

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

Direktor: Prof. Dr. med. Stephan Zierz

**Bahnungsverhalten somatosensibel evozierter  
Potentiale am Menschen nach elektrischer Reizung  
des Nervus radialis superficialis:  
Einfluss der Interstimulusintervalle innerhalb und  
zwischen Zugreizen**

**DISSERTATION**

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

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

von: Julia Pohlmann

geboren am 09.02.1985 in Damme

Betreuer: PD Dr. med. Malte Kornhuber

Gutachterin / Gutachter:

Prof. Dr. med. J. Claßen (Leipzig)

Prof. Dr. med. C. Strauss (Halle/Saale)

PD Dr. med. M. Kornhuber (Halle/Saale)

verteidigt am 13.08.2014

## Referat

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Ausprägung früher, mittlerer und später somatosensibel evozierter Potentiale (SEP) nach Reizung des N. radialis superficialis. Es wurden sowohl Amplituden als auch die Latenzen der Potentialkomponenten N20, N1 und N2 nach Einfach- und Dreifachreizung im Zug untersucht. Dabei wurden Reizwiederholungsraten (RWR) von 1.0 Hz, 0.7 Hz und 0.4 Hz eingesetzt. Das Interstimulusintervall (ISI) variierte innerhalb der Dreifachreize von 2ms bis 10ms.

Durchschnittlich wurden nach Einzelstimulation mit 1,0, 0,7 und 0,4 Hz RWR Amplituden von durchschnittlich 5,4  $\mu$ V (N20), 4,3  $\mu$ V (N1), 3,9  $\mu$ V (N2) und Peak-Latenzen von 20ms (N20), 86ms (N1) und 213ms (N2) gemessen. Im Vergleich der Amplituden von N20, N1 und N2 nach Mehrfachreizung im Zug bei einer RWR von 1,0, 0,7 und 0,4 Hz mit denen nach Einzelreizung, fallen signifikant höhere Amplituden (bis hin zur Verdreifachung) auf. Bei kurzen ISI (2-4ms) zeigte sich diese Zunahme der Amplitude deutlicher und war dort signifikant größer als bei längeren ISI (8-10ms). Abgesehen von der N1-Komponente zeigten sich bei den Peak-Latenzen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Für die Ergebnisdiskussion spielt der bekannte exponentielle Abfall synaptischer Potentiale eine wichtige Rolle. Summation synaptischer Potentiale und Auslösung von Aktionspotentialen (die ggf. zu mittleren oder späten SEP beitragen) tritt eher bei Zugreizen mit kurzen als langen ISI auf. Die gewonnenen Erkenntnisse könnten für ein besseres Verständnis der Prozessierung sensibler Informationen im zentralen Nervensystem von Nutzen sein.

Pohlmann, Julia: Bahnungsverhalten somatosensibel evozierter Potentiale am Menschen nach elektrischer Reizung des Nervus radialis superficialis: Einfluss der Interstimulusintervalle innerhalb und zwischen Zugreizen, Halle/Saale, MLU Halle-Wittenberg, Med. Fakultät, Diss., 74S., 2013

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1. Nervenzelle und Synapsen .....	1
1.2. Ruhemembranpotential und Aktionspotential (AP) .....	3
1.3. Exzitatorische und inhibitorische postsynaptische Potentiale (EPSP; IPSP), Summenaktionspotential und kumulative Effekte bei wiederholter Nervenreizung .....	6
1.4. Elektroenzephalogramm (EEG) und evozierte Potentiale (EP).....	8
1.5. Somatosensibel evozierte Potentiale (SEP) .....	9
1.6. Verarbeitungsweg des SEP.....	10
<b>2. Zielsetzung und Fragestellung</b> .....	<b>14</b>
<b>3. Material und Methodik</b> .....	<b>15</b>
3.1. Probandengruppe .....	15
3.2. Verwendete Untersuchungsgeräte.....	15
3.3. Versuchsaufbau und –Durchführung.....	16
3.4. SEP-Ableitung .....	18
3.5. Versuchsprotokoll .....	19
3.6. Statistische Auswertungen .....	21
3.6.1. Mittelung der Kurven.....	21
3.6.2. Bestimmung der Messpunkte.....	22
3.6.3. Statistische Tests.....	22
3.7. Methodische Fehler/ Messfehler .....	24
3.7.1. Technische Fehler .....	24
3.7.2. Vigilanz-Level .....	24
3.7.3. Zusammenfassen und Mitteln der einzelnen Messergebnisse .....	25
3.7.4. Einfluss des Alters, der Körpergröße und des Geschlechts auf die Peak-Latenzen .....	25
<b>4. Ergebnisse</b> .....	<b>26</b>
4.1. Vergleich der SEP-Komplexe nach Einfachreizung und Dreifachreizung im Zug.....	26

4.2.	Einfluss unterschiedlicher Reizwiederholungsraten auf die SEP-Komponenten bei Einfach- und Dreifachreizung im Zug.....	29
4.2.1.	Einfachreizung.....	29
4.2.2.	Dreifachreizung im Zug .....	31
4.3.	Einfluss unterschiedlicher Reizwiederholungsraten und variabler Interstimulusintervalle auf die SEP-Komplexe bei Einfach- und Dreifachreizungen .....	31
4.3.1.	N20-Komplex.....	31
4.3.2.	N1-Komplex .....	33
4.3.3.	N2-Komplex .....	34
<b>5.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>36</b>
5.1.	Einfluss der Anzahl der Stimuli im Zug auf die Amplituden .....	36
5.2.	Einfluss der Anzahl der Stimuli im Zug auf die Latenzen .....	39
5.3.	Einfluss der Interstimulusintervalle auf die SSEP .....	40
5.4.	Einfluss der Habituation auf die Messergebnisse .....	42
5.5.	Spinale und kortikale Inhibition .....	48
5.6.	Bedeutung der vorliegenden Ergebnisse .....	49
5.7.	Ausblick .....	51
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>52</b>
<b>7.</b>	<b>Verzeichnisse und Anhang: .....</b>	<b>53</b>
7.1.	Literaturverzeichnis: .....	53
7.2.	Anhang .....	57
<b>8.</b>	<b>Thesen .....</b>	<b>63</b>

## Abkürzungsverzeichnis:

<b>Ampl.</b>	Amplitude
<b>ANOVA</b>	Analysis of variance (Varianzanalyse)
<b>ATP</b>	Adenosintriphosphat
<b>EEG</b>	Elektroenzephalogramm
<b>EKP</b>	Ereigniskorrelierte Hirnpotentiale
<b>EP</b>	Evozierte Potentiale
<b>EPSP</b>	Exzitatorische postsynaptische Potentiale
<b>GABA</b>	$\gamma$ -Aminobuttersäure
<b>Hz</b>	Hertz
<b>IPSP</b>	Inhibitorische postsynaptische Potentiale
<b>ISI</b>	Interstimulusintervall
<b>K</b>	Kalium
<b>N.</b>	Nervus
<b>Na</b>	Natrium
<b>n.s.</b>	Nicht signifikant
<b>Ncl.</b>	Nucleus
<b>ms</b>	Millisekunde
<b>RWR</b>	Reizwiederholungsrate
<b>S</b>	Stimulus
<b>SEP</b>	Sensibel evozierte Potentiale
<b>SSEP</b>	Somatosensibel evozierte Potentiale
<b>ZNS</b>	Zentrales Nervensystem

**Schlagworte:** Späte somatosensibel evozierte Potentiale (SSEP), Nervus radialis superficialis, Zugstimulus, N20, N1, N2, Interstimulusintervall (ISI), Reizwiederholungsrate (RWR)

# 1. Einleitung

## 1.1. Nervenzelle und Synapsen

Eine Nervenzelle ist eine auf die Erregungsleitung und -übertragung spezialisierte Zelle. Sie besteht aus einem Zellkörper, Dendriten, einem Axon und den synaptischen Endigungen. Das Axon zweigt sich als Fortsatz vom Zellkörper, der auch als Soma oder Perikaryon bezeichnet wird, ab. Dendriten sind feine Verästelungen des Zellkörpers, die über Synapsen Kontakt zwischen den einzelnen Nervenzellen herstellen und von diesen Erregungen, sogenannte Afferenzen, empfangen. Zum Teil erreichen Informationen die Zelle auch über das Soma selbst. Direkt an das Soma grenzt der Axonhügel. Er beschreibt den Ursprung des Axons am Zellkörper. Am Axonhügel ist eine große Zahl spannungsabhängiger Natriumkanäle lokalisiert. Wenn eine bestimmte Spannungsänderung vorliegt (Schwellenpotential), öffnen diese Kanäle und lösen das „alles oder nichts“-Aktionspotential aus (siehe unten). Über Dendriten und Zellkörper kann eine elektrotonische Fortleitung und ggf. Summation synaptisch generierter Potentiale erfolgen. Durch die größere Anzahl an Natriumkanälen am Axonhügel stellt die Nervenzelle sicher, dass Aktionspotentiale am Axonhügel leichter generiert werden können und somit die Erregung gerichtet über das Axon weitergeleitet wird (Schmidt, 2006; s. Abb. 1).

Das Axon ist ein langer Nervenzellfortsatz. Es ist zuständig für die Übertragung des Aktionspotentials einer Nervenzelle und leitet dieses zu den Synapsen und damit an andere Nervenzellen weiter. Jede Nervenzelle kann also als ein kleiner Rechner angesehen werden, der exzitatorische (erregende) und inhibitorische (hemmende) Impulse miteinander verrechnet (siehe unten) und dann in Form der Reizschwelle „entscheidet“, ob ein Aktionspotential generiert wird oder nicht.

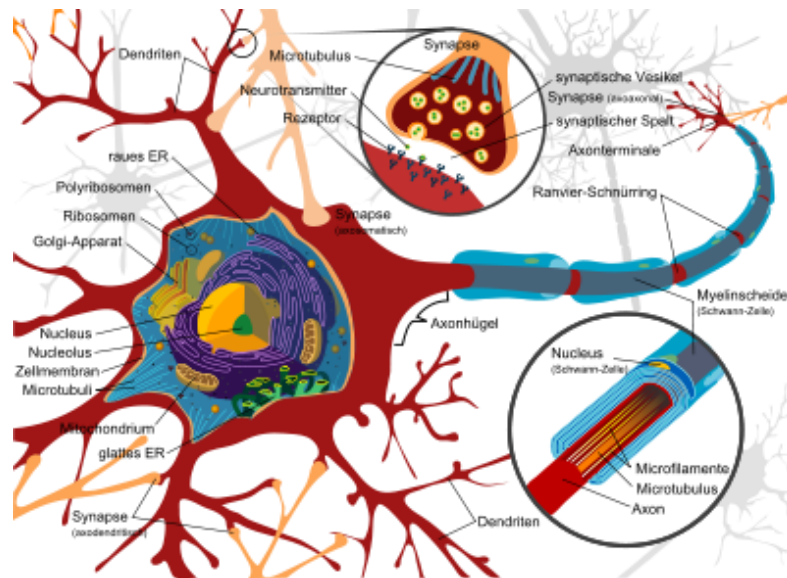


Abbildung 1: Typischer Aufbau eines Neurons. Das Schema zeigt die Ultrastruktur einer Wirbeltiernervenzelle, von der zumindest das Axon in der Peripherie liegt. Nach Wang, 2007

Das Aktionspotential breitet sich entlang des Axons aus und erreicht die am Ende befindlichen synaptischen Endknöpfchen. Diese bilden den präsynaptischen Teil der Kontaktstelle zwischen zwei Nervenzellen, der sogenannten Synapse. Sie dient der Übermittlung von Erregungen von Nerven- oder Sinneszellen auf nachgeschaltete Zellen.

Im Groben besteht eine Synapse aus einem präsynaptischen oder axonalen Anteil, dem synaptischen Spalt und der post- beziehungsweise subsynaptischen „Empfängerzelle“. Es wird zwischen chemischen und elektrischen Synapsen entschieden. Chemische Synapsen nutzen für die Signalübertragung einen Übertragungstoff, elektrische hingegen eine besondere Stromverteilung zwischen den Zellen (Schmidt, 2006). Der überwiegende Teil von Synapsen arbeitet chemisch, indem die das Axon entlangkommenden, elektrischen Erregungen über einen chemischen Stoff, den Transmitter, auf das folgende Neuron übertragen werden.

Die präsynaptische Membran enthält Vesikel, die mit Neurotransmittern gefüllt sind, zum Beispiel mit Acetylcholin, Glutamat,  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA), Glycin, Adrenalin, Noradrenalin etc. Nach einer vorausgegangenen Erregung werden sie in den synaptischen Spalt entleert und diffundieren zur „Empfängerzelle“ auf der anderen Seite des synaptischen Spalts. Die postsynaptische Membran verfügt über Rezeptoren, an denen die Neurotransmitter binden. Nach dieser Bindung kann sich z.B. durch die Konformationsänderung eines Proteinmoleküls ein Ionenkanal vorübergehend öffnen. Dem Konzentrationsgradienten und der elektrischen Anziehung für die durchgelassenen Ionen folgend kann sich daraufhin das durch

Ionenpumpen (s.u.) aufrecht erhaltene Membranpotential ändern (s. Abb.1; Abb. 2).

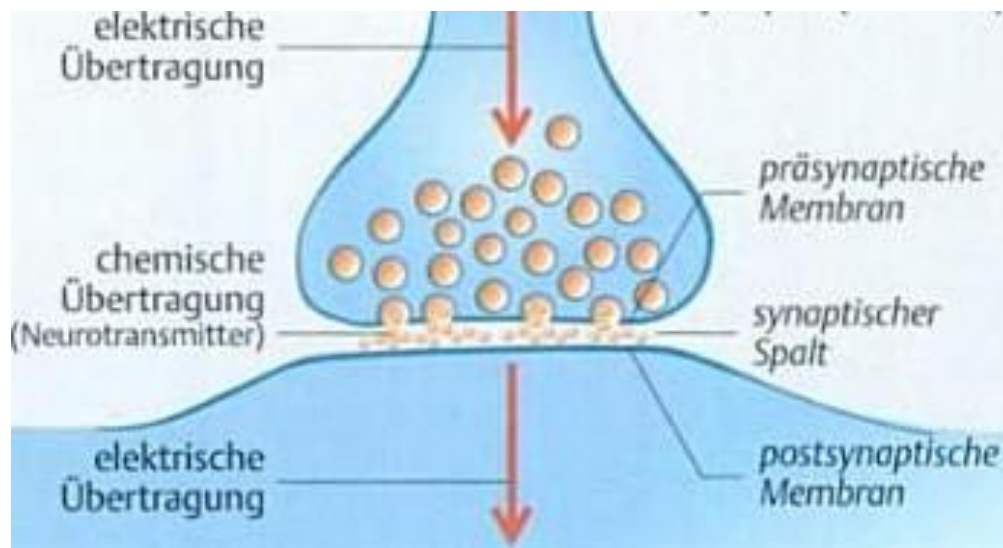


Abbildung 2: Querschnitt durch eine Synapse (Erregungsübertragung mit Acetylcholin Kreislauf); modifiziert nach Silbernagl und Despopoulos, 2007

## 1.2. Ruhemembranpotential und Aktionspotential (AP)

Lebende Zellen besitzen an ihrer Membran ein elektrisches Potential, welches bei nicht erregten Muskel- und Nervenzellen Ruhemembranpotential genannt wird. Die Membranpotentiale sind in Ruhe innen negativ gegenüber dem extrazellulären Raum und liegen zwischen  $-55\text{mV}$  und  $-100\text{mV}$ . Nervenzellen besitzen meist ein Ruhepotential um  $-70\text{mV}$ .

Das Ruhemembranpotential wird durch die ungleiche Verteilung von Ionen verursacht. Die Kaliumkonzentration intrazellulär ist ungefähr 35mal höher, die Natriumkonzentration allerdings 20mal niedriger als extrazellulär.

Wenn das Membranpotential weniger negativ wird, das heißt, wenn es depolarisiert wird, nähert es sich dem Schwellenpotential. Wird das Schwellenpotential, welches ungefähr bei  $20\text{mV}$  über dem Ruhemembranpotential der jeweiligen Zelle liegt, überschritten, so öffnen sich potentialgesteuerte Natriumkanäle (Schmidt, 2006). Demzufolge steigt die Leitfähigkeit für Natrium an, was einen Natrium-Einstrom in die Zelle nach sich zieht. Wenn das Schwellenpotential überschritten wird, bildet sich ein Aktionspotential aus. Dieses Potential läuft nach dem „Alles-oder-Nichts-Gesetz“ ab, welches besagt, dass als Antwort auf einen überschwelligen Reiz immer ein Aktionspotential, in der für die Zellart typischen Weise, unabhängig von der Reizintensität abläuft. Anfangs öffnen sich in einer Kettenreaktion praktisch alle



spannungsabhängigen Natriumkanäle, die zu einem schnellen Natriumeinstrom führen. Das Ruhemembranpotential bricht zusammen, es kommt zu einer verstärkten Depolarisation, die sogar positive Werte erreicht. Allerdings schließen sich die potentialgesteuerten Kanäle rasch, sodass es zur Potentialumkehr kommt. Nun wird das Ruhemembranpotential wieder hergestellt (s. Abb. 3). Nach Ablauf eines Aktionspotentials ist die Zelle für eine kurze Zeit nicht erregbar, da die Na-Kanäle inaktiv sind. Diese Zeit wird Refraktärzeit genannt. Dabei wird die absolute von der relativen Refraktärzeit unterschieden. Während der absoluten Refraktärzeit lässt sich kein AP auslösen, in der relativen Refraktärzeit ist ein Teil der Na-Kanäle wieder aktivierbar. Somit begrenzt die Refraktärzeit die Aktionspotential-Frequenz (Klinke et al., 2010).

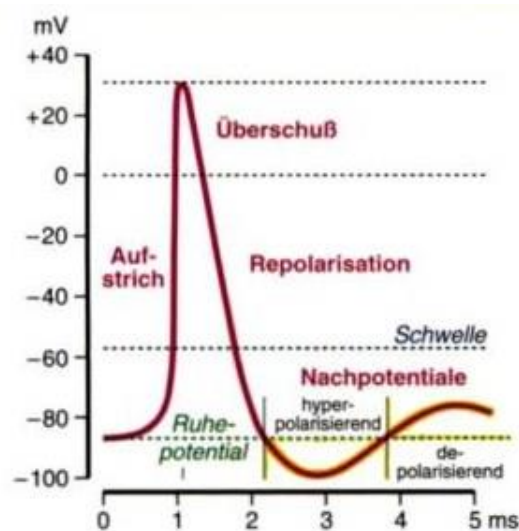


Abbildung 3: Schematischer Ablauf eines Aktionspotentials; modifiziert nach Schmidt, 2001

Das Aktionspotential, das durch die Potentialänderung an der Membran ausgelöst wurde, ist nicht lokal begrenzt, sondern wird mit unverminderter Amplitude in Nervenfasern weitergeleitet (Schmidt, 2006). Dies wird dadurch erreicht, dass das Aktionspotential den vor ihm liegenden Axonabschnitt elektrotonisch depolarisiert. Wird hierbei das Schwellenpotential erreicht, bildet sich hier ein weiteres Aktionspotential, was zur Vorwärtsbewegung der Erregung führt. Es werden zwei Typen von Nervenfasern unterschieden: marklose und markhaltige Nervenfasern. Bei marklosen Fasern wird das AP wie oben beschrieben kontinuierlich weitergeleitet. Ist das Axon hingegen von einer Myelinscheide aus sogenannten Schwannschen Zellen umgeben, wird das AP sprunghaft, also „saltatorisch“ weitergeleitet (s.u.). Die Schwannschen Zellen tragen dabei u.a. über die von ihnen gebildete Myelinscheide zur Isolation der Axone bei (siehe Abb.4).

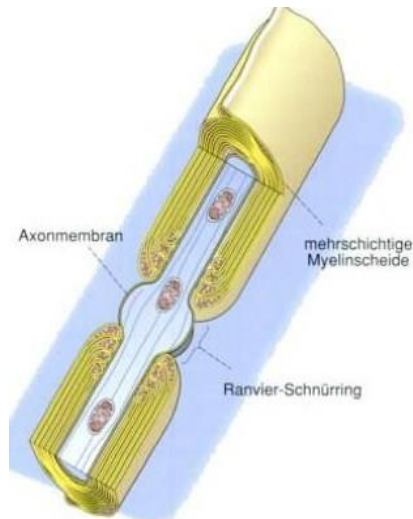


Abbildung 4: myelinisierter Nerv mit Ranvierschem-Schnürring und zwei angrenzenden Internodien; nach Golenhofen, 2006

Diese Isolationsschicht wird von den Ranvierschen-Schnürringen unterbrochen. Hier ist das Axon nicht von den Schwannschen-Zellen umgeben und liegt somit frei. Im Bereich dieser Schnürringe ist eine Vielzahl an spannungsabhängigen Natriumkanälen lokalisiert. Nur in diesem Bereich können sich noch Aktionspotentiale ausbilden. Die von einer Myelinschicht bedeckten und isolierten Membrananteile (Internodien) werden ausgespart. Die Erregung in markhaltigen Nervenfasern „springt“ von Schnürring zu Schnürring. Deshalb wird diese Art der Erregungsfortleitung auch saltatorisch (sprunghaft) genannt. Das hat zur Folge, dass die Fortleitung in markhaltigen Nervenfasern im Vergleich zu marklosen Fasern relativ beschleunigt wird (Schmidt, 2006).

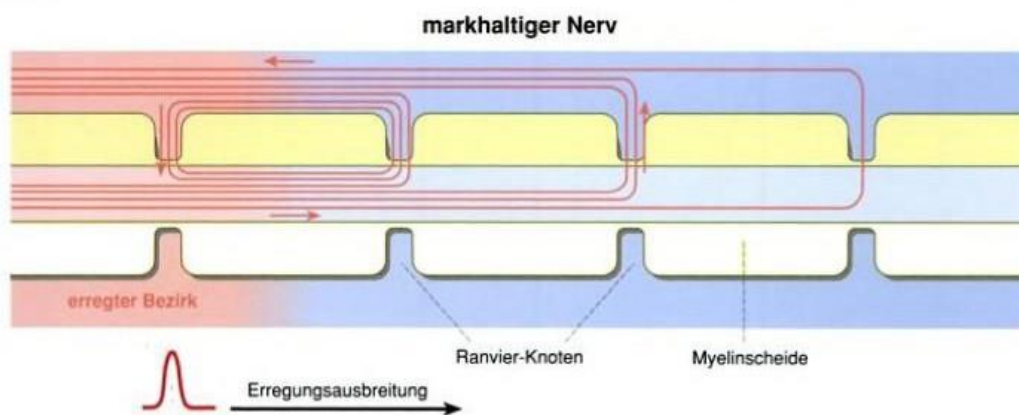


Abbildung 5: die saltatorische Erregungsleitung; nach Golenhofen, 2006

Der Vorteil der markhaltigen Nervenfasern für die Informationsverarbeitung und somit für die Reaktionsfähigkeit eines Organismus liegt also in ihrer hohen Leitungsgeschwindigkeit. Diese kann bis zu 100m/s betragen. Im Gegensatz dazu liegt die Leitungsgeschwindigkeit in dünnen, marklosen Fasern nur bei circa 0,5-2 m/s. Ferner hängt die Leitungsgeschwindigkeit sowohl von der Faserdicke, als auch von der Amplitude des Natrium-Einstroms ab. Im Allgemeinen gilt, je dicker die Nervenfasern und je höher die Amplitude, desto höher die Nervenleitgeschwindigkeit (Schmidt, 2006).

Aktionspotentiale können über lange Strecken (> 100cm) unverändert weitergeleitet werden. So wird sichergestellt, dass Informationen zum Beispiel von der Haut mithilfe einiger weniger Neurone schnell zum Kortex weitergeleitet und dort verarbeitet werden.

### **1.3. Exzitatorische und inhibitorische postsynaptische Potentiale (EPSP; IPSP), Summenaktionspotential und kumulative Effekte bei wiederholter Nervenreizung**

Die Potentialdifferenz zwischen synaptischem Spalt und postsynaptischer Membran wird auch als postsynaptisches Potential bezeichnet. Dieses kann entweder exzitatorisch, also erregend, oder aber inhibitorisch, also hemmend sein.

Erregende Transmitter, wie beispielsweise Acetylcholin oder Glutamat, bewirken die Öffnung von Ionenkanälen an der postsynaptischen Membran. Der daraus resultierende Kationeneinstrom hat wiederum eine Depolarisation zur Folge: exzitatorisches postsynaptisches Potential (EPSP). Erst mehrere aufsummierte EPSP können am Axonhügel ein Aktionspotential auslösen, welches dann fortgeleitet wird.

Im Gegensatz dazu erhöhen hemmende Transmitter, wie  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA), an der subsynaptischen Membran die Leitfähigkeit für Kalium- oder Chlorid Ionen. Auf diesem Weg kommt es zur Hyperpolarisation der Membran. Dieses inhibitorische postsynaptische Potential (IPSP) stabilisiert das Ruhemembranpotential, indem es EPSP unwirksam macht. Somit ist die durch die EPSP bedingte Depolarisation kleiner und die Erregung des postsynaptischen Neurons wird gehemmt. Diese Hemmung kann sowohl prä- als auch postsynaptisch erfolgen (Schmidt, 2006).

Wie schon erwähnt werden am Axonhügel exzitatorische und inhibitorische postsynaptische Potentiale miteinander verrechnet. Dieser Verrechnungsprozess wird Summation genannt. Die synaptischen Potentiale nach eintreffenden Aktionspotentialen werden sowohl räumlich, als auch zeitlich summiert. Treffen

erregende oder hemmende Potentiale von verschiedenen Synapsen im Neuron ein und werden miteinander verrechnet, so wird von räumlicher Summation gesprochen. Treffen nun aber mehrere synaptische Potentiale in sehr kurzen Zeitabständen im Neuron ein, summieren sich diese auch. Dieser Vorgang wird auch als zeitliche Summation bezeichnet.

