Aus der Klinik für Neurologie am Campus Benjamin Franklin der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

"Thalamo-kortikale Prozesse zur bewussten Wahrnehmung somatosensorischer Reize"

zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

> von Jesko Schomann aus Henstedt-Ulzburg

Gutachter:

Priv.-Doz. Dr. med. F. Klostermann
 Prof. Dr. med. J. Vesper
 Prof. Dr. med. R. Gobbelé

Datum der Promotion: 19.11.2010

Gewidmet meiner Familie, insbesondere meiner Großmutter, in Liebe und Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	5
2.	Technische und physiologische Voraussetzungen 2.1. Somatosensorisch evozierte Potentiale und neuroanatomische Grundlagen des lemniskalen Systems	7 7
	2.2 Somatosensorische Strukturen im Thalamus 2.3 Physiologische Grundlagen	9 . 11
	2.3.1 Die Elektroenzephalographie (EEG) als Grundlage der Messung von SEP	. 11 . 11
	2.3.3 EEG als Korrelat postsynaptischer Aktivität	. 12
	2.3.4 Darstellungsmöglichkeiten durch Mittelung von EEG-Epochen	. 14
	2.3.5 Evozierte Potentiale	. 15
	2.2.6 Somatosensorisch evozierte Potentiale (SEP)	. 15
	2.4 Frequenzeigenschaften von EEG- und SEP-Komponenten 2.4.1 EEG-Rhythmen	. 15 . 16
	2.4.2 SEP Spektren	. 17
	2.5 Invasive EEG-Ableitungen am Menschen im Kontext der Tiefenhirnstimulation	. 20 . 21
	2.7 Verwendung von Stimulationselektroden zur Ableitung	. 22
2	Patienten und Methoden	23
υ.	3 1 Patienten	23
	3 2 Methoden	24
	3.2.1 Datenaufnahme	. 24
	3.2.2 Verwendete Ableitungen	. 24
	3.2.3 Skalpableitungen	. 24
	3.2.4 Thalamische Ableitungen: Anatomische Lokalisation der DBS-Elektroden	. 26
	3.2.5 Aufbau der verwendeten Medtronic Elektrode 3387	. 26
	3.3 Stimulation / Versuchsdurchführung	. 28
	3.4 Datenauswertung	. 29
	3.5 Grundlagen der statistischen Analyse	. 30
4.	Ergebnisse	. 32
	4.1 Deskriptive Analyse	. 33
	4.2 Statistische Analyse	. 37
5.	Diskussion	. 40
•••	5.1 Ursprung thalamischer SEP	. 40
	5.2 Bezug der Befunde zu Voruntersuchungen	. 41
	5.3 Modelle thalamo-kortikaler Verarbeitung	. 43
	5.4 Hochfrequente SEP-Komponenten (>400 Hz)	. 44
	5.5 Klinische Bezüge	. 46
	5.6 Zusammenfassung	. 48
6.	Abkürzungsverzeichnis	. 49
7.	Abbildungsverzeichnis	. 50
8.	Tabellenverzeichnis	. 50
9.	Literaturverzeichnis	. 51
Ρι	ıblikation	. 60
Ei	desstattliche Erklärung	. 61
Da	anksagung	62
Le	benslauf	. 63

1. Einleitung

Alle sensorischen Informationen, außer olfaktorischen, erreichen primär den Thalamus, von wo aus sie zum Kortex weiterverschaltet werden. Klassischerweise wurde der Thalamus als simples und eher passives Relais betrachtet, welches afferente Informationen allenfalls filtert, während höhere Funktionen der sensorischen Verarbeitung kortikalen Arealen zugeordnet wurden (vgl. Trepel, 2008).

Auf Grundlage neurophysiologscher, bildgebender und neuroanatomischer Befunde wird dieses kortikozentrische Konzept zunehmend in Frage gestellt. Beispielsweise konnte gezeigt werden, dass primäre sensorische Afferenzen lediglich 5-10 % der thalamischen Neurone belegen, während der überwiegende Anteil der Nervenzellen mit anderen, vor allem auch kortikalen Regionen verschaltet ist (Sherman, 2001; Briggs und Usrey, 2008). Dementsprechend wird zunehmend postuliert, dass Thalamus und Kortex in Bezug auf eine Vielzahl, auch komplexer, Verhaltensleistungen gemeinsame Netzwerke bilden (Briggs und Usrey, 2008; Carrera und Bogousslavsky, 2006).

Solche Annahmen sind durchaus vereinbar mit Beobachtungen an Patienten mit Thalamusläsionen. Historische Beispiele hierfür lieferten u. a. Dejerine und Roussy, die bereits Anfang des 20. Jahrhunderts beschrieben, dass sich die Schmerz- und Wahrnehmungstoleranzschwelle gegenüber Reizen nach Thalamusläsionen verschiebt (Dejerine-Roussy-Syndrom; Dejerine und Roussy, 1906).

Direkte experimentelle Untermauerung für die Annahme, dass thalamische Strukturen höhere Funktionen der Reizverarbeitung haben, ist jedoch aus methodischen Gründen rar. So können bildgebende Verfahren zwar neuroanatomisch präzise die Strukturen des Nevensystems abbilden, jedoch die Dynamik thalamokortikaler Aktivierungen nicht mit der notwendigen zeitlichen Prozeßauflösung darstellen. Andererseits können zeitlich präzise neurophysiologische Verfahren subkortikale Aktivitäten nicht hinreichend genau lokalisieren (vgl. Posner, 1993; Klostermann et al., 2006; Marzinzik et al., 2008).

Die Komplexität thalamokortikaler Funktionen ist auch mit der wachsenden Bedeutung der tiefen Hirnstimulation (Deep-Brain-Stimulation, DBS) zur Therapie von Bewegungsstörungen von zunehmendem klinischen Interesse, und interessanterweise eröffnet sich im Zuge dieser Therapie auch die Möglichkeit, neurophysiologische Daten aus subkortikalen Regionen verhaltensbezogen zu erfassen und auszuwerten (Klostermann et al., 2006; Marzinzik et al., 2008; Frank et al., 2007) und somit die genannten Limitierungen teilweise zu umgehen (vgl. Münte und Kutas, 2008).

5

In der Tat sind verschiedene motorische und kognitive Funktionen thalamischer Kernregionen auf diese Weise untersucht worden (Kühn et al., 2004; Klostermann et al., 2006; Marzinzik et al., 2008). Bisher existieren jedoch keine neurophysiologischen Studien, in denen wahrnehmungsbezogene thalamische Funktionen der Reizverarbeitung direkt untersucht wurden.

Dem gegenüber untersuchte Libet bereits in den sechziger Jahren kortikale Korrelate der Reizwahrnehmung (Libet et al., 1967) und hypothetisierte, dass die Bewusstwerdung von somatosensorischen Reizen als zeitliche Funktion kortikaler Aktivität beschrieben werden kann, konkret, dass frühe reizbezogene kortikale Aktivität (bis etwa 50 ms post-Stimulus) nicht zwangsläufig mit bewusster Reizwahrnehmung einhergeht. Diese ,Chronometrie' bewusster Reizverarbeitung ist für kortikale Prozesse in mehreren Folgearbeiten weiter untersucht und spezifiziert worden (Meador et al., 2001, 2002; de Lafuente und Romo, 2005, 2006; Schubert et al., 2006).

In dieser Arbeit soll einerseits der Frage nachgegangen werden, ob thalamische Prozesse bewusste Reizwahrnehmung unterstützen, und andererseits, mit welcher zeitlichen Dynamik der Übergang von unbewusster Reizverarbeitung zu bewusster Reizwahrnehmung abläuft.

Hierzu wurde die thalamische und kortikale Reaktivität auf somatosensorische Reize unterhalb, an und oberhalb der subjektiven Wahrnehmungsschwelle mittels simultan thalamisch- und Skalp-abgeleiteter somatosensorisch evozierter Potentiale (SEP) bei Patienten mit Elektrodenimplantaten zur tiefen Hirnstimulation (Deep Brain Stimulation / DBS zur Therapie eines essentiellen Tremors) untersucht. Im Folgenden sollen zunächst die physiologischen und anatomischen Hintergründe der verwendeten Verfahren und Methoden dargestellt werden.

2. Technische und physiologische Voraussetzungen

2.1. Somatosensorisch evozierte Potentiale und neuroanatomische Grundlagen des lemniskalen Systems

Somatosensorisch evozierte Potentiale, die üblicherweise nach elektrischer Stimulation gemischter peripherer Nerven ausgelöst werden, bilden in erster Linie die Reizweiterleitung im lemniskalen System ab. Kurz skizziert umfasst dieses die Hinterstränge mit den zuführenden Afferenzen, die Hinterstrangkerne, den medialen Lemniskus, den ventrobasalen Thalamuskern, den Tractus thalamokortikalis und die primär sensible Rinde (Stöhr et al., 2005).

Bei der Untersuchung des lemniskalen Systems werden typischerweise im Rahmen von SEP Messungen die Latenzen früher kortikaler Potentiale als Korrelat der Gesamtreizleitungszeit innerhalb des peripheren und zentralen Systems gemessen.

Die nichtinvasive Untersuchung subkortikaler Anteile dieses Systems ist äußerst schwierig. Zwar können in Skalpableitungen einzelne, auch thalamischen Strukturen zuordenbare Mikropotentiale gemessen werden, jedoch sind solche Potentiale in der Regel kaum vom Grundrauschen, auch hochgemittelter SEP, abgrenzbar.

In Abbildung 1 ist die Verschaltung des lemniskalen Systems schematisch dargestellt.

Abbildung 1: Das lemniskale System und dessen Bestandteile



Übersicht über das lemniskale System und seine Bestandteile (aus Maurer et al. "Praxis der evozierten Potentiale", 2. Auflage, 2005, gedruckt mit freundlicher Genehmigung des Verlages)

2.2 Somatosensorische Strukturen im Thalamus

Der Thalamus ist Teil des Dienzephalons und bildet mit seiner medialen Fläche die Seitenwand des 3. Ventrikels, während die laterale Fläche an die Capsula interna grenzt (Trepel, 2008). Er ist aus einer Vielzahl einzelner Kernen aufgebaut, die breitgefächerte Verbindungen mit sämtlichen kortikalen Regionen unterhalten (Cappe et al., 2009; Behrens et al., 2003).

Die thalamo-kortikale Verschaltung primär afferenter somatosensorischer Information aus der Körperperipherie erfolgt im Nucleus ventralis posterolateralis (VPL). Direkt rostral des VPL befindet sich der Nucleus ventralis intermedius (VIM), in dem sämtliche Elektroden, von denen Ableitungen in dieser Studie erfolgten, lagen.

Aufgrund der großen Anzahl der Kerngebiete im Thalamus können diese grob lokalisatorisch und funktionell eingeteilt werden (Abbildung 2). Sowohl der VPL als auch der VIM sind Teil des ventrolateralen oder auch "sensomotorischen" Thalamus, mit Verbindungen hauptsächlich zu zentralen und präfrontalen Kortexregionen (Macchi und Jones, 1997). Mediale Thalamuskerngruppen unterhalten in erster Linie Verbindungen zum frontalen Kortex, die dorsalen Thalamuskerne eher mit pariotooccipitalen und temporalen Kortexregionen (vgl. Trepel, 2008).

Die funktionelle Bedeutung eines großen Teils thalamo-kortikaler und intrathalamischer Konnektivität ist ungeklärt; eine Einbindung thalamischer Strukturen in komplexe und diverse Netzwerkfunktionen kann aber allein aufgrund der beschriebenen neuroanatomischen Verhältnisse als wahrscheinlich gelten (vgl. z. B. Sherman und Guillery, 1996; Briggs und Usrey, 2008).



Abbildung 2: Kerngebiete des Thalamus und deren kortikale Projektionen

Der menschliche Thalamus und seine Kerngebiete mit kortikalen Projektionen, Ansicht von dorsolateral, modifiziert nach Trepel, 2008, gedruckt mit freundlicher Genehmigung des Verlages.

A Anteriore Kerngruppe (Faserverbindungen zu limbischen Kortexarealen, vor allem zum Gyrus cinguli und Hippocampus), CGM Corpus geniculatum mediale (Faserverbindungen zur Hörrinde), CGL Corpus geniculatum laterale (Faserverbindungen zur Sehrinde), CM Ncl. centromedianus ("unspezifischer" Thalamuskern), IL intralaminäre Kerne, LP Ncl. Lateralis posterior (dorsale Kerngruppe), MD Ncl.mediodorsalis (größter Teil der medialen Kerngruppe, Faserverbindungen zum präfrontalen Kortex), Pu Pulvinar (dorsale Kerngruppe, Faserverbindungen zu visuellen kortikalen Zentren), VA Ncl. Ventralis anterior, VL Ncl. Ventralis lateralis (ventrale Kerngruppe, gemeinsam mit VA Faserverbindungen zum motorischen und prämotorischen Kortex), VPL Ncl. Ventralis posterolateralis (ventrale Kerngruppe), VPM Ncl. Ventralis posteromedialis (ventrale Kerngruppe, gemeinsam mit VPL Projektion zum somatosensiblen Kortex), VIM Ncl. ventralis intermedius (Kern, in den die in dieser Arbeit untersuchten Stimulationselektroden implantiert wurden).

2.3 Physiologische Grundlagen

2.3.1 Die Elektroenzephalographie (EEG) als Grundlage der Messung von SEP

Das EEG hat als diagnostische in der klinischen und wissenschaftlichen Neurophysiologie weite Verbreitung gefunden.

Am Skalp auftretende Potentialschwankungen spiegeln den Funktionszustand vorwiegend kortikaler Strukturen wider. Dargestellt werden vor allem postsynaptische Prozesse, während axonale Ereignisse allenfalls mit Hilfe von Mittelungstechniken von EEG-Epochen darstellbar sind (Lagerlund, 2002a;b). Die Hintergründe dieser Eigenschaften seien im Folgenden kurz dargestellt.

2.3.2 Generatoren kortikaler Aktivität im EEG / SEP

Skalpableitungen heben kortikal oder kortexnah generierte neurophysiologische Prozesse sowohl durch die Nähe der Hirnrinde zur Skalpelektrode, als auch durch spezifische kortikale Generatorkonfigurationen, im Vergleich zu subkortikalen Nervenzellverbänden hervor.

Da mit Zunahme der Entfernung zwischen volumengeleiteter Stromquelle und Ableitort die Ladungsdichte und resultierende Spannungsdifferenz näherungsweise zum Quadrat des Abstands abfällt, werden kortikal generierte Potentiale im Oberflächen-EEG sehr viel höheramplitudig dargestellt als subkortikal generierte Potentiale (Lagerlund, 2002a). Die Hirnrinde erfüllt außerdem bezüglich des Aufbaus die mikroanatomischen Kriterien von parallel angeordneten Zellverbänden, durch deren offene Struktur die Entstehung von dipolaren Fernfeldern erleichtert wird. Vor allem apikale Dendriten der Pyramidenzellen aus Laminae IV und V sind als Generatorstrukturen von solchen (kortikalen) EEG-Komponenten identifiziert worden. Die Aktivität innerhalb von sphärischen Zellverbänden ist, bedingt durch die geschlossene Feldstruktur (vgl. Abbildung 3), die näherungsweise auch für thalamische Generatoren angenommen werden kann, (Lorente de Nó, 1947; Allison et al., 1986) kaum als Fernfeldaktivität erfassbar.





