

Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. S. Zierz)

**Einfluss der Reizparameter auf die Ausprägung somatosensorisch
evozierter Potenziale: Rückschlüsse auf das Verhalten synaptischer
Potenziale**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. rer. medic.
für das Fachgebiet Medizinische Physiologie und Pathophysiologie

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

von Izabella Zakharova

geboren am 17.09.1957 in Odessa

Gutachter:

1. Apl. Prof. Dr. med. Malte E. Kornhuber (Halle)
2. Prof. Dr. med. Fritz Markwardt (Halle)
3. Univ.-Prof. Dr. med. Wilfried Lang (Wien)

Verteidigungsdatum: 20. April 2015

Referat:

Zielsetzung: In der vorliegenden Arbeit sollte die synaptische Plastizität innerhalb kurzer Zeitintervalle mittels später Komponenten somatosensibel bzw. akustisch evozierter Potenziale (EP) untersucht werden.

Methoden: (1) Bei den akustisch evozierten Potenzialen (AEP) wurden bei 6 Probanden etwa gleich laute akustische Stimuli mit unterschiedlicher Dauer eingesetzt (1000 Hz Trapezstimuli, 70ms, 70dB SPL, 0,5/s, 0,7/s, 2,0/s bzw. 1000 Hz Trapezstimuli, 40ms, 80dB SPL, 0,5/s, 0,7/s, 2,0/s; Cz-Mastoid). Die Reizantworten auf 3 aufeinanderfolgende Stimuli mit nachfolgendem Intervall von 7 s (30 Zyklen) wurden selektiv geaveragt. Friedman-Test, Wilcoxon-Test post hoc. Bei den somatosensibel evozierten Potenzialen (SSEP; (2) C4', Fz, n=13; N. rad. sup. links, n=9), (3) Cz',Fz; N. suralis (n = 13) wurden dafür die Reizstärke (Einfachreiz, 3fach-Reiz im Zug, Interstimulusintervall (ISI) 2 bis 10 ms) und die Reizwiederholungsrate (RWR; 1Hz, 0,4Hz) variiert. Latenzen und Amplituden von N20, N1, N2 (2) bzw. P40, N1, N2a, N2b (3) wurden ausgewertet (Average aus 60 Einzelkurven). Darüber hinaus wurde (wie bei 3) die Erholung Reiz-induzierter Suppression mittels selektiver Mittelung nach 2 Stimuli mit Intervallen von 0,7, 1,0, 2,0 und 5,0 s untersucht.

Ergebnisse: (Exp. 1) Die N1-Amplituden zeigten einen signifikanten Amplitudenabfall nach dem 2. bzw. 3. relativ zum 1. Stimulus. Die relativen N1-Amplituden (nach dem 2. gegenüber dem 1. Stimulus) zeigten 0,5 und 0,7 s nach dem langen "70dB" Stimulus relativ zum kurzen "80dB" Stimulus eine stärkere Erholung von der Suppression. (Exp. 2, 3) Die Amplituden später SSEP-Komponenten nahmen bei 0,4 Hz RWR nach Zugreizen im Vergleich zu Einfachreizen jeweils signifikant zu ($p < 0,05$). Bei 1 Hz RWR war dies für N1 und N2 der Fall, nicht aber für N2a und N2b. Dieser Amplitudenanstieg nach Zugreizen relativ zum Einzelreiz war bei kurzen ISI von 2-4 ms meist deutlich ausgeprägter als bei längeren ISI von 6 bis 10 ms. Bei 1 Hz RWR waren die Amplituden teils signifikant niedriger als bei 0,4 Hz RWR ($p < 0,05$). Die Erholung der N1 von Reizinduzierter Suppression war binnen 2s abgeschlossen. **Schlussfolgerungen:** (Exp. 1, Späten AEP). Die Reizantwort N1 erholte sich bei den längeren "70 dB"-Stimuli schneller als bei den kürzeren (aber gleich lauten) "80 dB" Stimuli. Vermutlich hat der schwächere und längere Stimulus deshalb eine größere Chance, ein Aktionspotential auszulösen als der kürzere und stärkere Reiz, weil sich die spontane Repolarisation addiert. (Exp. 2, 3) Die Zunahme der nicht habituierten Amplituden später SSEP-Komponenten nach 0,4/s Zugreizen im Vergleich zu Einfachreizen geht mutmaßlich auf das Summationsverhalten exzitatorischer synaptischer Potenziale (EPSP) zurück. Bei Zunahme des ISI nimmt die EPSP-Summation ab. Daher lassen sich vermutlich aufgrund dieser Summationseigenschaften EPSP mittels der N1 Komponente der SSEP abtasten. Die niedrigeren SSEP Amplituden nach 1 Hz Reizen im Vergleich zu 0,4 Hz Reizen gehen auf Refraktärität oder auf Habituation zurück. Die Erholung nach reizinduzierter Hemmung ist etwa 2 s nach dem Stimulus abgeschlossen. Die in der vorliegenden Arbeit gewonnenen Ergebnisse zum Verhalten evozierter Potenziale tragen zur Charakterisierung der Kurzzeitplastizität synaptischer Übertragung im zentralen Nervensystem bei. Es handelt sich um die erste Untersuchung zur synaptischen Plastizität mittels evozierter Potenziale.

Zakharova, Izabella: Einfluss der Reizparameter auf die Ausprägung somatosensorisch evozierter Potenziale: Rückschlüsse auf das Verhalten synaptischer Potenziale, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss. 57 Seiten, 2015.

I. Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
1.1 Neuronale Aktivität innerhalb des zentralen Nervensystems	1
1.2 Die Nervenzelle und Membranpotenziale	2
1.3 Synaptische Potenziale	5
1.4 Zellmembran und Henneman-Prinzip	7
1.5 Evozierte Potenziale	8
1.6 Einfluss der Reizparameter	11
1.7 Bahnung, Habituation	11
2. Zielstellung	13
3. Material und Methoden	16
3.1 1. Experiment; SAEP	16
3.2 2. Experiment; Späte SSEP-Komponenten und synaptische Plastizität	17
3.3 3. Experiment; SSEP und 2-Stimulus Paradigma	18
4. Ergebnisse	21
4.1 Ergebnisse zum 1. Versuch	21
4.2 Ergebnisse zum 2. Versuch	25
4.3 Ergebnisse zum 3. Versuch	29
5. Diskussion	37
5.1 Einführung	37
5.2 Einfluss der Reizstärke auf das unterschiedliche Erholungsverhalten der N1-Komponente	37
5.3 SSEP und synaptische Plastizität	40
5.4 Dynamik der späten SSEP nach elektrischer Stimulation des N. suralis	43
5.5 Ausblick	47
6. Zusammenfassung	49
7. Literaturverzeichnis	52
8. Thesen	58

II. Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

AC	Air Conduction (Luftleitung)
AEP	Akustisch evoziertes Potenzial
ANOVA	Varianzanalyse
AP	Aktionspotenzial
dB	Dezibel
EEG	Elektroenzephalographie
EKP	Ereigniskorreliertes Potenzial
EP	Evoziertes Potenzial
EPSP	Exzitatorisches synaptisches Potenzial
ERP	Event-related Potential
Hz	Herz
IPSP	Inhibitorisches synaptisches Potenzial
ISI	Interstimulus Intervall
kOhm	Kiloohm
mA	Milliampère
ms	Millisekunde(n)
µV	Mikrovolt
N.	Nervus
RWR	Reizwiederholungsrate
SP	Synaptisches Potenzial
SSEP	Somatosensibel evoziertes Potenzial
ZNS	Zentrales Nervensystem

Verzeichnis der Abbildungen

	Seite	
Abb. 1	Aufbau der Nervenzelle	2
Abb. 2	Skizze zum Ruhemembranpotenzial	3
Abb. 3	Aktionspotenzial	4
Abb. 4	Nervenzelle mit synaptischen Endigungen	6
Abb. 5	Summationsverhalten exzitatorischer synaptischer Potenziale	6
Abb. 6	Ersatzschaltkreis für die Zellmembran	7
Abb. 7	Haarzellrezeptoren im Innenohr	9
Abb. 8	Hörnerv: Beispiel für die Generierung von Aktionspotenzialen	9
Abb. 9	Hörbahn	10
Abb. 10	Frühe, mittlere und späte akustisch evozierte Potenziale (AEP)	10
Abb. 11	Internationales 10-20-System	13
Abb. 12	Schematische Darstellung der verwendeten elektrischen Stimuli	20
Abb. 13	Schematische Darstellung des Zweistimulusparadigmas	20
Abb. 14	Repräsentative Registrierung der akustisch evozierten Potenziale	22
Abb. 15	Langzeithabituation der N1-Komponente (AEP)	23
Abb. 16	Stimulus-induzierte N1 Suppression	24
Abb. 17	N1-Erholungsverhalten	24
Abb. 18	Repräsentative SSEP-Kurven (N. rad. sup.)	25
Abb. 19	Box plots mit den Amplituden der N20 (SSEP, N. rad. sup.)	26
Abb. 20	Box plots mit den Amplituden der N1 (SSEP, N. rad. sup.)	27
Abb. 21	Box plots mit den Amplituden der N2 (SSEP, N. rad. sup.)	28
Abb. 22	Repräsentative SSEP-Kurven (N. suralis)	30
Abb. 23	Box plots mit den Amplituden der P40 (SSEP, N. suralis)	32
Abb. 24	Box plots mit den Amplituden der N1 (SSEP, N. suralis)	33
Abb. 25	Box plots mit den Amplituden der N2a (SSEP, N. suralis)	34
Abb. 26	Box plots mit den Amplituden der N2b (SSEP, N. suralis)	35
Abb. 27	Das N1 Amplitudenverhältnis nach dem 2. relativ zum 1. Reiz	36

1. Einleitung

1.1 Neuronale Aktivität innerhalb des zentralen Nervensystems

Das zentrale Nervensystem stellt quasi die zentrale Steuereinheit des Organismus dar. Die Funktionseinheit des Nervensystems ist die Nervenzelle. Nervenzellen leiten Informationen an das zentrale Nervensystem weiter, die über die Sinnesorgane aus der Umgebung kommen. Die Informationsverarbeitung im zentralen Nervensystem selbst erfolgt ebenfalls durch Nervenzellen. Auch innerhalb des Nervensystems werden neue Informationen von Nervenzellen generiert und weitergeleitet. Schließlich steuern Nervenzellen über Erfolgsorgane wie z.B. Muskeln die Reaktion auf äußere Reize bzw. die willkürlichen Intentionen, die im Nervensystem selbst generiert worden sind. Es gibt unterschiedliche Messverfahren, um die neuronale Aktivität zu beobachten. Diese umfassen invasive Verfahren zur Registrierung der elektrischen Aktivität auf der Ebene einzelner Zellen oder größerer Neuronenverbände, nichtinvasive Verfahren zur Darstellung der elektrischen Aktivität etwa mittels Elektroenzephalographie oder auch bildgebende Methoden wie die funktionelle Magnetresonanztomographie oder die Positronen-Emissionstomographie.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit sogenannten evozierten Potenzialen (EP). EP stellen Korrelate der neuronalen Aktivität innerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) dar (s.u.). Frühe EP-Komponenten gehen auf die von den Sinnesorganen unmittelbar eingehenden Reize zurück und sind sehr konstant nachweisbar. Demgegenüber bilden spätere EP-Komponenten die nachfolgende Informationsverarbeitung innerhalb des zentralen Nervensystems ab. Diese Signalverarbeitung ist entsprechend variabel und wird häufig etwa bei der Untersuchung kognitiver Prozesse eingesetzt. Allerdings wurde möglichen Einflüssen der dafür verwendeten Reize bislang nur wenig Aufmerksamkeit gewidmet. Die vorliegende Arbeit versucht, einen Beitrag zu leisten, um diese Lücke zu schließen. Das Augenmerk liegt dabei auf der sog. neuronalen Plastizität innerhalb kurzer Zeitintervalle. Neuronale Plastizität im hier gebrauchten Sinn geht auf das Verhalten der Verbindungen zwischen den Nervenzellen zurück, also den Synapsen (s.u.). Unter neuronaler Plastizität wird allgemein die besondere Eigenschaft verstanden, dass sich Synapsen an veränderte Bedingungen rasch anpassen können (Hebb, 1949). Im Bereich der

Neurophysiologie wird als Korrelat für synaptische Plastizität die aktivitätsabhängige Änderung der Übertragungsstärke synaptischer Verbindungen herangezogen (Kandel und Schwartz, 1982; Buffington et al., 2014). Um die hier gewonnenen Ergebnisse besser verstehen zu können, wird zunächst eine kurze Einführung in die Struktur und die Funktion der beteiligten Nervenzellen und des Nervensystems gegeben.

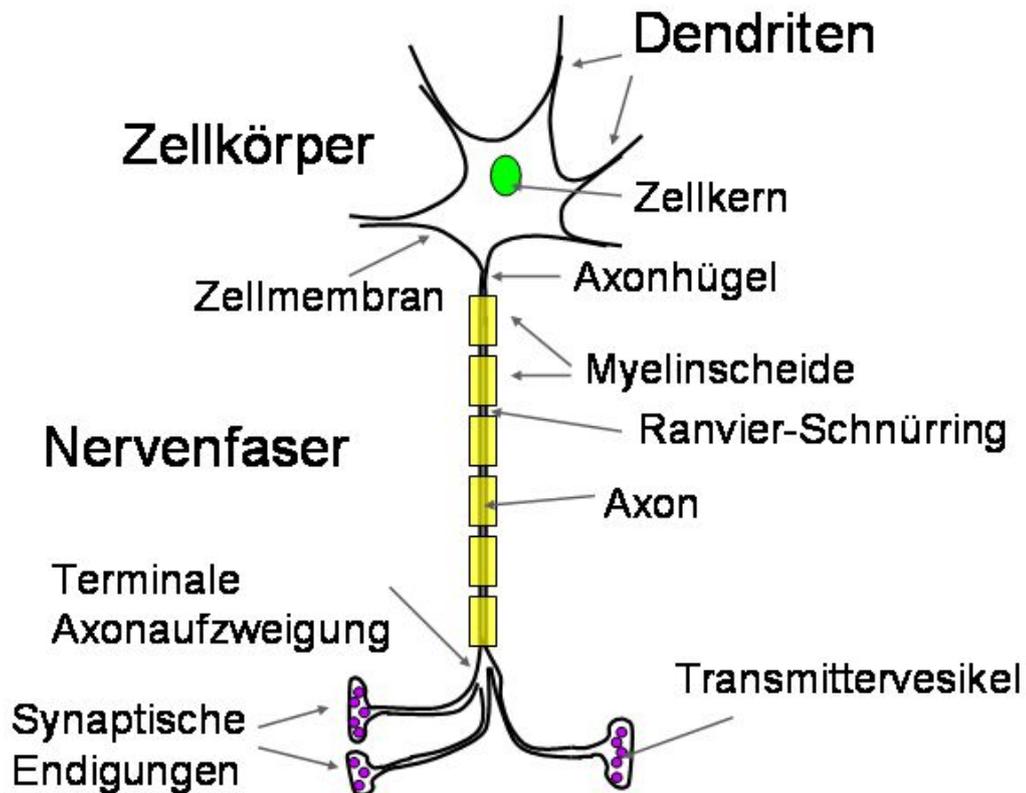


Abb. 1: Aufbau der Nervenzelle. Die Nervenzelle besteht aus Zellkörper mit den davon auslaufenden Dendriten sowie der nach unten abgehenden Nervenfasern. Diese besteht aus dem Axon und Segmenten der Myelinscheide, die durch Ranvier-Schnürringe voneinander getrennt sind. Die Nervenfasern zweigt sich am Ende auf und endet in synaptischen Endkolben, die Neurotransmittervesikel enthalten.

1.2 Die Nervenzelle und Membranpotenziale

Die Funktion des Nervensystems basiert auf der Interaktion von Nervenzellen. Diese bestehen aus einem Zellkörper (Soma) mit Zellkern und verschiedenen Organellen. Vom Zellkörper gehen verschiedene Fortsätze aus, nämlich

Dendriten und das Axon (Abb. 1). An Zellkörper und Dendriten nimmt die Nervenzelle Informationen aus der Umgebung auf. Über das Axon werden Informationen fortgeleitet. Ionenpumpen wie die Natrium-Kalium-ATPase sorgen über energieverbrauchenden aktiven Transport von Ionen gegen einen Konzentrationsgradienten für ein sog. Ruhemembranpotenzial (Abb. 2). Dabei werden z.B. Kaliumionen in das Zellinnere transportiert und Natriumionen nach außen. Ferner tragen impermeable anionische Proteine zum Ruhemembranpotenzial von etwa -70 mV bei (Übersicht in Wright, 2004). Innerhalb der neuronalen Zellmembran befinden sich ferner unterschiedliche Ionenkanalproteine. Diese lassen sich in spannungsabhängige und rezeptorge-

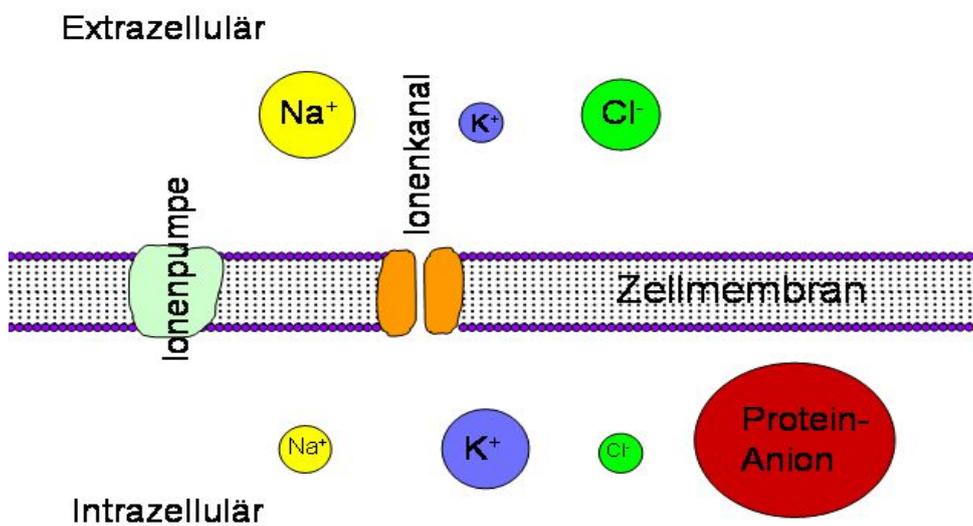


Abb. 2: Skizze zum Ruhemembranpotenzial. Ionenpumpen wie etwa die Natrium-Kalium-ATPase sorgen dafür, dass ein Konzentrationsgradient zwischen Intra- und Extrazellulärraum aufrecht erhalten wird. Die Größe der unterschiedlichen anorganischen Ionen symbolisiert deren Konzentration im Intra- bzw. Extrazellulärraum. In der Zellmembran befinden sich ferner unterschiedliche Ionenkanalproteine, deren kurzdauernde Öffnung zu einem transienten Ionenstrom führt. Diese Ionenkanäle können Rezeptor-gekoppelt sein oder aber spannungsabhängig. Die Ionenkanäle können mehr oder weniger selektiv bestimmte Kationen durchlassen oder auch Anionen. Dementsprechend kann eine Kanalöffnung beispielsweise zu einem Einstrom von Natriumionen in die Zelle führen oder zu einem Chloridioneneinstrom. Ersterer ist mit einer Depolarisation der Membran verknüpft, letzterer mit einer Hyperpolarisation.

koppelte Ionenkanäle unterteilen. Spannungsabhängige Ionenkanäle weisen nach einer kritischen Spannungsänderung eine Konformationsänderung auf, die zur kurzzeitigen Öffnung einer Membranpore führt. Spannungsabhängige Ionenkanäle sind insbesondere an der Fortleitung der Information im Bereich des Axons über Aktionspotenziale beteiligt.

Bei rezeptorgekoppelten Ionenkanälen tritt eine entsprechende Konformationsänderung dann auf, wenn eine chemische Substanz mit einer dafür spezifischen Bindungsstelle an dem Kanalprotein andockt. In den axonalen Endigungen werden entsprechende chemische Substanzen (sog. Neurotransmitter) in Vesikeln gespeichert. Wenn diese Neurotransmitter in den synaptischen Spalt freigesetzt werden, können sie an der nachgeschalteten Zielzelle mit den Ionen-

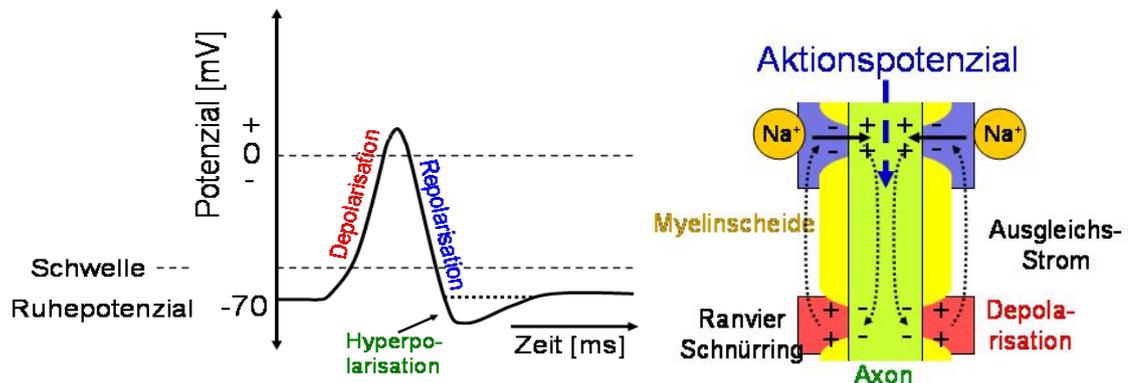


Abb. 3: Aktionspotenzial. Im rechten Teil der Abbildung ist der Abschnitt eines Axons (hellgrün) mit Myelinscheide (gelb) und dazwischen liegenden Ranvierschen Schnürringen während der Entstehung eines Aktionspotenzials (blau) dargestellt. Die Öffnung spannungsabhängiger Natriumkanäle nach überschwelliger Depolarisation führt über den Einstrom von Natriumionen (ockergelb) zur Potenzialumkehr an der Membran. Ausgleichsströme depolarisieren den benachbarten Ranvier-Schnürring (rot), der nach Erreichen des Schwellenpotenzials in gleicher Weise reagiert wie der oben dargestellte (blaue) Bereich. – Im linken Teil der Abbildung ist der zeitliche Verlauf des Transmembranpotenzials vor, während und nach dem Aktionspotenzial gezeigt.

kanalproteinen interagieren und somit durch Öffnung der rezeptorgekoppelten Ionenkanäle eine Änderung des Ruhemembranpotenzials hervorrufen. Wenn sich z.B. Natriumkanäle öffnen, strömen positiv geladene Natriumionen vom Extrazellulärraum in das Zellinnere und führen somit zu einer Membrandepolarisation (Abb. 3). Öffnen Chloridkanäle, so strömen negativ geladene Chloridionen ein, die zu einer Membranhyperpolarisation führen (Abb. 3). Diese Ionenströme tragen zu synaptischen Potenzialen bei. Wenn an der Zellmembran ein kritisches Schwellenpotenzial überschritten wird, so öffnen spannungsabhängige Kanäle. Derartige spannungsabhängige Natriumkanäle werden massiert z.B. am Axonhügel angetroffen. Bei Überschreiten des Schwellenpotenzials und Öffnung der Natriumkanäle tritt eine derartig starke Membrandepolarisation auf, dass entlang des Axons in einer Kettenreaktion das Potenzial fortgeleitet wird. Es handelt sich um das sog. Aktionspotenzial (Abb. 3).