Bei synchroner Erregung vieler oder aller Axone eines Nervens entsteht durch Summation der einzelnen Erregungen ggf. bei Überschreiten des Schwellenpotentials ein Summenaktionspotential. Dies kann extrazellulär abgeleitet werden. Somit ist die Amplitude von der Reizamplitude abhängig. Bei der Reizamplitude wird zwischen dem Schwellenreiz und dem Maximalreiz unterschieden. Die Schwellenreizstärke ist die kleinste Reizamplitude, die noch ein Aktionspotential auslösen kann. Die Maximalreizstärke bezeichnet die Amplitude, ab der eine höhere Reizstärke keine Zunahme des Summenaktionspotentials bewirkt. Von supramaximaler Stimulation spricht man, wenn zur maximalen Reizstärke noch 10-20% der Reizintensität zugefügt werden, um sicher alle Axone überschwellig zu stimulieren.

Bei tetanischer Reizung nehmen die Amplituden der Endplattenpotentiale anfangs zu, nach sechs bis zehn Impulsen wird ein Maximum erreicht und bei fortgesetzter Stimulation nimmt die Amplitude wieder ab.

Die Zunahme der Endplattenpotentiale wird als „Bahnung“ bezeichnet und beschreibt eine erhöhte Wirksamkeit aufeinanderfolgender Nervenimpulse. Dieses Phänomen geht auf zwei Faktoren zurück: 1. Die Summierung von nacheinander folgenden Potentialänderungen an der postsynaptischen Membran (s.o.); 2. Die Zahl der pro Impuls ausgeschütteten Neurotransmittervesikel nimmt zu, und zwar durch Zunahme der residuellen Calciumionenkonzentration in der Präsynapse (synaptische Fazilitierung). Somit erleichtert jeder Nervenimpuls die Übertragung des darauffolgenden. Ein allmählicher Amplitudenabfall nach Erreichen des Maximums wird als „neuromuskuläre Depression“ bezeichnet (Katz, 1985).

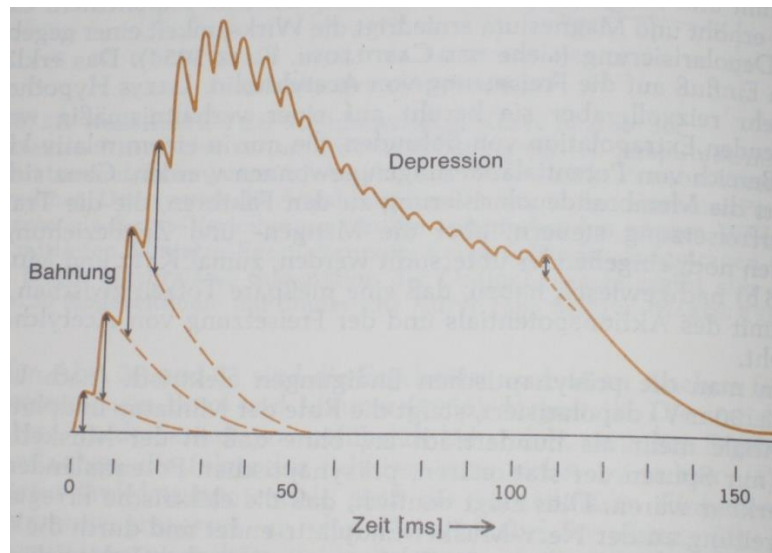


Abbildung 6: Bahnung und Depression exzitatorischer synaptischer Potentiale; nach Katz, 1985

#### 1.4. Elektroenzephalogramm (EEG) und evozierte Potentiale (EP)

Von der Kopfhaut können mit Hilfe aufgebrachter Elektroden elektrische Potentialschwankungen erfasst, verstärkt und kontinuierlich aufgezeichnet werden. Diese werden als Elektroenzephalogramm (EEG) bezeichnet (siehe auch Material und Methodik: 3.4. Ableitung mittels EEG). Die Frequenzen eines solchen EEGs liegen zwischen 0-80 Hz und die Amplituden zwischen 1-100  $\mu\text{V}$  (Zschocke, 2002). Das EEG spiegelt in Frequenzen und Amplituden den Aktivitätszustand des Gehirns wider (Schmidt, 2006).

EEG und evozierte Potentiale entsprechen „synaptischen Feldpotentialen“. Bei der Registrierung über der Kopfhaut spielen durch synaptische Potentiale unterhaltene Polaritätsdifferenzen und somit extrazelluläre Volumenströme zwischen Dendriten und Zellkörpern der Nervenzellen eine große Rolle (Zschocke, 2002). Treten an einem Ableitpunkt EEG-Wellen von gleicher Frequenz und Amplitude auf, wird das als synchronisiertes EEG bezeichnet. Ein solch synchronisiertes EEG kann im wachen Ruhezustand beobachtet werden. Bei Sinnesreizen, geistiger Tätigkeit und ebenfalls bei Lernprozessen ist das EEG hochfrequent und desynchronisiert (Schmidt, 2006). Bei einem desynchronisiertem EEG wird der Rhythmus unregelmäßiger und die Messungen der einzelnen Ableitorte weisen große Unterschiede in Amplituden, Frequenz und Phasenlage auf (Schmidt, 2006). Diagnostische Bedeutung hat das Elektroenzephalogramm vor allem dadurch, dass die bioelektrische Aktivität bei Krankheitsprozessen fokal oder generalisiert vermindert oder vermehrt sein kann, also etwa bei lokalen Prozessen (Ischämie, Hämorrhagie, Entzündung, Raumforderung etc.) oder generalisierten Prozessen

(Enzephalopathie hypoxischer, metabolischer, toxischer, entzündlicher Pathogenese) (Schmidt, 2006).

Alle elektrokortikalen Potentiale, die vor, während oder nach einem sensorischen, motorischen oder psychischen Ereignis im Elektroenzephalogramm messbar sind, werden ereigniskorrelierte Hirnpotentiale (EKP) genannt.

Als evozierte Potentiale (EP) werden die EKPs bezeichnet, die sich im zentralen Nervensystem als Antwort auf eine Reizung von Nerven, Sensoren, Kerngebieten oder sensorischen Bahnen aufzeichnen lassen. Es können verschiedene Arten von evozierten Potentialen voneinander unterschieden werden: u.a. akustisch, visuell, motorisch und somatosensibel (siehe unten) evozierte Potentiale. Durch die evozierten Potentiale können die zentralen sensiblen und sensorischen Bahnen in ihrer Gesamtheit beurteilt werden, was bei einer Vielzahl von Erkrankungen, wie beispielsweise der Multiplen Sklerose eine große Rolle spielt.

### **1.5. Somatosensibel evozierte Potentiale (SEP)**

Potentialschwankungen, die nach elektrischer Stimulation sensibler sowie gemischter Nerven als Reizantwort über der Großhirnrinde abgeleitet werden können, werden als somatosensibel oder somatosensorisch evozierte Potentiale bezeichnet. Ableitorte sind die Kopfhaut über dem kontralateralen Gyrus postcentralis und ebenfalls die Haut über dem Rückenmark bzw. der Wirbelsäule.

Die Registrierung somatosensibler Reizantworten stellt eine bedeutende nichtinvasive diagnostische Methode dar, denn sie liefert wichtige Informationen, die über den klinischen Befund hinausgehen (Stöhr et. al, 2005). So geben SEP-Messungen Rückschlüsse auf die Funktion des somatosensiblen Systems, besonders des lemniskalen Systems. Außerdem lassen sich Krankheitsprozesse so leichter lokalisieren und klinisch stumme Läsionen aufdecken. Somatosensibel evozierte Potentiale werden nicht nur zur objektiven Funktionsprüfung des sensiblen Systems angewandt, sondern auch zur Lokalisationsdiagnostik, zur Differenzierung demyelisierender oder primär neuronaler Erkrankungen, zur Prognosebeurteilung bei Komazuständen sowie zur Verlaufsbeurteilung unter Therapiemaßnahmen eingesetzt (Hielscher und Jörg, 1997).

Die Reizantwort auf einen sensiblen Reiz erfolgt nicht unmittelbar und somit zeitgleich, sondern erst nach einem gewissen Zeitintervall. Diese Zeitspanne wird Latenzzeit genannt. Die Länge der Latenzzeit ist abhängig von der Distanz zwischen Stimulationsort und somatosensorischem Kortex, sowie von der

Leitungsgeschwindigkeit der beteiligten Nervenfasern. Überdies beeinflusst die Anzahl der zwischengeschalteten Synapsen die Latenzzeit.

Beim SEP nach Armnervenstimulation am Handgelenk wird das höchste negative Spitzenpotential mit einer Latenz um 20ms (N20) als Nahfeldaktivität aus kortikaler Aktivität interpretiert.

Die Kurven von somatosensiblen evozierten Potentialen bestehen aus zwei Anteilen: aus der ersten Antwort, bei der die Latenzzeit recht konstant ist und aus den nachfolgenden Antworten (s. Abb.16). Als erste Antwort oder frühe SEP-Antwort (short latency) wird der Potentialkomplex angesehen, der aus einer Negativierung nach 20ms (N20) nach dem Stimulus und einer Positivierung nach 25ms (P25) besteht. Die späteren Antworten mit mittlerer oder langer Latenzzeit werden als Nachpotentiale angesehen. Diese werden am ehesten durch kortiko-subkortikale neuronale Schleifen generiert. Welche Schleifen hier genau beteiligt sind, ist bislang nur teilweise bekannt. Schon erforscht wurden Verbindungen des primär sensiblen Kortex mit dem motorischen Kortex (Area 4) zur Bewegungskontrolle (Pandya and Kuypers, 1969), dem sekundären sensiblen Kortex (Jones and Brearley, 1973) sowie deszendierende Verbindungen zu Thalamus, Hinterstrangkernen und Rückenmark zur Kontrolle der afferenten Zuflüsse (Jones and Leavitt, 1973) und einige Bahnen zum supplementär-motorischen Kortex (Jones and Powell, 1969a), (Jones and Powell, 1969b) (s. auch Diskussion).

Die Wellen, die nach einer Latenz von 70ms auftreten, werden als späte SEP-Komponenten zusammengefasst. Diese späten Potentialkomponenten sind im Vergleich zu den relativ konstanten und vorwiegend kontralateral zum Stimulus auftretenden Wellen kurzer und mittlerer Latenz, durch bilaterales Auftreten, große interindividuelle Variabilität bezüglich Latenz und Amplitude sowie durch starke intraindividuelle Beeinflussung durch Vigilanz und psychische Faktoren gekennzeichnet und somit in ihrer Ausprägung sehr variabel (Stöhr et al., 1989).

### **1.6. Verarbeitungsweg des SEP**

Durch evozierte Potentiale können die Funktionen verschiedener Reizleitungsbahnen isoliert beurteilt und Störungen ausfindig gemacht werden (Krzovska, 2009). Dabei erfassen somatosensibel evozierte Potentiale vor allem die Funktion der protopathischen und epikritischen Sensibilität. Diese stellen aufsteigende Bahnen zur sensiblen Großhirnrinde dar (s. Abb. 7; Abb. 8).

Die protopathische Bahn vermittelt grobe Druck- und Tastempfindung, sowie Schmerz und Temperatur. Sie nimmt ihren Anfang in der Peripherie, an den

entsprechenden Sinnesrezeptoren der Haut. Die protopathischen Impulse werden ins Hinterhorn des Rückenmarks geleitet, wo sie dann auf ein zweites Neuron umgeschaltet werden. Nach dieser Verschaltung kreuzen die protopathischen Axone auf die Gegenseite und laufen als Tractus spinothalamicus vom Rückenmark zum Thalamus im Zwischenhirn. Dort werden die Fasern ein weiteres Mal umgeschaltet (3. Neuron), um dann durch die Capsula interna zum Gyrus postcentralis, also zur sensiblen Großhirnrinde, zu ziehen (Trepel, 1999).



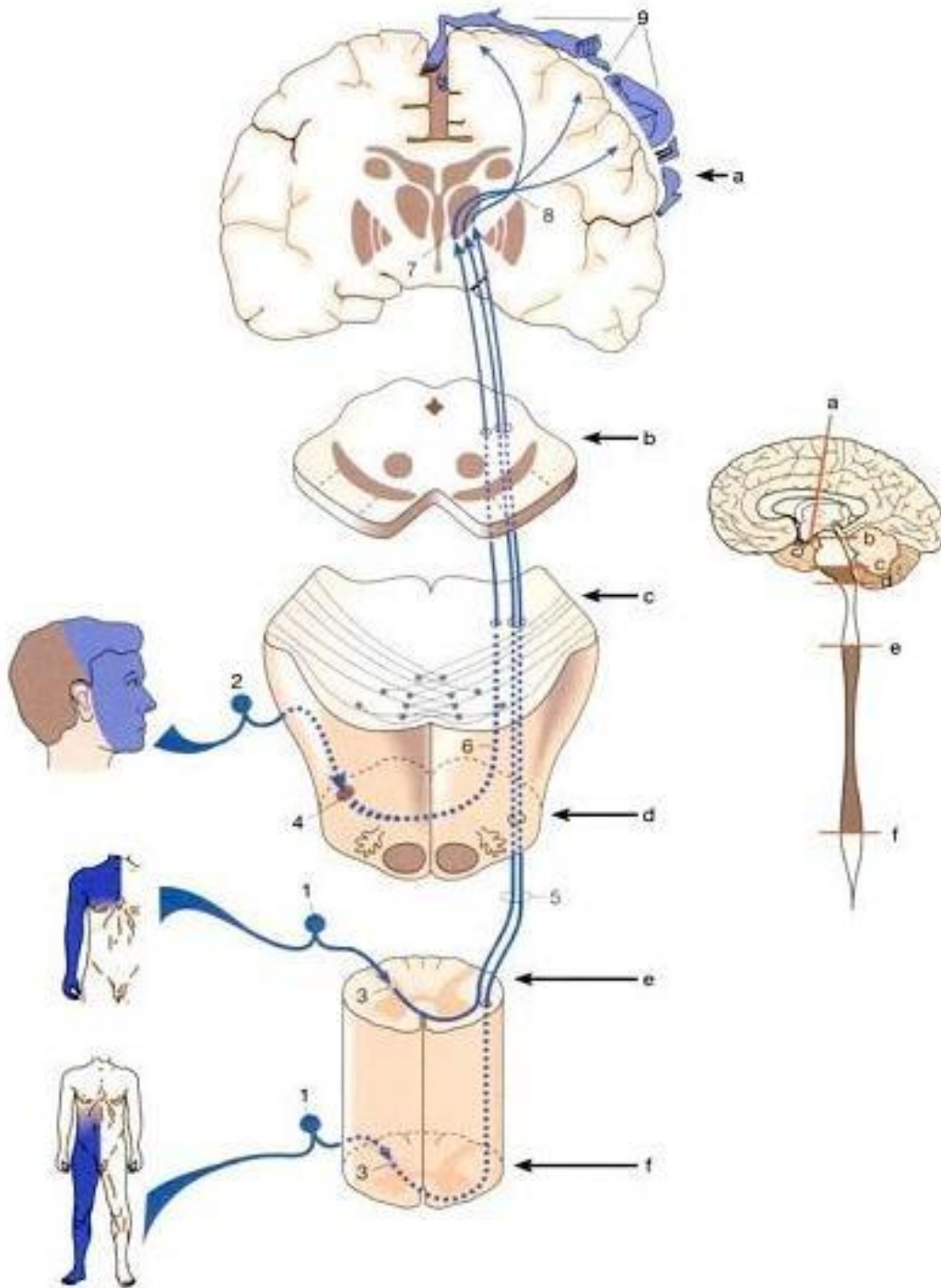


Abbildung 7: Verlauf der Bahn der protopathischen Sensibilität:

1. Spinalganglion, 2. Ganglion trigeminale, 3. Hinterhorn des Rückenmarks, 4. Ncl. Spinalis n. trigemini, 5. Tractus spinothalamicus lateralis ( Tractus spinothalamicus anterior aus Übersichtlichkeitsgründen nicht dargestellt, gehört trotzdem zur protopathischen Bahn und unterscheidet sich im Hirnstamm nicht mehr vom Tractus spinothalamicus lateralis), 6. protopathisch- sensible Fasern aus 4, 7. Ncl. Ventralis posterior thalami, 8. thalamokortikale Fasern, entsprechend dem dritten Neuron der protopathischen Bahn, 9. Gyrus postcentralis ( primär somatosensibler Kortex) mit somatotopischer Gliederung.

a-e: jeweilige Schnittebene; nach Trepel, 1999

Die epikritische Bahn dagegen vermittelt feine Berührungsempfindung und andere bewusste Wahrnehmungen aus Haut und Bewegungsapparat (Vibration, Propriozeption). Die Reize aus der Haut und dem Bewegungsapparat werden über verschiedene Ganglien ins zentrale Nervensystem geleitet. Auf Rückenmarksebene ziehen die Fasern als Hinterstrang (Fasciculus gracilis und Fasciculus cuneatus) am Hinterhorn vorbei nach kranial zur Medulla oblongata im Hirnstamm. Erst in den Hinterstrangkernen (Ncl. cuneatus und Ncl. gracilis) wird die epikritische Bahn auf ihr zweites Neuron umgeschaltet, um nun auf die Gegenseite zu kreuzen. Alle Fasern der epikritischen Sensibilität ziehen dann als Lemniscus medialis weiter zum Thalamus (s. Abb. 8). Wie die Impulse der protopathischen Bahn werden die der epikritischen Bahn hier auf ein drittes Neuron verschaltet, um ebenfalls durch die Capsula interna zum sensiblen Kortex zu laufen.

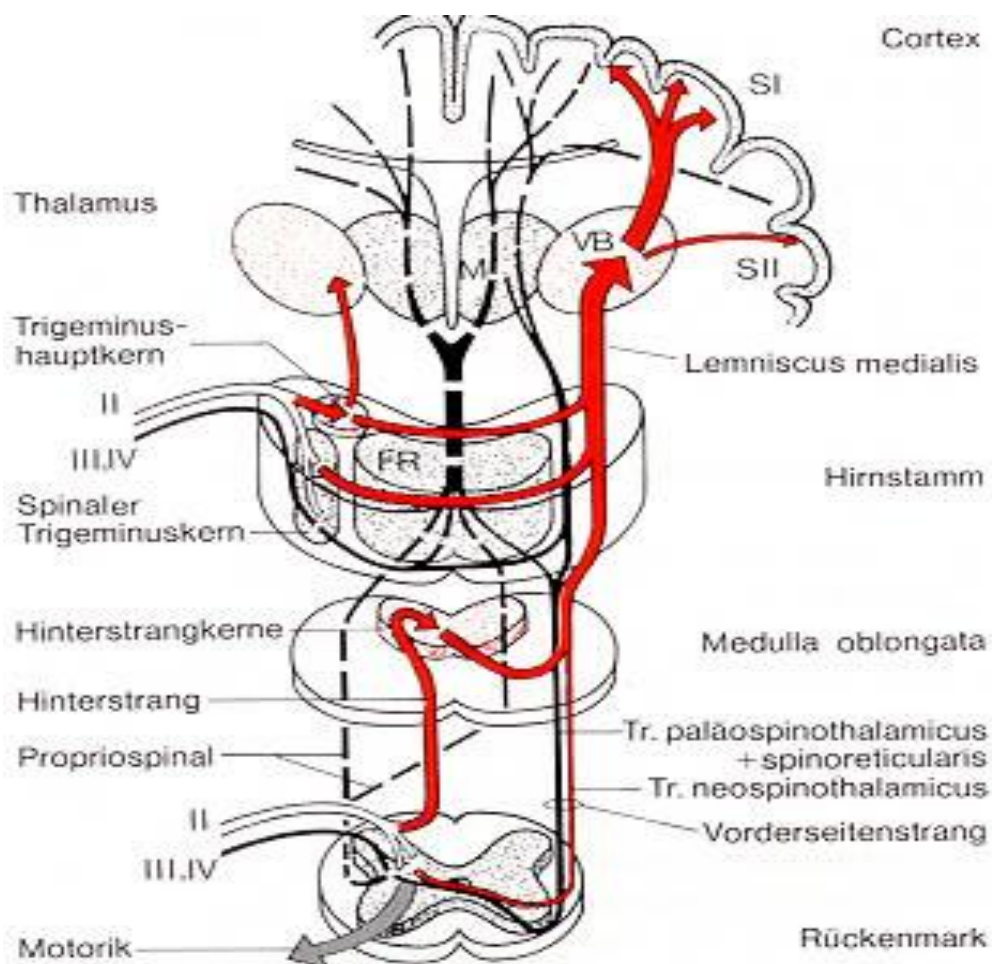


Abbildung 8: Lemniscus medialis; nach Trepel, 1999

## 2. Zielsetzung und Fragestellung

In einer vorangegangenen Studie von Wang (2007) wurden die mittleren und späten SEP (N1, N2a und N2b) nach Stimulation des N. radialis superficialis untersucht. Es wurde dabei gezeigt, dass sich späte somatosensibel evozierte Potentiale durch Mehrfachstimuli mit einem kurzen Interstimulusintervall (ISI) von 3ms innerhalb des Zugreizes verstärken lassen (Wang, 2007). Nach supramaximaler Stimulation des N. radialis superficialis mit 4 Stimuli im Zug war gegenüber Einfachreizen ein signifikanter Anstieg der Amplitude der N20-Komponente zu verzeichnen (Wang, 2007). Vermutlich ging diese Amplitudenzunahme auf eine zeitliche Summation der synaptischen Potentiale zurück. Der Einfluss variierender ISI wurde in der Studie von Wang jedoch nicht untersucht. Eine andere zurückliegende Arbeit zeigte ferner, dass SEP nach Beinervenstimulation (N. suralis) mit niedrigen Reizwiederholungsraten (RWR, 0,4Hz) wesentlich höhere Amplituden ausbildeten als mit hohen RWR (1Hz; Kohlmeyer, 2010). Des Weiteren wurde in dieser Studie deutlich, dass es unter Verwendung von kurzen ISI (2-4ms) zu höheren Amplituden kommt, als unter Verwendung langer ISI (7-10ms) (Kohlmeyer, 2010).

Die Literaturrecherche in der Datenbank PubMed mit den Schlagwörtern „somatosensory, evoked, potential, radial, ulnar, median, N1, N2“ erbrachte keine weitere Arbeit, die sich mit den mittleren und späten SEP-Komponenten nach Armnervenstimulation beschäftigte.

Es stellt sich somit die Frage, wie sich das Summationsverhalten nach Armnervenstimulation verändert, wenn das Interstimulusintervall der Zug-Stimuli variiert. In der vorliegenden Arbeit wurde daher bei Stimulation des rein sensiblen N. radialis superfizialis untersucht, welche Rolle die Länge des Interstimulusintervalls und die Reizwiederholungsrate bei Einfachreizung und Dreifachreizung im Zug spielen.

### **3. Material und Methodik**

#### **3.1. Probandengruppe**

Die Versuchsgruppe bestand aus 13 Studenten sowie ärztlichen Mitarbeitern im Universitätsklinikum Halle (Saale) im Alter zwischen 21 und 32 Jahren. Acht der Probanden waren weiblichen Geschlechts und fünf der Versuchsteilnehmer waren männlichen Geschlechts. Zum Untersuchungszeitpunkt war bei keiner Testperson ein akutes oder chronisches Leiden bekannt. Insbesondere neurologische Erkrankungen wurden verneint. Die regelmäßige Einnahme von Medikamenten wurde ebenfalls von allen Probanden negiert.

Nach einer ausführlichen Aufklärung über den rein wissenschaftlichen Charakter der Studie und über die Art der Tests bzw. der Untersuchungen, gaben alle Probanden ihr schriftliches Einverständnis zur Versuchsdurchführung. Des Weiteren wurde darauf hingewiesen, dass es den Versuchsteilnehmern möglich ist, die Untersuchung jederzeit und ohne Angabe von Gründen, abzubrechen. Keiner der 13 Probanden machte von dieser Möglichkeit Gebrauch.

Bei sechs Probanden waren die späten Komponenten der SEP nur so schwach ausgeprägt, dass sie kaum eindeutig vom Hintergrundrauschen abzugrenzen waren. Kurven dieser 6 Versuchspersonen wurden nicht in die Auswertung einbezogen. Somit gingen insgesamt die Kurven von sieben Probanden (3 Männer, 4 Frauen) in die Wertung ein. Tatsächlich unterliegen die SEP-Komponenten schon bei Gesunden relativ großen Schwankungen, was die Beurteilung schwierig macht (Hielscher, Jörg, 1997). Zudem ist die Ausprägung der späten SEP-Komponenten individuell sehr verschieden, so dass eine teils schwache Ausprägung wie im Falle eines Teils der hier untersuchten Probanden nicht als ungewöhnlich gelten kann (Stöhr et al., 1989; s. auch Kap. 1.5. Somatosensibel evozierte Potentiale).

#### **3.2. Verwendete Untersuchungsgeräte**

Für die experimentellen Untersuchungen wurde ein Multiliner (Natus, Höchberg) eingesetzt. Das Gerät besteht aus einem elektrischen Stimulator sowie einem 4-Kanal-Verstärker. Sowohl der Stimulator, als auch der Verstärker sind mit einer Zentraleinheit (modifiziertes Pentium III Rechensystem) verbunden. Letztere speichert die abgeleiteten Kurven (s. Abb. 9). Zur Auswertung wurde die Multiliner E Software eingesetzt. Alle verwandten Materialien und Geräte stammen von der Firma Natus in Höchberg.

