

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie  
des Universitätsklinikums Halle (Saale)

Direktor: Prof. Dr. Stephan Zierz

**Somatosensibel evozierte Potentiale am Menschen nach  
elektrischer Reizung des Nervus suralis:  
Einfluss der Reizwiederholungsrate und des  
Interstimulusintervalls bei Zugreizen**

**DISSERTATION**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von: **Jens Christoph Kohlmeyer**

geboren am 06.06.1982 in Wolfenbüttel

Betreuer: **PD Dr. med. Malte Kornhuber**

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. C. Strauss (Neurochirurgie, Universitätsklinikum Halle)  
2. Prof. Dr. med. R. Benecke (Neurologie, Universitätsklinikum Rostock)  
3. PD Dr. med. M. Kornhuber (Neurologie, Universitätsklinikum Halle)

Eröffnungsdatum des Promotionsverfahrens: 03.11.2009

Dissertationsverteidigung am 25.10.2010

## Referat und bibliographische Angaben

### Referat:

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss unterschiedlicher Reizparameter auf die Ausprägung früher, mittlerer und später somatosensibel evozierter Potentiale (SEP) nach Reizung des N. suralis untersucht. Die Analyse umfasste Amplituden und Peak-Latenzen der SEP-Komponenten P<sub>40</sub>, N<sub>1</sub>, N<sub>2a</sub> und N<sub>2b</sub> nach Einfachreizung und Mehrfachreizung im Zug. Es wurden Reizwiederholungsraten (RWR) von 1,0, 0,7 und 0,4 Hz eingesetzt sowie das Interstimulusintervall (ISI) bei Mehrfachreizung von 2 bis 10 ms variiert.

Bei Einfachreizung mit 0,4 und 0,7 Hz RWR wurden im Durchschnitt Amplituden von ca. 3 µV (P<sub>40</sub>), 8 µV (N<sub>1</sub>), 4,5 µV (N<sub>2a</sub>) und 7,5 µV (N<sub>2b</sub>), bzw. Peak-Latenzen von ca. 46 ms (P<sub>40</sub>), 85 ms (N<sub>1</sub>), 253 ms (N<sub>2a</sub>) und 370 ms (N<sub>2b</sub>) gemessen. Nach Mehrfachreizung mit 0,4 und 0,7 Hz zeigten N<sub>1</sub>, N<sub>2a</sub> und N<sub>2b</sub> signifikant höhere Amplituden (bis zur Verdoppelung) im Vgl. zu Einfachreizen bzw. Mehrfachreizen mit 1,0 Hz RWR. Dabei war die Amplitudenzunahme dieser SEP-Komponenten bei kurzen ISI (2-4 ms) teils signifikant größer als bei längeren ISI (7-10 ms). Der Einfluss der Reizbedingungen auf die Amplituden der mittleren und späten SEP-Komponenten wurde im Sinne von Bahnung bzw. Habituation interpretiert. Anders als die Amplituden zeigten die Peak-Latenzen der genannten SEP-Komplexe abgesehen von der P<sub>40</sub> keine signifikanten Veränderungen.

Die dargestellten Ergebnisse sind von möglichem Nutzen für das Verständnis der Verarbeitung sensibler Information im zentralen Nervensystem.

**Schlagnworte:** Somatosensibel evozierte Potentiale (SEP), P<sub>40</sub>, N<sub>1</sub>, N<sub>2</sub>, Zugstimulus, Interstimulusintervall (ISI), Reizwiederholungsrate, Nervus suralis, Bahnung, Fazilitierung, Habituation

### Bibliographische Angaben:

**Kohlmeyer, Jens Christoph:** Somatosensibel evozierte Potentiale am Menschen nach elektrischer Reizung des Nervus suralis: Einfluss der Reizwiederholungsrate und des Interstimulusintervalls bei Zugreizen

Halle (Saale), Martin-Luther-Universität Halle/Wittenberg, Med. Fak., Diss., 68 Seiten, 2009, Dissertationsverteidigung am 25.10.2010.

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	1
1.1	Evozierte Potentiale (EP) .....	1
1.2	EEG-Ableitung.....	3
1.3	Postsynaptische Potentiale .....	3
1.4	10-20-System .....	4
1.5	Erfassung und Einteilung elektrisch evozierter Potentiale .....	5
1.6	Afferenzen des somatosensiblen Kortex.....	7
<b>2</b>	<b>Zielstellung</b> .....	9
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	10
3.1	Probandengruppe.....	10
3.2	Verwendete Untersuchungsgeräte .....	10
3.3	Versuchsaufbau .....	11
3.4	Versuchsprotokoll.....	12
3.5	Statistische Auswertungen .....	15
3.5.1	Mittelung der Einzelkurven .....	15
3.5.2	Charakterisierung der Messpunkte.....	16
3.5.3	Statistische Tests .....	18
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	20
4.1	Beeinflussung der SEP-Komplexe durch Einfach- und Dreifachreize bei unterschiedlicher Reizwiederholungsrate und variablem ISI.....	20
4.1.1	P40-Komplex .....	20
4.1.2	N1-Komplex.....	23
4.1.3	N2a-Komplex.....	25
4.1.4	N2b-Komplex.....	27
4.2	Vergleich der SEP-Komplexe nach Einfachreizung gegenüber Zweifach-, Dreifach- und Vierfachreizung bei einer RWR von 1,0 Hz mit ISI von 3 ms ...	30

4.3 Einfluss des Interstimulusintervalls bei Mehrfachstimuli mit 1 Hz RWR auf die SEP-Komplexe .....	32
4.3.1 Einfluss des Interstimulusintervalls bei 2-, 3- und 4-fach Stimuli im Zug auf den P40-Komplex .....	33
4.3.2 Einfluss des Interstimulusintervalls bei 2-, 3- und 4-fach Stimuli im Zug auf den N1-Komplex .....	34
4.3.3 Einfluss des Interstimulusintervalls bei 2-, 3- und 4-fach Stimuli im Zug auf den N2a-Komplex .....	35
4.3.4 Einfluss des Interstimulusintervalls bei 2-, 3- und 4-fach Stimuli im Zug auf den N2b-Komplex .....	37
<b>5 Diskussion</b> .....	<b>38</b>
5.1 Vergleich mit thematisch verwandter Literatur .....	38
5.2 Einfluss der Habituation auf die Messergebnisse .....	39
5.3 Einfluss der Anzahl der Stimuli im Zug auf die Amplitudenhöhe .....	41
5.4 Einfluss der Anzahl der Stimuli im Zug auf die Peak-Latenzen .....	47
5.5 Einfluss des Interstimulusintervalls auf die evozierten Potentiale .....	48
5.6 Spinale und kortikale Hemmung .....	50
5.7 Ausblick .....	51
<b>6 Zusammenfassung</b> .....	<b>52</b>
<b>7 Literaturverzeichnis</b> .....	<b>53</b>
<b>8 Anhang</b> .....	<b>59</b>
<b>9 Thesen</b> .....	<b>67</b>

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Ampl.</b>	Amplitude
<b>Art.-Nr.</b>	Artikel-Nummer
<b>div</b>	Division
<b>EP</b>	evozierte Potentiale
<b>EPSP</b>	exzitatorische postsynaptische Potentiale
<b>fMRT</b>	funktionelle Magnetresonanztomographie
<b>IPSP</b>	inhibitorische postsynaptische Potentiale
<b>ISI</b>	Interstimulusintervall
<b>LLR</b>	lange Latenz-Reflexe
<b>N.</b>	Nervus
<b>n.s.</b>	nicht signifikant
<b>Ncl.</b>	Nucleus
<b>RWR</b>	Reizwiederholungsrate
<b>SEP</b>	somatosensibel evozierte Potentiale

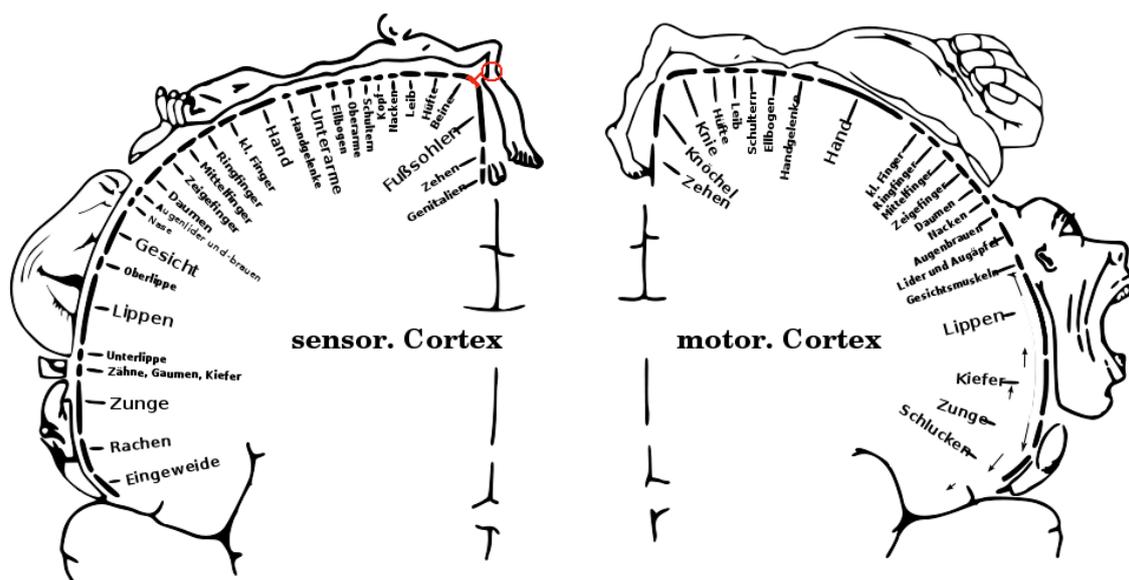
# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Evozierte Potentiale (EP)

Die Ableitung evozierter Potentiale ist ein in der Neurologie häufig angewandtes diagnostisches Verfahren, das vor allem der topographischen Diagnostik zentralnervöser Läsionen dient. Bedingung für die Entstehung von evozierten Potentialen ist die Reizung mit externen Stimuli. Beispielhaft hierfür sind akustische EP, visuelle EP und somatosensible EP.

Die in dieser Arbeit verwendeten, von der menschlichen Kopfhaut abgeleiteten, somatosensibel evozierten Potentiale (SEP) wurden erstmalig von (Dawson, 1947) beschrieben und später durch genauere Analysemöglichkeiten aufgrund der Entwicklung elektronischer Mittelungs- und Rechenverfahren (Dawson, 1954a; Dawson, 1954b) der klinischen Diagnostik zugänglich.

SEP können nach elektrischer Stimulation klassischerweise von Trigeminus-Endästen (Stohr und Petruch, 1979; Bennett und Jannetta, 1980), Armnerven (Dawson, 1947; Alajouanine et al., 1958) und, wie hier durchgeführt, von Beinnerven (Tsumoto et al., 1972; Terao and Araki, 1975) abgeleitet werden. Die stärkste Potentialausprägung der frühen SEP-Anteile findet man dabei über dem somatotopisch zugeordnetem sensiblen Kortex (SI), also dem Gesichts-, Hand- oder Fußfeld (Yamada et al., 2004), siehe Abb. 1.



**Abb. 1:** Linksseitig dargestellt ist der sensorische Cortex (Gyrus postcentralis) im einseitigen Querschnitt mit den somatotopisch zugeordneten Körperregionen. Die in der vorliegenden Arbeit durchgeführte elektrische Stimulation des N. suralis wird demnach somatotopisch medial kranial im Cortex verarbeitet (farblich markiert). Modifiziert nach Kandel (2000).

Unterschieden werden frühe SEP-Komponenten, deren Peak sich im Bereich um 40 ms nach Reizung nachweisen lassen (Hashimoto, 1984), mittlere SEP-Komponenten, die sich im nachfolgenden Bereich bis 100 ms darstellen und späte SEP-Komponenten, die im Bereich von > 150 ms nach dem Stimulus zu finden sind (Barsky and Wyshak, 1990; Barsky et al., 1990; Nakao et al., 2007). Diese Unterteilung ist u. a. für die Wahl der Testbedingungen wichtig (siehe Material und Methoden).

## 1.2 EEG-Ableitung

Schon frühzeitig in der Grundlagenforschung der EEG-Diagnostik ließ sich feststellen, dass die ursprünglich als Potentialquellen (Potentialgeneratoren) angesehenen Aktionspotentiale der Ganglienzellen selbst hoch synchronisiert die trägen Potentialschwankungen des EEG nicht zu erklären vermögen (Synchronisationstheorie [Adrian and Matthews, 1934]). Wenig später konnte dann auch mithilfe intrakortikaler Mikroableitungen nachgewiesen werden, dass Aktionspotentiale von Ganglienzellen selbst bei kleinsten Abständen von bis zu  $1\ \mu\text{m}$  nur noch schwach erfassbar sind.

Ende der vierziger Jahre rückten dann die Synapsen als weitere Spannungsquelle des ZNS ins Visier (Eccles, 1948; Brooks and Eccles, 1948; Brock et al., 1952) und konnten nachfolgend anhand von Mikroelektroden als Potentialgeneratoren identifiziert werden (Li and Jasper, 1953). Entscheidend hierbei ist die Entstehung postsynaptischer Potentiale.

## 1.3 Postsynaptische Potentiale

Die Aktivierung neuronaler Synapsen hat lokal begrenzte Membranpotentialschwankungen an den beteiligten Nervenzellen zur Folge. Im Gegensatz zu den kurzlebigen Aktionspotentialen der Ganglienzellen verhalten sich diese postsynaptischen Potentiale deutlich träger und führen durch Überlagerung (hauptsächlich im Bereich der Dendriten) zur Ausbildung von Summenpotentialen, die in ihrer Gesamtheit als Potentialfelder durch das EEG erfasst werden können (Caspers, 1970).

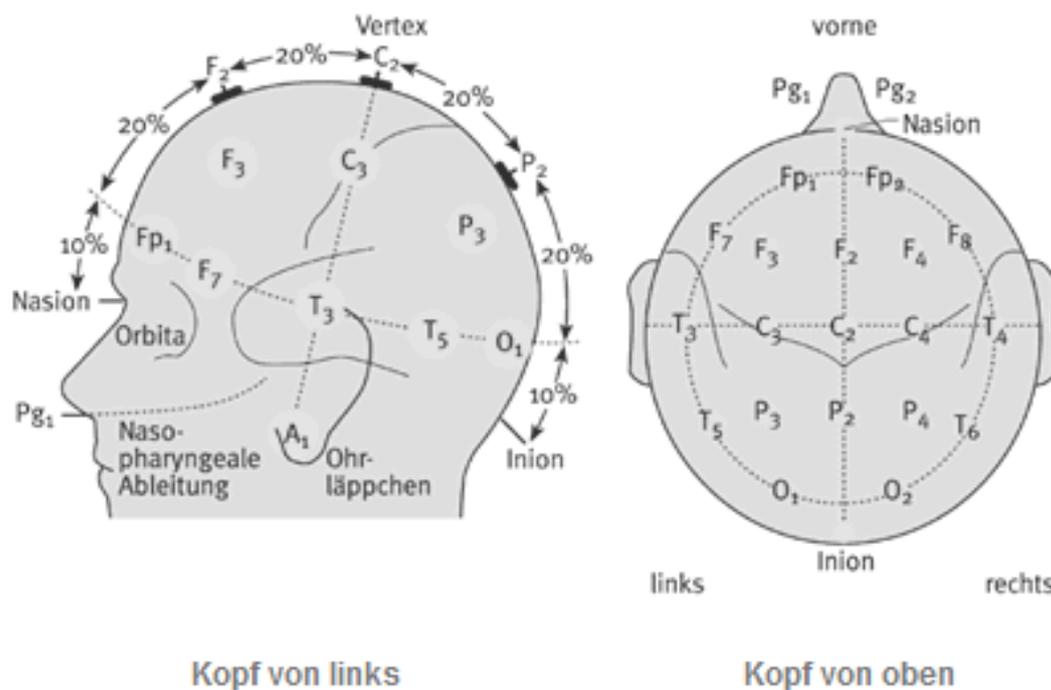
Für das Verständnis elementar wichtig ist hierbei die extrazelluläre Ionenverschiebung im Interzellulärraum, welche durch synaptische Potentiale hervorgerufen wird, die Folge einer Polarisierung zwischen Dendriten und Soma sind. Die wandernden Ionen stoßen dabei auf unterschiedliche Widerstände, die Gleichstromwiderständen entsprechen (ohmsche Widerstände). Wie aus der Elektromechanik bekannt, erzeugt ein Stromfluss bei Interaktion mit Widerständen nach dem ohmschen Gesetz ( $U = I \times R$ ) elektrische Spannungen, d.h. Folge der Ausbildung einer lokal eng begrenzten elektrischen Wirkung zwischen Synapse und postsynaptischer Membran ist eine vergleichsweise weitläufige extrazelluläre Ausbreitung eines Spannungsfeldes, welches sich zentrifugal als stetig abnehmende Potentialdifferenzen darstellt. Dieses Feld wird auch als kortikales Feldpotential bezeichnet. Nun liegen jedoch zwischen Hirn und EEG-Elektroden verschiedene Strukturen mit hohen Gleichstromwiderständen (Knochen, Hirn- und Kopfhäute), die eine Ionen-Barriere darstellen. Da sich diese Strukturen aber wie Kondensatoren verhalten, d.h. Spannungen auf der hirnzugewandten Seite erzeugen, die induktiv zu einer Ladungsverschiebung

auf der hir nabgewandten Seite führen, lassen sich bei hinreichender Stärke des Feldpotentials nichtinvasiv EEG-Kurven ableiten (Adrian and Matthews, 1934; Caspers, 1961; Speckmann, 1979).

#### **1.4 10-20-System**

Seit der Einführung der EEG-Diagnostik gab es verschiedene Vorschläge die Ableitelektroden zu positionieren (Lyketsos et al., 1953; Jung, 1953; Hodge et al., 1956). Verschiedene Laboratorien und Kliniken verwendeten lange Zeit parallel unterschiedliche Ableitschemata, was zu mangelnder Vergleichbarkeit und Missverständnissen in der Interpretation führte. Der Vorschlag, ein einheitliches Positionierungssystem zu etablieren geht auf den 1. Internationalen EEG-Kongress von 1947 in London zurück. Unter gemeinsamen Anstrengungen, unter Leitung von H. H. Jasper, wurde daraufhin das so genannte 10-20-System entwickelt und auf dem 4. Kongress der International Federation 1957 als Standard-Ableitsystem festgesetzt (Jasper and Radmussen, 1958), siehe auch Klem et al. (1999). Es wird seitdem, mit wenigen Ausnahmen, international in der Routinediagnostik eingesetzt.

Das 10-20-System fußt auf 19-gängigen EEG-Ableitungen. Da die Elektroden-Positionen in relativen Abständen zueinander stehen ist das Vorhandensein von Bezugspunkten unerlässlich. Diese sind in der sagittalen Schädelausrichtung das Nasion (Glabella) und das Inion (Protuberantia occipitalis externa) und in der Frontalebene die präaurikulären Bezugspunkte direkt vor dem Tragus (Fossae praeauriculares). Zwischen diesen Bezugspunkten wird nun der Schädel in Zehner- bzw. Zwanzigerschritten prozentual unterteilt (darum die Bezeichnung 10-20-System).

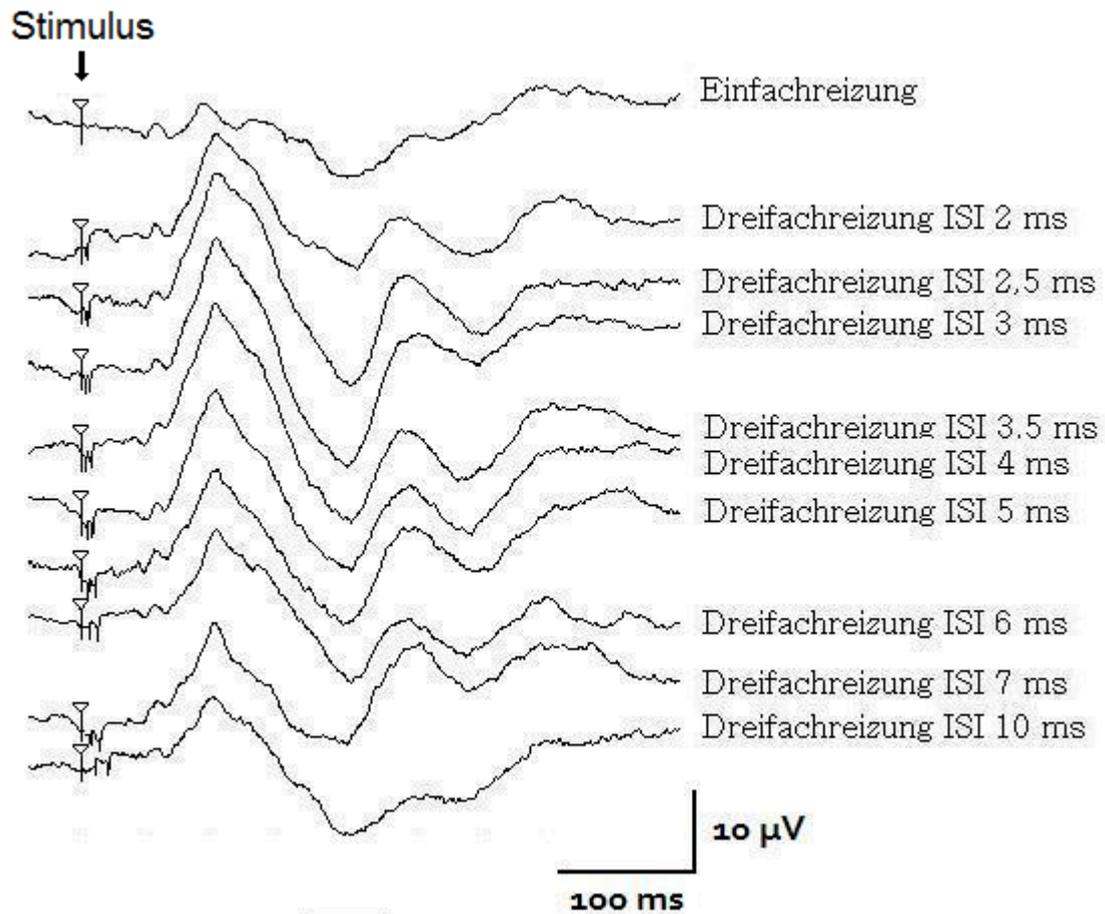


**Abb. 2:** Schematische Darstellung des 10-20-Systems der Elektroden-Platzierung für das Elektroenzephalogramm (EEG; modifiziert nach Zschocke [2002]).

## 1.5 Erfassung und Einteilung elektrisch evozierter Potentiale

Die Beschaffenheit der aufgezeichneten EP (Wellen, Komplexe) hängt von der Distanz zwischen externem Stimulus und somatosensorischem Cortex, der Nervenleitgeschwindigkeit, der Anzahl der zwischengeschalteten Synapsen und der Beschaffenheit des kortikal erfassten Signals ab. Hierbei wird deutlich, dass neben Fehlerquellen im Versuchsaufbau und Versuchsumfeld wie z.B. schlecht anliegende oder falsch positionierte Elektroden und Interferenzen mit umliegenden elektromagnetischen Feldern, auch diverse somatische Störfaktoren die Messung beeinflussen (siehe 3.3 Versuchsaufbau).

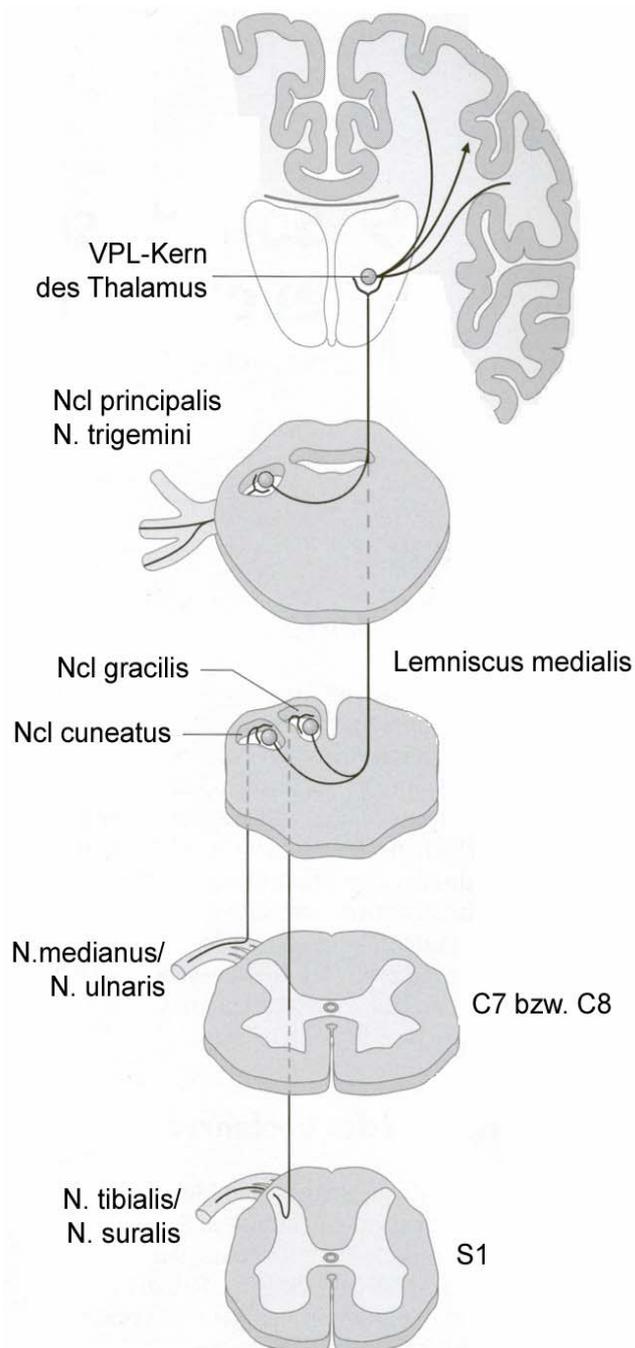
Die elektrisch evozierten Potentiale können in verschiedene Komplexe, bzw. Wellen eingeteilt werden, die für sie charakteristisch sind. Dabei werden die positiven Wellen, deren Spitzen nach unten gerichtet sind, als P-Wellen bezeichnet und die negativen Wellen, deren Spitzen nach oben gerichtet sind, als N-Wellen. Zusätzlich können die Wellen entweder nach Ihrer Reihenfolge (N<sub>1</sub>, N<sub>2</sub>, etc. [Williams et al., 1962]) oder nach dem zeitlichen Auftreten ihres Peaks klassifiziert werden (P<sub>40</sub> bezeichnet demnach eine positive Welle, deren Peak bei 40 ms nach elektrischer Stimulation registriert wird). Beispielhaft ist hier eine in der vorliegenden Untersuchung abgeleitete Testreihe (Dreifachreizung bei 0,4 Hz-Frequenz) dargestellt (Abb. 3).