Im Bereich der Synapsen an Axonendigungen (Abb. 4) öffnen sich als Folge der eintreffenden Membrandepolarisation spannungsabhängige Calciumkanäle. Der nachfolgende Calziumeinstrom führt zu einer Verschmelzung der Neurotransmittervesikel mit der Zellmembran der Präsynapse. Die Vesikel entleeren den Neurotransmitter in den synaptischen Spalt. Nach Diffusion durch den synaptischen Spalt treffen die Neurotransmittermoleküle auf die postsynaptisch gelegenen Neurotransmitter-Rezeptoren (s.o.). Die entsprechenden synaptischen Potenziale können entweder wirkungslos vererben oder aber die Membran derartig depolarisieren, dass die Schwelle für das Aktionspotenzial überschritten wird (Abb. 5). Das Öffnen spannungsabhängiger Natriumkanäle löst im Rahmen einer Kettenreaktion das Aktionspotenzial aus. Letzteres setzt sich über das ganze Axon bis in die synaptischen Endigungen fort. Aktionspotenziale stellen die Informationseinheit des Nervensystems dar.

1.3 Synaptische Potenziale

Synaptische Potenziale können je nach Polarität die Wahrscheinlichkeit für die Auslösung eines Aktionspotenzials herauf- oder herabsetzen. Die überschwellige Depolarisation setzt eine Summation von exzitatorischen postsynaptischen Potenzialen (EPSP) voraus (Abb. 5). Synaptische Potenziale (SP) klingen an der Zellmembran einer Exponentialfunktion folgend ab. Synaptische Endigungen sind überwiegend an Dendriten und weniger am Soma anzutreffen. Afferente sensorische Nervenfasern kontaktieren kortikale Pyramidenzellen und lösen an diesen SP aus (Creutzfeldt und Kuhnt, 1973; Mitzdorf, 1985). Diese SP führen zu einer Polarisierung im Bereich der Dendriten relativ zu den Zellkörpern der beteiligten Nervenzellen. In der Folge entstehen extrazelluläre Volumenströme, die sich bis an die Kopfoberfläche fortsetzen können. Dort lassen sie sich mit Oberflächenelektroden als evozierte Potentiale (EP) darstellen. Der Entstehungsmechanismus bringt es mit sich, dass EP Informationen über synaptische Prozesse enthalten. Daher lässt die Registrierung von EP evtl. Rückschlüsse über SP zu.

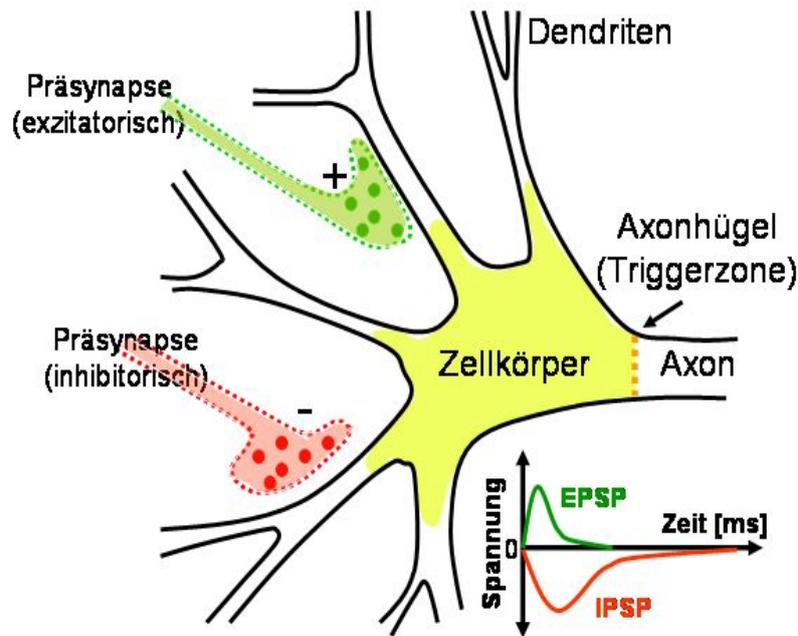


Abb. 4: Nervenzelle mit synaptischen Endigungen sowie den resultierenden exzitatorischen (EPSP) und inhibitorischen postsynaptischen Potenzialen (IPSP).

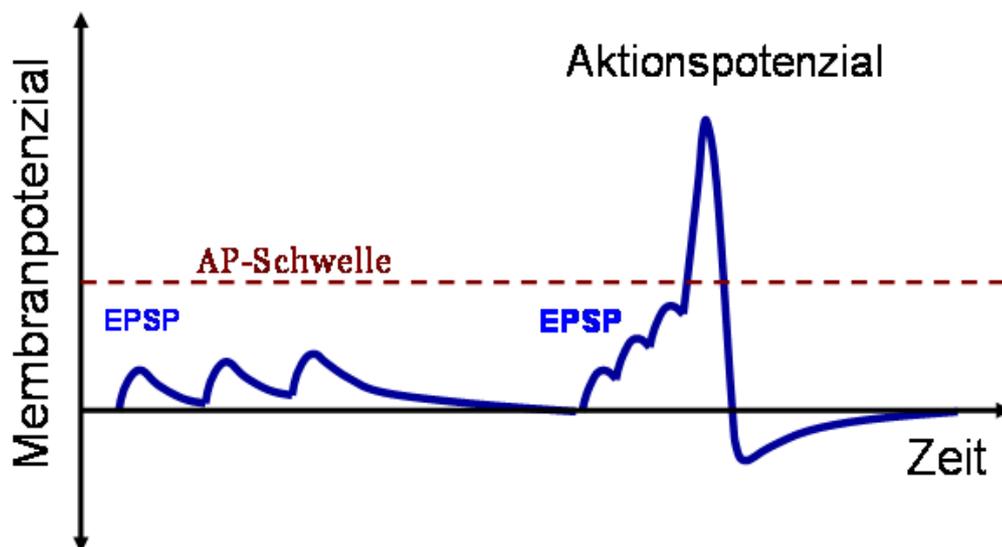


Abb. 5: Summationsverhalten exzitatorischer synaptischer Potenziale (EPSP). Bei genügend rascher zeitlicher Abfolge können sich EPSP summieren (rechts), so dass die Schwelle für das Öffnen spannungsabhängiger Ionenkanäle z.B. am Axonhügel überschritten wird. Dieses Ereignis bedeutet den Beginn des Aktionspotenzials. Bei weniger rascher Abfolge kommt es demgegenüber kaum zur Summation der EPSP, weil diese ein invers exponentielles Abklingverhalten zeigen.

1.4 Zellmembran und Henneman-Prinzip

Die Zellmembran trennt den Intrazellulärraum vom Extrazellulärraum. Sie besteht im Wesentlichen aus Phospholipiden. Aufgrund der oben dargestellten Ionengradienten, die die Grundlage des Ruhemembranpotenzials darstellen, hat die Membran als Ladungsträger die Eigenschaft eines Kondensators (Abb. 6). Der Transmembranwiderstand ist aufgrund der Impermeabilität der Phospholipidschicht relativ groß. Allerdings sind Ionenkanalproteine in die Zellmembran eingelassen. Diese können bei Kanalöffnung zu einer transienten massiven Widerstandsminderung (Leitfähigkeitserhöhung) beitragen. Den Ionenströmen ist ferner ein Widerstand in der Extra- und in der Intrazellulärflüssigkeit entgegengesetzt (r_a , r_i).

Kleine Nervenzellen lassen sich leichter für Aktionspotenziale rekrutieren (Henneman et al., 1965). Obwohl dieses „size-principle“ lange bekannt ist, sind die Gründe für die leichtere Erregbarkeit kleiner Neurone im Vergleich zu großen Neuronen nur unvollständig verstanden (z.B. Carrascal, 2011).

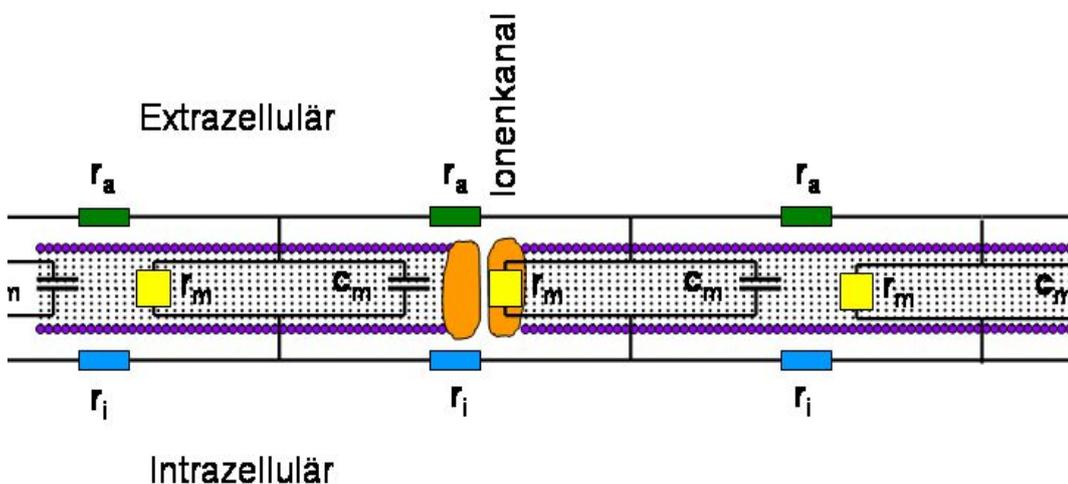


Abb. 6: Ersatzschaltkreis für die Zellmembran. Die Membran stellt eine Kapazität c_m dar verbunden mit einem Membranwiderstand r_m . Der Membranwiderstand kann sich durch das Öffnen von in die Membran eingelassenen Ionenkanälen abrupt ändern. In der Extrazellulärflüssigkeit besteht ein in der Regel gering ausgeprägter Widerstand r_a mit einem Pendant r_i innerhalb der Zelle.

1.5 Evozierte Potenziale

EP lassen sich durch spezifische Reize in jedem Sinnessystem auslösen, also durch akustische, vestibuläre, visuelle, olfaktorische und verschiedene sensible Reize. Je nach Sinnessystem werden akustische, somatosensible, visuelle etc. Potenziale unterschieden. Die Registrierung erfolgt jeweils über dem Teil des zentralen Nervensystems, der für die Verarbeitung der entsprechenden somatosensorischen Afferenzen verantwortlich ist. In der vorliegenden Arbeit werden somatosensibel evozierte Potenziale und akustisch evozierte Potenziale näher betrachtet, weil diese Potenziale zerebrale Signalverarbeitung widerspiegeln können (s.u.). Die sog. frühen evozierten Potenziale sollen am Beispiel der akustisch evozierten Potenziale erläutert werden. Der Hörreiz wird über das Trommelfell und die Gehörknöchelchen des Mittelohrs auf das Innenohr übertragen. Dabei wird die Flüssigkeit im Innenohr in Schwingung versetzt. Diese mechanische Energie führt zur Auslenkung von Stereozilien auf den Haarzellrezeptoren (Abb. 7). Diese Auslenkung führt zur Entstehung eines Rezeptorpotenzials, das zur Freisetzung von Neurotransmitter führt. Die ausgeschütteten Neurotransmittermoleküle verursachen synaptische Potenziale an den afferenten Nervenfasern. Bei Überschreiten des Schwellenpotenzials generieren diese Fasern Aktionspotenziale. Dabei ist die Aktionspotenzialfrequenz der Reizstärke proportional (Abb. 8). Die akustische Information wird über die Hörbahn auf den primären akustischen Cortex im Bereich der Heschlschen Querwindungen des Temporallappens übertragen (Abb. 9). Wenn Elektroden an geeigneten Positionen über dem Kopf gesetzt werden, lassen sich von den beteiligten Rezeptor- und Nervenzellpopulationen evozierte Potenziale (EP) registrieren (Abb. 9). An der Kopfoberfläche aufgenommene EP werden durch Potenzialgradienten (aufgrund synaptischer Potenziale) zwischen Dendriten und Zellkörpern der beteiligten Zellen angetrieben. Dabei folgen diesen Potenzialgradienten extrazelluläre Volumenströme, die sich bis an die Kopfoberfläche fortsetzen. EP stellen somit synaptische Feldpotenziale dar.

Die ersten (frühen) Komponenten der EP sind sehr stabil auslösbar. Aus diesem Grund werden sie zur Routinediagnostik eingesetzt und sind sogar bei Bewusstseinsstörungen und in Allgemeinanästhesie auslösbar. Demgegenüber werden später nach dem Reiz eintreffende Komponenten der evozierten Potenziale (Abb. 10) durch transsynaptische Interaktion zwischen Nervenzellen

ausgelöst und spiegeln deren Verhalten wider. Daher erscheinen die späteren Komponenten der EP geeignet zu sein, um zerebrale Prozesse untersuchen zu

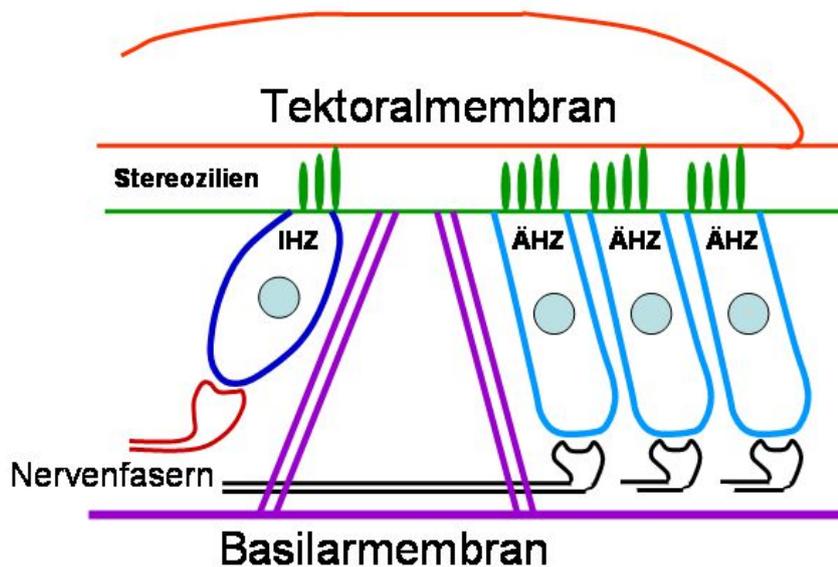


Abb. 7: Haarzellrezeptoren im Innenohr. Dargestellt sind die inneren Haarzellen (IHZ) und die äußeren Haarzellen (ÄHZ) mit ihren Stereozilien, die an der Umwandlung der mechanischen Reize in elektrische Potenziale beteiligt sind. Die seitliche Bewegung der Stereozilien führt zur Öffnung von mechano-sensiblen Ionenkanälen.

können. Tatsächlich wurden in der Vergangenheit späte Komponenten evozierter Potenziale bereits intensiv im Zusammenhang mit kognitiven Prozessen i.S. von

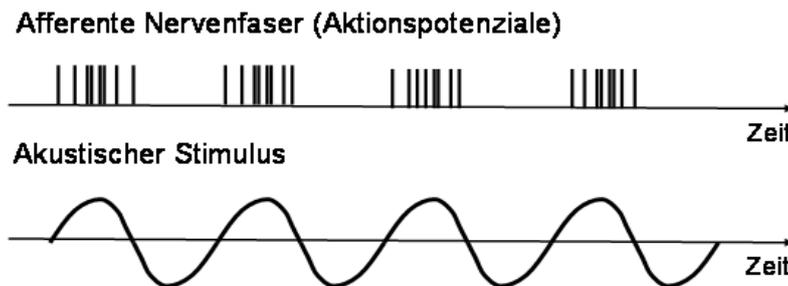


Abb. 8: Hörnerv: Beispiel für die Generierung von Aktionspotentialen im Bereich afferenter Nervenfasern in Abhängigkeit vom akustischen Stimulus.

Ereignis-korrelierten Potenzialen (EKP; engl. event-related potentials, ERP) untersucht (Squires et al., 1976). Demgegenüber ist bislang kaum untersucht worden, wie die Variation elementarer Reizbedingungen späte EP-Komponenten beeinflusst. Genau dies ist Gegenstand der vorliegenden Untersuchung. Eventuell ergeben sich aus derartigen Untersuchungen Hinweise für die Interpretation von Ergebnissen in EKP-Untersuchungen.

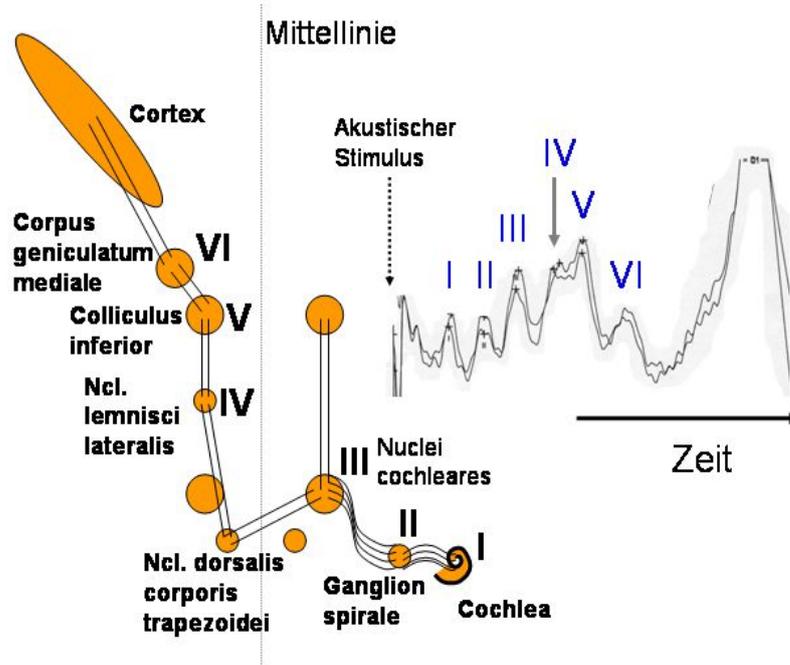


Abb. 9: Hörbahn. Neuronale Verbindungen zwischen Innenohr (Cochlea) und auditorischem Kortex (Cortex). Die Abfolge der Neurone mit den entsprechenden Komponenten der frühen akustisch evozierten Potenziale (FAEP, in römischen Ziffern, Kurve rechts oben): Haarzellrezeptoren in Cochlea (I), Ganglion spirale (II), Nuclei cochleares (III), Nucleus lemnisci lateralis (IV), Colliculus inferior (V) sowie Corpus geniculatum mediale (VI). Die sehr konstant darstellbaren FAEP gehen den in der vorliegenden Studie untersuchten späten Komponenten der akustisch evozierten Potenziale (SAEP) voraus. Die SAEP werden innerhalb des auditorischen Kortex und seiner Verbindungen generiert.

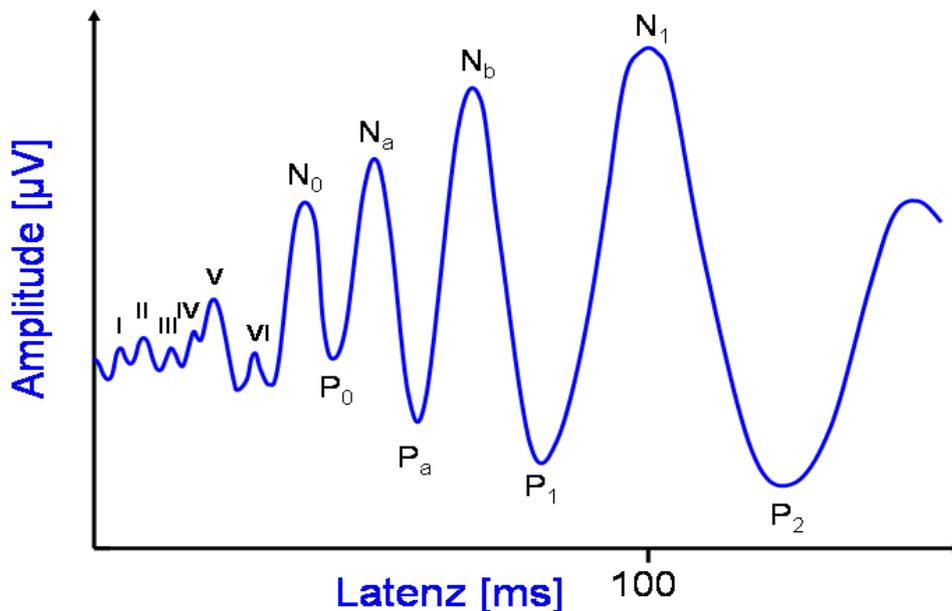


Abb. 10: Frühe, mittlere und späte akustisch evozierte Potenziale (AEP). Die frühen AEP sind mit römischen Ziffern angegeben. Die mittleren evozierten Potenziale reichen von N_0 bis N_b . Späte AEP beginnen mit der Komponente P_1 . Der linke Teil der Kurve bis zur N_0 ist in Abb. 9 (rechts) als originale Registrierung dargestellt.

1.6 Einfluss der Reizparameter

Reize können u.a. in ihrer Stärke variieren sowie in der Häufigkeit des Auftretens. Es ist bekannt, dass die Variation dieser Parameter zu unterschiedlichen Reaktionen im Bereich des Sinnesorgans in der Peripherie oder auch im zentralen Nervensystem führen kann. In der vorliegenden Arbeit wurden Reize verwendet, bei denen Veränderungen im Bereich des Sinnesorgans keine oder allenfalls eine untergeordnete Rolle spielen. Es handelt sich um elektrische Reize über peripheren Nerven einerseits und akustische Reize andererseits. Mit der Nervenstimulation wird eine Reaktion an den unterschiedlichen Rezeptoren der Haut vermieden. Für akustische Reize oberhalb 30 dB wie in der vorliegenden Arbeit spielt Adaptation keine nennenswerte Rolle (Canévet et al., 1983). Sofern durch Variation der Reizbedingungen Veränderungen bei den evozierten Potenzialen eintreten, sollten diese daher auf zentrale Prozesse zurückgehen und nicht auf Reaktionen im Bereich der Peripherie. Bekannte Arten zentraler Reaktion auf wiederholte Reize können mit einer Zunahme oder einer Abnahme der Reizantwort verbunden sein, etwa i.S. von Bahnung oder z.B. Habituation.