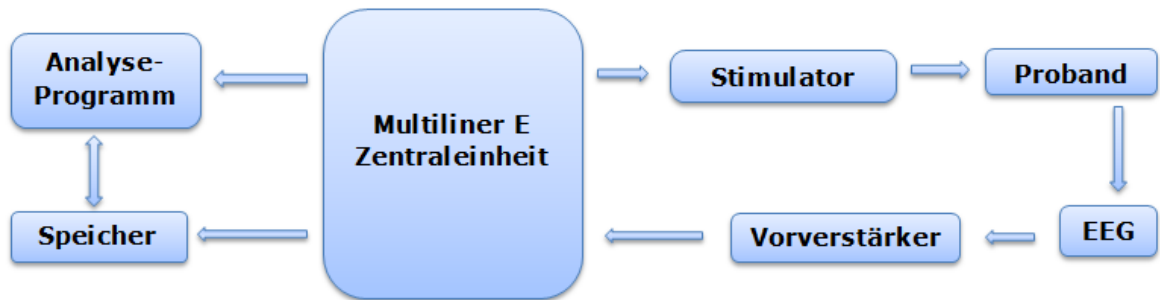


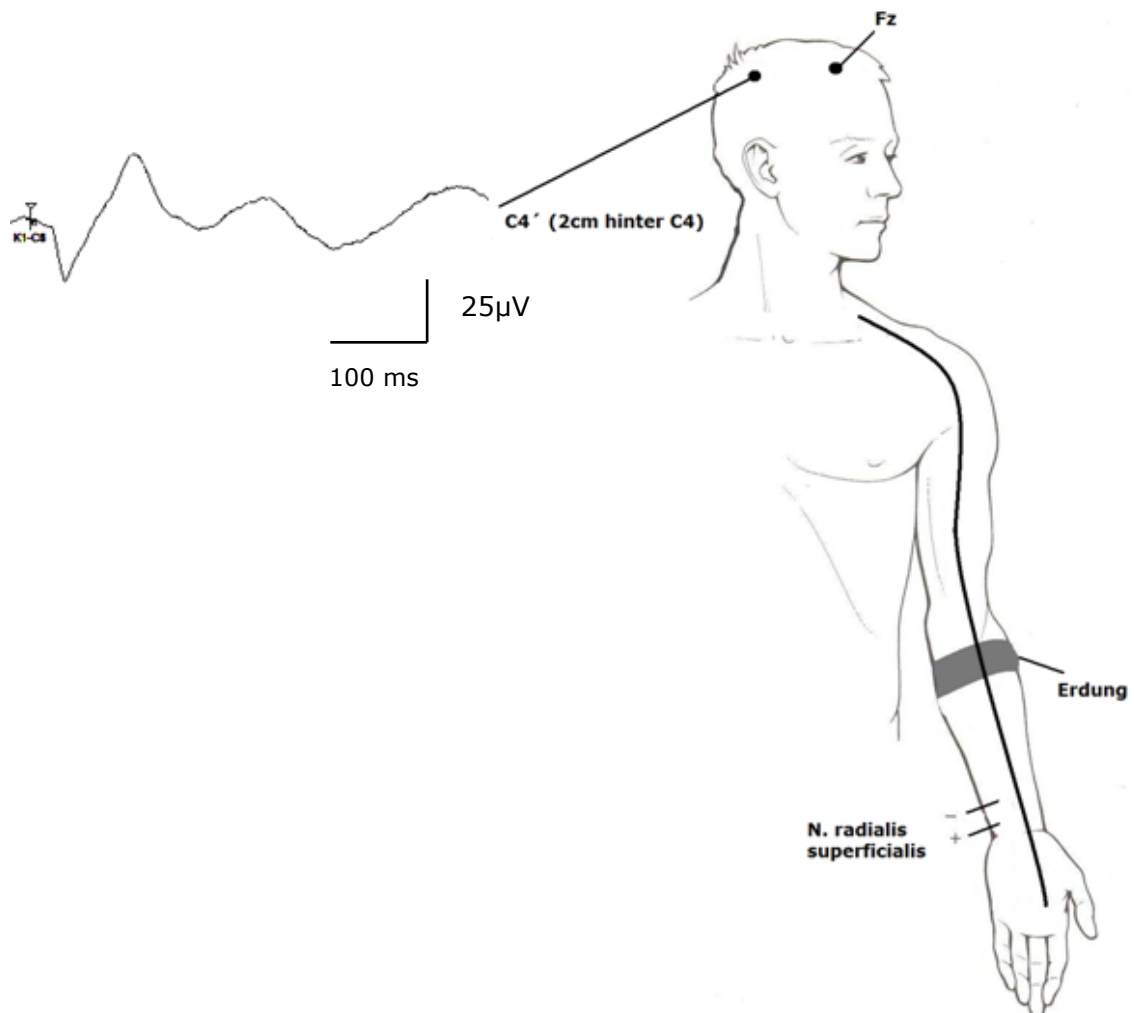
Abbildung 9: schematischer Versuchsaufbau

### 3.3. Versuchsaufbau und –Durchführung

Während der Versuchsreihe lagen die Teilnehmer so bequem wie möglich in Rückenlage auf einer ausreichend breiten Liege und wurden angehalten, Schultern und Nacken zu entspannen sowie den Mund leicht zu öffnen, um Muskelartefakte aus dem Bereich der Kaumuskulatur gering zu halten (Cracco und Bickford, 1968). Der Nacken ruhte auf einer flachen weichen Rolle. Darüber hinaus wurden die Testpersonen gebeten die Augen offen zu halten und einen Punkt an der Zimmerdecke zu fixieren. Das half ihnen einen Zustand der „entspannten Wachheit“ zu erreichen (Goff et al., 1983). Die Zimmertemperatur betrug ca. 23 C°, um Schwitzen und Frieren zu verhindern, denn solche Reaktionen verändern die Nervenleitgeschwindigkeit (Stecker et al., 2002). Die Tests wurden unter annähernd denselben Versuchsbedingungen für jeden Probanden einzeln durchgeführt. Alle Versuchsbedingungen wurden morgens zwischen 9.30 und 11.30 Uhr jeweils während derselben Sitzung und ohne Veränderung der Elektrodenpositionen realisiert.

Die Stimulation erfolgte über dem N. radialis superfizialis links. Dieser rein sensible Nerv wurde gewählt, um ganz überwiegend Hautafferenzen zu reizen und nicht auch Muskelspindelafferenzen, die andere Zielgebiete im zentralen Nervensystem haben (Trepel, 1999). Die elektrische Stimulation erfolgte über eine Nervenreizelektrode mit befeuchteten Filzeinlagen am distalen Unterarm über dem Radius in Form von Einzelstimuli oder Zügen von Dreifachstimuli. Das Intervall der Einzelreize innerhalb der Zugreize wurde zwischen 2 und 10ms variiert (s.u.). Der Abstand zwischen Kathode und Anode betrug 2,5cm, wobei die Kathode proximal und die Anode distal platziert wurden. Um den Hautwiderstand möglichst gering zu halten, ist vor der Anlage jeder Elektrode die Haut gesäubert und mit Elektrodenpaste leicht aufgeraut worden. Als Erdungselektrode diente eine mit Leitungswasser befeuchtete Ringelektrode, die am ipsilateralen Handgelenk

befestigt und über ein Kabel mit dem Vorverstärker verbunden wurde (s. Abb. 10). Durch eine supramaximale elektrische Reizung sollte die Stimulation einer konstanten Anzahl sensibler Nervenfasern gewährleistet werden. Die Bestimmung der supramaximalen Reizstärke erfolgte mittels Oberflächenelektroden über dem autonomen Areal des N. radialis über dem M. interosseus dorsalis I.



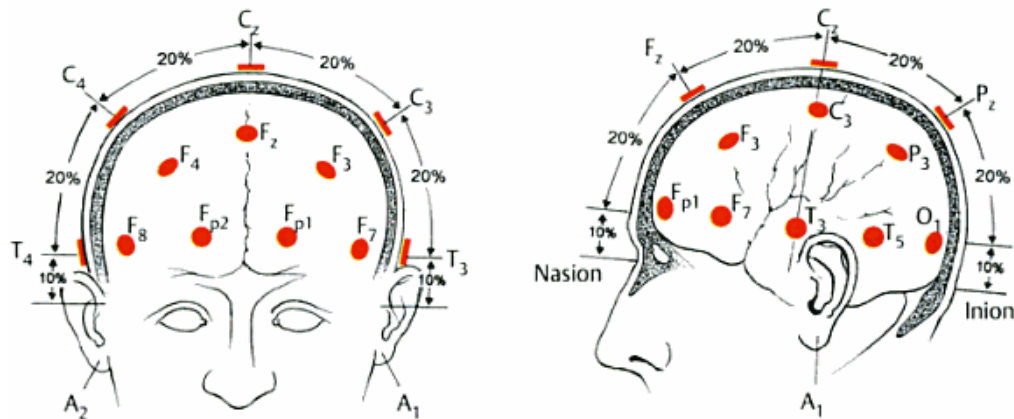
*Abbildung 10: schematische Darstellung der Ableittechnik und des Normalbefundes bei Untersuchung der SEP an der oberen Extremität; Elektrostimulation des linken N. radialis superficialis mit Reizantworten über dem Skalp (kontralaterale kortikale Reizantwort N20); modifiziert nach Masuhr und Neumann, 2007*

Um die supramaximale Stimulationsintensität zu finden, wurde die Stromstärke bis zum Erreichen der maximalen Amplitude des sensiblen Summenaktionspotentials erhöht und diese Intensität noch um 2mA gesteigert. Die supramaximale Reizstärke war individuell verschieden, die Reizwiederholungsrate betrug 1,0 Hz; 0,7 Hz sowie 0,4 Hz.

### 3.4. SEP-Ableitung

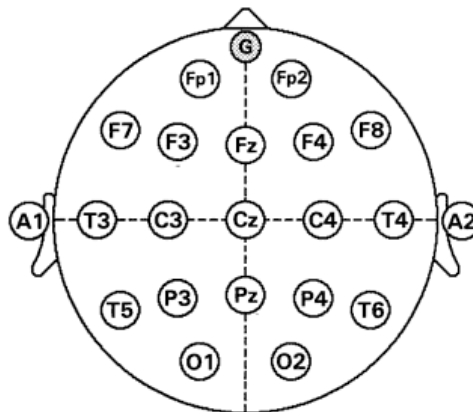
Nach Reizung des N. radialis superficialis wurden die Antwortpotentiale über dem sensiblen Kortex mithilfe des Elektroenzephalogramms (EEG) abgeleitet.

Nach dem internationalen 10-20-System (siehe Abb. 11 und 12) wurden die evozierten Potentiale mittels 3 Goldnapfelektroden abgeleitet.



Kopf, Ansicht von vorn und links

Abbildung 11: Ableitpunkte für das 10-20-System; nach Delank und Gehlen, 2006



Kopf, Ansicht von oben

Abbildung 12: Bezeichnungen und Anordnungen der Elektroden im internationalen 10-20-System: Fp=frontopolar, F=frontal, T=temporal, C=zentral, P=parietal, O=okzipital, A=aurikulär, G=Erdelektrode (Ground), Indezifferrn: geradzahlig=rechtsseitig, ungeradzahlig=linksseitig, z=zero; nach Zschocke, 2002

Beim Anlegen der Elektroden wurde die Epidermis mit Hilfe einer Sandpaste partiell abgetragen und angefeuchtet. Dies führte zur Verbesserung der Leitfähigkeit der Haut, die vor Versuchsbeginn mittels Impedanzmessung erfasst wurde. Die Impedanz lag stets im Bereich  $< 5\text{k}\Omega$ . Abgeleitet wurden die Potentialschwankungen über der dem Arm somatotopisch zugeordneten somatosensiblen Hirnrinde. Dabei wurde die differente Elektrode auf Position C4' gegen die Referenzelektrode über Fz abgeleitet. C4' liegt 2 cm hinter den Standardpositionen für C4 im 10-20-System und etwa 7cm lateral vom Vertex. Somit wurde die C4'-Ableitelektrode über dem primären somatosensiblen Kortex (Gyrus postcentralis) im Parietallappen und kontralateral zum gereizten Arm lokalisiert. Die Referenzelektrode Fz befand sich über dem Frontallappen (s. Abb. 12). Die Erdungselektrode (zusätzlich zu der am Arm) wurde ipsilateral zur Armnervenreizung auf das Mastoid gesetzt. Um den Hautwiderstand möglichst gering zu halten wurden die Klebestellen gereinigt und durch eine Elektrodenpaste aufgeraut. Mittels einer EEG-Paste (Art.-Nr. 892095) wurden dann die Elektroden an der behaarten Kopfhaut befestigt.

### **3.5. Versuchsprotokoll**

Je 60 elektrische supramaximale Rechteckreize (9-12mA) von 0,2ms Breite wurden über das Multiliner-Testgerät als Einfachreize oder als Dreifachreize im Zug abgegeben (s.u.). Eine Kurve wurde mithilfe von Mittelung (Average) erstellt, wobei diese dazu beiträgt, dass potenzielle Störfaktoren minimiert werden. Um die Reproduzierbarkeit der Kurve zu garantieren wurde jede Reizbedingung zweimalig durchgeführt. Um den Einfluss verschiedener ISI auf die zeitliche Summation genauer beurteilen zu können, wurde sowohl mit Einzelstimuli, als auch mit Dreifachstimuli im Zug gearbeitet. Folgende Reizwiederholungsraten wurden eingesetzt: 1,0 Hz, 0,7 Hz und 0,4 Hz. Jeder Testreihe ging ein Einzelreiz mit der entsprechenden RWR voraus.

Bei insgesamt 9 verschiedenen Stimuli erhielten die Versuchsteilnehmer somit pro Testreihe zweimal 60 Reize pro Stimulus. Bei 3 Testreihen ergibt sich also eine Gesamtsumme von 3240 Reizungen.

50ms vor dem Reiz begann die Aufzeichnung der evozierten Potentiale und endete 450ms nach Stimulusbeginn, bei einer Verstärkung von  $20 \mu\text{V}/\text{div}$  mit einer Abtastrate von 2000 Hz (Filtereinstellungen: 0,05 Hz, 50 Hz). Alle Signale wurden kontinuierlich aufgezeichnet und digitalisiert. Die Mittelung der Daten, sowie die



Evaluierung und ebenso die statistische Analyse wurden im Anschluss an die Tests vorgenommen.

Zum besseren Verständnis wird im Folgenden der Ablauf der Testreihen nochmals dargestellt (s. Abb. 13; Abb. 14):

- Einzelreizung, Reizwiederholungsrate (RWR) **1 Hz** (jeder Stimulustyp besteht aus 60 Reizen, die gemittelt und nochmals reproduziert wurden)
- Drei Stimuli im Zug mit Interstimulusintervallen (ISI in ms) von 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 8, 10; RWR **1 Hz**
- Einzelreizung, RWR **0,7 Hz**
- Drei Stimuli im Zug mit ISI (in ms) von 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 8, 10ms; RWR **0,7 Hz**
- Einzelreizung, RWR **0,4 Hz**
- Drei Stimuli im Zug mit ISI (in ms) von 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 8, 10; RWR **0,4 Hz**

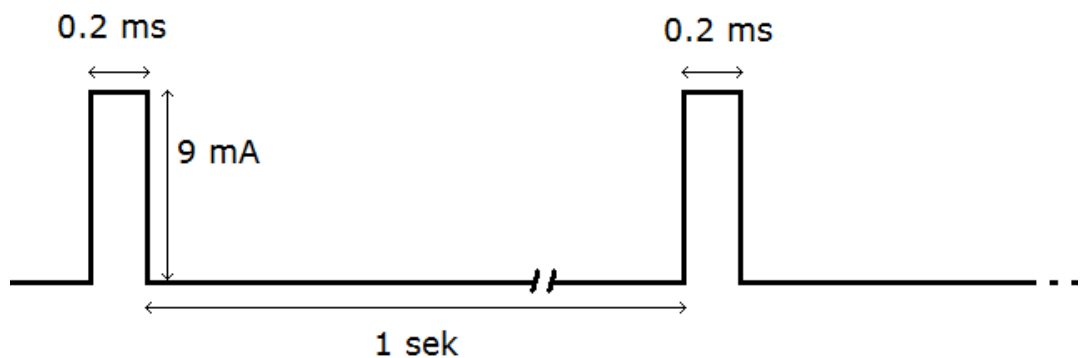


Abbildung 13: Beispielhafte Darstellung der Einzelreize (bei einer Frequenz von 1 Hz)

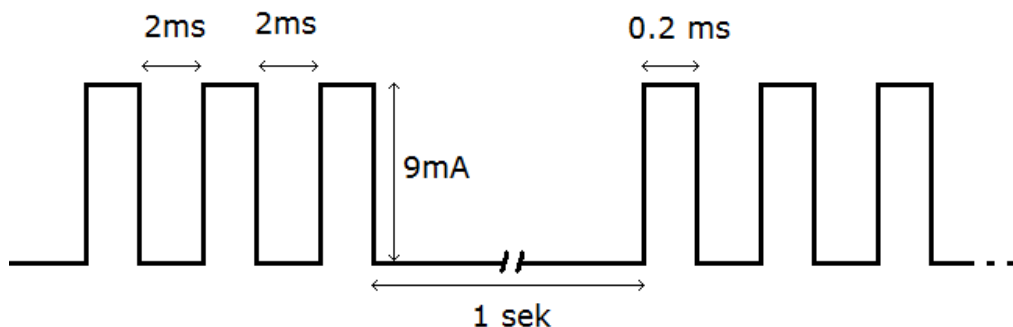


Abbildung 14: Beispielhafte Darstellung der Dreifachreize (bei einer Frequenz von 1 Hz und einem Interstimulusintervall von 2ms)

### 3.6. Statistische Auswertungen

#### 3.6.1. Mittelung der Kurven

Alle Probanden wurden zweimal auf jede Reizbedingung mit 60 Stimuli getestet. Die daraus resultierenden zwei Mittelungskurven wurden abermals gemittelt, um das Risiko einer möglichen Verfälschung der Messpunkte zu minimieren. Die daraus entstandene Kurve wurde für die Auswertung verwendet und später durch manuelles Setzen von Cursorsen am Bildschirm ausgewertet. Offensichtlich durch Muskelaktivität etc. verfälschte Kurven wurden nicht in die Auswertung eingeschlossen.

Es wurden die Peak-Latenzen folgender Potentiale bestimmt: N20, N1, und N2. Ferner wurden die entsprechenden Amplituden durch Setzung von Cursorsen auf den angegebenen Potentialen und ihren nachfolgenden Tiefpunkten bestimmt: N20-P25, N1-P1, P1-N2.

In Abb. 15 ist als Beispiel die Mittelung zweier Kurven dargestellt.

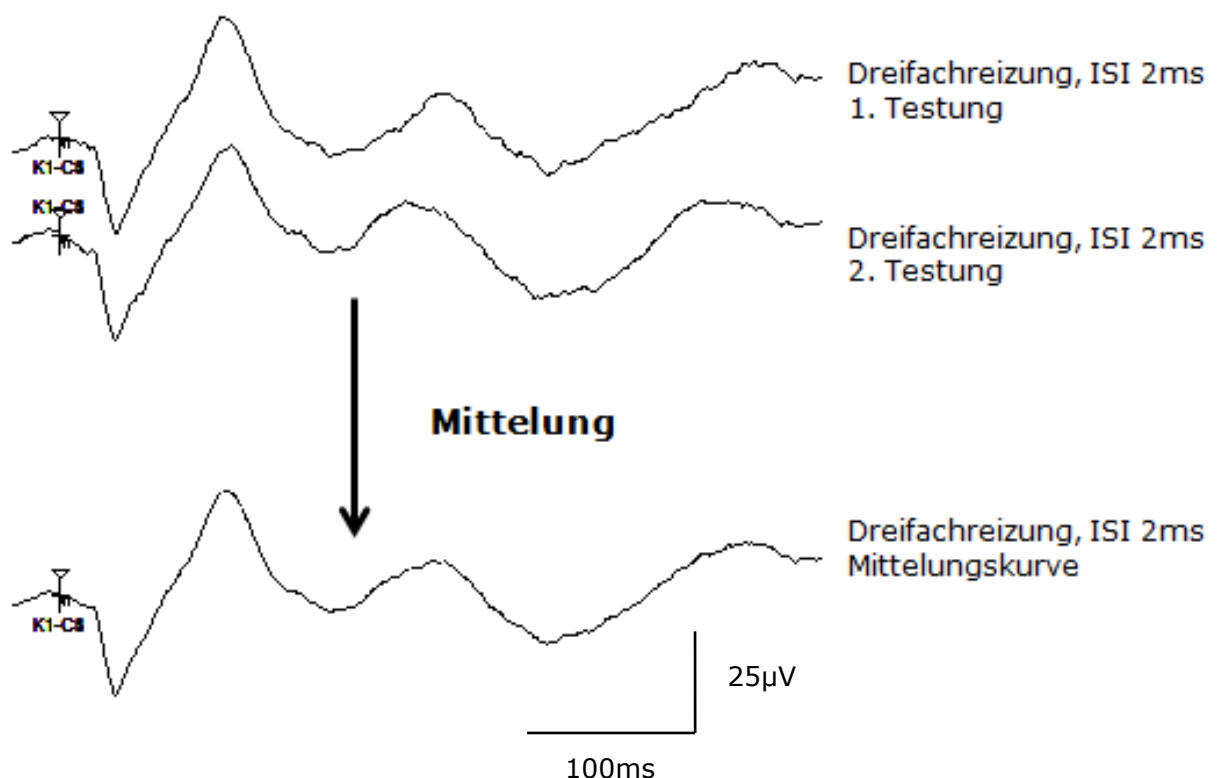


Abbildung 15: Beispielhafte Darstellung der Mittelung zweier Mittelungskurven einer Reizbedingung (Dreifachreizung, ISI 2ms; RWR 0,4 Hz)

### 3.6.2. Bestimmung der Messpunkte

Sensibel evozierte Potentiale werden in drei charakteristische Haupt-Komplexe eingeteilt: N20, N1 und N2 (Stöhr et al, 1989). Die Positionsmarken Onset, Peak und Offset wurden so gesetzt, dass sowohl die Amplitude, als auch die Latenz einer Welle miterfasst werden konnte. Um eine verbesserte Erfassbarkeit und ebenfalls eine bessere Reproduzierbarkeit zu erlangen ist es wichtig, dass sich die Latenzmessung am Wellen-Peak ausrichtet und nicht am Beginn einer Welle. Darüber hinaus war es für die Auswertung zentral von Bedeutung, dass Wellenbeginn, Peak und auch Wellenende ohne Zweifel zugeordnet werden konnten (s. Abb. 16).

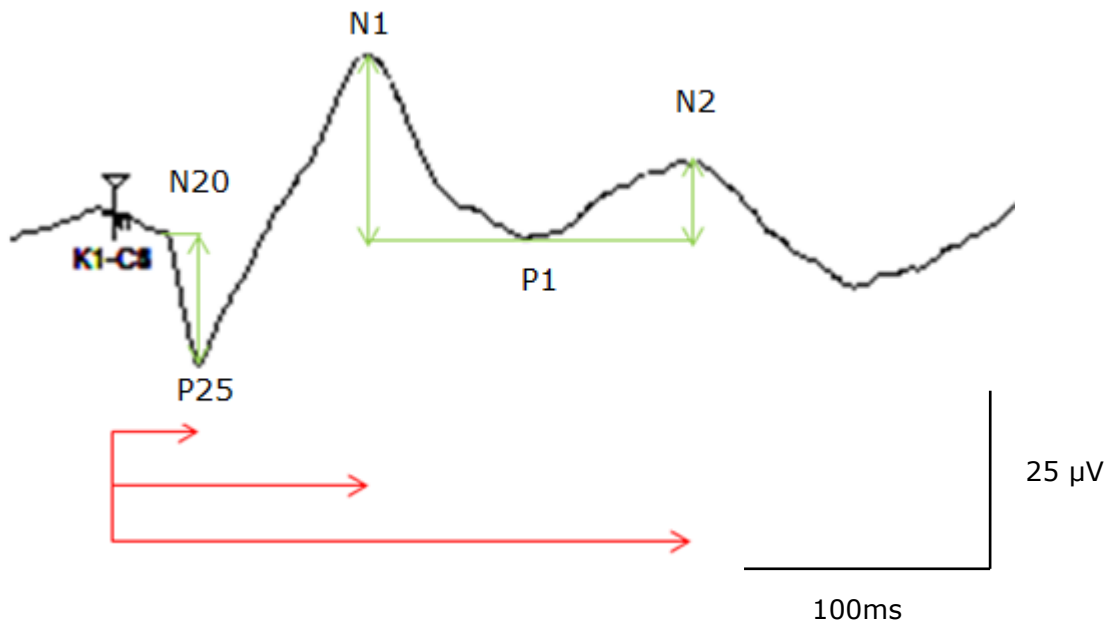


Abbildung 16: Schematische Darstellung der Kurvenvermessung bei Dreifachreizung mit einem ISI von 2ms bei einer RWR von 0,4 Hz: Latenzen rot; Amplituden grün.

### 3.6.3. Statistische Tests

Die erhobenen Messwerte aller Probanden für die jeweiligen Reizbedingungen bei einem gegebenen Ableitort sind gemittelt worden, so dass Mittelwert, Median und die Standardabweichung gewonnen wurden.

Bei Stichprobenumfängen  $< 30$  wie im vorliegenden Fall kann nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden. Deshalb wurde ein nicht-parametrisches Analyseverfahren eingesetzt. Beim jeweils selben Probanden wurden verschiedene Stimulus-Bedingungen einschließlich unterschiedlicher Interstimulusintervalle unter annähernd identischen Aufnahmebedingungen untersucht. Es handelt sich also um

eine verbundene Stichprobe, bei der die biologische Variabilität zwischen Individuen kaum eine Rolle spielt. Für eine verbundene Stichprobe erscheint der Stichprobenumfang von 7 Probanden hinreichend groß gewählt, um tatsächliche biologische Einflüsse mit statistischer Signifikanz erfassen zu können. Wurden mehr als zwei Bedingungen getestet, dann wurde zuerst der Friedman Test (ANOVA= Friedman´s analysis of variance) eingesetzt. Bei einem signifikanten Ergebnis wurde für die *post hoc* Analyse der Wilcoxon-Tests für gepaarte Stichproben verwendet. Ergebnisse, bei denen der p-Wert unter 0,05 lag, wurden als signifikant angesehen.

Die statistischen Berechnungen wurden mithilfe des Rechenprogrammes „STATISTICA“ durchgeführt. Die Darstellung der Testergebnisse erfolgte in sogenannten Boxplots.

Die Boxen umfassen Median, Mittelwert und außerdem die 25.-75. Perzentile. Des Weiteren werden die kleinsten und größten Werte sowie Ausreißer (Extremwerte) aufgezeigt. In Abbildung 17 ist eine Boxplot-Graphik veranschaulicht.