**Abb. 3:** Gemittelte Kurven nach Dreifachreizung bei einer Reizwiederholungsrate (RWR) von 0,4 Hz und zunehmendem Interstimulusintervall (ISI; 2 ms bis 10 ms). Den Dreifachreizen vorangestellt ist eine Einzelreizung mit einer RWR von ebenfalls 0,4 Hz. Deutlich zu erkennen ist eine Amplitudenzunahme bei Dreifachreizung gegenüber Einfachreizung.

## 1.6 Afferenzen des somatosensiblen Kortex

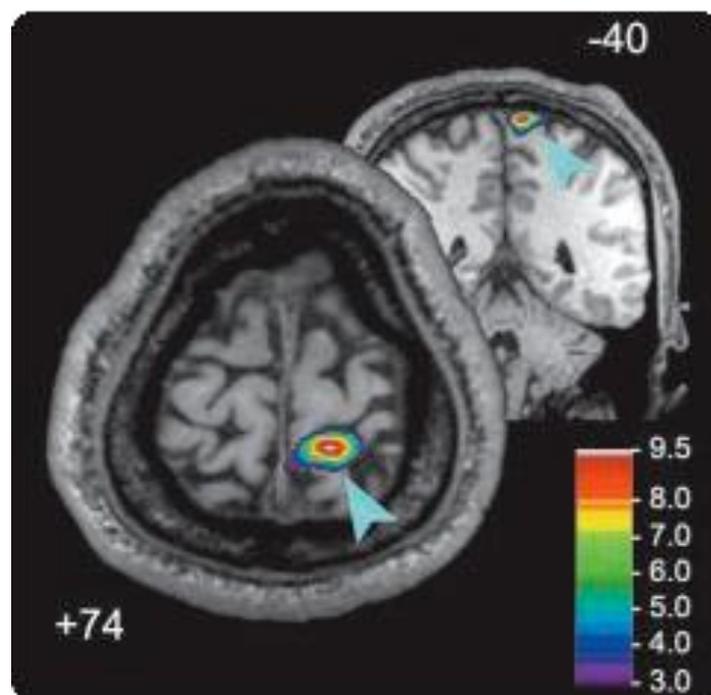
Das menschliche somatosensible System besteht aus diversen sensorischen Rezeptoren und unterschiedlich schnell leitenden Nervenfasern. Neben den Sinneswahrnehmungen Schmerz, Temperatur, Druck und Berührung ist der Körper auch in der Lage, sowohl Stellung und Beschleunigung seiner Gliedmaßen als auch die Lage des Rumpfes zu erfassen. Letztere Arten der Wahrnehmung bezeichnet man als Tiefensensibilität bzw. Propriozeption. Die unterschiedlichen somatosensiblen Afferenzen werden über die Vorderseitenstrangbahnen (Schmerz-, Temperatur- und grobe Tastempfindungen), die Hinterstrangbahnen (feine Tast- und Berührungsempfindungen und bewusste Propriozeption) oder die Kleinhirnseitenstrangbahnen (unbewusste Propriozeption) in den Gyrus postcentralis bzw. ins Cerebellum geleitet. Wichtig hierbei ist die Kenntnis der Kreuzungslokalisation der einzelnen Nervenfasern. Alle sensiblen Neurone haben ihr Perikaryon im segmentalen Spinalganglion, jedoch kreuzen im Gegensatz zu den Fasern der Hinterstrangbahn die Fasern der Vorderseitenstrangbahnen nach Umschaltung auf ein zweites Neuron bereits auf Rückenmarkseintrittsebene auf die kontralaterale Seite, während die Hinterstrangbahnen erst im Ncl. cuneatus



**Abb. 4:** Leitungsbahnen, Kerngebiete und kortikale Strukturen des lemniskalen Systems (modifiziert nach Lowitzsch [2000]).

(obere Extremität) bzw. im Ncl. gracilis (untere Extremität) verschaltet werden und anschließend kreuzen. Beide Bahnen bilden schließlich den Lemniscus medialis, der im Thalamus ein letztes Mal verschaltet wird und im sensorischen Kortex (S1) aufgeht. Die Kleinhirnseitenstrangbahnen verlaufen hiervon unabhängig sowohl gekreuzt als auch ungekreuzt im Rückenmark und enden im Cerebellum.

Seit Anfang der neunziger Jahre des 20. Jahrhunderts hat die Lokalisation aktiver Hirnregionen mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) Einzug in die neuropsychologische Forschung gefunden (Belliveau et al., 1991). Dank der hohen räumlichen Auflösung und der damit verbundenen Darstellbarkeit auch komplexer neuronaler Aktivierungsmuster lassen sich Körperregionen nach sensibler Reizung den zugehörigen Hirnarealen zuordnen (Beisteiner, 2006). Die in der vorliegenden Arbeit durchgeführte Stimulation des N. suralis würde demnach zu einer medial kranialen Aktivierung des primären somatosensiblen Cortex (S1) führen (siehe Abb. 5).



**Abb. 5:** Darstellung des aktivierten Areals des sensorischen Cortex (S1) im fMRT nach sensibler Stimulation des Beines (Chen et al., 2002). Die kortikale Lokalisation stimmt weitgehend mit der in Abb. 1 (sensorischer Cortex) farblich markierten Stelle überein.

## 2 ZIELSTELLUNG

Im Gegensatz zu den bereits intensiv erforschten frühen somatosensibel evozierten Potentialen (SEP) gibt es kaum Arbeiten zu den mittleren und späten SEP (Tsumoto et al., 1972). Für die Lokalisationsdiagnostik im Nervensystem haben die frühen SEP eine herausragende Bedeutung haben und sind deshalb gut bearbeitet worden. Demgegenüber haben sich die Neuropsychologen mehr den so genannten Ereignis-korrelierten späten evozierten Potentialen gewidmet (Orekhova et al., 2009; Wiese et al., 2008; Nagamatsu et al., 2009; etc.).

Es liegen nach eingehender Literatur-Recherche mit den Suchbegriffen „somatosensory, evoked, potential, suralis, tibialis, electric“ keine publizierten Studien zum Einfluss der Reizparameter auf mittlere und späte SEP vor. Allerdings gibt es Hinweise, dass die Amplituden mittlerer und später SEP nach Zugstimulation (Interstimulus-Intervall (ISI) 3 ms) gegenüber Einzelreizung zunehmen können (J. Friedemann, nicht abgeschlossene Dissertation, Halle/Saale). Wang (2007) fand ebenfalls eine solche Amplitudenzunahme nach Zugstimulation des N. radialis superficialis gegenüber Einzelreizung.

In der vorliegenden Untersuchung soll der Einfluss von Mehrfachstimuli im Zug im Vergleich zu Einfachreizen bei verschiedenen Reizwiederholungsraten untermauert werden. Ferner soll untersucht werden, welchen Einfluss das ISI auf die frühen (P<sub>40</sub>), mittleren (N<sub>1</sub>) und späten (N<sub>2a</sub>, N<sub>2b</sub>) SEP ausübt.

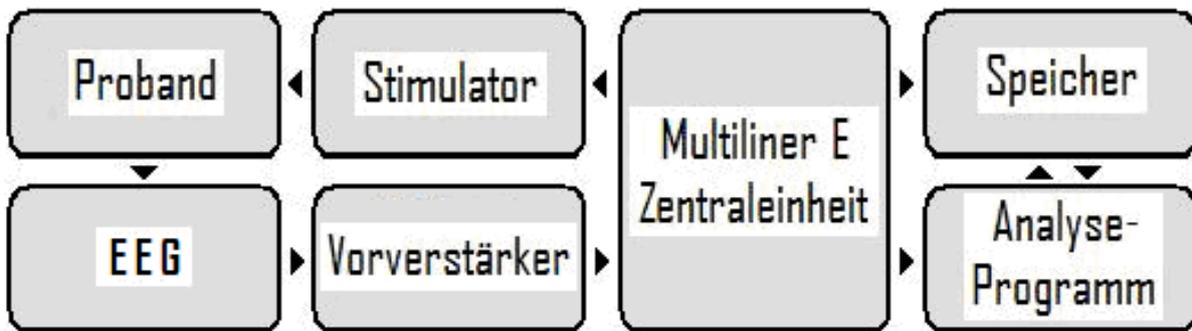
### **3 MATERIAL UND METHODEN**

#### **3.1 Probandengruppe**

Die Gruppe der Versuchspersonen wurde aus 6 weiblichen und 9 männlichen Probanden (Ärzte, Psychologen und Medizinstudenten) erstellt, deren Alter zwischen 25 und 48 Jahren lag und die sich freundlicherweise freiwillig und unentgeltlich zur Verfügung stellten. Alle Probanden waren laut eigenen Angaben und dem äußeren Erscheinungsbild nach gesund; hierbei wurde besonderes Augenmerk auf die bei allen Probanden unauffällige neurologische Anamnese gelegt. Alle Teilnehmer wurden vor Beginn der Versuchsreihe über die Art und Weise des Testverfahrens ausführlich aufgeklärt, zudem wurde ausdrücklich auf die Möglichkeit hingewiesen, dass der Versuch jederzeit und ohne Angabe von Gründen abgebrochen werden konnte. Eine Probandin machte hiervon Gebrauch. Alle anderen Teilnehmer vollzogen die Versuchsreihe ohne Unterbrechung und annähernd zur gleichen Tageszeit (Beginn der Testung stets zwischen 10 h und 10:30 h), da ein weitgehend gleichartiger Grad der Wachheit unter der Testung angestrebt wurde. Zwei weitere männliche Probanden konnten nicht ausgewertet werden, da die SEP so schwach ausgeprägt waren, dass sie sich nicht eindeutig vom Hintergrundrauschen abgrenzen ließen. Folglich gingen die registrierten Kurven von insgesamt 6 weiblichen und 7 männliche Probanden in die Auswertung ein.

#### **3.2 Verwendete Untersuchungsgeräte**

Für die Versuchsreihe wurde ein Multiliner-System der Firma Viasys-Toennies (Höchberg) eingesetzt, bestehend aus einem elektrischem Stimulator und einem Vorverstärker, dem eine Zentraleinheit und eine Analyse- und Speichereinheit nachgeschaltet sind. Genannte Elemente steuern einen Pentium-Rechner an, der sowohl zur Informationsaufnahme als auch zur Verarbeitung und Speicherung der Kurven und Daten dient.



**Abb. 6:** Darstellung der verwendeten Untersuchungsgeräte und Verrechnungseinheiten.

### 3.3 Versuchsaufbau

Die Probanden wurden bei Raumtemperatur um 23° Celsius auf einer gut gepolsterten und ausreichend breiten (60 cm) Liege in entspannter Rückenlage positioniert. Besonderes Augenmerk wurde auf die gewünschte Entspannung der mimischen, Kau- und Nackenmuskulatur gelegt um während der Messung einstreue Muskelaktionspotentiale und myogene Reflexantworten zu verhindern (Cracco und Bickford, 1968). Die Probanden wurden nach ihrem Temperaturempfinden befragt und so bekleidet, dass sich weder Kälte- noch Hitzeempfinden einstellte, da die Leitungsgeschwindigkeit der peripheren Nerven von der Hauttemperatur der getesteten Person beeinflusst wird (Stecker, 2002). Da die späten SEP-Komponenten im Gegensatz zu den frühen Komponenten vom Bewusstseinszustand abhängig sind, wurden zur Einstellung eines entspannten Wachheitszustandes alle Probanden aufgefordert für die Dauer der Testung einen Punkt an der Zimmerdecke zu fixieren (Goff et al., 1983). Zur Vermeidung von Artefaktbildung durch Wechselstrom und Magnetfelder wurden alle nicht benötigten Geräte im Umfeld des Testareals ausgeschaltet und die Kabel untereinander kontakt- und schwingungsfrei gelagert. Zur Versuchsvorbereitung wurde die elektrische Reizelektrode (Viasys-Toennies-Art.-Nr. 892070) mit befeuchteten Filzeinlagen (Art.-Nr. 892015) zwischen dem Malleolus lateralis und der Achillessehne direkt über dem N. suralis des rechten Unterschenkels angebracht, nachdem die Haut zur Verringerung des ohmschen Hautwiderstandes gesäubert und mit Elektrodenpaste (Art.-Nr. 892095) aufgeraut worden war. Die Kathode wurde hierbei ca. 1,5 cm proximal der Anode justiert. Über ein Erdungskabel (Art.-Nr. 892133) wurde eine mit Trinkwasser befeuchtete Ringelektrode (Art.-Nr. 892139) am ipsilateralen Unterschenkel mit dem Vorverstärker verbunden.

Als besonders wichtig für die Auswertung der Daten wurde neben dem standardisierten Versuchsaufbau eine supramaximale Reizung des N. suralis erachtet, um eine konstante Erregung aller sensiblen Nervenfasern dieses Nervens zu erreichen. Hierzu wurde die geeignete Reizstärke mittels einer aktiven Elektrode zwischen Malleolus lateralis und Fußsohle, und einer Referenzelektrode auf dem Malleolus lateralis ermittelt, indem die maximal zu erreichende Amplitude bei zunehmender Stromstärke gemessen wurde und nach deren Ermittlung die Stromstärke zusätzlich um 2 mA erhöht wurde. Bei interindividuell unterschiedlich supramaximalen Reizschwellen lag der Durchschnittswert bei 12 mA, unserer in der Studie verwendeten Reizstärke.

Zur Ableitung der EP wurden am Skalp Goldelektroden nach der Methodik des international anerkannten 10-20-Systems aufgebracht. Hierzu wurde über der dem Bein somatotopisch zugeordneten primär somatosensiblen Rinde eine Elektrode über Cz' (2 cm hinter Cz) aufgebracht und eine Referenzelektrode über Fz.

Zur Verringerung des Hautwiderstandes wurde auch hierbei die Haut zunächst gesäubert und mit Elektrodenpaste (Art.-Nr. 892095) aufgeraut. Anschließend wurden die Elektroden mit EEG-Paste (Art.-Nr. 895005) am behaarten Kopf fixiert.

### **3.4 Versuchsprotokoll**

Über das Multiliner-Testgerät wurden je 30 elektrische Rechteckreize (12 mA) von 0,2 ms-Länge als Mehrfachreize (2fach-, 3fach- und 4fach-Reize) im Zug abgegeben. Durch Mittelung (Average) wurde eine Kurve erstellt. Die Mittelung diente dabei der Minimierung etwaiger Störfaktoren (insbesondere der physiologischen EEG-Aktivität im Hintergrund) und somit einer günstigen Beeinflussung des Signal-Rauschverhältnisses. Jede Reizbedingung wurde einmal wiederholt um die Reproduzierbarkeit zweier Kurven zu garantieren. Das Interstimulusintervall wurde von 2 ms auf 10 ms ausgedehnt, wobei die Abgabe eines Stimulus mit 1/s erfolgte, bei den 3fach-Reizen zusätzlich mit 0,4/s bzw. 0,7/s. Zudem wurden jeder Testreihe Einzelreize der entsprechenden RWR vorgeschaltet um den Vergleich zwischen Mehrfach- und Einzelreiz und die Reproduzierbarkeit zu erfassen. Demnach erhielten die Probanden pro Testreihe zweimal 30 Reize pro Stimulus (Einzelreiz oder Zug), bei 10 unterschiedlichen Stimuli also in der Summe 600 Reizungen. Bei insgesamt 5 Testreihen ergibt sich eine Gesamtanzahl von 3000 Reizen. Die Aufzeichnung der evozierten Potentiale begann 50 ms vor und endete 450 ms nach der Stimulation und wurde mit 200  $\mu\text{V}/\text{div}$

verstärkt, bei einer verwendeten Abtastrate von 4000 Hz. Der Hochpass-Filter lag bei 0,05 Hz, der Tiefpass-Filter bei 200 Hz.

Die genaue Abfolge der Testreihen wird zur besseren Anschauung nochmals chronologisch und graphisch in den nachfolgenden Tabellen und Abbildungen aufgezeigt.

**Testreihe Doppelstimulus im Zug bei einer Frequenz von 1/s**

(jeder Stimulustyp besteht aus 30 Reizen, die wiederum einmal reproduziert wurden)

Einzelstimuli	Doppelstimuli	2 ms	2,5 ms	3 ms	3,5 ms	4ms	5 ms	6 ms	7 ms	10 ms
---------------	---------------	------	--------	------	--------	-----	------	------	------	-------

**Testreihe Dreifachstimuli im Zug bei einer Frequenz von 0,4/s**

Einzelstimuli	Dreifachstimuli	2 ms	2,5 ms	3 ms	3,5 ms	4ms	5 ms	6 ms	7 ms	10 ms
---------------	-----------------	------	--------	------	--------	-----	------	------	------	-------

**Testreihe Dreifachstimuli im Zug bei einer Frequenz von 0,7/s**

Einzelstimuli	Dreifachstimuli	2 ms	2,5 ms	3 ms	3,5 ms	4ms	5 ms	6 ms	7 ms	10 ms
---------------	-----------------	------	--------	------	--------	-----	------	------	------	-------

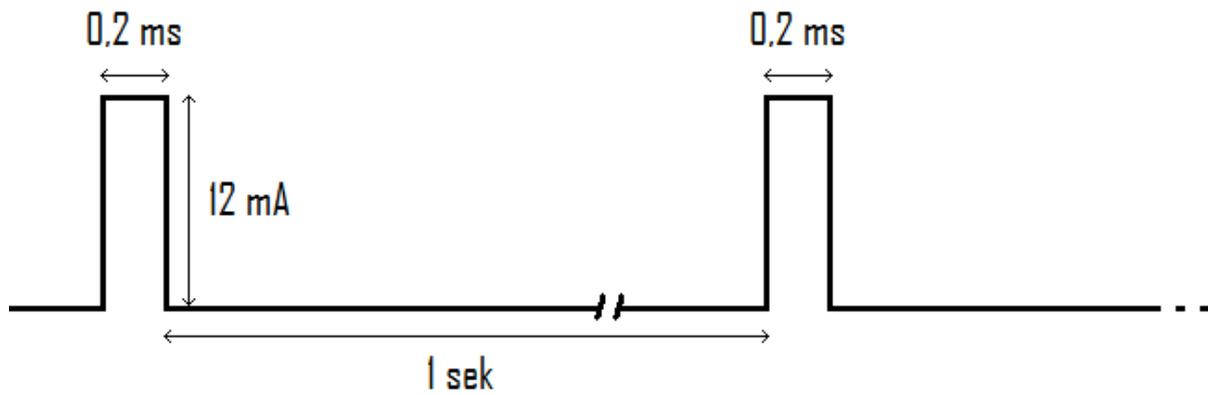
**Testreihe Dreifachstimuli im Zug bei einer Frequenz von 1/s**

Einzelstimuli	Dreifachstimuli	2 ms	2,5 ms	3 ms	3,5 ms	4ms	5 ms	6 ms	7 ms	10 ms
---------------	-----------------	------	--------	------	--------	-----	------	------	------	-------

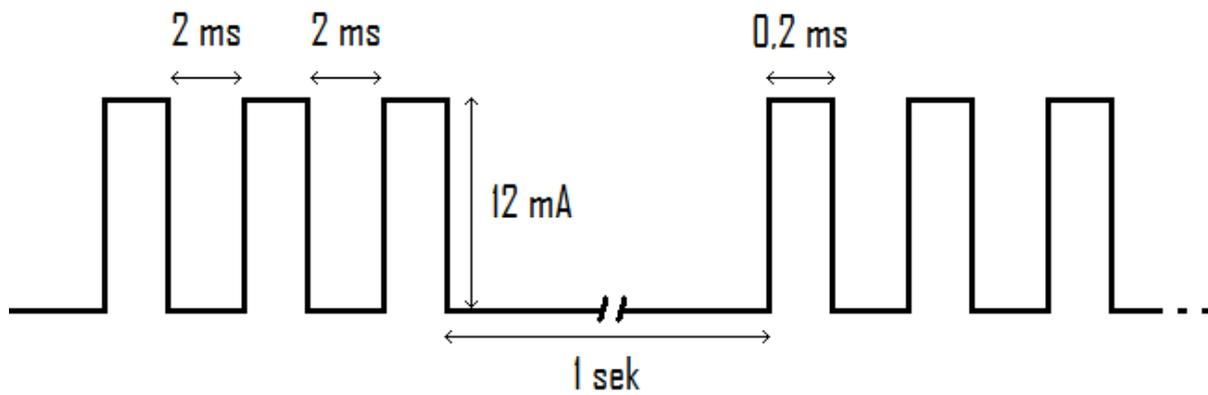
**Testreihe Vierfachstimuli im Zug bei einer Frequenz von 1/s**

Einzelstimuli	Vierfachstimuli	2 ms	2,5 ms	3 ms	3,5 ms	4ms	5 ms	6 ms	7 ms	10 ms
---------------	-----------------	------	--------	------	--------	-----	------	------	------	-------

**Abb. 7:** Aufstellung der unterschiedlichen Reizarten in chronologischer Ordnung.



**Abb. 8:** Darstellung der Einzelreize, die zu Beginn jeder Testreihe eingesetzt wurden (bei einer Frequenz von 1 Hz).

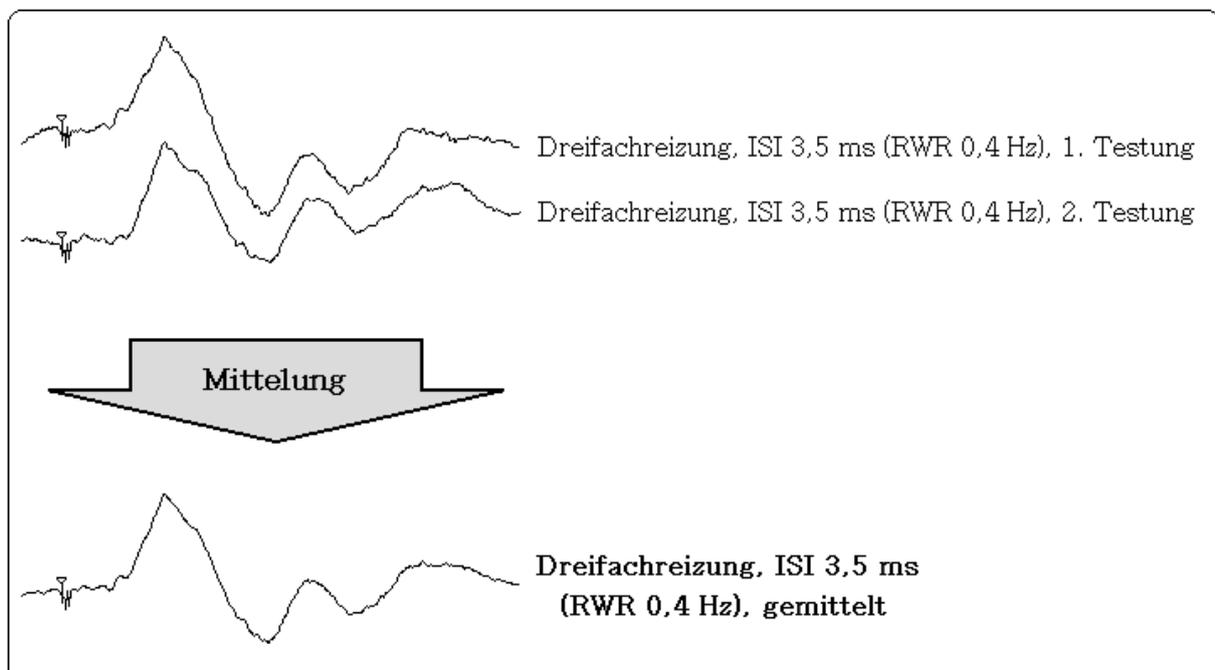


**Abb. 9:** beispielhafte Darstellung der Dreifachreize aus der Menge der Mehrfachreize (bei einer Frequenz von 1 Hz und einem Interstimulusintervall von 2 ms).