1.7 Bahnung, Hemmung und synaptische Plastizität

Die Reaktion einer einzelnen Nervenzelle hängt vom Zusammenspiel der eintreffenden synaptischen Potenziale ab. Diese können von externen Stimuli ausgelöst sein oder auch von Einflüssen innerhalb des Nervensystems. Tatsächlich existieren innerhalb des Nervensystems, insbesondere in Hirnstamm und Thalamus, Schrittmacherzentren, die zahlreiche ausgedehnte Kontakte mit dem gesamten Kortex unterhalten. Diese sorgen für eine rhythmische Depolarisation, die im wachen Zustand mit einer höheren Frequenz erfolgt als etwa im Schlaf (Jones, 2004; Colgin, 2013; Buzsáki und Wang, 2012). Zentren wie der frontale Kortex, die mit der Willensbildung verknüpft sind, können zu einer zusätzlichen umschriebenen Depolarisation der beteiligten Hirnareale führen (Hage und Nieder, 2013). Darüber hinaus können Sinnesreize über die afferenten Leitungsbahnen sensorische Hirnareale sowie nachgeschaltete

Gebiete aktivieren. Diese Aktivierung hängt davon ab, wie stark sich erregende bzw. hemmende synaptische Potenziale an einzelnen Nervenzellen summieren. Wie oben dargelegt reagiert die einzelne Nervenzelle nur dann tatsächlich auf den Reiz, wenn das Schwellenpotenzial überschritten und ein Aktionspotenzial ausgelöst werden kann. Wenn Nervenzellen über eine derartige Summation von exzitatorischen synaptischen Potenzialen zu einer vermehrten Bildung von Aktionspotenzialen gebracht werden, spricht man von Bahnung bzw. Fazilitierung. Fazilitierung kann zur kurzzeitigen synaptischen Plastizität beitragen.

Neben Verstärkungsmechanismen wie Bahnung tragen innerhalb des zentralen Nervensystems 2 Arten der Hemmung zur kurzzeitigen synaptischen Plastizität bei, nämlich Refraktärität und Habituation. Refraktärität beruht auf direkter reizinduzierter Untererregbarkeit (Picton, 1976). Demgegenüber beruht Habituation auf neuronaler Rückkoppelung über den Weg hemmender Interneurone. Bei Refraktärität kann ein nachfolgender Reiz kein neues Aktionspotenzial an der betreffenden Nervenzelle auslösen. Demgegenüber wird bei Habituation Hemmung über Interneurone vermittelt (Budd et al., 1998). In vielen Bereichen des zentralen Nervensystems bestehen derartige Rückkoppelungsschleifen über inhibitorische Interneurone. Diese sorgen dafür, dass zuvor erregte Nervenzellen selbst gehemmt werden (Rückwärtshemmung) oder aber umgebende Neurone (laterale Inhibition) oder auch Neurone in entfernten Zentren (Vorwärtshemmung) (Übersicht in Priebe und Ferster, 2008). Diese Hemmung wird an den beteiligten Nervenzellen in Form hyperpolarisierender synaptischer Potenziale vermittelt. Eine derartige Hyperpolarisierung vermindert vorübergehend die Wahrscheinlichkeit, dass ein Aktionspotenzial an der Zielzelle ausgelöst wird. In dieser Weise sind zahlreiche Prozesse im zentralen Nervensystem i.S. präformierter oder erlernter Reflexschleifen organisiert. Diese sind im zentralen Nervenzellen etwa im motorischen System im Bereich der Basalganglien oder im Zerebellum beschrieben worden (Redgrave et al., 2011; Houck und Person, 2014). Allerdings gibt es kaum Arbeiten, die mit evozierten Potenzialen Hinweise für derartige erregende bzw. hemmende Einflüsse untersucht haben. Es gibt einzelne Arbeiten, die dieser Frage mit invasiven Methoden nachgegangen sind (Rektor et al., 2004). Solche Untersuchungen sind wichtig, um derartige Einflüsse etwa auf EKP zu erfassen, denen unterstellt wird, dass sie kognitive Prozesse im zentralen Nervensystem widerspiegeln können.

Für sensibel evozierte Potenziale erfolgt die Registrierung über dem primären sensiblen Kortex (Positionen C3', Cz', C4'; Abb. 11). Für akustisch evozierte Potenziale erfolgt die Registrierung ausnahmsweise nicht über dem auditorischen Kortex, der in den sog. Hessischen Querwindungen des temporalen Cortex gelegen ist. Dieses Hirnareal ist unter dem M. temporalis gelegen. Aus diesem Grund ist die Untersuchung direkt über dem auditorischen Cortex sehr artefaktanfällig. Die Elektroden werden über dem Mastoid mit einer Referenz über dem Mittelpunkt des Schädels (Cz, vgl. Methodenteil) gesetzt (bzw. umgekehrt).

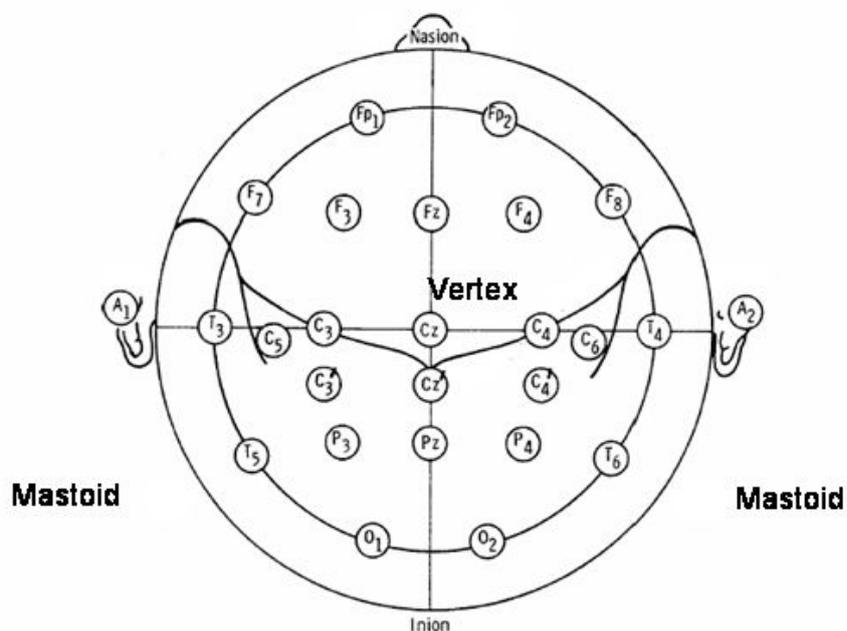


Abb. 11: Internationales 10-20-System nach Jasper und Penfield (Jasper, 1958). Das Koordinatensystem wird durch die Linien zwischen den äußeren Gehörgängen und zwischen Nasion und Inion gegeben. Der Mittelpunkt ist Centrozentral (Cz). Alle anderen Punkte sind durch Prozenteilungen der Linien definiert. Z.B. liegt die Position „Fz“ auf der Strecke Nasion-Inion 20 % vor der Position Cz. Nach diesem Koordinatensystem werden Elektroden über dem Kopf positioniert.

2. Zielstellung

Für die Darstellung neuronaler Prozesse im zentralen Nervensystem stehen unterschiedliche Untersuchungsmöglichkeiten zur Verfügung. Neben bildgebenden Verfahren mit einer geringen zeitlichen Auflösung der Signale bieten sich elektrophysiologische Verfahren mit dem Vorteil einer hohen zeitlichen Auflösung an. Frühe Komponenten evozierter Potenziale bilden den

Eingang synaptischer Information zur Hirnrinde ab. Demgegenüber lassen sich mittels später Komponenten evozierter Potenziale neuronale Signalverarbeitungsprozesse untersuchen. Hierzu liegen bereits umfangreiche Studien zu den sog. Ereignis-korrelierten Potenzialen (EKP) vor. Bei diesen werden i.d.R. 2 ähnliche aber verschiedene Reize dargeboten: Häufige Reize, die nicht zu beachten sind und seltene Reize, auf die geachtet werden soll. Aus dem Unterschied zwischen den dabei aufgezeichneten späten EP für die unterschiedlichen Stimuli werden Schlüsse zu den beteiligten kognitiven Prozessen gezogen. – Gegenüber diesem Vorgehen mit dem dargestellten sog. „oddball“ Paradigma liegen nur sehr wenige Untersuchungen vor, die sich mit dem Einfluss der Reizparameter auf die neuronale Signalverarbeitung befassen (Davis et al., 1966; Ritter et al., 1968; Squires et al., 1976; Chapman et al., 1981; Cauller et al., 1988; Brazdil et al., 2003; Budd et al., 1998; Kida et al., 2004; Rosburg et al., 2010). In der vorliegenden Arbeit wurde daher untersucht welchen Einfluss Reizstärke und Reizwiederholungsrate auf späte somato-sensibel evozierte bzw. akustisch evozierte Potenziale haben.

Für SEP werden oft elektrische Stimuli eingesetzt. Dazu werden die sensiblen Nervenfasern eines peripheren Nerven sämtlich oberchwellig erregt (supramaximale Stimulation). Um die Reizstärke zu variieren bieten sich neben Einfachreizen sog. Zugreize (engl. train stimuli) an, also Reize, die mehrere Einzelreize mit einem kurzen Zeitintervall umfassen. Für diese Studie wurden daher Zugreize neben Einfachreizen verwendet (Abb. 12). Tatsächlich zeigte sich eine Amplitudenzunahme der SEP nach Zugreizen im Vergleich zu Einzelreizen. Aus diesem Grund wurde das Zeitintervall zwischen den Einzelkomponenten der Zugreize variiert, um daraus ggf. Schlüsse ziehen zu können.

Bei supramaximalen elektrischen Reizen antworten sämtliche Nervenfasern des stimulierten Nerven mit einem Aktionspotenzial, so dass jeder Stimulus mit einem festen Quantum afferenter Information verknüpft ist. Demgegenüber lassen sich akustische Stimuli beliebig hinsichtlich Reizstärke und Tonhöhe modulieren. AEP und auch späte Komponenten der AEP wurden bereits bei unterschiedlichen Reizbedingungen untersucht (Davis et al., 1966; Ritter et al., 1968; Chapman et al., 1981; Budd et al., 1998; Rosburg et al., 2010). Weniger geläufig ist demgegenüber, wie sich gleich laute Stimuli mit unterschiedlicher Stimulusdauer auf die Charakteristika der späten akustisch evozierten

Potenziale auswirken. In der vorliegenden Arbeit wurden daher späte Komponenten der AEP mit Stimuli gleicher Tonhöhe und Lautheit mit unterschiedlicher Stimulusdauer untersucht.

3 Material und Methoden

3.1 Material und Methoden: 1. Experiment; SAEP

Habituation und Refraktärität sind Reaktionen des gesunden zentralen Nervensystems auf bekannte Reize (Richter, 1994). Ziel des ersten Experiments war die Untersuchung des Einflusses von etwa gleich lauten akustischen Stimuli mit unterschiedlicher Dauer auf späte evozierte N1 Antworten und auf die Erholung von kurzfristiger Reiz-induzierter Unterdrückung dieser N1-Antworten. Subjektiv in etwa gleiche Lautheit der unterschiedlichen akustischen Reize wurde vorab bei 3 gesunden Probanden eruiert. Dabei fanden sich die unten verwendeten Reizstärken als geeignet.

Es gab 7 Bedingungen mit je 20 Zyklen, die aus Zügen von je 3 Stimuli mit einer nachfolgenden Erholungszeit von 7s bestanden. Die Reizantworten auf den jeweils ersten der 3 Stimuli wurden am Bildschirm durch Mausklick einer Mittelungskurve hinzugefügt (selektives averagen). In der gleichen Weise wurden Kurven für den jeweils 2. und 3. Reiz erstellt.

N1-Peak-Latenzwerte und N1-P1 Amplitudenwerte wurden auf dem Bildschirm für jede Mittelungskurve gemessen. Folgende auditive Reize wurden auf diese Weise dargeboten: (1) 1000Hz Trapezstimuli mit einer Dauer von 70ms und einer Lautstärke von 70dB (über der Luftleitungshörschwelle (0,5/s, 0,7/s, 2,0/s); (2) 1000Hz Trapezstimuli mit einer Dauer von 40ms und einer Lautstärke von 80dB (über der Luftleitungshörschwelle (0,5/s, 0,7/s, 2,0/s); (3) Clickstimuli mit einer Dauer von 3ms und einer Lautstärke von 85dB (über der Luftleitungshörschwelle (0,5/s). Die Clickstimuli wurden zu Vergleichszwecken eingesetzt. Am Bildschirm wurden mittels Cursorsen N1-Peak-Latenzwerte und N1-P1 Amplitudenwerte gemessen. Es wurden 6 gesunde Erwachsene (2 Frauen, Alter 26 bis 32 Jahre) untersucht, nachdem sie ihre Einwilligung in Übereinstimmung mit der Erklärung von Helsinki gegeben hatten. Die Experimente wurden am Morgen von 9.00 bis 11.00 Uhr durchgeführt. Die Probanden wurden in eine bequeme Rückenlage gebracht. Sie wurden gebeten, die Augen offen zu halten und einen bestimmten Punkt an der Decke zu fixieren. Zuerst wurden sie mit den verschiedenen akustischen Reizen vertraut gemacht. Die Luftleitungshörschwellen waren im Frequenzbereich zwischen 125 Hz und 8000Hz auf beiden Seiten bei allen Subjekten gleich oder kleiner als 25 dB.

Auditive Reize wurden über dem rechten Ohr durch Kopfhörer (TDH 39 P, Viasys, Höchberg, Deutschland) dargeboten. Links erfolgte eine Verrauschung mit 50 dB über der Hörschwelle. Aufnahmen wurden über Cz gegen das ipsilaterale Mastoid mit einer Referenz über dem kontralateralen Mastoid vorgenommen. Impedanzen lagen stets unter 5 kOhm. Die Stimulation erfolgte bei 625 Hz nach Bandpassfilterung (0,05 – 70 Hz); Abtastrate 4kHz. Das aufgezeichnete Zeitintervall betrug 40 ms vor und 360 ms nach Stimulusbeginn. Mittelwerte \pm Standardabweichung wurden berechnet. Für die statistische Analyse wurde die Friedman ANOVA eingesetzt, um auf statistische Signifikanz zu prüfen. Die *post-hoc*-Analyse wurde mit dem Wilcoxon-Test durchgeführt. Nicht-parametrische Tests wurden ausgewählt, weil beim geringen Stichprobenumfang nicht Normalverteilung vorausgesetzt werden konnte.

3.2 Material und Methoden: 2. Experiment; Späte SSEP-Komponenten und synaptische Plastizität

Zunächst wurde die Fazilitierung später SEP Komponenten mittels elektrischer Stimuli untersucht. Zu diesem Zweck wurde der rein sensible N. radialis superficialis links am Handgelenk bei 9 Probanden mit einzelnen Stimuli bzw. mit Dreifachstimuli mit einer Reizwiederholungsrate (RWR) von 1.0 Hz oder 0.4 Hz supramaximal stimuliert. Supramaximal bedeutet, dass ein über dem spatium interosseum zwischen 1. und 2. Finger registriertes Summenaktionspotenzial so erhalten wurde, dass alle Nervenfasern dazu beitrugen. D.h., der Reizstrom wurde so gewählt, dass die Amplitude des Summenaktionspotenzials bei weiterer Erhöhung des Reizstroms nicht weiter zunahm. Dafür wurden Reizströme von 0,9 bis 12 mA mit einer Reizdauer von 0,2 ms eingesetzt. Das Interstimulusintervall (ISI) innerhalb der Zugreize wurde schrittweise von 2 bis 10 ms in folgenden Schritten variiert: 2 ms, 2,5 ms, 3 ms, 4 ms, 5 ms, 6 ms, 8 ms, 10 ms. Für diesen Versuch wurden 9 gesunde erwachsene Probanden (5 Frauen, Alter 21 bis 32 Jahre) herangezogen, nachdem sie ihre Einwilligung in Übereinstimmung mit der Erklärung von Helsinki gegeben hatten. Die Probanden wurden in eine bequeme Rückenlage gebracht. Sie wurden gebeten, die Augen offen zu halten und einen bestimmten Punkt an der Decke zu fixieren. Zunächst wurden sie mit den verschiedenen elektrischen Reizen vertraut gemacht. Aufnahmen wurden mit einem Multiliner (Natus, Höchberg, Deutschland) vorgenommen, und zwar über C4' gegen Fz mit dem

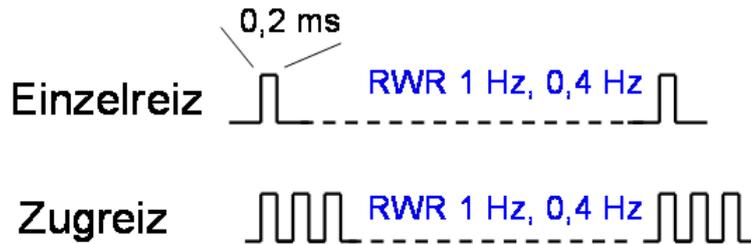
Warzenfortsatz ipsilateral Referenz. Elektroden - Impedanzen lagen unter 5 kOhm. Bandpassfilterung der EEG - Signale erfolgte bei 0,05 - 50Hz mit einer Abtastrate von 4000 Hz. Das Zeitfenster der Aufzeichnung umfasste 50 ms vor und 450 ms nach Reizbeginn. Mittelungskurven schlossen je 60 einzelne Kurven ein. Jede Versuchsbedingung wurden mindestens einmal wiederholt, um die Reproduzierbarkeit beurteilen zu können. Aus den 2 Mittelungskurven zu jeder Versuchsbedingung wurde eine Gesamtaveragekurve erstellt. Diese wurde verwendet, um Latenzwerte von N20, N1 und N2 auszuwerten. Darüber hinaus wurden Peak-to-Peak Amplitudenwerte auf dem Bildschirm für die N20-P25, N1-P1, P1-N2 gemessen. Diese Amplitudenwerte werden nachfolgend als „N20“, „N1“, „N2“, bezeichnet. Die Ergebnisse von zwei Testpersonen wurden aus der weiteren Analyse (je 1 Frau und 1 Mann, 24 und 27 Jahre alt) ausgeschlossen. Statistische Signifikanztestung erfolgte mittels Friedman ANOVA. Die *post-hoc*-Analyse wurde mit dem Wilcoxon-Test durchgeführt. Die Experimente wurden am Morgen zwischen 9.00 und 11.00 Uhr durchgeführt, um maximale Wachheit der Teilnehmer zu gewährleisten.

3.3 Material und Methoden: 3. Experiment; SSEP und 2-Stimulus Paradigma

Zur Frage der Übertragbarkeit der im 2. Experiment nach Armnervenstimulation (N. rad. sup.) gewonnenen Ergebnisse auf die Situation nach Beinervenstimulation (N. suralis) wurden zuerst 13 gesunde erwachsene Probanden (6 Frauen und 7 Männer, Alter 25-48 Jahre) eingeschlossen, nachdem sie ihre Einwilligung in Übereinstimmung mit der Erklärung von Helsinki gegeben hatten. Sie nahmen eine bequeme Rückenlage ein und wurden gebeten, die Augen offen zu halten und einen bestimmten Punkt an der Decke zu fixieren. Der N. suralis wurde mit Ein- oder Dreifachreizen (1.0 Hz oder 0.4 Hz) supramaximal stimuliert. Dafür wurden Reizströme von 0,9 bis 12 mA mit einer Reizdauer von 0,2 ms (Einfachreiz) verwendet. Folgende Zeitintervalle wurden zwischen den Einzelstimuluskomponenten des Zugreizes eingesetzt: 2 ms, 2,5 ms, 3 ms, 3,5 ms, 4 ms, 5 ms, 6 ms, 7 ms, 10 ms. Alle Zugreize waren aus 3 Einzelstimuluskomponenten zusammengesetzt. Aufnahmen wurden über Cz' gegen Fz mit dem Warzenfortsatz ipsilateral zum Reiz als Referenz gewonnen. Elektrodenimpedanzen wurden unter 5 kOhm gehalten. EEG - Signale wurden bei 4000 Hz nach Bandpassfilterung (0,05 - 50Hz) abgetastet.

Das Zeitintervall 50 ms vor und 450 ms nach Stimulusbeginn wurde aufgezeichnet. Dreißig einzelne Spuren wurden gemittelt. Jede Versuchsbedingung wurde mindestens einmal wiederholt, um die Reproduzierbarkeit zu beurteilen zu können. Eine Durchschnittskurve mit insgesamt 60 Einzelkurven wurde aus diesen beiden Kurven gewonnen. Diese letzte Durchschnittskurve wurde verwendet, um Peak-Latenzwerte von P40, N1, N2a und N2b zu messen. Darüber hinaus wurden Amplitudenwerte auf dem Bildschirm für N37-P40, N1-P1, P1-N2a und P2-N2b gemessen. Diese Komponenten werden nachfolgend als „P40“, „N1“, „N2a“ und „N2b“ bezeichnet.

Es hatte sich gezeigt, dass bei einer RWR von 1 Hz die späten SEP-Komponenten niedrigere Amplituden aufwiesen als bei 0,4 Hz (s.u.). Dieser Amplitudenunterschied wurde in einem separaten Experiment mit einem 2-Stimulus Paradigma näher betrachtet (Abb. 13). Dabei wurden 2 aufeinanderfolgende supramaximale Stimuli (N. suralis, Parameter wie oben angegeben) mit zunehmendem Abstand eingesetzt und deren Reizantworten selektiv gemittelt. Die Erholung der durch einen vorausgehenden Stimulus supprimierten Komponenten der somatosensibel evozierten Potenziale wurde bei 15 Probanden getestet (10 Frauen, 5 Männer, Alter 25 – 62 Jahre; siehe unten, z.B. Abb. 27). Für diesen Zweck wurden die Reizantworten auf den jeweils ersten und zweiten Reiz selektiv gemittelt, um den Verlauf der Erholung von der reizinduzierten Suppression zu charakterisieren. Dabei betragen die Zeitintervalle zwischen den beiden Stimuli (in s) 0,7, 1, 2, 5. Wegen der höheren Amplitudenwerte mit entsprechend besserem Signal-Rausch-Verhältnis wurden Zugreize aus 3 Stimuli (ISI 3 ms) über dem rechten N. suralis lateral der Achillessehne mit einer Wiederholungsrate von 1 Hz oder 0,4 Hz eingesetzt.