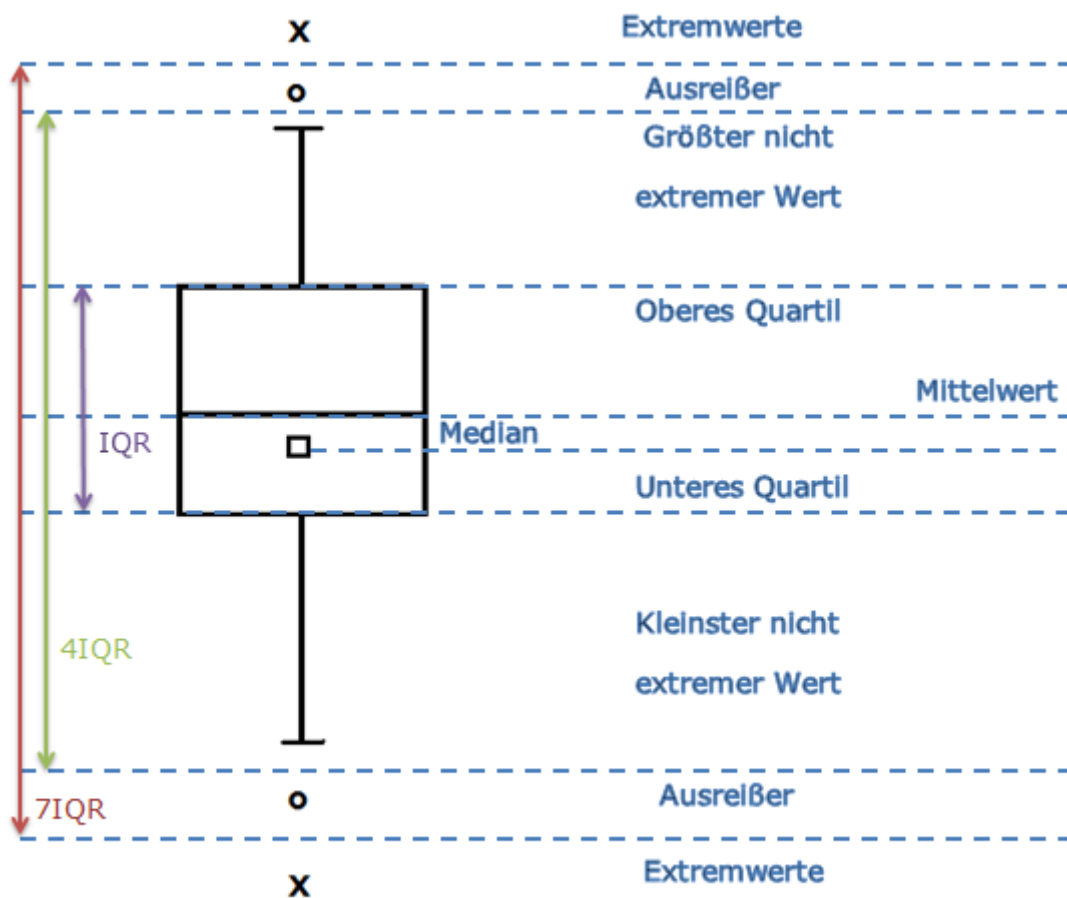


Abbildung 17: Interpretation einer Boxplot-Graphik

### **3.7. Methodische Fehler/ Messfehler**

#### **3.7.1. Technische Fehler**

In der vorliegenden Studie wurden durch supramaximale elektrische Reizung eine konstante Anzahl sensibler Nervenfasern des N. radialis superficialis stimuliert. Die entsprechenden SEP wurden über dem somatosensiblen Kortex kontralateral zum Stimulus abgeleitet. Bei der Ableitung von SEP kann typischerweise ein 50 Hz Rauschen im Hintergrund auftreten. Minimiert bzw. fast vollständig eliminiert wurde dieses Artefakt durch Subtraktion der vom Kortex abgeleiteten SEP vom an der Erdelektrode aufgezeichneten Signal. Des Weiteren wurden die nachstehenden Faktoren, die zur Erhöhung des 50 Hz Rauschens führten, vermieden: zu trockene Elektroden, insuffiziente Verbindung zwischen den Elektroden und der Kopfhaut, etc. Artefakte, die durch Bewegung des Probanden oder durch Kabelbewegungen entstehen konnten, wurden durch die Versuchsanordnung minimiert: Um mögliche Störfaktoren durch akustisch evozierte Potentiale auszuschließen, wurden die Tests in einem ruhigen Raum durchgeführt. Der Proband lag ruhig, immobil und bequem in Rückenlage. Um Muskelartefakte zu verhindern wurden die Probanden gebeten sich während der Aufzeichnung ruhig zu verhalten und möglichst den ganzen Körper, vor allem die Schulterpartie zu entspannen (Cracco und Bickford, 1968). Zudem sollten die Probanden den Mund und Kiefer leicht geöffnet haben, um Kaumuskelartefakte zu minimieren. Des Weiteren wurden die Probanden angehalten, während der Stimulationsintervalle nicht zu schlucken und mit den Augen einen Punkt an der Decke zu fixieren um einen entspannten Wachheitszustand zu erreichen (Goff et al., 1983).

Bei den 7 in die Untersuchung eingezogenen Probanden (4 weiblich, 3 männlich) waren die erhaltenen SEP-Kurven reproduzierbar und zeigten keine nennenswerten Artefakteinflüsse.

#### **3.7.2. Vigilanz-Level**

SEP geben sowohl Auskunft über die Funktion des Gehirns als auch über die Verarbeitungswege und somit über die dem Gehirn vorgeschalteten Strukturen. Beeinflusst werden SEP von verschiedenen Störgrößen. Eine dieser Größen ist der Wachheitsgrad des Probanden, das sogenannte Vigilanz-Level. Die frühen SEP-Komponenten sind nicht so sehr abgänglich von Wachheitszustand der Probanden wie die späten. Es ist also wichtig, dass die Versuchspersonen nicht einschlafen,

sondern einen entspannten Wachheitszustand erreichen, um die Reizantworten nicht zu verfälschen (Wang, 2007); (Goff et al., 1983). Aus diesem Grund wurden die Messungen am Vormittag zwischen 9.30 und 11.30 Uhr durchgeführt.

### **3.7.3. Zusammenfassen und Mitteln der einzelnen Messergebnisse**

Das EEG besteht aus Potentialschwankungen, welche von der Großhirnrinde generiert werden. Nicht zerebral generierte Potentiale z.B. myogenen oder zerebralen Ursprungs, die das Ergebnis der SSEP beeinflussen werden ebenfalls registriert. Ein Teil der ungewollten Potentialschwankungen wurde durch Entspannung der Schulterpartie sowie Öffnen der Augen und des Mundes (zur Entspannung des Kiefers) vermieden (s. 5.2.2. Einfluss der Muskelbewegungen und EEG; s. 5.2.3. Vigilanz-Level). Ein anderer Teil wurde durch Mittelung der einzelnen Messergebnisse reduziert. Eindeutig kontaminierte Kurven wurden nicht in die Analyse einbezogen. Dies betraf nur wenige einzelne Mittelungskurven, so dass stets eine andere Mittelungskurve zur Auswertung zur Verfügung stand.

### **3.7.4. Einfluss des Alters, der Körpergröße und des Geschlechts auf die Peak-Latenzen**

Allison et al. (1961) fanden heraus, dass sowohl das Alter, die Körpergröße als auch das Geschlecht die Messergebnisse von frühen SEP beeinflussen. Mit steigendem Alter verlängerte sich die Latenzzeit. Bei männlichen Probanden waren ebenfalls längere Latenzen bei SEP aufgefallen, was Allison et al. auf die Unterschiede der Arm- und Schulterproportionen zwischen Mann und Frau zurückzuführen. Bei Kindern unterschiedlichen Geschlechtes waren keine signifikanten Unterschiede zu finden, was auf den relativ gleichen Körperbau im Kindesalter zurückgeführt wurde. Es wurden außerdem längere Latenzen bei hochgewachsenen Probanden gefunden. Diese Aspekte sollten ebenfalls berücksichtigt werden. Es empfiehlt sich somit Probanden gleichen Geschlechts zu wählen, die sich in Größe und Alter ähneln (Allison et al., 1961). Bei den hier vorgenommenen Versuchen wurden verschiedene Reizbedingungen am selben Probanden vorgenommen und verglichen. Interindividuelle Einflüsse wurden mit Ausnahme der Ausprägung der registrierten Potentiale (s.o.) außer Betracht gelassen.

## 4. Ergebnisse

Der frühen SEP-Antwort N20 folgen zwei ebenfalls negativ gerichtete Potentiale: N1 und N2. Alle drei Potentialkomplexe wurden in der hier vorliegenden Arbeit ausgewertet.

### 4.1. Vergleich der SEP-Komplexe nach Einfachreizung und Dreifachreizung im Zug

Nach Dreifach-Stimulation im Zug (ISI 2ms) war eine statistisch signifikante Zunahme ( $p < 0,05$ ; Friedman-Test, Wilcoxon-Test) der Amplituden der N20- sowie N1-Komplexe bei einer RWR von 1,0, 0,7 und 0,4 Hz im Vergleich zu Einfachreizung zu verzeichnen. Der N2-Komplex zeigte bei Dreifachstimulation im Zug im Vergleich zur Einfachreizung lediglich bei einer RWR von 0,4 Hz eine rechnerische Signifikanz (s. Abb. 18 bis Abb. 20; s. Tab. 1A).

Eine Veränderung der Latenzen mit statistischer Signifikanz konnte rechnerisch im Vergleich zwischen Einzel- und Dreifachreizung nicht nachgewiesen werden, dabei spielte es keine Rolle, ob mit einer RWR von 1 Hz, 0,7 Hz oder 0,4 Hz stimuliert wurde (s. Abb. 21 bis Abb. 23; s. Tab. 1A).

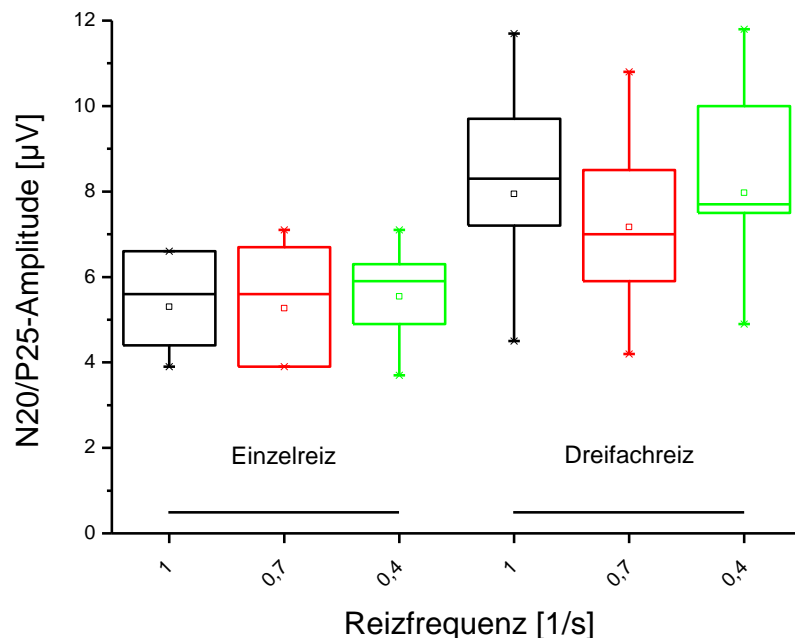


Abbildung 18: N20/P25-Amplituden nach Einfachreizung im Vergleich zu Dreifachreizung (2ms ISI) bei 1 Hz (schwarz), 0,7 Hz (rot) und 0,4 Hz (grün) RWR. Bei unterschiedlichen Testbedingungen ließen sich signifikante Veränderungen nachweisen.

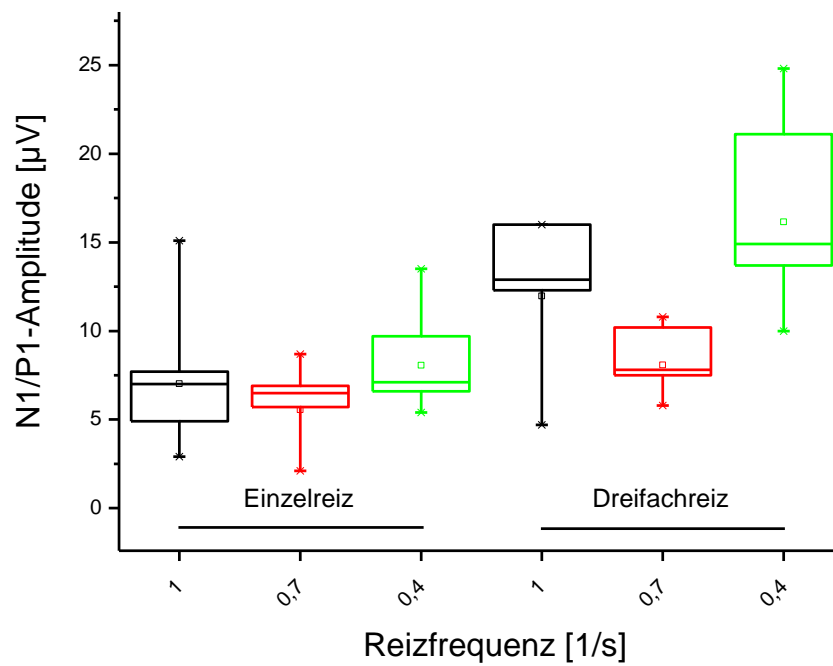


Abbildung 19: N1-Amplituden nach Einfachreizung im Vergleich zu Dreifachreizung (2ms ISI) bei 1 Hz (schwarz), 0,7 Hz (rot) und 0,4 Hz (grün) RWR. Bei unterschiedlichen Testbedingungen ließen sich signifikante Veränderungen nachweisen.

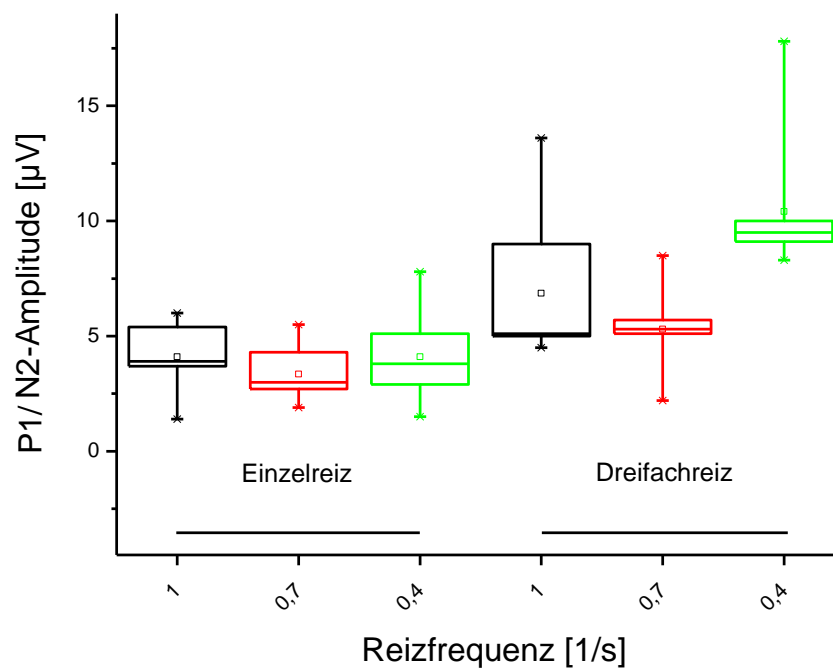


Abbildung 20: P1/N2-Amplituden nach Einfachreizung im Vergleich zu Dreifachreizung (2ms ISI) bei 1 Hz (schwarz), 0,7 Hz (rot) und 0,4 Hz (grün) RWR. Bei einer RWR von 0,4 Hz ließen sich signifikante Veränderungen nachweisen.



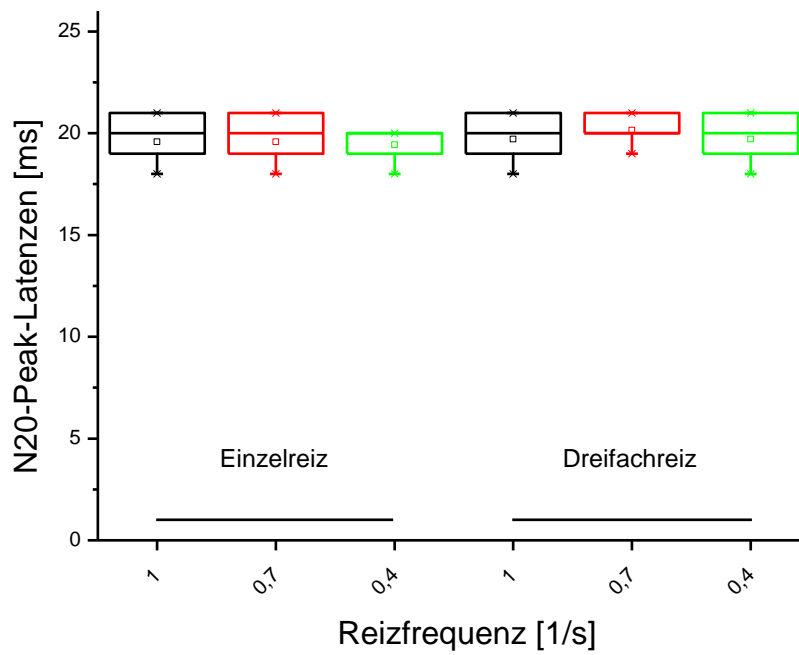


Abbildung 21: Vergleich der N20-Peak-Latenzen nach Einzelreizung im Vergleich zu Dreifachreizung (ISI: 2ms) bei RWR von 1 Hz (schwarz), 0,7 Hz (rot) und 0,4 Hz (grün). Eine statistisch signifikante Veränderung der Latenz zeigte sich hier nicht.

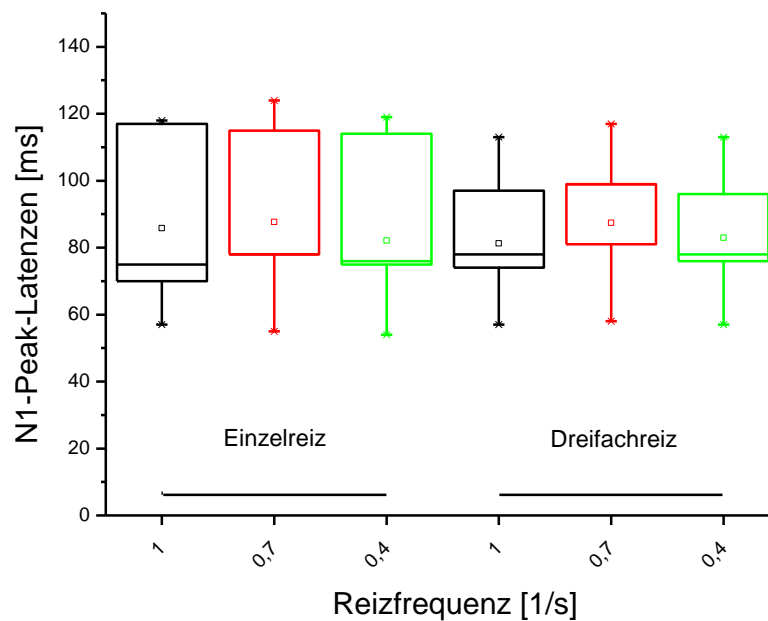


Abbildung 22: Vergleich der N1-Peak-Latenzen nach Einzelreizung im Vergleich zu Dreifachreizung (ISI: 2ms) bei RWR von 1 Hz (schwarz), 0,7 Hz (rot) und 0,4 Hz (grün). Eine statistisch signifikante Veränderung der Latenz zeigte sich hier nicht.

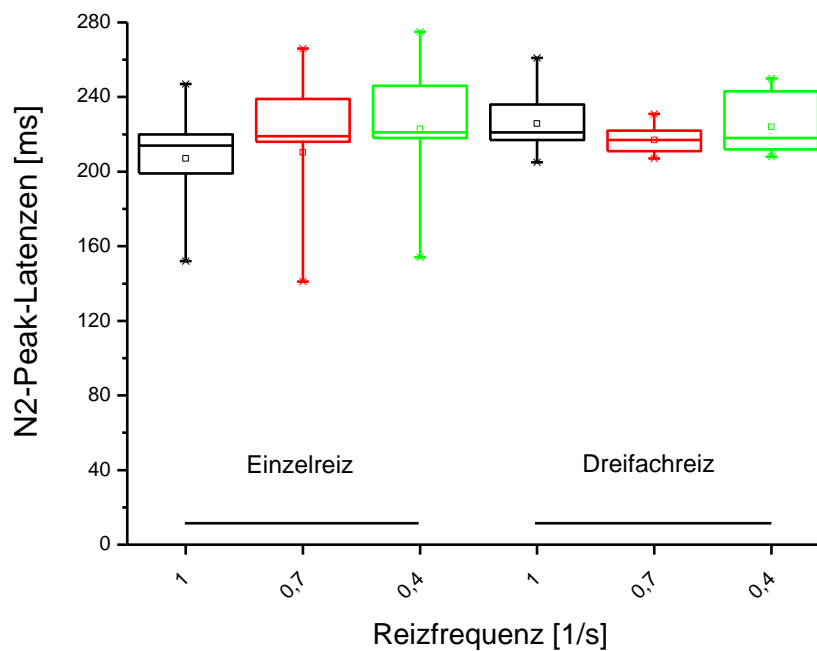


Abbildung 23: Vergleich der N2-Peak-Latenzen nach Einzelreizung im Vergleich zu Dreifachreizung (ISI: 2ms) bei RWR von 1 Hz (schwarz), 0,7 Hz (rot) und 0,4 Hz (grün). Eine statistisch signifikante Veränderung der Latenz zeigte sich hier nicht.

## 4.2. Einfluss unterschiedlicher Reizwiederholungsraten auf die SEP-Komponenten bei Einfach- und Dreifachreizung im Zug

### 4.2.1. Einfachreizung

Werden die Amplituden der verschiedenen SEP-Komponenten nach Einfachreizung unter Variation der RWR (1,0 Hz, 0,7 Hz und 0,4 Hz) miteinander verglichen, so ist keine signifikante Amplitudenerhöhung ( $p < 0,05$ ; Friedman-Test) zu erkennen. In der Ausprägung der Peak-Latenzen des N20-Komplexes kam es zu signifikanten Unterschieden ( $p < 0,05$ ; Friedman-Test) beim Vergleich zwischen den Latenzen von 0,7 Hz RWR und 0,4 Hz RWR. Diese Beobachtung kann jedoch als eher zufällig gewertet werden (s. Abb. 24; Abb. 25; Tab. 2A).

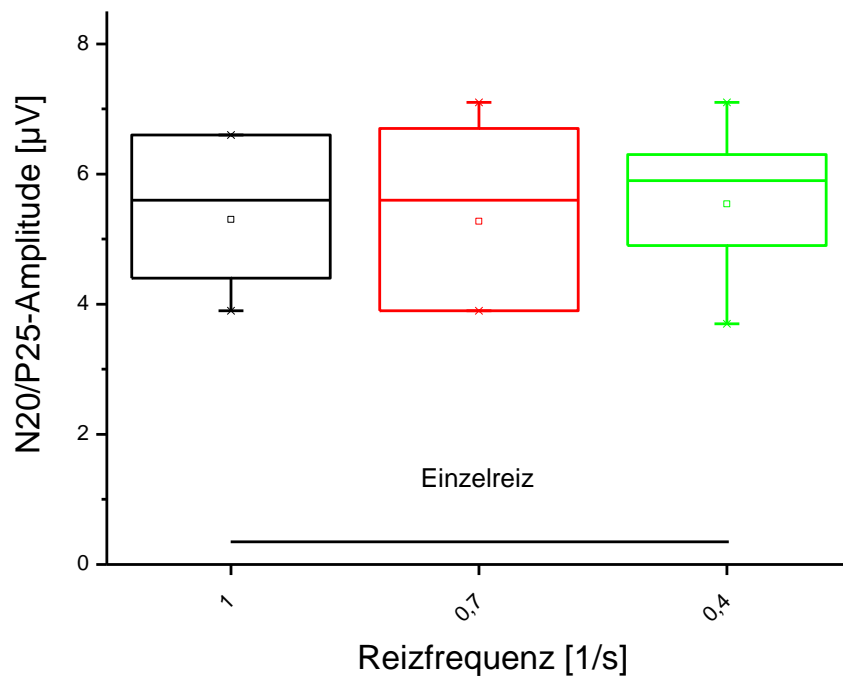


Abbildung 24: N20/P25-Amplituden nach Einzelreizung bei 1 Hz (schwarz); 0,7 Hz (rot) und 0,4 Hz (grün) RWR. Es ließen sich unter Variation der Testbedingungen keinerlei signifikante Veränderungen nachweisen.

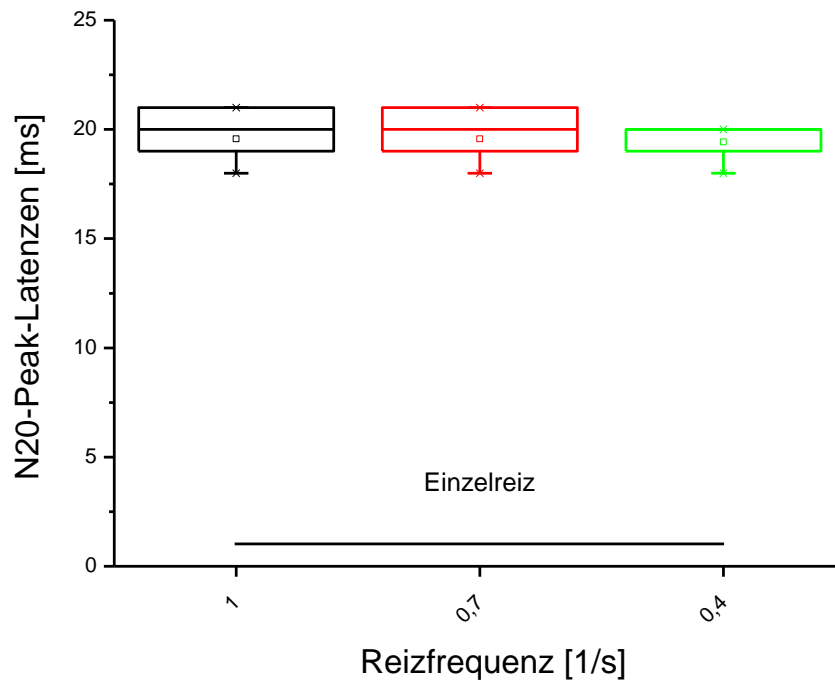


Abbildung 25: N20-Peak-Latenzen nach Einzelreizung bei einer RWR von 1 Hz (schwarz); 0,7 Hz (rot) und 0,4 (grün)Hz. Signifikante Veränderungen unter Variation der Testbedingungen ließen sich nicht nachweisen.