### 3.5 Statistische Auswertungen

#### 3.5.1 Mittelung der Einzelkurven

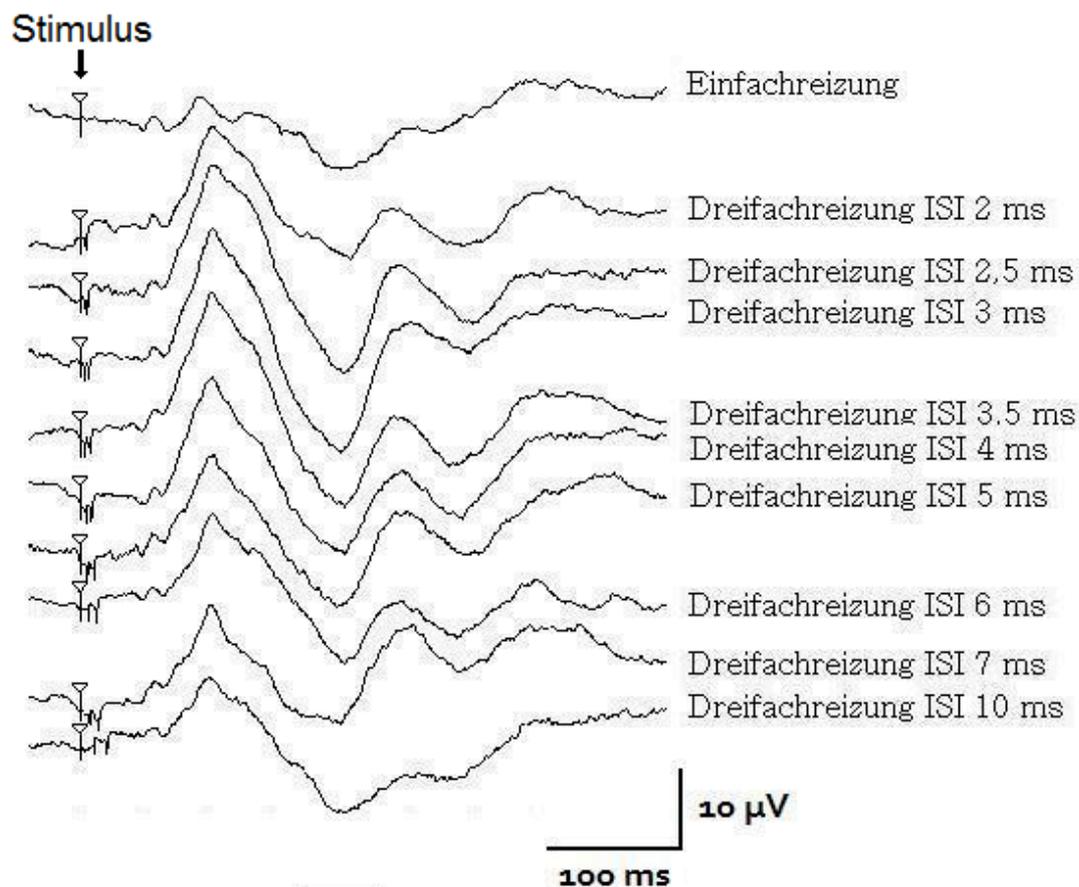
Um eine mögliche Verfälschung der Messergebnisse durch etwaige Störfaktoren weiter zu minimieren, wurden je zwei Mittelungskurven nach jeweils 30 Stimuli bei visuell ähnlichem Erscheinungsbild nochmals gemittelt. Nur selten differierten hierbei zusammengehörige Kurven stark voneinander; in diesen Fällen wurde die offensichtlich verfälschte Kurve (z.B. bei nicht zuzuordnenden hohen Ausschlägen) außer Acht gelassen und die „unauffällige Kurve“ ausgewertet. Zum besseren Verständnis ist nachfolgend die Mittelung zweier Kurven exemplarisch dargestellt.



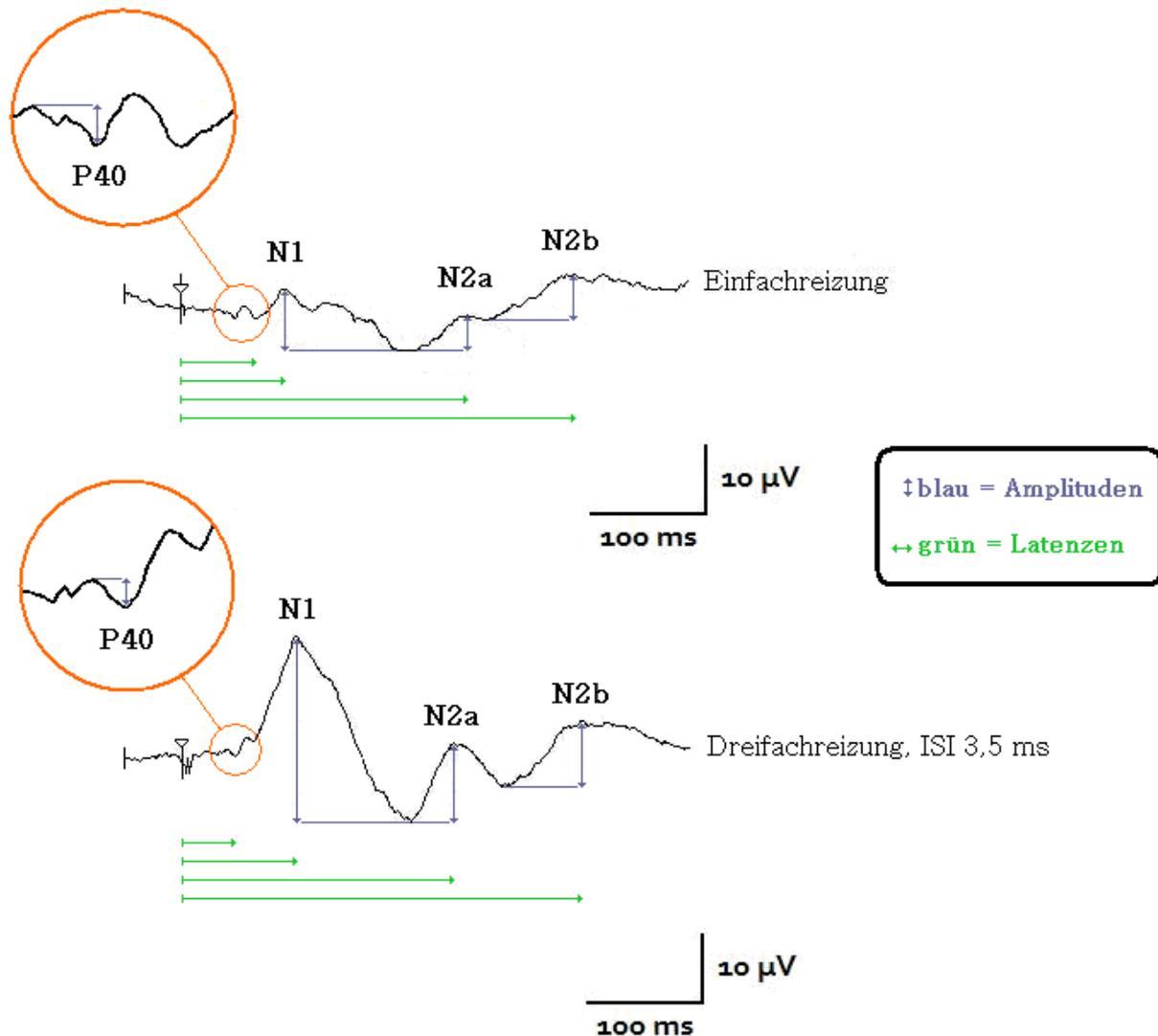
**Abb. 10:** Beispielhafte Darstellung der Reproduktion zweier unter gleichen Testbedingungen abgeleiteter Mittelungskurven. Durch die nochmalige Mittelung wird der Einfluss etwaiger Störfaktoren vermindert. Die resultierende Kurve wurde für die Auswertung herangezogen.

### 3.5.2 Charakterisierung der Messpunkte

Die in dieser Arbeit ausgewerteten evozierten Potentiale lassen sich typischerweise in 3 Haupt-Komplexe unterteilen [P40, N1 (mittel), N2(spät)], wobei der späte Komplex abermals unterteilt wird (N2a stellt die erste, N2b die zweite Welle dar). Besonderes Augenmerk wurde bei Setzung der Positionsmarken (Onset, Peak, Offset) auf die Erfassung der Amplitude einer Welle und die Latenz einer Welle gelegt, wobei die Latenzmessung sich an dem Wellen-Peak ausrichtet und nicht am Beginn der Welle. Grund hierfür ist die bessere Erfassbarkeit und Reproduzierbarkeit der erfassten Werte. Wichtig für die Auswertung der Potentialkomplexe war die Möglichkeit der zweifelsfreien Zuordnung von Wellenbeginn, Peak und Wellenende. Zur Verdeutlichung der durchgeführten Kurvencharakterisierung ist hier eine beispielhafte Kurve der Testreihe Dreifachreiz bei einer RWR von 0,4 Hz abgebildet (wie weiter oben bereits beschrieben beginnend mit Einfachreizung).



Einzeldarstellung der ersten und vierten Kurve mit Ermittlung von P40, N1, N2a und N2b



**Abb. 11:** Testreihe Dreifachreizung bei 0,4 Hz (beginnend mit Einfachreizung). Deutlich zu erkennen ist die Amplitudenzunahme von N1, N2a und N2b bei Dreifachreizung mit kurzen ISI (2-4 ms) gegenüber Einfachreizung und Dreifachreizung mit langen ISI (7-10 ms).

Zur Verdeutlichung der SEP-Komplex-Vermessung ist die Art der Amplituden- und Peak-Latenz-Erfassung am Beispiel der Kurven nach Einfachreizung und Dreifachreizung bei ISI von 3,5 ms dargestellt.

Bei 4 Probanden konnten einzelne Testreihen nicht ausgewertet werden, da das Signal-Rauschverhältnis nahe 1 war, d.h., man konnte mögliche evozierte Potentiale nicht vom Hintergrundrauschen trennen.

### 3.5.3 Statistische Tests

Da bei einer Anzahl von 12 getesteten Probanden nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden kann, wurden nicht-parametrische Tests eingesetzt. Da jeder Proband unter Änderung der Bedingungen getestet wurde, verwendeten wir den Friedman-Test zur Varianzanalyse. Er prüft die Daten auf signifikante Unterschiede der Ergebnisse im Bezug auf die einzelnen Versuchsbedingungen. Bei nachgewiesener Signifikanz verwendeten wir anschließend in einer post-hoc-Analyse den Wilcoxon-Test zur genauen Lokalisationsbestimmung der Signifikanz. Als signifikant werteten wir alle p-Werte unterhalb von 0,05. Bei der post-hoc-Analyse wurde nicht nach Bonferroni korrigiert.

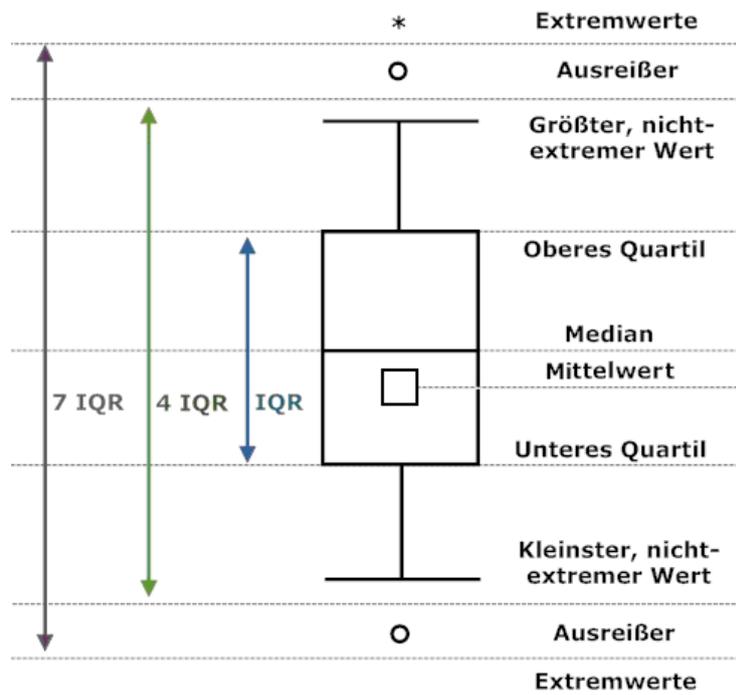
Tatsächlich wurde der Friedman-Test mehrfach eingesetzt, um gemessene Amplituden- und Latenzwerte der verschiedenen SEP-Komponenten auf statistische Signifikanz zu untersuchen. Auch hier wurde nicht nach Bonferroni korrigiert, um nicht durch eine zu „konservative“ Statistik tatsächlich signifikante Unterschiede zu übergehen.

Alle statistischen Berechnungen wurden mit dem EDV-Programm „STATISTICA“ durchgeführt.

Zum besseren Verständnis wurden die Testergebnisse graphisch in Boxplots dargestellt. Boxplots sind oft verwendete graphische Anschauungshilfen der explorativen Datenanalyse. Aus diesen werden die wichtigsten Informationen auf einen Blick ersichtlich und es lassen sich direkt Testergebnisse unter verschiedenen Bedingungen miteinander vergleichen, was wiederum einen schnellen Verteilungsüberblick ermöglicht.

Innerhalb der Boxen sind Median und 25.-75. Perzentile aufgezeichnet, außerhalb sind die kleinsten und größten Werte (sofern keine Ausreißer oder Extremwerte) als T-Balken gekennzeichnet. Als Extremwerte gelten mehr als 3 Boxlängen außerhalb der Box gemessene Werte, markiert durch Kreuzchen. Als Ausreißer wiederum diejenigen Werte, die sich zwischen  $1\frac{1}{2}$  - 3 Boxenlängen außerhalb der Box befinden, dargestellt als Kreise. Zur Interpretation der Boxplots siehe auch Abb.

12.



**Abb. 12:** Bedeutung der einzelnen Boxplot-Komponenten.

## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 Beeinflussung der SEP-Komplexe durch Einfach- und Dreifachreize bei unterschiedlicher Reizwiederholungsrate und variablem ISI

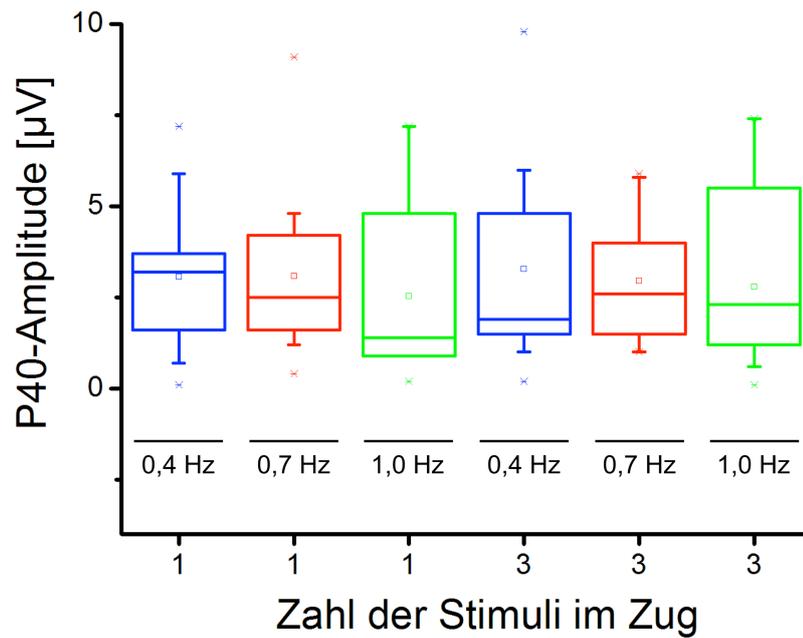
#### 4.1.1 P40-Komplex

Die Amplituden des P40-Komplexes zeigten keine Unterschiede bei verschiedenen Reizwiederholungsraten, weder nach Einzelreiz noch nach Zugreizen (Abb. 13).

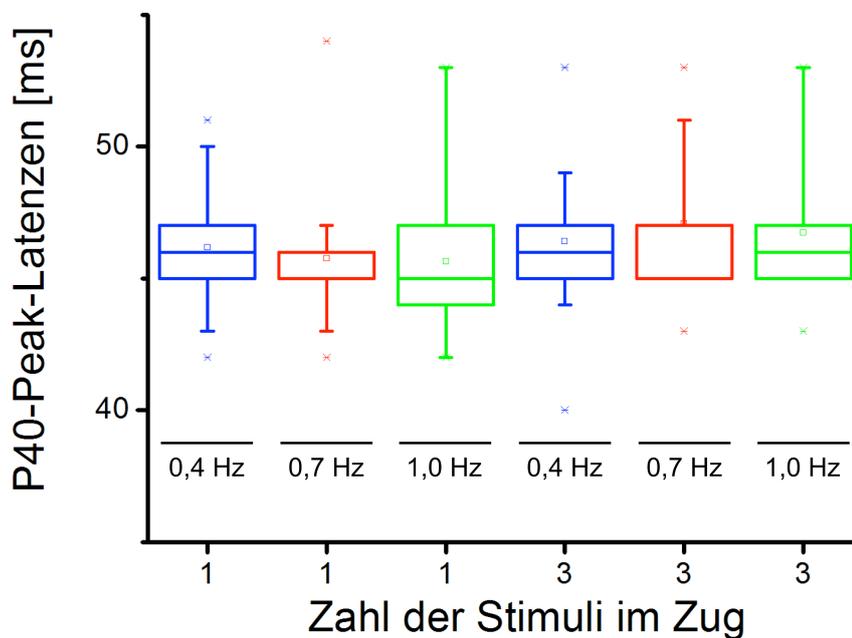
Die Latenzen des P40-Komplexes zeigten Veränderungen bei Variation der Zahl der Stimuli im Zug (Dreifachstimuli, ISI: 3 ms vs. Einzelreiz; vgl. Abb. 14 und Tab. 1A im Anhang), wobei der Dreifachreiz bei 0,7 Hz und 1,0 Hz statistisch signifikant zu einer Latenz-Verzögerung führte. Es konnte jedoch keine signifikante Veränderung innerhalb der Reizarten bei Variation der Reizwiederholungsrate (0,4 Hz, 0,7 Hz, 1,0 Hz; Abb. 14 und Tab. 2A und 3A im Anhang) gefunden werden.

Bei Variation der ISI konnte keine signifikante Amplitudenveränderung nachgewiesen werden, dennoch ist eine Tendenz der Amplitudenabnahme bei langen ISI gegenüber kurzen ISI zu erkennen (Abb. 15 bzw. Tab. 4A, 5A, 6A im Anhang).

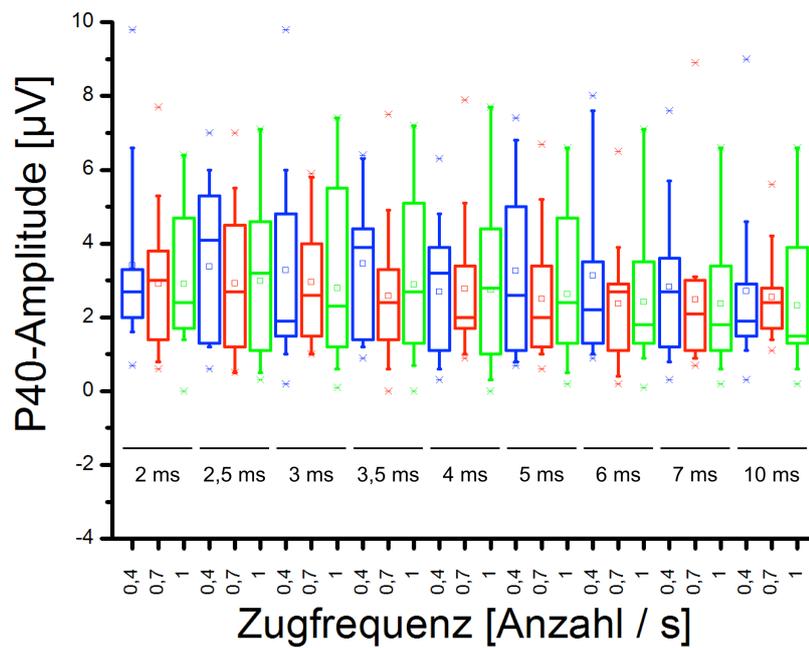
Die Peak-Latenzen hingegen zeigten nach Dreifachreizung mit 0,7 Hz eine signifikante Latenzverkürzung unter den langen ISI (7 – 10 ms) gegenüber den kurzen ISI (2 – 4 ms; vgl. Abb. 16).



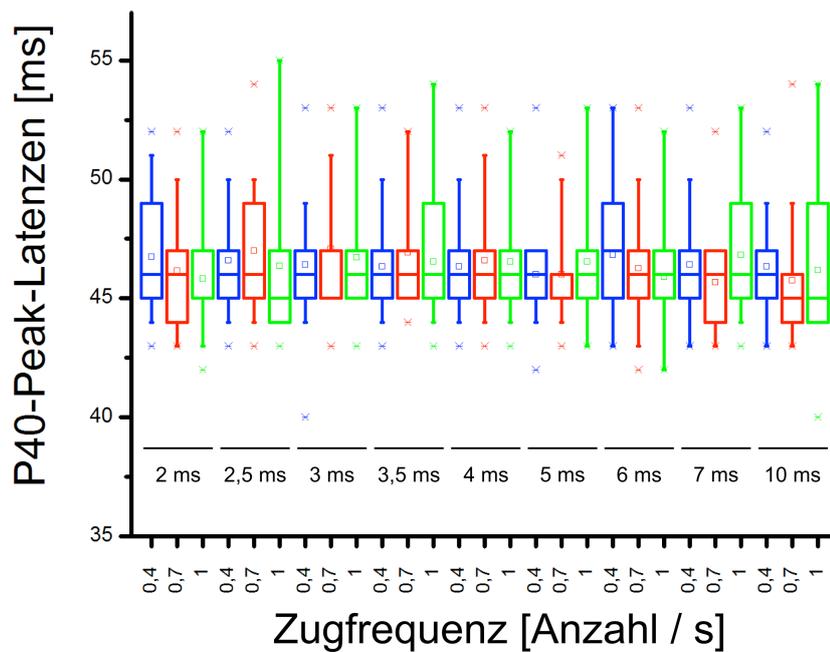
**Abb. 13:** P40-Amplituden nach Dreifachreizung (ISI: 3 ms) im Vergleich zu Einfachreizung bei 0,4, 0,7 und 1,0 Hz RWR. Es ließen sich keine signifikanten Veränderung unter Variation der Testbedingungen nachweisen.



**Abb. 14:** Vergleich der P40-Peak-Latenzen nach Einfachreizung im Vergleich zu Dreifachreizung (ISI: 3 ms) bei RWR von 0,4, 0,7 und 1,0 Hz. Es zeigte sich eine Latenz-Verzögerung unter Dreifachreizung mit statistischer Signifikanz bei 0,7 und 1,0 Hz RWR.



**Abb. 15:** Amplitude des P40-Komplexes nach Dreifachreizung bei 0,4 Hz, 0,7 Hz und 1,0 Hz. Zu erkennen ist eine Tendenz der Amplitudenabschwächung bei langen ISI (7-10 ms) gegenüber kurzen ISI (2-4 ms), eine Signifikanz konnte im Friedman-Test jedoch nicht nachgewiesen werden.



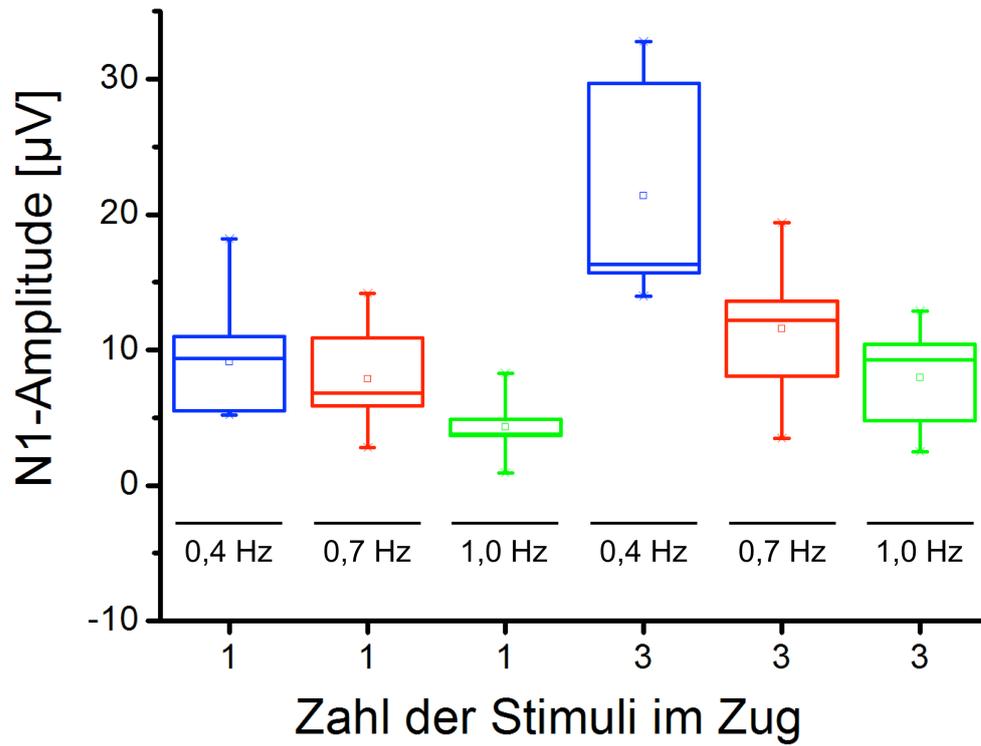
**Abb. 16:** P40-Peak-Latenzen bei Dreifachreizung und RWR von 0,4, 0,7 und 1,0 Hz. Unter Variation der ISI (2-10 ms) stellt sich eine signifikante Peak-Latenz-Verkürzung bei Stimulation mit langen ISI im Vergleich zu kurzen ISI bei 0,7 Hz RWR dar.