Modellvorstellung zur Mikroanatomie kortikaler und thalamischer Generatoren von Feldpotentialen. Während kortikale "open field" Strukturen mit einer überwiegend parallelen Anordnung aktiver Neurone in Skalpableitungen tangentiale und radiale Dipole begründen können, disponiert die häufig angenommene "closed field" Struktur subkortikaler Nervenzellverbände zu einer Fernfeldauslöschung durch Summation synchron aktiver Neurone mit entgegengesetzter Feldverteilung entstehender Potentiale.

2.3.3 EEG als Korrelat postsynaptischer Aktivität

Wie in Abschnitt 2.3.2 dargelegt, stellt das Skalp-EEG vor allem Fernfeldaktivität dar. Dieser Aktivität zugrunde liegen Potentiale, die infolge von volumengeleiteten, extrazellulären Ausgleichsströmen auf der Grundlage inhibitorischer und exzitatorischer postsynaptischer Potentiale (IPSP / EPSP) hervorgerufen werden (Niedermeyer und Lopes da Silva, 1993). Dies ist auch der Grund dafür, dass die Aktivität fern der aktivitätsgenerierenden Generatorstruktur ableitbar ist.

Innerhalb einer Nervenzelle lassen sich verschiedene "elektrophysiologisch aktive Kompartimente" voneinander abgrenzen, denen bezüglich der Impulsübertragung unterschiedliche Charakteristika eigen sind. Am neuronalen Soma variiert das Membranpotential in Abhängigkeit von der exzitatorischen, beziehungsweise inhibitorischen synaptischen Erregung. Die exzitatorische Impulsübertragung führt postsynaptisch vor allem zu einem Einstrom von Natrium- und / oder Calcium Kationen. Die inhibitorische Impulsübertragung bedingt vor allem einen Einstrom von Chlorid Anionen in den Intrazellulärraum. Die resultierenden intrazellulären Primärströme sind durch Kondensatoreigenschaften des Neurons im EEG detektierbar. Durch die ionale

Bewegung entsteht jedoch im Extrazellulärraum eine Verschiebung der lokalen Ladungsdichte (genannt "current sink"), wodurch ein interstitieller Ausgleichsstrom in entgegengesetzter Richtung hervorgerufen wird (Abbildung 4).

Bedingt durch ihre intracerebrale Ausbreitung sind extrazelluläre Ströme als Potentialunterschied detektierbar. Durch die am Skalp unterschiedliche mikroanatomischen Verteilung Soma-naher inhibitorischer und Soma-ferner exzitatorischer Rezeptoren entlang der postsynaptischen Membran führen IPSP und EPSP zu gleichgerichteten Stromflüssen, die an der Skalpoberfläche nicht voneinander zu unterscheiden sind (Lagerlund, 2002 a).

Anders als für das Membranpotential am Soma, welches einer lokalen und zeitlichen Summation synaptischer Erregung ohne festen Schwellenwert, also variabel folgt, gilt für das axonale Membranpotential eine "Alles-oder-Nichts Dynamik", bei der es nur nach Überschreitung eines festen Schwellenwertes zur Aktivierung kommt. Die Höhe des axonalen Membranpotentials wird über Ausgleichsströme zum Axonhügel bestimmt, welcher über die Ladungsverhältnisse am Soma elektrotonisch polarisiert wird. Mit Überschreiten der axonalen Depolarisationsschwelle wird ein Aktionspotential ausgelöst und somatofugal propagiert (Spencer und Kandel, 1961).

Im EEG werden vor allem postsynaptische Prozesse abgebildet. Axonale Ereignisse kommen, bedingt durch einen hierfür hohen erforderlichen Synchronisationsgrad in einem hinreichend großen Zellverband, nur bedingt zur Darstellung, zumal sich hierzu die Millisekunden andauernen Aktionspotentiale bis zu nur wenigen einer detektierbaren Amplitude aufsummieren müssten. Außerdem kommt es durch die Depol-Repol-Struktur im zylindrischen Volumenleiter des Axons propagierten Aktionspotentials zu einer weitgehenden Extinktion dipolarer Fernfelder (Lagerlund, 2002b). Nur im Falle einer Depol-Repol Asymmetrie, wie sie bei Konduktivitätssprüngen oder Richtungsänderungen der Propagtionsfront entsteht, kann eine stationäre dipolare Verteilung als Fernfeld abgeleitet werden (Stegeman et al., 1987; Dumitru und DeLisa, 1991).

Die axonalen Prozesse kommen, bedingt durch die sehr niedrigen Amplituden allenfalls in robusten EEG-Mittelungsverfahren mit hohem Signal-Rausch-Verhältnis zur Darstellung.

13



Abbildung 4: Ionale Bewegungen nach postsynaptischer Exzitation

Erläuterterung zellulärer Mechanismen, die zur Entstehung der EEG-Feldpotentiale von Relevanz sind. Nach synaptischer Exzitation kommt es zur Öffnung von Natrium-Kanälen und Anionenabstrom vom Extra- in den Intrazellulärraum mit entsprechenden, an der Skalpoberfläche durch Potentialdifferenz detektierbaren Ausgleichsströmen.

2.3.4 Darstellungsmöglichkeiten durch Mittelung von EEG-Epochen

Wenn spezifische Ergeignisse während einer EEG-Ableitung auftreten, können in darauf folgenden Zeitsegmenten reizgebundene Antworten elektroenzephalographisch untersucht werden. Solche reizgebundenen Potentialveränderungen sind jedoch aufgrund von höheramplitudigen EEG-Hintergrundaktivitäten, bestehend aus Spontan-EEG, Verstärker- und Umgebungsrauschen, in einzelnen EEG-Epochen nicht sichtbar. Zur Darstellung von stereotyp ablaufenden Reizantworten nutzt man daher unter Verlust des Echtzeitcharakters, jedoch bei erhaltener Zeitauflösung, die Aufsummierung auf wiederholte Reize folgender EEG-Epochen zu "evozierten Potentialen". Durch diese Technik werden nicht Stimulus-gekoppelte Signale aus dem EEG "herausgemittelt", wodurch das Signal der Reizantwort demaskiert wird. Dabei steigt das Signal-Rausch-Verhältnis proportional zur Wurzel der Anzahl gemittelter Reize, beispielweise bei Verdoppelung der Stimuluszahl ca. um den Faktor 1.4, entsprechend √2 (Altenmüller et al., 1989).

Ein Beispiel für durch Mittelung von Epochen gewonnene Signale, die breite Anwendung in der Neurophysiologie gefunden haben, sind sogenannte evozierte Potentiale.

2.3.5 Evozierte Potentiale

Für die Darstellung evozierter Potentiale werden definierte Stimuli wiederholt appliziert und die Reizantwort durch Mittelung entsprechender EEG-Epochen vom Hintergrundrauschen bereinigt. Evozierte Potentiale werden modalitätsspezifisch für unterschiedliche sensorische Systeme erfasst. So unterscheidet man je nach zugrunde liegendem Stimulusmaterial zwischen somatosensorisch (SEP), akustisch (AEP) und visuell (VEP) evozierten Potentialen, die von Skalp-Regionen über den jeweiligen primären Kortexarealen abgeleitet werden. Auch innerhalb einer Modalität können variable Stimulusarten eingesetzt werden, für somatosensorisch evozierte Potentiale werden jedoch in aller Regel elektrische Reize über gemischten peripheren Nerven appliziert. Üblicherweise wird ein Stimulus einer Reizklasse mit definierter Intensität, Dauer und Frequenz verwendet (Maurer et al., 2005).

2.2.6 Somatosensorisch evozierte Potentiale (SEP)

Ein Vorteil elektrischer Nervenstimulation zur Evozierung somatosensorischer Aktivität ist die Möglichkeit, somatosensorische Reize hochrepetitiv und reproduzierbar applizieren zu können. Neben der Möglichkeit einer einfachen Skalierung des Reizmaterials erlaubt diese Technik eine Synchronisierung afferenter Signale, die über das durch physiologische Reize erreichbare Maß hinausgeht. Dadurch werden auch nach polysynaptischer Verschaltung generierte, zentrale Antwortpotentiale mit hoher Reliabilität dargestellt und sind einer fehlerminimierten Beurteilung zugänglich.

Klinischer Hintergrund der Ableitung von SEP ist die Beurteilung der Integrität des somatosensorischen Systems (Maurer et al., 2005). Das Abweichen von nomaler Latenz und / oder Konfiguration vor allem der primär kortikalen Komponenten kann durch Funktionsstörungen entlang der Propagationsstrecke afferenter Signale entstehen. Hierbei werden axonale- und Myelinisierungsstörungen erfasst, die das lemniskale System betreffen. Synaptisch können Funktionsstörungen im Nucleus cuneatus / gracilis, Nucleus ventralis posterolateralis thalami und der Signaltransmission zu kortikalen Zielzellen zu SEP Veränderungen führen (Bodis-Wollner, 1992).

2.4 Frequenzeigenschaften von EEG- und SEP-Komponenten

Das kontinuierliche EEG ist durch voneinander abgrenzbare, oszillatorische Aktivitäten gekennzeichnet, die zu definierten psychophysiologischen Zuständen korreliert werden

können. Solche EEG-Rhythmen treten hirnlokal oder generalisiert auf und haben einen großen Stellenwert für die Beurteilung kortikaler, und mit den genannten Einschränkungen auch subkortikaler Funktionen. Im Folgenden werden frequenzstabile Oszillationen des kontinuierlichen EEG und die besonderen Frequenzmerkmale von Komponenten somatosensorisch evozierter Potentiale dargestellt.

2.4.1 EEG-Rhythmen

Hirneigene EEG-Rhythmen können als Maß für den momentanen Funktionszustand des zentralen Nervensystems herangezogen werden. Die relativ stabilen und stetigen, näherungsweise sinusoidalen Oberfächenpotentialschwankungen entstehen auf der Grundlage von synchronisierter postsynaptischer Neuronenaktivität des Kortex. Solche Synchronisationen finden bei wachen, entspannten Erwachsenen in definierten Frequenzbereichen statt, unter weitgehender Reizeleminierung (Augen geschlossen, Ruhebedingung) vorwiegend im Alpha- (7.5-13 Hz) und Beta-Band (13-30 Hz) mit spezifischen Maxima über lokalen Hirnregionen. Beispiele für prominente Alpha-Aktivität sind der visuell blockierbare okzipitale Grundrhythmus (Niedermeyer et al., 1989) und der durch motorische Aktivierung unterdrückbare My-Rhythmus über zentralen Hirnregionen (Kuhlmann, 1978). Im Schlaf, während der Hirnreifung, sowie als Ausdruck von Störungen der Hirnaktivität wacher Menschen treten Theta- (3.5-7.5 Hz) und Delta-Rhythmen (1-3.5 Hz) generalisiert (Schlaf, Allgemeinveränderung; vgl. Rechtschaffen und Kales, 1968) oder lokal umschrieben (Funktionsstörung) auf. In der klinischen Diagnostik vorwiegend aus methodischen Gründen kaum bewertete DCnahe Potentialschwankungen (DC-Ströme: <0.1 Hz) können sowohl Ausdruck physiologischer (CNV, Bereitschaftspotential; vgl. Walter et al., 1964; Kornhuber und Deecke 1964) als auch pathologischer Bedingungen (Verletzungsstrom, Spreading Depression) sein (Speckmann und Caspers, 1974; Caspers et al., 1980).

Die Amplituden physiologischer EEG-Rhythmen erreichen Werte von zum Teil über 100 µV. Als Mechanismus der Periodizität von kortikalen Potentialschwankungen wurde erstmals von Moruzzi und Magoun (1949) postuliert, dass aufsteigende Hirnstammefferenzen den Funktionszustand thalamokortikaler Schaltkreise Afferenzund Vigilanz-spezifisch modulieren. Bzgl. des thalamokortikalen Systems an sich wird vermutet. die dass spezifische Ausprägung der Synchronisation von Membranpotentialbewegungen thalamischer Relaiszellen mit kortikalen Zielzellen weitgehend über inhibitorische feed-back-Efferenzen aus dem Nucleus reticularis zu spezifischen, sensorischen Primärkernen des Thalamus gesteuert wird (Steriade et al. 1985). Zur Entkopplung des Kortex von sensorischen Eingangssignalen kommt es in Stadien herabgesetzter Afferenz / Vigilanz, indem thalamische Relaiszellen über träge **IPSP-vermittelte** Hyperpolarisationen zunehmend refraktär für eine übertragungsgenaue Reiztransmission werden (Amzica et al., 1992; Nunez et al., 1992; Steriade et al., 1994; McCormick und Bal, 1997; vgl. Faber und Korn, 1980). Aufgrund Membraneigenschaften bilden Zielzellen spezifischer kortikale unter diesen Netzwerkbedingungen rhythmische Oszillationen ihres Ruhepotentials aus, die zu den oberflächlich detektierbaren Idling-Rhythmen führen (Maquet et al., 1997).

klinischen Gebrauch wird dem EEG unter entspannter Wachheit Im das "desynchronisierte EEG" gegenübergestellt. Mit diesem Begriff werden Aktivierungszustände beschrieben, in denen niederamplitudige EEG-Aktivität des höherfrequenten Beta- und des Gamma-Bereichs (30-70 Hz) an die Stelle der o.g. Ruherhythmen treten. Auf vielfältiger experimenteller Grundlage wird hypothetisiert, dass Gamma-Rhythmen Ausdruck von sich zu aufgabenspezifischer Netzwerkaktiverung synchronisierenden Neuronenverbänden sind (Eckhorn et al., 1988; Gray und Singer 1989). Physiologische EEG-Signale mit Frequenzen über 70 Hz werden in kontinuierlichen Skalp-Ableitungen nicht detektiert. Aus direkten kortikalen Einzelzellableitungen und subkortikalen Ableitungen (Foffani et al., 2003), sowie reizgebundenen Mittelungen von Skalp-EEG Epochen, sind jedoch diverse neuronale Oszillationen höherer Frequenz bekannt, deren genauere Funktionen bislang nicht bekannt sind.

2.4.2 SEP Spektren

Diese "spektrale" Betrachtungsweise des EEG lässt sich auf reizgebundene, gemittelte Signale übertragen. Beispielsweise können in SEP bei hohem Signal-Rausch-Verhältnis höherfrequente, im kontinuierlichen EEG nicht darstellbare Prozesse identifiziert werden. Aufgrund der Kopplung von Reizantworten an einen hypersynchronen Stimulus gilt, dass kortikale Zielneurone des afferenten Signals zeitnah zueinander erregt werden.