#### **4.2.2. Dreifachreizung im Zug**

Bei Dreifachreizungen mit dem ISI von 2ms kam es unter Variation der RWR (1 Hz, 0,7 Hz und 0,4 Hz) zu statistisch signifikanten Amplitudenveränderungen ( $p < 0,05$ ; Friedman-Test) der verschiedenen SEP-Komponenten. Beim N20-Komplex war eine signifikante Veränderung der Amplitude bei einer RWR von 0,7 Hz im Vergleich zu einer RWR von 1 Hz zu erkennen. Sowohl beim N1- als auch beim N2-Komplex konnte eine statistisch signifikante Veränderung der Amplituden bei 0,7 Hz RWR im Vergleich zu 0,4 Hz RWR beobachtet werden (s. Abb. 26; Abb. 28; Abb. 30; Tab. 3A).

Die Latenzen der verschiedenen SEP-Komponenten blieben unter Variation der RWR von 1 Hz über 0,7 Hz bis 0,4 Hz nach Mehrfachstimuli im Zug unverändert (s. Abb. 27; Abb. 29; Abb. 31; Tab. 3A).

#### **4.3. Einfluss unterschiedlicher Reizwiederholungsraten und variabler Interstimulusintervalle auf die SEP-Komplexe bei Einfach- und Dreifachreizungen**

##### **4.3.1. N20-Komplex**

Im Vergleich zur Einfachreizung kam es bei Dreifachstimulation im Zug zu einer signifikanten Amplitudenzunahme der N20-P25 ( $p < 0,05$ ; Friedman-Test). Diese zeigte sich beim N20-Komplex mit allen getesteten RWR (1 Hz, 0,7 Hz; 0,4 Hz), war aber bei einer RWR von 0,4 Hz besonders ausgeprägt (s. Abb. 26).

Die Latenzen des N20-Komplexes blieben unter Variation der RWR sowohl nach Einzel-, als auch nach Mehrfachstimuli im Zug, unverändert (s. Abb. 27; Tab. 4A).

Bei Variationen der ISI lässt sich eine Amplitudenabnahme bei sehr langen ISI (8-10ms) gegenüber kurzen ISI (2-4ms) erkennen ( $p < 0,05$ ; Friedman-Test). In der post-hoc Analyse durch den Wilcoxon-Test war eine statistische Signifikanz vor allem bei einer RWR von 0,4 Hz festzustellen, allerdings war diese ebenso bei einer RWR von 1 Hz und 0,7 Hz zu erfassen (s. Abb. 26; Tab. 4A).

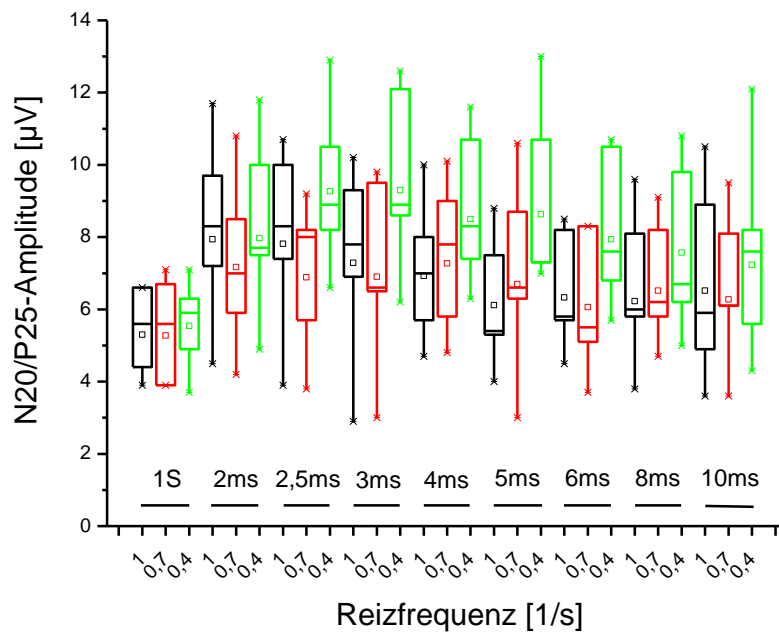


Abbildung 26: Amplitude des N20/P25-Komplexes nach Einfachreizung (1S) und Dreifachreizung bei einer RWR von 1,0 Hz (schwarz); 0,7 Hz (rot) und 0,4 Hz (grün). Bei Zugstimuli ist im Vergleich zu Einfachreizung eine signifikante Amplitudenzunahme zu verzeichnen. Bei langen ISI (8-10ms) ist im Vergleich zu kurzen ISI (2-4ms) eine signifikante Amplitudenreduktion erkennbar.

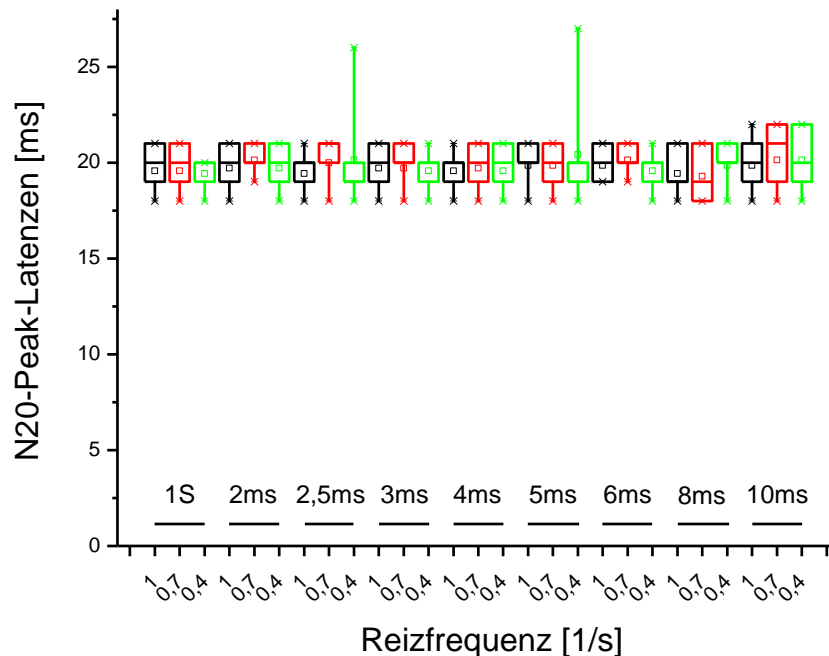


Abbildung 27: Peak-Latenz des N20-Komplexes nach Dreifachreizung im Vergleich zu Einfachreizung (1S) bei RWR von 1 Hz (schwarz), 0,7 Hz (rot) und 0,4 Hz (grün) und Variation des ISI. Es liegt keine statistische Signifikanz vor.

### 4.3.2. N1-Komplex

Bei einer RWR von 0,4 Hz wurden die höchsten Amplituden verzeichnet, während bei einer RWR von 0,7 Hz die niedrigsten Amplituden des N1-Komplexes zu beobachten waren. Die Zunahme der N1-Amplitude bei Dreifachstimulation gegenüber Einzelreizung war statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ; Friedman-Test).

Eine Veränderung der Latenzen des N1-Komplexes mit statistischer Signifikanz ( $p < 0,05$ ; Friedman-Test) konnte bei Dreifachreizung im Zug mit 1 Hz und 0,7 Hz RWR nachgewiesen werden (s. Abb. 28 und Abb. 29; Tab. 5A).

Des Weiteren ist zu sehen, dass die unterschiedlichen ISI ebenfalls die Amplitude des N1-Komplexes beeinflussen. Mit ansteigendem ISI kam es zu einem Amplitudenverlust, welcher bei einer RWR von 1 Hz, 0,7 Hz und 0,4 Hz signifikant ( $p < 0,05$ ; Friedman-Test) war. Wie schon bei der Amplitude des N20-Komplexes beschrieben wurde, zeigte sich bei langen ISI (8-10ms) im Vergleich zu kurzen ISI (2-4ms) eine Reduktion der Amplitude des N1-Komplexes. Signifikante Unterschiede waren dabei in der post-hoc Analyse durch den Wilcoxon-Test bei allen drei RWR (1 Hz, 0,7 Hz; 0,4 Hz) festzustellen, allerdings am deutlichsten bei einer RWR von 0,4 Hz zu verzeichnen. Die Variation der ISI hatte keinerlei Einfluss auf die Latenzen des N1-Komplexes (s. Abb. 29; Tab. 5A).

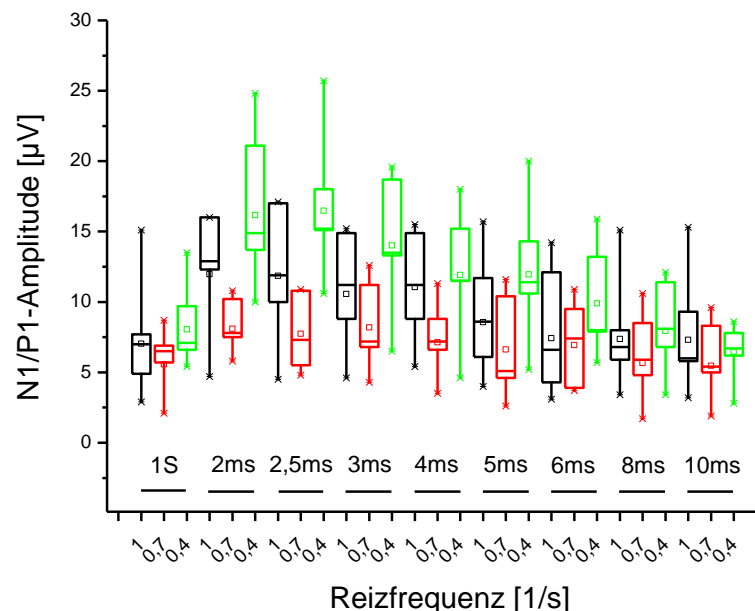


Abbildung 28: Amplitude des N1/P1-Komplexes nach Einfachreizung (1S) und Dreifachreizung bei einer RWR von 1 Hz (schwarz), 0,7 Hz (rot) und 0,4 Hz (grün). Bei langen ISI (8-10ms) ist im Vergleich zu kurzen ISI (2-4ms) eine signifikante Amplitudenreduktion erkennbar.

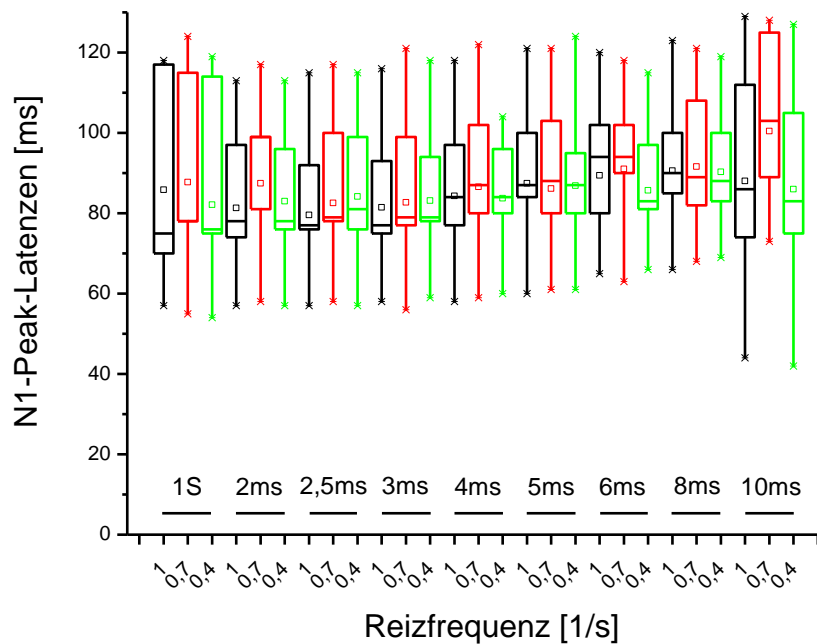


Abbildung 29: Peak-Latenz des N1-Komplexes nach Einfachreizung (1S) und Dreifachreizung im Vergleich zu Einfachreizung bei RWR von 1 Hz (schwarz), 0,7 Hz (rot) und 0,4 Hz (grün) und Variation des ISI. Bei einer RWR von 1 und 0,7 Hz wurde bei Variation des ISI eine statistische Signifikanz berechnet, deren Auftreten jedoch eher zufällig erscheint.

### 4.3.3. N2-Komplex

Nach Dreifachreizung konnte im Vergleich zu Einfachreizung eine Amplitudenzunahme des N2-Komplexes erkannt werden. Diese war sowohl bei einer RWR von 1 und 0,4 Hz signifikant nachweisbar ( $p < 0,05$ ; Friedman-Test; vgl. Abb. 30; Tab. 6A).

Die Latenzen des N2-Komplexes blieben von der RWR und der Anzahl der Stimuli im Zug unbeeinflusst (Abb. 31; Tab. 6A).

Auch beim N2/P1-Komplex kam es mit ansteigendem ISI zu einer Reduktion der Amplitude, welche bei einer RWR von 1 Hz und 0,4 Hz signifikant war ( $p < 0,05$ ; Friedman-Test). Wie auch beim N20- und N1-Komplex war bei langen ISI (8-10ms) im Vergleich zu kurzen ISI (2-4ms) ein signifikanter Amplitudenverlust zu verzeichnen (post-hoc Analyse durch den Wilcoxon-Test). Die Variation der ISI hatte auch hier keinerlei Einfluss auf die Latenzen des N2-Komplexes (s. Abb. 30; Abb. 31; Tab. 6A).

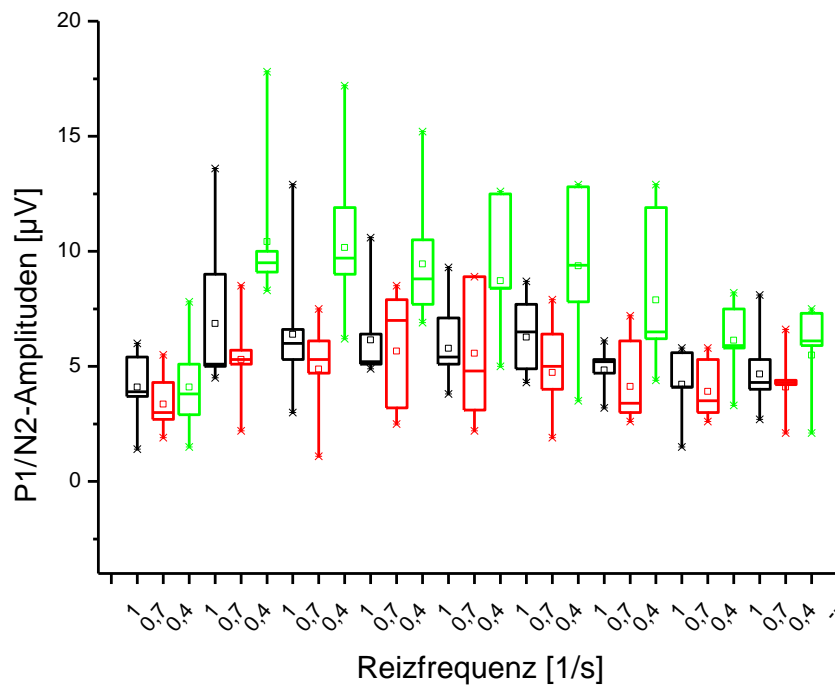


Abbildung 30: Amplitude des P1/N2-Komplexes nach Einfachreizung und Dreifachreizung bei einer RWR von 1 Hz (schwarz), 0,7 Hz (rot) und 0,4 Hz (grün). Bei RWR von 1 und 0,4 Hz ist bei langen ISI (8-10ms) im Vergleich zu kurzen ISI (2-4ms) eine signifikante Amplitudenreduktion erkennbar.

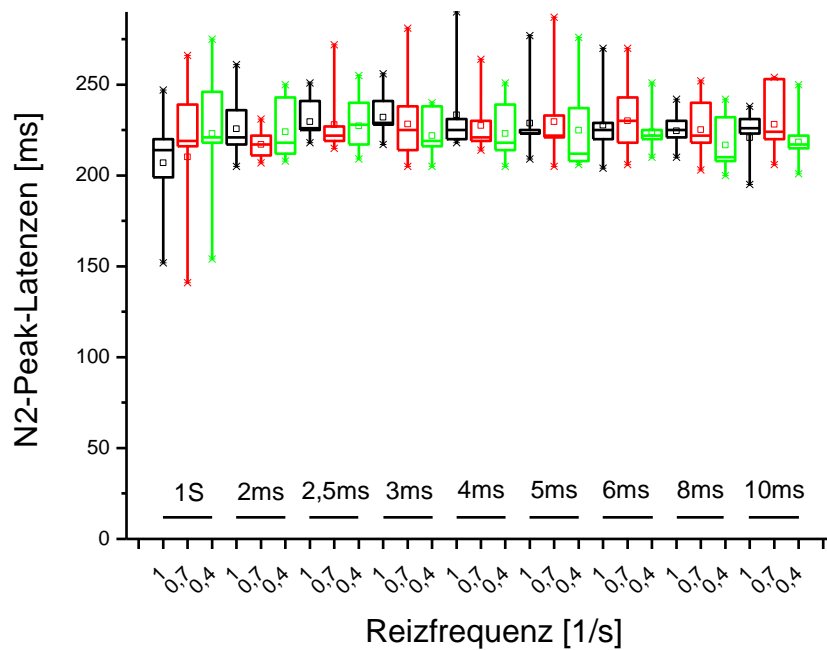


Abbildung 31: Peak-Latenz des N2-Komplexes nach Einfachreizung und Dreifachreizung im bei RWR von 1,0 Hz (schwarz), 0,7 Hz (rot) und 0,4 Hz (grün) und Variation des ISI. Es liegt keine statistische Signifikanz vor.



## **5. Diskussion**

Die hier vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit der Ausprägung früher, mittlerer und später somatosensibel evozierter Potentiale (SEP) nach Reizung des linken N. radialis superficialis nach Einfachreizen und Mehrfachreizen im Zug. Dabei wurde besonders der Einfluss des Interstimulusintervalls (ISI) innerhalb der verwendeten Zugreize beobachtet. Zu diesem Zweck wurden die ISI zwischen 2 und 10ms schrittweise variiert. Ferner wurde der Einfluss der Reizwiederholungsrate (RWR) auf die verschiedenen SEP-Komponenten näher untersucht. Zu diesem Zwecke wurden Stimuli mit 1,0Hz, 0,7Hz und 0,4Hz abgegeben. Es zeigten sich signifikant höhere Amplituden nach Mehrfachreizung im Zug bei RWR von 1,0, 0,7 und 0,4Hz als nach Einzelstimulation. Diese Amplitudenzunahme war bei kurzen ISI (2-4ms) deutlicher ausgeprägt und war dabei signifikant größer als bei längeren ISI (8-10ms).

### **5.1. Einfluss der Anzahl der Stimuli im Zug auf die Amplituden**

Es ist zu erkennen, dass es nach Zugreizen im Vergleich zu Einfachreizen zu einer statistisch signifikanten Amplitudenzunahme der frühen, mittleren sowie späten evozierten Potentiale kommt. Die Ergebnisse waren für N1- und N2-Komplex ausgeprägter als für die frühe N20-Reizantwort. Diese Erhöhung der SEP-Amplituden weist eine Abhängigkeit von der RWR auf: Bei einer RWR von 0,4Hz ist nach Dreifachstimulation im Vergleich zu Einfachstimulation die jeweils größte Amplitudenzunahme zu beobachten (s. Abb. 26; Abb. 28; Abb. 30). Demgegenüber lässt sich sowohl bei Dreifach- als auch bei Einzelreizung bei einer RWR von 0,7 und 1Hz kein großer Amplitudenanstieg verzeichnen (s. Abb. 26; Abb. 28; Abb. 30). Ursächlich für die fehlende Amplitudenzunahme bei einer RWR von 0,7 und 1Hz sind am ehesten sogenannte Habituationseffekte (siehe unten). Demgegenüber waren bei niedrigeren RWR (0,4Hz) signifikante Amplitudenzunahmen zu sehen, da die Amplituden hier nur geringfügig von Habituationseffekten beeinflusst werden. Eine vorangegangene Dissertation von Kohlmeyer (2010) bzw. eine Masterarbeit von Wang (2007) haben gezeigt, dass bei einer RWR von 1Hz die schwächste Amplitudenzunahme zu verzeichnen war. Selbiges wurde bei der vorliegenden Versuchsanordnung erwartet. Hier zeigt sich allerdings, dass bei einer RWR von 0,7Hz die Amplitude nicht in dem erwartenden Maße anstieg, sondern sich hier nur eine schwache Amplitudenzunahme zeigt. Der Grund dafür ist nicht eindeutig zu klären.

Die Zunahme der Amplitude der evozierten Potentiale lässt sich am ehesten durch Bahnungseffekte erläutern. Bahnung beschreibt eine erhöhte Wirksamkeit aufeinander folgender Nervenimpulse (Katz, 1985; s. auch Kapitel 1.3.). Dabei löst ein einzelner Nervenimpuls kein Aktionspotential aus, erst die Summation der einzelnen EPSP depolarisiert das Membranpotential bis zum Erreichen des Schwellenpotentials, und es wird ein AP ausgelöst (s. Abb. 6; Abb. 33; Abb. 34). Also spielt hier die zeitliche Summation der synaptischen Potentiale eine Rolle.



Abbildung 32: Schematische Darstellung von Neuronen im primären somatosensiblen Kortex, die Afferenzen des stimulierten N. radialis superficialis erhalten. Wird der N. radialis superficialis nicht gereizt, so ist die Wahrscheinlichkeit dass ein Aktionspotential generiert wird sehr gering (s. 1. Box). Nach einem Einzelreiz nimmt diese Wahrscheinlichkeit zu (s. 2. Box, dunkelblaue Punkte). Durch schnell aufeinanderfolgende Reize werden neuronale Bahnen aktiviert und es kommt zu sogenannten Bahnungseffekten (s. 3. Box, dunkelblaue Punkte). Die Wahrscheinlichkeit der Reizweiterleitung wird somit durch vorangegangene Aktivierung erhöht. Wobei Mehrfachreizungen im Zug im Vergleich mit Einfachreizung für eine verstärkte Bahnung sorgen.

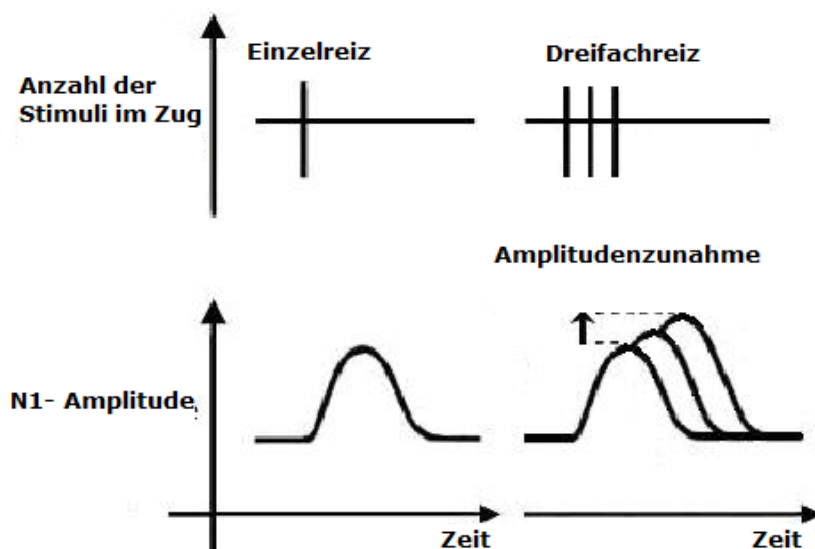


Abbildung 33: Schematische Darstellung von zeitlicher Summation nach Einzelreizung (links) und Dreifachreizung (rechts). Mehrfachreizung im Zug führt im Vergleich zu Einfachreizung zur

*Auslösung von mehr Aktionspotentialen, das wiederum führt zur Addition der Potentiale, was schlussendlich zu einer Zunahme der N1-Amplitude führt. Zeitgleich ist eine Peak-Latenzverzögerung aufgrund der zeitlichen Abfolge der Einzelstimuli im Zug zu verzeichnen (s. Abb. 35); (modifiziert nach Nieder, 2005).*

Kohlmeyer (2010) hatte bei einem ähnlichen Experiment nach Stimulation des N. suralis keine Amplitudenänderung der frühen evozierten Potentiale (P40) nach Zugreizung im Vergleich zu Einfachreizung gefunden. Im Unterschied dazu zeigte sich in der vorliegenden Arbeit ein signifikanter Zuwachs der N20-Amplitude. Evtl. spielt die unterschiedliche Orientierung der Nervenzellen im primären somatosensiblen Kortex für die verschiedenen Ergebnisse eine Rolle. So sind die Nervenzellen für das Beinareal, die die P40 generieren, in der Tiefe der Mantelkante gelegen und somit horizontal zur Kopfoberfläche ausgerichtet. Demgegenüber liegen die Nervenzellen für den Arm lateral (unterhalb der EEG-Position C4´ bzw. C3´) und sind vertikal zur Oberfläche ausgerichtet.