### **4.1.2 N1-Komplex**

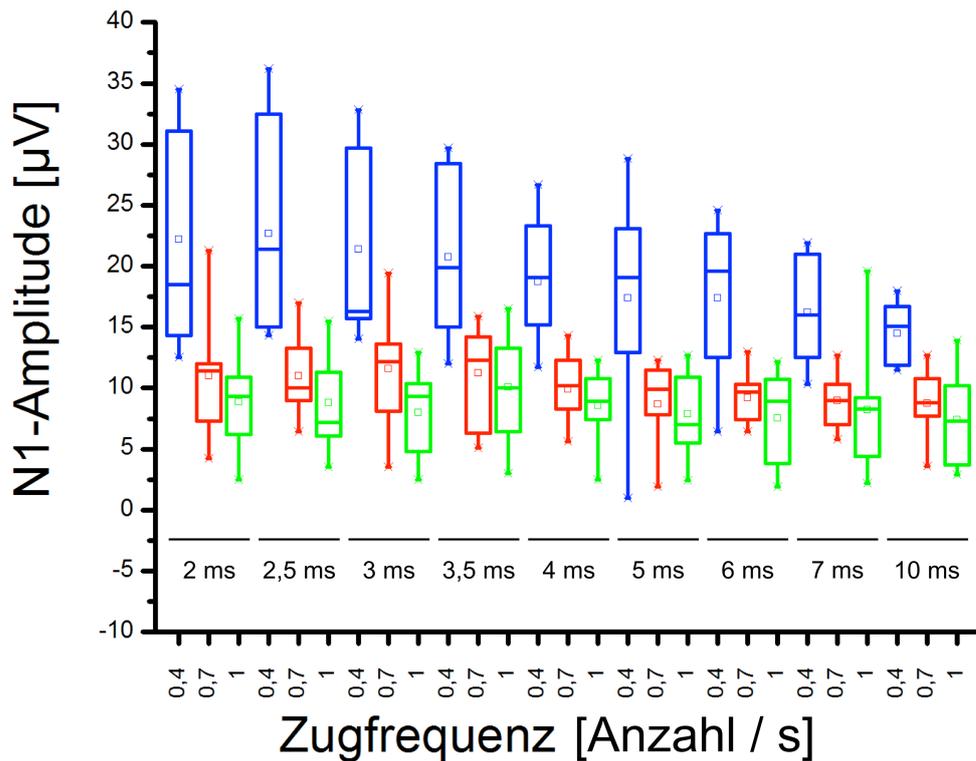
Die Amplitude des N<sub>1</sub>-Komplexes nahm nach Dreifachstimuli im Zug (ISI: 3 ms) im Vergleich zu Einfachreizen zu. Diese Amplitudenzunahme war bei jeder der untersuchten Reizwiederholungsraten vorhanden und erreichte bei 0,4 und 1 Hz statistische Signifikanz ( $p < 0.05$ ; Abb. 17 und Tab. 1A im Anhang).

Betrachtet man die Amplitude des N<sub>1</sub>-Komplexes bei den verschiedenen Reizwiederholungsraten, so fanden sich die höchsten Amplituden nach Stimulation bei 0,4 Hz und die niedrigsten bei 1,0 Hz. Diese Abnahme der N<sub>1</sub>-Amplitude war sowohl bei Einfachstimuli als auch bei Zugreizen sichtbar ( $p < 0,05$ ; Friedman-Test). Die gemessenen Latenzwerte des N<sub>1</sub>-Komplexes zeigten keine Unterschiede bei den verschiedenen Reizwiederholungsraten, weder nach Einzelreiz noch nach Zugreizen (Tab. 2A, 3A im Anhang).

Ferner hatte das ISI einen Einfluss auf die Amplitude des N<sub>1</sub>-Komplexes. Mit zunehmendem ISI zeigte sich eine Amplitudenabnahme. Diese Amplitudenreduktion war bei folgenden Reizbedingungen statistisch signifikant ( $p < 0.05$ ; Friedman-Test): Dreifachreizung mit 0,4 Hz und 0,7 Hz (vgl. Abbildung 18). In der post-hoc Analyse (Wilcoxon-Test) ergaben sich dabei signifikante Unterschiede insbesondere zwischen den Reizantworten nach kurzen ISI (2-4 ms) im Vergleich zu denen mit langen ISI (7 oder 10 ms). Eine Beeinflussung der Latenzen durch Variation des ISI ließ sich nicht erkennen (Tab. 4A, 5A, 6A).



**Abb. 17:** N1-Amplitude nach Dreifachreizung (ISI: 3 ms) im Vergleich zu Einfachreizung bei 0,4, 0,7 und 1,0 Hz RWR. Es zeigte sich eine signifikante Amplitudenzunahme unter Dreifachreizung bei 0,4 und 1,0 Hz RWR gegenüber Einfachreizung, die ca. einer Verdopplung der Amplitude entsprechen.



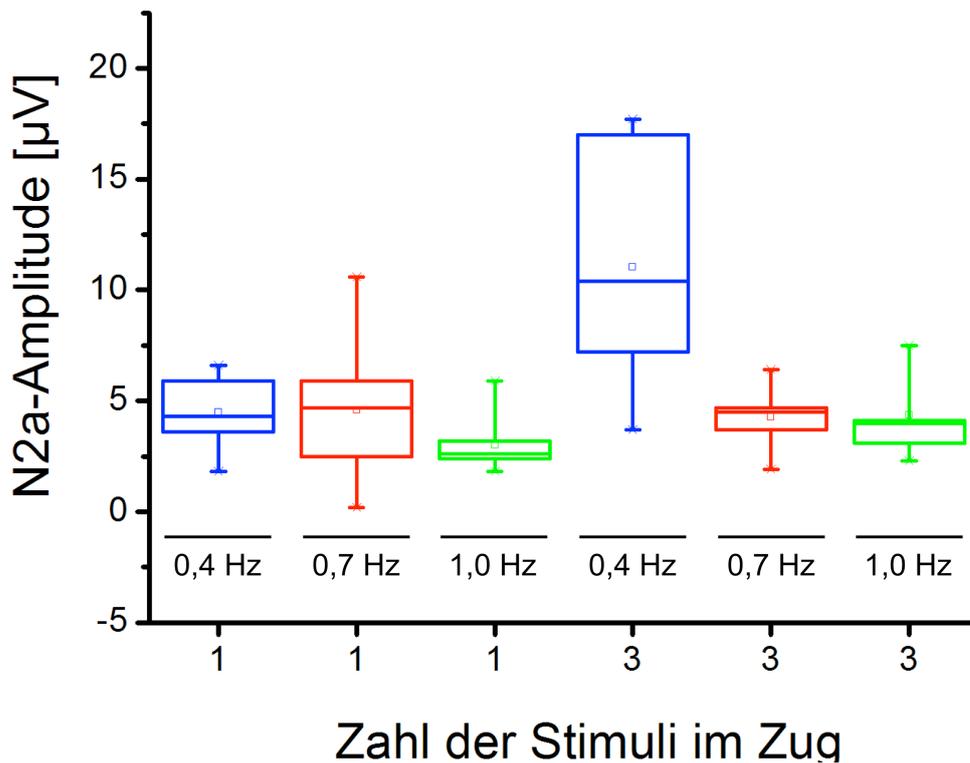
**Abb. 18:** Amplitude des N1-Komplexes nach Dreifachreizung im Vergleich zu Einfachreizung bei RWR von 0,4, 0,7 und 1,0 Hz und Variation des ISI. Die Ausprägung der Amplituden bei 0,4 Hz RWR hebt sich deutlich von denen bei 0,7 Hz, bzw. noch stärker 1,0 Hz ab. Auch der Amplitudenverlust bei Verlängerung des ISI zeichnet sich bei 0,4 Hz RWR am stärksten ab.

#### 4.1.3 N2a-Komplex

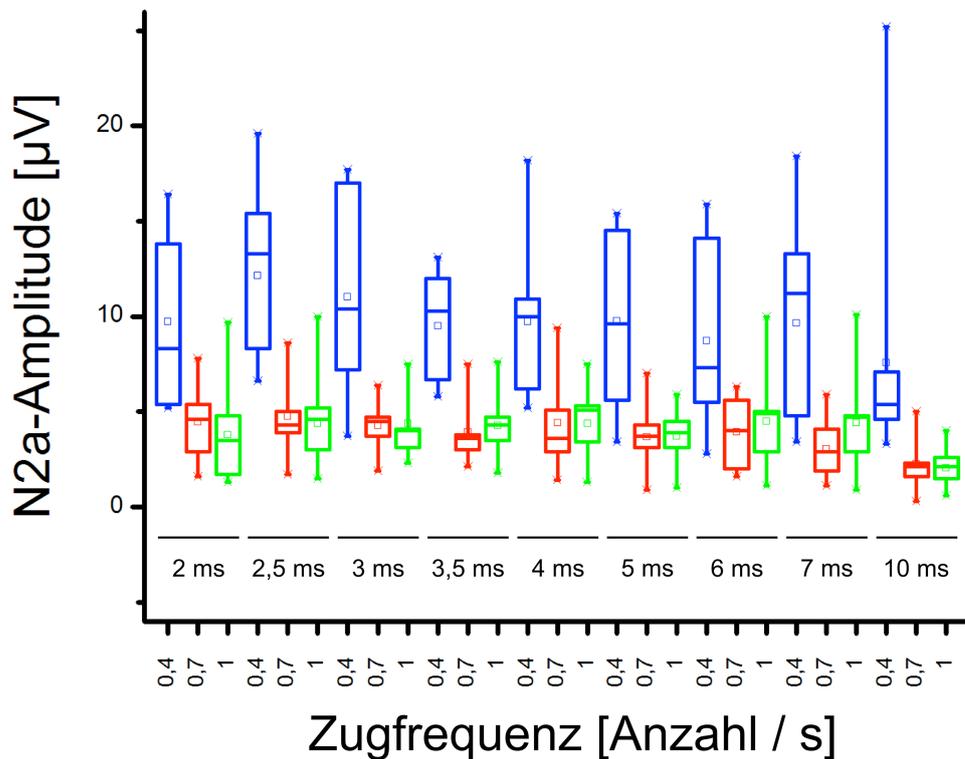
Die Amplitude der ersten Welle des späten N-Komplexes (N2a) nahm bei Dreifachreizung (ISI: 3 ms) gegenüber der Einfachreizung zu (vgl. Abb. 19). Diese Amplitudenzunahme war bei der Reizwiederholungsrate von 0,4 Hz statistisch signifikant. Die Peak-Latenzen zeigten demgegenüber keine Veränderung in Abhängigkeit von der Zahl der Stimuli im Zug bzw. der Reizwiederholungsrate (Tab. 1A, 2A, 3A im Anhang).

Ähnlich wie die Amplitude des N1-Komplexes zeigte sich für die Amplitude der N2a eine Abnahme bei zunehmender Reizwiederholungsrate. Diese Abnahme war sowohl bei Einfachreizen als auch bei Zugstimuli (Dreifachreiz mit ISI von 3 ms) statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ; Friedman-Test).

Unter Variation der ISI wurde eine signifikante Amplitudenabnahme mit zunehmenden ISI bei Dreifachreizung mit 0,7 Hz beobachtet. Dabei zeigten sich eindeutige Unterschiede wieder im Vergleich zwischen den kurzen ISI (2 – 4 ms) und den langen ISI (7 - 10 ms; Abb. 20 und Tab. 4A, 5A, 6A im Anhang). Die Peak-Latenzen hingegen wiesen keine Beeinflussbarkeit durch Variation der ISI auf.



**Abb. 19:** N2a-Amplitude nach Dreifachreizung (ISI: 3 ms) im Vergleich zu Einfachreizung bei 0,4, 0,7 und 1,0 Hz RWR. Ähnlich der N1-Amplitude zeigt sich eine signifikante Amplitudenzunahme (> Faktor 2), hier jedoch einzig bei 0,4 Hz RWR.



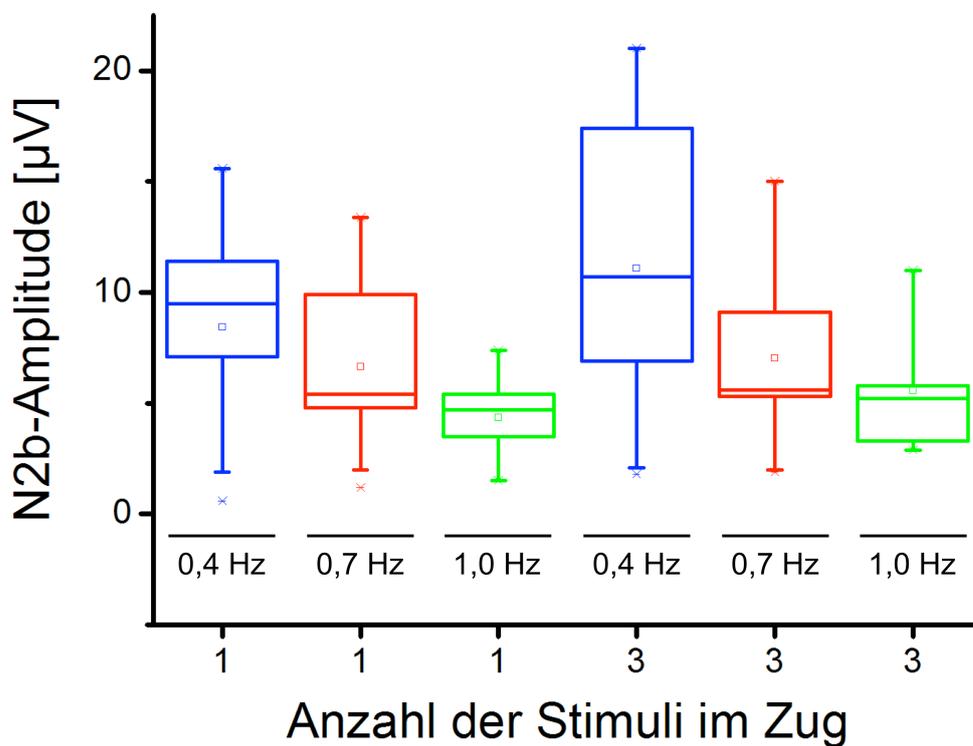
**Abb. 20:** N2a-Amplitude nach Dreifachreizung im Vergleich zu Einfachreizung bei RWR von 0,4, 0,7 und 1,0 Hz und gleichzeitiger ISI-Variation. Vergleichbar den N1-Amplituden generiert die 0,4 Hz RWR die größten Amplitudenausprägungen. Auffällig ist die Amplitudenabnahme aller drei RWR-Testungen bei einem ISI von 10 ms gegenüber den anderen ISI.

#### 4.1.4 N2b-Komplex

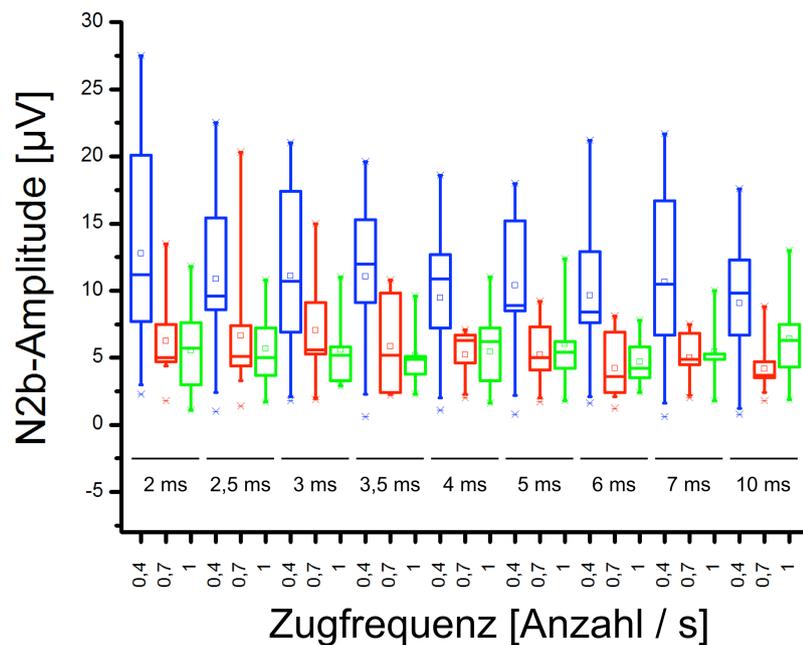
Ähnlich den Resultaten des N1- und N2a-Komplexes wiesen die Amplituden des N2b-Komplexes eine signifikante Zunahme bei Dreifachreizung mit 0,4 Hz (ISI: 3 ms) gegenüber der Einfachreizung mit 0,4 Hz auf (Abb. 21). Eine Beeinflussung der Latenzen konnte nicht beobachtet werden (Tab. 1A, 2A, 3A im Anhang).

Unter Variation der Reizwiederholungsraten zeigten sowohl die Einfach- als auch die Dreifachreize bei steigender Frequenz eine signifikante Amplitudenabnahme ( $p < 0.05$  im Friedman-Test; Abb. 21 und Tab. 1A im Anhang). Die gemessenen Latenzwerte zeigten erneut keine Unterschiede bei den verschiedenen Reizwiederholungsraten, weder nach Einzelreiz noch nach Zugreizen.

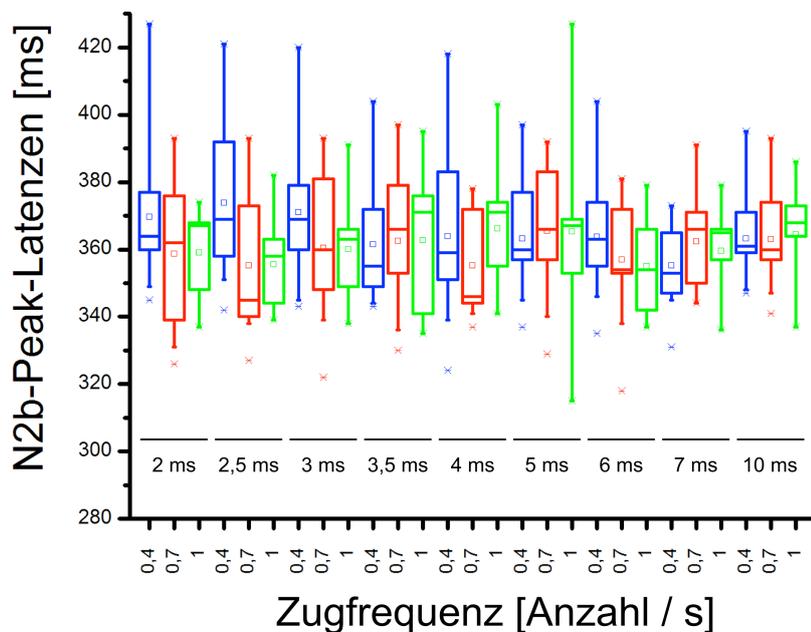
Die Variation der ISI bei den Dreifachreizen zeigte bei 0,4 Hz und 0,7 Hz eine signifikante Amplitudenabnahme mit zunehmendem ISI. In der post-hoc-Analyse erwiesen sich erneut die Vergleichspaare zwischen kurzen ISI (2-4 ms) und langen ISI (7-10 ms) als statistisch signifikant. Bei 0,4 Hz RWR kam es zudem zu einer signifikanten Peak-Latenz-Veränderung ( $p < 0.05$  im Friedman-Test), deren Berechnung jedoch nach genauerer Betrachtung im Rahmen der post-hoc-Analyse (Wilcoxon-Test) eher zufällig erscheint (siehe Abb. 23 und Tab. 4A im Anhang).



**Abb. 21:** Amplituden des N2b-Komplexes nach Dreifachreizung (ISI: 3 ms) im Vergleich zu Einfachreizung bei 0,4, 0,7 und 1,0 Hz RWR. Diese Abb. zeigt deutlich die Amplitudenabnahme bei steigender Reizfrequenz, sowohl unter Einfach-, als auch unter Dreifachreizung (jeweils  $p < 0,05$ ). Die Amplitudenzunahme bei Dreifachreizung im Vergleich zu Einfachreizung ist auch hier bei 0,4 Hz RWR signifikant (vgl. Amplituden N1 in Abb. 17 und N2a in Abb. 19).



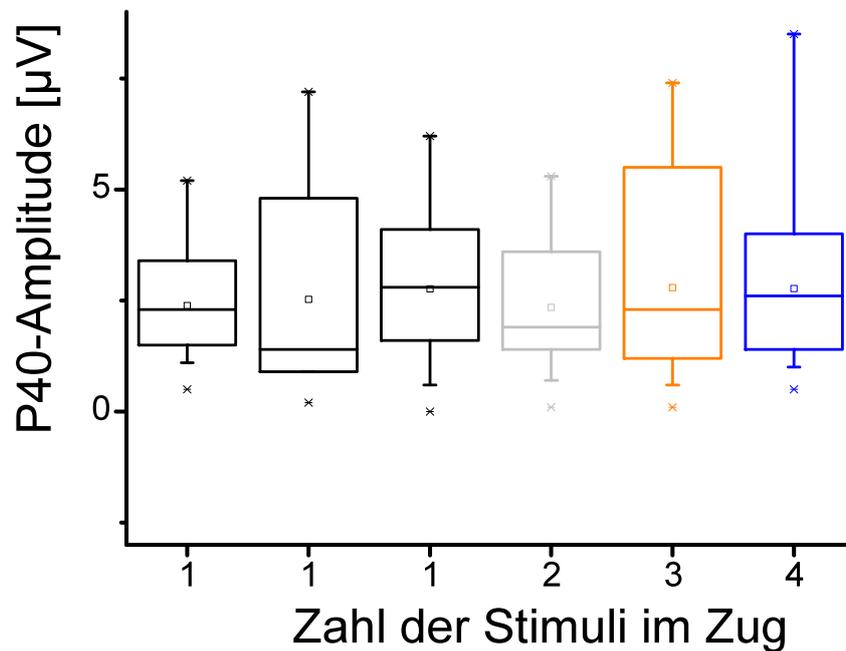
**Abb. 22:** Amplitude des N2b-Komplexes nach Dreifachreizung im Vergleich zu Einfachreizung bei RWR von 0,4, 0,7 und 1,0 Hz und Variation des ISI. Die Testreihen mit RWR von 0,4 und 0,7 Hz zeigten erneut eine signifikante Amplitudenabnahme bei langen ISI im Vergleich zu kurzen ISI.



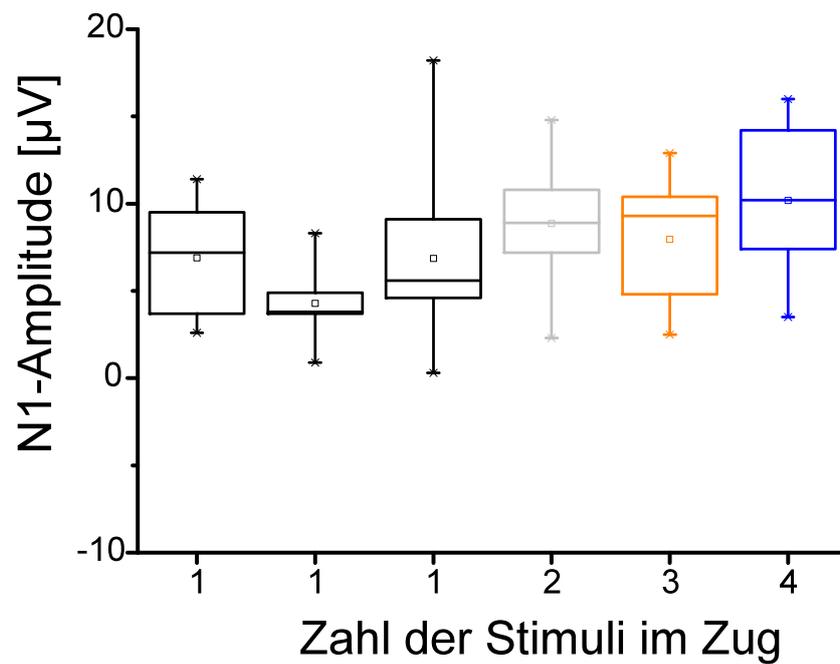
**Abb. 23:** Peak-Latenz des N2b-Komplexes nach Dreifachreizung im Vergleich zu Einfachreizung bei RWR von 0,4, 0,7 und 1,0 Hz und Variation des ISI. Bei einer RWR von 0,4 Hz wurde bei Variation des ISI eine statistische Signifikanz berechnet, deren Auftreten jedoch eher zufällig erscheint.

#### 4.2 Vergleich der SEP-Komplexe nach Einfachreizung gegenüber Zweifach-, Dreifach- und Vierfachreizung bei einer RWR von 1,0 Hz mit ISI von 3 ms

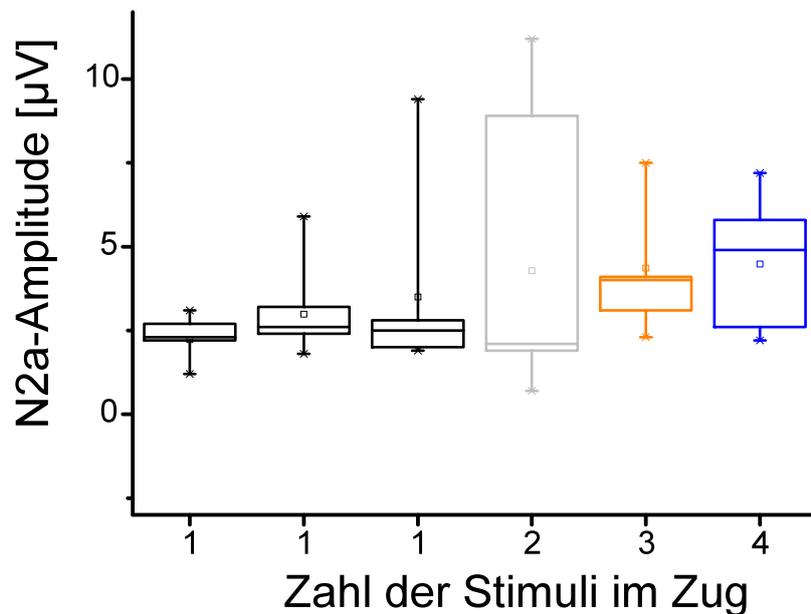
Es konnte bei den untersuchten SEP-Komplexen nach Zweifach-, Dreifach- und Vierfachreizung (RWR 1,0 Hz, ISI: 3 ms) tendenziell eine Amplitudenzunahme im Vergleich zu Einfachreizen festgestellt werden, die jedoch, mit Ausnahme der N<sub>1</sub>-Amplitude nach Dreifachreizung, keine statistische Signifikanz erreichte (Abb. 24, 25, 26 und 27).