Der kortikale SEP-Primärkomplex läuft mit einer Frequenz von ca. 50 Hz ab; mittel- und spätlatenzige SEP-Komponenten sind langsamer als primäre Potentiale. Die Zeitcharakteristik postsynaptisch generierter Prozesse überschneidet sich mit der Dynamik dieser SEP-Komponenten. Das An- und Abklingen postsynaptischer

Potentiale umfasst je nach Art chemisch aktivierter ionotroper Rezeptoren einen Zeitraum von 10 bis 100 Millisekunden (Nicholls et al., 1995; Kandel und Siegelbaum, 2000), oszillatorische Aktivierung und Deaktivierung Calcium-abhängiger, die inhibitorischer Hyperpolarisationen kann sogar wesentlich langsamer verlaufen (Huguenard und Prince, 1994; Swayer et al., 1994; Grabauskas und Bradley, 2003). Insofern sind die Zeitkonstanten von SEP Komponenten durchaus mit postsynaptischen Prozessen auf Einzelzellebene vergleichbar. Postsynaptische Potentiale unterscheiden sich in ihren dynamischen Eigenschaften von Aktionspotentialen, die allenfalls wenige Millisekunden andauern (Lagerlund, 2002a;b). Um axonale Ereignisse zu elektroenzephalographisch erfassbaren Potentialschwankungen aufzusummieren, muss ein hoher Synchronisationsgrad von Generatorneuronen gewährleistet sein. Diese Voraussetzungen scheinen für oszillatorische SEP-Anteile erfüllt, die in rauscharmen Messungen von niederfrequenten Komponenten abgrenzbar sind. Dabei überlagern mit einer Frequenz von 600 Hz 5-10 repetitive und niederamplitudige Mikropotentiale den niederfrequenteren kortikalen Primärkomplex (Abbildung 5). Die Separierung hoch- und niederfrequenter SEP-Anteile ist mit latenzerhaltenden digitalen Filtern möglich, so dass eine isolierte Betrachtung hochfrequenter Burst-SEP erreicht werden kann (Eisen et al., 1984).



Abbildung 5: Nieder- und hochfrequenter SEP Primärkomplex

Mit breitem Bandpass aufgenommenes Medianus-SEP mit hohem Signal-Rausch Verhältnis. Ungefiltert sind einige Einkerbungen auf dem auf- und absteigenden Schenkel der N20 erkennbar. Nach Hochpassfilterung bei 400 Hz kommt die mit niedriger Amplitude überlagernde 600 Hz Komponente separat zur Darstellung.

2.5 Invasive EEG-Ableitungen am Menschen im Kontext der Tiefenhirnstimulation

Thalamische SEP sind aus naheliegenden Gründen am Menschen nicht systematisch untersucht worden. Im Rahmen neurochirurgischer Eingriffe können jedoch Bedingungen entstehen, die subkortikale EEG-Untersuchung ermöglichen.

Eine wichtiges Verfahren, durch welches sich die Möglichkeit der Ableitung von Signalen aus subkortikalen Strukturen ergibt, ist die Tiefenhirnstimulation (Deep Brain Stimulation, DBS) zur Therapie verschiedener Bewegungsstörungen. Durch DBS können diverse Tremorformen, motorische Parkinsonsymptome und dystone Störungen wesentlich abgemildert werden, insbesondere wenn medikamentöse Erfolge nicht oder nicht mehr zu erzielen sind (Hubble et al., 1996; Obeso et al., 1997; Starr et al., 1998; Factor, 1999; Benabid et al., 2000; Gross und Lozano, 2000; Krack et al., 2000; Pillon et al., 2000; Vesper et al., 2002). DBS wirkt über die Abgabe hochfrequenter elektrischer Stimuli innerhalb der jeweiligen Zielkerne, d. h. im ventrolateralen Thalamus (VIM; als Zieregion bei Tremorerkrankungen), Nucleus subthalamicus (STN; als Zielregion bei Morbus Parkinson) und Globus pallidus internus (GPi; als Zielregion bei Dystonien). Der Wirkmechanismus dieser hochfrequenten Stimulation ist bislang spekulativ und wird kontrovers diskutiert. Mögliche Erklärungen sind die Inhibtion krankheitsspezifisch überaktiver Areale, aber auch die Induktion physiologischer Aktivitätsmuster innerhalb abnorm arbeitender kortiko-basaler Netzwerke (Foffani et al., 2003).

Die Patienten, bei denen die im Folgenden dargestellten intrakraniellen Ableitungen erfolgten, unterzogen sich der Implantation von DBS-Elektroden in den VIM aufgrund eines essentiellen Tremors.

2.6 Technik der Implantation von DBS Elektroden

Die Implantation der DBS-Elektroden ist ein zweizeitiger Eingriff. Im ersten Abschnitt werden die Elektroden stereotaktisch implantiert, im zweiten Abschnitt dann die Kabel in das subkutane Gewebe verlegt und an einen Stimulator angeschlossen, welcher ähnlich einem Herzschrittmacher meist in die Subklavikularregion implantiert wird (Alesch, 2005). Die Zugangsplanung der stereotaktischen Implantation erfolgt auf Basis. In der präoperativen Phase anatomischer werden kranielle Magnetresonanztomogramme (MRT) durchgeführt, um entweder Zielkerne mittels geeigneter Sequenzen darzustellen (STN, GPi), oder aber, sofern dies technisch nicht möglich ist (VIM), um die umgebenden Strukturen möglichst genau abzubilden. Dabei werden die Kernspindaten genutzt, um Standarddaten aus neurochirurgischstereotaktischen Atlanten um individuelle Abweichungen korregieren zu können, und gegebenenfalls durch ergänzende Techniken wie die intraoperative Ventrikulographie neurophysiologische Zielpunktcharakterisierung ergänzt. oder die Nach der stereotaktischen Implantation der DBS-Elektroden in das Ziel-Kerngebiet werden die Anschlusskabel häufig während einiger Tage externalisiert. In diesem Intervall, in dem eventuell notwendige Revisionen der Elektrodenlage noch technisch einfach umgesetzt werden können, erfolgt die Überprüfung der klinischen Wirksamkeit des durchgeführten indem die externen Elektrodenkabel an dekonnektierbaren Eingriffs, einen Teststimulator angeschlossen werden. Zudem wird eine postoperative MRT zur Lagekontrolle der Elektroden durchgeführt, die nach Anlage des definitiven Schrittmachers aus Sicherheitsgründen obsolet ist.

Bestätigt sich die korrekte Positionierung der Elektroden, erfolgt der zweite Abschnitt des Eingriffes (Alesch, 2005). Im Intervall zwischen erstem und zweitem Eingriff können direkte neurophysiologische Ableitungen von den implantierten Elektroden erfolgen (vgl. z. B. Marsden et al., 2000; Foffani et al., 2003; Kühn et al., 2004).

2.7 Verwendung von Stimulationselektroden zur Ableitung

Die Position und die Eigenschaften von DBS-Elektroden ermöglichen eine direkte EEG-Ableitung aus der Implantationsregion. In dieser Arbeit erfolgten die Ableitungen von Elektroden im Zielgebiet des Nucleus ventralis intermedius (VIM) im ventrolateralen Thalamus, in den stets das Elektrodenmodell Medtronic-Modell 3387[®] implantiert wurde. Diese Elektrode besteht aus 4 niedrigohmigen Ringkontakten mit einer Breite von jeweils 1.5 mm im Abstand von jeweils 1.5 mm zueinander, von denen einzeln EEG-Signale abgeleitet werden können (Abbildung 6).



Abbildung 6: Thalamische SEP-Ableitung von einer DBS Elektrode

Exemplarische bipolare SEP-Ableitung von einer thalamischen DBS-Elektrode. Das gemessene Signal wurde bei einer Eckfrequenz von 400Hz tief- und hochpassgefiltert.

3. Patienten und Methoden

3.1 Patienten

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Messungen bei 10 Patienten durchgeführt. Bei allen Patienten bestand wegen eines therapieresistenten essentiellen Tremors die Indikation zur bilateralen, thalamischen tiefen Hirnstimulation des VIM (vgl. Schuurmann, 2000). Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 63,5 Jahre, die mittlere Erkrankungsdauer betrug 11,5 Jahre. Alle waren nach dem Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971) Rechtshänder und gemäß Mini-Mental-Status (MMS) kognitiv unbeeinträchtigt (MMS: 28,8 ±1,1 von 30 Punkten; Cutoff für die Annahme einer Demenz liegt bei 23; Fillenbaum et al., 1990); sie hatten keine sensorischen Defizite und in den Voruntersuchungen unauffällige Magnetresonanztomogramme.

Alle Patienten wurden ausführlich über die geplanten Versuche informiert und erklärten sich mit der Teilnahme an den Versuchen einverstanden. Seitens der Ethikkommission lag ein positives Votum zum Versuchsprotokoll vor (ek.181-9.1b/kmo).

Die Patienten wurden vor Beginn der Versuche darüber in Kenntnis gesetzt, dass sie die Versuchsreihen jederzeit ohne Angabe von Gründen vorzeitig beenden konnten. Die Versuche wurden $4,3 \pm 0,5$ Tage nach der Implantation der Elektroden durchgeführt. Die Messungen erfolgten in aufrecht sitzender Position in ruhiger Atmosphäre. Die Patienten wurden instruiert, während der Messung eine möglichst entspannte Position beizubehalten und wach zu bleiben (Patientenübersicht in Tabelle 1).

Patient	Alter	Geschlecht	Diagnose	Erkrankungsdauer
M.R.	36	m	Essentieller Tremor	15 Jahre
D.A.	46	m	Essentieller Tremor	20 Jahre
0.S.	71	w	Essentieller Tremor	15 Jahre
H.W.	73	m	Essentieller Tremor	11 Jahre
H.Z.	69	m	Essentieller Tremor	6 Jahre
K-G.L.	64	m	Essentieller Tremor	10 Jahre
H.Z.	74	m	Essentieller Tremor	10 Jahre
C.M.	59	w	Essentieller Tremor	15 Jahre
F.T.	63	w	Essentieller Tremor	1 Jahr
H.K.	80	W	Essentieller Tremor	12 Jahre

Tabelle 1: Übersicht über die untersuchten Patienten

Komplette, qualitativ hochwertige Datensätze von allen weiß hinterlegten Patienten.

Drei Patienten brachen das Experiment vorzeitig ab (C.M., F.T., H.K.), bei dem Patienten H.Z. konnten die Daten wegen massiver technischer Artefakte nicht ausgewertet werden, so dass komplette Datensätze von sechs Patienten, also aus 12 Thalami / von 12 Hemisphären augewertet werden konnten. Diesbezüglich ist anzumerken, dass es sich um unmittelbar postoperativ durchgeführte Messungen handelte und die Versuche mit einem zeitlichen Aufwand von etwa vier Stunden einhergingen (Applikation der Skalp-EEG Elektroden an frisch Kopf-operierten Patienten: ca. 45 Minuten; Positionierung der Reizelektrode mit Bestimmung der sensiblen Schwelle nach jedem SEP: ca. 60 Minuten; 14 Stimulationssequenzen pro Patient mit einer primären Messzeit von ca. 70 Minuten; Pausen zwischen SEP / Verbandwechsel / Nachbereitung: ca. 60 Minuten).

3.2 Methoden

3.2.1 Datenaufnahme

Die Datenaufzeichnung erfolgte mit einem Neuroscan®-System (SYNAMPS® - 5083). Alle Daten wurden mit einer Abtastrate von 10 kHz kontinuierlich aufgenommen (untere Grenzfrequenz 0,05 Hz, kein Tiefpassfilter, Scan 4.2. - Software®). Alle Impedanzen Iagen bei allen Untersuchungen an allen Skalpelektrodenpositionen unter 5 k Ω . Impedanzmessungen über die DBS-Elektroden wurden aus Sicherheitsgründen nicht vorgenommen.

3.2.2 Verwendete Ableitungen

3.2.3 Skalpableitungen

Es wurden Oberflächenableitungen von 12 EEG Positionen am Skalp gemäß dem internationalen 10-20 System aufgezeichnet (F3, F4, C3, C4, CP3, CPz, CP4, CP5, CP6, P3, Pz, P4) (Abbildung 7). Die Referenzierung erfolgte gegen FPz. Diese Elektrodenanordnung wurde gewählt um die physiologische räumliche Verteilung der abgeleiteten SEP individuell nachweisen zu können. Eine höhere Anzahl von Skalpelektroden war bei unmittelbar kopfoperierten Patienten mit multiplen frischen Wunden (von bilateralen Trepanationslöchern, den Befestigungspunkten des Stereotaxierahmens und den Ausleitungspunkten der Elektrodenkabel) nicht möglich. Medianus SEP bilden sich typischerweise in parieto-frontalen bipolaren Abgriffen (P3-F3, P4-F4) kontralateral zur Stimulation optimal ab (Allison et al., 1992; Maugiere et al., 1997; Schubert et al., 2006). Die in diesem Versuch erfassten Multikanalableitungen

dienten dazu, das physiologische und somit erwartete SEP Muster mit maximalen Amplituden früher SEP-Komponenten in den genannten Abgriffen individuell zu verifizieren. Sofern dies für P3-F3 bzw. P4-F4 bestätigt werden konnte, wurden die Daten aus diesen EEG-Kanälen zur weiteren Analyse herangezogen. Einen Überblick über die verwendeten Skalpelektroden liefert Abbildung 7.

Abbildung 7: Übersicht der verwendeten Skalpelektroden



Ableitungen erfolgten von den rot markierten Positionen im 10-20 System (Jasper, 1958)

3.2.4 Thalamische Ableitungen: Anatomische Lokalisation der DBS-Elektroden

Alle im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Patienten wurden in der Klinik für Neurochirurgie der Charité am Campus Virchow operiert. Die allgemeinen Grundlagen zur Implantation sind im Abschnitt 2.6 beschrieben.

Die anatomische Ziellokalisation der Elektroden wurde in der präoperativen Planung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt und durch eine intraoperative Ventrikulographie ergänzt. Dadurch wurden die individuellen Höhen der Thalami sowie die Distanzen zwischen anteriorer und posteriorer Comissur, die sog. AC-PC-Linie, bestimmt (thalamische Höhe: $15 \pm 1,1$ mm, AC-PC: $25,1 \pm 0,8$ mm). Diese Faktoren gingen in die Operationsplanung als Korrekturfaktoren für individuelle Abweichungen von den Standardkoordinaten aus dem verwendeten stereotaktischen Hirn-Atlas ein (Schaltenbrand und Wahren, 1977).

Zur Platzierung der Elektroden wurden die berechneten VIM Positionen mit dem stereotaktischen Hirn-Atlas auf die Verbindungslinie zwischen der Comissura anterior und Comissura posterior (AC-PC Linie) bezogen.

Die Koordinaten für den am weitesten caudal gelegenen Kontakt der linken/rechten Elektrode ausgedrückt als (i) Lateralität zu AC-PC, (ii) sagittaler Entfernung zur mittleren Comissur (MC) (negative Werte bezeichnen eine Position posterior der der mittleren Komissur), und (iii) der vertikalen Distanz zur AC-PC (negative Werte bezeichnen eine Position kaudal der AC-PC Linie) waren: (i) 14,8 ± 0,5 mm / 14,6 ± 0,5 mm, (ii) -5,3 ± 0,4 mm / -5,4 ± 0,4 mm und (iii) -0,1 ± 0,5 mm / -0,3 ± 0,7 mm.