Der eindruckliche Amplitudenanstieg des N1-Komplexes nach Mehrfachstimulation lässt sich am ehesten auf einen „Signalverstärkungseffekt“ auf zerebraler Ebene zurückführen. Höchstwahrscheinlich entsteht dieser Effekt beim Durchlaufen einer oder mehrerer (sub-)kortikaler, neuronaler Schleifen. Welche Schleifen in diesem Verarbeitungsprozess eine Rolle spielen ist bislang noch unklar. Es ist belegt, dass der primäre sensible Kortex descendierende 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) unterhält. Des Weiteren kommuniziert der primäre sensible Kortex mit dem motorischen Kortex (Area 4) zur Bewegungskontrolle (Pandya and Kuypers, 1969) und dem sekundären sensiblen Kortex (Jones and Brearley, 1973). Moderne bildgebende Verfahren wie z.B. die funktionelle Magnetresonanztomographie und die Positronen-/Photonen-Emissions-Tomographie zeigen, dass u.a. auch an der Schmerzverarbeitung ein komplexes Netzwerk kortikaler Areale mitwirkt (Ploner et al., 2004). Ein besonderes Augenmerk wurde dabei auf die Verbindungen zwischen dem primären, sekundären Kortex, der Inselrinde sowie dem anterioren Cingulum gelegt (Treede et al., 1999; Peyron et al., 2000; Ploner et al., 2000; Schnitzler und Ploner, 2000).

Inwiefern die hier gemessenen Amplituden evozierter Potentiale durch diese oder andere Schleifen beeinflusst werden ist nicht klar. Am ehesten unterliegen die mittleren und späten SEP-Komponenten verschiedenen subkortikalen, polysynaptischen Prozessen, die eine diffuse kortikale Erregung bewirken (De Bruin et al., 2000).

Bei den späten SEP-Komponenten kommt es zu einer Verbreiterung des Komplexes auf, was als Folge temporaler Dispersion zu werten ist. Treffen Aktionspotentiale zur gleichen Zeit ein, so bewirken sie zusammen ein hohes, schmales kortikales Feldpotential. Ein breites, niedriges kortikales Feldpotential entsteht dagegen bei asynchron eintreffenden Aktionspotentialen (s. Abb.35; Stöhr, 2002). Bei den späten SEP-Komponenten ist die Beeinflussung durch temporale Dispersion stärker als bei frühen und mittleren Komplexen (Rosler, 2005; Vogel, 2006). Ursächlich dafür sind eine stärkere Einflussnahme auf die späten SEP durch Laufzeitunterschiede und das Durchlaufen verschiedener kortikaler Schleifen (Kimura et al., 1996). Des Weiteren variieren späte SEP intraindividuell sehr stark, was den Effekt der temporalen Dispersion zusätzlich verstärkt (Adams und Kunz, 1996).

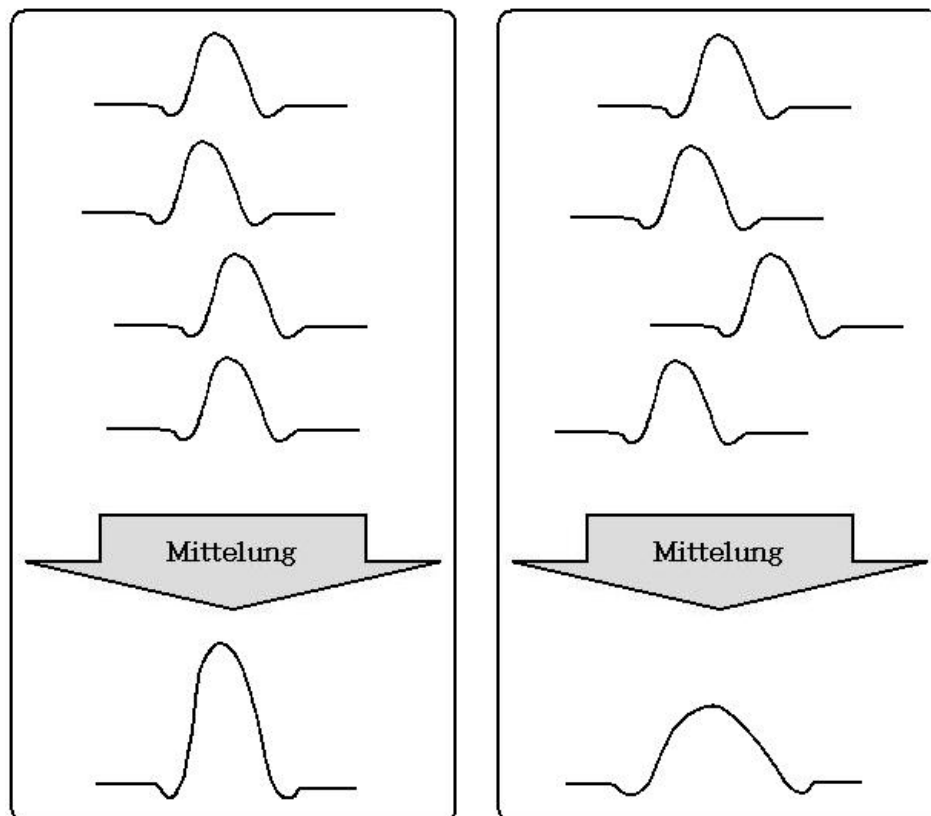


Abbildung 34: Schema der temporalen Dispersion: desynchronisierte AP bewirken in der Summe ein breites, niedriges kortikales Feldpotential durch Unterschiede in der Leitungsgeschwindigkeit von Nervenfasern; synchron eintreffende Aktionspotentiale dagegen ein hohes und schmales kortikales Feldpotential, nach Stöhr, 2005

## 5.2. Einfluss der Anzahl der Stimuli im Zug auf die Latenzen

Bei einer RWR von 0,7 und 1,0 Hz waren bei der N1-Komponente der SEP eine signifikante Latenzverlängerung bei Dreifachstimulation im Zug zu erkennen.

Besonders stark zeigt sich dies beim Vergleich zwischen kurzen (2-4ms) und langen ISI (8-10ms). Bei den frühen und späten SEP-Komponenten war solch eine Latenzverlängerung nicht zu verzeichnen. Ursächlich für diese Latenzverzögerung ist evtl. der Effekt der zeitlichen sowie räumlichen Summation. Durch wiederholte Reizung im Zug kommt zur Latenzverlängerung des N1-Komplexes, evtl. auf der Grundlage einer Verbreiterung im Rahmen temporaler Dispersion (s. Abb. 36). Alternativ könnte es sich allerdings ebenso gut um zufällig positive Effekte handeln. Für diese Annahme spricht, dass keine klare Richtung der Latenzänderungen für die N1 erkennbar ist (Abb. 29).

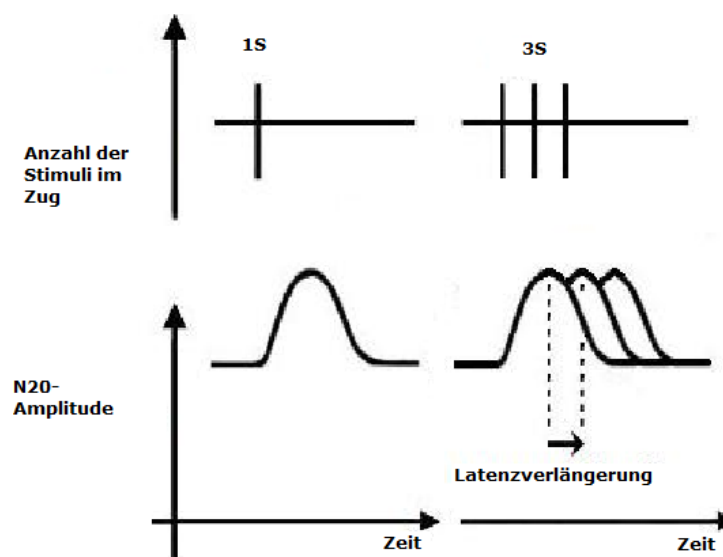


Abbildung 35: Schematische Darstellung von Summation und ihrem Einfluss auf die Latenzen. Nach Mehrfachreizung verbreitert sich der N20-Komplex im Vergleich zur Einfachreizung. Das führt zu einer Peak-Latenzverzögerung (modifiziert nach Nieder, 2005).

### 5.3. Einfluss der Interstimulusintervalle auf die SSEP

Bei Reizung mit Zugstimuli kommt es zu einer signifikanten Amplitudenzunahme aller untersuchten SEP-Komponenten im Vergleich mit Einfachstimuli (s.o.). Diese Amplitudenzunahme zeigt sich am stärksten bei kurzen ISI (2-4ms), und ist bei langen ISI (8-10ms) in geringerer Ausprägung auch zu beobachten. Dies ist am besten beim N1- und N2-Komplex zu erkennen (s. Abb. 37).

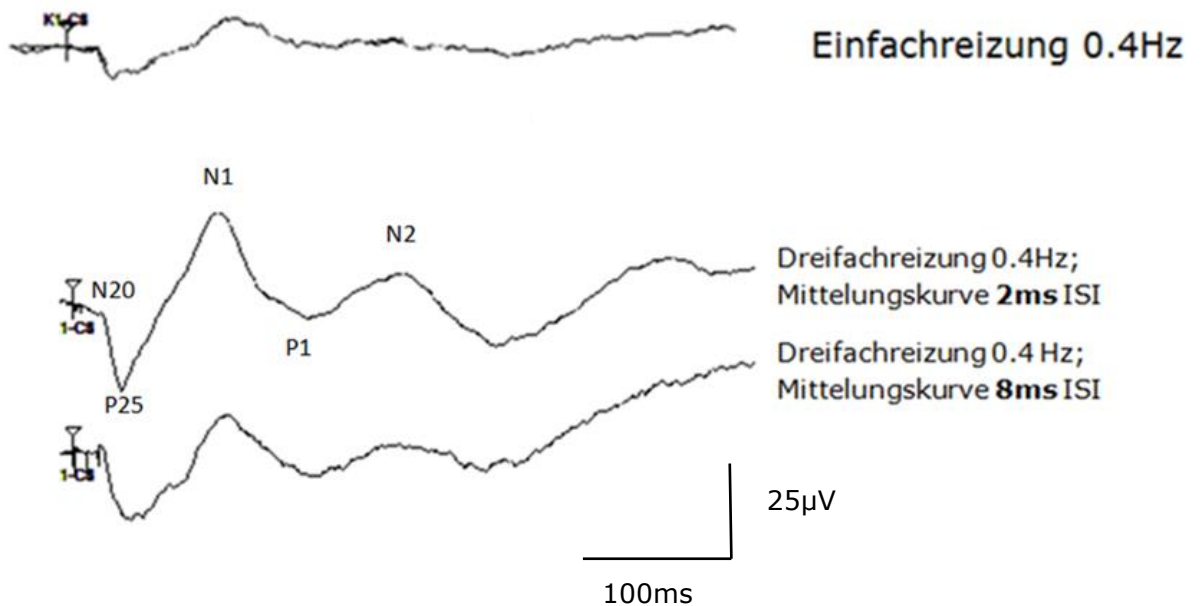


Abbildung 36: Beispielhafte Darstellung der Amplitudenzunahme bei Dreifachreizung mit kurzen ISI (stärkere Ausprägung) und langen ISI (geringere Ausprägung) im Vergleich zur Einfachreizung, außerdem ist hier gut die verstärkte temporale Dispersion der N20-Reizantwort erkennbar (muldenförmige Verbreiterung der P25). Des Weiteren ist eine Amplitudenabnahme bei Dreifachreizung bei 0,4Hz mit langen ISI (8ms) im Vergleich zur Dreifachreizung mit 0,4Hz bei kurzen ISI (2ms) zu verzeichnen.

Ursache für die signifikante Zunahme der Amplitude bei kurzen ISI (2-4ms) ist am ehesten das Phänomen der Bahnung. Katz (1985) beschreibt, dass sich aufeinanderfolgende erregende Potentiale an der postsynaptischen Membran summieren, wobei jeder Impuls eine unterschwellige Depolarisation auslöst. Diese Depolarisationen addieren sich und erreichen in der Summe das Schwellenpotential, was folglich zur Ausbildung eines Aktionspotentials führt (Katz, 1985). Allerdings trägt bei sehr kurzen ISI ( $\ll 2\text{ms}$ ) EPSP die Refraktärzeit dazu bei, dass EPSP nicht oder nicht in vollem Maße eine überschwellige Erregung herbeiführen können (vgl. Einleitung). Bei längeren ISI (8-10ms) sind die ausgelösten synaptischen Potentiale mutmaßlich bereits so stark abgefallen, dass die Summe der unterschwelligen EPSP nur mehr in einem geringen Teil der Zielzellen das Schwellenpotential erreicht. Infolgedessen bilden sich weniger bzw. keine Aktionspotentiale mehr aus und es kommt somit zu einer Abnahme der Amplitude. Dies kann am besten beim N1- sowie N2-Komplex mit einer RWR von 0,4 Hz bei Dreifachstimulation beobachtet werden (s. Abb.6; Abb. 37; Abb. 38).

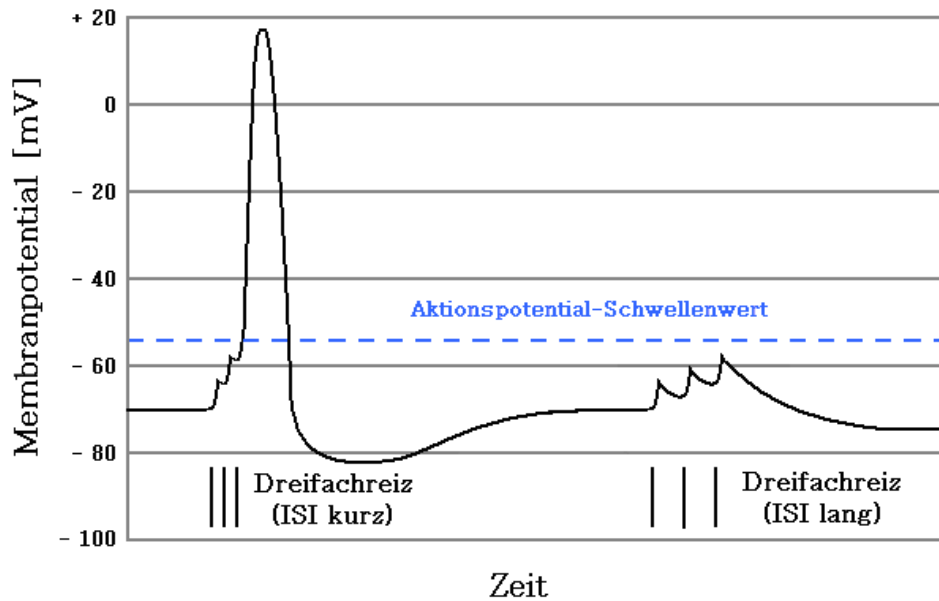


Abbildung 37: Einfluss der ISI auf die SSEP: Nach Dreifachreizung im Zug mit kurzen ISI (2-4ms) kommt es zu starker temporaler Summation der EPSP, das Schwellenpotential wird erreicht und es bildet sich ein Aktionspotential aus (links). Bei langen ISI (8-10ms) wird das Schwellenpotential seltener erreicht (rechts). Nach Kohlmeier, 2010.

Wenn dieser Gedanke richtig ist, sollte das Amplitudenverhalten der späten SSEP-Komponenten bei unterschiedlichen ISI Rückschlüsse auf die Charakteristika der beteiligten synaptischen Potentiale zulassen. Da bei einem ISI von 10ms annähernd die Ausgangsamplitude bei Einfachreiz erreicht wurde, sollte die Zeitkonstante für das Abklingen des beteiligten EPSP im somatosensiblen System unter 10ms liegen.

#### 5.4. Einfluss der Habituation auf die Messergebnisse

Habituation, Sensitivierung und klassische Konditionierung beschreiben drei verschiedenen Formen des Lernens.

Gewöhnt sich ein Organismus an einen wiederholt dargebotenen Reiz und schwächt die Reizantwort auf dem Weg über hemmende Interneurone ab, dann handelt es sich um Habituation. Bei Sensitivierung wird hingegen beobachtet, dass ein Reiz eine stärkere Reaktion als der vorausgehende zur Folge hat. Folgt ein unangenehmer Reiz wiederholt einem neutralen, so kommt es zur Verknüpfung beider und bei erneuter Darbietung des neutralen Reizes ist die Reaktion des Organismus ähnlich der auf den unangenehmen Reiz. Dieses Phänomen wird als klassische Konditionierung bezeichnet (Kandel, 2001).

Habituation wird als die einfachste Form des impliziten Lernens aufgefasst und beschreibt die Abnahme der Stärke der Reaktion auf einen wiederholt dargebotenen

Reiz (reizspezifische Reaktionsabschwächung). Verbunden ist Habituation mit einer Unterdrückung der synaptischen Signalübertragung (Kandel et al., 1996). Bei akustisch evozierten Potentialen mittlerer und langer Latenz ist Habituation ein wesentliches Merkmal (Loginov et al., 1986). Dieses gut bekannte Phänomen ist insbesondere bei Schreck- sowie Fremdre reflexen genauer erforscht worden (Leaton und Supple, 1986; Ornitz und Guthrie, 1989; Satomi et al., 1993; Weber et al., 2002). Charakteristisch ist dabei, dass Habituationseffekte bei höheren RWR früher eintreten (Boelhouwer und Brunia, 1979).

Man unterscheidet zwischen Kurzzeithabituation, die Sekunden bis maximal einige Minuten andauern kann und Langzeithabituation, die mehrere Wochen bestehen bleibt (Kandel et al., 1996).

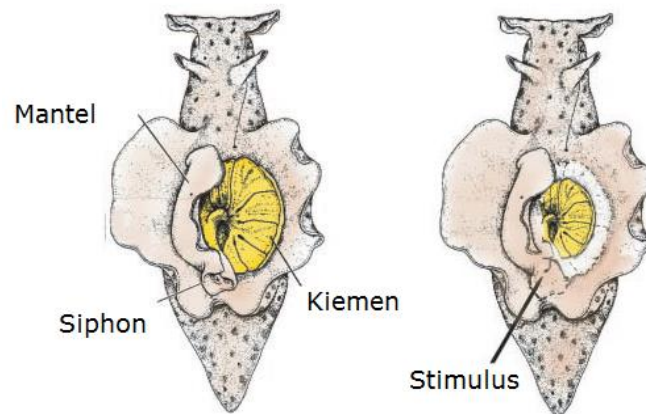
Habituation somatosensibel evozierter Potentiale nach Mehrfachstimulation im Zug, bei variierender RWR wurde sowohl von Wang (2007), als auch von Kohlmeyer (2010) beschrieben. Wang (2007) untersuchte elektrisch evozierte Potentiale nach Reizung des N. radialis superficialis durch Mehrfachstimulation im Zug, bei unterschiedlichen RWR und – anders als in der vorliegenden Arbeit – bei gleichbleibenden ISI. Kohlmeyer (2010) betrachtete sensibel evozierte Potentiale bei unterschiedlichen RWR (0,4, 0,7 und 1,0 Hz) und variierenden ISI (2ms; 2,5ms; 3ms; 4ms; 5ms; 6ms; 8ms und 10ms) nach elektrischer Reizung des N. suralis am Bein – und nicht wie in der vorliegenden Untersuchung nach Stimulation des N. radialis superfizialis am Arm.

In der vorliegenden Arbeit wurden somatosensibel evozierte Potentiale bei unterschiedlichen RWR von 1,0, 0,7 sowie 0,4 Hz und unter Variation der ISI von 2-10ms nach elektrischer Stimulation des N. radialis superficialis gemessen. Wie auch bei Wang (2007) und Kohlmeyer (2010) ist ein deutlicher Habituationseffekt erkennbar. Eine Reduktion der Amplitude des N1- und des N2-Komplexes ist bei einer RWR von 1 Hz gegenüber 0,4 Hz zu verzeichnen, deutlicher jedoch bei 0,7 Hz RWR im Vergleich zu 0,4 Hz RWR (s. Abb. 26; Abb. 28; Abb. 30). Besonders ausgeprägt ist dieser Habituationseffekt nach Dreifachstimulation im Zug bei einer RWR von 0,7 Hz (s. Abb. 26; Abb. 28; Abb. 30).

Habituations- und Sensitivierungsverhalten wurden bei der Meeresschnecke *Aplysia californica* (kalifornischer Seehase) genauer untersucht und gelten als grundsätzlich verstanden (Byrne, 1980; Carew et al., 1981): Nach Reizung der Atemröhre, des sogenannten Siphons, kommt es bei *Aplysia* zur Kiemenretraktion (s. Abb. 38). Eine wiederholte, rasch aufeinanderfolgende Stimulation des Siphons hat eine Abschwächung des Reflexes zur Folge (s. Abb. 39). Durch die repetitive Reizung wird an der präsynaptischen Membran eine kleinere Menge des Neurotransmitters



Glutamat ausgeschüttet (Kandel et al., 1996). Das erklärt die in der Folge stattfindende Abschwächung der Reizweiterleitung. Durch die Hemmung durch Interneurone wird somit das Ruhepotential negativer, was zur Folge hat, dass das Schwellenpotential zur Auslösung eines Aktionspotentials schwieriger erreicht werden kann (s. Abb. 40).



*Abbildung 38: Blick auf die Meeresschnecke Aplysia von dorsal: Die Kiemen, das Siphon und der Mantel sind erkennbar. Eine leichte Berührung des Siphons führt zur Retraktion der Kiemen. Wiederholt dargebotene Stimuli führen zur Abschwächung der Reaktion, was als Habituation bezeichnet wird; nach Kandel, 2001*

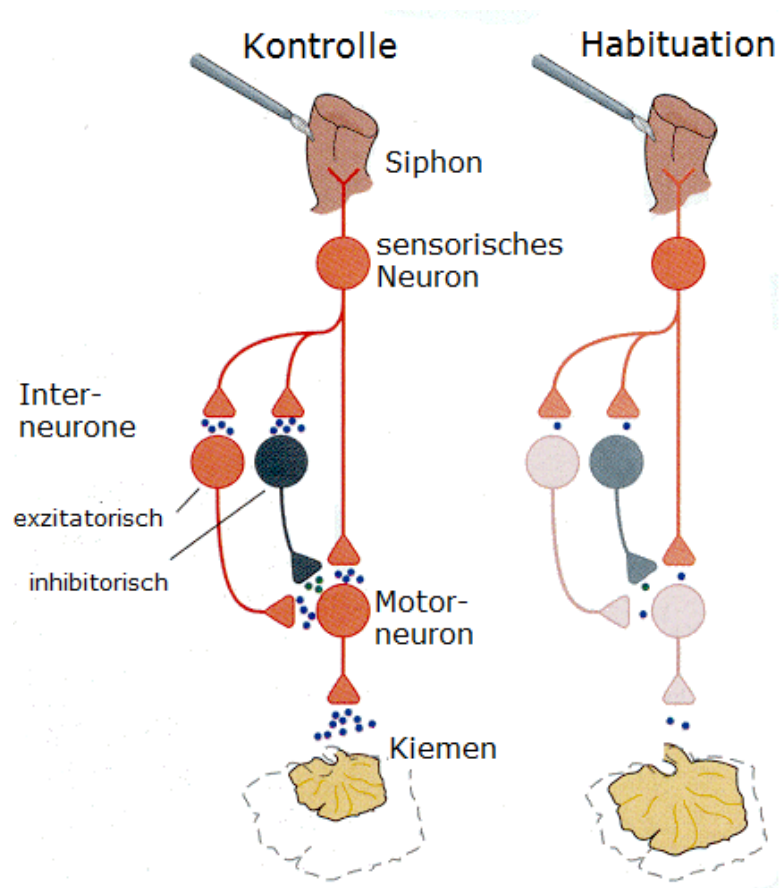


Abbildung 39: schematische Darstellung von Habituation bei *Aplysia californica*; Eine leichte Berührung des Siphons führt zur Retraktion der Kiemen. Wiederholt dargebotene Stimuli führen zur Abschwächung der Reaktion, was als Habituation bezeichnet wird; nach Kandel, 2000

Wird der Schwanz (tail) der Meeresschnecke nun aber mehrfach elektrisch gereizt, so kommt es zur Verstärkung des Kiemenrückzugreflexes, was als Sensitivierung bezeichnet wird (Kandel, 2001). Auch klassische Konditionierung kann bei *Aplysia* beobachtet werden, wenn einem harmlosen Reiz ein elektrischer Reiz folgt.

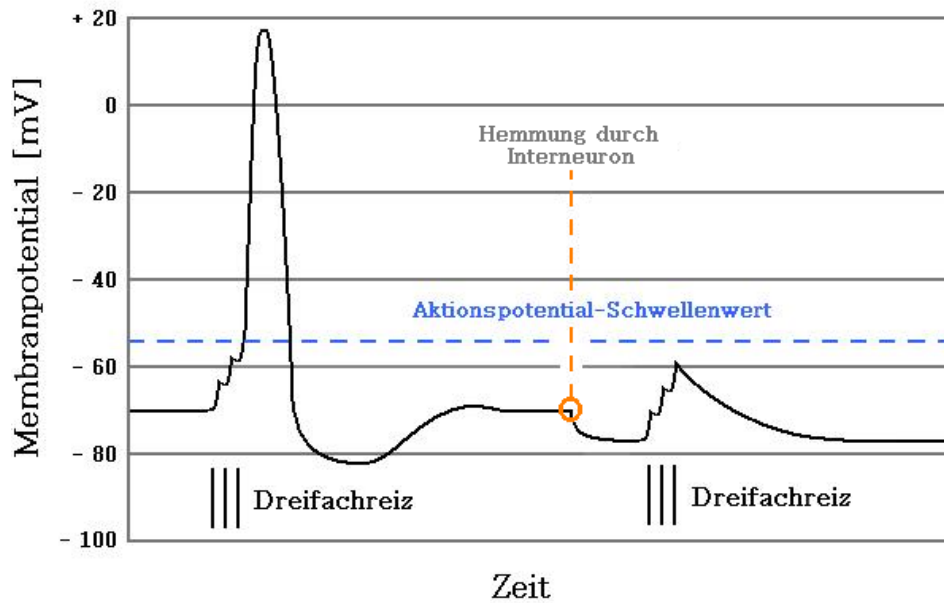


Abbildung 40: Herabsetzung des Ruhemembranpotentials durch Hemmung durch Interneurone bei Habituation, modifiziert nach Kohlmeier, 2010.