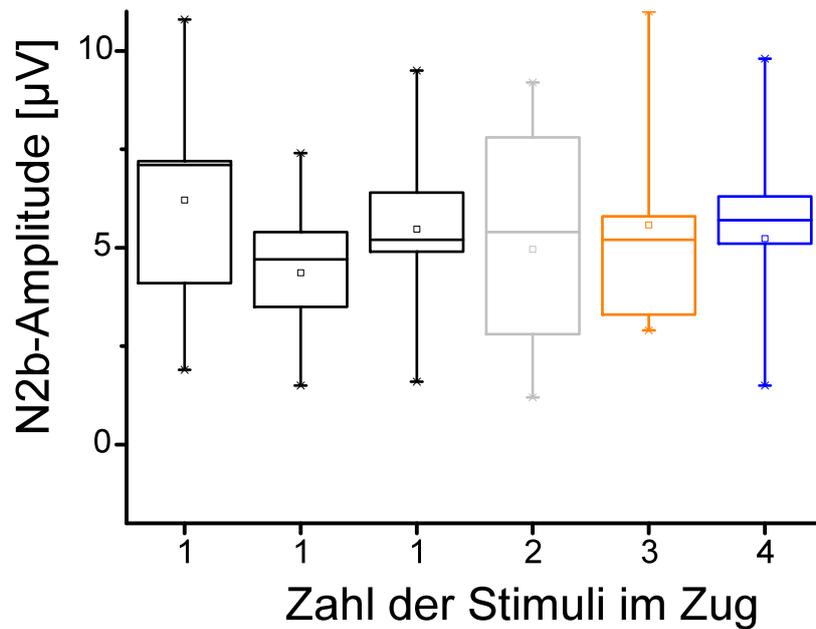
**Abb. 24:** Amplitude des P40-Komplexes nach Mehrfachreizung (Zwei-, Drei- und Vierfach-Reizung; ISI: 3 ms) im Vergleich zu Einfachreizung, bei einer RWR von 1,0 Hz. Es lassen sich keine Signifikanzen nachweisen.



**Abb. 25:** N1-Amplitude nach Mehrfachreizung (Zwei-, Drei- und Vierfach-Reizung; ISI: 3 ms) im Vergleich zu Einfachreizung, bei 1,0 Hz RWR. Es zeigt sich eine tendenzielle Amplitudenzunahme unter Mehrfachreizung, die bei Dreifachreizung signifikant ist.



**Abb. 26:** Amplitude des N2a-Komplexes nach Mehrfachreizung (Zwei-, Drei- und Vierfach-Reizung; ISI: 3 ms) im Vergleich zu Einfachreizung, bei einer RWR von 1,0 Hz. Es lässt sich eine tendenziell stärkere Amplitudenausprägung unter Mehrfachreizung erkennen, die jedoch nicht das Signifikanz-Niveau erreicht.



**Abb. 27:** N2b-Amplitude nach Mehrfachreizung (Zwei-, Drei- und Vierfach-Reizung; ISI: 3 ms) im Vergleich zu Einfachreizung, bei einer RWR von 1,0 Hz. Es lassen sich keine Signifikanzen nachweisen.

Die untersuchten Peak-Latenzen wiesen ebenfalls keine statistisch signifikanten Veränderungen auf. Eine Ausnahme stellt hier die Verzögerung der P<sub>40</sub>-Komponente nach Dreifachreizung im Vergleich zu Einfachreizung dar ( $p < 0,05$ ; Abb. 14).

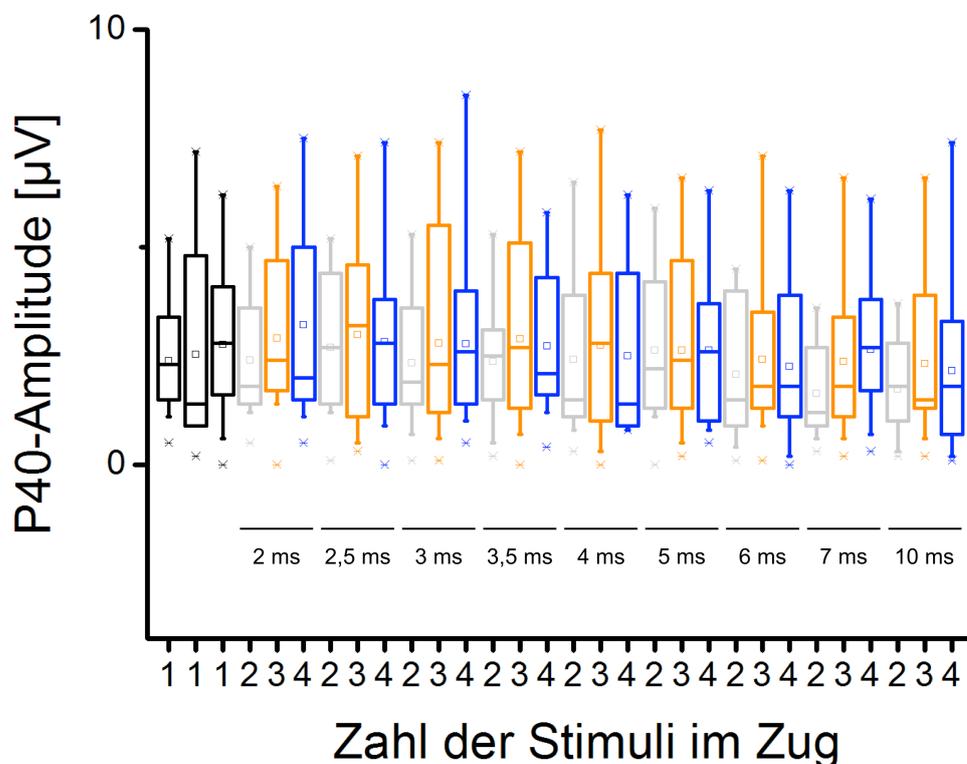
#### 4.3 Einfluss des Interstimulusintervalls bei Mehrfachstimuli mit 1 Hz RWR auf die SEP-Komplexe

Es wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen Ausprägung der Amplitudenhöhe bzw. zeitlichem Auftreten der Peak-Latenzen und den ISI innerhalb der verschiedenen Mehrfachstimuli untersucht. In den Abbildungen der Boxplots sind (schwarz markiert) die zu Beginn jeder Testreihe abgeleiteten Kurven nach Einzelreizung zu erkennen, jeweils bei einer Reizfrequenz von 1 Hz.

#### 4.3.1 Einfluss des Interstimulusintervalls bei 2-, 3- und 4-fach Stimuli im Zug auf den P40-Komplex

Die Amplitude des P<sub>40</sub>-Komplexes zeigte allenfalls geringfügige Veränderungen in Zusammenhang mit der Variation des Interstimulusintervalls (ISI). Bei längerem ISI (7 bzw. 10 ms) nahm die Amplitude des P<sub>40</sub>-Komplexes bei Zweifach- und Vierfachreizung, nicht aber bei Dreifachreizung im Vergleich zu kürzeren ISI (2 bis 4 ms) signifikant ab (Abb. 28 und Tab. 6A, 7A, 8A im Anhang).

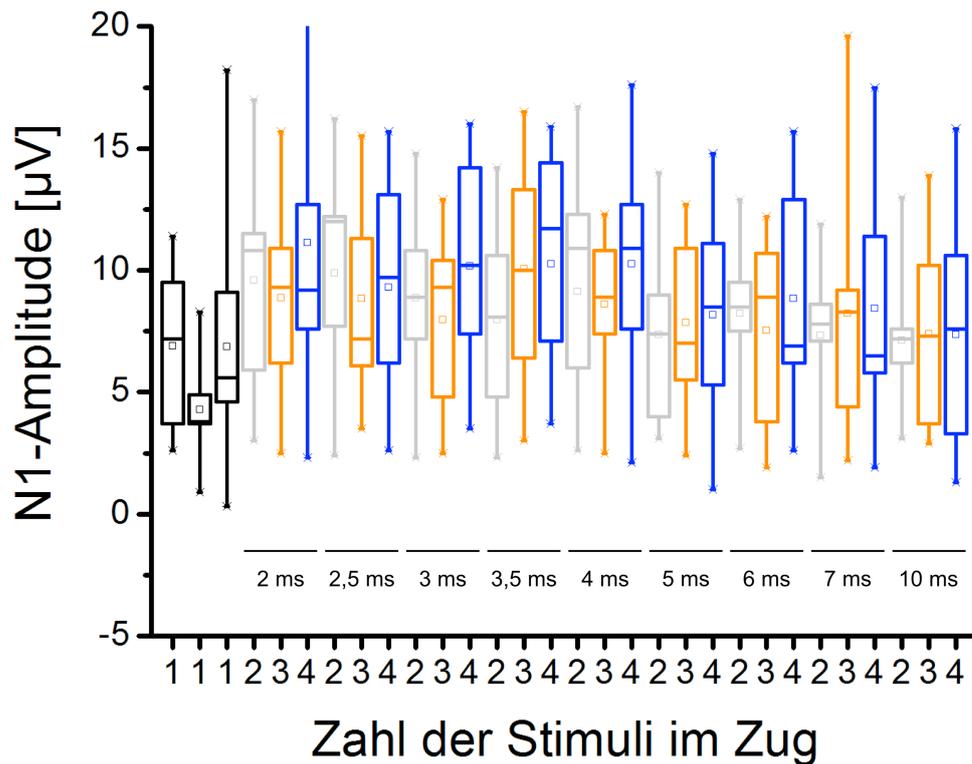
Die P<sub>40</sub>-Latenzen zeigten keine signifikanten Veränderungen bei Variation der ISI, unabhängig von der Anzahl der Mehrfachreize im Zug (Tab. 6A, 7A, 8A im Anhang).



**Abb. 28:** Amplitude des P<sub>40</sub>-Komplexes nach Einfachreizung (schwarze Boxen) und Mehrfachreizung (Zwei-, Drei- und Vierfachreizung; bunte Boxen) bei Variation des ISI. Bei Zwei- und Vierfachreizen zeigte sich eine signifikante Amplitudenabnahme bei langen ISI (7-10 ms) im Vergleich zu kurzen ISI (2-4 ms).

### 4.3.2 Einfluss des Interstimulusintervalls bei 2-, 3- und 4-fach Stimuli im Zug auf den N1-Komplex

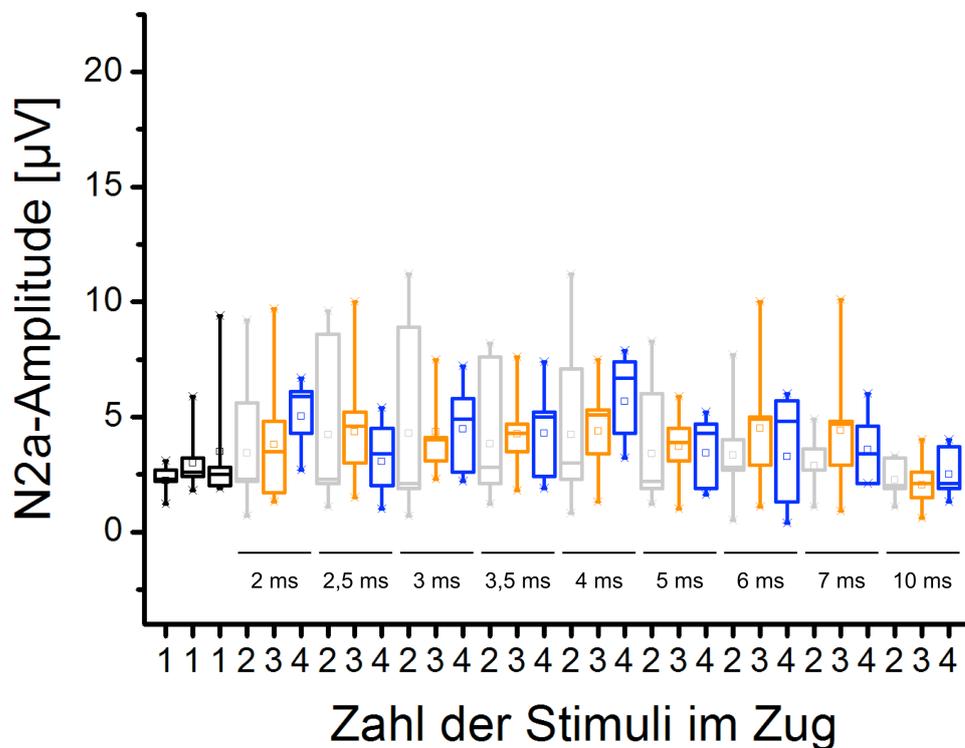
Sowohl bei den Amplituden als auch bei den Peak-Latenzen konnten im Friedman-Test keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt werden, beispielhaft hierfür die Amplituden-Boxplots (Abb. 29).



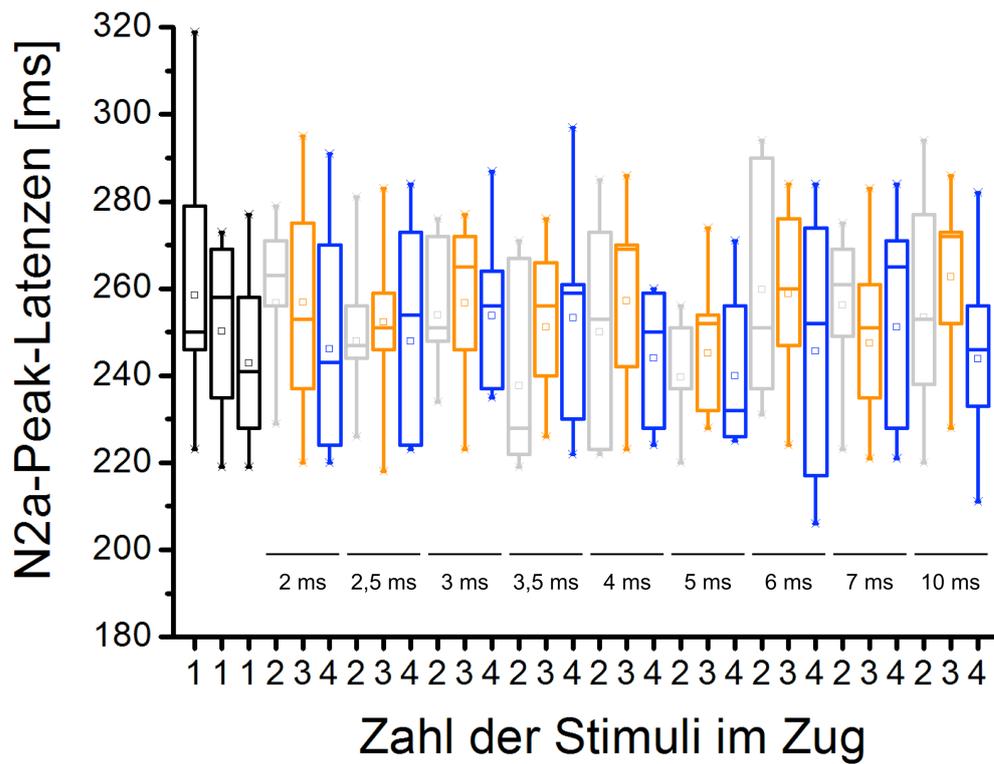
**Abb. 29:** N1-Amplitude nach Einfachreizung (schwarze Boxen) und Mehrfachreizung (Zweifach-, Dreifach- und Vierfachreizung; bunte Boxen) bei Variation des ISI. Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede für die N1-Amplituden nachweisen.

### 4.3.3 Einfluss des Interstimulusintervalls bei 2-, 3- und 4-fach Stimuli im Zug auf den N2a-Komplex

Die N2a zeigt unabhängig von der Zahl der Stimuli im Zug tendenziell eine Abnahme der Amplitude bei längerem ISI (10 ms) im Vergleich zu kürzeren ISI um 2 bis 4 ms. Diese Amplitudenabnahme ist bei Vierfach-Reizung statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ; Friedman-Test; Abb. 30 und Tab. 6A, 7A, 8A im Anhang). Bei den Peak-Latenzen konnte in keiner der Testreihen mit 1 Hz eine signifikante Änderung nachgewiesen werden (Abb. 31 und Tab. 6A, 7A, 8A im Anhang).



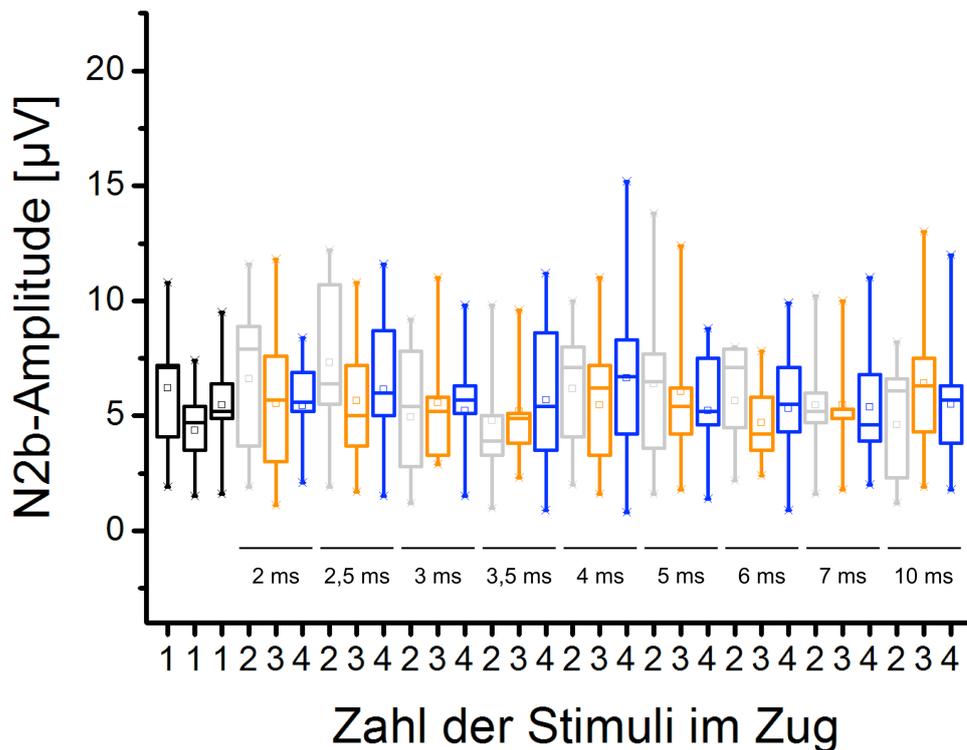
**Abb. 30:** Amplitude des N2a-Komplexes nach Einfachreizung (schwarze Boxen) und Mehrfachreizung (Zwei-, Drei- und Vierfachreizung; bunte Boxen) bei Variation des ISI. Die Vierfachreize zeigten signifikante Amplitudenabnahmen bei einem ISI von 10 ms im Vergleich zu kürzeren ISI.



**Abb. 31:** N2a-Peak-Latenz nach Einfachreizung (schwarze Boxen) und Mehrfachreizung (Zweifach-, Dreifach- und Vierfachreizung; bunte Boxen) bei Variation des ISI. Es ließen sich rechnerisch und graphisch keine signifikanten Unterschiede darstellen.

#### 4.3.4 Einfluss des Interstimulusintervalls bei 2-, 3- und 4-fach Stimuli im Zug auf den N2b-Komplex

Außer bei Zweifachstimuli zeigte sich kein Zusammenhang zwischen ISI und Amplitudenausprägung. Tatsächlich schienen die Amplitudenunterschiede bei Zweifachreizen eher zufällig verteilt zu sein, so dass die statistische Signifikanz im Friedman-Test evtl. nicht einem tatsächlichen Unterschied entspricht (Abb. 32 und Tab. 6A, 7A, 8A im Anhang).



**Abb. 32:** Amplitude des N2b-Komplexes nach Einfachreizung (schwarze Boxen) und Mehrfachreizung (Zwei-, Drei- und Vierfachreizung; bunte Boxen) bei Variation des ISI. Bei Zweifachreizen wurden zwar statistisch signifikante Amplitudenveränderungen gefunden, jedoch lässt sich graphisch keine eindeutige Tendenz ausmachen.

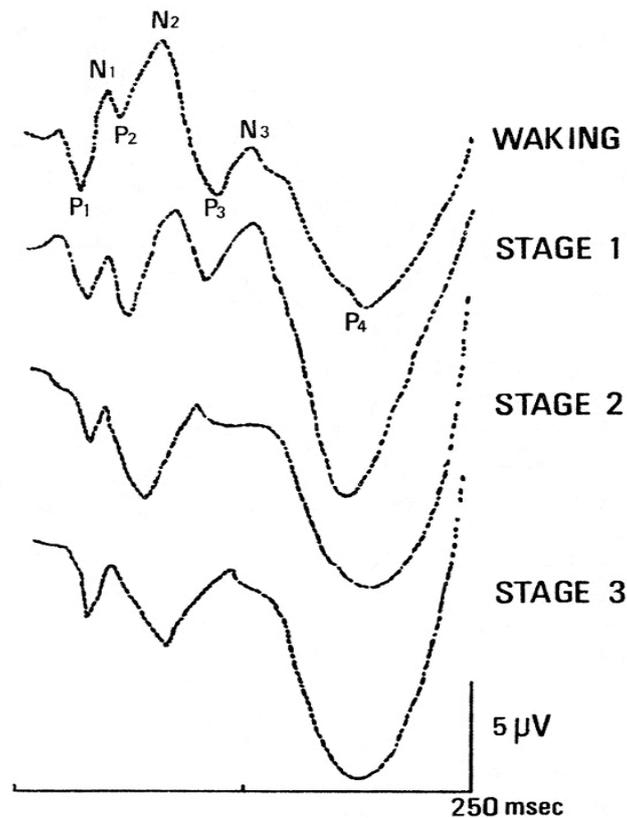
## 5 DISKUSSION

### 5.1 Vergleich mit thematisch verwandter Literatur

Während zu den frühen evozierten Potentialen (N<sub>20</sub>, P<sub>25</sub>) umfangreiche Literatur vorliegt (Kakigi et al., 1982; Kakigi und Shibasaki, 1983; Allison et al., 1989; Hoshiyama und Kakigi, 2002; Ozkul und Uckardes, 2002; etc.), sind nur einzelne Veröffentlichungen zu den späten somatosensibel evozierten Potentialen verfügbar. Thematische Berührungspunkte gibt es mit der Arbeit von Tsumoto et al. (1972). Hier werden SEP nach Stimulation des N. tibialis unter Schlaf- und verschiedenen Aufmerksamkeitsbedingungen kortikal abgeleitet. Das abgeleitete Intervall erfasste dabei die Zeit bis 250 ms nach dem Stimulus. Wie in Abb. 33 ersichtlich, konnte bei wachen Probanden ein N-Komplex bei ca. 75 ms (in der vorliegenden Arbeit als N<sub>1</sub>-Komplex bezeichnet) und ein P-Komplex bei ca. 200 ms dargestellt werden (in der vorliegenden Arbeit wurde die nachfolgende N<sub>2a</sub> zur Auswertung herangezogen). Auch die Arbeit von Chu (1987) beschäftigt sich mit SEP nach Beinervenstimulation. In dieser Studie wurde die Ausprägung des P<sub>40</sub>- und des N<sub>75</sub>-Komplexes nach elektrischer Reizung des N. tibialis bei Kontrollpersonen im Vergleich zu Patienten mit zerebralen Defekten im Bereich der primären motorischen Rinde untersucht. Die abgebildeten SEP-Kurven entsprechen denen der hier vorliegenden Studie, allerdings ohne die späten SEP (N<sub>2a</sub> und N<sub>2b</sub>) darzustellen. In beiden genannten Studien zeigte sich eine erhebliche interindividuelle Variabilität der untersuchten SEP-Komponenten. Dies wurde auch in der vorliegenden Arbeit beobachtet.

Wang (2007) untersuchte die mittleren und späten SEP (N<sub>1</sub>, N<sub>2a</sub> und N<sub>2b</sub>) nach Armnervenstimulation (N. radialis superficialis) mit thematisch verwandter Fragestellung zu der hier vorliegenden Studie. Wang beschrieb die Amplituden- und Latenzveränderungen von mittleren und späten SEP nach Intervallreizungen im Zug und verglich die einzelnen Zugreize mit denen der nachfolgenden Intervalle. Dies geschah unter Variation der Reizwiederholungsrate der Stimuli im Zug.

Die Literatursuche in PubMed mit den Begriffen „somatosensory, evoked, potential, suralis, tibialis, electric“ ergab keine weitere Studie, die sich mit der Darstellung, bzw. Auswertung mittlerer und später SEP nach Bein- oder Armnervenstimulation befasste. Demnach werden diese evtl. erstmals in der hier vorliegenden Studie nach elektrischer Reizung der N. suralis dargestellt. Hierzu wurden neben der üblichen Testung mit Einfachreizen auch Mehrfachreize im Zug bei Variation der ISI verwendet und elektroenzephalographisch ausgewertet.