3.2.5 Aufbau der verwendeten Medtronic Elektrode 3387

Wie im Abschnitt 2.6 beschrieben, besteht die verwendete DBS-Elektrode aus vier 1,5 mm hohen Ringkontakten, welche jeweils in Abständen von 1,5 mm bezogen auf die Längsausrichtung der Elektrode angebracht sind. Es wurden von jeder Elektrode zwei bipolare Kanäle abgeleitet. Der tiefste (0) und der benachbarte (1) Elektrodenkontakt wurde gegen den am höchsten gelegenen (3) Elektrodenkontakt referenziert, im Folgenden als Kanäle "0-3" und "1-3" bezeichnet, durch die ein lokaler Raum von 7,5 mm bzw. von 4,5 mm zwischen den jeweiligen Kontakten abgegriffen wurde. Durch Subtraktion des Kanals 1-3 von 0-3 konnte das residuelle Signal (0-1), das den unteren Elektrodenabschnitt repräsentiert, abgebildet werden.

Abbildung 8 stellt den Aufbau der Elektrode und die Elektrodenabgriffe dar.

Abbildung 8: Aufbau der DBS-Elektrode "Medtronic 3387"



Schematische Darstellung der verwendeten Eletrode "Medtronic 3387" und der Verschaltung der einzelnen Kontakte.



Abbildung 9: Schematische Übersicht der simultanen Datenaufzeichnung

Simultane Aufzeichnung der thalamischen und kortikalen Signale.

Bei jedem Patienten wurden SEP sowohl von den bipolaren Elektroden im linken und rechten VIM als auch von Skalpelektroden abgeleitet.

3.3 Stimulation / Versuchsdurchführung

Somatosensorische Stimuli wurden über eine Zweipunktelektrode (Kathode proximal) unmittelbar proximal des Handgelenkes über dem Längsverlauf des Nervus medianus appliziert. Bei der Positionierung der Elektrode wurden ein maximaler Wahrnehmungseffekt und eine maximale motorische Antwort der Thenarmuskulatur bei möglichst geringer Stimulationsintensität angestrebt. An der so bestimmten Position wurde die Elektrode mit einem zirkulären Verband fixiert. Die Patienten legten ihre Unterarme während des Versuches in supinierter Position auf den gepolsterten Unterarmstützen des EEG-Stuhls ab.

Die sensible Schwelle wurde in allen Fällen nach der "Method of Limits" bestimmt. Zum Erreichen der sensiblen Schwelle wurde die Stimulationsintensität in 0,2 mA Schritten titriert. Als sensible Schwelle wurde die Stimulationsintensität gewählt, an der noch eine minimale Wahrnehmung der Stimulation vorlag, die bei Verwendung der nächstgeringeren Stimulationsstärke verschwand. Es war zudem gefordert, dass dieser Schwelleneffekt über mindestens 500 Stimuli über- und unterschwellig stabil 500 seriellen Einzelreizen wurden nachzuweisen war (jenseits von keine Habituationseffekte im Sinne einer Verschiebung der sensiblen Schwelle beobachtet). Vor jeder SEP Messung wurde die sensible Schwelle erneut bestimmt. Die Reihenfolge, in der die verschiedenen Reizintensitäten appliziert wurden, wurde für jeden Patienten vor Versuchsbeginn randomisiert, um Trendeffekte zum Beispiel auf der Grundlage von und Aufmerksamkeitsschwankungen systematischen Vigilanz während des Experimentes zu vermeiden. In Abhängigkeit der jeweiligen sensiblen Schwelle (SS) wurden folgende Stimulationsintensitäten gewählt: 1,5 x SS; 1,0 x SS; 0,9 x SS; 0,8 x SS; 0,7 x SS und 0,5 x SS. Ergänzt wurden die Messungen zudem durch die Stimulationsstärke an der eine beginnende motorische Antwort an der von Nervus medianus Ästen innervierten Thenarmuskulatur zu beobachten war. Diese Stimulationsintensität wurde entsprechend bezeichnet als "Motorische Schwelle (MS)". Pro Stimulationsintensität wurden 1000 Medianusreize (Rechteckimpulse von 0,1 ms Impulsdauer) mit einer Frequenz von 4 Hz appliziert, entsprechend insgesamt 14 SEP pro Patient (7 x 1000 Stimuli pro Stimulationsseite). Um die Konstanz der Sub- bzw. Supraliminalität während des Versuches zu kontrollieren, mussten die Patienten nach jeder Messung abschließend beurteilen, ob die applizierte Reizserie zu einer Wahrnehmung geführt hatte. Zusätzlich sollten die Patienten während der Messreihe

anzeigen, ob subliminale Reize intermittierend wahrgenommen wurden.

3.4 Datenauswertung

Alle Daten wurden als kontinuierliches EEG (Samplingrate 10 kHz) aufgezeichnet. Offline erfolgte eine Segmentierung des EEG Datensatzes in Epochen von 0 bis 250 ms post-Stimulus. Dieser Datensatz wurde im Hinblick auf technische und biologische Artefakte inspiziert. Epochen, in denen technische oder biologische Artefakte vorlagen, wurden nicht in die Mittelung der Daten einbezogen, die über das gesamte post-Stimulus Intervall von 250ms erfolgte.

Eine Filterung der SEP Daten erfolgte bei einer Eckfrequenz von 400 Hz (24 db Dämpfung), um nieder- von hochfrequenten Signalen zu differenzieren.

Zur Datenanalyse erfolgte zunächst eine orientierende Analyse: das voll ausgebildete und individuell typische Komponentenmuster wurde in den SEP identifiziert, die durch die maximalen Stimulationen (MS / 1,5-fache sensible Schwelle) evoziert wurden. Alle nachgewiesenen Komponenten wurden bis zu den Stimulationsintensitäten rückverfolgt, an denen sie noch mit minimaler Amplitude nachweisbar, unterhalb derer sie jedoch nicht mehr vom Hintergrundrauschen zu differenzieren waren.

Um einen chronometrischen Überblick über das Auftreten einzelner Komponenten in Abhängigkeit der Stimulationsintensität zu erhalten, wurden die Ergebnisse nach folgenden Zeitsegmenten, bezogen auf die Stimulus-Präsentation geordnet: 0-25 / 25-50 / 50-75 / 75-100 / 100-150 / 150-200 / 200-250 Millisekunden (die Dauer der drei letzten Intervalle wurde länger gewählt, da in diesem Bereich nur noch irreguläre Komponenten mit breiter Aktivierung auftraten). Errechnet wurde die durchschnittliche Anzahl von Thalamus- und Skalpkomponenten pro Zeitsegment, ausgedrückt als die Gesamtzahl der identifizierten kontralateralen Komponenten geteilt durch die Anzahl an Hemisphären (Skalp-SEP) / Thalami (im VIM abgeleitete SEP), von denen sie abgeleitet wurden.

Da es sich bei dieser orientierenden Methode um eine fehleranfällige, da letztendlich auf subjektiven Kritierien beruhende Analyse von interindividuell, insbesondere in späten Intervallen variablen SEP handelt, wurde zusätzlich eine quantitativ statistische Datenanalyse durchgeführt.

3.5 Grundlagen der statistischen Analyse

Prinzip der statistischen Auswertung war die Bestimmung von Amplitudenmittelwerten über sequentielle Intervalle pro Stimulationsintensität und Proband in rektifizierten SEP-Daten. Diese Bestimmung erfolgte bezogen auf eine Baseline im aktivitätsfreien Post-Stimulusintervall von 5-10 ms. Die Rektifizierung diente der Abbildung tatsächlicher Aktivierungen (die sich im SEP als negative oder positive Potentiale widerspiegeln), zumal interindividuell zu verschiedenen Zeiten auftretende negative und positive Komponenten in Originaldaten in jeder summativen Betrachtung zu einer artifiziellen Verminderung von Aktivitätsindices führen.

Als Index für den Aktivierungsverlauf wurden die mittleren Amplituden innerhalb sequentieller 25-ms-Intervalle über das gesamte Post-Stimulusintervall und für jede Stimulationsintensität berechnet. Diese Segmentlänge wurde gewählt, weil zum einen die primär thalamischen und kortikalen Komponenten in Medianus SEP innerhalb von 25 ms ablaufen, so dass primäre von post-primären Reizantworten differenziert werden können, und zum anderen 25-ms-Schritte hinreichend dynamische Information bei ausreichender Datenstabilität gewährleisten.

Lediglich der erste Mittelwert wurde hiervon abweichend im Intervall von 15-25 ms bestimmt, da in früheren Segmenten Stimulationsartefakt und Baseline lagen.

Da Aussagen zur Relation von Amplituden in Bezug auf ihre maximale Ausprägung getroffen werden sollten (nicht zu absoluten Amplituden), wurden die pro Proband und Intervall ermittelten Amplitudenwerte an der motorischen Schwelle auf den Wert 1 normiert und die in den weiteren Stimulationsintensitäten bestimmten Amplituden als Relativwerte hierzu ausgedrückt. Die weitere statistische Analyse erfolgte für niederfrequente SEP über das gesamte Post-Stimulusintervall; für hochfrequente SEP (>400 Hz) erfolgte diese Analyse primär im ersten Zeitintervall von 15-25 ms, da diese Antwortklasse in keinem anderen Zeitsegment nachweisbar ist (Gobbelé et al., 1998, 1999, Klostermann et al. 1999, 2002).

Für die statistische Hauptanalyse der SEP unterhalb von 400 Hz wurde eine Dreiwege-ANOVA mit den Testfaktoren *Zeitintervall* (10 Intervalle: 15-25 / 25-50 / 50-75 / 75-100 / 100-150 / 150-200 / 200-250 ms post-Stimulus) *Stimulationsintensität* (7 Intensitäten: 0,5 x SS / 0,7 x SS / 0,8 x SS / 0,9 x SS / 1,0 x SS / MS) und *Aufzeichnungsebene* (2 Ebenen: Skalp / Thalamus) durchgeführt. Wenn die entsprechenden Faktoren signifikant waren, wurden post-hoc t-Tests (gepaart, zweiseitig) durchgeführt. Sofern der Faktor *Stimulationsintensität* nachgewiesen werden konnte, wurde in post-hoc tTests nach dem ersten signifikanten Amplitudenzuwachs über zwei aufeinanderfolgende Stimulationsintensitäten gesucht, dem auch bei weiter steigenden Stimulationsintensitäten eine Zunahme der Aktivierung folgte.

Zusätzliche Analysen wurden bzgl. der Lokalität der Generierung thalamisch abgeleiteter SEP-Komponenten durchgeführt, da über DBS-Elektroden durchaus kortikal generierte Fernfeldaktivität erfasst werden könnte. Hierzu wurden ipsi- versus kontralaterale SEP-Gradienten auf Skalp- versus thalamischer Ebene bestimmt. Die dem zugrunde liegende Vorstellung war, dass im Falle kortikal generierter die Fernfeldaktivität in VIM-Ableitungen interhemispheriellen thalamischen Signalgradienten nicht größer sein sollten als auf Skalpebene, da sich entfernt generierte SEP Signale ohne wesentlichen Unterschied in die mittelliniennahen (max. 3 cm Abstand) rechts- wie auch linkshemisphärischen Ableitungen von DBS Elektroden projizieren würden. Andererseits sollten in Skalpableitungen deutlichere Interhemisphärendifferenzen aufgrund der relativen Nähe der Signalgeneratoren zum Ableitort nachweisbar sein.

4. Ergebnisse

Zur Auswertung kamen 168 SEPs (14 Stimulationen am linken und rechten N. Medianus / komplette Datensätze von 6 Patienten / 84 thalamische und 84 Skalp-SEP). Erwartungsgemäß wurde bei allen Probanden reizbezogene Aktivität optimal in parieto-frontalen Abgriffen abgebildet, so dass für die Auswertungen der Skalp-SEP konsistent die Kanäle P3-F3 / P4-F4 herangezogen wurden. Die dem zugrunde liegende zentroparietale Aktivitätsverteilung nach Medianusstimulation ist in Abbildung 10 im Grand-Average über alle Skalp-SEP dargestellt.





Überblick über kortikale SEP im Grand average über alle verwendeten Skalp-Elektroden (nach kontraund ipsilateraler Stimulation, Daten rektifiziert).

4.1 Deskriptive Analyse

Thalamische SEP Signale wurden stets im Abgriff 0-3 (7,5 mm Abgriffsbreite) analysiert. Hintergrund dessen war, dass die Signale aus dem Kanal 1-3 (4,5 mm Abgriffsbreite) wie auch das residuelle Signal [(0-3) - (1-3)] (3 mm weit) keine zusätzliche Information beinhalteten, sondern die in 0-3 aufgenommenen SEPs lediglich mit etwa 60% bzw. 40% der dort sichtbaren Amplitudenwerte abbildeten. Da darüber hinaus keine lokalen Feldverteilungsphänomene entlang der Elektroden zu beobachten waren (Phasenumkehr etc.), erbrachte die Beurteilung in weiteren thalamischen Abgriffen keine Vorteile (vgl. Klostermann et al., 1999, 2002, 2003). Die Peaklatenzen der primären thalamischen Komponente (nach Stimulation an der motorischen Schwelle) lag bei 18,8 ± 1,2 ms und somit etwa 3 ms vor der Latenz der

primären kortikalen Komponente ,N20', die in diesem Patientenkollektiv bei 22 \pm 1,9 ms gipfelte. Dieser Latenzunterschied war signifikant (p<.01; zweiseitiger, gepaarter t-Test) und entspricht zuvor berichteten thalamo-kortikalen Konduktionszeiten (Klostermann et al., 1999).

Im Mittel wurde die sensible Schwelle bei Stimulationsintensitäten von 3,6 \pm 1 mA erreicht. Individuell waren die vor jeder SEP Messung erneut bestimmten Schwellenwerte stabil. Wenn man die nach jeweilig neu ermittelter sensibler Schwelle (SS) benutzten Intensitäten als Prozentsatz derjenigen Stimulationsintensität ausdrückt, die für die Messung bei 1-facher SS ermittelt wurde, ergaben sich folgende Mittelwerte und Standardabweichungen: 50 \pm 2% (für Stimulation bei 0,5-facher SS), 70 \pm 2% (für Stimulation bei 0,7-facher SS), 80 \pm 3% (für Stimulation bei 0,8-facher SS), 90 \pm 1%, (für Stimulation bei 0,9-facher SS), 151 \pm 3% (für Stimulation bei 1,5-facher SS). Der entsprechende Prozentsatz in Bezug auf die Stimulationsintensitäten zur Auslösung der motorischen Schwelle lag bei 218 \pm 26%.

Im Durchschnitt konnten an der motorischen Schwelle sowohl auf thalamischer- als auch auf Skalpebene sieben Komponenten innerhalb des post-Stimulus Intervalls identifiziert werden. Interindividuell war lediglich das Auftreten und Polaritätsmuster der primären thalamischen bzw. kortikalen Komponente stabil. Die post-primären SEP-Komponenten waren auf beiden Ableitebenen zwischen den einzelnen Probanden heterogen, intraindividuell jedoch über die verschiedenen Stimulationsintensitäten relativ stabil.

Die visuelle SEP-Analyse legte nahe, dass die Rekrutierung von Aktivierungen in

späten Zeitsegmenten des post-Stimulusintervalls höhere Reizintensitäten voraussetzte. Bei Stimulationsintensitäten oberhalb der sensiblen Schwelle wurden Komponenten bis zu 200 ms post-Stimulus detektiert; bei Stimulation an der sensiblen Schwelle waren Komponenten nur noch bis 150 ms post-Stimulus identifizierbar. Komponenten innerhalb der ersten 100 ms schienen mit minimalen Amplituden auch unter Stimulation mit Intensitäten entsprechend 0,9 x SS vorhanden. Nur in thalamischen Ableitungen schienen bei einigen Patienten frühe SEP Komponenten selbst bei Verwendung einer Stimulationsintensität entsprechend 0,8 x SS identifizierbar (siehe Tabelle 2).