Bei der kalifornischen Meeresschnecke führt schon ein einziger Trainingsdurchgang aus 10 Reizungen zu einer für mehrere Minuten andauernden Kurzzeithabituation. Werden solche Trainingseinheiten dem Versuchstier über einen längeren Zeitraum dargeboten, so führt dies zu einer Langzeithabituation, die über einige Wochen bestehen bleibt (Kandel et al, 1996). Es wird angenommen, dass bei Kurzzeithabituation für einige Minuten die synaptische Übertragung durch vermehrte Transmitterausschüttung verbessert wird, ohne die Synapsen strukturell zu verändern. Es wird mehr Serotonin ausgeschüttet, was zur erhöhten cAMP-Konzentration führt, was wiederum zur Aktivierung der cAMP-abhängigen Proteinkinase A (PKA) führt. Die PKA führt über Aktivierung von Katalysatoren zu einer erhöhten Transmitterausschüttung in den synaptischen Spalt. Bei Kurzzeithabituation werden also lediglich schon vorhandene Proteine modifiziert, aber es findet keine neue Proteinbiosynthese statt. Bei Langzeithabituation hingegen führt wiederholte Aktivierung der PKA ihrerseits zur Aktivierung der mitogen-activated Proteinkinase (MAPK), was zur Translokation der Kinase in den Nucleus, Transkription und Aktivierung einer verstärkten Proteinbiosynthese führt (Kandel, 2001, s. auch Abb. 41 und 42). Bei Langzeithabituation finden folgende strukturelle Änderungen der Synapsen statt: Aktivierung von Genexpression, neue Proteinbiosynthese und Formation neuer Synapsen.

Zum einen werden die Synapsen größer und bieten somit mehr Kontaktfläche, zum anderen steigt die Anzahl von Synapsen. Um die Anzahl der Synapsen steigern zu

können, müssen bestimmte Strukturgene eingeschaltet bzw. inhibiert werden. Außerdem muss eine entsprechend verstärkte Biosynthese der Proteine aufrechterhalten werden. Diese strukturellen Veränderungen finden aber lediglich an den erregten Synapsen statt (Kandel 2001).

In der vorliegenden Arbeit spielt die hier beschriebene Sensitivierung im Kandel'schen Sinne eher keine Rolle. Es tritt lediglich temporale Summation im Katz'schen Sinn auf (s. Kapitel 1.3). Die in dieser Arbeit gemachten Beobachtungen lassen sich mit elementaren Rechengvorgängen an Neuronen verstehen, setzen aber nicht zwingend Rezeptorveränderungen oder Proteinbiosynthese voraus.

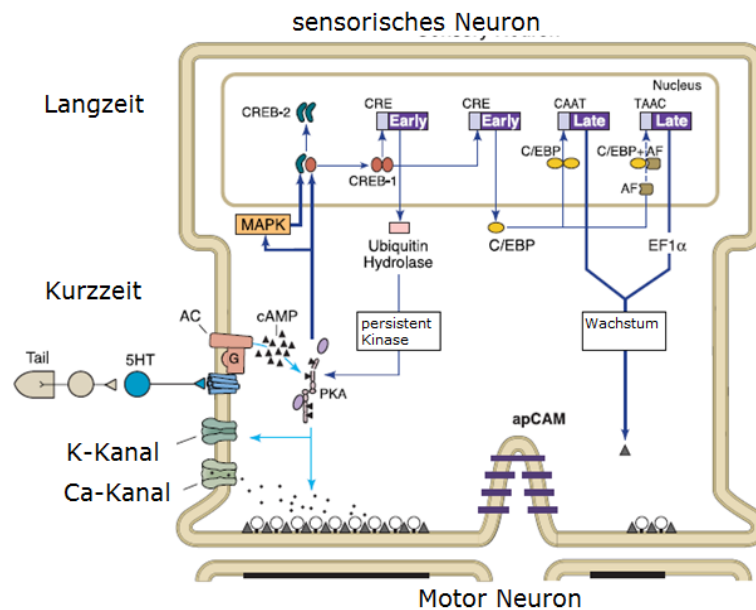


Abbildung 41: schematische Darstellung der Prozesse bei Kurzzeit- und Langzeithabituation/Sensitivierung beim Kiemenrückzugsreflex in *Aplysia*. Bei Kurzzeitsensitivierung (Dauer einige Minuten bis Stunden) hat ein einziger elektrischer Reiz am Schwanz (tail) eine vorübergehende erhöhte Serotoninausschüttung zur Folge, was wiederum zu Modifikation von schon existierenden Proteinen führt. Serotonin aktiviert die Adenylatzyklase, die aus ATP den second messenger cAMP macht, cAMP aktiviert die Proteinkinase PKA, diese bindet an Untereinheiten, diese können die Transmitterausschüttung erhöhen. Bei Langzeitsensitivierung führen wiederholte Stimuli zu einem für einige Minuten erhöhten cAMP-Spiegel, dadurch können die katalytischen Untereinheiten in den Nucleus gelangen und rekrutieren die mitogen-aktiviert protein kinase (MAPK). Im Nucleus aktivieren PKA und MAPK das cAMP response element-binding protein (CREB-Protein). CREB aktiviert einige Gene und führt zum Wachstum neuer Synapsen. Nach Kandel (2001)

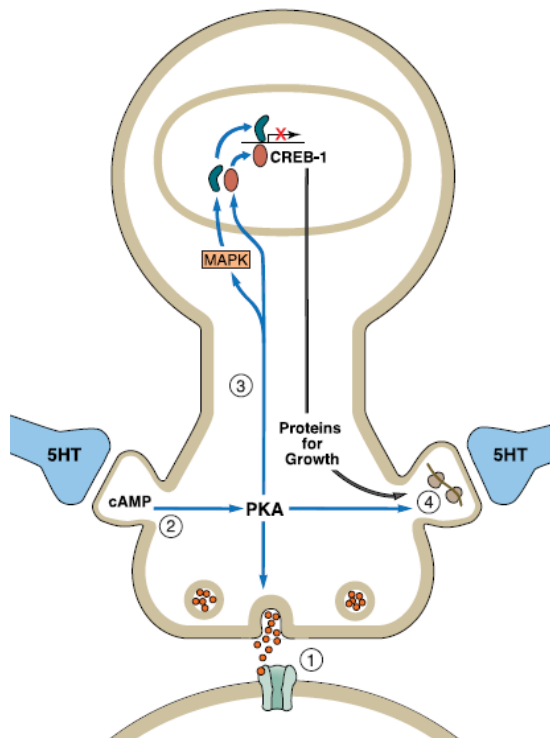


Abbildung 42: Schematische Darstellung der Konsequenzen der erhöhten Transmitterausschüttung: 1. Aktivierung von Ionenkanälen: führt zur Habituation/Sensitivierung für einige Millisekunden. 2. Aktivierung von transmembranen Rezeptoren und von second messengern und der Proteinkinase: führt zur Habituation/Sensitivierung für einige Minuten. 3. Wiederholte Aktivierung der Transmembranrezeptoren führt zur Translokation der Kinase in den Nucleus und zur Aktivierung der Transkription, was eine persistierende synaptische Aktivität zur Folge hat. 4. Transmitter aktivieren die lokale Proteinbiosynthese um die synapsen-spezifische Habituation/Sensitivierung zu stabilisieren; nach Kandel (2001).

## 5.5. Spinale und kortikale Inhibition

Um einen guten Informationsfluss im ZNS zu gewährleisten, werden Reize im neuronalen Netzwerk miteinander verrechnet. Auf synaptischer Ebene geschieht das durch Summation von EPSP und IPSP. Außerdem werden zentrale Neurone durch den Effekt der Divergenz und Konvergenz beeinflusst. Divergenz bedeutet, dass Informationen von einem Neuron auf zahlreiche weitere Neurone verteilt werden. Konvergenz hingegen beschreibt den Prozess, dass ein einzelnes Neuron Informationen von einer Vielzahl anderer Neurone erhält (Klinke et al., 2010). Dieses neuronale Netzwerk unterliegt u.a. der Modulation durch Interneurone. Ein wichtiger Regulationsmechanismus ist der Effekt der Hemmung. Dabei werden Vorwärts-, Rückwärts- und laterale Hemmung unterschieden (Klinke et al., 2010). Hemmt ein Neuron ihm nachgeschaltete Zellen, ohne selbst von ihnen abhängig zu sein, so handelt es sich um Vorwärtshemmung. Bei der Rückwärtshemmung

inhibiert sich dahingegen ein erregtes Neuron selbst über Interneurone (Klinke et al., 2010). Das wohl bekannteste Beispiel für Rückwärtshemmung ist die regrediente Signalhemmung an den Renshaw-Zellen des Rückenmarks (Bui et al., 2005). Laterale Hemmung führt durch negative Rückkopplung zu einer Kontrastverschärfung (Schmidt, 2001). Diese Effekte sind sowohl für die synaptische Stabilität, als auch für die Verarbeitung der eingehenden Informationen (shaping and modelling) wichtig. Inwiefern die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie von diesen Mechanismen beeinflusst worden sind, lässt sich nicht genau beurteilen, allerdings ist die erkennbare Abnahme der SEP-Amplituden am ehesten auf Rückwärtshemmung zurückzuführen.

Bei akustisch evozierten Potentialen mittlerer und langer Latenz ist Habituation ein wesentliches Merkmal (Loginov et al., 1986) (s. auch 5.4 Einfluss der Habituation auf die Messergebnisse).

## **5.6. Bedeutung der vorliegenden Ergebnisse**

Die Arbeiten von Wang (2007) und Kohlmeyer (2010) zeigen, dass sich SEP durch Zugreize bahnen lassen. In der vorliegenden Arbeit wurde gefunden, dass diese Bahnung auch bei frühen SEP-Komponenten auftreten kann. Dies war in der Untersuchung von Kohlmeyer am Bein nicht beobachtet worden. In der Arbeit von Wang am Arm trat Bahnung ebenfalls bei den frühen sowie auch bei den mittleren und späten SEP-Komponenten auf. Insofern könnte sich das Verhalten der frühen SEP-Komponenten an Arm und Bein unterscheiden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit für die späten SEP (N1, N2) bestätigen die von Wang (2007) präsentierten Ergebnisse zum Bahnungs- und Habitationsverhalten der SEP nach Stimulation des N. radialis superfizialis. Darüber hinaus wurden in der hier vorgelegten Arbeit erstmals Daten zum Einfluss des Interstimulusintervalls innerhalb von Zugreizen auf die SEP nach Stimulation des N. radialis superfizialis am Arm vorgelegt. Während die in der vorliegenden Arbeit untersuchten SEP-Komponenten gut mit denen von Wang (2007) nach Stimulation desselben Nervs erhaltenen Ergebnisse übereinstimmen, bestehen Unterschiede gegenüber dem SEP-Muster nach Stimulation des N. suralis am Bein (Kohlmeyer, 2010). Gemeinsam ist den SEP-Mustern an Bein und Arm, dass es zu einer signifikanten Amplitudenzunahme bei Dreifachreizung im Zug im Vergleich zu Einfachreizung kommt. Die Latenzen bleiben bei allen SEP-Komponenten sowohl nach Bein- als auch Armnervenstimulation fast unberührt. Ferner zeigt sich sowohl in der vorliegenden Arbeit, als auch bei Kohlmeyer, dass es bei langen im Vergleich

zu kurzen ISI zu einer teilweise sogar signifikanten Abnahme der Amplitude kommt, und zwar bei allen SEP-Komponenten (s.u.).

Bei der P40 Komponente am Bein zeigen sich weder Unterschiede in der Ausprägung der Amplituden noch der Latenzen. Bei der N20-Komponente am Arm jedoch ist eine signifikante Amplitudenzunahme bei allen RWR, v.a. aber bei einer RWR von 0,4 Hz zu erkennen. Die deutlichste Amplitudenzunahme ist sowohl nach Arm- als auch nach Beinnervenstimulation beim N1-Komplex mit einer RWR von 0,4 Hz zu beobachten. Wird der N2-Komplex betrachtet, so ist eine signifikante Zunahme der Amplitude nach Armnervenstimulation bei einer RWR von 1 und 0,4 Hz erkennbar. Nach Beinnervenstimulation war solch eine Veränderung des N2a-Komplexes bei einer RWR von 0,4 und 0,7 Hz und des N2b-Komplexes bei einer RWR von 0,4 Hz zu beobachten (Kohlmeyer, 2010). Nach Beinnervenstimulation fällt auf, dass bei steigender Frequenz der RWR eine signifikante Amplitudenabnahme als Ausdruck von Habituation zu verzeichnen ist. Die grundsätzliche Übereinstimmung der 3 Arbeiten zum Bahnungs- und Habitationsverhalten der späten SEP-Komponenten belegt, dass sich die zugrunde liegenden neuronalen Mechanismen zwischen denen für den Arm und das Bein nicht prinzipiell zu unterscheiden scheinen.

Die oben beschriebene relative Abnahme der Bahnung bei längeren ISI lässt evtl. auf das Abklingverhalten synaptischer Potentiale schließen. Dieses Abklingverhalten hängt von der Membranfläche und somit von der Membrankapazität ab, über die sich das Potential verteilen kann. Daher klingen synaptische Potentiale an großen Neuronen (z.B. Pyramidenzellen) rascher ab als z.B. an kleinen Interneuronen (Henneman et al, 1965).

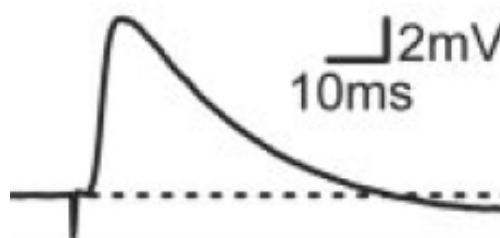


Abb. 43: Die Abb. zeigt synaptische Potentiale einer Nervenzelle im Thalamus der Ratte. Das Abklingverhalten ist klar erkennbar. Nach Birtoli 2004.

## 5.7. Ausblick

Habituation geht auf Hemmung durch Interneurone zurück. Deren hemmender Einfluss lässt mit zunehmendem zeitlichen Abstand zum Reiz nach, und zwar einem exponentiellen Abfall folgend (siehe Abb. 43). Dementsprechend wird ein auf den ersten Reiz folgender, zweiter Reiz mit zunehmendem zeitlichen Abstand eine Reizantwort mit größer werdender Amplitude aufweisen. Bei systematischer Untersuchung der Reizantworten auf einen zweiten Reiz kann man also eine Erholungsfunktion erwarten, die eine Aussage zum Ausmaß der noch einwirkenden Hemmung zulässt. Im weitesten Sinne wird diese Erholungsfunktion mit dem Ausmaß an synaptischer Hemmung übereinstimmen und somit Rückschlüsse über die Zeitkonstanten der IPSP von beteiligten hemmenden Interneuronen zulassen. Tatsächlich wird eine solche Erholung von Habituation derzeit in einer parallel durchgeführten und noch nicht abgeschlossenen Dissertation am Beispiel der späten SEP-Komponenten nach Stimulation des N. suralis untersucht (Gmeiner, 2013).

Wenn gleichzeitig das Bahnungsverhalten mit Zugreizen untersucht wird, so wirkt die Summation von EPSP dem hemmenden Einfluss von Interneuronen über deren IPSP entgegen. Über die mit Einzelreizen und Zugreizen erhältlichen Kurven könnte daher evtl. unter vereinfachenden Annahmen eine Information über die beteiligten EPSP- bzw. IPSP Zeitkonstanten gewonnen werden. Natürlich wären diese Informationen als Summeneffekte zu betrachten, weil ja eine Reihe von Neuronen mit evtl. unterschiedlichen Abklingzeitkonstanten synaptischer Potentiale beteiligt ist.

Alle bisher vorliegenden Daten wurden an gesunden Probanden erhoben. Es liegen noch keine Arbeiten zu späten somatosensibel evozierten Potentialen bei Patienten mit Erkrankungen des Nervensystems vor. Daher ergibt sich ein potentiell breites Feld an Untersuchungsmöglichkeiten zum Bahnungs- und Habitationsverhalten später SEP-Komponenten. Z.B. könnte es bei sog. Ionenkanalerkrankungen zu einer Veränderung der Abklingzeitkonstanten synaptischer Potentiale kommen, die sich mittels Bahnungs- und Habitationsverhalten untersuchen ließen. Zu diesen Erkrankungen zählen die sog. myotonen Erkrankungen und evtl. auch manche Formen primär generalisierter Epilepsien (Lehmann-Horn et al, 2000).

Ferner ist es gut bekannt, dass das Habitationsverhalten bei den fazialen Primitivreflexen im Rahmen neurodegenerativer Krankheiten schwächer wird. Es liegt daher nahe, das Habitationsverhalten neurodegenerativer Krankheiten mittels



später SEP zu untersuchen. Zu den neurodegenerativen Krankheiten zählen u.a. M. Alzheimer, M. Parkinson und die amyotrophische Lateralsklerose (ALS).

## **6. Zusammenfassung**

Somatosensibel evozierte Potentiale (SEP) lassen sich nach sensiblen Reizen in der Peripherie als Potentiale über der Kopfhaut ableiten. Nach ihrem zeitlichen Auftreten werden frühe (N20-Komplex), mittlere und späte (N1, N2) SEP unterschieden. Sie unterliegen z.T. deutlichen interindividuellen Unterschieden in ihrer Ausprägung.

In der hier vorliegenden Arbeit wurden SEP nach Armnervenstimulation durch Einzel- und Dreifach-Stimuli im Zug genauer betrachtet. Es wurde dabei bei Dreifachreizung mit unterschiedlichen Reizwiederholungsraten von 1 Hz; 0,7 Hz sowie 0,4 Hz und verschiedenen Interstimulusintervallen (ISI) innerhalb des Zugs von 2ms bis hin zu 10ms getestet. Besonderes Augenmerk wurde bei der Auswertung der Ergebnisse auf die späten SEP-Komponenten (N1, N2) gelegt.

In der vorliegenden Untersuchung wurde gezeigt, dass die Amplitude aller untersuchten SEP-Komponenten durch Mehrfachstimuli im Zug signifikant verstärkt wird, was am ehesten auf zeitliche Summation exzitatorischer synaptischer Potentiale zurückzuführen ist. Diese Befunde bestätigen zuvor gewonnene Ergebnisse (Wang, 2007; Kohlmeyer, 2010) und lassen sich am ehesten mit dem Effekt der zeitlichen Summation begründen.

Bei rascheren RWR von 1 Hz kam es im Vergleich zu langsamerer RWR von 0,4 Hz zu einer deutlichen Abnahme der SEP-Amplituden (N20, N1, N2). Dieses Phänomen ist auf Habituationseffekte zurückzuführen und wurde ebenfalls bereits in vorangegangenen Studien beschrieben (Wang, 2007; Kohlmeyer 2010).

Außerdem sind Unterschiede sowohl in Konfiguration als auch in den Amplituden der SEP erkennbar, wenn das ISI variiert wurde. Dabei werden deutlich höhere Amplituden bei kurzen ISI (2-4ms) als bei längeren ISI (8-10ms) erreicht. Ursache dafür ist am wahrscheinlichsten das Phänomen der Bahnung i.S. der temporalen Summation synaptischer Potentiale. Dem exponentiellen Abfall exzitatorischer synaptischer Potentiale entsprechend ist die Summation bei kurzen ISI ausgeprägter als bei längeren ISI. Dieser Einfluss ist bei niedriger RWR deutlicher ausgeprägt, also wenn Habituationseffekte weniger wirksam sind.

## 7. Verzeichnisse und Anhang:

### 7.1. Literaturverzeichnis:

**Adams H.P., Kunz S.** (1996) Inter- and intraindividual variability of posterior tibial nerve somatosensory evoked potentials in comatose patients. *J Clin Neurophysiol*, 13, pp. 84-92

**Allison T.** (1961) Recovery functions of somatosensory evoked responses in man. *EEG Clin Neurophysiol*, 14, pp. 331-343

**Allison T., Wood C.C., Goff W.R.** (1983) Brain stem auditory, pattern-reversal visual, and short-latency somatosensory evoked potentials: Latencies in relation to sex, age, and body and brain size, Yale University of medicine, New Haven, U.S.A., pp. 619-636

**Birtoli B., Ulrich D.** (2004) Firing Mode-Dependant Synaptic Plasticity in Rat neocortical Pyramidal Neurons. *The J Neurosci*, 24, pp. 4935-4940 EPSP Abb. 1-1

**Boelhouwer A.J., Brunia C.H.** (1979) Effects of stimulus frequency on the blink reflex during rest and a task. *EEG Clin Neurophysiol*, 47, pp. 711-716

**Bui T.V., Dewey D.E., Fyffe R.E.W., Rose P.K.** (2005) Comparison of the inhibition of Renshaw cells during subthreshold and suprathreshold conditions using anatomically and physiologically realistic models. *J Neurophysiol*, 94, pp. 1688-1698

**Byrne J.H.** (1980) Identification of neurons contributing to presynaptic inhibition in *Aplysia californica*. *Brain Res*, 199, pp. 235-9

**Carew T.J., Walters E.T., Kandel E.R.** (1981) Classical conditioning in a simple withdrawal reflex in *Aplysia californica*. *The J Neurosci*, 12, pp. 1426-1437

**Cracco R.Q., Bickford R.G.** (1968) Somatomotor and somatosensory evoked responses. Median nerve stimulation in man. *Arch Neurol*, 18, pp. 52-68

**De Bruin J.P., Feenstra M.G., Broersen L.M., Van Leeuwen M., Arens C., De Vries S., Joosten R.N.** (2000) Role of the prefrontal cortex of the rat in learning and decision making: effects of transient inactivation. *Prog Brain Res*, 126, pp. 103-113

**Delank H.-W., Gehlen W.** (2006) *Neurologie* Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 11. Auflage, pp. 69-78

**Gmeiner, K. S.** (2013) Somatosensibel evozierte Potentiale am Menschen nach elektrischer Reizung des Nervus suralis: Erholungsverlauf der durch einen vorausgehenden Einzel- bzw. Zug-Stimulus supprimierten späten Komponenten, Halle (Saale), Martin-Luther-Universität Halle/Wittenberg, Med. Fak., Diss., 47 Seiten (in Vorbereitung)

- Goff W.R., Shaywitz B.A., Goff G.D., Reisenauer M.A., Jasiorowski J.G., Venes J.L., Rothenstein P.T.** (1983) Somatic evoked potential evaluation of cerebral status in Reye syndrome. *EEG Clin Neurophysiol*, 55, pp. 388-98
- Golenhofen K.** (2006) *Basislehrbuch Physiologie, Lehrbuch, Kompendium, Fragen und Antworten.* Elsevier GmbH, München, pp. 36-58
- Henneman E., Somjen G., Carpenter Do.** (1965) Functional significance of cell size in spinal motoneurons. *J Neurophysiol*, 28, pp. 560-580
- Hielscher H., Jörg J.** (Hrsg.) (1997) *Evozierte Potentiale in Klinik und Praxis: eine Einführung in VEP, SEP, AEP, MEP, P300 und PAP; 4., überarb. Aufl., Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Kapitel 7, pp. 145ff.*
- Jones D.G., Brearley R.F.** (1973) An analysis of some aspects of synaptosomal ultrastructure by the use of serial sections. *Z Zellforsch Mikrosk Anat*, 140, pp. 481-496
- Jones E.G., Leavitt R.Y.** (1973) Demonstration of thalamo-cortical connectivity in the cat somato-sensory system by retrograde axonal transport of horseradish peroxidase. *Brain Res*, 63, pp. 414-418
- Jones E.G., Powell T.P.** (1969a) Connexions of the somatic sensory cortex of the rhesus monkey. I. Ipsilateral cortical connexions. *Brain*, 92, pp. 477-502
- Jones E.G., Powell T.P.** (1969b) Connexions of the somatic sensory cortex of the rhesus monkey. II. Contralateral cortical connexions. *Brain*, 92, pp. 717-730
- Kandel E.R.** (2001) The Molecular Biology of Memory Storage: A Dialogue Between Genes and Synapses. *Science*, 294, pp. 1030-1038
- Kandel E.R., Schwartz J.H., Jessell T.M.** (2000) *Principles of Neural Science,* New York: McGraw-Hill
- Kandel E.R., Schwartz J.H., Jessell T.M. (Hrsg.)** (1996) *Neurowissenschaften: eine Einführung, Spektrum Akademischer Verlag GmbH Heidelberg, Kapitel 35 und 36, S. 668 ff.*
- Katz B.** (1985) *Nerv, Muskel und Synapse, Einführung in die Elektrophysiologie, 4. Unveränderte Aufl., Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York*
- 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, pp. 3771-3786
- Klinke R., Pape H.-C., Kurtz A., Silbernagl S.** (Hrsg.) (2010) *Physiologie, 6. Auflage. Thieme Verlag Stuttgart, New York, Kapitel 3, pp. 60 ff., Kapitel 17, pp. 624 ff.*
- Kohlmeyer J.C.** (2010) 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., 79 Seiten

**Krzovska M.** (2009) Basics Neurologie, 2. Auflage, Elsevier GmbH, Urban und Fischer Verlag, München, pp. 42-44

**Leaton R.N., Supple W.F. Jr.** (1986) Cerebellar vermis: essential for long-term habituation of the acoustic startle response. *Science*, 232, pp. 513-515

**Lehmann-Horn F., Lerche H., Mitrovic N., Jurkat-Rott K.,** (2000) Ionenkanalerkrankungen- allgemeine Charakteristika und Pathomechanismen; *Dt Ärztebl*; 97, pp. A-1826-1831; [Heft 26]

**Loginov V.V., Leshchinskaya I. P., Latash L.P.** (1986) EEG of the interstimulus intervals during habituation of auditory evoked potentials in depressive moods, translated from *Zhurnal Vysshei Nervnoi Deyatel'nosti imeni I. P. Pavlova*, 37, pp. 866-874

**Masuhr K.F., Neumann M.** (2007) Duale Reihe Neurologie, 6. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, pp. 127-132; pp. 133-134

**Nieder C.** (2005) Summations- und Habitationsverhalten elektrisch ausgelöster Langer Latenz Reflexe der menschlichen Hand- und Oberarmmuskulatur, Halle (Saale), Martin-Luther-Universität Halle/Wittenberg, Med. Fak., Diss., 84 Seiten

**Ornitz E.M., Guthrie D.** (1989) Long-term habituation and sensitization of the acoustic startle response in the normal adult human, *Psychophysiology*, 26, pp. 166-173

**Pandya D.N., Kuypers H.G.** (1969) Cortico-cortical connections in the rhesus monkey. *Brain Res*, 13, pp. 13-36

**Peyron R., Garcia-Larrea L., Gregoire M.C., Convers P., Richard A., Lavenne F., Barral F.G., 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, pp. 77-87

**Ploner M., Pollok B., Schnitzler A.** (2004) Pain facilitates tactile processing in human somatosensory cortices. *J Neurophysiol*, 92, pp. 1825-1829

**Ploner M., Schmitz F., Freund H.J., Schnitzler A.** (2000) Differential organization of touch and pain in human primary somatosensory cortex. *J Neurophysiol*, 83, pp. 1770-1776

**Rosler F.** (2005) From single-channel recordings to brain-mapping devices: the impact of electroencephalography on experimental psychology. *Hist Psychol*, 8, pp. 95-117

- Satomi K., Horai T., Hirakawa S.** (1993) Electrophysiological study of superficial abdominal reflexes in normal men. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 89, pp. 113-119
- Schmidt R.F., Schaible H.-G.** (Hrsg.) (2006) *Neuro- und Sinnesphysiologie*, 5. Auflage, Springer Berlin Heidelberg New York, pp.2-64
- Schmidt R.F.** (2001) *Physiologie kompakt*, 4. Aufl. Springer Berlin Heidelberg New York, S. 14-36, pp. 90ff.
- Schmidt R.F., Lang F., Heckmann M.** (Hrsg.) (2010) *Physiologie des Menschen* 31. Aufl. Springer Medizin Verlag Heidelberg, pp. 64-97, pp. 163-176
- Schnitzler A., Ploner M.** (2000) Neurophysiology and functional neuroanatomy of pain perception. *J Clin Neurophysiol*, 17, pp. 592-603
- Silbernagl S., Despopoulos A.** (2007) *Taschenatlas Physiologie*, 7. Aufl., Georg Thieme Verlag Stuttgart, pp. 42-56
- Stecker M.M., Kent G., Escherich A., Patterson T., Cheung A.T.** (2002) Anesthesia and temperature effects on somatosensory evoked potentials produced by train stimuli, *Int J Neurosci*, 112, pp. 349-369
- Stöhr M., Dichgans J., Buettner U.W., Hess C.W.** (2005) *Evozierte Potentiale, SEP-VEP-AEP-EKP-MEP*, 4. Aufl. Springer Heidelberg, pp. 2-85
- Stöhr M., Dichgans J., Diener H.C., Buettner U.W.** (1989) *Evozierte Potentiale, SEP-VEP-AEP-EKP-MEP*, 2. Aufl. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, pp. 83ff.
- Trepel M.** (1999) *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*, 2. Aufl. Elsevier GmbH, Urban und Fischer Verlag München Jena
- Treede R.D., Kenshalo D.R., Gracely R.H., Jones A.K.** (1999) The cortical representation of pain. *Pain*, 79, pp. 105-111
- Vogel P.** (2006) *Kursbuch klinische Neurologie, EMG-ENG-Evozierte Potentiale*, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, pp. 107-111
- Wang X.** (2007) *Facilitation and Habituation Characteristics of the Late Somatosensory Evoked Potentials after Electrical Train Stimuli in Healthy Subjects*, Master thesis, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Fachhochschule Köthen, 101 Seiten
- Weber M., Schnitzler H.U., Schmid S.** (2002) Synaptic plasticity in the acoustic startle pathway: the neuronal basis for short-term habituation? *Eur. J Neurosci* 16, pp. 1325 -1332
- Zschocke S.** (2002) *Klinische Elektroenzephalographie*, 2. Aufl. Springer Berlin Heidelberg New York, pp. 52-65.