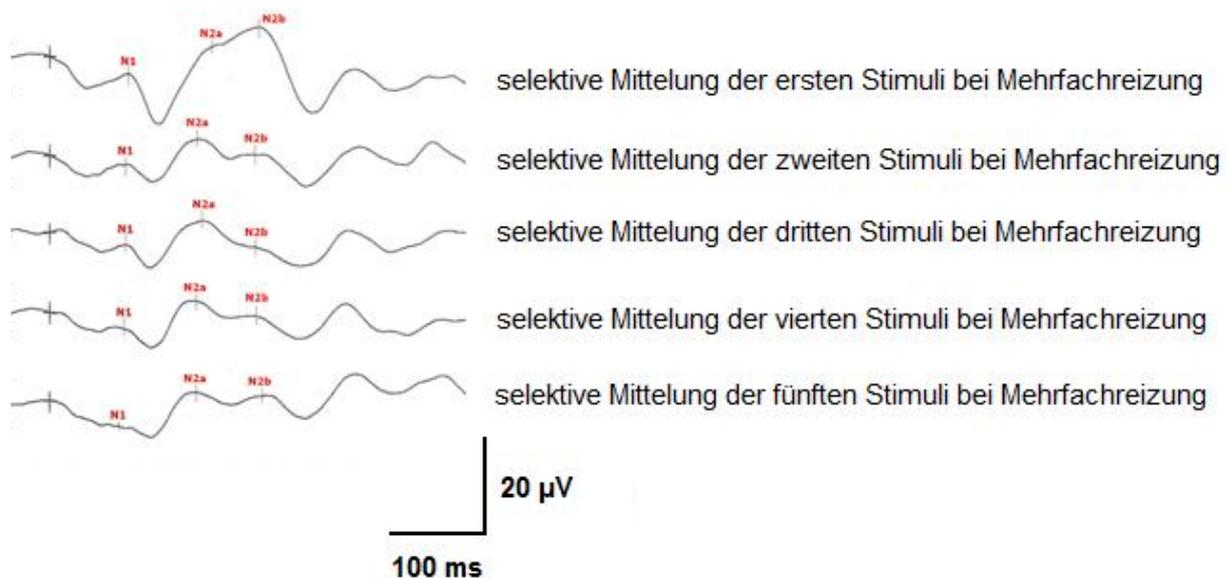
**Abb. 33:** Aus Tsumoto et al. (1972). Bei wachen Probanden (oberste Kurve) entspricht der mit „P1“ angegebene Komplex der P40, der mit „N2“ angegebene Komplex nach ca. 75 ms entspricht der N1-Komponente der vorliegenden Arbeit und der in der Abbildung mit „P4“ angegebene Komplex geht einer Negativierung voraus, die in der aktuellen Untersuchung der N2a entsprechen dürfte.

## 5.2 Einfluss der Habituation auf die Messergebnisse

Abschwächung von Reizantworten nach wiederholter Stimulation wird sowohl auf Rezeptorebene beobachtet (Adaptation) wie auch transsynaptisch (Habituation; Klinke [2005]). Habituation ist ein wesentliches Charakteristikum evozierter Potentiale mittlerer bzw. langer Latenz (Loginov et al., 1987a; Loginov et al., 1987b). Bekannt und besonders gut erforscht ist Habituation unter anderem bei Schreck- und Fremdreflexen (Leaton und Supple, 1986; Satomi et al., 1993; Ornitz und Guthrie, 1989; Weber et al., 2002). Habituationseffekte treten bei zunehmender RWR schneller ein (Boelhouwer und Brunia, 1979).

Wang (2007) beschrieb erstmalig die Habituation elektrisch evozierter Potentiale nach Stimulierung des N. radialis superficialis mittels Mehrfachreizen im Zug, bei unterschiedlicher Reizwiederholungsrate. In der vorliegenden Untersuchung wurden evozierte Potentiale daher bei unterschiedlicher Reizwiederholungsrate (0,4, 0,7 und 1,0 Hz) nach elektrischer Reizung des N. suralis untersucht. Dabei zeigte sich ebenfalls ein deutlicher Habituationseffekt bei Reizwiederholungsraten von 1,0 Hz gegenüber 0,7 Hz und, noch deutlicher, gegenüber 0,4 Hz. Tatsächlich reduziert sich nach Zugreizen mit 3 Stimuli (ISI: 3 ms) die Amplitude der N<sub>1</sub>, N<sub>2a</sub> und N<sub>2b</sub> bei einer RWR von 1 Hz gegenüber 0,4 Hz etwa auf die Hälfte (Abb. 17, 19, 21). Die entsprechende Amplitudenabschwächung, die nach Einzelreizen beobachtet wurde war etwas geringer ausgeprägt (Abb. 17, 19, 21).

Vergleichend hierzu lassen sich Kurven von Wang heranziehen, die ebenfalls einen deutlichen Habituationseffekt von einem Stimulus zum nächsten darstellen (Abb. 34).

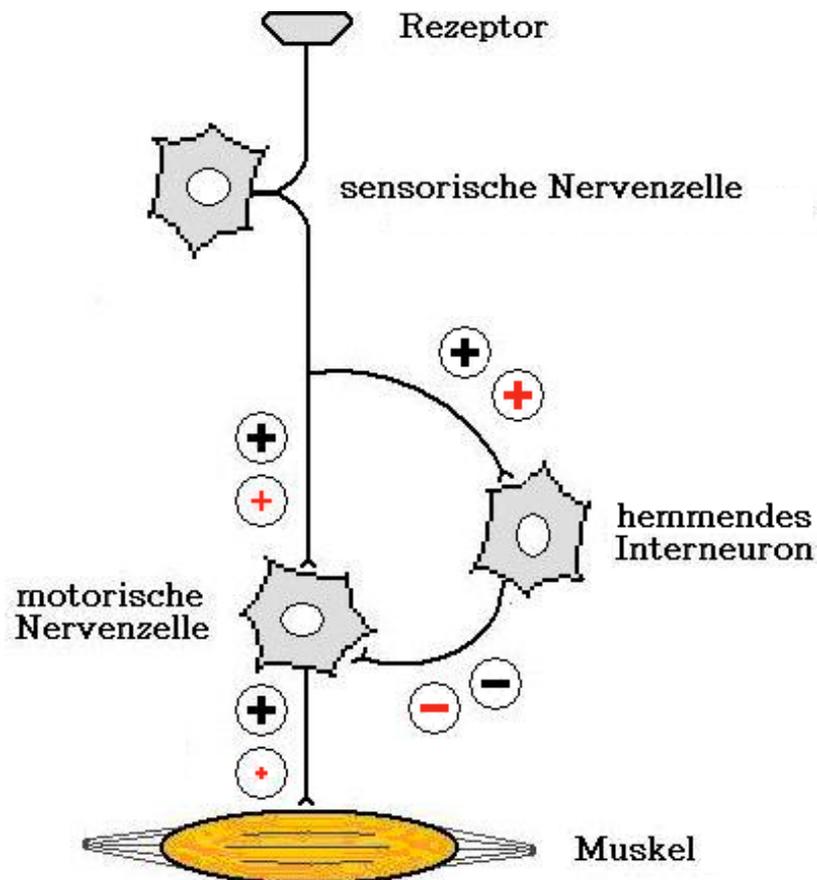


**Abb. 34:** Dargestellt ist die SEP-Komplex-Amplitudenabnahme der nachfolgenden Stimuli bei Mehrfachreizung gegenüber dem ersten Stimulus bei Mehrfachreizung nach selektiver Mittelung. Die oberste Kurve stellt die Mittelung der jeweils ersten von 5 Stimuli dar, nach einer Pause von jeweils 7 Sekunden. Die zweitoberste Kurve entspricht der Mittelung der jeweils zweiten Stimuli, usw. Am eindruckvollsten ist die Abschwächung bei der N<sub>2b</sub>-Amplitude, aber auch N<sub>1</sub> und N<sub>2a</sub> weisen eine deutliche Amplitudenreduktion auf (modifiziert nach Wang [2007]).

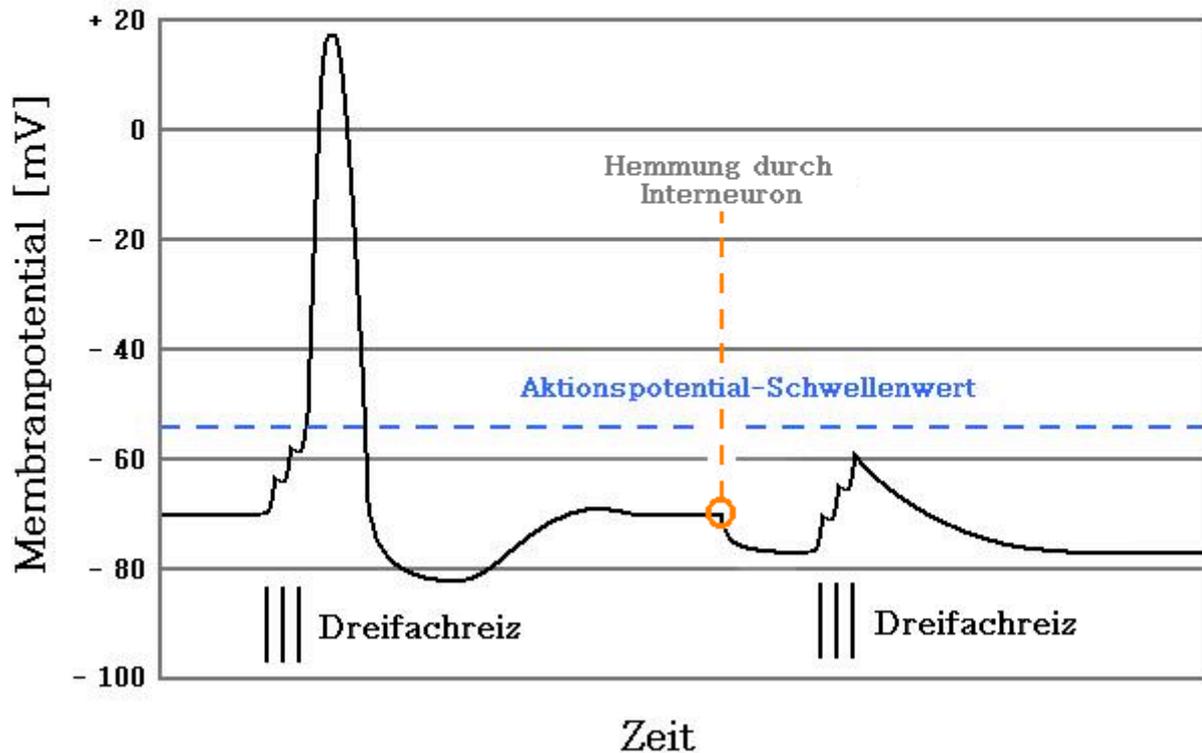
### 5.3 Einfluss der Anzahl der Stimuli im Zug auf die Amplitudenhöhe

Dreifachreize gehen mit höheren Amplituden der mittleren und späten evozierten Potentiale einher als Einfachreize. Dabei zeigt der N<sub>1</sub>-Komplex die deutlichste Amplitudenzunahme, gefolgt vom N<sub>2a</sub>-Komplex. Diese Amplitudenzunahme ist allerdings abhängig von der RWR. Tatsächlich zeigt sich in etwa eine Verdoppelung der Amplituden des N<sub>1</sub>- und N<sub>2a</sub>-Komplexes nach Dreifachreiz im Vergleich zu Einfachreiz (ISI: 3 ms, siehe Abb. 17 und 19), jedoch nur bei einer RWR von 0,4 Hz, während kaum ein Amplitudenunterschied nach Dreifachreizen vs. Einfachreizen bei einer RWR von 0,7 bzw. 1,0 Hz (ISI: 3 ms, siehe Abb. 17 und 19) beobachtet wird. Demgegenüber ist ein solcher Unterschied bei der P<sub>40</sub> nach Dreifachreiz vs. Einfachreiz auch bei der langsamen RWR von 0,4 Hz nicht vorhanden. Wahrscheinlich kann sich der Effekt der Amplitudenzunahme mittlerer und später SEP nach Mehrfachreizung bei starker Habituation (Reizwiederholungsrate von 1,0 Hz) nur noch schwach oder gar nicht mehr ausprägen. Bei niedrigen Reizwiederholungsraten von 0,4 Hz und 0,7 Hz hingegen unterliegt der Effekt der Amplitudenzunahme nur einer schwachen bzw. mäßigen Habituation und es lassen sich graphisch und rechnerisch stärkere Amplitudenveränderungen darstellen. Der beschriebene Habituationseffekt ist mutmaßlich in einer Unterdrückung synaptischer Signalübertragung begründet.

Als Standardbeispiel neuronaler Habituation dient der Kiemenrückzugsreflex von *Aplysia californica* (Byrne, 1980; Carew et al., 1981). Dem einfachen Nervensystem dieser Meeresschnecke ist zu verdanken, dass die Mechanismen des Habituations- und Sensitivierungsverhalten heute als hinreichend bekannt gelten. *Aplysia californica* weist ein Reflexmuster auf, das nach Reizung der Atemröhre (Siphon) zur Kiemenretraktion führt. Es zeigte sich, dass nach kurzfristiger häufiger Reizung des Siphons eine verringerte präsynaptische Ausschüttung des Neurotransmitters Glutamat an den Motoneuronen bei gleichzeitig unveränderter Ausschüttung an hemmenden Interneuronen zur Abschwächung des Kiemenrückzugreflexes führt (siehe Abb. 35). Die verminderte Glutamat-Ausschüttung ist mutmaßlich einer Inaktivierung präsynaptischer Calcium-Kanäle sowie dem erschwerten Eindringen transmittergefüllter Vesikel in die aktive Zone der Synapse geschuldet (Kandel, 2000).



**Abb. 35:** Vereinfachte Darstellung des Habituationsmechanismus am Beispiel des Kiemenrückzugreflexes von *Aplysia californica*. Eine einmalige Erregung des Rezeptors führt zur Erzeugung exzitatorischer postsynaptischer Potentiale (EPSP) an dem hemmenden Interneuron und dem Motoneuron (schwarze Kreuze). Die Folge ist eine starke Muskelkontraktion. Bei mehrfacher Reizung verkleinern sich, bedingt durch eine verringerte präsynaptische Ausschüttung des Transmitters Glutamat, die EPSP am Motoneuron. Das hemmende Interneuron bleibt hiervon unbeeinflusst (rote Kreuze). In der Folge schwächt sich die reflektorische Antwort stark ab (modifiziert nach Kandel [2000]).



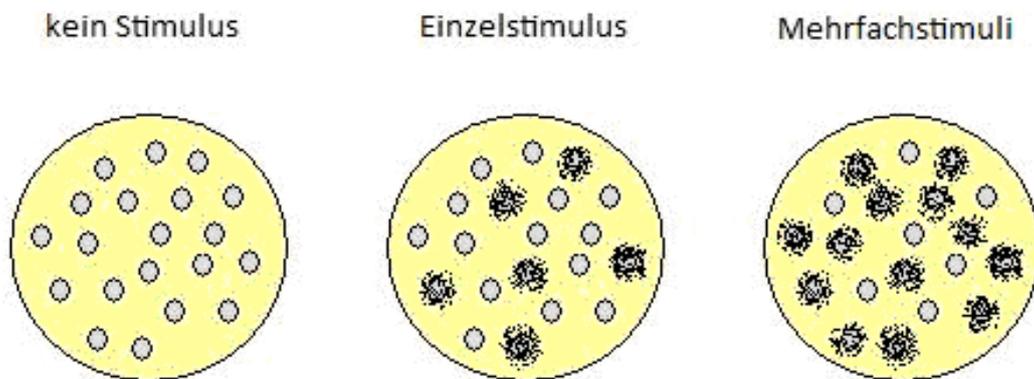
**Abb. 36:** Habituation bewirkt an der Zielzelle eine Herabsetzung des Ruhemembranpotentials (Hyperpolarisation). Folglich werden stärkere Reize (Depolarisationen) benötigt, um den Aktionspotential-Schwellenwert zu erreichen.

In Zusammenschau mit Wang (2007) lässt sich mutmaßen, dass bei Verwendung niedriger RWR auch Zweifach- und Vierfachreize gegenüber Einfachreizung signifikant höhere Amplituden zeigen würden als bei der hier verwendeten RWR von 1,0 Hz. Interessanterweise kommt es unter Mehrfachreizung unabhängig von der Reizwiederholungsrate zu keiner Amplitudenzunahme des P<sub>40</sub>-Komplexes.

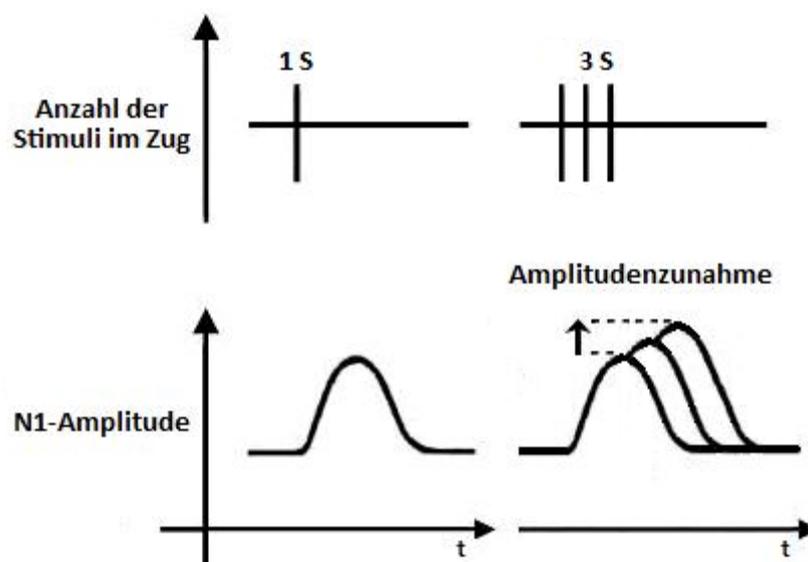
Die Amplitudenzunahme mittlerer und später evozierter Potentiale unter Mehrfachreizung ist mutmaßlich Bahnungseffekten geschuldet. Als Bahnung bezeichnet man die Auslösung eines Aktionspotentials trotz unterschwelliger Reizung des jeweiligen Neurons aufgrund gleichzeitig einwirkender erregender, postsynaptischer Potentiale, die in der Summe die benötigte Depolarisationsschwelle überschreiten und die Reizweiterleitung bewirken (Klinke, 2005).

Bahnung spielt bei neuronalen Verrechnungsvorgängen eine wesentliche Rolle und ist, z.B. bei Verwendung des Jendrassik-Handgriffes (Hortobagyi et al., 2003), auch im klinischen Alltag von Bedeutung. Für das Auftreten eines Bahnungseffektes ist das nahezu gleichzeitige Eintreffen

verschiedener per se unterschwelliger Reize an einer Nervenzelle elementare Voraussetzung (Podivinsky et al., 1993). Zum besseren Verständnis des Bahnungseffektes siehe Abb. 37.



**Abb. 37:** Bahnungseffekte entstehen aufgrund rasch aufeinander folgender Aktivierungen neuronaler Bahnen, in der vorliegenden Arbeit ausgelöst durch Mehrfachstimuli. Durch die vormaligen Aktivierungen erhöht sich die Wahrscheinlichkeit der Reizweiterleitung.



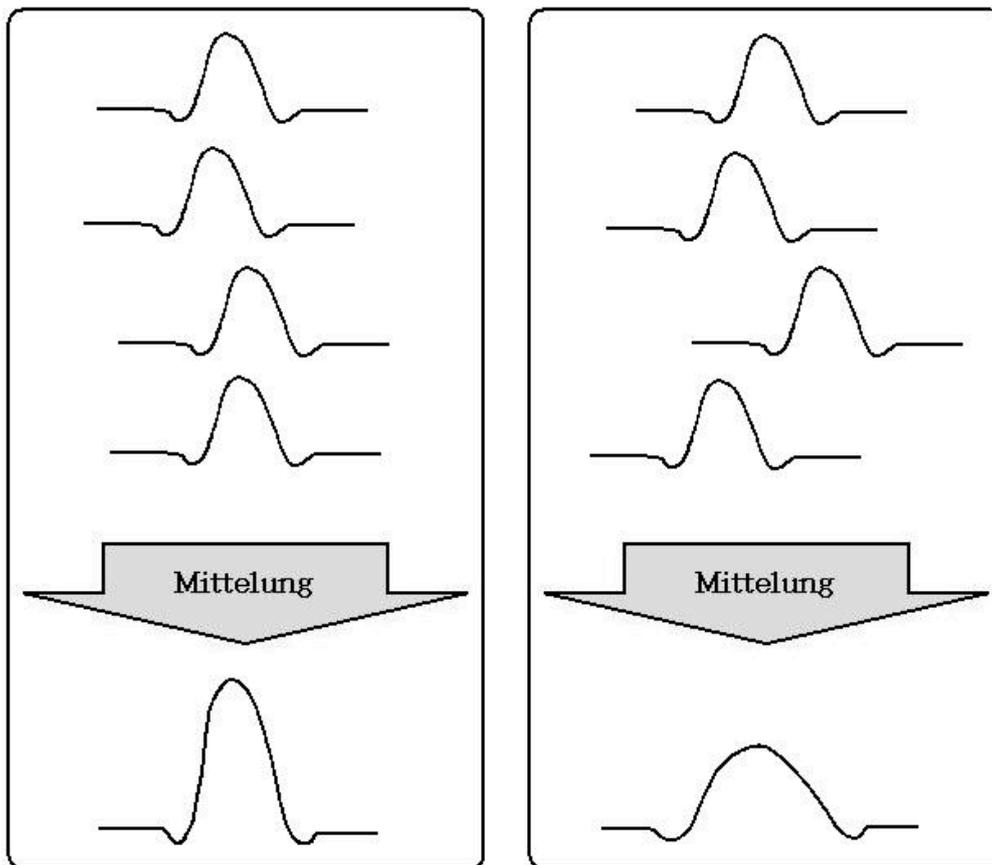
**Abb. 38:** Die Verwendung rasch aufeinander folgender Mehrfachstimuli führt zur Summation kortikaler Feldpotentiale, die eine Amplitudenzunahme im EEG zur Folge hat, hier am Beispiel des N1-Komplexes verdeutlicht (modifiziert nach Nieder [2005]).

Die deutliche Amplitudenzunahme des N1- und N2a-Komplexes gegenüber dem P40- und N2b-Komplex lässt einen „Signalverstärkungseffekt“ auf zerebraler Ebene vermuten, der mutmaßlich

dem Durchlaufen einer bzw. mehrerer (sub)kortikaler Schleifen geschuldet ist. Welche Schleifen hierbei evtl. erregt werden, ist bislang nur zum Teil erforscht. Bereits länger bekannt sind Kommunikationen des primären sensiblen Kortex mit dem sekundären sensiblen Kortex (Jones und Brearley, 1973), dem motorischen Kortex (Area 4) zur Bewegungskontrolle (Pandya und Kuypers, 1969), deszendierende Verbindungen zu Thalamus, Hinterstrangkernen und Rückenmark zur Kontrolle der afferenten Zuflüsse (Jones und Leavitt, 1973) und einige Bahnen zum supplementär-motorischen Kortex (Jones und Powell, 1969a; Jones and Powell, 1969b). Durch die Entwicklung und Nutzung bildgebender Verfahren (Photonen- und Positronen-Emissions-Tomographie, funktionelle Magnetresonanztomographie) konnte zudem in jüngerer Zeit gezeigt werden, dass ein komplexes Netzwerk kortikaler Areale an der Schmerzreizverarbeitung beteiligt ist (Ploner et al., 2004). Vorrangig zu nennen ist hier die Vernetzung zwischen primärem Kortex, sekundärem Kortex, der Inselrinde und dem anterioren Cingulum (Treede et al., 1999; Peyron et al., 2000; Schnitzler und Ploner, 2000; Ploner et al., 2000).

Ob jedoch die Amplitudenausprägung evozierter Potentiale größtenteils durch eine der genannten (bzw. anderer unbekannter) Schleifen beeinflusst wird scheint fraglich. Wahrscheinlich liegen der Genese der mittleren bzw. späten SEP-Komponenten eher diverse subkortikal lokalisierte, polysynaptische Prozesse zugrunde, die eine diffuse kortikale Aktivierung bewirken (De Bruin et al., 2000).

Die späten Nzb-Komplexe weisen geringere Amplitudenzunahmen bei gleichzeitig zunehmender Breite des Potentialkomplexes auf, mutmaßlich als Folge temporaler Dispersion (siehe Abb. 39). Einer temporalen Dispersion liegen desynchronisierte Aktionspotentiale zugrunde, bedingt durch unterschiedliche Nervenfaserverleitungs-geschwindigkeiten. Tatsächlich wirkt sich der Effekt der temporalen Dispersion bei späten SEP-Komplexen stärker aus als bei frühen und mittleren Komplexen (Rosler, 2005; Vogel, 2006).



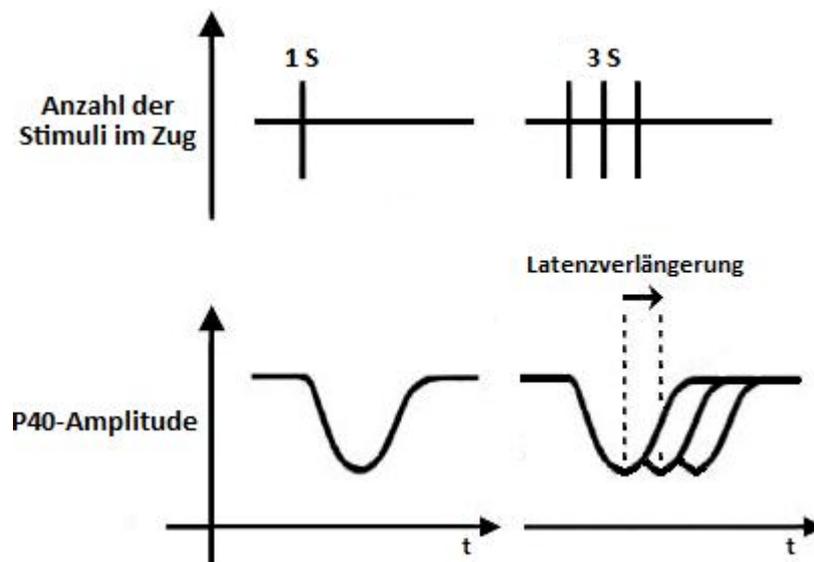
**Abb. 39:** Synchron eintreffende Aktionspotentiale bewirken in der Summe ein hohes und schmales kortikales Feldpotential, asynchron eintreffende Aktionspotentiale ein breiteres und niedrigeres kortikales Feldpotential (modifiziert nach Stöhr [2002]).

Temporale Dispersion tritt besonders bei späteren SEP auf, da sich hier Laufzeitunterschiede und/oder das zuvor beschriebene Durchlaufen unterschiedlicher Schleifen stärker bemerkbar machen (Kimura et al., 1996) und späte SEP intraindividuell stärker variieren (Adams und Kunz, 1996).

