht. Einerseits erfolgte die Stimulation des N. medianus, eines gemischten sensorischer Nerven, und andererseits des Ramus superficialis des N. radialis, eines rein sensiblen Astes des N. radialis. Beide wurden auf Höhe des Handgelenkes stimuliert. Verglichen wurde das Reizantwortverhalten nach Doppelstimulation dieser Nerven bei einem Interstimulusintervall von 20 ms. Die Reizantworten nach Stimulation der beiden Nerven unterscheiden sich deutlich: nach Doppelstimulation des N. medianus kam es ohne Ausnahme zu einer Reduktion der rms-Amplitude im Vergleich zur rms-Amplitude nach Einfachstimulation. Die hochfrequente Antwort auf Stimulation des kaliberschwächeren Ramus superficialis nervi radialis konnte bei 5 von 11 Vpn abgeleitet werden. In der vorliegenden Untersuchung konnte gezeigt werden, dass es nicht regelhaft zu einer Amplitudenreduktion nach Doppelstimulation kommt. Vielmehr zeigte sich bei drei Vpn eine rms-Amplitudenzunahme. In einem Fall war nach Einfachstimulation keine rms-Amplitude von der Hintergrundaktivität zu unterscheiden, nach Doppelstimulation wurde die hochfrequente Antwort klar nachweisbar. Der Unterschied zwischen den untersuchten Nerven im Recoveryverhalten ist statistisch signifikant.

Ein von Emori vorgeschlagene Modell (Emori et al. 1991) geht davon aus, dass die Erholung der Amplitude ausschließlich vom Interstimulusintervall abhängig ist. Die Amplitudenreduktion wird also vollständig durch Refraktärität der beteiligten kortikalen Zellen erklärt. Die hier präsentierten Daten lassen einen solchen Schluss nicht zu. Betrachtet man nur die Ergebnisse der Untersuchungen am N. medianus kann man zu den gleichen Ergebnissen kommen, da nach Doppelstimulation dieses gemischt senso-motorischen Nerven die Antwortamplitude nach dem zweiten Stimulus durchgehen niedriger war als die Amplitude nach Einfachstimulation. Durch zusätzliche Untersuchung eines rein sensiblen Nerven bei den gleichen Vpn, des Ramus superficialis des N. radialis, ergibt sich eine anderes Bild. Bei einem Teil der Untersuchten ist die rms-Amplitude des σ -burst nach dem zweiten Reiz der Doppelstimulation höher als nach Einfachstimulation. Dieses uneinheitliche Verhalten ist durch kortikale Refraktärität nicht zu erklären. Dieser Mechanismus muss daher generell hinterfragt werden. Eine mögliche Erklärung für die durchgehend zu beobachtende Amplitudenreduktion nach Doppelstimulation des N. medianus ist die periphere Reafferenz. Bei regelrechter Durchführung kommt es bei der Stimulation des N. medianus zur Kontraktion des M. abductor pollicis brevis und damit zur Bewegung des Daumens. Diese Kontraktion und die Bewegung werden propriozeptiv verarbeitet, d.h. die Information über diese Bewegung wird dem Zentralnervensystem als Serie von Aktionspotentialen rückgemeldet (Reafferenz). Dieses Signal folgt dem Stimulus in einem festen Abstand von

wenigen Millisekunden. Dadurch kann es zu einer Interferenz kommen, die zur regelhaften Amplitudenreduktion führt. Da durch die Stimulation eines rein sensiblen Nerven ein solches Phänomen ausgeschlossen ist, könnte in diesem Fall die hier beschriebene Abweichung im Recovery-Verhalten nach Stimulation unterschiedlicher peripherer Nerven erklärt werden.

Als zelluläres Korrelat des kortikalen σ -burst werden mehrere Neuronentypen (v.a. präsynaptische kortikale Neuronen, GABAerge Interneuronen und Pyramidenzellen) diskutiert. Auf Grundlage der hier präsentierten Untersuchung ist eine nähere Zuordnung nicht möglich. Die Tatsache, dass bei sehr kurzem ISI von 20 ms eine komplette Erholung des σ -bursts möglich ist, favorisiert jedoch FS (fast spiking)-Interneurone oder chattering cells.