ISI-Variation

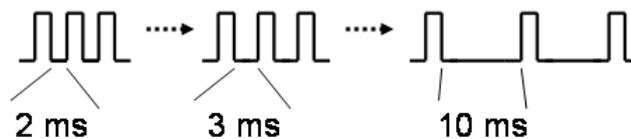


Abb. 12: Schematische Darstellung der verwendeten elektrischen Stimuli. Rechteckstimuli mit einer Reizbreite von 0,2 ms wurden einzeln mit Reizwiederholungsraten (RWR) von 1,0 Hz bzw. 0,4 Hz verabreicht (oben). Zusätzlich wurden beim selben Probanden in derselben Sitzung sog. Zugreize verwendet, die sich aus je 3 Einzelstimuli (Reizbreite der Einzelstimuluskomponente: 0,2 ms) zusammensetzten. Diese wurden ebenfalls mit 1,0 Hz und 0,4 Hz RWR eingesetzt. Das Zeitintervall zwischen den Einzelkomponenten im Zugreiz (hier als Interstimulusintervall, ISI bezeichnet) wurde zwischen 2 ms und 10 ms variiert (siehe Text).

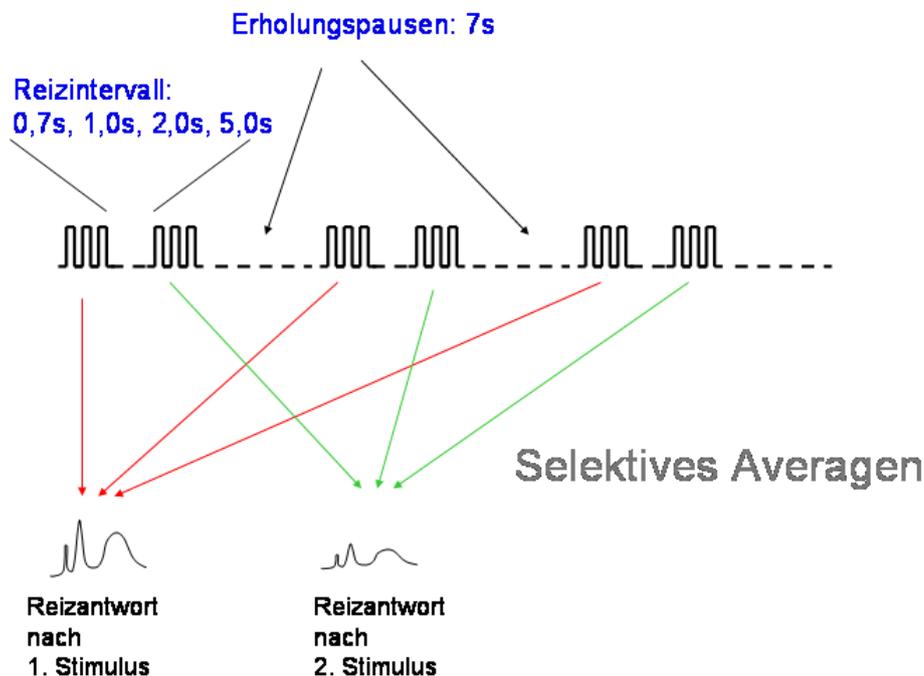


Abb. 13: Schematische Darstellung des Zweistimulusparadigmas. Zwei Zugreize mit je 3 Einzelkomponenten (0,2 ms Reizbreite, ISI 3 ms) wurden mit Intervallen von 0,7 s, 1,0 s, 2,0 s bzw. 5 s je 30mal dargeboten, und zwar mit Erholungspausen zwischen dem Stimuluspaar von je 7 s. Die Reizantworten nach dem 1. Stimulus und nach dem 2. Stimulus wurden per Mausklick eigenen Mittelungskurven zugefügt (selektives Averagen; vgl. Abb. 27).

4. Ergebnisse

4.1 Ergebnisse zum 1. Versuch

Typische Aufnahmen von akustisch evozierten Potenzialen sind in Abb. 14 zu sehen. Die N1-Reaktion auf den ersten Reiz in den 6 Telexperimenten mit Tonburstreizen zeigte einen langsamen und deutlichen Rückgang im Verlauf des gesamten Experiments (Abb.15, $p < 0,05$). Bei den N1-Peakamplituden ergab sich demgegenüber keine statistisch signifikante Abweichung. Im 7. Telexperiment mit Clickstimuli waren die N1 Amplitudenwerte höher als nach dem vorhergehenden Tonburst Reiz (nicht signifikant). N1 Amplitudenwerte, gemessen nach dem zweiten Stimulus, zeigten in allen 7 Versuchen einen deutlichen Amplitudenrückgang (p mindestens $< 0,05$). Im Gegensatz dazu zeigten die N1-Antworten auf den jeweils 3. und 4. Stimulus keinen weiteren Rückgang der Amplitude (Abb. 16).

Die N1-Peaklatenzwerte nach dem jeweils ersten Stimulus zeigten anders als die entsprechenden Amplitudenwerte (Abb. 15) keine signifikanten Veränderungen. Sie betragen 109 ± 12 ms (langer Toneburst, 0,5 Hz), 112 ± 9 ms (langer Toneburst, 0,7 Hz), 110 ± 14 ms (langer Toneburst, 2,0 Hz), 110 ± 15 ms (mittellanger Toneburst, 0,5 Hz), 113 ± 15 ms (mittellanger Toneburst, 0,7 Hz), 111 ± 14 ms (mittellanger Toneburst, 2,0 Hz) sowie 107 ± 18 ms (Clickreiz, 0,5 Hz). Ähnlich wie die Amplitudenwerte zeigten die Latenzwerte nach dem 2. Stimulus eine Verkürzung gegenüber den Latenzwerten nach dem 1. Stimulus. Dieser Rückgang war mit Ausnahme des mittellangen Toneburst bei 0,5 Hz statistisch signifikant (jeweils $p < 0,05$, Wilcoxon-Test). Die entsprechenden Latenzwerte nach dem 2. Stimulus betragen 96 ± 5 ms (langer Toneburst, 0,5 Hz), 93 ± 7 ms (langer Toneburst, 0,7 Hz), 95 ± 14 ms (langer Toneburst, 2,0 Hz), 107 ± 12 ms (mittellanger Toneburst, 0,5 Hz), 99 ± 17 ms (mittellanger Toneburst, 0,7 Hz), 88 ± 14 ms (mittellanger Toneburst, 2,0 Hz) sowie 98 ± 20 ms (Clickreiz, 0,5 Hz). Die N1-Peaklatenzen nach dem 3. Stimulus zeigten keine weitere Latenzverkürzung im Vgl. zur Latenz nach dem 2. Stimulus.

Im Vergleich zur N1 blieben die Na/Pa-Amplitudenwerte konstant von einem Reiz zum Nächsten (Abb. 14). Gleiche subjektive Lautstärke wurde durch die Anpassung der Reizstärke für die Länge des akustischen Stimulus realisiert (siehe Methoden). Die Ausprägung des N1-Dekrements hing ab von Art und

Dauer des Stimulus und von der RWR (Abb. 16). Je kürzer der Stimulus, desto stärker war der Rückgang der N1-Amplitude im Anschluss an einen zweiten Stimulus (Abb. 17). Dieser Einfluss erreichte statistische Signifikanz ($p < 0,05$; Abb. 17). Die N1 Amplituden waren umgekehrt proportional zur RWR (Abb. 16 und 17).

Die N1-Antworten auf die jeweils ersten Reize nahmen während des Experiments stetig ab, mit Ausnahme der Clickstimuli ($p < 0,05$; Abb. 15). Die entsprechenden N1-Amplitudenwerte nach dem jeweils zweiten Stimulus zeigten einen deutlichen Rückgang relativ zur Amplitude nach dem ersten Stimulus in allen 7 Versuchen ($p < 0,05$; Abb. 16). Dieser Rückgang war bei den 70ms/70dB-Reizen schwächer ausgeprägt als nach den 40ms/80dB-Reizen ($p < 0,05$; Abb. 17). D.h., dass die N1 Erholung von dem supprimierten Zustand bei gleicher subjektiver Lautstärke bei den 70ms/70dB-Reizen im Vergleich zu dem 40ms/80dB-Reizen stärker war.

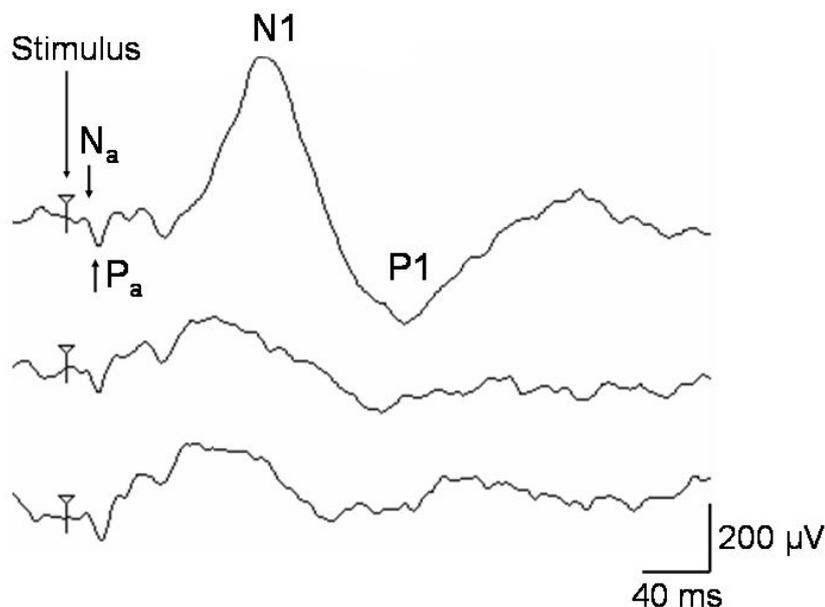


Abb. 14: Repräsentative Registrierung der akustisch evozierten Potenziale, u.a. mit Erfassung der prominenten späten Potenzialkomponente N1 bzw. P1 sowie der mittleren Komponenten Na und Pa. Als Stimulus wurden 80dB (über der Luftleitungsschwelle) 1000Hz trapezoide Tonburst-Stimuli (0.5/s) mit einer Dauer von 40ms eingesetzt. Die Kurven wurden selektiv gemittelt, und zwar nach dem jeweils ersten von 3 Stimuli (obere Kurve), dem 2. Stimulus (mittlere Kurve) und dem 3. Stimulus (untere Kurve). Beachtenswert ist die deutliche Suppression der N1 Komponente als Folge des vorhergehenden Stimulus. Demgegenüber bleibt die Komponente mittlerer Latenz Na konstant. Daraus kann geschlossen werden, dass die Amplitudenabnahme der N1-Komponente von einem Reiz zum nächsten nicht auf Adaptation in der Peripherie zurückgeht.

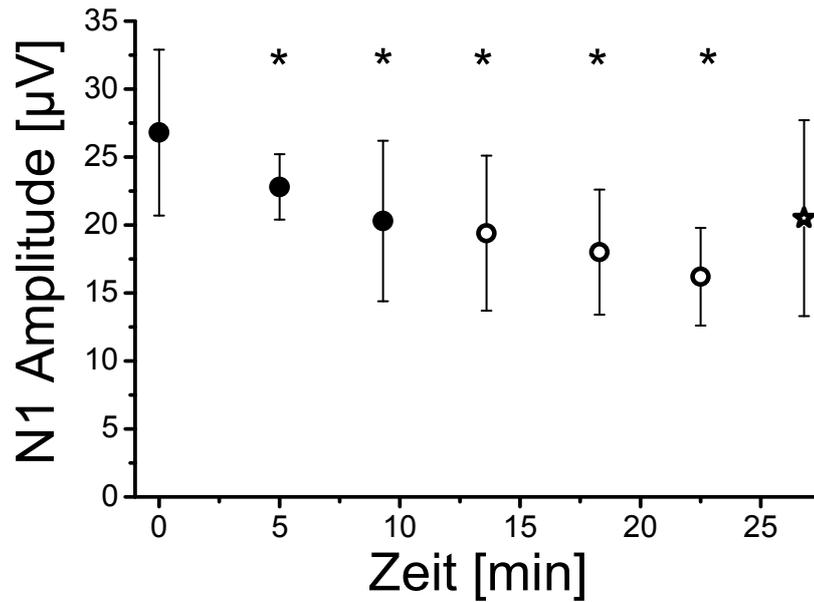


Abb. 15: Langzeithabituation der N1-Komponente der späten akustisch evozierten Potenziale. Selective gemittelte N1-Antworten nach dem ersten von 3 aufeinander folgenden Reizen während des zeitlichen Verlaufs des Experiments: Langer Toneburst (●, links 0,5 Hz, Mitte 0,7 Hz, rechts 2,0 Hz), kurzer Toneburst (○, links 0,5 Hz, Mitte 0,7 Hz, rechts 2,0 Hz), und Click-Stimuli (Stern). Beachtenswert ist der nahezu linearen Abfall der N1-Amplitude. Dieser N1-Amplitudenverlust erreichte statistische Signifikanz von der ersten Versuchsbedingung (links) zu jeder der nachfolgenden Bedingungen mit Ausnahme der letzten Bedingung mit dem Click-Stimulus (Friedman $p < 0,005$; *, Wilcoxon $p < 0,05$).

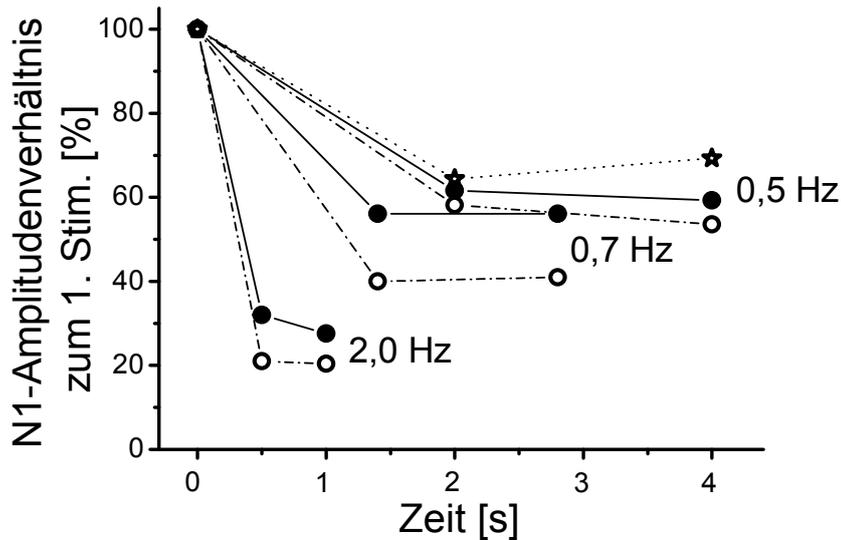


Abb. 16: Stimulus-induzierte N1 Suppression. Die N1Amplituden nach dem 2. und 3. Stimulus relative zum 1. Stimulus als 100 % für den "langen" Toneburst-Stimulus (●), den "kurzen" Toneburst stimulus (○), und den Click-Stimulus (Stern). Beachtenswert ist das unterschiedliche Habituationsverhalten in Abhängigkeit von der Reizwiederholungsrate (2,0 Hz, 0,7 Hz und 0,5 Hz) und von der Art des Stimulus.

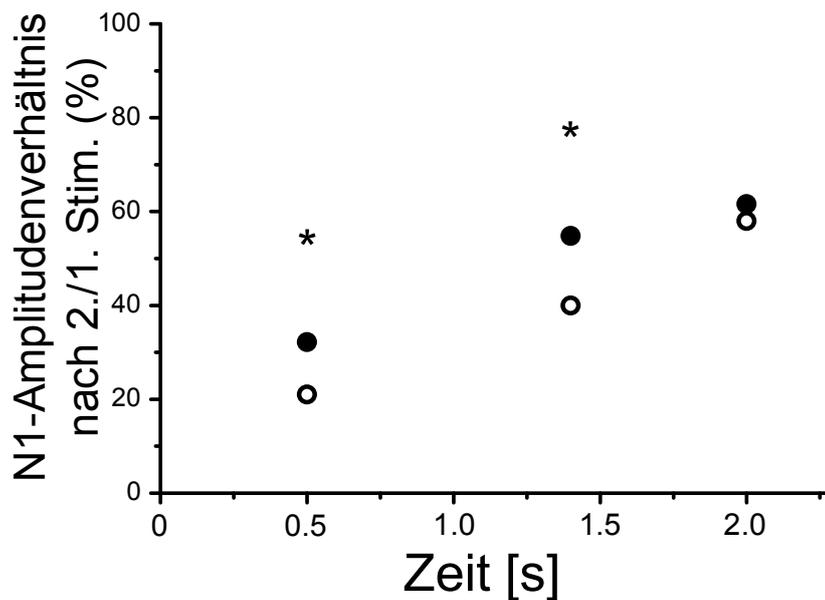


Abb. 17: N1-Erholungsverhalten. Die relativen N1-Amplituden nach dem langen "70dB" Toneburst Stimulus (●) bzw. dem kurzen "80dB" Toneburst Stimulus (○) dargestellt als Verhältnis der Werte nach dem 2. Stimulus gegenüber dem 1. Stimulus in %. Beachtenswert ist die raschere N1-Erholung nach dem langen Toneburst verglichen mit dem kurzen. Vermutlich wird die Hemmung mit dem längeren Stimulus effektiver durchbrochen, mindestens wenn der nachfolgende Stimulus nach einem kurzen Zeitintervall von 0.5 oder 1.4 s folgt ($p < 0.01$, Friedman Test; *, $p < 0.05$, Wilcoxon Test).

4.2 Ergebnisse zum 2. Versuch

Typische SSEP-Kurven nach Stimulation des N. radialis superfizialis bei den verschiedenen Reizbedingungen sind in Abb. 18 dargestellt. Alle SEP-Komponenten waren kritisch von den Stimulationsparametern abhängig (Abb.19-21). Nach Zugreizen waren die Amplituden der N20, N1 und N2 deutlich größer, als nach einzelnen Stimuli ($p < 0,05$ (Wilcoxon-Test), RWR 1,0 Hz und 0,4 Hz; Abb. 19 bis 21).

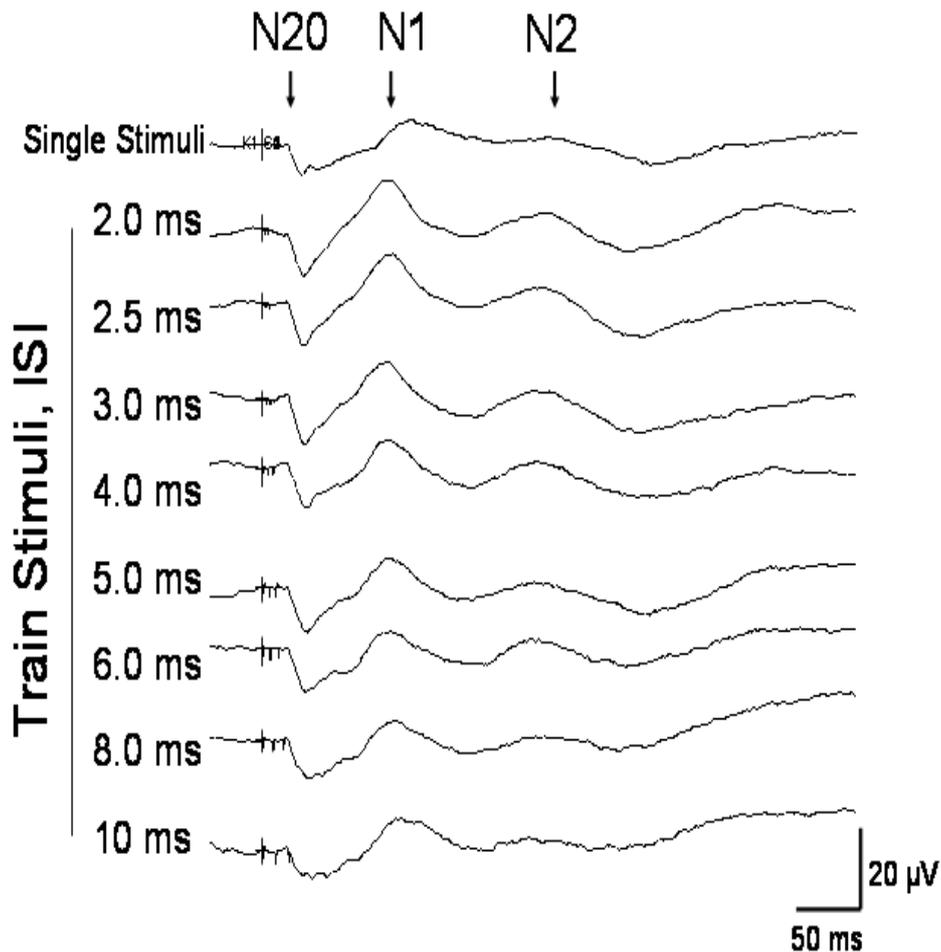


Abb. 18: Repräsentative Kurven somatosensibel evozierter Potentiale, also der N20, N1 und N2, die über C4' gegen Fz aufgezeichnet wurden, und zwar nach Einzelreizen (obere Kurve) bzw. nach Zugreizen (übrige Kurven), die über linken N. radialis superfizialis bei einer Reizwiederholungsrate von 0.4 Hz gesetzt wurden. Beachtenswert ist, dass nach Zugreizen die Amplituden aller SEP Komponenten größer waren als nach Einzelreizen. Wenn das Interstimulusintervall (ISI) von Zugreizen schrittweise von 2 ms bis zu 10 ms gespreizt wurde, nahmen die Amplituden aller SEP Komponenten ab.

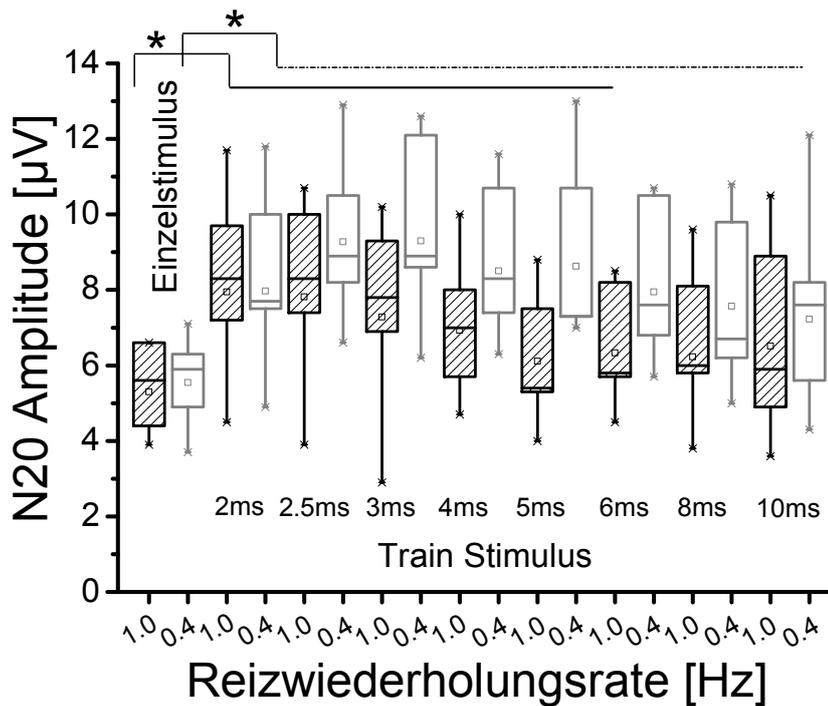


Abb. 19: Box plots mit den Amplituden der N20 nach Einzelreizen bzw. Zugreizen über dem N. rad. sup. bei 1 Hz (schraffierte Boxen) oder bei 0.4 Hz. Beachtenswert ist der Amplitudenanstieg nach Zugreizen im Vergleich zu Einfachreizen, insbesondere bei kurzen ISI-Werten von 2 bis 4 ms (*, $p < 0.05$; Reizwiederholungsraten von 1.0 Hz und 0.4 Hz; Wilcoxon Test).