Der P<sub>40</sub>-Komplex zeigt keine Amplitudenzunahme nach Mehrfachstimuli im Zug. Vermutlich stellt der P<sub>40</sub>-Komplex ein kortikales Feldpotential dar, welches ausschließlich durch synaptische Potentiale afferenter Verbindungen generiert wird und keine nachfolgenden (sub)kortikalen Schleifen durchläuft. Dies ist ein möglicher Grund dafür, dass sich Bahnungseffekte an dieser SEP-Komponente nicht zeigen.

## 5.4 Einfluss der Anzahl der Stimuli im Zug auf die Peak-Latenzen

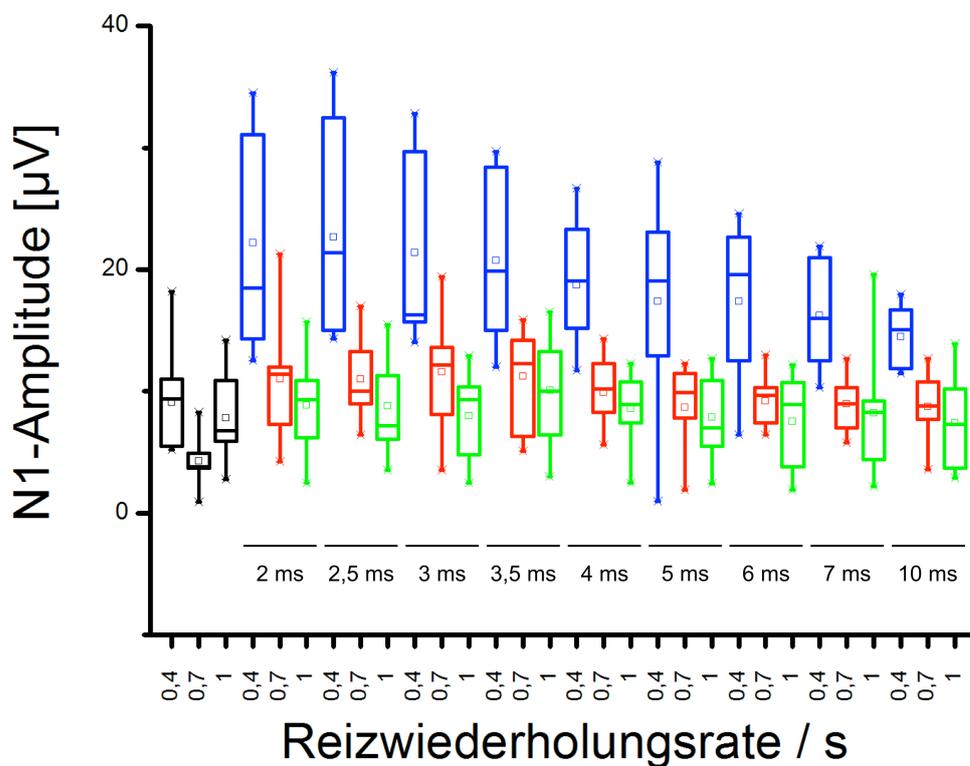
Bei frühen evozierten Potentialen (P<sub>40</sub>-Komplex) ergab sich bei Dreifachreizung (ISI: 3 ms) gegenüber Einfachreizung eine Latenzverzögerung bei einer Reizwiederholungsrate von 0,7 und 1,0 Hz. Bei den nachfolgenden mittleren und späten SEP konnte dieses Verhalten nicht nachgewiesen werden. Das Auftreten dieser nur den P<sub>40</sub>-Komplex betreffenden Latenzverzögerung ist wahrscheinlich Summationseffekten geschuldet. Hierbei verbreitert sich ein Komplex aufgrund repetitiver Mehrfachstimulierung mit daraus resultierender Verzögerung der Peak-Latenz (siehe Abb. 40). Da die P<sub>40</sub>-Peak-Latenz im Gegensatz zu den später auftretenden N-Komplexen kaum interindividuelle Latenzschwankungen aufweist, reicht hier der geringe Summationseffekt aus, um signifikante Latenzverzögerungen zu erzeugen.



**Abb. 40:** Aufgrund der Zugstimulierung verbreitert sich der P<sub>40</sub>-Komplex im Vergleich zu Einfachreizung, mit der Folge einer Peak-Latenz-Verzögerung (modifiziert nach Nieder [2005])

## 5.5 Einfluss des Interstimulusintervalls auf die evozierten Potentiale

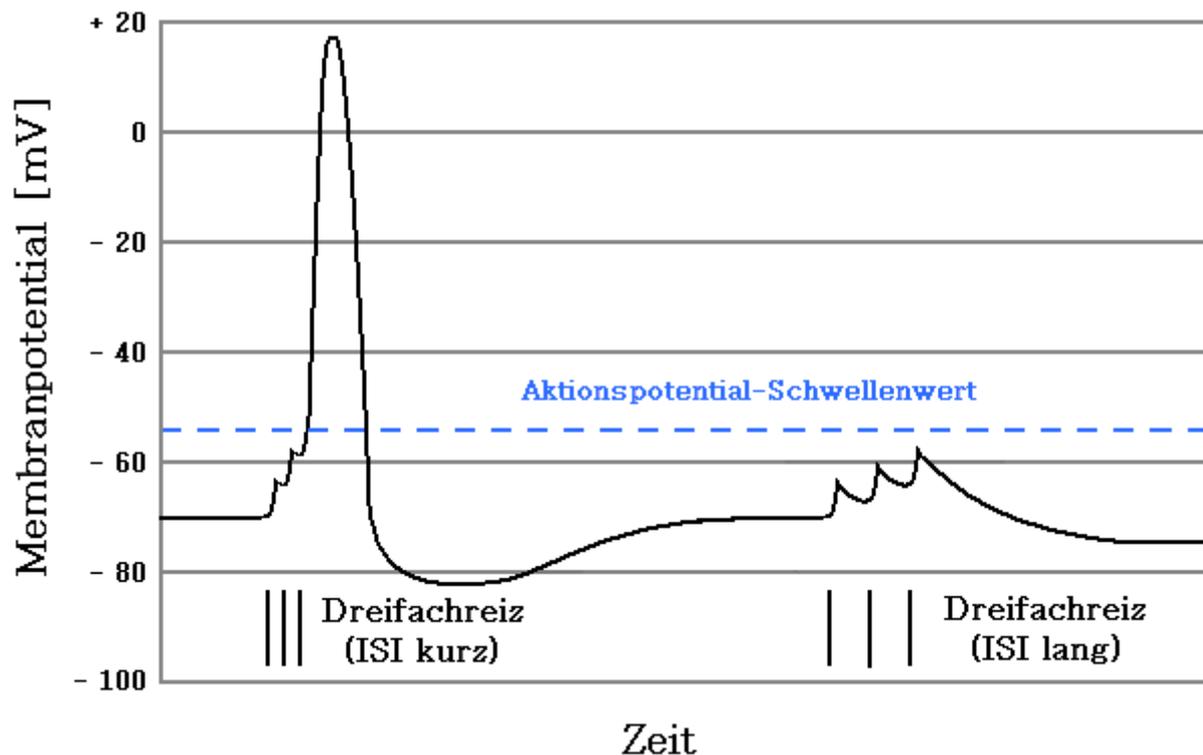
Die Variation der ISI (2 ms – 10 ms) zeigt einen signifikanten Effekt auf die Höhe der Amplitude. Wie bereits oben diskutiert, werden die größten Amplituden bei kaum habituierten und mit Dreifachreiz gebahnten EP mit einer Reizwiederholungsrate von 0,4 Hz beobachtet. Tatsächlich war die Amplitudenzunahme bei Reizung mit kurzen ISI (2-4 ms) am größten und schwächte sich bei langen ISI (7-10 ms) ab, ohne jedoch das Ausgangsniveau nach Einzelreizen zu erreichen. Der N1-Komplex wies die größte Amplitudenreaktion auf, gefolgt vom N2a- und N2b-Komplex (siehe Abb. 41).



**Abb. 41:** Amplitude des N1-Komplexes nach Dreifachreizung (bunte Boxen) im Vgl. zu Einfachreizung (schwarze Boxen) bei Reizwiederholungsrate (RWR) von 0,4, 0,7 und 1,0 Hz. Bei langsamer Reizwiederholung (0,4 Hz) zeigt sich nach Dreifachreizung vs. Einfachreizung ein deutlicher und signifikanter Amplitudenzuwachs (vgl. auch Abb. 17). Dieser Amplitudenzuwachs ist am deutlichsten bei kurzen ISI (2-4 ms) vorhanden und schwächt sich bei längeren ISI (7-10 ms) ab.

Treffen die Teil-Stimuli im Zug (Dreifachreiz) stärker zeitversetzt ein, nimmt die Addition der unterschwelligen Depolarisationen ab, so dass in der Summe der Membran-Schwellenwert für das

Aktionspotential evtl. nicht mehr überschritten wird. Dies ist mutmaßlich auch der Grund für die Amplitudenabnahme bei langen ISI (7-10 ms) gegenüber kurzen ISI (2-4 ms; siehe Abb. 42).



**Abb. 42:** Mehrfachreize mit kurzen ISI erreichen eher den Aktionspotential-Schwellenwert als Mehrfachreize mit langen ISI. Grund dafür ist die längere Phase der Repolarisation zwischen den einzelnen Reizen bei langen ISI und die damit in der Summe geringere Depolarisation.

Unter Verwendung der kurzen Interstimulusintervalle kann sich ein deutlicher Bahnungseffekt ausbilden, der aufgrund vermehrter afferenter spinokortikaler Aktionspotentiale zur Generierung verstärkter kortikaler Feldpotentiale führt, die sich im EEG als Amplitudenzunahme darstellen. Nimmt die Dauer der Interstimulusintervalle zu, verlieren sich Teile der exzitatorischen postsynaptischen Potentiale und aufgrund der sinkenden Zahl an Aktionspotentialen kommt es folglich zu einer Amplitudenabnahme. Tatsächlich ist dieser Zusammenhang bei den nicht habituierten N<sub>1</sub>-Reizantworten nach Dreifachreiz und 0,4 Hz RWR am deutlichsten zu erkennen (siehe Abb. 41). Evtl. spielt das relativ gute Signal-Rauschverhältnis im Vergleich zu den späteren evozierten Potentialen in diesem Zusammenhang eine bedeutende Rolle. Ferner wird die N<sub>1</sub>-Komponente im Vergleich zu N<sub>2a</sub> und N<sub>2b</sub> weniger durch physiologische temporale Dispersion beeinflusst, die zur Amplitudenabnahme und -verbreiterung führt (siehe Abb. 39).

## 5.6 Spinale und kortikale Hemmung

Das menschliche zentrale Nervensystem unterliegt einer ständigen Regulierung seiner selbst. Zum einen konkurrieren exzitatorische und inhibierende postsynaptische Potentiale (EPSP und IPSP) um die (Nicht-)Auslösung eines Aktionspotentials und damit um die Weiterleitung von Informationen. Zum anderen unterliegen zentrale Neuronen sowohl Divergenz als auch Konvergenz, d.h. Informationen werden von einem Neuron auf viele weitergeleitet, eine einzelne Nervenzelle wiederum erhält aber Informationen von einer Vielzahl an Neuronen. Die hierdurch gebildeten neuronalen Netzwerke dienen dabei der Verteilung, Sammlung und Extraktion von Informationen (Kettenmann, 1999; Haydon, 2001; Newman, 2003). Ein elementares Mittel neuronaler Regulation ist der Effekt der Hemmung, welche sich in Vorwärts-, Rückwärts- und laterale Hemmung unterteilen lässt (Nicholls, 1995; Klink, 2005). Bei der Vorwärtshemmung inhibieren Neurone ihnen nachgeschaltete Nervenzellen, ohne sich selbst hierdurch zu beeinflussen. Im Gegensatz dazu führt eine von einem erregten Neuron ausgehende Rückwärtshemmung über Interneurone zu einer Inhibition desselben (beispielhaft hier die regrediente Hemmung des Rückenmarks durch Renshaw-Zellen (Bui et al., 2005). Laterale Hemmung wiederum dient der Kontrastverschärfung parallel arbeitender Kanäle, bekanntestes Beispiel ist hier die retinale laterale Hemmung.

Alle genannten Mechanismen dienen durch Abschwächung oder Verstärkung der Modulation und Filterung (shaping and modelling) ein- bzw. ausgehender Informationen und somit der synaptischen Stabilität des zentralen Nervensystems. Inwieweit unsere Messungen von den Verarbeitungsprozessen beeinflusst wurden lässt sich nur mutmaßen, es ist aber im Hinblick auf lange Latenzreflexe (LLR) von Rothwell et al. (1980) eine Reduzierung später LLR-Komponenten nach wiederholter Muskeldehnung beschrieben worden, die hinweisend auf kortikale Inhibition sind. Auch Nieder (2005) führt die Amplitudenabnahme LLR nach Mehrfachreizung mutmaßlich auf kortikale Hemmung zurück. Insofern ist eine mögliche Einflussnahme auf die gemessenen SEP dieser Studie wahrscheinlich, wobei die modulierenden Mechanismen auf jeder Ebene des zentralen Nervensystems lokalisiert sein können.

## 5.7 Ausblick

Aus der vorliegenden Arbeit ergibt sich eine Reihe denkbarer Weiterentwicklungen.

Wie unter 5.1 erläutert, beschäftigt sich die Arbeit von Wang (2007) mit den Veränderungen mittlerer und später SEP nach Intervallreizungen im Zug bei selektiver Mittelung. Die Stimulation erfolgte somatosensibel durch elektrische Reizung des N. radialis superficialis. Eine vergleichende Untersuchung mit identischen Testreihen und Stimulation des N. suralis bzw. N. tibialis würde Schlussfolgerungen über eventuelle Unterschiede oder Gemeinsamkeiten der zentralnervösen Modulation der oberen und unteren Extremitäten erlauben und das bis dato mangelhafte Verständnis der mittleren und späten evozierten Potentiale fördern.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit Einflüssen externer Reizbedingungen auf die Ausprägung der SEP. Vermutlich können auch intrinsische zerebrale Vorgänge auf die SEP Einfluss nehmen. Tatsächlich ist der Einfluss der Vigilanz auf frühe und mittlere SEP-Komponenten bereits in einer Arbeit untersucht worden (Tsumoto et al., 1972). Darüber hinaus ließen sich z.B. Einflüsse kognitiver Aktivität, etwa Kopfrechnen, Lesen, Sprechen etc. im Vergleich zu entspannter Wachheit entsprechend untersuchen.

Die bei der Literatur-Recherche gefundenen Arbeiten richten ihr Augenmerk allein auf einzelne Generatoren evozierter Potentiale. Während sich große Teile der Untersuchungen mit auditorisch EP befassen, beschäftigen sich andere Arbeiten mit visuell evozierten Potentialen oder mit SEP. Unbeachtet jedoch bleiben Phänomene multisensorischer Konvergenz, d.h. die Beeinflussung evozierter Potentiale durch Kopplung verschiedener Generatoren. In diesem Bereich sind viele Untersuchungen denkbar, deren Ergebnisse gerade deshalb interessant wären, da sie der realen Funktionsweise neuronaler Interaktion am nächsten kämen.

## 6 ZUSAMMENFASSUNG

Somatosensibel evozierte Potentiale sind, trotz interindividuell differierender Ausprägung, elektroenzephalographisch reproduzierbar ableitbare Phänomene, deren Genese durch die Verwendung unterschiedlicher Stimulationsarten beeinflusst werden kann. Es wurden Einzel- und Mehrfachreize im Zug (Zweifach-, Dreifach- und Vierfachreize) verwendet, wobei die Einzel- und Dreifachreizung mit unterschiedlichen Reizwiederholungsraten (0,4 Hz, 0,7 Hz und 1,0 Hz) durchgeführt wurde, die Zwei- und Vierfachreizungen hingegen mit einer RWR von 1,0 Hz. Zudem wurde das Interstimulusintervall bei den Mehrfachreizen variiert, beginnend bei 2 ms bis hin zu 10 ms. In der vorliegenden Studie wurden vier verschiedene SEP-Komponenten genauer betrachtet (P<sub>40</sub>-Komplex [früh], N<sub>1</sub>-Komplex [mittel], N<sub>2a</sub>- und N<sub>2b</sub>-Komplex [spät]).

Die mittleren und späten SEP zeigten unter Stimulus-Modulation hauptsächlich Veränderungen der Amplituden, kaum jedoch der Peak-Latenzen. Der P<sub>40</sub>-Komplex wies dagegen kaum Veränderungen der Amplituden auf, wohl aber der Peak-Latenzen. Diese zeigten teils signifikante Verzögerungen bei Dreifachreizung im Vergleich zu Einfachreizung (bei 0,7 Hz und 1,0 Hz RWR).

Als besonders effektiv erwies sich die Testung mit niedrigen Reizwiederholungsraten (insbesondere 0,4 Hz). Unter diesen kam es zu einer deutlich stärkeren Ausprägung der Amplituden (bei N<sub>1</sub>, N<sub>2a</sub> und N<sub>2b</sub>). Die geringe Amplitudenhöhe unter hoher RWR (1,0 Hz) ist mutmaßlich Habituationseffekten geschuldet. Diese Effekte wurden bereits bei SEP nach Armnervenstimulation beschrieben (Wang, 2007). Da die niedrigen RWR nur bei Dreifachreizung verwendet wurden und die hohe RWR bei Dreifachreizung (1,0 Hz) ähnliche Ergebnisse wie bei Zwei- und Vierfachreizung (ebenfalls RWR von 1,0 Hz) aufweist, würde vermutlich die Verwendung niedriger RWR auch bei diesen Mehrfachreizungen zu einer verstärkten Amplitudenausprägung führen.

Ebenfalls deutlich darstellbar sind unterschiedliche Amplitudenausprägungen bei Variation des Interstimulusintervalls. Unter Verwendung von kurzen ISI (2-4 ms) kommt es in der Regel zu höheren Amplituden als unter Verwendung langer ISI (7-10 ms). Dieser Effekt ist abermals bei niedrigeren RWR stärker ausgeprägt.

## 7 LITERATURVERZEICHNIS

- ADAMS HP, KUNZ S (1996) Inter- and intraindividual variability of posterior tibial nerve somatosensory evoked potentials in comatose patients. *J Clin Neurophysiol*, 13, 84-92.
- ADRIAN ED, MATTHEWS BH (1934) The interpretation of potential waves in the cortex. *J Physiol*, 81, 440-71.
- ALAJOUANINE T, SCHERRER J, BARBIZET J, CALVET J, VERLEY R (1958) Cortical potentials evoked in persons with somesthetic disorders. *Rev Neurol (Paris)*, 98, 757-62.
- ALLISON T, MCCARTHY G, WOOD CC, DARCEY TM, SPENCER DD, WILLIAMSON PD (1989) Human cortical potentials evoked by stimulation of the median nerve. I. Cytoarchitectonic areas generating short-latency activity. *J Neurophysiol*, 62, 694-710.
- BARSKY AJ, WYSHAK G (1990) Hypochondriasis and somatosensory amplification. *Br J Psychiatry*, 157, 404-9.
- BARSKY AJ, WYSHAK G, KLERMAN GL (1990) The somatosensory amplification scale and its relationship to hypochondriasis. *J Psychiatr Res*, 24, 323-34.
- BEISTEINER R: Funktionelle Magnetresonanztomographie. *Klinische Neuropsychologie, Grundlagen-Diagnostik-Rehabilitation*. Springer Verlag, Wien, 2006, S. 89-97.
- BELLIVEAU JW, COHEN MS, WEISSKOFF RM, BUCHBINDER BR, ROSEN BR (1991) Functional studies of the human brain using high-speed magnetic resonance imaging. *J Neuroimaging*, 1, 36-41.
- BENNETT MH, JANNETTA PJ (1980) Trigeminal evoked potentials in humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 48, 517-26.
- BOELHOUWER AJ, BRUNIA CH (1979) Effects of stimulus frequency on the blink reflex during rest and a task. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 47, 711-6.
- BROCK LG, COOMBS JS, ECCLES JC (1952) Synaptic excitation and inhibition. *J Physiol*, 117, 8p.
- BROOKS CM, ECCLES JC (1948) An analysis of synaptic excitatory action. *J Neurophysiol*, 11, 365-76.
- BUI TV, DEWEY DE, FYFFE RE, ROSE PK (2005) Comparison of the inhibition of Renshaw cells during subthreshold and suprathreshold conditions using anatomically and physiologically realistic models. *J Neurophysiol*, 94, 1688-98.
- BYRNE JH (1980) Identification of neurons contributing to presynaptic inhibition in *Aplysia californica*. *Brain Res*, 199, 235-9.

- CAREW TJ, WALTERS ET, KANDEL ER (1981) Classical conditioning in a simple withdrawal reflex in *Aplysia californica*. *J Neurosci*, 1, 1426-37.
- CASPERS H, SPECKMANN E-J: *Postsynaptische Potentiale einzelner Neurone und ihre Beziehungen zum EEG*. *Z EEG-EMG* 1,1970, S. 55-66.
- CHEN JI, HA B, BUSHNELL MC, PIKE B, DUNCAN GH (2002) Differentiating noxious- and innocuous-related activation of human somatosensory cortices using temporal analysis of fMRI. *J Neurophysiol*, 88, 464-74.
- CHU NS (1987) Short- and long-latency tibial somatosensory evoked potentials in cerebral lesions affecting Rolandic leg areas. *J Neurol*, 234, 74-82.
- CRACCO RQ, BICKFORD RG (1968) Somatomotor and somatosensory evoked responses. Median nerve stimulation in man. *Arch Neurol*, 18, 52-68.
- DAWSON GD (1947) Investigations on a patient subject to myoclonic seizures after sensory stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 10, 141-62.
- DAWSON GD (1954a) A multiple scalp electrode for plotting evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 6, 153-4.
- DAWSON GD (1954b) A summation technique for the detection of small evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 6, 65-84.
- DE BRUIN JP, FEENSTRA MG, BROERSEN LM, VAN LEEUWEN M, ARENS C, DE VRIES S, JOOSTEN RN (2000) Role of the prefrontal cortex of the rat in learning and decision making: effects of transient inactivation. *Prog Brain Res*, 126, 103-13.
- ECCLES JC (1948) Conduction and synaptic transmission in the nervous system. *Annu Rev Physiol*, 10, 93-116.
- GOFF WR, SHAYWITZ BA, GOFF GD, REISENAUER MA, JASIORKOWSKI JG, VENES JL, ROTHSTEIN PT (1983) Somatic evoked potential evaluation of cerebral status in Reye syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 55, 388-98.
- HASHIMOTO I (1984) Somatosensory evoked potentials from the human brain-stem: origins of short latency potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 57, 221-7.
- HAYDON PG (2001) GLIA: listening and talking to the synapse. *Nat Rev Neurosci*, 2, 185-93.
- HODGE C, JASPER HH, STEWART LF (1956) Another simple method for the simultaneous cinematographic recording of the patient and his electroencephalogram during seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 8, 688-91.
- HORTOBAGYI T, TAYLOR JL, PETERSEN NT, RUSSELL G, GANDEVIA SC (2003) Changes in segmental and motor cortical output with contralateral muscle contractions and altered sensory inputs in humans. *J Neurophysiol*, 90, 2451-9.
- HOSHIYAMA M, KAKIGI R (2002) New concept for the recovery function of short-latency somatosensory evoked cortical potentials following median nerve stimulation.

- Clin Neurophysiol*, 113, 535-41.
- JASPER HH, RADMUSSEN T (1958) Studies of clinical and electrical responses to deep temporal stimulation in men with some considerations of functional anatomy. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*, 36, 316-34.
- JONES DG, BREARLEY RF (1973) An analysis of some aspects of synaptosomal ultrastructure by the use of serial sections. *Z Zellforsch Mikrosk Anat*, 140, 481-96.
- JONES EG, LEAVITT RY (1973) Demonstration of thalamo-cortical connectivity in the cat somato-sensory system by retrograde axonal transport of horseradish peroxidase. *Brain Res*, 63, 414-8.
- JONES EG, POWELL TP (1969a) Connexions of the somatic sensory cortex of the rhesus monkey. I. Ipsilateral cortical connexions. *Brain*, 92, 477-502.
- JONES EG, POWELL TP (1969b) Connexions of the somatic sensory cortex of the rhesus monkey. II. Contralateral cortical connexions. *Brain*, 92, 717-30.
- JUNG R (1953) Electrophysiology of the convulsive crisis in animals and in man. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr*, 71, 211-4.
- KAKIGI R, SHIBASAKI H (1983) Scalp topography of the short latency somatosensory evoked potentials following posterior tibial nerve stimulation in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 56, 430-7.
- KAKIGI R, SHIBASAKI H, HASHIZUME A, KUROIWA Y (1982) Short latency somatosensory evoked spinal and scalp-recorded potentials following posterior tibial nerve stimulation in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 53, 602-11.
- KANDEL ER, SCHWARTZ JH, JESSELL TM: *Principles of Neural Science*, 4th edition, McGraw-Hill Companies, New York, 2000, pp. 686-690.
- KETTENMANN H (1999) Physiology of glial cells. *Adv Neurol*, 79, 565-71.
- KIMURA M, KATO M, SHIMAZAKI H, WATANABE K, MATSUMOTO N (1996) Neural information transferred from the putamen to the globus pallidus during learned movement in the monkey. *J Neurophysiol*, 76, 3771-86.
- KLEM GH, LUDERS HO, JASPER HH, ELGER C (1999) The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 52, 3-6.
- KLINKE R, PAPE H-C, SILBERNAGL S: *Physiologie*. 5. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2005, S. 68-73.
- LEATON RN, SUPPLE WF (1986) Cerebellar vermis: essential for long-term habituation of the acoustic startle response. *Science*, 232, 513-5.
- LI CL, JASPER H (1953) Microelectrode studies of the electrical activity of the cerebral cortex in the cat. *J Physiol*, 121, 117-40.