	0 - 25 ms	25- 50 ms	50 - 75 ms	75 - 100 ms	100-150 ms	150-200 ms	200-250 ms
1,0 x MS	1,6 1,2	1,2 2,3	1,2 0,7	1,2 0,7	1,1 1,1	0,7 1,0	- -
1,5 x SS	1,6 1,2	1,2 2,3	1,2 0,7	1,2 0,7	1,1 0,9	0,7 1,0	- -
1,0 x SS	1,4 0,7	1,0 1,9	0,9 0,5	1,0 0,4	0,6 0,5	- -	- -
0,9 x SS	1,3 0,4	0,8 1,2	0,7 0,3	0,8 -	- -	- -	- -
0,8 x SS	0,8 -	0,7 -	0,3 -	0,3 -	- -	- -	- -
0,7 x SS	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -
0,5 x SS	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -

 Tabelle 2:
 Darstellung der visuell identifizierten SEP Komponenten <400 Hz und deren zeitliche Verteilung</th>

Rekrutierung der SEP<400 Hz in thalamischen und kortikalen Ableitungen. Die Tabelle zeigt das Auftreten von (visuell identifizierten) thalamischen (jeweils links) und kortikalen (jeweils rechts) SEP pro Stimulationsintensität und Zeitintervall. In jedem Intervall wurde die Anzahl der Komponenten, welche in allen linken und rechten VIM Ableitungen und parieto-frontalen kortikalen Ableitungen identifiziert wurden, durch die Anzahl der Thalami / Hemisphären aus denen sie abgeleitet wurden geteilt. Der daraus resultierende Mittelwert gibt einen orientierenden Überblick über die Häufigkeit von SEP bezogen auf die sensible Schwelle (SS) pro Messintervall.

Bei Stimulationsintensitäten unterhalb von 80% der sensiblen Schwelle konnte keine Aktivierung mehr nachgewiesen werden. Die obigen Ausführungen beziehen sich auf niederfrequente SEP (<400 Hz). Hochfrequenz-SEP (>400 Hz) konnten nur in thalamischen Ableitungen und nur nach Verwendung von Stimulationsintensitäten oberhalb der sensiblen Schwelle nachgewiesen werden (siehe Abbildung 11 und 12).

Zur Übersicht seien im Folgenden ein repräsentativer individueller Datensatz (Abbildung 11) sowie die Mittelung über die rektifizierten SEP Daten aller Patienten dargestellt (Abbildung 12).



Abbildung 11: Übersicht über einen individuellen Datensatz

Individueller SEP Datensatz nach kontralateraler Stimulation.

Beispiel der intensitätsabhängigen Rekrutierung von thalamischen (links) und kortikalen (rechts) SEP von 50 % der sensiblen Schwelle (SS) bis zur Motorischen Schwelle (MT). Sowohl in den thalamischen, als auch in den kortikalen Ableitungen scheint auch unterhalb der sensiblen Schwelle niedrig frequente Aktivität enthalten. Dies war jedoch nur in thalamischen Ableitungen statistisch signifikant nachweisbar.





SEP-Mittelung über alle Patienten

Der Average der rektifizierten SEP über alle Probanden zeigt, dass SEP < 400 Hz bis zu Stimulationsintensitäten unterhalb der sensiblen Schwelle rückverfolgt werden können, während Hochfrequenz-SEP nur in thalamischen Ableitungen (links) oberhalb der sensiblen Schwelle nachgewiesen werden können.

4.2 Statistische Analyse

In der 3-Wege ANOVA für SEP < 400 Hz wurden als Faktoren der SEP-Amplitude das *Zeitintervall* (F [9, 198] = 12.36, p< 0,0001) und die *Stimulationsintensität* (F [6, 132] = 47.08, p< 0,0001) identifiziert. *Aufzeichnungsebene* war ein Kofaktor, der mit den o. g. Faktoren interagierte (Dreifach-Interaktion *Aufzeichnungsebene* x *Zeitintervall* x *Stimulationsintensität*: (F [54, 1188] = 1.56, p<0,01).

Auf dieser Grundlage wurden post-hoc t-Tests durchgeführt, in denen die SEP Amplituden (für jedes Zeitintervall) zwischen den Stimulationsintensitäten verglichen wurden.

In Tabelle 3 und 4 sind die ersten signifikanten Amplitudenzuwächse über zwei aufeinanderfolgende Stimulationsintensitäten hervorgehoben, denen auch bei weiter steigenden Stimulationsintensitäten eine Amplitudenzunahme folgte.

	0-25	25-50	50-75	75-100	100-125	125-150	150-175	175-200	200-225	225-250
MS	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1.5xSS	0.61	0.74	0.76	0.97	0.95**	0.99*	1.22	1.14	1	1.3
SS	0.09	0.26	0.39	0.32**	0.2	0.26	0.43*	0.75*	0.54	0.6
0.9xSS	0.07*	0.2**	0.24*	0.2	0.15	0.29	0.31	0.56	0.53	0.89
0.8xSS	0.04	0.1	0.15	0.13	0.14	0.22	0.3	0.41	0.48	0.7
0.7xSS	0.05	0.08	0.17	0.19	0.1	0.22	0.34	0.53	0.53	0.78
0.5xSS	0.05	0.08	0.18	0.18	0.13	0.32	0.37	0.56	0.6	0.72

Tabelle 3:Rekrutierung der thalamischen SEP < 400 Hz in sequentiellen</th>Zeitintervallen über alle Stimulationsintensitäten

Amplitudenveränderungen der thalamischen SEP in Abhängigkeit der Stimulationsintensität. Die durchschnittlichen Amplituden der thalamischen SEP sind in sequentiellen Zeitintervallen dargestellt. Sie sind jeweils in Relation auf das SEP an der motorischen Schwelle (normiert auf 1) angegeben. Mit den grau hinterlegten Feldern sind die SEP markiert, die erstmals signifikant höheramplitudig waren als das ,benachbarte' SEP (nach Stimulation mit der nächst niedrigeren Stimulationsintensität), gefolgt von einem weiteren intensitätsbezogenen Amplitudenzuwachs (*p< 0.05 / ** p< 0.01).

	0-25	25-50	50-75	75-100	100-125	125-150	150-175	175-200	200-225	225-250
MS	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1.5xSS	0.8**	0.9	0.9	0.75**	1.32	0.86	0.49	0.73	1.43	1.39
SS	0.33	0.5**	0.44	0.3	0.62	0.51	0.65	0.72	0.85	1.18
0.9xSS	0.5	0.3	0.35*	0.24	0.63	0.43	0.53	0.68	0.76	1.36
0.8xSS	0.25	0.22	0.18	0.18	0.35	0.32	0.38	0.58	0.74	1.23
0.7xSS	0.37	0.27	0.16	0.25	0.4	0.59	0.44	0.6	0.68	1.02
0.5xSS	0.32	0.27	0.19	0.15	0.38	0.38	0.38	0.49	0.65	0.96

Tabelle 4:RekrutierungderkortikalenSEP< 400</th>HzinsequentiellenZeitintervallen über alle Stimulationsintensitäten

Amplitudenveränderungen der kortikalen SEP in Abhängigkeit der Stimulationsintensität. Die durchschnittlichen Amplituden der kortikalen SEP sind in sequentiellen Zeitintervallen dargestellt. Sie sind jeweils in Relation auf das SEP an der motorischen Schwelle (normiert auf 1) angegeben. Mit den grau hinterlegten Feldern sind die SEP markiert, die erstmals signifikant höheramplitudig waren als das ,benachbarte' SEP (nach Stimulation mit der nächst niedrigeren Stimulationsintensität), gefolgt von einem weiteren intensitätsbezogenen Amplitudenzuwachs (*p< 0.05 / ** p< 0.01).

Zusammenfassend trat in den frühen thalamischen Ableitungen (innerhalb der ersten 75 ms) stimulusgebundene Aktivierung bereits bei Reizintensitäten entsprechend 90% der SS auf. In den kortikalen Ableitungen konnten solche Aktivierungen in den frühen Segmenten nicht konsistent nachgewiesen werden (lediglich im post-Stimulusintervall von 50-75 ms suggerierte das Testergebnis eine Aktivierung bei Verwendung einer Stimulationsintensität entsprechend 90% der sensiblen Schwelle).

Hochfrequenz-SEP (>400 Hz) wurden nur in thalamischen Ableitungen und bei Verwendung von Stimulationsintensitäten entsprechend 150% der sensiblen bzw. der motorischen Schwelle nachgewiesen (jeweils statistisch signifikant mit p-Werten unter 0,01 bezogen auf die nächst niedrigere Stimulationsintensität).

In Bezug auf die Lokalitätsanalyse thalamischer SEP ergaben sich innerhalb des Post-Stimulusintervalls von 150 ms steile Gradienten zwischen kontra- und ispilateralen Amplitudenwerten. Auf Skalpebene waren alle Interhemisphärengradienten (in allen Ableitungen, in allen Zeitsegmenten) kleiner als die entsprechenden thalamischen Gradienten. Dieser Unterschied wird in Tabelle 5 (und Abbildung 13) exemplarisch für den Vergleich der thalamischen und parieto-frontalen (P3-F3 / P4-F4) Gradienten dargestellt (kein von anderen korrespondierenden Skalp-Elektroden ermittelter Interhemispherengradient übersteigt das Niveau der Gradienten aus den parietofrontalen Ableitungen signifikant).

Tabelle 5:Gradienten kortikaler und thalamischer SEP <400 Hz in sequentiellen</th>Zeitintervallen

	10-25	25-50	50-75	75-100	100-125	125-150	150-175	175-200	200-225	225-250
Thalamus	13.9±10	8.6±6.4	5.8±5.6	8.4±11.3	9.1±15.1	8±13	3.5±3.7	3.8±5	3.3±4.2	1.8±1.7
Skalp	3.3±3.4**	2.4±1**	2.3±0.9*	2.1±0.7*	2.4±2	1.8±0.7	2.2±1.1	1.4±0.4	1.6±0.8	1.4±1.8

Kontra-zu-ipsilaterale Gradienten der Signalamplituden thalamischer und kortikaler SEP <400 Hz (pro Zeitintervall, spezifiziert durch die Zeitangabe als "Millisekunden post-Stimulus' in der ersten Zeile). Die Gradienten sind während der ersten 100 ms im Thalamus signifikant größer als am Skalp (*p< 0.05 / ** p< 0.01).

Abbildung 13: Vergleich der ipsi- und kontralateralen SEP-Amplituden



Darstellung der SEP bei Stimulation an der motorischen Schwelle, abgeleitet ipsi- und kontralateral zur Stimulationsseite (Grand-Average der rektifizierten SEP über alle Patienten).

5. Diskussion

In Ableitungen aus dem ventrolateralen Thalamus werden nach Stimulation des N. medianus auch Aktivierungen die verwendete dann sichtbar. wenn Stimulationsintensität unterhalb der subjektiven Wahrnehmungsschwelle lag. Entsprechende SEP wurden innerhalb der ersten 75 ms post-Stimulus nachgewiesen. In späteren Zeitsegmenten wurde nur dann Aktivität detektiert, wenn die Stimulation subjektiv wahrgenommen wurde.

5.1 Ursprung thalamischer SEP

Die aus dem ventralen Intermediärkern (VIM) abgeleiteten Signale sind bis zu einer Post-Stimuluslatenz von 150 ms aller Wahrscheinlichkeit nach thalamischen Ursprungs (Hanajima et al., 2004 a, b). Dies verdient besondere Darstellung, da nicht zwangsläufig davon ausgegangen werden kann, dass im VIM abgeleitete SEP Nahfeldaktivität reflektieren.

Der VIM bezieht – abgesehen von einer schmalen Übergangszone zum dorsal gelegenen VPL – selbst keine direkten somatosensorischen Afferenzen (Ohye et al., 1997). Daher ist prinzipiell zu erwarten, dass VIM-abgeleitete SEP-Komponenten allenfalls in nah gelegenen Kernregionen generiert werden. Zwar wurde für die primäre nieder- und hochfrequente Komponente mit einer Gipfellatenz von etwas unter 20 ms (ca. 3-4 ms vor der primär kortikalen N20 in Skalp-Medianus-SEP) über spezifische Gradienten- und Phasenmuster entlang des Elektrodentrajekts ein Ursprung im somatosensorischen Relaiskern (VPI) demonstriert (Katayama und Tsubokawa, 1987; Macchi und Jones, 1997; Klostermann et al., 2002, 2003; Hanajima et al., 2004 a, b). Für sämtliche späteren SEP-Anteile liegen jedoch keine vergleichbaren Daten vor.

Für die SEP-Anteile zwischen 20 und 150 ms kann ein intrathalamischer, jedoch in Bezug auf die Elektroden medialerer Ursprungsort vermutet werden. Dies legen die interhemisperiellen Gradienten der SEP nahe. Bis 150 ms post-Stimulus waren kontralateral VIM-abgeleitete SEP zwischen 5- und 10-fach amplitudenstärker als ipsilateral zur Medianusstimulation. Bis 100 ms post-Stimulus waren die thalamischen Gradienten signifikant steiler als die entsprechenden Skalp-Gradienten. Nach 150 ms näherten sich die Gradienten auf beiden Ebenen einander an, wobei nominell die thalamischen Gradienten in allen Zeitsegmenten über entsprechenden Skalp-Gradienten lagen (jedoch ohne sich im Weiteren signifikant voneinander zu unterscheiden).

40

Diese Differenz kontra- zu ipsilateral zur Stimulation VIM-abgeleiteter Signale (bei relativ flachen Gradienten auf Skalp-Ebene) ist als Argument relativ lokaler Signalquellen zu verstehen, da sich kortikal generierte Fernfeldaktivität mit ähnlichen Amplituden in die unter 3 cm voneinander entfernten, mittelliniennahen Thalamuselektroden projezieren sollte, so dass entsprechende SEP-Anteile mit höherer Seitendifferenz in irgendeiner der verwendeten Skalp-Ableitungen erfasst würden.

Gleichzeitig ist der Gradientensprung vom ersten Zeitsegment (14-fach) zu den folgenden Intervallen (mit zwar weiterhin steilen, jedoch durchgehend geringeren Gradientenwerten) auffällig. Diesbezüglich sind insbesondere mediale Kernstrukturen als Generatoren zu diskutieren, da im Vergleich zu VPL mittelliniennäher gelegene Quellen weniger ausgeprägte interhemispherielle Signaldifferenzen bedingen sollten.

Die vergleichsweise flachen Gradientenwerte von SEP Komponenten, die später als 150 ms nach dem Stimulus auftreten, legen eine zunehmende Vermischung lokalerund Fernfeld-generierter Aktivitäten nahe.

Insgesamt kann also festgehalten werden, dass sowohl in frühen Zeitsegmenten, in denen subliminale Reize Aktivierungen evozieren, als auch in späteren Intervallen, in denen Aktivität lediglich subjektiv wahrgenommenen Stimuli folgt, thalamische Signalquellen zu vermuten sind.