Ein prominenter Anstieg der Amplitudenwerte aller untersuchten Komponenten wurde mit kurzen ISI von 2 bis 4 ms gesehen, während der Effekt verblasste, wenn das ISI erhöht wurde. Zugreize entfalteten nicht in allen Fällen eine Wirkung im Vergleich zu einzelnen Stimuli mit längeren ISI von 8 bzw. 10 ms ((Abb. 19 bis 21). Wenn die mit Zugstimuli bei unterschiedlichen ISI gewonnenen Amplitudenwerte für sich betrachtet werden, so ergab die Varianzanalyse für alle 3 SEP Komponenten (N20, N1, N2) signifikante Unterschiede (p mindestens $< 0,01$), sowohl für die mit 1,0 Hz gewonnenen Reizantworten als auch für die mit 0,4 Hz. Die post hoc Analyse mit dem Wilcoxon Test ergab nur in einem Teil der experimentellen Bedingungen signifikante Unterschiede. Diese wurden in der Regel dann beobachtet, wenn die Ergebnisse bei kurzen ISI-Werten (2 bis 4 ms) mit solchen bei langen (8 bzw 10 ms) verglichen wurden.

Wenn die RWR von 0,4/s auf 1,0/s erhöht wurde, verringerten sich die Amplituden aller SEP-Komponenten tendenziell. Dieser Einfluss erreichte statistische Signifikanz nur im Fall der N2-Komponente (Abb. 21; $p < 0,05$).

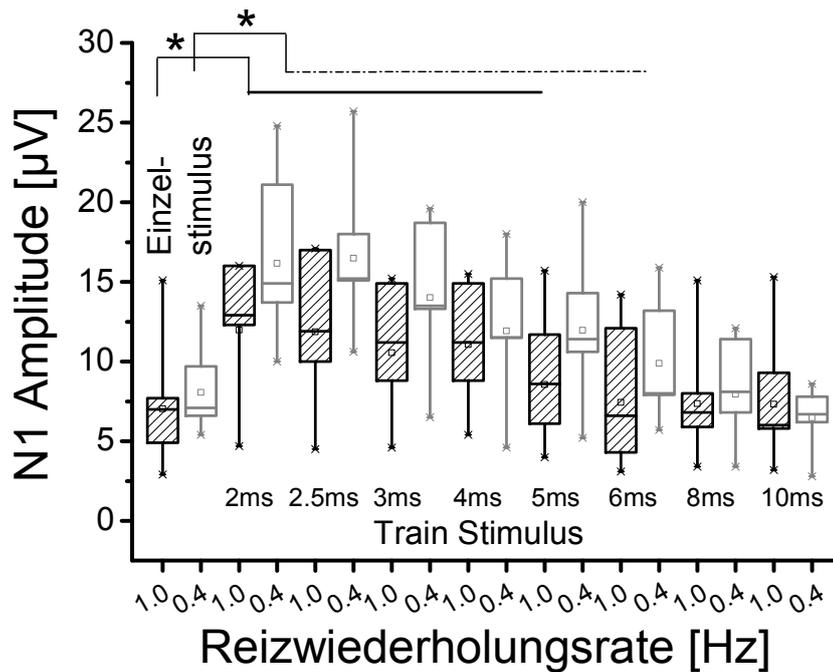


Abb. 20: Box plots mit den Amplituden der N1 nach Einzelreizen bzw. Zugreizen über dem N. Rad. Sup. bei 1 Hz (schraffierte Boxen) bzw. bei 0.4 Hz. Beachtenswert ist der Amplitudenanstieg nach Zugreizen im Vergleich zu Einfachreizen, insbesondere bei kurzen ISI-Werten von 2 bis 4 ms (*, $p < 0.05$; Reizwiederholungsrate von 1.0 Hz und 0.4 Hz; Wilcoxon Test). Der N1-Amplitudenanstieg war geringer ausgeprägt, wenn das ISI zunahm. Wenn die Reizwiederholungsrate von 0.4/s auf 1.0/s erhöht wurde, nahmen die Amplituden aller SEP Komponenten an.

Im Gegensatz zu den Amplituden zeigten die Latenzwerte keine statistisch signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit von den verschiedenen experimentellen Bedingungen, und zwar für jede der untersuchten Komponenten. Daher wurde auf eine tabellarische Auflistung verzichtet. Die Mittelwerte für die Peaklatenzen betragen für die N20 sowohl nach Einzelreiz als auch nach Zugreizen unabhängig von der RWR bzw. vom ISI durchgehend 20 ± 1 ms. Die entsprechenden Werte für die N1-Peaklatenzen betragen nach Einzelreiz 86 ± 16 ms (RWR 1 Hz) bzw. 87 ± 15 ms (RWR 0,4 Hz). Die N1-Peaklatenzen nach Zugreizen nahmen Werte zwischen 80 und 92 ± 8 bis 17 ms ein. Die N2-Peaklatenzen betragen nach Einzelreiz 204 ± 14 ms (RWR 1 Hz) bzw. 212 ± 16 ms. Die entsprechenden Werte nach Zugreizen lagen zwischen 203 und 226 ± 12 bis 20 ms.

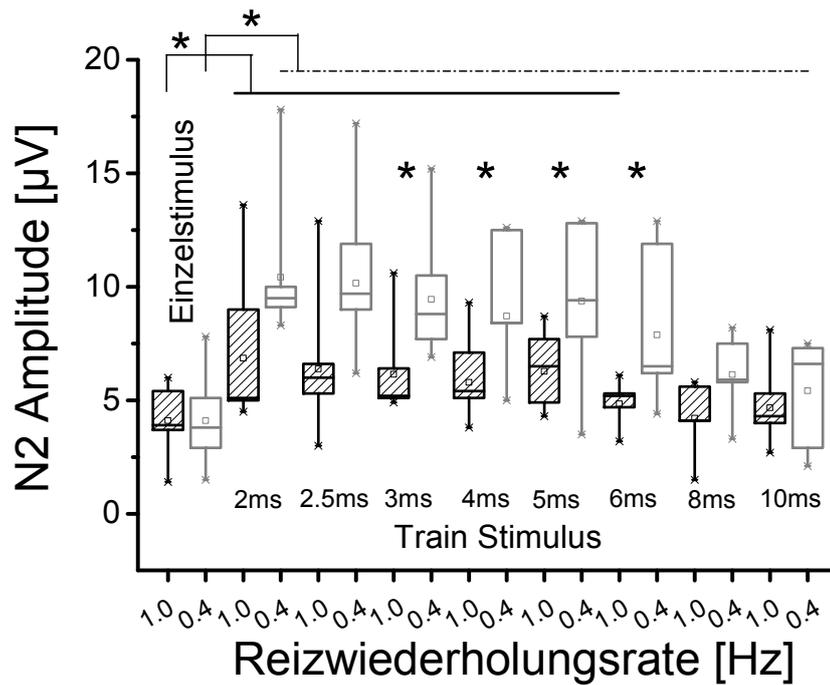


Abb. 21: Box plots mit den Amplituden der N2 nach Einzelreizen bzw. Zugreizen über dem N. rad. sup. bei 1 Hz (schraffierte Boxen) bzw. bei 0.4 Hz. Beachtenswert ist der Amplitudenanstieg nach Zugreizen im Vergleich zu Einfachreizen, insbesondere bei kurzen ISI-Werten von 2 bis 4 ms (*, $p < 0.05$; Reizwiederholungsraten (RWR) von 1.0 Hz (durchgezogene Linie) und 0.4 Hz (gestrichelte Linie); Wilcoxon Test). Die N2-Amplitudenwerte, die nach Zugreiz bei einer RWR von 1 Hz gemessen wurden, waren in einem Teil der Fälle signifikant niedriger als bei einer RWR von 0,4 Hz (*, $p < 0.05$).

4.3 Ergebnisse zum 3. Versuch

Typische SSEP-Kurven nach Stimulation des N. suralis bei den verschiedenen Reizbedingungen sind in Abb. 22 dargestellt. Die frühe SSEP-Komponente P40 zeigte keinen Unterschied in den Amplituden- (Abb. 23) und Latenzwerten, wenn einzelne oder Zugstimuli bei verschiedenen ISI im Zug eingesetzt wurden.

Im Gegensatz dazu hingen die Amplitudenwerte der späten Komponenten der SSEP (N1, N2a, N2b) kritisch von den Stimulationsparametern ab (Abb. 24). Nach Zugreizen waren die Amplituden insbesondere der N1 und N2a deutlich größer als nach einzelnen Stimuli. Dieser Effekt war von den ISI-Werten der Zugreize abhängig (Abb. 24 bis 26). Bei kürzeren ISI-Werten von 2 bis etwa 4 ms war die Amplitudenzunahme gegenüber Einzelreizen stärker ausgeprägt als bei längeren ISI-Werten bis 10 ms. Tatsächlich zeigte die Varianzanalyse innerhalb der mit Zugstimuli bei 0,4 Hz RWR gewonnenen Amplitudenwerte für die N1 statistische Signifikanz für die ($p < 0,001$). Die post hoc Analyse mit dem Wilcoxon-Test ergab, dass statistisch signifikante Amplitudenunterschiede zwischen den Bedingungen mit kurzen (2 bis 4 ms) im Vergleich zu längeren (7 und 10 ms) ISI-Werten vorlagen. Die entsprechenden N1-Amplitudenwerte bei 1,0 Hz waren statistisch nicht signifikant. N2a und N2b zeigten keinen solchen Einfluss.

Wenn die RWR von 0,4 Hz auf 1,0 Hz erhöht wurde war die Verstärkung der N1-Amplitude nach Zugreizen schwächer ausgeprägt. Dieser Amplitudenunterschied zwischen den mit Zugreizen bei 0,4 Hz und 1,0 Hz gewonnenen Ergebnisse war überwiegend statistisch signifikant ($p < 0,05$; Abb. 24 bis 26).

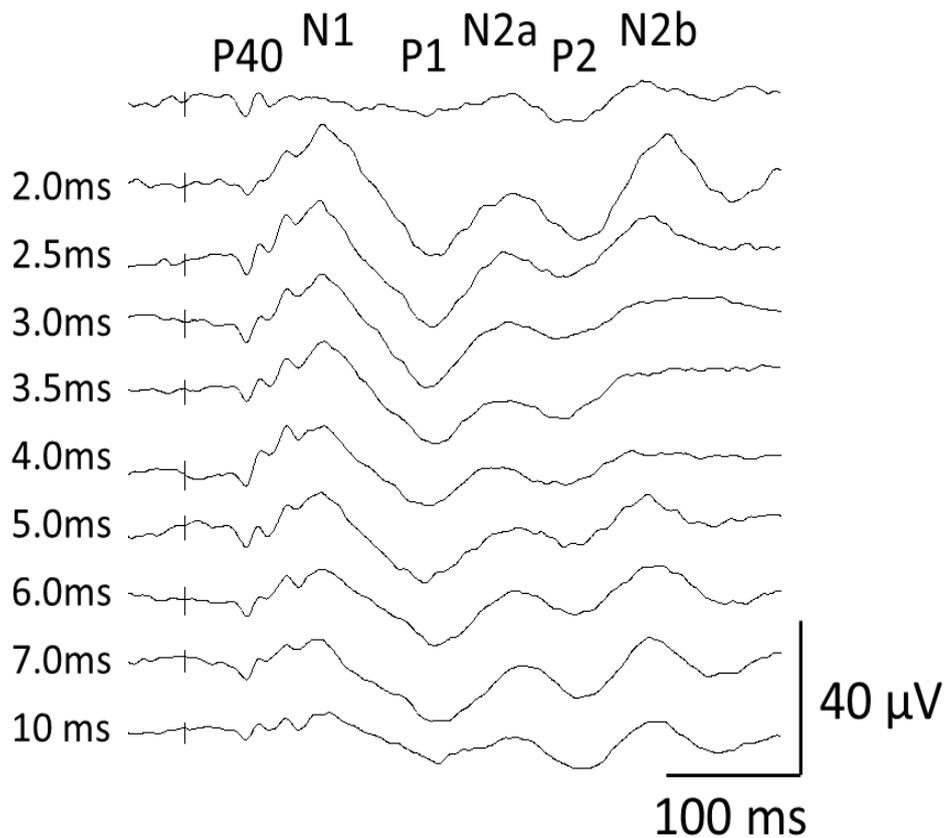


Abb. 22: Repräsentative Registrierung somatosensibel evozierter Potentiale über Cz' gegen Fz nach Einzel- und Zugreizen (N. suralis; Interstimulusintervall (ISI) 2 bis 10 ms) bei einer Reizwiederholungsrate von 0.4 Hz bei einer Versuchsperson während derselben Sitzung. Oberste Spur: Einzelreize. Darunter: Zugreize mit 3 Stimuli mit schrittweiser Zunahme des ISI von 2 bis 10 ms. Vertikale Linien: Reizbeginn. Beachtenswert ist (1) die Amplitudenzunahme aller späten SSEP-Komponenten nach Zugreizen im Vergleich zu Einzelreizen und (2) die relative N1-Amplitudenabnahme bei schrittweiser ISI-Zunahme.

Wie im vorausgehenden Experiment nach Stimulation des N. radialis superficialis zeigten nach Stimulation des N. suralis die Latenzwerte keiner der gemessenen Reizantworten einen statistisch signifikanten Unterschied in Abhängigkeit von den verschiedenen experimentellen Bedingungen. Daher wurde auf eine tabellarische Auflistung verzichtet. Die Mittelwerte für die Latenzen der P40 betragen nach Einzelreiz 42 ± 1 ms (RWR 1 Hz) bzw. $42,5 \pm 2$ ms (RWR 0,4 Hz). Nach Zugreizen lagen die entsprechenden Werte für die P40-Peaklatenzen zwischen 42 und 44 ± 2 bis 3 ms, und zwar unabhängig von ISI bzw. RWR. Die entsprechenden Werte für die N1-Peaklatenzen betragen nach Einzelreiz 84 ± 9 ms (RWR 1 Hz) bzw. 83 ± 9 ms (RWR 0,4 ms). Die entsprechenden Werte nach Zugreiz nahmen Werte zwischen 84 und 87 ± 10 bis 13 ms ein, wiederum unabhängig von RWR und ISI. Die Latenzen der N2a

lagen nach Einzelreiz bei 250 ± 21 ms (RWR 1 Hz) bzw. bei 249 ± 21 ms. Nach Zugstimuli lagen diese Werte bei 245 bis 262 ± 17 bis 28 ms, unabhängig von den Reizbedingungen. Die Latenzen der N2b lagen nach Einzelreiz bei 369 ± 24 ms (RWR 1 Hz) bzw. bei 370 ± 18 ms. Nach Zugstimuli lagen diese Werte bei 360 bis 374 ± 14 bis 32 ms, unabhängig von den Reizbedingungen.

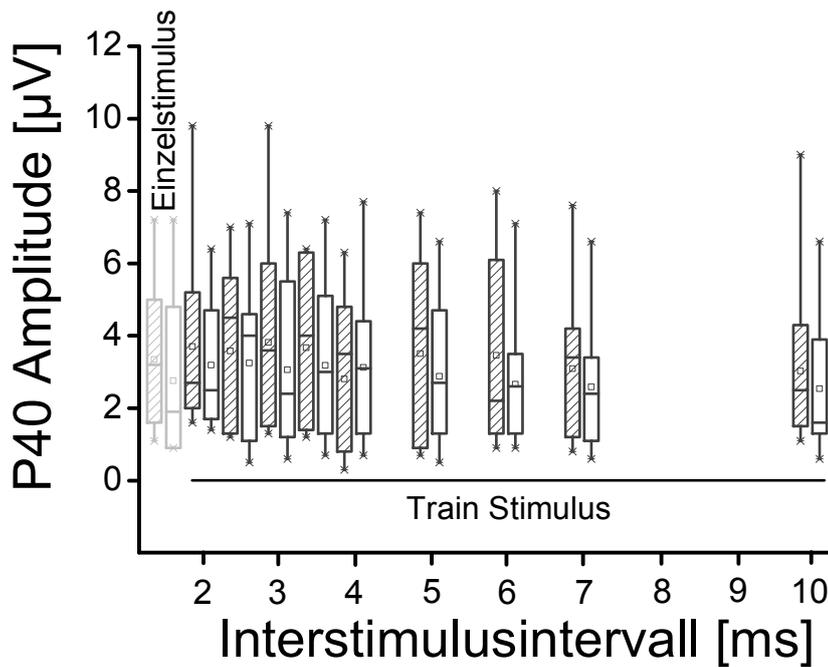


Abb. 23: P40 Amplituden in Form von Box Plots nach Einzelreizen (hellgrau) und nach Zugreizen (dunkelgrau) des N. suralis bei einer Reizwiederholung von 0.4 Hz (schräge Streifen) oder von 1.0 Hz (leere Boxen). Boxdesign: Mittelwert (Quadrat); Boxfläche (25-75 %), und Whiskerintervall (5-95 %). Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Reizantworten.

Die Erholung der durch einen vorausgehenden Stimulus supprimierten Komponenten der SSEP wurde mit einem 2-Stimulus Paradigma separat untersucht (Abb. 27). Dabei zeigte sich eine progressive Erholung der habituierten N1-Amplituden von etwa 50 % nach 0,7 s. Nach einem Intervall von 2,0 s war diese Erholung abgeschlossen (Abb. 27). Die entsprechenden Latenzwerte zeigten erneut keinen signifikanten Unterschied.

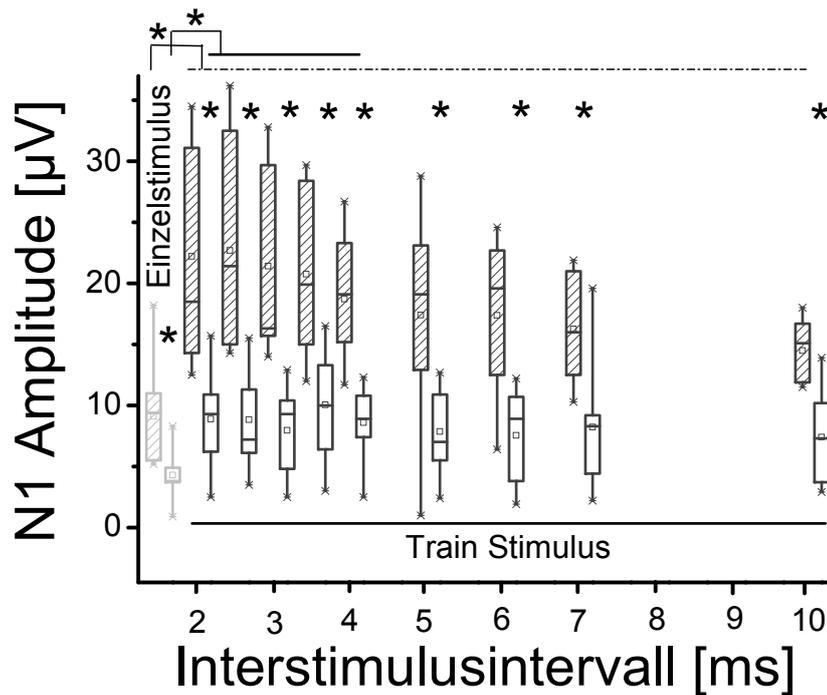


Abb. 24: N1 Amplituden in Form von Box Plots nach Einzelreizen (hellgrau) und Zugreizen (dunkelgrau) des N. suralis bei 0.4 Hz (gestreifte Boxen) bzw. bei 1.0 Hz (leere Boxen). Beachtenswert ist, dass die N1-Amplituden nach Zugreizen im Vergleich zu Einfachreizen einen signifikanten (*, $p < 0,05$) Amplitudenanstieg aufwiesen, sowohl bei 0.4 Hz (lange gestrichelte Linie) als auch bei 1.0 Hz Reizwiederholungsrate (kürzere fette Linie). Bei 0.4 Hz war dieser N1-Amplitudenanstieg deutlicher ausgeprägt als bei 1 Hz, insbesondere bei ISI-Werten von 2 bis 4 ms verglichen mit ISI-Werten von 7 to 10 ms. Die entsprechende N1 Amplitudenabnahme bei höheren ISI Werten ähnelt der bei EPSP. Sofern der N1-Amplitudenabfall das Abklingverhalten der EPSP widerspiegelt, ließe sich aus dem N1-Amplitudenabfall mit zunehmenden ISI-Werten auch auf die Abklingzeitkonstante τ schließen. Bei Betrachtung der mit einer RWR von 0,4 Hz gewonnenen Werte mit bloßem Auge liegt diese (Zeitpunkt zum Amplitudenabfall auf 63 % des Ausgangswertes) im Bereich von etwa 10 ms. – Die N1 Amplituden waren bei 1 Hz in allen Fällen signifikant niedriger als bei 0.4 Hz, sowohl nach Einzelreizen als auch nach Zugreizen, vermutlich aufgrund habituativer Einflüsse (*, $p < 0,05$). Boxdesign: Mittelwert (Quadrat); Boxfläche (25-75 %), und Whiskerintervall (5-95 %).