In dieser Arbeit wurden die Ergebnisse zweier Untersuchungsserien zur Physiologie hochfrequenter Oszillationen im primär sensiblen Kortex im Rahmen somatosensibel evozierter Potentiale dargestellt. Es gelang nachzuweisen, dass die intraindividuelle, interhemisphärische Variabilität des hochfrequenten Anteils signifikant geringer ist, als die des niederfrequenten Anteils. Kann dieses Ergebnis an größeren Gruppen verifiziert werden, so können möglicherweise durch elektrophysiologische Diagnostik Pathologien gefunden werden, die zum jetzigen Zeitpunkt der Untersuchung entgehen. Durch die zweite Untersuchungsserie konnte nachgewiesen werden, dass die Reduktion der burst-Amplitude als Antwort auf den zweiten Reiz einer Doppelpulsstimulation im Vergleich zur burst-Amplitude nach Einfachstimulation nicht zwanglos, wie bislang unterstellt wurde, durch einen zentralen Mechanismus erklärt werden kann. Die Suche nach dem zellulären Korrelat des burst-Generators kann damit auf eine Reihe von Neuronentypen eingeschränkt werden, da ein polysynaptisches Netzwerk von Zellen nun unwahrscheinlich erscheint.

Anhang:

Tab. 1: Amplitudemittelwerte und Unterschiede zwischen den Hemisphären nach Einfach- bzw. Doppelstimulation für den nieder- bzw. den hochfrequenten Anteil

	N20 (in μV)		σ -burst (in nV)	
	Einfachstimulation	Doppelstimulation	Einfachstimulation	Doppelstimulation
Mittelwert links stimuliert ($\pm\text{SD}$)	0,92 ($\pm 0,56$)	0,78 ($\pm 0,46$)	45,7 ($\pm 30,8$)	20,6 (± 16)
Mittelwert rechts stimuliert ($\pm\text{SD}$)	1,14 ($\pm 0,49$)	1,04 ($\pm 0,71$)	44,0 ($\pm 29,5$)	22,2 ($\pm 14,9$)
Signifikanz (P) des Seitenunterschiedes	0,27	0,24	0,88	0,785
Korrelation zwischen den Hemisphären (P / Spearman- rho)	0,97 / -0,11	0,15 / -0,41	< 0,01* / 0,58	0,017* / 0,625

* Signifikant auf einem Niveau von $p < 0,05$

Tab. 2: Signifikanz der Amplitudenunterschiede zwischen der Antwort auf Einfachstimulation bzw. der Antwort auf den zweiten Stimulus der Doppelstimulation und Korrelation der beiden Maße miteinander

	N20		σ-burst	
	Links stimuliert	Rechts stimuliert	Links stimuliert	Rechts stimuliert
Signifikanz (P) des Amplitudenunterschiedes	0,28	0,35	<0,01*	<0,01*
Korrelation (P / Spearman-rho)	0,02* / 0,594	0,01* / 0,662	0,011* / 0,656	<0,01* / 0,7

* Signifikant auf einem Niveau von $p < 0,05$

Tab. 3: Lateralisation (Werte > 0 entsprechen einer höheren Amplitude nach Stimulation am rechten Arm, Werte < 0 entsprechen einer höheren Amplitude nach Stimulation am linken Arm)

	N20		σ -burst	
	Einfachstimulation	Doppelstimulation	Einfachstimulation	Doppelstimulation
Mittelwert (\pm SD)	0,14 (\pm 0,37)	0,08 (\pm 0,55)	-0,04 (\pm 0,24)	0,09 (\pm 0,54)

Tab. 4: Vergleich der rms-Amplitudenmittelwerte des σ -bursts nach Einfach- bzw Doppelstimulation von *N. medianus* bzw. *N. radialis*

	Medianus		Radialis	
	Einfachstimulation	Doppelstimulation	Einfachstimulation	Doppelstimulation
Mittelwert rms-Amplitude in nV (\pm SD)	55,75 (\pm 29,5)	28,4 (\pm 19)	24,65 (\pm 5,7)	25,11 (\pm 8)
Signifikanz (P) des Amplitudenunterschiedes nach Einfach- bzw. Doppelstimulation)	< 0,001*		0,954	

* Signifikant auf einem Niveau von $p < 0,05$