5.2 Bezug der Befunde zu Voruntersuchungen

Die vorliegende Studie ähnelt unter methodischen Aspekten frühen Studien zur kortikalen Verarbeitung von somatosensorischen Reizen mit Intentsitäten um die Wahrnehmungsschwelle (Libet et al., 1967). Hinsichtlich der prinzipiellen Frage perzeptueller Korrelate sensorisch evozierter Aktivität untersuchte Libet mittels subduraler Ableitungen kortikale Prozesse nach elektrischer Stimulation gemischter Nerven und konnte erstmals darstellen, dass frühe Anteile somatosensorisch evozierter Potentiale aus dem primären somatosensorischen Kortex nicht zwangsläufig mit bewusster Wahrnehmung der Stimulation einhergehen müssen. Wie im eigenen Experiment kamen dabei Serienstimulationen mit bezüglich der subjektiven (berichtbaren) Wahrnehmung unter- und überschwelligen Reizen zur Anwendung.

Ein besonderes Problem konventioneller Skalpableitungen unter dieser Fragestellung besteht darin, dass normalerweise keine hinreichenden Signal-Rausch-Verhältnisse entstehen, um subliminale SEP-Aktivität mit hinreichender Sicherheit zu identifzieren (anders als es beispielsweise für die hier gebrauchten, direkten thalamischen Ableitungen gilt) (Libet et al., 1967). In spezifischen Untersuchungen zum Zusammenhang von SEP Komponenten und Wahrnehmungsleistungen wurden daher alternative Paradigmen verwendet. Hierbei wurde z. B. der Umstand ausgenutzt, dass in kritischen Zeitabständen zueinander applizierte somatosensorische Reize zur Auslöschung der Wahrnehmung des ersten der beiden Reize führen, obwohl diese einzeln präsentiert durchaus bewusst wahrgenommen würden. Entsprechende Auslöschungsphänomene wurden v. a. bei Verwendung von Interstimulusintervallen zwischen 50 bis 100 ms beobachtet. Als Grundlage dieses Phänomens wurde angenommen, dass erst nach dieser Prozessierungszeit wahrnehmungsrelevante Prozesse ablaufen, die durch den Zweitreiz (zeitkritisch) inhibiert werden (Desmedt und Tomberg, 1994; Meador et al., 1998, 2002; Bisley und Goldberg 2003). Andere Arbeitsgruppen fokussierten auf Zusammenhänge der SEP-Ausprägung mit Leistungen der Reizerkennung. Beispielsweise wurde gezeigt, dass erst Skalp SEP-Komponenten jenseits von 100 ms nach Applikation von Medianusreizen Veränderungen der Amplitude aufweisen, die - bei Verwendung von Stimulationsintensitäten, die mit einer leicht überzufällig häufiger Identifikation von Einzelreizen einhergehen - als Funktion der Reizdetektion beschrieben werden können (Bisley et al., 2004; Schubert et al., 2006).

Obgleich auf der Grundlage des eigenen Experimentes keine Aussage über die Erkennung einzelner Reize gemacht werden kann, da bei überschwelligen Intensitäten lediglich zu beurteilen war, ob die Gesamtstimulation erkannt wurde, kann davon ausgegangen werden, dass bei Verwendung unterschwelliger Intensitäten keiner der applizierten Reize wahrgenommen wurde, da *jede* stimulationsbezogene Sensation seitens der Patienten zu berichten war. Insofern scheinen die hier dargestellten thalamischen Befunde und die oben genannten Ergebnisse zur kortikalen Dynamik wahrnehmungsbezogener Reizverarbeitung dahingehend übereinzustimmen, dass etwa 50 bis 100 ms nach Beginn der ersten Aktivierungen ein Übergang von Prozessen, die noch nicht mit Reizbewusstheit korrelieren, zu Prozessen, die mit berichtbarem, perzeptuellem Reizerleben einhergehen, stattfindet.

Kritisch anzumerken ist, dass aufgrund des hier verwendeten Versuchsprotokolls keine Aussage zur behavioralen Relevanz früher thalamischer Komponenten (bis maximal 75 ms nach Stimulusapplikation) getroffen werden kann (vgl. Nolan und Caramazza, 1982). Dies würde typischerweise in sogenannten "Two-Alternative-Forced-Choice-Paradigmen" untersucht, mit denen Aspekte "vorbewusster" Reizwahrnehmung adressiert werden. Dabei haben Probanden in definierten Zeitfenstern Entscheidungen zur "stattgehabten" versus "nicht stattgehabten" Präsentation sensorischer Reize zu fällen, obwohl diesbezüglich keine berichtbare Wahrnehmung existiert. Ziel ist in der Regel, Dissoziationen zwischen Verhalten und Bericht nachzuweisen, d. h. eine überzufällig häufige Reizdetektion ohne berichtbares Reizperzept (Libet et al., 1979, 1991). Ob und welche verhaltensrelevanten Implikationen die hier dargestellten frühen thalamischen Komponenten, die nicht zwangsläufig mit berichtbarer Wahrnehmung der zugrunde liegenden somatosensorischen Stimulation einhergehen, haben, könnte Gegenstand zukünftiger Studien sein.

Unabhängig von diesen Überlegungen kann jedoch festgehalten werden, dass die Verarbeitung überschwelliger somatosensorischer Reize im Anschluss an die primäre Signalpropagation eine langanhaltende und – soweit anhand des untersuchten post-Stimulusintervalls beurteilbar – weitestgehend zeitlich überlappende (Ko-)Aktivierung kortikaler und thalamischer Areale umfasst.

5.3 Modelle thalamo-kortikaler Verarbeitung

Im Folgenden sollen mögliche Bezüge der vorliegenden Ergebnisse zu unterschiedlichen Modellvorstellungen thalamo-kortikaler Verarbeitung dargestellt werden.

Ein diesbezüglich einflussreiches Konzept wurde als "Selective Engagement Model" bezeichnet (Nadeau und Crosson, 1997). In diesem Modell, das primär im Kontext biolinguistischer Leistungen formuliert wurde, wird davon ausgegangen, dass thalamische Strukturen durchaus Funktionen höherer Verarbeitungsleistungen innehaben, allerdings nicht als Teil des inhaltlichen Prozesses als vielmehr im Sinne eines koordinativen Elements zur flexiblen Aktivierung von Netzwerkverbindungen, um in unterschiedlichen kortikalen Regionen repräsentierte Spezialleistungen miteinander zu verbinden (Crosson, 1985; vgl. auch Johnson und Ojemann, 2000; Nadeau und Crosson. 1997). Diese Vorstellung übergeordneter thalamischer Organisationsleistungen ist vereinbar mit der klinischen Beobachtung, dass thalamische Läsionen zu Beeinträchtigungen nahezu jeder, auch komplexer Verhaltensleistung führen bzw. eine Mimikry "kortikaler" neuropsychologischer Defektsyndrome nach sich ziehen können (Carrera und Bogousslavsky, 2006). Auch erscheint dieses Konzept vereinbar mit jüngeren Befunden, die eine Einbindung thalamischer Regionen in "kortikale" Netzwerkfunktionen, beispielsweise zur Aufmerksamkeitssteuerung,

exekutiven Kontrolle oder Sprachverarbeitung nachweisen konnten (Klostermann et al., 2006, 2007; Marzinzik et al., 2008; Wahl et al., 2008).

Hinsichtlich neuroanatomischer Aspekte sind tierexperimentelle Befunde interessant, die nahelegen, dass sensorische Ereignisse in mediodorsalen Kerngruppen des Thalamus überwiegend modalitätsunspezifisch verarbeitet werden (Cappe et al., 2009). Dies könnte einerseits bedeuten, dass mediale thalamische Kerne übergeordnete koordinative Funktionen der höheren (hier: wahrnehmungsbezogenen) Verarbeitung sensorischer Reize (unabhängig von der Reizmodalität) im Sinne von "Selective Engagement" haben. Andererseits könnten diese Regionen Funktionen der Zuweisung nicht-physikalischer Stimulusattribute innehaben, beispielsweise der Relevanz und perzeptuellen Repräsentation von Reizen unabhängig von ihrer Modalität. In diesem Sinne könnte analog zur somatosensorischen Verarbeitung in pimären versus sekundären Kortizes vermutet werden, dass die vorab beschriebenen, früheren thalamischen SEP-Komponenten in ventrolateralen Kernregionen des lemniskalen Systems ablaufen, während spätere Komponenten (ab 75 ms post-Stimulus) die Aktivität aus medialeren Kernregionen mit Funktionen bewusster, perzeptueller Reizverarbeitung reflektieren (vgl. Kapitel 5.1 Ursprung thalamischer SEP). Eine solche Dichotomie zwischen modalitätsspezifischen und übergeordneten Verarbeitungsschritten ist auch in neuronalen Modellen zur sensorischen Verarbeitung postuliert worden, in denen primär afferente Information über repetitiv arbeitende "Feed-Forward-Feed-Back-Verbindungen" zwischen und Thalamus und Kortex weiterverarbeitet wird (Sherman und Guilliery, 1996, 2002; Sherman, 2005; Briggs und Usrey, 2008). Diese Re-Iteration thalamo-kortikaler Verarbeitung in primären versus post-primären Kernregionen wurde auch als Basis einer Kontrastierung verstanden (Sherman und Guilliery, 1996, 2002; Sherman, 2005; Fuentealba et al., 2004), durch die einzelne Reizereignisse kontextuell angepasst aus der Gesamtheit sensorischer Information hervorgehoben werden.

5.4 Hochfrequente SEP-Komponenten (>400 Hz)

Während sich die Ergebnisse zu thalamischen SEP unterhalb von 400 Hz gut mit Vorbefunden aus Skalp-EEG-Studien und mit Modellvorstellungen zu thalamo-kortikaler Reizverarbeitung verbinden, sind die Befunde zu höherfrequenten SEP-Signalen weniger gut einzuordnen.

In einer Reihe von Vorarbeiten wurden sowohl auf thalamischer Ebene als auch in

44

"Burst-artige" Komponenten Skalp-Ableitungen beschrieben. die die vorab beschriebenen Primärantworten hochfrequent überlagern (thalamisch: 1000-Hz-SEP; kortikal: 600-Hz-SEP) (Klostermann et al., 1999, 2002, 2003; Gobbelé et al., 1998, 1999; Hanajima et al., 2004 a, b). Ursprung und Funktion dieser SEP bleiben bislang spekulativ, jedoch legen eine Reihe von Befunden einerseits nahe, dass sie – anders als niederfrequente SEP-Komponenten - synchronisierte Spike-Aktivität neuronaler Populationen in somatosensorischen Relaiskernen / -regionen widerspiegeln und andererseits Vigilanz- sowie aufmerksamkeitsabhängig exprimiert werden (Baker et al., 2003; Hanajima et al., 2004a,b; McCormick und Bal, 1997; Steriade et al., 1995; Emori et al., 1991). Auf dieser Basis wurde im vorliegenden Zusammenhang vermutet, dass Burst-SEP (im Gegensatz zu frühen niederfrequenten, bereits unterhalb der Wahrnehmungsschwelle auftretenden SEP-Komponenten) erst mit Entstehen einer Wahrnehmung applizierter Reize nachweisbar würden, um als effektives (da axonales) Ausgangssignal primärer thalamischer / kortikaler Verarbeitung post-primäre Prozesse zu bahnen, die zur bewussten Reizperzeption führen. Allerdings kann diese Vermutung aufgrund der vorliegenden Ergebnisse nicht verifiziert werden. Thalamische Hochfrequenzaktivität wurde noch nicht bei Stimulation an der sensiblen Schwelle (SS) identifiziert, sondern erst bei der nächsthöheren Reizintensität (50% über SS). Zudem wurden am Skalp keine 600-Hz-SEP nachgewiesen, unabhängig von der verwendeten Stimulationsintensität.

Diesbezüglich ist anzumerken, dass mit der verwendeten Methode nur signifikante Amplitudenzuwächse aufeinanderfolgender Intensitäten bestimmt wurden. Demzufolge könnte eine marginale Rekrutierung hochfrequenter SEP (mit ohnehin sehr niedrigen Maximalamplituden) an der sensiblen Schwelle (im Vergleich zur Stimulation mit einer Reizintensität von 90% der hierzu verwendeten Reizstärke) durchaus einem statistischen Nachweis entgehen.

Das Fehlen der Skalp-600-Hz-Komponente stimmt mit entsprechenden Beobachtungen aus früheren SEP-Studien an Patienten nach thalamischen Operationen überein (Insola et al, 1999; Klostermann et al., 1999) und wurde beispielsweise mit technischen Problemen der Ableitung (z. B. durch post-operatives Skalpödem), sowie auch mit Veränderungen physiologischer Prozesse (zum Beispiel Irritation thalamo-kortikaler Projektionen) in Verbindung gebracht. Ungeachtet dessen lässt die vorliegende Befundkonstellation jedoch keine näheren Aussagen zu wahrnehmungsbezogenen Funktionen hochfrequenter SEP zu.

45

5.5 Klinische Bezüge

Eine Kernaussage dieser Studie ist, dass wahrnehmungsrelevante Verarbeitungsschritte auf kortikaler *und* thalamischer Ebene ablaufen.

In diesem Zusammenhang ist hervorzuheben, dass thalamische Läsionen häufig komplexe Veränderungen sensorischen Erlebens nach sich ziehen (Dejerine und Roussy, 1906; Klit et al., 2009). Besonders problematisch sind Syndrome, bei denen aufgrund von Defekten in primären sensomotorischen Thalamusarealen nicht die Hypästhesie, sondern beeinträchtigende Plus-Phänomene abhängiger Körperregionen, insbesondere allodyne und chronische Schmerzsyndrome im Vordergrund stehen (vgl. Paciaroni und Bogousslavsky, 1998). Andersherum sind Berichte interessant, denen zufolge Schmerzsyndrome, die durch Läsionen auf unterschiedlichen Ebenen somatosensorischer oder nociceptiver afferenter Systeme entstehen können, durch tiefe Hirnstimulation oder Thalamotomie medialer Kernarale erfolgreich therapiert wurden (Bittar et al., 2005; Yamamoto et al., 2006; Klit et al., 2009). Bis heute existiert zwar keine gänzlich einheitliche Meinung zu den exakten Zielstrukturen entsprechender Operationen, jedoch wird von erfolgreichen Eingriffen im Bereich kontralateral zur Symptomatik lokalisierter zentro-medianer und parafaszikulärer Kernareale berichtet (Andy, 1980; Weigel und Krauss, 2004). Dies ist insofern erwähnenswert, da die in dieser Studie dargestellten wahrnehmungsbezogenen Anteile thalamischer SEP wahrscheinlich aus Kernstrukturen stammen, die medial des Ableitortes im ventralen Intermediärkern liegen.