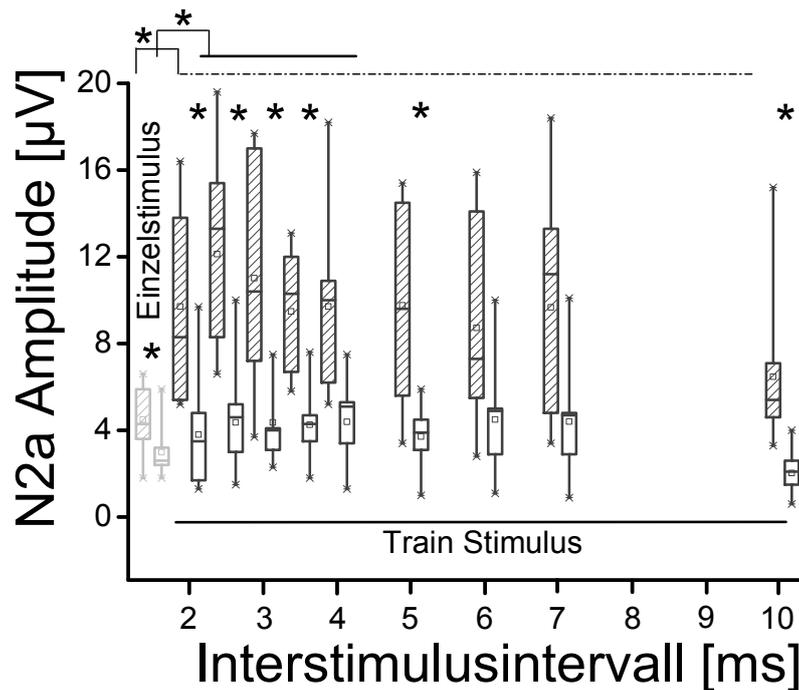


Abb. 25: N2a Amplituden in Form von Box Plots für Einzelreize (hellgrau) und Zugstimuli (dunkelgrau) des *N. suralis* bei 0.4 Hz (schräge Boxen) oder bei 1.0 Hz (leere Boxen). Beachtenswert ist, dass die N2a-Amplituden nach Zugreizen im Vergleich zu Einfachreizen einen signifikanten (*, $p < 0,05$) Amplitudenanstieg aufwiesen, sowohl bei 0.4 Hz (lange gestrichelte Linie) als auch bei 1.0 Hz Reizwiederholungsrate (kürzere fette Linie). Im Unterschied zu N1, zeigten N2a Amplituden keine Veränderung in Abhängigkeit vom ISI. N2a Amplituden waren niedriger bei 1 Hz als bei 0.4 Hz, sowohl nach Einzelreizen als auch nach Zugreizen, vermutlich aufgrund habituativer Einflüsse. Boxdesign: Mittelwert (Quadrat); Boxfläche (25-75 %), und Whiskerintervall (5-95 %).

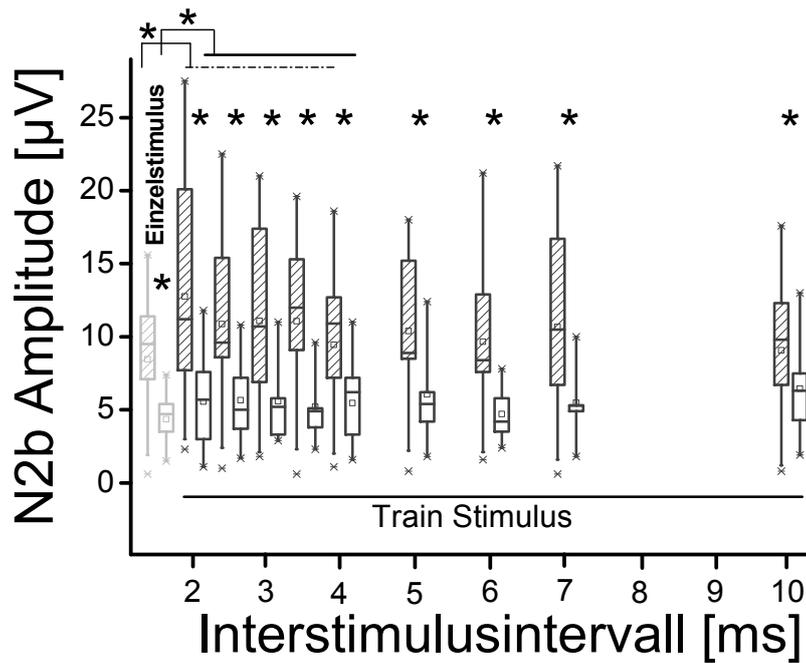


Abb. 26: N2b Amplituden in Form von Box Plots für Einzelreize (hellgrau) und Zugstimuli (dunkelgrau) des N. suralis bei 0.4 Hz (schräge Boxen) oder bei 1.0 Hz (leere Boxen). Die N2a-Amplituden waren nach Zugreizen im Vergleich zu Einfachreizen teils signifikant höher (*, $p < 0,05$), sowohl bei 0.4 Hz (gestrichelte Linie) als auch bei 1.0 Hz Reizwiederholungsrate (fette Linie). N2b Amplituden waren niedriger bei 1 Hz als bei 0.4 Hz, sowohl nach Einzelreizen als auch nach Zugreizen, vermutlich aufgrund habituierender Einflüsse. Boxdesign: Mittelwert (Quadrat); Boxfläche (25-75 %), und Whiskerintervall (5-95 %).

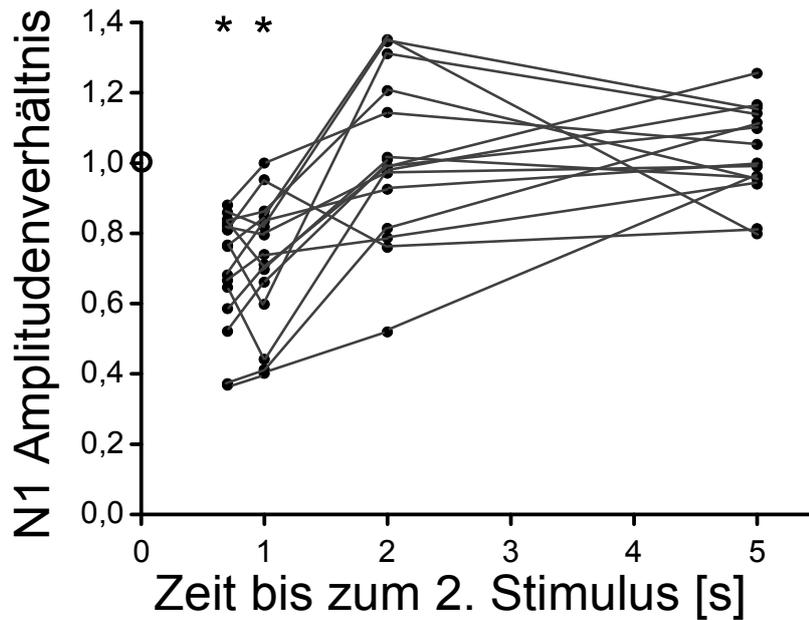


Abb. 27: Das N1 Amplitudenverhältnis nach dem zweiten relativ zum ersten von 2 Reizen des N. suralis in Abhängigkeit vom Zeitintervall zwischen den beiden Reizen dargestellt (n = 15). Die Amplitude nach dem ersten Reiz entspricht also 1,0 zum Zeitpunkt 0 s (O). Die Amplitudenverhältniswerte jedes Probanden sind durch Linien miteinander verbunden. Beachtenswert ist, dass das Amplitudenverhältnis bei den kürzesten gewählten Zeitintervallen von 0,7 s und 1,0 s relativ zum Ausgangswert signifikant reduziert ist (*, $p < 0.05$). Mit zunehmendem Zeitintervall zwischen den Stimuli nimmt das Amplitudenverhältnis zu. Diese Erholung von Habituation ist nach etwa 2 s durchschnittlich als abgeschlossen anzusehen.

5. Diskussion

5.1 Einführung

Evozierte Potentiale (EP) stellen leicht beobachtbare Phänomene dar, die Einblick in die zugrunde liegenden Hirnprozesse geben können (Kotchoubey, 2006; Polich, 2007; Yamada et al., 2004). Frühe EP-Komponenten werden routinemäßig zur Läsionslokalisation im zentralen Nervensystem eingesetzt (Aminoff, 1988; Deltenre et al., 2003; Kolappan et al., 2009). Grundlage dafür ist die sichere Informationsübertragung aus der Peripherie bis zum zerebralen Kortex. Diese Informationsübertragung sistiert selbst in Narkose (Schwilden et al., 2005) und bei zerebraler Hypoxie nicht (Bouwes et al., 2012). Ihr Erlöschen wird zur Feststellung des Hirntods genutzt (Welschehold et al., 2012). Späte EP-Komponenten spiegeln z.B. kognitive Prozesse wider und werden im Bereich der Neuropsychologie verwendet (Sutton et al., 1965; Reinvang, 1999). EP werden durch synaptische Potentiale ausgelöst (siehe Einleitung). Daher können sie Informationen über die grundlegenden synaptischen Ereignisse, die zu ihrer Erzeugung beitragen, enthalten. Habituation und Refraktärität sind wichtige Eigenschaften des gesunden zentralen Nervensystems. EP erscheinen geeignet zu sein, um deren Dynamik zu untersuchen. In diesem Rahmen wurden bereits EP-Untersuchungen bei Patienten mit verschiedenen Erkrankungen wie z. B. Migräne, Schlaganfall, M. Parkinson, Depression und Demenz durchgeführt (Ambrosini et al., 2003; Ilvonen et al., 2001; Jiang et al., 2000; Loginov et al., 1987). Die Faktoren, die Habituation und Refraktärität beeinflussen, sind nur teilweise verstanden (Budd et al., 1998; Rosburg et al., 2010). Während Habituation den mutmaßlichen Mechanismus für die Langzeitsuppression darstellt (Rosburg, 2010; Abb. 15 in dieser Arbeit), eignet sich Refraktärität besser, um Kurzzeitunterdrückung zu erklären (Budd et al., 1998; Rosburg et al., 2004, 2006, 2010). In der vorliegenden Arbeit wurde die neuronale Plastizität innerhalb kurzer Zeitintervalle mittels später Komponenten somatosensibel bzw. akustisch evozierter Potenziale (EP) untersucht.

5.2 Einfluss der Reizstärke auf das unterschiedliche Erholungsverhalten der N1-Komponente später akustisch evozierter Potenziale.

Die zerebrale akustische Signalverarbeitung kann durch späte AEP

Komponenten untersucht werden. Kurze und lange Suppression der Antworten auf wiederholte Reize sind bekannte Merkmale der neuronalen Signalverarbeitung im gesunden zentralen Nervensystem (Davis et al., 1966; Ritter et al., 1968; Budd et al., 1998; Rosburg et al., 2010). Eine derartige signifikante Suppression der N1-Amplituden mit Verkürzung der N1-Peak-Latenzzeiten (vgl. 4.1 sowie Abb. 14 und 16) bestätigt die früher mitgeteilten Ergebnisse. Als Ursache wird a.e. eine Refraktärität der beteiligten kortikalen Neurone auf einen nachfolgenden Stimulus angesehen (Budd et al., 1998; Rosburg et al., 2010). In der vorliegenden Untersuchung (1. Experiment) wurden verschiedene akustische Reize so entworfen, dass diese subjektiv als etwa gleich laut empfunden wurden, sich aber in der Länge unterschieden. Es stellte sich die Frage, wie diese unterschiedlichen Stimuli bei gleicher subjektiver Lautheit die Erholung von Reiz-induzierter Suppression beeinflussen würden. Tatsächlich wurde nicht nur die Lautheit dieser Stimuli als gleich wahrgenommen. Auch objektiv waren die Amplituden der späten SEP-Komponente N1, die auf einen ersten Reiz ausgelöst wurden, gleich groß (Abb. 15).

Somit kann angenommen werden, dass die Anzahl von Neuronen, die an der Entstehung des N1-Potentials beteiligt sind, bei den 2 verschiedenen Arten von Stimuli etwa gleich ist. Wenn eine ähnliche Reizstärke akustischer Reize verwendet wird, könnte erwartet werden dass auch die Reiz-induzierte Suppression und deren Nachlassen ähnlich ausgeprägt ist. Es bestanden jedoch zwischen langen und kurzen Tonimpulsen signifikante Unterschiede der Ausprägung der Antworten auf den jeweils zweiten Reiz (Abb. 17). Dieser Unterschied war nicht zufällig, da dieses Ergebnis nach einem jeweils dritten Stimulus reproduzierbar war (Abb. 16). Konkret erholte sich die Reizantwort N1 bei den längeren "70 dB"-Stimuli stärker als bei den kürzeren (aber gleich lauten) "80 dB" Stimuli. Diese raschere Erholung war insbesondere dann relativ ausgeprägt, wenn der zweite Stimulus in kurzem Abstand von 0,5 bzw. 1,4 s wiederholt wurde (Abb. 17). - Was ist die Ursache für dieses unterschiedliche Erholungsverhalten auf nachfolgende Stimuli bei initial gleich großer Reizantwort N1? Die Tatsache, dass der erste Reiz gleich große N1-Antworten induziert (wenn man auf die allmähliche Amplitudenabnahme im Rahmen einer Langzeithabituation absieht; vgl. Abb. 15), spricht gegen einen Einfluss der Reizstärke auf das unterschiedliche Erholungsverhalten. Die 2 Reize unterscheiden sich in Schalldruckpegel und Länge. Längere "70 dB"-Stimuli

führen zu stärkerer Überwindung der Hemmung als kürzere "80 dB"-Stimuli. Daher scheint die Reizlänge für diesen Aspekt wichtiger zu sein als der Schalldruckpegel. Wenn ein einzelnes Neuron, das an der Erzeugung der N1-Komponente beteiligt ist, betrachtet wird, stellt a.e. neuronale Hyperpolarisation als Folge hemmender Interneurone die Ursache für Suppression dar. Dieser hyperpolarisierte Zustand ist nicht konstant sondern dynamisch. Er neigt dazu, mit der Zeit abzunehmen. Der zweite Reiz erregt Nervenzellen im Zustand der Hyperpolarisation. Daher liegt es nahe, dass die unterschiedlichen Wirkungen der zwei verschiedenen Stimuli auf die Membranrepolarisation zurückgehen. Die Wahrscheinlichkeit für eine überschwellige Erregung nimmt mit der Zeit zu. Dies bedeutet, dass der schwächere und längere Stimulus eine größere Chance hat, ein Aktionspotential auszulösen als der stärkere und kürzere Reiz.

Dies ergibt sich aus der synaptischen Betrachtung der Wirkungen von (i) spontaner Membranrepolarisation und (ii) der Summation exzitatorischer synaptischer Potenziale über die Zeit (Abb. 4, 5). Im auditorischen Kortex liegt nicht nur ein einzelnes Neuron vor sondern eine ganze Population. Dabei kann der längere "70 dB"-Stimulus mehr Neurone für Aktionspotenziale rekrutieren als der kürzere "80 dB"-Stimulus (Abb. 16 und 17). Bei gleicher subjektiver Lautheit durchbrechen also längere auditive Reize die Suppression der späten EP-Komponente N1 stärker als kürzere Reize. Dieser Unterschied geht vermutlich auf die Repolarisation von Reiz-induzierter Hyperpolarisation zurück. Wenn die Repolarisation mit der Zeit abnimmt, verblasst der Unterschied in der Potenz der zwei eingesetzten akustischen Reize (Abb. 17). Die Wahrscheinlichkeit, ein Aktionspotential auszulösen nimmt aufgrund der spontanen Repolarisation mit der Länge des auditorischen Reizes zu. Bei gleicher Lautheit gibt also die spontane Änderung des Membranpotentials den Ausschlag, dass der längere Reiz einen stärkeren Effekt ausübt. Diese Ergebnisse können wichtig sein für die Untersuchung neurodegenerativer Erkrankungen, wie z.B. Parkinson-Krankheit oder Alzheimer-Krankheit.

Die AEP-Untersuchungen im ersten Experiment zeigten, dass die Reizstärke einen wesentlichen Einfluss auf die Ausprägung der späten EP-Komponenten haben. Ein solcher Einfluss ist bei den somatosensorisch evozierten Potentialen (SSEP) kaum untersucht worden. Aus diesem Grund wurde dieser Aspekt in den Fokus des 2. und 3. Experimentes gestellt.

5.3 SSEP und synaptische Plastizität nach Armnervenstimulation

In der vorliegenden Arbeit wurden SSEP näher betrachtet, weil diese Potenziale zerebrale Signalverarbeitung und synaptische Plastizität widerspiegeln können. Durch Variation der Reizbedingungen nach Stimulation des N. radialis superficialis traten Veränderungen bei den EP ein, die auf zentrale Prozesse zurückgehen. Bekannte Arten zentraler Reaktion auf wiederholte Reize können mit Bahnung oder z.B. Habituation verbunden sein. Hier wurde beiden Effekten Rechnung getragen. Bahnung wurde mit Zugreizen (Abb. 12) mit sehr kurzem Intervall zwischen den Einzelpotenzialkomponenten untersucht. Diese kamen neben Einfachreizen zum Einsatz. Zur Erfassung habituativer Einflüsse kamen zwei Reizwiederholungsraten (RWR) zum Einsatz (0,4 Hz und 1,0 Hz).

In der vorliegenden Studie wurden Zugreize mit sehr kleinen Zeitabständen eingesetzt, um Bahnung mittels SSEP-Analyse zu betrachten. Das Zeitintervall zwischen 3 aufeinanderfolgenden elektrischen Stimuli variierten zwischen 2 und 10 ms. Die frühen und späten EP-Komponenten wurden in Abhängigkeit dieses Interstimulusintervalls (ISI) betrachtet. Es war eine signifikante Verstärkung der Amplituden aller gemessenen SSEP-Komponenten nach Zugreizen im Vergleich zu einzelnen Stimuli festzustellen (vgl. Abb. 18 bis 21). Der Anstieg der EP Amplituden war bei kurzen ISI von 2 bis 4 ms besonders stark ausgeprägt, weniger aber bei ISI-Werten von 6 bis 10 ms. Dieses Muster der Amplitudenzunahme später SEP-Komponenten in Abhängigkeit vom ISI der Zugstimuli geht vermutlich auf das zeitliche Summationsverhalten von EPSP zurück. Diese EPSP-Summation ist in ähnlicher Weise an jedem Neuron zu erwarten, das in die Informationsfortleitung eingeschaltet ist. Aktionspotenziale, die an den kortikalen Zielzellen synaptische Potenziale hervorrufen, lösen frühe evozierte Potenziale aus. Diese frühen Komponenten der SP (N20), die direkt die afferenten SP-Eingang zum Kortex widerspiegeln, zeigten dieses Muster etwas weniger deutlich als späte EP-Komponenten wie etwa die N1 (Abb. 20 im Vgl. zu Abb. 19). Es ist vermutlich der anschließende transsynaptische Informationsfluss innerhalb des Gehirns, der zum größeren Anstieg der Amplituden später SEP-Komponenten führt, also etwa der N1-Komponente relativ zur N20-Komponente. Dadurch bessert sich u.a. das Signal-Rausch-Verhältnis. Dieser Einfluss lässt sich am besten in den N1 Amplituden bei einer RWR von 0.4Hz (Abb. 20) erfassen. Wie lässt sich das Verstärkungsmuster

deuten? Rasch aufeinander folgende Stimuli führen zu einer ebensolchen Abfolge von Aktionspotenzialen, die an Zielzellen des sensorischen Kortex eintreffen. Hier werden EPSP induziert. Deren Abklingen verläuft exponentiell in Abhängigkeit von der Größe der Zielzelle. Im Gehirn von Nagetieren lagen entsprechende EPSP-Zeitkonstanten im Bereich von etwa 10 bis 15 ms (Zhou und Hablitz, 1997; Gentet und Ulrich, 2003; Alexander et al., 2006). Derartig kurze Zeitkonstanten lassen eine Summation von EPSPs nur bei einer sehr raschen Wiederholungsrate zu (Abb. 19-21).

Bei schnellerer RWR waren die Amplituden der späten EP-Komponenten teilweise kleiner als bei langsamer RWR. Dieser Befund ist als starker Hinweis für refraktäre und/oder habitutive Einflüsse zu werten (Rosburg et al., 2010; Budd et al., 1998). Refraktärität würde zu einer Verringerung der EP-Antwort vom ersten zum zweiten Stimulus führen, und zwar ohne weitere Veränderung danach. Demgegenüber würde Habituation zur schrittweise absteigenden Reaktion führen, einem exponentiellen Abfall folgend. Die Differenzierung zwischen Refraktärität und Habituation lag nicht im Fokus der vorliegenden Untersuchung.

Der Amplitudenabfall in Abhängigkeit von der Reizwiederholungsrate (s.o.) war nach Armnervenstimulation lediglich für die späte SSEP-Komponente N2 in einem Teil der gemessenen Amplitudenwerte statistisch signifikant nachweisbar (Abb. 21). Späte EP Komponenten könnten besonders für die Aufklärung der Eigenschaften der zugrunde liegenden exzitatorischen und inhibitorischen SPs nützlich sein (Mitzdorf, 1985; Creutzfeldt und Kuhnt, 1973), da sie deren Informationen enthalten. Sensorische EP sind für diesen Zweck besonders geeignet, weil die Information hier in Quanten gebündelt vorliegt und in sehr kurzen Zeitintervallen wiederholt werden kann. Im auditorischen und im visuellen System ist dieser Aspekt nicht in gleicher Weise gegeben. Die späten SEP-Komponenten sind dafür bekannt, dass sie durch Rückkoppelungsschleifen gesteuert werden (Kany und Treede 1997; Mima et al., 1997; Brázdil et al., 2003; Kublik, 2004; Nieuwenhuis et al., 2005). Daher sind langsame RWR besser für die Untersuchung später EP-Komponenten sowie kurzfristiger synaptischer Plastizität geeignet als schnelle RWR. Dabei bieten Zugstimuli mit verschiedenen ISI-Werten eine einfache Möglichkeit zu verstehen, ob synaptische Eigenschaften von der normalen Situation in Fällen von Krankheiten wie Epilepsie oder Migräne abweichen. Tatsächlich wurde bereits über eine

abnorme Abklingdynamik synaptischer Ströme in einem Nagetiermodell für Epilepsie berichtet (Bessaih et al., 2006). Dieser Befund könnte Bedeutung erlangen, um z.B. zwischen verschiedenen Formen von epileptischen Erkrankungen zu unterscheiden. Darüber hinaus können die Abklingeigenschaften synaptischer Potenziale, die mittels EP untersucht werden, sinnvoll sein, um den Einfluss bestimmter Pharmaka auf die zerebrale Signalverarbeitung zu studieren.