## 7.2. Anhang

**Tab. 1A:** Berechnung der p-Werte der Kurven im Vergleich nach Einfachreizung sowie Dreifachreizung bei einem ISI von 2ms bei RWR von 1 Hz; 0,7 Hz und 0,4 Hz. Es wurden die Amplituden und Peak-Latenzen der drei vermessenen SEP-Komplexe betrachtet. Die signifikanten p-Werte ( $p < 0,05$ ) sind gegenüber den nicht signifikanten (n.s.;  $p > 0,05$ ) farblich hervorgehoben.

### Einfachreiz vs. Dreifachreiz bei 2ms ISI

#### N20-Komplex

p-Wert	1 Hz	0,7 Hz	0,4 Hz
<b>Amplitude (<math>\mu\text{V}</math>)</b>	0,00815	0,00815	0,01431
<b>Peak-Latenz (ms)</b>	n.s.	n.s.	n.s.

### Einfachreiz vs. Dreifachreiz bei 2ms ISI

#### N1-Komplex (frühe kortikale evozierte Potentiale)

p-Wert	1 Hz	0,7 Hz	0,4 Hz
<b>Amplitude (<math>\mu\text{V}</math>)</b>	0,00815	0,00815	0,00815
<b>Peak-Latenz (ms)</b>	n.s.	n.s.	n.s.

### Einfachreiz vs. Dreifachreiz bei 2ms ISI

#### N2-Komplex (späte kortikale evozierte Potentiale)

p-Wert	1 Hz	0,7 Hz	0,4 Hz
<b>Amplitude (<math>\mu\text{V}</math>)</b>	n.s.	n.s.	0,00815
<b>Peak-Latenz (ms)</b>	n.s.	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).

**Einzelreiz vs. Einzelreiz bei 1; 0,7 und 0,4 Hz RWR**

**N20-Komplex**

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

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

**N1-Komplex  
(frühe kortikale  
evozierte Potentiale)**

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

<b>Peak-Latenzen</b>	p-Wert	<b>0,4 Hz</b>	<b>0,7 Hz</b>
	<b>1 Hz</b>	n.s	n.s
	<b>0,7 Hz</b>	<b>0,00815</b>	-

**N2-Komplex  
(späte kortikale  
evozierte Potentiale)**

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

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

**Tab. 3A:** Berechnung der p-Werte beim Vergleich der Kurven nach Dreifachreizung (2 ms ISI) bei unterschiedlichen RWR (0,4, 0,7 und 1,0 Hz).

**Dreifachreiz (2ms ISI) vs. Dreifachreiz (2ms ISI) bei 1; 0,7 und 0,4 Hz RWR**

**N20-Komplex**

<b>Amplituden</b>	p-Wert	<b>0,4 Hz</b>	<b>0,7 Hz</b>
	<b>1 Hz</b>	n.s	0,01431
	<b>0,7 Hz</b>	n.s	-

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

**N1-Komplex  
(frühe kortikale  
evozierte Potentiale)**

<b>Amplituden</b>	p-Wert	<b>0,4 Hz</b>	<b>0,7 Hz</b>
	<b>1 Hz</b>	n.s	n.s
	<b>0,7 Hz</b>	0,00815	-

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

**N2-Komplex  
(späte kortikale  
evozierte Potentiale)**

<b>Amplituden</b>	p-Wert	<b>0,4 Hz</b>	<b>0,7 Hz</b>
	<b>1 Hz</b>	n.s	n.s
	<b>0,7 Hz</b>	0,00815	-

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



**Tab. 4A:** Berechnung der Signifikanz für die N20-Amplituden und N20-Peak-Latenzen bei Dreifachreizung (3S) mit RWR von 1 Hz; 0,7 Hz und 0,4 Hz (Mittels Friedman-Test und als post-hoc-Analyse Wilcoxon-Test [bei Signifikanz]).

N20-Komplex		3S 1 Hz						
Friedman	p < 0.00948							
Amplitude [ $\mu$ V]	2,5ms	3ms	4ms	5ms	6ms	8ms	10ms	
2ms	p = 0.75315	p = 0.1282	p = 0.062988	p = 0.027999	p = 0.027999	p = 0.051922	p = 0.1282	
2,5ms		p = 0.090979	p = 0.128200	p = 0.027999	p = 0.027999	p = 0.128200	p = 0.236732	
3ms			p = 0.498967	p = 0.128200	p = 0.176306	p = 0.176306	p = 0.310502	
4ms				p = 0.062988	p = 0.128200	p = 0.090979	p = 0.498967	
5ms					p = 0.172964	p = 0.600183	p = 0.600183	
6ms						p = 0.865773	p = 0.932647	
8ms							p = 0.463076	
Peak-Latenz-->	Varianz-Analyse nicht signifikant:		Friedman	p < 0,6792				
N20-Komplex		3S 0,7 Hz						
Friedman	p < 0.02957							
Amplitude [ $\mu$ V]	2,5ms	3ms	4ms	5ms	6ms	8ms	10ms	
2ms	p = 0.176306	p = 0.401684	p = 0.865773	p = 0.1282	p = 0.042531	p = 0.204903	p = 0.1282	
2,5ms		p = 1	p = 0.446878	p = 0.735319	p = 0.1282	p = 0.554117	p = 0.463076	
3ms			p = 0.612093	p = 0.345238	p = 0.176306	p = 0.236732	p = 0.236732	
4ms				p = 0.236732	p = 0.017966	p = 0.172964	p = 0.09079	
5ms					p = 0.176306	p = 0.345455	p = 0.236732	
6ms						p = 0.176306	p = 0.672607	
8ms							p = 0.554117	
Peak-Latenz-->	Varianz-Analyse nicht signifikant:		Friedman	p < 0,35463				
N20-Komplex		3S 0,4 Hz						
Friedman	p < 0.00216							
Amplitude [ $\mu$ V]	2,5ms	3ms	4ms	5ms	6ms	8ms	10ms	
2ms	p = 0.062988	p = 0.017966	p = 0.176306	p = 0.236732	p = 0.916513	p = 0.236732	p = 0.498967	
2,5ms		p = 0.916513	p = 0.062988	p = 0.236732	p = 0.027715	p = 0.027999	p = 0.027999	
3ms			p = 0.027999	p = 0.176306	p = 0.027999	p = 0.017966	p = 0.017966	
4ms				p = 0.753154	p = 0.108329	p = 0.090979	p = 0.090979	
5ms					p = 0.090979	p = 0.062988	p = 0.051922	
6ms						p = 0.446878	p = 0.310502	
8ms							p = 0.612093	
Peak-Latenz-->	Varianz-Analyse nicht signifikant:		Friedman	p < 0,66275				

**Tab. 5A:** Berechnung der Signifikanz für die N1-Amplituden und N1-Peak-Latenzen bei Dreifachreizung (3S) mit RWR von 1 Hz; 0,7 Hz und 0,4 Hz (Mittels Friedman-Test und als post-hoc-Analyse Wilcoxon-Test [bei Signifikanz]).

N1-Komplex		3S 1 Hz						
Friedman	$p < 0.00004$							
<b>Amplitude [<math>\mu</math>V]</b>	2,5ms	3ms	4ms	5ms	6ms	8ms	10ms	
2ms	$p = 0.017966$	$p = 0.027999$	$p = 0.027999$	$p = 0.017966$	$p = 0.027999$	$p = 0.612093$	$p = 0.735319$	
2,5ms		$p = 0.932647$	$p = 0.017966$	$p = 0.027999$	$p = 0.128200$	$p = 0.017966$	$p = 0.027999$	
3ms			$p = 0.062988$	$p = 0.027999$	$p = 0.176306$	$p = 0.017966$	$p = 0.027999$	
4ms				$p = 0.017966$	$p = 0.128200$	$p = 0.017966$	$p = 0.062988$	
5ms					$p = 0.612093$	$p = 0.017966$	$p = 0.017966$	
6ms						$p = 0.017966$	$p = 0.074645$	
8ms							$p = 0.498967$	
Friedman	$p < 0.0002$							
<b>Peak-Latenz [ms]</b>	2,5ms	3ms	4ms	5ms	6ms	8ms	10ms	
2ms	$p = 0,916512$	$p = 0,735319$	$p = 0,027715$	$p = 0,027715$	$p = 0,017966$	$p = 0,017966$	$p = 0,204903$	
2,5ms		$p = 0,248872$	$p = 0,059$	$p = 0,017966$	$p = 0,017966$	$p = 0,017966$	$p = 0,128200$	
3ms			$p = 0,074745$	$p = 0,017966$	$p = 0,017966$	$p = 0,017966$	$p = 0,236732$	
4ms				$p = 0,128200$	$p = 0,115861$	$p = 0,017966$	$p = 0,498967$	
5ms					$p = 0,27$	$p = 0,042531$	$p = 0,866$	
6ms						$p = 0,529$	$p = 1$	
8ms							$p = 0,866$	
N1-Komplex		3S 0,7 Hz						
Friedman	$p < 0.04097$							
<b>Amplitude [<math>\mu</math>V]</b>	2,5ms	3ms	4ms	5ms	6ms	8ms	10ms	
2ms	$p = 0.674990$	$p = 0.865773$	$p = 0.310502$	$p = 0.236732$	$p = 0.310502$	$p = 0.062988$	$p = 0.046408$	
2,5ms		$p = 0.498967$	$p = 0.176306$	$p = 0.090979$	$p = 0.046408$	$p = 0.074745$	$p = 0.027715$	
3ms			$p = 0.128200$	$p = 0.027999$	$p = 0.062988$	$p = 0.046408$	$p = 0.017966$	
4ms				$p = 0.352549$	$p = 0.612093$	$p = 0.062988$	$p = 0.027999$	
5ms					$p = 0.612093$	$p = 0.236732$	$p = 0.176306$	
6ms						$p = 0.271907$	$p = 0.090979$	
8ms							$p = 0.735319$	
Friedman	$p < 0.00292$							
<b>Peak-Latenz [ms]</b>	2,5ms	3ms	4ms	5ms	6ms	8ms	10ms	
2ms	$p = 0,67$	$p = 0,46$	$p = 0,6$	$p = 0,866$	$p = 0,108$	$p = 0,237$	$p = 0,128$	
2,5ms		$p = 0,917$	$p = 0,272$	$p = 0,017966$	$p = 0,017966$	$p = 0,017966$	$p = 0,091$	
3ms			$p = 0,237$	$p = 0,0591$	$p = 0,0519$	$p = 0,043123$	$p = 0,091$	
4ms				$p = 0,353$	$p = 0,108$	$p = 0,034618$	$p = 0,108$	
5ms					$p = 0,1282$	$p = 0,116$	$p = 0,1282$	
6ms						$p = 0,353$	$p = 0,311$	
8ms							$p = 0,249$	
N1-Komplex		3S 0,4 Hz						
Friedman	$p < 0.0$							
<b>Amplitude [<math>\mu</math>V]</b>	2,5ms	3ms	4ms	5ms	6ms	8ms	10ms	
2ms	$p = 0.498967$	$p = 0.236732$	$p = 0.017966$	$p = 0.017966$	$p = 0.027999$	$p = 0.017966$	$p = 0.017966$	
2,5ms		$p = 0.128200$	$p = 0.017966$	$p = 0.017966$	$p = 0.027999$	$p = 0.017966$	$p = 0.017966$	
3ms			$p = 0.150795$	$p = 0.027999$	$p = 0.017966$	$p = 0.017966$	$p = 0.017966$	
4ms				$p = 0.735319$	$p = 0.236732$	$p = 0.042531$	$p = 0.027999$	
5ms					$p = 0.062988$	$p = 0.017966$	$p = 0.027999$	
6ms						$p = 0.027999$	$p = 0.062988$	
8ms							$p = 0.236732$	
<b>Peak-Latenz--&gt; Varianz-Analyse nicht signifikant:</b>			Friedman	$p < 0,66275$				

**Tab. 6A:** Berechnung der Signifikanz für die N2-Amplituden und N2-Peak-Latenzen bei Dreifachreizung (3S) mit RWR von 1 Hz; 0,7 Hz und 0,4 Hz (Mittels Friedman-Test und als post-hoc-Analyse Wilcoxon-Test [bei Signifikanz]).

N2-Komplex		3S 1 Hz						
Friedman	<b>p &lt; 0.01536</b>							
<b>Amplitude [<math>\mu</math>V]</b>	2,5ms	3ms	4ms	5ms	6ms	8ms	10ms	
2ms	p = 0.398031	p = 0.735319	p = 0.498967	p = 0.865773	p = 0.090979	<b>p = 0.027999</b>	<b>p = 0.017966</b>	
2,5ms		p = 0.612093	p = 0.498967	p = 0.799848	p = 0.090979	<b>p = 0.042531</b>	p = 0.128200	
3ms			p = 0.600183	p = 0.865773	p = 0.236732	p = 0.062988	p = 0.176306	
4ms				p = 0.498967	<b>p = 0.042531</b>	p = 0.062988	p = 0.248872	
5ms					p = 0.027999	<b>p = 0.017966</b>	<b>p = 0.017966</b>	
6ms						p = 0.310502	p = 0.463076	
8ms							p = 0.612093	
<b>Peak-Latenz--&gt;</b>		Varianz-Analyse nicht signifikant:		Friedman	p < 0,41159			
N2-Komplex		3S 0,7 Hz						
<b>Amplitude [<math>\mu</math>V]</b>		--> Varianz-Analyse nicht signifikant:		Friedman	p < 0.36908			
<b>Peak-Latenz--&gt;</b>		Varianz-Analyse nicht signifikant:		Friedman	p < 0,89679			
N2-Komplex		3S 0,4 Hz						
Friedman	<b>p &lt; 0.00134</b>							
<b>Amplitude [<math>\mu</math>V]</b>	2,5ms	3ms	4ms	5ms	6ms	8ms	10ms	
2ms	p = 0.753154	p = 0.128200	p = 0.128200	p = 0.498967	<b>p = 0.042531</b>	<b>p = 0.017966</b>	<b>p = 0.017966</b>	
2,5ms		p = 0.176306	p = 0.176306	p = 0.612093	p = 0.236732	<b>p = 0.017966</b>	<b>p = 0.027999</b>	
3ms			p = 0.398031	p = 1	p = 0.236732	<b>p = 0.027999</b>	<b>p = 0.017966</b>	
4ms				p = 0.498967	p = 0.398031	<b>p = 0.042531</b>	<b>p = 0.027999</b>	
5ms					p = 0.062988	p = 0.062988	<b>p = 0.017966</b>	
6ms						p = 0.236732	p = 0.062988	
8ms							p = 0.446878	
<b>Peak-Latenz--&gt;</b>		Varianz-Analyse nicht signifikant:		Friedman	p < 0,17413			

## 8. Thesen

1. Somatosensibel evozierte Potentiale lassen sich nach (elektrischer) Stimulation sensibler sowie gemischter Nerven als synaptische generierte Feldpotentiale über der Kopfhaut elektroenzephalographisch registrieren. Dabei werden frühe (N20), mittlere (N1) und späte (N2) Komponenten des SEPs unterschieden.
2. Kortikale Erregungen, die nach Stimulation als erstes eintreffen, werden im EEG durch die frühen SEP-Komponenten widergespiegelt (N20/P25-Komplex). Diese frühen Antworten sind gut untersucht und werden im klinischen Alltag zur neurologischen Lokalisationsdiagnostik eingesetzt. Dahingegen sind bislang die späten Komponenten der SEPs wenig systematisch erforscht.
3. Stimulusparameter, die einen Einfluss auf die SEP ausüben können sind Reizstärke und die Reizwiederholungsrate (RWR). Die Reizung erfolgt in der Regel elektrisch und zwar so, dass alle Nervenfasern gereizt werden. Die Reizstärke lässt sich aber dadurch erhöhen, dass elektrische Stimuli in rascher Abfolge abgegeben werden (sog. Zugreize). Ein kritischer Parameter bei Zugreizen ist das Interstimulusintervall (ISI).
4. In einer vorangegangenen Studie ist gezeigt worden, dass sich nach Armnervenstimulation sowohl die mittleren (N1) als auch die späten (N2) SEP-Komponenten durch Mehrfachstimuli im Zug mit einem kurzen ISI von 3ms signifikant verstärken lassen (Wang, 2007). Nach Beinervenstimulation (Kohlmeyer, 2010) wurde gezeigt, dass Amplitude und Latenz von mittleren und späten SEP durch Intervallreizungen im Zug unter Variation der ISI und RWR der Stimuli im Zug beeinflusst werden können. Bei kurzen ISI nahm z.B. die N1-Komponente deutlicher zu als bei längeren ISI bis 10ms.
5. In der hier vorliegenden Dissertation wurde der Einfluss des ISI von Zugstimuli im Vergleich zu Einfachstimuli bei unterschiedlichen Reizwiederholungsraten auf die mittleren und späten SEP nach Armnervenstimulation genauer betrachtet. Es wurden folgende SEP-Komponenten untersucht: N20, N1, N2.
6. Die Ergebnisse von sieben Teilnehmern gingen in die Auswertung ein (vier weibliche und drei männliche Probanden). Es wurde bei ihnen der N. radialis superficialis links (ein rein sensibler Nerv) pro Versuchsbedingung 120mal (60mal mit jeweils zwei Einzel- und zwei Dreifach-Stimuli im Zug) gereizt.
7. Um den Einfluss der Reizsummation zu testen wurden neben Einfachstimuli auch Dreifachstimuli im Zug eingesetzt. Bei letzteren wurde das Interstimulusintervall schrittweise auseinandergezogen. Folgende Interstimulusintervalle wurden getestet: 2ms; 2,5ms; 3ms; 4ms; 5ms; 6ms; 8ms; 10ms (500 Hz; 400 Hz; 333 Hz; 250 Hz; 200 Hz; 167 Hz; 125 Hz; 100 Hz).

8. Zur Untersuchung des Habituationsverhaltens wurde die Reizwiederholungsrate variiert. Die RWR betrug 1/s; 0,7/s und 0,4/s.
9. Bei den folgenden Potentialkomplexen wurden sowohl die Peak-Latenzen als auch die Peak-Amplituden ermittelt: N20/P25, N1/P1, P1/N2.
10. Bei höheren RWR lässt sich im Vergleich zu einer RWR von 0,4 Hz eine deutliche Abnahme der Amplituden verzeichnen. Dieses Ergebnis ist wahrscheinlich Habituationseffekten im ZNS geschuldet.
11. Unter Verwendung von Dreifach-Stimuli im Zug kam es im Vergleich zu Einfachreizen zu einer Zunahme der Amplitude von frühen, mittleren und späten SEP. Diese Zunahme war bei der N1-Komponente besonders stark ausgeprägt und bei allen drei RWR (1/s; 0,7/s und 0,4/s) statistisch signifikant. Diese Tatsache lässt sich am ehesten durch den Effekt der Bahnung erklären.
12. Nach Mehrfachreizung mit kurzen ISI (2-4ms) ließ sich eine stärkere Zunahme der Amplituden verzeichnen, als mit langen ISI (8-10ms). Die Entstehung von Summenaktionspotentialen aus EPSP ist bei kurzen ISI (2-4ms) offenbar leichter als bei längeren ISI (8-10ms). Dies ist bei wenig habituierenden Reizantworten bei einer RWR von 0,4 Hz wesentlich stärker ausgebildet, als bei stärker habituierenden Reizantworten bei einer RWR von 0,7 Hz und 1 Hz. Dieser Effekt lässt sich am ehesten auf zeitliche Summation der exzitatorischen postsynaptischen Potentiale zurückführen.
13. Die vorgelegten Ergebnisse bestätigen und erweitern Ergebnisse, die jüngst in Master- bzw. Dissertationsarbeiten vorgelegt wurden (Wang, 2007; Kohlmeyer, 2010). Die Ergebnisse tragen evtl. zu einem besseren Verständnis der Verarbeitung afferenter sensibler Information im zentralen Nervensystem des Menschen bei.
14. Sowohl das Bahnungsverhalten als auch das Habitationsverhalten später somatosensibler Potentiale sind bislang nicht bei Erkrankungen des zentralen Nervensystems untersucht worden. Es ist gut denkbar, dass diese Eigenschaften der Signalverarbeitung bei Krankheitsprozessen vom Verhalten bei den hier untersuchten gesunden Probanden Abweichen.

# Lebenslauf

## **Persönliche Informationen:**

Name:	Julia Pohlmann
Geburtsdatum:	09.02.1985
Geburtsort:	Damme, Deutschland
Nationalität:	Deutsch
Familienstand:	ledig
Konfession:	römisch- katholisch

## **Schulbildung:**

1991- 1995	Grundschule Holdorf, Holdorf (Niedersachsen)
1995- 2004	Liebfrauenschule Vechta, staatlich anerkanntes Gymnasium für Mädchen in der Trägerschaft der Schwestern Unserer Lieben Frau, Vechta (Niedersachsen)
08/2001-12/2001	Austauschschülerin an der Notre Dame Academy Los Angeles, CA, USA

## **Studium:**

10/2004-04/2006	Vorklinischer Teil des Studiums der Humanmedizin an der Martin-Luther- Universität Halle-Wittenberg
09/2006	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

10/2006-09/2010	Klinischer Teil des Studiums der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
11/2010	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung mit der Gesamtnote „gut“
17.11.2010	Approbation als Ärztin

<b>Studienbegleitende Praktika:</b>
-------------------------------------

2005/06: 3 Monate	Krankenpflegepraktikum im Krankenhaus St. Elisabeth in Damme, Abteilung Anästhesie und Intensivmedizin
2007: 1 Monat	Famulatur im Bereich Anästhesie und Intensivmedizin, Krankenhaus St. Elisabeth, Damme
2 Monate	Praxisfamulatur in der Praxisgemeinschaft Damme, Dres. C. Axmann, G. Bokelmann, R. Gutwein, A. Övermöhle, J. Wöbkenberg, J. Wübbolding, H. Wübbolding; im Bereich Allgemeinmedizin, Innere Medizin, Sportmedizin und Psychosomatik
2008: 1 Monat	Famulatur im Fachbereich Neurologie, Krankenhaus St. Elisabeth, Damme
2009: 3 Wochen	Famulatur im Fachbereich Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Marienhospital Osnabrück, Osnabrück

**Praktisches Jahr:**

08/2009-12/2009

Innere Medizin: Krankenhaus  
St. Joseph Stift, Bremen

12/2009-03/2010

Chirurgie: GZO Spital Wetzikon,  
Schweiz

03/2010-07/2010

Wahlfach: Hals-, Nasen-,  
Ohrenheilkunde: Krankenhaus Martha-  
Maria Halle Dölau, Halle (Saale)**Aktuell:**Assistenzärztin in der Weiterbildung für  
Allgemeinmedizin im Albertinen-  
Krankenhaus/ Albertinen-Haus  
gemeinnützigen GmbH, Hamburg



## **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), Mai 2013

*Julia Pohlmann*

## **Erklärung über frühere Promotionsversuche**

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

Halle (Saale), Mai 2013

*Julia Pohlmann*