Natürlich kann nicht benannt werden, mit welchen spezifischen Aspekten der Reizwahrnehmung einzelne Verarbeitungsschritte einhergehen, die späten thalamischen SEP zugrunde liegen. Diesbezüglich ist jedoch erwähnenswert, dass der Effekt medialer thalamischer Eingriffe auf Schmerzwahrnehmungen als Modulation "affektiver" Reizverarbeitung verstanden wurde – passend zu einem Konzept, in dem formale Reizaspekte (Reizstärke, Reizdauer etc.) in post-primären Verarbeitungsschritten nach subjektiven und situativen Kriterien perzeptuell umgesetzt werden (z. B. als relevant, erwünscht etc.) (Cappe et al., 2009; Sherman und Guilliery, 1996, 2002; Sherman, 2005). Vor dem Hintergrund der Frage, ob thalamische Strukturen vorwiegend dämpfende oder fazilitierende sensorische Funktionen innehaben, ist in Bezug auf mediale Strukturen interessant, dass ablative (sowie wahrscheinlich inhibitorisch wirkende neuromodulatorische) Verfahren Schmerzphänomene abmildern, die als Disinhibition normaler Funktionalität verstanden werden können (Weigel und Krauss, 2004). Dies legt nahe, dass diese Kernstrukturen entsprechende perzeptuelle Effekte eher aktivieren als sie zu inhibieren. Spezifische Aussagen hierzu könnten jedoch wohl nur mittels direkter Ableitungen aus medialen Kernregionen im Zusammenhang mit schmerztherapeutischen Eingriffen getroffen werden.

Schließlich werfen die Ergebnisse die Frage auf, inwieweit die tiefe Hirnstimulation des Intermediärkerns (VIM) zur Behandlung Tremorerkrankung ventralen von Veränderungen sensorischer Wahrnehmungsfunktionen induziert. Diese implizit schwierig zu untersuchende Frage (deren Beantwortung eine Vielzahl subjektiver Faktoren einbeziehen müsste) erscheint zunächst akademischen Charakters, zumal Patienten mit tiefer Hirnstimulation des VIM meist keine therapiebezogenen sensiblen Störungen oder allenfalls Parästhesien berichten, die dann als Reizphänomen benachbarter (z. B. kapsulärer oder ventroposterolateraler thalamischer) Strukturen eingeordnet werden, in der Regel rasch habituieren und von der Wahl der Stimulationsparameter abhängig sind (Rodriguez-Oroz et al., 2005). Dennoch könnte dezidierte Kenntnis subtilerer Veränderungen der sensorischen Warhnehmung dazu beitragen, neuroanatomische Grundlagen höherer Reizverarbeitung zu kartieren und Nebenwirkungen der Therapie prospektiv zu vermindern. Hierzu sei angemerkt, dass Verhaltensänderungen unter tiefer Hirnstimulation Patienten häufig nicht bewusst werden, beispielsweise wenn durch Stimluation des Nucleus subthalamicus Funktionen der kritischen Handlungsauswahl oder der Impulssteuerung beeinträchtigt werden (Frank et al., 2007). Dabei ist erwähnenswert, dass Untersuchungen veränderter tiefer Hirnstimulation nicht Reizwahrnehmung unter notwendia an direkte neurophysiologische Ableitungen aus Zielregionen der Therapie gebunden sind. Ein alternativer Untersuchungsansatz wäre, bei Patienten mit tiefer Hirnstimulation komplexe Wahrnehmungsfunktionen auf behavioraler Ebene in Abhängigkeit des Stimulationszustandes (aktive versus inaktiver tiefe Hirnstimulation), der verwendeten Stimulationsparameter und der lokalen Feldverteilungen der elektrischen Impulse im neuroanatomischen Raum zu bestimmen.

5.6 Zusammenfassung

Diese SEP Studie belegt, dass Funktionen des Thalamus zur Verarbeitung somatosensorischer Stimuli weit über die Propagation und Filterung primärer, afferenter Signale zu kortikalen Projektionsarealen hinausgehen. Dies wird dadurch deutlich, dass in thalamischen ebenso wie in kortikalen Regionen reizbezogene Aktivierungen auch mehr als 100 ms nach den jeweiligen Primärprozessen nachgewiesen werden konnten. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass somatosensorische Ereignisse seitens des Stimulusrezipienten nicht unbedingt berichtbar sind, auch wenn sie thalamische Aktivierungen auslösen. Diese Aussage kann anhand von SEP-Komponenten getroffen werden, die die thalamische Primärkomponente mindestens 50 ms überdauern. Für spätere thalamische SEP-Anteile gilt, dass sie nur dann identifizierbar waren, wenn der zugrunde liegende Stimulus berichtet werden konnte. Dieser Befund legt nahe, dass thalamische Verarbeitung nach Dekodierung primärer Stimulusmerkmale die Bereitstellung bewusster Reizperzeption unterstützt. Interessanterweise folgt der Übergang von thalamischen Prozessen, die nicht notwendigerweise mit bewusster Reizwahrnehmung einhergehen, zu solchen, die nur in Verbindung mit bewusster Reizwahrnehmung auftreten, somit einer zeitlichen Dynamik, wie sie in früheren Arbeiten für kortikale somatosensorische Reizverarbeitung demonstriert wurde. Diese Parallelität legt nahe, dass die dargestellten Effekte letztendlich als Produkt lang anhaltender und komplexer Interkationen innerhalb thalamo-kortikaler Netzwerke zu verstehen sind.

Zukünftige klinische Studien könnten sich einerseits damit befassen, ob die thalamische Hirnstimulation zur Behandlung von Tremorerkrankungen mit Veränderungen subtiler Reizwahrnehmungsleistungen einhergeht, und andererseits, ob einzelne Aspekte der Reizwahrnehmung intrathalamisch kartierbar sind, z. B. um Konzepte der stereotaktischen Behandlung von therapierefraktären Deafferenzierungsschmerzen weiterzuentwickeln.

6. Abkürzungsverzeichnis

Α	Ampere, elektrische Stromstärke
AC-PC	AC-PC Linie, Verbindungslinie zwischen Comissura anterior und posterior
AEP	akustisch evozierte Potentiale
ANOVA	Analysis of Variance, Varianzanalyse
DBS	deep-brain-stimulation, Tiefenhirnstimulation
DC	direct current (englisch), deutsch: Gleichstrom
EEG	Elektroenzephalogramm
EPSP	Exzitatorische postsynaptische Potentiale
GABA	γ-Aminobuttersäure
GPi	Globus pallidus internus des Thalamus
Hz	Hertz, physikalische Größe der Frequenz [1 Hz=1s-1]
IPSP	Inhibitorische postsynaptische Potentiale
kHz	10 ⁰³ Hertz
μV	10 ⁻⁰⁶ Volt
MC	mittlere Commissur
ms	Millisekunde
MW	Mittelwert
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Motorische Schwelle
Ν.	Nervus
nV	10 ⁻⁰⁹ Volt
р	p-Wert
SI	primärer somatosensorischer Kortex
SII	sensible Assoziationsareale
SEP	somatosensorisch evozierte Potentiale
SS	sensible Schwelle
STN	Nucleus subthalamicus des Thalamus
V	Volt, elektrische Spannung
VEP	visuell evozierte Potentiale
VIM	Nucleus ventralis intermedius des Thalamus
VPL	Nucleus ventralis posterolateralis des Thalamus
VPM	Nucleus ventralis posteromedialis des Thalamus
ZNS	Zentralnervensystem

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Das lemniskale System und dessen Bestandteile	8
Abbildung 2: Kerngebiete des Thalamus und deren kortikale Projektionen	10
Abbildung 3: Kortikale und thalamische EEG-Generatoren	12
Abbildung 4: Ionale Bewegungen nach postsynaptischer Exzitation	14
Abbildung 5: Nieder- und hochfrequenter SEP Primärkomplex	19
Abbildung 6: Thalamische SEP-Ableitung von einer DBS Elektrode	22
Abbildung 7: Übersicht der verwendeten Skalpelektroden	25
Abbildung 8: Aufbau der DBS-Elektrode "Medtronic 3387"	27
Abbildung 9: Schematische Übersicht der simultanen Datenaufzeichnung	27
Abbildung 10: Topografische Verteilung am Skalp nach N. medianus SEP	
Abbildung 11: Übersicht über einen individuellen Datensatz	35
Abbildung 12: Übersicht - SEP-Grand-average über alle Patienten	
Abbildung 13: Vergleich der ipsi- und kontralateralen SEP-Amplituden	

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die untersuchten Patienten23
Tabelle 2:	Darstellung der visuell identifizierten SEP Komponenten <400 Hz und deren Aktivitätsverteilung
Tabelle 3:	Amplituden der thalamischen SEP < 400 Hz für alle Epochen und Stimulationsintensitäten
Tabelle 4:	Amplituden der kortikalen SEP <400 Hz für alle Epochen und Stimulationsintensitäten
Tabelle 5:	Gradienten kortikaler und thalamischer SEP <400 Hz über alle Epochen 39

9. Literaturverzeichnis

Alesch F. Tiefe Hirnstimulation zur Therapie des Morbus Parkinson. ÖAZ Aktuell (2005); Hauptartikel 24/2005.

Allison T, Wood CC, McCarthy G. The central nervous system. In: Coles MC, Donchin E, Porges SW (Herausgeber). Psychophysiology. Guilford Press, New York, (1986); Seite 5-25.

Allison T, McCarthy G, Wood CC. The relationship between human long latency somatosensory evoked potentials recorded from the cortical surface and from the scalp. Electroencephalogr. Clin Neurophysiol (1992); 84:301-314.

Altenmüller E, Diener HC, Dichgans J. Visuell evozierte Potentiale (VEP). In: Stöhr M,Dichgans J, Diener HC, Buettner UW. (Herausgeber). Evozierte Potentiale. Springer Verlag, Berlin [u.a.], (1989); Seite 291-296.

Amzica F, Nunez A, Steriade M. Delta frequency (1-4 Hz) oscillations of perigeniculate thalamic neurons and their modulation by light. Neuroscience (1992); 51:285-294.

Andy OJ. Parafascicular-center median nuclei stimulation for intractable pain and dyskinesia (painful-dyskinesia). Appl Neurophysiol (1980); 43:133–144.

Baker SN, Curio G, Lemon RN. EEG oscillations at 600 Hz are macroscopic markers for cortical spike bursts. J Physiol (2003); 15:529-34.

Behrens TE, Johansen-Berg H, Woolrich MW, Smith SM, Wheeler-Kingshott CA, Boulby PA, Barker GJ, Sillery EL, Sheehan K, Ciccarelli O, Thompson AJ, Brady JM, Matthews PM. Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging. Nat Neurosci (2003); 6:750-7.

Benabid AL, Benazzouz A, Limousin P, Koudsie A, Krack P, Piallat B, Pollak P. Dyskinesias and the subthalamic nucleus. Ann Neurol (2000); 47:189-192.

Bisley JW, Goldberg ME. Neuronal activity in the lateral intraparietal area and spatial attention. Science (2003); 299:81-86.

Bisley JW, Krishna BS, Goldberg ME. A rapid and precise on- response in posterior parietal cortex. J Neurosci (2004); 24:1833-1838.

Bittar RG, Kar-Purkayastha I, Owen SL, Bear RE, Green A, Wang S, Azis TZ. Deep brain stimulation for pain relief: a meta-analysis. J Clin Neurosci (2005); 12:515-9.

Bodis-Wollner I. Sensory evoked potentials: PERG, VEP, and SEP. Curr Opin Neurol Neurosurg (1992); 5:716-726.

Briggs F, Usrey WM. Emerging views of corticothalamic function. Curr Opin Neurobiol. (2008); 18:403-7.

Cappe C, Morel A, Barone P, Rouiller EM. The Thalamocortical Projection Systems in Primate: An Anatomical Support for Multisensory and Sensorimotor Interplay. Cereb Cortex (2009); 19:2025-37.

Caspers H, Speckmann EJ, Lehmenkuhler A. Electrogenesis of cortical DC potentials.Prog Brain Res (1980); 54:3-15.

Carrera E, Bogousslavsky J. The thalamus and behavior, effects of anatomically distinct strokes. Neurology (2006); 66:1817-1823.

Crosson B. Subcortical functions in language: A working model. Brain Lang (1985); 25: 257-292.

de Lafuente V, Romo R. Neuronal correlates of subjective sensory experience. Nat Neurosci (2005); 8:1698-1703.

de Lafuente V, Romo R. Neural correlate of subjective sensory experience gradually builds up across cortical areas. Proc Natl Acad Sci USA (2006); 103:14266-14271.

Desmedt JE, Tomberg C. Transient phase-locking of 40 Hz electrical oscillations in prefrontal and parietal human cortex reflects the process of conscious somatic perception. Neurosci Lett (1994); 168:126-129.

Dejerine JJ, Roussy G. Le syndrome thalamique. Revue Neurologique (1906); 14:521-532.

Dumitru D, DeLisa JA. AAEM Minimonography 10: volume conduction. Muscle Nerve (1991); 14:605-624.

Eckhorn R, Bauer R, Jordan W, Brosch M, Kruse W, Munk M, Reitboeck HJ. Coherent oscillations: a mechanism of feature linking in the visual cortex? Multiple electrode and correlation analyses in the cat. Biol Cybern (1988); 60:121-130.

Eisen, A, Roberts, K, Low, M, Hoirch, M and Lawrence, P. Questions regarding the sequential neural generator theory of the somatosensory evoked potential raised by digital filtering. Electroencephalogr. Clin Neurophysiol (1984); 59:388-395.

Emori T, Yamada T, Seki Y, Yasuhara A, Ando K, Honda Y, Leis AA, Vachatimanont P.Recovery functions of fast frequency potentials in the initial negative wave of median SEP. Electroencephalogr. Clin Neurophysiol (1991); 78:116-123.

Faber DS, Korn H. Single-sho channel activation accounts for duration of inhibitory postsynaptic potentials in a central neuron. Science (1980); 208:612-625.

Factor SA. Parkinson's Disease: Motor Fluctuations. Curr Treat Options Neurol (1999); 1:21-32.

Fillenbaum G, Heyman A, Williams K, Prosnitz B & Burchett B. Sensitivity and specificity of standardized screens of cognitive impairment and dementia among elderly black and white community residents. J Clin Epidemiol (1990); 43:651–660.

Frank MJ, Samanta J, Moustafa AA, Sherman SJ. Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. Science (2007); 318:1309-12.

Fuentealba P, Timofeev I, Steriade M. Prolonged hyperpolarizing potentials precede spindle oscillations in the thalamic reticular nucleus. Proc Natl Acad Sci USA (2004); 101:9816 –9821.

Foffani G, Priori A, Egidi M, Rampini P, Tamma F, Caputo E, Moxon KA, Cerutti S, Barbieri S. 300-Hz subthalamic oscillations in Parkinson's disease. Brain (2003); 126:2153-2163.

Grabauskas G, Bradley M. Frequency-dependent properties of inhibitory synapses in the rostral nucleus of the solitary tract. J Neurophysiol (2003); 89:199-211.

Gray CM, Singer W. Stimulus-specific neuronal oscillations in orientation columns of cat visual cortex. Proc Natl Acad Sci USA (1989); 86:1698-1702.

Gross RE, Lozano AM. Advances in neurostimulation for movement disorders. Neurol Res (2000); 22:247-58.

Gobbelé R, Buchner H, Curio G. High-frequency (600 Hz) SEP activities originating in the subcortical and cortical human somatosensory system. Electroencephalogr Clin Neurophysiol (1998); 108:182-189.

Gobbele R, Buchner H, Scherg M, Curio G. Stability of high-frequency (600 Hz) components in human somatosensory evoked potentials under variation of stimulus rate--evidence for a thalamic origin. Clin Neurophysiol (1999); 110:1659-1663.