5.4 Dynamik der späten SSEP nach Beinnervenstimulation

Bisher ist gezeigt worden, dass die Stimulusparameter die Ausprägung der SAEP-Reizantworten beeinflussen (erstes Experiment). Ferner wurde die synaptische Plastizität mittels SSEP untersucht (zweites Experiment). SSEP können durch elektrische Zugreize mit sehr kurzen ISI im Bereich von wenigen Millisekunden verstärkt werden (siehe Diskussion Teil 2; Zakharova und Kornhuber, 2013). Diese Verstärkung war für alle ausgewerteten SSEP Komponenten nachweisbar (N20, N1, N2), insbesondere für die N1 und N2. Es war zuvor nicht bekannt, ob sich SSEP-Antworten nach Stimulation von Bein-Afferenzen ähnlich verhalten würden wie nach Stimulation von Arm-Afferenzen. Daher war das dritte Experiment den SSEP-Komponenten nach Stimulation eines sensiblen Beinnerven gewidmet. Hierfür wurde die Dynamik der späten SSEP nach elektrischer Stimulation des N. suralis untersucht. Ein weiteres Ziel der Untersuchung war es, die Eigenschaften von SP mit Hilfe der SSEP abzuschätzen. Zu diesem Zweck wurden erneut Zugreize mit schrittweise veränderten ISI benutzt, und zwar weil sich dieses Vorgehen im ersten SSEP-Experiment als geeignet erwiesen hatte, um synaptische Fazilitierung zu induzieren. Im normalen EEG kommen neben tieferen Frequenzen im theta- (3-7,5 Hz), alpha- (8-12 Hz) und beta-Spektrum (13-30 Hz) auch hohe Frequenzen im gamma-Frequenzbereich ($> 30\text{ Hz}$) vor. Diese liegen teils deutlich oberhalb von 100 Hz. Die in dieser Arbeit verwendeten Zugreize sind aus Einzelreizen in diesem hohen Frequenzbereich zusammengesetzt. Von Studien zur zerebralen Aktivierung ist bekannt, dass EEG-Frequenzen über 100 Hz bei der physiologischen Verarbeitung von Sinnesinformationen im Gehirn eine große Rolle spielen (Lestienne, 2001, Fries, 2009). Es könnte also sein, dass die physiologisch auftretenden EEG-Frequenzen im gamma-Frequenzbereich u.a. die Aufgabe haben, Neurone zur Depolarisation zu bringen. Dies ist ganz analog zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, die zeigen, dass Zugreize mit $\text{ISI} < 10\text{ ms}$ zu einer signifikanten Amplitudenzunahme insbesondere der späten Komponenten der evozierten Potenziale führen (vgl. Abb. 24, 25). Die ISI der Zugreize lassen sich verändern. Dadurch verändert sich die Abfolge der mit dem Zugreiz verbundenen AP. Dementsprechend ändert sich an den Zielzellen die zeitliche Staffelung der durch AP induzierten SP. Kürzere ISI können eher zu starker Summation der synaptischen Potentiale führen als längere ISI. In der vorliegenden Untersuchung verblasste der Fazilitierungseffekt, wenn das ISI von

2 bis zu 10 ms erhöht wurde (z.B. Abb. 24). Dieses Ergebnis spricht für ein relativ rasches Abklingverhalten der beteiligten synaptischen Potenziale (mit kurzer Zeitkonstante τ). Würden die SP langsam abklingen, wäre kein entsprechender Einfluss des ISI auf das Summationsverhalten der SSEP-Komponenten zu erwarten gewesen (Abb. 4, 5). Die vorliegenden Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass sich aus der Variation des ISI im Zug Informationen über die Form derjenigen SP gewinnen lassen, die an der Bildung der EP beteiligt sind. In den letzten Jahren wurde die Rolle von Synapsen und Dendriten im Detail untersucht (Abbott und Regehr, 2004; Haag und Borst, 1996; Branco et al., 2010). Die Ergebnisse können die physiologischen Eigenschaften von exzitatorischen (EPSPs) und inhibitorischen SPs (IPSPs) beim Menschen erhellen. Eine Erhöhung der Reizstärke, etwa durch Summation von Einzelreizen im Zug, hatte zu einem Anstieg der Amplituden aller gemessenen späten SSEP-Komponenten geführt, vor allem, wenn eine RWR von 0,4 Hz eingesetzt worden war (Abb. 22). Die späten Komponenten N1, N2a und N2b der SSEP nach elektrischen Zugreizen über dem N. suralis zeigten dabei eine statistisch signifikante Amplitudenzunahme. Diese erregende Wirkung ist ähnlich wie nach Armnervenstimulation (siehe 5.3 sowie Zakharova und Kornhuber, 2013). In die Regelkreise, die an der Generierung der späten SSEP-Komponenten beteiligt sind, können unterschiedliche kortikale und subkortikale Zentren involviert sein (Mima et al., 1997; Brázdil et al., 2003; Kublik, 2004; Kany und Treede 1997 Nieuwenhuis et al., 2005). Der Gradient der N1-Amplitudenabnahme bei zunehmenden ISI-Intervallen ähnelt dem Abklingverhalten einer EPSP-Kurve (Abb. 24). Daher scheint es wahrscheinlich zu sein, dass das Muster des N1-Abklingverhaltens mit zunehmenden ISI-Werten zum Teil die Dynamik der EPSP Kurven reflektiert. In diesem Zusammenhang ist die mehr oder weniger starke Dämpfung der aufgezeichneten Potentiale auf dem Weg zur Hautoberfläche zu berücksichtigen. Dabei ist eine Abflachung des Abkling-Gradienten zu erwarten. Die polysynaptischen afferenten sensorischen Bahnen erlauben nicht, diese Ergebnisse auf den genauen Ort einer bestimmten Neuronenpopulation zuzuordnen. Deshalb bezieht sich die N1-Abschwächung mit steigendem ISI auf denjenigen Neuronen-Pool, an dem die SP den steilsten Abfall zeigen würden. Ein weniger steiles Abklingverhalten der beteiligten SP würde die zeitliche Summation leichter machen. Das Abklingverhalten wird durch die Membranzeitkonstante τ charakterisiert. T entspricht der Zeit, die vergeht, bis die Amplitude den Wert $1/e$ erreicht hat. Dieser Amplitudenwert entspricht etwa 63%

des Ausgangswertes. T hängt in folgender Weise von Membrankapazität und Membranwiderstand ab: $\tau = f(C_{in} \times R_{in})$. Im Fall eines idealen kugelförmigen Neurons ist τ unabhängig von der Größe der Zelle (Kandel und Schwarz, 1982). Demgegenüber ist klar und wiederholt gezeigt worden, dass sich kleine Neurone leichter überschwellig erregen lassen als größere (Henneman et al., 1965). Als Ursache wurde jüngst experimentell gezeigt, dass bei kleinen okulomotorischen Neuronen die Schwelle für das Aktionspotenzial leichter erreicht werden kann als bei großen (Carrascal et al., 2011). Dies hilft zu verstehen, warum sich kleinere Neurone leichter Erregen lassen als große.

Die N1 Amplitudenmuster, die durch Variation der ISI erhalten werden, spiegeln mutmaßlich die EPSP-Eigenschaften dieser Nervenzellpopulation wider. Durch Abschätzung mit bloßem Auge ergibt sich (Abb. 24) eine relativ kurze Abklingzeitkonstante τ im Bereich von 10 ms. Dies stimmt mit bekannten Studien überein, die z.B. für den langsameren Teil des EPSP-Abebbens im Gehirn von Nagetieren, Werte für τ zwischen 3 und 15 ms berichtet haben (Zhou und Hablitz, 1997; Gentet und Ulrich, 2003; Alexander et al., 2006). Zugstimuli führen zu einem Anstieg nicht nur der N1-Amplitude. Die späteren Komponenten N2a und N2b zeigten eine ähnliche ausgeprägte, wenn auch weniger starke Fazilitierung und Refraktärität/Habituation. N1 zeigt ein besonders starkes Fazilitierungsverhalten (Abb. 24, 26). Daher lässt sich der Einfluss auf die späten SSEP-Komponenten bei der N1 deutlicher darstellen als bei N2a oder N2b. Außerdem könnten neuronale Schleifen, die an der Bildung von N2a oder N2b beteiligt sind eine stärkere zeitliche Dispersion aufweisen als im Fall der N1-Komponente. Dieser Effekt von Dispersion könnte Fazilitierung und Habituation verschleiern. Im Gegensatz zu allen späten SSEP Komponenten, zeigte die frühe SSEP Komponente P40 keine Fazilitierung nach Zugreifen (Abb. 23). Dieser Befund unterscheidet sich auch vom Verhalten der N20 nach Zugreifen über dem Nervus radialis am Arm (siehe 5.3 sowie Zakharova und Kornhuber, 2013). Auf den ersten Blick kann diese Unstimmigkeit überraschen. Als Ergebnis der zeitlichen Summation der SP, würde man eine Erhöhung der P40-Amplitude erwarten. Das Fehlen einer solchen Erhöhung der P40 ist nicht ganz klar. Einer der möglichen Gründe liegt in der horizontalen Ausrichtung der kortikalen Zielneurone, die synaptische Eingänge nach Stimulation des N. suralis empfangen. Diese Neurone befinden sich in der Tiefe der zentralen Mittellinie unterhalb der Position Cz'. Im Gegensatz dazu verteilt sich das Potenzialfeld, das der N1 entspricht über ein ausgedehntes Areal über der Kopfoberfläche

(Allison et al., 1992). Daher sind kortikale Neurone, die N1 beeinflussen, voraussichtlich in unterschiedlichen Ausrichtungen relativ zur Aufzeichnungsstelle anzutreffen, also neben einer transversalen Orientierung u.a. auch in einer radialen Orientierung. Außerdem, zeigten in der vorherigen Untersuchung die SSEP-Amplituden hemmende Einflüsse (siehe 5.3 sowie Zakharova und Kornhuber, 2013)). Die N1-Komponente wies bei einer höheren RWR von 1 Hz im Vergleich zu der niedrigeren Rate von 0,4 Hz i.d.R. signifikant kleinere Amplituden auf. Die Bedeutung der RWR für die N1-Komponente im 1. SSEP-Experiment steht im Einklang mit habituativen bzw. refraktorischen Einflüssen, z. B. durch hemmende Interneurone (Chapman et al., 1981). In der vorliegenden Studie wurde die Erholung von solcher Amplitudendepression mit einem Zweistimulus-Paradigma näher untersucht. Für diesen Zweck wurden die Reizantworten auf den jeweils ersten und zweiten Reiz selektiv gemittelt, um den Verlauf der Erholung von der reizinduzierten Suppression durch Refraktärität bzw. Habituation zu charakterisieren. Dabei zeigte sich eine progressive Erholung der habituierten N1-Amplituden von etwa 50 % nach 0,7 s. Nach einem Intervall von 2,0 s war diese Erholung abgeschlossen (Abb. 27). Der Kurvenverlauf der Erholung nach der N1-Suppression spiegelt evtl. die Dynamik der Repolarisation nach reizinduzierter Hyperpolarisation wider. Die Geschwindigkeit der N1-Erholung war relativ gering. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den zuvor erhaltenen Ergebnissen für die entsprechende N1-Komponente nach elektrischer Armnervenstimulation (siehe 5.3). In einer zurückliegenden Studie wurde vollständige Erholung nicht erreicht, wenn ein zweiter Stimulus bereits 0,65 s nach dem ersten Reiz präsentiert wurde (Okajima et al., 1991). Wenn Refraktärität bzw. Habituation der N1 auf Effekte einer Interneuronpopulation innerhalb des frontalen Kortex (Weiland et al., 2008) verursacht wären, könnten der langsamen N1-Erholung mit einer langen Zeitkonstante im Bereich von einigen hundert Millisekunden (Abb. 27) auf zugrunde liegende IPSPs zurückgehen. Außerordentlich langlebige IPSP sind bereits zuvor im Ncl. reticularis thalami beobachtet worden, und zwar mit einer Abklingzeitkonstante von 225 ms (Zhang et al., 1997). Daher könnte die langsame Erholung der N1-Komponente, wie in der vorliegenden Untersuchung beobachtet, von einer einzelnen Interneuronpopulation mit einer sehr langen Abklingzeitkonstante vermittelt sein. Es ist allerdings nicht auszuschließen, dass mehrere Interneuronpopulationen daran beteiligt sind, die gemeinsam zur lang anhaltenden N1-Erholung beitragen. Die Ergebnisse des 3. Telexperiments können verwendet werden, um einen zweiten Blick auf die Ergebnisse des 2.

Versuchsteils zu werfen. Somit erscheint die RWR von 0.4 Hz im SSEP-Experiment nach Stimulation des N. suralis langsam genug zu sein, um große Einflüsse der Refraktärität und Habituation auszuschließen. Das Wissen über die Erholung vom unterdrückten Zustand kann besonders hilfreich sein für Studien zu den späten SSEP-Komponenten. Es könnte sein, dass sich die Dynamik der erregenden oder hemmenden SPs im normalen und im kranken Zustand unterscheidet. Dies könnte z.B. der Fall sein, wenn Ionenkanäle eine Rolle bei der Pathogenese spielen, etwa bei Epilepsie, Migräne oder bei Patienten mit myotonen Syndromen (Ophoff et al., 1996; Jurkat-Rott et al., 2010; Lafrenière und Rouleau, 2012; Yalcin 2012). In der Tat ist eine Zunahme der Zeitkonstante des Abklingverhaltens inhibitorische postsynaptischer Ströme bereits in Gewebeschnittpräparaten bei Patienten mit Epilepsie mit kortikaler Dysplasie nachgewiesen worden (Calcagnotto et al., 2005). Darüber hinaus liegt es nahe, dass bestimmte pharmakologische Mittel, die mit Ionenkanälen interagieren wie etwa Lithium oder antikonvulsive Substanzen, die Kinetik der SP verändern können. Zugreize, deren ISI schrittweise verlängert wird wie in der vorliegenden Untersuchung, bieten eine relativ einfache und vor allem nicht-invasive Möglichkeit, um die Kinetik der SP bei Krankheitszuständen oder unter dem Einfluss von pharmakologischen Substanzen im Vergleich mit Kontrollen zu beurteilen. Ferner kann auf diese Weise nicht-invasiv die Kinetik von SP bei Krankheiten des zentralen Nervensystems untersucht werden oder auch der Einfluss von pharmakologischen Substanzen auf SP.

5.5 Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurden EP genutzt, um Informationen über SP beim Menschen zu gewinnen. Abgesehen davon, dass diese Ergebnisse der Bestätigung bedürfen, ergeben sich folgende mögliche Aufgabenstellungen, um zu einer Weiterentwicklung zu gelangen:

- Die Information über die synaptischen Potenziale wird auf dem Weg vom Kortex zur Ableitposition über der Kopfhaut abgeschwächt. Die Art der Abschwächung beeinflusst die EP und somit auch die Interpretation der Ergebnisse. Es wäre daher vorteilhaft, die Abschwächung der Potenziale in Abhängigkeit der zwischenliegenden Gewebe näher zu charakterisieren.
- Vertiefung der gewonnenen Ergebnisse im Rahmen tierexperimenteller Studien, um dabei evtl. Informationen über die beteiligten neuronalen

Schleifen zu erhalten.

- Vertiefung der gewonnenen Ergebnisse bei Patienten mit zurückliegenden umschriebenen zerebralen Läsionen, etwa als Folge von Schlaganfällen unterschiedlicher Lokalisation.
- Reorganisation der synaptischen Plastizität nach akuten zerebralen Schäden wie etwa Schlaganfall oder Hirntrauma.
- Anwendung der gewonnenen Ergebnisse bei Patienten mit Erkrankungen des zentralen Nervensystems, z.B. bei neurodegenerativen Krankheiten (Alzheimer-Demenz, Parkinson-Krankheit), Epilepsie, Ionenkanalerkrankungen etc.
- Charakterisierung der synaptischen Kurzzeitplastizität mittels später Komponenten evozierter Potenziale bei Kindern und Heranwachsenden sowie im Rahmen normaler Alterung.
- Anwendung der gewonnenen Ergebnisse im Rahmen pharmakologischer Studien, um Einflüsse der untersuchten Substanzen auf die synaptische Plastizität zu erfassen.

6. Zusammenfassung

Evozierte Potenziale (EP) geben Aufschluss über die im zentralen Nervensystem eintreffenden sensorischen Informationen und deren Verarbeitung. Als synaptische Feldpotenziale enthalten EP u.a. Informationen über synaptische Potenziale. In der vorliegenden Arbeit wurden die Reize, mit denen EP ausgelöst wurden variiert, um aus der Veränderung der EP-Reizantworten ggf. Schlüsse über die Plastizität von synaptischen Potenziale (SP) zu gewinnen. Zu diesem Zweck wurden 3 Experimente durchgeführt, und zwar ein Experiment mit akustischen Reizen und zwei Experimente mit somatosensiblen (elektrischen) Reizen.

Erstes Experiment: Bei 6 gesunden Probanden wurden akustisch evozierte Potenziale (AEP) über Cz gegen Mastoid registriert, und zwar mit etwa gleich lauten akustischen Stimuli mit unterschiedlicher Dauer (1000 Hz Trapezstimuli, 70ms, 70dB SPL, 0,5/s, 0,7/s, 2,0/s bzw. 1000 Hz Trapezstimuli, 40ms, 80dB SPL, 0,5/s, 0,7/s, 2,0/s). Die Reizantworten auf 3 aufeinander folgende Stimuli mit nachfolgendem Erholungsintervall von 7 s (30 Zyklen) wurden selektiv geaveragt (Statistik: Friedman-Test, Wilcoxon-Test post hoc). - Die Amplituden der späten AEP-Komponenten (N1) zeigten einen signifikanten Amplitudenabfall nach dem 2. bzw. 3. relativ zum 1. Stimulus. Die relativen N1-Amplituden (nach dem 2. gegenüber dem 1. Stimulus) zeigten 0,5 und 0,7 s nach dem langen "70dB" Stimulus relativ zum kurzen "80dB" Stimulus signifikant größere Amplitudenwerte. Diese schnellere Erholung der N1-Reizantwort nach den längeren "70 dB"-Stimuli im Vergleich zu den kürzeren (aber gleich lauten) "80 dB" Stimuli geht vermutlich auf den Umstand zurück, dass der längere Reiz auf eine fortgeschrittene Repolarisation trifft. Vermutlich hat der schwächere und längere Stimulus deshalb eine größere Chance, ein Aktionspotential auszulösen als der kürzere und stärkere Reiz. Bei gleicher Lautheit gibt also vermutlich die spontane Änderung des Membranpotentials den Ausschlag, dass der längere Reiz einen stärkeren Effekt ausübt. Dieses Ergebnis könnte wichtig sein für die Untersuchung neurodegenerativer Erkrankungen, wie z.B. Parkinson-Krankheit oder Alzheimer-Krankheit. Die vorliegenden unterschiedlichen Reize gleicher Lautheit könnten bei diesen Erkrankungen evtl. eingesetzt werden, um das Repolarisationsverhalten der entsprechenden Nervenzellen im auditorischen Kortex bei diesen Erkrankungen zu charakterisieren. Die AEP-Untersuchungen

zeigen, dass die Reizstärke einen wesentlichen Einfluss auf die Ausprägung der späten EP-Komponenten hat. Gegenüber der Untersuchung von akustisch evozierten Potenzialen haben somatosensorisch evozierte Potenziale (SSEP) den Vorteil, dass die Information in Quanten gebündelt vorliegt und in sehr kurzen Zeitintervallen wiederholt werden kann. Dies wurde im nachfolgenden 2. und 3. Experiment genutzt, um die synaptische Plastizität mittels SSEP zu untersuchen.

Zweites Experiment: Bei 9 Probanden wurde der N. radialis superfizialis links mit Einfach- und Dreifachreizen im Zug supramaximal stimuliert (0,2 ms Reizbreite, 9-12 mA, Interstimulusintervall (ISI) 2 bis 10 ms, Reizwiederholungsrate (RWR); 1Hz, 0,4Hz). Latenzen und Amplituden von N20, N1, N2 wurden über C4'-Fz registriert und ausgewertet (Average-Kurven aus je 60 Einzelkurven). Die Amplituden aller SSEP-Komponenten nahmen sowohl bei 0,4 Hz RWR als auch nach 1,0 Hz RWR nach Zugreizen im Vergleich zu Einfachreizen signifikant zu ($p < 0,05$). Dieser Amplitudenanstieg nach Zugreizen relativ zum Einzelreiz war bei kurzen ISI von 2-4 ms meist deutlich ausgeprägter als bei längeren ISI von 6 bis 10 ms. Bei 1 Hz RWR waren die Amplituden i.d.R. statistisch signifikant niedriger als bei 0,4 Hz RWR ($p < 0,05$).

Drittes Experiment: Bei 13 gesunden erwachsenen Probanden wurde der N. suralis mit Einfach- und Dreifachreizen im Zug supramaximal stimuliert (0,2 ms Reizbreite, 9-12 mA, Interstimulusintervall (ISI) 2 bis 10 ms; RWR 1Hz, 0,4Hz) und die Reizantworten über Cz' gegen Fz registriert und ausgewertet (Average-Kurven aus je 60 Einzelkurven). Latenzen und Amplituden von P40, N1, N2a und N2b wurden gemessen. Nach Zugreizen waren die N1-Amplituden (nicht aber die P40) deutlich größer als nach einzelnen Stimuli. Dieser Effekt war von den ISI-Werten der Zugreize abhängig. Die N1-Amplituden waren bei kleineren ISI von 2 bis 4 ms signifikant größer als nach Einzelreizen. Die N1-Amplitude war bei einer RWR von 0,4 Hz i.d.R. signifikant höher als bei der schnelleren RWR von 1,0 Hz.

Die Erholung der durch einen vorausgehenden Stimulus supprimierten Komponenten der somatosensibel evozierten Potenziale wurde bei 15 Probanden getestet. Für diesen Zweck wurden die Reizantworten auf einen jeweils ersten und zweiten Reiz selektiv gemittelt, um den Verlauf der Erholung von der reizinduzierten Suppression zu charakterisieren. Die Reiz- und Ableitbedingungen waren die gleichen wie zuvor (N. suralis, Cz' gegen Fz).

Dabei betragen die Zeitintervalle zwischen den beiden Stimuli (in s) 0,7, 1, 2, 5. Mit zunehmendem Zeitintervall zwischen den Stimuli nimmt das N1-Amplitudenverhältnis zu. Diese Erholung von Habituation war nach etwa 2 s durchschnittlich als abgeschlossen anzusehen.

Zusammenfassend lassen sich über EP mittels elektrischen Zugreizen mit unterschiedlichen ISI-Werten evtl. indirekt Informationen über das Summations- und Abklingverhalten synaptischer Potenziale im Bereich des somatosensiblen Kortex gewinnen. Dies könnte helfen, die Pathophysiologie bestimmter Erkrankungen des zentralen Nervensystems zu verstehen. Dieses Wissen könnte ferner beitragen, um neue therapeutische Strategien zu entwickeln.