- LOGINOV VV, LESHCHINSKAIA IP, LATASH LP (1987a) EEG of the interstimulus intervals during habituation of auditory evoked potentials in depressive moods. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova*, 37, 866-74.
- LOGINOV VV, LESHCHINSKAIA IP, LATASH LP (1987b) Habituation of auditory evoked potentials and emotional state. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova*, 37, 414-21.
- LOWITZSCH K, HOPF HC, BUCHNER H, CLAUS D, JÖRG J: *Das EP-Buch*, Thieme Verlag, Stuttgart, 2000, S. 113-122.
- LYKETSOS G, BELINSON L, GIBBS FA (1953) Electroencephalograms of nonepileptic psychotic patients awake and asleep. *AMA Arch Neurol Psychiatry*, 69, 707-12.
- NAGAMATSU LS, LIU-AMBROSE TY, CAROLAN P, HANDY TC (2009) Are impairments in visual-spatial attention a critical factor for increased falls risk in seniors? An event-related potential study. *Neuropsychologia*, 47, 2749-55.
- NAKAO, M, BARSKY AJ, NISHIKITANI M, YANO E, MURATA K (2007) Somatosensory amplification and its relationship to somatosensory, auditory, and visual evoked and event-related potentials (P300). *Neurosci Lett*, 415, 185-9.
- NEWMAN EA (2003) New roles for astrocytes: regulation of synaptic transmission. *Trends Neurosci*, 26, 536-42.
- NICHOLLS J, MARTIN A, WALLACE B: *From Neuron to Brain*, 4th edition, Palgrave Macmillan, Houndmills, 2001, pp. 385-396.
- NIEDER C (2005) Summations- und Habituationsverhalten elektrisch ausgelöster Langer Latenz Reflexe der menschlichen Hand- und Oberarmmuskulatur. Halle (Saale), Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, S. 53, 61-62.
- OREKHOVA EV, STROGANOVA TA, PROKOFIEV AO, NYGREN G, GILLBERG C, ELAM M (2009) The right hemisphere fails to respond to temporal novelty in autism: evidence from an ERP study. *Clin Neurophysiol*, 120, 520-9.
- ORNITZ EM, GUTHRIE D (1989) Long-term habituation and sensitization of the acoustic startle response in the normal adult human. *Psychophysiology*, 26, 166-73.
- OZKUL Y, UCKARDES A (2002) Median nerve somatosensory evoked potentials in migraine. *Eur J Neurol*, 9, 227-32.
- PANDYA DN, KUYPERS HG (1969) Cortico-cortical connections in the rhesus monkey. *Brain Res*, 13, 13-36.
- PEYRON R, GARCIA-LARREA L, GREGOIRE MC, CONVERS P, RICHARD A, LAVENNE F, BARRAL FG, MAUGUIERE F, MICHEL D, LAURENT B (2000) Parietal and cingulate processes in central pain. A combined positron emission tomography (PET) and functional magnetic resonance imaging (fMRI) study of an unusual case. *Pain*, 84, 77-87.

- PLONER M, POLLOK B, SCHNITZLER A (2004) Pain facilitates tactile processing in human somatosensory cortices. *J Neurophysiol*, 92, 1825-9.
- PLONER M, SCHMITZ F, FREUND HJ, SCHNITZLER A (2000) Differential organization of touch and pain in human primary somatosensory cortex. *J Neurophysiol*, 83, 1770-6.
- PODIVINSKY F, JERGELOVA M, KONCEK V (1993) Recovery functions of short and long latency reflexes in hand muscles evoked by paired stimulation of peripheral nerves. *Electromyogr Clin Neurophysiol*, 33, 427-31.
- ROSLER F (2005) From single-channel recordings to brain-mapping devices: the impact of electroencephalography on experimental psychology. *Hist Psychol*, 8, 95-117.
- ROTHWELL JC, TRAUB MM, MARSDEN CD (1980) Influence of voluntary intent on the human long-latency stretch reflex. *Nature*, 286, 496-8.
- SATOMI, K, HORAI T, HIRAKAWA S (1993) Electrophysiological study of superficial abdominal reflexes in normal men. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 89, 113-9.
- SCHNITZLER A, PLONER M (2000) Neurophysiology and functional neuroanatomy of pain perception. *J Clin Neurophysiol*, 17, 592-603.
- SPECKMANN E-J, CASPERS H: *Origin of cerebral field potentials*, Thieme Verlag, Stuttgart, 1979, pp.153-159.
- STECKER MM, KENT G, ESCHERICH A, PATTERSON T, CHEUNG AT (2002) Anesthesia and temperature effects on somatosensory evoked potentials produced by train stimuli. *The international journal of Neuroscience*
- STÖHR M, KRAUS R: *Einführung in die klinische Neurophysiologie*, Steinkopff Verlag, Darmstadt, 2002, S. 64-68.
- STOHR M, PETRUCH F (1979) Somatosensory evoked potentials following stimulation of the trigeminal nerve in man. *J Neurol*, 220, 95-8.
- TERAO A, ARAKI S (1975) Clinical application of somatosensory cerebral evoked response for the localization and the level diagnosis of neuronal lesions. *Folia Psychiatr Neurol Jpn*, 29, 341-54.
- TREEDE RD, KENSHALO DR, GRACEY RH, JONES AK (1999) The cortical representation of pain. *Pain*, 79, 105-11.
- TSUMOTO T, HIROSE N, NONAKA S, TAKAHASHI M (1972) Analysis of somatosensory evoked potentials to lateral popliteal nerve stimulation in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 33, 379-88.
- VOGEL P: *Kursbuch klinische Neurologie, EMG-ENG-Evozierte Potentiale*, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2006, S. 107-111.

- WANG X (2007) Facilitation and Habituation Characteristics of the Late Somatosensory Evoked Potentials after Electrical Train Stimuli in Healthy Subjects. Halle (Saale), Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, pp. 37-58.
- WEBER M, SCHNITZLER HU, SCHMID S (2002) Synaptic plasticity in the acoustic startle pathway: the neuronal basis for short-term habituation? *Eur J Neurosci*, 16, 1325-32.
- WIESE H, SCHWEINBERGER SR, HANSEN K (2008) The age of the beholder: ERP evidence of an own-age bias in face memory. *Neuropsychologia*, 46, 2973-85.
- WILLIAMS HL, TEPAS DI, MORLOCK HC (1962) Evoked responses to clicks and electroencephalographic stages of sleep in man. *Science*, 138, 685-6.
- YAMADA T, YEH M, KIMURA J (2004) Fundamental principles of somatosensory evoked potentials. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 15, 19-42.
- ZSCHOCKE S: *Klinische Elektroenzephalographie*, 2. Auflage, Springer Verlag, Berlin, 2002, S. 52.

## 8 ANHANG

**Tab. 1A:** Berechnung der p-Werte beim Vergleich der Kurven nach Einfachreizung und Dreifachreizung (ISI: 3 ms) bei jeweils gleicher Reizwiederholungsrate (0,4, 0,7 und 1,0 Hz). Betrachtet wurden die Peak-Latenzen und Amplituden aller vier vermessenen SEP-Komplexe, die signifikanten p-Werte ( $p < 0,05$ ) sind gegenüber den nicht signifikanten (n.s.;  $p > 0,05$ ) farblich hervorgehoben.

### Einfachreiz vs. Dreifachreiz bei 3 ms

#### P40-Komplex

p-Wert	0,4 Hz	0,7 Hz	1,0 Hz
Peak-Latenz (ms)	n.s.	0,012	0,011
Amplitude ( $\mu$ V)	n.s.	n.s.	n.s.

#### Frühe kortikale evozierte Potentiale (N1)

p-Wert	0,4 Hz	0,7 Hz	1,0 Hz
Peak-Latenz (ms)	n.s.	n.s.	n.s.
Amplitude ( $\mu$ V)	0,009	n.s.	0,028

#### Späte kortikale evozierte Potentiale (N2a)

p-Wert	0,4 Hz	0,7 Hz	1,0 Hz
Peak-Latenz (ms)	n.s.	n.s.	n.s.
Amplitude ( $\mu$ V)	0,007	n.s.	n.s.

#### Späte kortikale evozierte Potentiale (N2b)

p-Wert	0,4 Hz	0,7 Hz	1,0 Hz
Peak-Latenz (ms)	n.s.	n.s.	n.s.
Amplitude ( $\mu$ V)	0,026	n.s.	n.s.

**Tab. 2A:** Berechnung der p-Werte beim Vergleich der Kurven nach Einfachreizung bei unterschiedlichen RWR (0,4, 0,7 und 1,0 Hz).

### Einfachreiz vs. Einfachreiz bei 0,4, 0,7 und 1,0 Hz RWR

#### P40-Komplex

Amplituden	p-Wert	1R 0,7 Hz	1R 1,0 Hz
	1R 0,4 Hz	n.s.	n.s.
	1R 0,7 Hz	XXX	n.s.

Peak-Latenzen	p-Wert	1R 0,7 Hz	1R 1,0 Hz
	1R 0,4 Hz	n.s.	n.s.
	1R 0,7 Hz	XXX	n.s.

#### Frühe kortikale evozierte Potentiale (N1)

Amplituden	p-Wert	1R 0,7 Hz	1R 1,0 Hz
	1R 0,4 Hz	n.s.	0,01
	1R 0,7 Hz	XXX	0,02

Peak-Latenzen	p-Wert	1R 0,7 Hz	1R 1,0 Hz
	1R 0,4 Hz	n.s.	n.s.
	1R 0,7 Hz	XXX	n.s.

#### Späte kortikale evozierte Potentiale (N2a)

Amplituden	p-Wert	1R 0,7 Hz	1R 1,0 Hz
	1R 0,4 Hz	n.s.	0,046
	1R 0,7 Hz	XXX	n.s.

Peak-Latenzen	p-Wert	1R 0,7 Hz	1R 1,0 Hz
	1R 0,4 Hz	n.s.	n.s.
	1R 0,7 Hz	XXX	n.s.

#### Späte kortikale evozierte Potentiale (N2b)

Amplituden	p-Wert	1R 0,7 Hz	1R 1,0 Hz
	1R 0,4 Hz	0,016	0,011
	1R 0,7 Hz	XXX	n.s.

Peak-Latenzen	p-Wert	1R 0,7 Hz	1R 1,0 Hz
	1R 0,4 Hz	n.s.	n.s.
	1R 0,7 Hz	XXX	n.s.

**Tab. 3A:** Berechnung der p-Werte beim Vergleich der Kurven nach Dreifachreizung (ISI: 3 ms) bei unterschiedlichen RWR (0,4, 0,7 und 1,0 Hz).

**Dreifachreiz (ISI: 3ms) vs. Dreifachreiz (ISI: 3ms) bei 0,4, 0,7 und 1,0 Hz**

**P40-Komplex**

<b>Amplituden</b>	p-Wert	<b>1R 0,7 Hz</b>	<b>1R 1,0 Hz</b>
	<b>1R 0,4 Hz</b>	n.s.	n.s.
	<b>1R 0,7 Hz</b>	XXX	n.s.

<b>Peak-Latenzen</b>	p-Wert	<b>1R 0,7 Hz</b>	<b>1R 1,0 Hz</b>
	<b>1R 0,4 Hz</b>	n.s.	n.s.
	<b>1R 0,7 Hz</b>	XXX	n.s.

**Frühe kortikale evozierte Potentiale (N1)**

<b>Amplituden</b>	p-Wert	<b>1R 0,7 Hz</b>	<b>1R 1,0 Hz</b>
	<b>1R 0,4 Hz</b>	0,005	0,007
	<b>1R 0,7 Hz</b>	XXX	n.s.

<b>Peak-Latenzen</b>	p-Wert	<b>1R 0,7 Hz</b>	<b>1R 1,0 Hz</b>
	<b>1R 0,4 Hz</b>	n.s.	n.s.
	<b>1R 0,7 Hz</b>	XXX	n.s.

**Späte kortikale evozierte Potentiale (N2a)**

<b>Amplituden</b>	p-Wert	<b>1R 0,7 Hz</b>	<b>1R 1,0 Hz</b>
	<b>1R 0,4 Hz</b>	0,017	0,017
	<b>1R 0,7 Hz</b>	XXX	n.s.

<b>Peak-Latenzen</b>	p-Wert	<b>1R 0,7 Hz</b>	<b>1R 1,0 Hz</b>
	<b>1R 0,4 Hz</b>	n.s.	n.s.
	<b>1R 0,7 Hz</b>	XXX	n.s.

**Späte kortikale evozierte Potentiale (N2b)**

<b>Amplituden</b>	p-Wert	<b>1R 0,7 Hz</b>	<b>1R 1,0 Hz</b>
	<b>1R 0,4 Hz</b>	0,005	0,017
	<b>1R 0,7 Hz</b>	XXX	n.s.

<b>Peak-Latenzen</b>	p-Wert	<b>1R 0,7 Hz</b>	<b>1R 1,0 Hz</b>
	<b>1R 0,4 Hz</b>	n.s.	n.s.
	<b>1R 0,7 Hz</b>	XXX	n.s.





**Tab. 6A:** Signifikanz-Berechnungen für Peak-Latenzen und Amplituden bei Dreifachreizung mit RWR von 1,0 Hz (Mittels Friedman-Test und ggf. Wilcoxon-Test als post-hoc-Analyse [bei Signifikanz]).

**P40-Komplex****Mittel 3R 1Hz**

<b>Peak-Latenz (ms)</b> --> Varianz-Analyse nicht signifikant	Friedman-Test: p = 0,133
---	--------------------------

<b>Amplitude (µV)</b> --> Varianz-Analyse nicht signifikant	Friedman-Test: p = 0,438
---	--------------------------

**N1-Komplex****Mittel 3R 1Hz**

<b>Peak-Latenz (ms)</b> --> Varianz-Analyse nicht signifikant	Friedman-Test: p = 0,632
---	--------------------------

<b>Amplitude (µV)</b> --> Varianz-Analyse nicht signifikant	Friedman-Test: p = 0,282
---	--------------------------

**N2a-Komplex****Mittel 3R 1Hz**

<b>Peak-Latenz (ms)</b> --> Varianz-Analyse nicht signifikant	Friedman-Test: p = 0,432
---	--------------------------

<b>Amplitude (µV)</b> --> Varianz-Analyse nicht signifikant	Friedman-Test: p = 0,073
---	--------------------------

**N2b-Komplex****Mittel 3R 1Hz**

<b>Peak-Latenz (ms)</b> --> Varianz-Analyse nicht signifikant	Friedman-Test: p = 0,841
---	--------------------------

<b>Amplitude (µV)</b> --> Varianz-Analyse nicht signifikant	Friedman-Test: p = 0,678
---	--------------------------



**Tab. 8A:** Signifikanz-Berechnungen für Peak-Latenzen und Amplituden bei Vierfachreizung mit RWR von 1,0 Hz (Mittels Friedman-Test und ggf. Wilcoxon-Test als post-hoc-Analyse [bei Signifikanz]).

**P40-Komplex****Mittel 4R 1Hz**

**Peak-Latenz (ms)** --> Varianz-Analyse nicht signifikant      Friedman-Test: p = 0,053

Friedman-Test: p = 0,046								
Amplitude (µV)	2,5 ms	3 ms	3,5 ms	4 ms	5 ms	6 ms	7 ms	10 ms
2 ms	0,119	0,192	0,286	0,075	0,059	0,016	0,05	0,016
2,5 ms		0,789	0,878	0,241	0,593	0,092	0,475	0,059
3 ms			0,286	0,286	0,441	0,153	0,332	0,026
3,5 ms				0,398	0,656	0,154	0,656	0,154
4 ms					0,858	0,433	0,755	0,533
5 ms						0,074	1	0,593
6 ms							0,202	0,929
7 ms								0,168

**N1-Komplex****Mittel 4R 1Hz**

**Peak-Latenz (ms)** --> Varianz-Analyse nicht signifikant      Friedman-Test: p = 0,246

**Amplitude (µV)** --> Varianz-Analyse nicht signifikant      Friedman-Test: p = 0,198

**N2a-Komplex****Mittel 4R 1Hz**

**Peak-Latenz (ms)** --> Varianz-Analyse nicht signifikant      Friedman-Test: p = 0,472

Friedman-Test: p = 0,004								
Amplitude (µV)	2,5 ms	3 ms	3,5 ms	4 ms	5 ms	6 ms	7 ms	10 ms
2 ms	0,027	0,248	0,208	0,345	0,027	0,074	0,115	0,027
2,5 ms		0,074	0,294	0,027	0,916	0,753	0,6	0,685
3 ms			0,463	0,115	0,027	0,172	0,463	0,074
3,5 ms				0,115	0,067	0,463	0,463	0,172
4 ms					0,046	0,046	0,043	0,027
5 ms						0,753	0,916	0,248
6 ms							0,463	0,589
7 ms								0,248

**N2b-Komplex****Mittel 4R 1Hz**

**Peak-Latenz (ms)** --> Varianz-Analyse nicht signifikant      Friedman-Test: p = 0,860

**Amplitude (µV)** --> Varianz-Analyse nicht signifikant      Friedman-Test: p = 0,817

## 9 THESEN

1. Somatosensibel evozierte Potentiale (SEP) sind durch (elektrische) Stimulation generierte Erregungen des zentralen Nervensystems, welche in Form kortikaler Feldpotentiale elektroenzephalographisch abgeleitet werden können. Man unterscheidet frühe, mittlere und späte SEP-Komponenten.
2. Die frühen SEP entsprechen den ersten kortikal eintreffenden Erregungen nach Stimulation. Während frühe SEP zur neurologischen Lokalisationsdiagnostik routinemäßig eingesetzt werden, sind die mittleren und späten SEP-Komponenten bislang wenig systematisch untersucht worden.
3. In der vorliegenden Arbeit wurde daher der Einfluss unterschiedlicher Testbedingungen auf die mittleren und späten SEP nach Beinnervenstimulation näher untersucht. Neben der frühen SEP-Komponente (P<sub>40</sub>) wurden der mittlere SEP-Komplex (N<sub>1</sub>) und die beiden späten SEP-Komplexe (N<sub>2a</sub> und N<sub>2b</sub>) untersucht.
4. Bei mittleren und späten SEP kommt es unter Verwendung von Mehrfachreizen gegenüber Einzelreizen zu einer Amplitudenzunahme. Dieser Tatsache liegen mutmaßlich Bahnungseffekte zugrunde.
5. Diese Amplitudenzunahme nach Mehrfachstimuli im Zug ist bei den mittleren SEP (N<sub>1</sub>-Komponente) in der Regel stärker ausgeprägt als bei den späten Komponenten (N<sub>2a</sub>, N<sub>2b</sub>). Dieser unterschiedliche Effekt ist möglicherweise dem Phänomen der temporalen Dispersion geschuldet, das bei späten SEP gegenüber mittleren SEP deutlich stärker zum Tragen kommt.
6. Unter Verwendung einer höheren RWR (1,0 Hz) kommt es bei mittleren und späten SEP zu einer deutlichen Amplitudenabnahme gegenüber z.B. einer RWR von 0,4 Hz. Diese Befunde bestätigen zuvor mitgeteilte Ergebnisse (Wang, 2007) und lassen sich am ehesten auf Habituationseffekte im zentralen Nervensystem zurückführen.

7. Bei Mehrfachreizen im Zug wurde der Einfluss des Interstimulusintervalls (ISI) auf die SEP-Komplexe näher untersucht. Dabei zeigte sich eine signifikant stärkere Amplitudenzunahme der mittleren und späten SEP nach Mehrfachreizung mit kurzen ISI (2-4 ms) im Vergleich zu langen ISI (7-10 ms). Offensichtlich wird die Entstehung von Aktionspotentialen durch die Summation exzitatorischer synaptischer Potentiale bei kurzen ISI (2-4 ms) stärker begünstigt als bei längeren ISI (7-10 ms). Dieser Effekt ist bei den wenig habituierten Reizantworten nach 0,4 Hz RWR deutlicher ausgeprägt als bei den stärker habituierten Reizantworten nach etwa 1,0 Hz RWR.
  
8. Die Amplituden früher SEP (P<sub>40</sub>) unterliegen anders als die mittleren und späten SEP nur einer geringen Beeinflussung durch die in dieser Arbeit verwendeten variierten Testbedingungen. Dieser Befund hängt evtl. damit zusammen, dass die frühen SEP Korrelate afferenter synaptischer Potentiale darstellen, während mittlere und späte SEP zusätzlich transkortikale Verarbeitungsprozesse widerspiegeln.
  
9. Die Peak-Latenzen der mittleren und später SEP zeigten sich bei allen untersuchten Reizbedingungen konstant (Einfachreiz vs. Mehrfachreiz, Variation der ISI, unterschiedliche RWR). Der P<sub>40</sub>-Komplex allerdings zeigte unter Mehrfachreizung eine Verzögerung der Peak-Latenz im Vergleich zu Einfachreizen, mutmaßlich aufgrund von Summationseffekten.

# LEBENS LAUF

## PERSÖNLICHE DATEN

Name:	Jens Christoph Kohlmeyer
Geburtsdatum:	06.06.1982
Geburtsort:	Wolfenbüttel
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Familienstand:	ledig
Konfession:	evangelisch-lutherisch

## SCHULAU SBILDUNG

1988-1992	Grundschule Friesenstraße, Braunschweig
1992-1994	Orientierungsschule Leonhardtstraße, Braunschweig
1994-2001	Wilhelm-Gymnasium, Braunschweig

## ZIVILD IENST

08/2001-05/2002	Ambulante Krankenpflege Lehmann + Czudzewitz, Braunschweig
-----------------	---

## STUDIUM

10/2002-04/2005	Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen
09/2004	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung mit der Gesamtnote „befriedigend“
04/2005-05/2009	Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
05/2009	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung mit der Gesamtnote „gut“

## FAMULATUREN

02/2005-03/2005	Allgemein- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Göttingen
08/2005-09/2005	Allgemeinmedizin, Praxisfamulatur Waldsassen
02/2006-03/2006	Allgemeinmedizin, Praxisfamulatur Braunschweig
07/2006-08/2006	Internistische Notaufnahme, Krankenhaus St. Elisabeth, Halle (Saale)
03/2007-03/2007	Neurologie, Universitätsklinikum Halle (Saale)

## PRAKTISCHES JAHR

02/2008- 06/2008	Chirurgie: King Edward VIII Hospital, Durban / Südafrika
06/2008-09/2008	Urologie: Kantonsspital Aarau / Schweiz
09/2008-01/2008	Innere Medizin: Klinikum Bergmannstrost, Halle (Saale)

## DISSERTATION

11/2006 – 2009	Somatosensibel evozierte Potentiale am Menschen nach elektrischer Reizung des Nervus suralis: Einfluss der Reizwiederholungsrate und des Interstimulusintervalls bei Zugreizen.  Doktorvater: PD Dr. med. Malte Kornhuber, Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Halle (Saale)
----------------	---

## SONSTIGES

Sprachkenntnisse:	Englisch, gut in Wort und Schrift Kleines Latinum Graecum
-------------------	---

Halle (Saale), Dezember 2009

*Jens Kohlmeyer*

## **Selbstständigkeitserklärung:**

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Halle (Saale), Dezember 2009

*Jens Kohlmeyer*

## **Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Ich habe an keiner Universität, weder im In- noch im Ausland frühere Promotionsversuche unternommen.

Halle (Saale), Dezember 2009

*Jens Kohlmeyer*

## Danksagung

Zuallererst möchte ich meinem Doktorvater, Hr. PD Dr. Kornhuber danken, der mir das Zustandekommen dieser Arbeit ermöglicht hat. Seiner Ausdauer und Motivation ist zu verdanken, dass meine Dissertation noch vor dem Eintritt ins Berufsleben fertig gestellt werden konnte.

Es gibt, da bin ich mir sicher, nicht viele Menschen, deren Zeit und Geduld man so sehr beanspruchen kann ohne dafür jemals ein schlechtes Wort zu hören, einen wütenden Blick zu ernten oder sich nicht willkommen zu fühlen. Vielleicht waren aber auch die zahlreichen Korrekturvorschläge und steten Änderungswünsche eine stille Rache für die vielen Stunden nach Dienstschluss. Ich könnte und würde es verstehen...

Vielen Dank auch allen Probanden, die sich unentgeltlich und meist willig zur Verfügung stellten. Die Herausforderung, 3000 elektrische Reize über sich ergehen zu lassen wird der eine oder andere im Nachhinein bereut haben, ertragen haben es dann aber doch die meisten.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei den Mitarbeiterinnen der Elektrophysiologie, die mich herzlich in ihrer Abteilung aufnahmen, mir oft das Untersuchungsgerät freihielten oder mir einfach die freie Zeit vertrieben.

Ein großes Dankeschön geht an alle meine Freunde, die mit Humor, bisweilen auch Sarkasmus, die ständigen Korrekturen und (vermeintlichen) Verbesserungen der Arbeit kommentierten; aus Trotz schrieb ich manch Seite dann doch schneller als man mir wohl allgemein zutraute.

Herzlichen Dank auch an meinen Bruder, der mir mit liebevollem Engagement und großer Geduld meiner Ungeduldigkeit gegenüber bei Problemen mit PC und Programmen weiterhalf.

Besonderer Dank gilt meiner Freundin und unserem gemeinsamen Sohn. Wie oft ich die Nerven der beiden mit langweiligen Theorien, unwichtigen Details und lähmender Lustlosigkeit strapaziert habe, kann man an den Händen aller meiner Probanden nicht abzählen. Trotz allem hat die eine Seite mir immer zugehört, guten Rat erteilt und die manchmal fehlende Ausdauer gestärkt, die andere mir mit einem Lachen aus zahnlosem Munde die Prioritäten des Lebens wieder zurechtgerückt.

Danke dafür!

Zu guter Letzt möchte ich meinen Eltern danken, die mir mein Studium und die Zeit bis zur Fertigstellung meiner Dissertation finanziell ermöglicht haben. Das Wissen, frei jedweder Erwartungen und zeitlicher Zwänge meinen eigenen Weg gehen zu dürfen hat mich immer bestärkt und mir viel Freude am Studium bereitet. Ohne Euch wäre ich nicht hier.

Habt Dank!