Hanajima R, Chen R, Ashby P, Lozano AM, Hutchison WD, Davis KD, Dostrovsky JO. Very fast oscillations evoked by median nerve stimulation in the human thalamus and subthalamic nucleus. J Neurophysiol (2004a); 92:3171-3182.

Hanajima R, Dostrovsky JO, Lozano AM, Hutchison WD, Davis KD, Chen R, Ashby P. Somatosensory evoked potentials (SEPs) recorded from deep brain stimulation (DBS)

electrodes in the thalamus and subthalamic nucleus (STN). Clin Neurophysiol (2004b); 115:424-434.

Hubble JP, Busenbark KL, Wilkinson S, Penn RD, Lyons K, Koller WC. Deep brain stimulation for essential tremor. Neurology (1996); 46:1150-3.

Huguenard JR, Prince DA. Intrathalamic rythmicity studied in vitro: nominal T-current modulation causes robust antioscillatory effect. J Neurosci (1994); 14:5485-5502.

Insola A, Rossi S, Mazzone P, Pasqualetti P. Parallel processing of sensory inputs: an evoked potentials study in Parkinsonian patients implanted with thalamic stimulators. Clin Neurophysiol (1999); 110:146-151.

Jasper HH. The ten-twenty electrode system of the International Federation. Electroencephalogr Clin Neurophysiol (1958); 10:371-375.

Johnson MD, Ojemann GA. The Role of the Human Thalamus in Language and Memory: Evidence from Electrophysiological Studies. Brain Cog (2000); 42:218-230.

Kandel ER, Siegelbaum SA. Transmitter Release. Principles of Neural Science. 4th ed. McGraw-Hill, New York, (2000), Seite 253-279.

Katayama Y, Tsubokawa T. Somatosensory evoked potentials from the thalamic sensory relay nucleus (VPL) in humans: correlations with short latency somatosensory evoked potentials recorded at the scalp. Electroencephalogr Clin Neurophysiol (1987); 68:187-201.

Klit H, Finnerup NB, Jensen TS. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. Lancet Neurol (2009); 8:857–68.

Klostermann F, Ehlen F, Vesper J, Nubel K, Gross M, Marzinzik F, Curio G, Sappok T. Effects of subthalamic deep brain stimulation on dysarthrophonia in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry (2008); 79:522-9.

Klostermann F, Funk T, Vesper J, Curio G. Spatiotemporal characteristics of human intrathalamic high-frequency (>400Hz) SEP components. Neuroreport (1999); 10:3627-31.

Klostermann F, Nikulin VV, Kuhn AA, Marzinzik F, Wahl M, Pogosyan A, Kupsch A, Schneider GH, Brown P, Curio G. Task-related differential dynamics of EEG alpha- and beta-band synchronization in cortico-basal motor structures. Eur J Neurosci (2007); 25:1604-15.

Klostermann F, Gobbele R, Buchner H, Curio G. Intrathalamic non- propagating generators of high-frequency (1000 Hz) somatosensory evoked potential (SEP) bursts recorded subcortically in man. Clin Neurophysiol (2002); 113:1001-1005.

Klostermann F, Vesper J, Curio G. Identification of target areas for deep brain stimulation in human basal ganglia substructures based on median nerve sensory evoked potential criteria. J Neurol Neurosurg Psychiatry (2003); 74:1031-5.

Klostermann F, Wahl M, Marzinzik F, Schneider GH, Kupsch A, Curio G. Mental chronometry of target detection: human thalamus leads cortex. Brain (2006); 129:923-31.

Kornhuber HH, Deecke L. Hirnpotentialänderungen beim Menschen vor und nach Willkürbewegungen, dargestellt mit Magnetbandspeicherung und Rückwärtsanalyse. Pfluegers Arch (1964); 281.

Krack P, Poepping M, Weinert D, Schrader B, Deuschl G. Thalamic, pallidal, or subthalamic surgery for Parkinson's disease? J Neurol (2000); 247:122-34.

Kühn AA, Williams D, Kupsch A, Limousin P, Hariz M, Schneider GH, Yarrow K, Brown P. Event-related beta desynchronization in human subthalamic nucleus correlates with motor performance. Brain (2004); 127:735-46.

Kuhlman WN. Functional topography of the human mu rhythm. Electroencephalogr Clin Neurophysiol (1978); 44:83-93.

Lagerlund TD. Electrophysiologic generators in clinical neurophysiology. In: Daube JR. (Herausgeber). Clinical Neurophysiology, 2nd ed., Oxford University Press, USA (2002a), Seite 53-62.

Lagerlund TD. Volume Conduction. In: Daube JR. (Herausgeber). Clinical Neurophysiology, 2nd ed., Oxford University Press, USA (2002b), Seite 28-40.

Libet B, Alberts WW, Wright EW Jr, Feinstein B. Responses of human somatosensory cortex to stimuli below threshold for conscious sensation. Science (1967); 158:1597-1600.

Libet B, Pearl DK, Morledge DE, Gleason CA, Hosobuchi Y, Barbaro NM. Control of the transition from sensory detection to sensory awareness in man by the duration of a thalamic stimulus. The cerebral 'time-on' factor. Brain (1991); 114:1731–1757.

Lorente de Nó R. Action potential of the motorneurons of the hypoglossus nucleus. J Cell Comp Neurophysiol (1947); 29:207-287.

Macchi G, Jones EG. Toward an agreement on terminology of nuclear and subnuclear divisions of the motor thalamus. J Neurosurg (1997); 86:670-685.

Marsden JF, Ashby P, Limousin-Dowsey P, Rothwell JC, Brown P. Coherence between cerebellar thalamus, cortex and muscle in man: cerebellar thalamus interactions. Brain (2000); 123:1459-1470.

Marzinzik F, Wahl M, Schneider GH, Kupsch A, Curio G, Klostermann F. The Human Thalamus is Crucially Involved in Executive Control Operations. J Cogn Neurosci (2008); 20:1903-14.

Maquet P, Degueldre C, Delfiore G, Aerts J, Peters JM, Luxen A, Franck G. Functional neuroanatomy of human slow wave sleep. J Neurosci (1997); 15:2807-2812.

Mauguiere F, Merlet I, Forss N, Vanni S, Jousmaki V, Adeleine P, Hari R. Activation of a distributed somatosensory cortical network in the human brain. A dipole modelling study of magnetic fields evoked by median nerve stimulation. Part I: Location and activation timing of SEF sources. Electroencephalogr Clin Neurophysiol (1997); 104:281-289.

Maurer K, Lang N, Eckert J. Praxis der evozierten Potentiale, 2. Auflage, Steinkopfverlag, Darmstadt (2005).

McCormick DA, Bal T. Sleep and arousal: thalamocortical mechanisms. Annu Rev Neurosci (1997); 20:185-215.

Meador KJ, Ray PG, Day L, Ghelani H, Loring DW Physiology of somatosensory perception: cerebral lateralization and extinction. Neurology (1998); 51:721-727.

Meador KJ, Ray PG, Day LJ, Loring DW. Relationship of extinction to perceptual thresholds for single stimuli. Neurology (2001); 56:1177-82.

Meador, KJ, Ray PG, Echauz JR, Loring DW, Vachtsevanos GJ. Gamma coherence and conscious perception. Neurology (2002); 59:847-854.

Moruzzi G, Magoun HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. Electroencephalogr Clin Neurophysiol (1949); 1:455-473.

Münte TF, Kutas M. Capitalizing on deep brain stimulation: thalamus as a language monitor, Neuron (2008); 59:677-9.

Nadeau SE, Crosson B. Subcortical aphasia. Brain Lang (1997); 58:355-402.

Nicholls JG, Martin AR, Wallace BG. Prinzipien der synaptischen Übertragung. Vom Neuron zum Gehirn. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart - Jena - New York, (1995), Seite 122-153.

Niedermeyer E, Lopes da Silva [Herausgeber]. Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields, 3rd ed. Williams & Wilkins, Baltimore, (1993).

Niedermeyer E, Krauss GL, Peyser CE. The electroencephalogram and mental activation. Clin Electroencephalogr (1989); 20:215-27.

Nolan KA, Caramazza A. Unconscious perception of meaning: A failure to replicate. Bull Psychonomic Soc (1982); 20:23–26.

Nunez A, Amzica F, Steriade M. Intrinsic and synaptically generated delta (1-4 Hz) rhythms in dorsal lateral geniculate neurons and their modulation by light-induced fast (30-70 Hz) events. Neuroscience (1992); 51:269-284.

Obeso JA, Rodríguez MC, Gorospe A, Guridi J, Alvarez L, Macias R. Surgical treatment of Parkinson's disease. Baillieres Clin Neurol (1997); 6:125-45.

Ohye C, Shibazaki T, Hirai T, Wada H, Hirato M, Kawashima Y. Further physiological observations on the ventralis intermedius neurons in the human thalamus. J Neurophysiol (1989); 61:488-500.

Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. Neuropsychologia (1971); 9:97-113.

Paciaroni M, Bogousslavsky J. Pure sensory syndromes in thalamic stroke. Eur Neurol (1998); 39:211-7.

Posner M.I. Seeing the mind. Science (1993); 262:673-4.

Pillon B, Ardouin C, Damier P, Krack P, Houeto JL, Klinger H, Bonnet AM, Pollak P, Benabid AL, Agid Y. Neuropsychological changes between "off" and "on" STN or GPi stimulation in Parkinson's disease. Neurology (2000); 55:411-8.

Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, Houeto JL, Pollak P, Rehncrona S, Kulisevsky J, Albanese A, Volkmann J, Hariz MI, Quinn NP, Speelman JD, Guridi J, Zamarbide I, Gironell A, Molet J, Pascual-Sedano B, Pidoux B, Bonnet AM, Agid Y, Xie J, Benabid AL, Lozano AM, Saint-Cyr J, Romito L, Contarino MF, Scerrati M, Fraix V, Van Blercom N. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: A multicentre study with 4 years follow-up. Brain (2005); 128:2240–2249.

Sawyer SF, Young SJ, Groves PM, Tepper JM. Cerebellar-responsive neurons in the thalamic ventroanterior-ventrolateral complex of rats: in vivo electrophysiology. Neuroscience (1994); 63:711-724.

Schaltenbrand G, Wahren W. Atlas for Stereotaxy of the Human Brain, 2.Auflage, Thieme, Stuttgart, (1977).

Schubert R, Blankenburg F, Lemm S, Villringer A, Curio G. Now you feel it-now you don't: ERP correlates of somatosensory awareness. Psychophysiology (2006); 43:31-40.

Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, Bonsel GJ, van Someren EJ, de Bie RM, Merkus MP, Speelman JD. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. N Engl J Med (2000); 342:461-468.

Sherman SM, Guillery RW. Functional organization of thalamocortical relays. J Neurophysiol (1996); 76:1367-1395.

Sherman SM. Thalamic relay functions. Prog Brain Res (2001); 134:51-69.

Sherman SM, Guillery RW. The role of the thalamus in the flow of information to the cortex. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci (2002); 357:1695-1708.

Sherman SM. Thalamic relays and cortical functioning. Prog Brain Res (2005); 149:107-126.

Speckmann EJ, Caspers H. Shifts of cortical standing potential in hypoxia and asphyxia. Electroencephalogr. Clin Neurophysiol (1967); 23:379.

Spencer WA, Kandel ER. Electrophysiology of hippocampal neurons: IV. Fast potentials. J Neurophysiol (1961); 24:272-285.

Starr PA, Vitek JL, Bakay RA. Ablative surgery and deep brain stimulation for Parkinson's disease. Neurosurgery (1998); 43:989-1013.

Stegeman DF, van Oosterom A, Colon EJ. Far-field evoked potential components induced by a propagating generator: computational evidence. Electroencephalogr. Clin Neurophysiol (1987); 67:176-187.

Steriade M, Deschenes M, Domich L, Mulle C. Abolition of spindle oscillations in thalamic neurons disconnected from nucleus reticularis thalami. J Neurophysiol (1985); 54:1473-1497.

Steriade M, Contreras D, Amzica F. Synchronized sleep oscillations and their paroxysmal developments. Trends Neurosci. (1994); 17:199-208.

Steriade M. Brain activation, then (1949) and now: coherent fast rhythms in corticothalamic networks. Arch Ital Biol (1995); 134:5-20.

Stöhr M, Dichgans J, Büttner UW. Evozierte Potentiale, 4. Auflage, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, (2005).

Trepel M. Neuroanatomie. 4. Auflage. Urban und Fischer, München, (2008).

Vesper J, Chabardes S, Fraix V, Sunde N, Østergaard K, Kinetra Study Group. Dual channel deep brain stimulation system (Kinetra) for Parkinson's disease and essential tremor: a prospective multicentre open label clinical study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. (2002); 73:275-80.

Walter WG, Cooper R, Aldridge VJ, McCallum WC. Contingent negative variation: An electric sign of sensorimotor association and exectancy in the human brain. Nature. (1964); 203:380-384.

Wahl M, Marzinzik F, Friederici AD, Hahne A, Kupsch A, Schneider GH, Saddy D, Curio G, Klostermann F. The human thalamus processes syntactic and semantic language violations. Neuron (2008); 59:695-707.

Weigel R, Krauss JK. Center Median-Parafascicular Complex and Pain Control. Stereotact Funct Neurosurg (2004); 82:115–126.

Yamamoto T, Katayama Y, Obuchi T, Kano T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C. Thalamic Sensory Relay Nucleus Stimulation for the Treatment of Peripheral Deafferentation Pain. Stereotact Funct Neurosurg (2006); 84:180–183.

Publikation

Folgender Beitrag enthält Aspekte der Ergebnisse der vorliegenden Dissertation:

Klostermann F, Wahl M, Schomann J, Kupsch A, Curio G, Marzinzik M, Thalamocortical processing of near-threshold somatosensory stimuli in humans. Eur J Neurosci (2009); 30: 1815-22.

Eidesstattliche Erklärung

"Ich, Jesko Schomann, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: *"Thalamo-kortikale Prozesse zur bewussten Wahrnehmung somatosensorischer Reize"* selbst, ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Die Arbeit stellt auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dar."

Berlin, den 28.02.2010

Jesko Schomann

Danksagung

Großer Dank gilt den im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Patienten, die sich trotz der frischen Operation den Messungen unterzogen und so diese Arbeit ermöglicht haben.

Besonders herzlich möchte ich mich bei meinem Doktorvater und Betreuer Herrn PD Dr. med. Fabian Klostermann für die unermüdliche Unterstützung und endlose Zeit und Geduld bedanken.

Ebenso möchte ich allen danken, die maßgeblich zur Verwirklichung der Messung und Auswertung der Daten beigetragen haben. Insbesondere Herrn Dr. phil. Michael Wahl und Herrn Dr. med. Frank Marzinzik sei an dieser Stelle herzlich gedankt für die konstruktive und ermutigende Begleitung jedes Abschnittes dieser Arbeit.

Herzlichsten Dank möchte ich meiner Familie aussprechen, insbesondere meiner Großmutter und Mutter, die stets großes Verständnis für das Promotionsvorhaben hatten und mich dabei unterstützt haben.

Besonders lieber Dank gilt meiner Partnerin, Frau Christina Krey, die persönlich oft zugunsten der Arbeit auf Anwesenheit und Aufmerksamkeit verzichtet hat und sowohl durch Verständnis als auch durch Motivation zur Vollendung der Arbeit maßgeblich beigetragen hat.

Lebenslauf

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."