7. Literaturverzeichnis

- Abbott LF, Regehr WG (2004) Synaptic computation. *Nature* 431:796-803.
- Alexander GM, Fisher TL, Godwin DW (2006) Differential response dynamics of corticothalamic glutamatergic synapses in the lateral geniculate nucleus and thalamic reticular nucleus. *Neuroscience* 137:367–372.
- Allison T, McCarthy G, Wood CC (1992) The relationship between human long-latency somatosensory evoked potentials recorded from the cortical surface and from the scalp. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 84:301-314.
- Ambrosini A, Rossi P, De Pasqua V, Pierelli F, Schoenen J (2003) Lack of habituation causes high intensity dependence in migraine. *Brain* 126:2009-2015.
- Aminoff MJ (1988) The use of somatosensory evoked potentials in the evaluation of the central nervous system. *Neurol Clin* 6:809-823.
- Bessaïh T, Bourgeois L, Badiu CI, Carter DA, Toth TI, Ruano D, Lambolez B, Crunelli V, Leresche N (2006) Nucleus-specific abnormalities of GABAergic synaptic transmission in a genetic model of absence seizures. *J Neurophysiol* 96: 3074–3081.
- Bittner GD, Baxter DA (1991) Synaptic plasticity at crayfish neuromuscular junctions: Facilitation and augmentation. *Synapse* 7:235-243.
- Bouwes A, Binnekade JM, Verbaan BW, Zandbergen EG, Koelman JH, Weinstein HC, Hijdra A, Horn J (2012) Predictive value of neurological examination for early cortical responses to somatosensory evoked potentials in patients with postanoxic coma. *J Neurol* 259:537-541.
- Branco T, Clark BA, Häusser M (2010) Dendritic discrimination of temporal input sequences in cortical neurons. *Science* 329:1671-1675.
- Brázdil M, Roman R, Daniel P, Rektor I (2003) Intracerebral somatosensory event-related potentials: effect of response type (button pressing versus mental counting) on P3-like potentials within the human brain. *Clin Neurophysiol* 114:1489-96.
- Buffington SA, Huang W, Costa-Mattioli M (2014) Translational control in synaptic plasticity and cognitive dysfunction. *Annu Rev Neurosci*.37:17-38.
- Buzsáki G, Wang XJ (2012) Mechanisms of gamma oscillations. *Annu Rev Neurosci* 35:203-225.
- Budd TW, Barry RJ, Gordon E, Rennie C, Michie PT (1998) Decrement of the auditory event related potential with stimulus repetition: habituation vs. refractoriness. *Int J Psychophysiol* 31:51-68 .

Calcagnotto ME, Paredes MF, Tihan T, Barbaro NM, Baraban SC (2005) Dysfunction of synaptic inhibition in epilepsy associated with focal cortical dysplasia. *J Neurosci* 25:9649-9657.

Canévet G, Scharf B, Botte MC (1983) Loudness adaptation, when induced, is real. *Br J Audiol* 17:49-57.

Carrascal L, Nieto-Gonzales JL, Torres B, Nunez-Abades P (2011) Diminution of voltage threshold plays a key role in determining recruitment of oculomotor nucleus motoneurons during postnatal development. *Plos one* 6:e28748.

Cauler LJ, Kulics AT A (1988) comparison of awake and sleeping cortical states by analysis of the somatosensory-evoked response of postcentral area 1 in rhesus monkey. *Exp Brain Res* 72:584-592.

Chapman CR, Colpitts YH, Mayeno JK, Gagliardi GJ (1981) Rate of stimulus repetition changes evoked potential amplitude: dental and auditory modalities compared. *Exp Brain Res* 43:246-252.

ColginLL (2013) Mechanisms and functions of theta rhythms. *Annu Rev Neurosci* 36:295-312.

Creutzfeldt OD, Kuhnt U Electrophysiology and topographical distribution of visual evoked potentials in animals. In R Jung (Hrsg.) *Handbook of sensory physiology*. Springer Vol. VII/3B 1973, pp 595-646.

Davis H, Mast T, Yoshie N, Zerlin S (1966) The slow response of the human cortex to auditory stimuli: recovery process. *Electroencephalogr clin Neurophysiol* 21: 105-113.

Deltenre P1, Colin C, Dachy B, Mansbach AL (2003) The role of evoked potentials (EPs) in the assessment of the human central auditory nervous system (CANS). *Acta Otorhinolaryngol Belg* 57:253-66.

Gentet LJ, Ulrich D (2003) Strong ,reliable and precise synaptic connections between thalamic relay cells and neurones of the nucleus reticularis in juvenile rats. *J Physiol* 546(Pt. 3):801–811.

Haag J, Borst A (1996) Amplification of high-frequency synaptic inputs by active dendritic processes. *Nature* 379:639-641.

Hage SR1, Nieder A (2013) Single neurons in monkey prefrontal cortex encode volitional initiation of vocalizations. *Nat Commun* 4:2409.

Hebb DO: *The organization of behaviour: a neuropsychological approach*. 1st edition, Wiley, New York, 1949, pp. 1-335.

Henneman E, Somjen G, Carpenter DO (1965) Functional significance of cell size in spinal motoneurons. *J Neurophysiol* 28:560-580.

Houck BD, Person AL(2014) Cerebellar loops: a review of the nucleocortical

pathway. *Cerebellum* 13:378-85.

Ilvonen TM, Kujala T, Tervaniemi M, Salonen O, Näätänen R, Pekkonen E (2001) The processing of sound duration after left hemisphere stroke: event-related potential and behavioural evidence. *Psychophysiol* 38: 622-628.

Jasper HH (1958) The ten-twenty electrode system of the International Federation. *EEG clin Neurophysiol* 10:371–375.

Jiang C, Kaseda Y, Kumagai R, Nakano Y, Nakamura S (2000) Habituation of event-related potentials in patients with Parkinson's disease. *Physiol Behav* 68: 741-747.

Fries, P (2009) Neuronal Gamma-Band Synchronization as a Fundamental Process in Cortical Computation. *Annu Rev Neurosci* 32:209–224.

Jilda S, Nettleton, WJ (2000) Linear to Supralinear Summation of AMPA-Mediated EPSPs in Neocortical Pyramidal Neurons. *J Neurophysiol* 83:3310-3322.

Jones BE (2004) Activity, modulation and role of basal forebrain cholinergic neurons innervating the cerebral cortex. *Prog Brain Res* 145:157-69.

Jurkat-Rott K, Lerche H, Weber Y, Lehmann-Horn F (2010) Hereditary channelopathies in neurology. *Adv Exp Med Biol.* 686:305-334.

Kandel ER, Schwartz JH (1982) Molecular biology of learning: modulation of transmitter release. *Science* 218:433-443.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ. Principles of neural science. 5th Ed. McGraw Hill, New York etc., 2013, pp. 143 bzw. 222-229.

Kany C, Treede RD (1997) Median and tibial nerve somatosensory evoked potentials: middle-latency components from the vicinity of the secondary somatosensory cortex in humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 104:402-410.

Kida T, Nishihira Y, Wasaka T, Nakata H, Sakamoto M (2004) Differential modulation of temporal and frontal components of the somatosensory N140 and the effect of interstimulus interval in a selective attention task. *Brain Res Cogn Brain Res* 19:33-39.

Kolappan M, Henderson AP, Jenkins TM, Wheeler-Kingshott CA, Plant GT, Thompson AJ, Miller DH (2009) Assessing structure and function of the afferent visual pathway in multiple sclerosis and associated optic neuritis. *J Neurol* 256:305-19.

Kotchoubey B (2006) Event-related potentials, cognition, and behavior: a biological approach. *Neurosci Biobehav Rev* 30:42-65.

Kublik E (2004) Contextual impact on sensory processing at the barrel cortex of awake rat. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 64:229-238.

Lafrenière RG, Rouleau GA (2012) Identification of novel genes involved in migraine. *Headache*;52(S2):107-110.

Lestienne R (2001) Spike timing, synchronization and information processing on the sensory side of the nervous system. *Progr Neurobiol* 65:545-591.

Loginov VV, Leshchinskaia IP, Latash LP (1987) EEG of the interstimulus interval during habituation of auditory evoked potentials in depressive moods. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova* 37:866-874.

Mima T, Ikeda A, Nagamine T, Yazawa S, Kunieda T, Mikuni N, Taki W, Kimura J, Shibasaki H (1997) Human second somatosensory area: subdural and magnetoencephalographic recording of somatosensory evoked responses. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63:501-5.

Mitzdorf U (1985) Current source density method and application in cat cerebral cortex: Investigation of evoked potentials and EEG phenomena. *Physiol Rev* 65: 37-100.

Nieuwenhuis S, Aston-Jones G, Cohen JD (2005 Jul) Decision making, the P3, and the locus coeruleus-norepinephrine system. *Psychol Bull* 131:510-32.

Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SM, Lamerdin JE, Mhrenweiser HW, Bulman DE, Ferrari M, Haan J, Lindhout D, van Ommen GJ, Hofker MH, Ferrari MD, Frants RR (1996) Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell* 87:543-552.

Okajima Y, Chino N, Saitoh E, Kimura A (1991) Recovery functions of somatosensory vertex potentials in man: interaction of evoked responses from right and left fingers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 80:531-535.

Picton TW, Hillyard SA, Galambos R: Habituation and attention in the auditory system. In: Keidel, WD, Neff, WD (Hrsg.) *Handbook of Sensory Physiology, Bd. V,3, Auditory System: Clinical and special topics.* 1976, pp.343-390.

Polich J (2007) Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol* 118:2128-2148.

Priebe NJ, Ferster D (2008) Inhibition, spike threshold, and stimulus selectivity in primary visual cortex. *Neuron* 57:482-97.

Redgrave P, Vautrelle N, Reynolds JN (2011) Functional properties of the basal ganglia's re-entrant loop architecture: selection and reinforcement. *Neuroscience* 198:138-51.

Reinvang I (1999) Cognitive event-related potentials in neuropsychological

assessment. *Neuropsychol Rev* 9:231-248.

Rektor I1, Bares M, Kanovský P, Brázdil M, Klajblová I, Streitová H, Rektorová I, Sochůrková D, Kubová D, Kuba R, Daniel P (2004 Oct) Cognitive potentials in the basal ganglia-frontocortical circuits. An intracerebral recording study. *Exp Brain Res* 158:289-301.

Ritter W, Vaughan HG, Costa ID (1968) Orienting and habituation to auditory stimuli: a study of short term changes in averaged evoked potentials in man. *Electroencephalogr clin Neurophysiol* 25:550-556.

Rosburg T, Trautner P, Korzyukov OA, Boutros NN, Schaller C, Elger CE, Kurthen M (2004) Short term habituation of the intracranially recorded auditory evoked potentials P50 and N100. *Neurosci Lett* 372:245-249.

Rosburg T, Trautner, Boutros NN, Korzyukov OA, Schaller C, Elger CE, Kurthen M (2006) Habituation of auditory potentials in intracranial and extracranial recordings *Psychophysio* 43:137-144.

Rosburg T, Zimmerer K, Huonker R (2010) Short-term habituation of auditory evoked potential and neuromagnetic field component in dependence of the interstimulus interval. *Exp Brain Res*; 205:559-570.

Schwilden H, Kochs E, Dauderer M, Jeleazcov Ch, Scheller B, Schneider G, Schüttler J, Schwender D, Stockmanns G, Pöppel E (2005) Concurrent recording of AEP, SSEP and EEG parameters during anaesthesia: a factor analysis. *Br J Anaesth* 95:197-206.

Squires KC, Wickens C, Squires NK, Donchin E (1976) The effect of stimulus sequence on the waveform of the cortical event-related potential. *Science* 193(4258):1142-1146.

Sutton S, Braren M, Zubin J, John ER (1965) Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science* 150: 1187–1188.

Tsumoto T, Hirose N, Nonaka S, Takahashi M (1972) Analysis of somatosensory evoked potentials to lateral popliteal nerve stimulation in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 33:379-388.

Weiland BJ, Boutros NN, Moran JM, Tepley N, Bowyer SM (2008) Evidence for a frontal cortex role in both auditory and somatosensory habituation: a MEG study. *Neuroimage* 42:827-835.

Welschehold S, Boor S, Reuland K, Thömke F, Kerz T, Reuland A, Beyer C, Gartenschläger M, Wagner W, Giese A, Müller-Forell W (2012) Technical aids in the diagnosis of brain death: a comparison of SEP, AEP, EEG, TCD and CT angiography. *Dtsch Ärztebl Int* 109:624-630.

Wright SH (2004) Generation of resting membrane potential. *Adv Physiol Educ*.

28:139-42.

Yalçın O (2012) Genes and molecular mechanisms involved in the epileptogenesis of Idiopathic absence epilepsies. *Seizure* 21:79-86.

Yamada T, Yeh M, Kimura J (2004) Fundamental principles of somatosensory evoked potentials. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 15:19-42.

Zakharova I, Kornhuber ME (2013) Facilitation of late somatosensory evoked potentials by electrical train stimuli. *Neurosci Lett* 557:135-137.

Zhang SJ, Huguenard JR, Prince DA (1997) GABA-A receptor-mediated Cl⁻ currents in rat thalamic reticular and relay neurons. *J Neurophysiol* 78:2280-2286.

Zhou FM, Hablitz JJ (1997 May) Rapid kinetics and inward rectification of miniature EPSCs in layer I neurons of rat neocortex. *J Neurophysiol* 77:2416-26.

Thesen

1. Evozierte Potenziale (EP) geben Aufschluss über die im zentralen Nervensystem eintreffenden sensorischen Informationen und deren Verarbeitung. In der vorliegenden Arbeit werden somatosensibel evozierte Potenziale (SSEP) und akustisch evozierte Potenziale (AEP) näher betrachtet, weil diese Potenziale zerebrale Signalverarbeitung widerspiegeln können.

2. Als synaptische Feldpotenziale enthalten EP Informationen über synaptische Potenziale. Die Reize, mit denen EP ausgelöst werden, wurden variiert, um aus der Veränderung der EP-Reizantworten ggf. Schlüsse über die Plastizität von synaptischen Potenziale (SP) zu gewinnen.

3. Neuronale Plastizität geht auf das Verhalten der Verbindungen zwischen den Nervenzellen zurück, also den Synapsen. In der vorliegenden Arbeit sollte die neuronale Plastizität innerhalb kurzer Zeitintervalle mittels später Komponenten akustisch bzw. somatosensibel evozierter Potenziale (EP) untersucht werden. Dafür wurden 3 Experimente durchgeführt.

4. Bei den akustisch evozierten Potenzialen (AEP, 1. Experiment) wurden gleich laute akustische Stimuli mit unterschiedlicher Dauer eingesetzt. Die Reizantworten auf 3 aufeinanderfolgende Stimuli mit nachfolgendem Intervall von 7 s (30 Zyklen) wurden selektiv geaveragt. Statistische Analyse: Friedman-Test, Wilcoxon-Test post hoc. Bei den somatosensibel evozierten Potenzialen (SSEP) nach Stimulation des N. suralis links (2. Experiment; Cz',Fz; n=13) bzw. des N. rad. sup. (3. Experiment; C4', Fz; n=9) wurden dafür die Reizstärke (Einfachreiz, 3fach-Reiz im Zug, Interstimulusintervall (ISI) 2 bis 10 ms) und die Reizwiederholungsrate (RWR; 1Hz, 0,4Hz) variiert. Latenzen und Amplituden von N20, N1, N2 bzw. P40, N1, N2a, N2b wurden ausgewertet (Average aus 60 Einzelkurven). Statistische Analyse: Friedman-Test, Wilcoxon-Test post hoc.

5. (1. Experiment) Die Amplituden später AEP-Komponenten (N1) zeigten einen signifikanten Amplitudenabfall nach dem 2. bzw. 3. relativ zum 1. Stimulus. Die relativen N1-Amplituden (nach dem 2. gegenüber dem 1. Stimulus) zeigten 0,5 und 0,7 s nach dem langen "70dB" Stimulus relativ zum kurzen "80dB" Stimulus eine raschere N1-Erholung.

Bei den späten AEP-Reizantworten nach langen und kurzen Tonimpulsen bestanden signifikante Unterschiede. Konkret erholte sich die Reizantwort N1 bei den längeren "70 dB"-Stimuli schneller als bei den kürzeren (aber gleich lauten) "80 dB" Stimuli. Vermutlich hat der schwächere und längere Stimulus deshalb eine größere Chance, ein Aktionspotential auszulösen als der kürzere und stärkere Reiz, weil sich die spontane Repolarisation addiert.

6. Die zerebrale akustische Signalverarbeitung kann durch späte AEP Komponenten untersucht werden (1. Experiment). Kurze und lange Suppression der Antworten auf wiederholte Reize sind bekannte Merkmale der gesunden zentralen neuronalen Signalverarbeitung. Bei gleicher subjektiver Lautheit durchbrechen längere auditorische Reize die Suppression der späten EP-Komponente N1 stärker als kürzere Reize. Dieser Unterschied geht vermutlich auf die Repolarisation von Reiz-induzierter Hyperpolarisation zurück. Dieses Ergebnis könnte wichtig sein für die Untersuchung neurodegenerativer Erkrankungen, wie z.B. Parkinson-Krankheit oder Alzheimer-Krankheit.

7. (2. und 3. Experiment) Die Amplituden später SSEP-Komponenten nahmen bei 0,4 Hz RWR nach Zugreizen im Vergleich zu Einfachreizen jeweils signifikant zu ($p < 0,05$). Bei 1 Hz RWR war dies für die N1 in beiden Experimenten der Fall, für die nachfolgenden Komponenten nur teilweise. Dieser N1-Amplitudenanstieg nach Zugreizen relativ zum Einzelreiz war bei kurzen ISI von 2-4 ms meist deutlich ausgeprägter als bei längeren ISI von 6 bis 10 ms. Bei 1 Hz RWR waren die N1-Amplituden meist wesentlich niedriger als bei 0,4 Hz RWR. Nach Stimulation des N. suralis erreichte die durch einen vorausgehenden Reiz supprimierte N1-Komponente nach 2 s den Ausgangswert.

8. (2. und 3. Experiment) Die Zunahme der nicht supprimierten Amplituden später SSEP-Komponenten nach 0,4/s Zugreizen im Vergleich zu Einfachreizen geht vermutlich auf das Summationsverhalten exzitatorischer synaptischer Potenziale (EPSP) zurück. Bei Zunahme des ISI nimmt die EPSP-Summation als Folge ihres exponentiell abfallenden Potenzialverlaufs ab. Die vorliegenden Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass sich aus der Variation des ISI im Zug Informationen über die Form derjenigen SP gewinnen lassen, die an der Bildung der EP beteiligt sind. Zugreize, deren ISI schrittweise verlängert wird wie in der vorliegenden Untersuchung, bieten eine relativ einfache und vor allem nicht-invasive Möglichkeit, um die Kinetik der SP bei Krankheitszuständen oder unter

dem Einfluss von pharmakologischen Substanzen im Vergleich mit Kontrollen zu beurteilen.

9. (2. und 3. Experiment) Die niedrigeren SSEP Amplituden nach 1 Hz RWR im Vergleich zu 0,4 Hz gehen auf Refraktärität oder auf Habituation zurück. Die Erholung später SSEP-Komponenten nach Reiz-induzierter Suppression könnte Bedeutung für die Untersuchung verschiedener Erkrankungen erlangen, um z.B. zwischen verschiedenen Formen von Epilepsie zu unterscheiden. Darüber hinaus können die Abklingeigenschaften synaptischer Potenziale, die mittels EP untersucht werden, sinnvoll sein, um den Einfluss bestimmter Pharmaka auf die zerebrale Signalverarbeitung zu studieren.

10. In der vorliegenden Arbeit wurden die je eigenen Vorteile akustischer und somatosensibler Stimuli genutzt, um die kurzzeitige synaptische Plastizität im Bereich des zentralen Nervensystems zu charakterisieren. Akustische Reize (subjektiv gleich laut) mit unterschiedlicher Dauer sind geeignet, um Erholung von Suppression zu untersuchen. Somatosensible Reize lassen sich anders als AEP in Form gleicher „Quanten“ zeitlich staffeln, um den Potenzialverlauf von EPSP „abzutasten“. Beide Arten der EP-Untersuchung sind komplementär und lassen erwarten, dass sie bei Krankheiten des zentralen Nervensystems neuronale Funktionsänderungen erkennen lassen.

Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name: Zakharova
Vorname: Izabella
Geburtsdatum: 17.09.1957
Anschrift: Kleine Wallstr. 2 , 06108 Halle/Saale
Staatsangehörigkeit : deutsch (seit 12.05.2011)

Ausbildung

1964 - 1974 Mittelschule, Odessa, Abschluss 10. Klasse
1965 – 1972 Musikschule Nr. 1, Odessa, Abschluss 7. Klasse
(Klavier)
1974 - 1979 Staatsuniversität , Stadt Odessa Abschluss Diplom
Physik, Physiklehrerin
2004 – 2006 Studium „ Master Biomedical Engineering
MLU Halle – Wittenberg Abschluss „ gut“
15.09.2008 Abschluss Business Englisch B1
24.11.2009 Abschluss Business Englisch B2

Berufliche Tätigkeit

1979 – 1984 Mittelschule Nr. 43 , Stadt Odessa Lehrerin
1986 – 1992 Mittelschule Nr. 59 , Stadt Odessa Lehrerin
1993 – 2001 „Ukrvisschgas“ GmbH, Stadt Odessa, Personalchefin
02/2007 – 07/2007 Deutschsprachkurs VHS – Bildungswerk in Sachsen-
Anhalt
09/2002 – 01/2003 Deutsch für den Beruf mit beruflicher Orientierung
SBS Bildungsprojekte GmbH
03/2003 – 05/2003 Praktikum im Bauhaus Dessau
11/2012 – jetzt Wissenschaftliche Mitarbeiterin MLU Halle – Witten-
berg

Spezifische Kenntnisse

Sprachkenntnisse: Russisch – Muttersprache
Ukrainisch – Muttersprache
Business B2 Deutsch – sehr gut in Wort und Schrift Zertifikat
Business B2 Englisch – sehr gut in Wort und Schrift Zertifikat

Eidesstattliche Erklärung:

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 anderer Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorliegenden Dissertation stehen.

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

Halle/ Saale, August 2014

Izabella Zakharova

Erklärung über frühere Promotionsversuche

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

Halle (Saale), August 2014

Izabella Zakharova

Danksagung

Ich möchte mich an erster Stelle herzlich bei Herrn Prof. Dr. S. Zierz, Direktor der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Martin–Luther-Universität Halle–Wittenberg, für die Möglichkeit bedanken, an seiner Klinik zu arbeiten und eine Doktorarbeit anzufertigen. Stets war er für alle fachlichen und persönlichen Fragen in der ihm eigenen lebenswürdigen Weise offen und ansprechbar.

Herrn Prof. Dr. M. Kornhuber, meinem Doktorvater, schulde ich großen Dank für die Überlassung des Themas und seine Hilfestellung bei der Einarbeitung in das Thema. Ich bin mir sicher, dass es nicht viele Menschen gibt, die so viel Geduld, Hilfsbereitschaft, Humor und Herzlichkeit aufbringen würden.

Frau J. Pohlmann, Frau I. Gmeiner, Herrn J. Kohlmeyer sowie Herrn G.V. Hasenfratz danke ich für anregende Diskussionen im Labor, Rekrutierung eines Teils der Probanden und Hilfe bei der Datenerhebung.

Herzlichen Dank richte ich an meine Mutter, die mich mit Ihrer 50 jährigen Erfahrung als Ärztin moralisch unterstützt hat.

Besonderer Dank gilt auch meinem Sohn, der mich trotz seiner großen beruflichen Belastungen als Manager, jeden Tag angerufen hat und stets für mich da war.