

Aus dem Institut für Neurophysiologie und Pathophysiologie
Dir.(em.): Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Burkhard Bromm
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Universität Hamburg

Hirnquellenanalyse visuell evozierter Potentiale

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Wanja Wenk
aus Hamburg

Hamburg, 2003

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am 29.03.2004

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Dr. B. Bromm

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: Prof. Dr. A. Engel

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: Prof. Dr. G. Richard

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	4
2	Grundlagen zur Hirnquellenanalyse	7
2.1	Vielkanal-Ableitungen von visuell evozierten Potentialen	7
2.2	Der Ansatz der CURRY-Software	8
2.3	Einrechnung der individuellen realistischen Kopfform	8
2.4	Quellenrekonstruktion	10
3	Methodik	14
3.1	Messungen	14
3.1.1	Gewinnung der experimentellen Daten	14
3.1.2	Zuordnung der Elektrodenpositionen zur individuellen Neuroanatomie	16
3.1.3	Interindividueller Vergleich mit dem Talairach-System	19
3.2	Auswertung	19
3.2.1	Artefaktkontrolle	19
3.2.2	Datenfilterung	20
3.2.3	Latenzzeitbestimmung	20
3.2.4	Quellenlokalisierung	21
3.2.5	Statistik	21
4	Ergebnisse	24
4.1	Exemplarische Auswertung: Proband NE, eine Sitzung, ein Reizblock	24
4.2	Proband NE, alle Messungen beider Messtage	27
4.2.1	Zeitsignalauswertung	27
4.2.2	Quellenlokalisierung	31
4.3	Probandenübergreifende Auswertung	37
4.3.1	Zeitsignalauswertung	37
4.3.2	Quellenlokalisierung	37
4.3.3	Zweifaktorielle Varianzanalyse	40
4.3.4	Korrelationsanalysen	40
4.4	Lateralisierung der Quellen	42
4.5	Quellenrekonstruktion mittels eines Zwei-Dipol-Modells	42
4.6	Späte VEP-Komponenten nach 200 ms	45
4.6.1	Quellenlokalisierung der späten VEP-Komponenten	45
5	Diskussion	49
5.1	Reproduzierbarkeit visuell evozierter Hirnaktivität	49
5.2	Quellenlokalisierung visuell evozierter Hirnaktivität	50
6	Quellenangaben	53
7	Appendix	57
7.1	EEG-Kanäle	57
7.2	Ergebnisse der restlichen Probanden	57
7.3	Statistik	68

1 Einleitung

Die Messungen visuell evozierter Potentiale (nachfolgend mit VEP abgekürzt) sind seit der Entdeckung durch Adrian und Matthews (1934) eine klinische Routinemethode zur Überprüfung des visuellen Nervensystems zwischen Pupille und kortikalen Verarbeitungsarealen, insbesondere in der Neurologie und der Ophthalmologie (zur Übersicht siehe Jörg 1997, Teijeira 1998).

Verschiedene visuelle Reize kommen zur Anwendung, insbesondere kurze Lichtblitze oder Schachbrettmuster, die definiert zwischen weißen und schwarzen Felder variieren; entscheidend ist die genaue Kenntnis des Zeitpunktes der Reizapplikation bzw. Reizänderung. Dadurch werden charakteristische „reizbedingte“ Änderungen im spontanen Elektroenzephalogramm (nachfolgend abgekürzt mit EEG) hervorgerufen, die man jedoch in dem einzelnen Zeitsegment (single trial) nicht erkennt. Hier müssen Mittelungen über eine Vielzahl von identischen Reizen durchgeführt werden; im Allgemeinen werden je nach Art des Reizes zwischen 100 und 1000 Reizwiederholungen verwendet. Die auf jeden Einzelreiz erhaltenen EEG-Segmente werden exakt übereinander geschrieben, wobei der Zeitpunkt des Reizbeginns als zeitlicher Nullpunkt dient. Dadurch mitteln sich die „zufälligen“ Schwankungen im EEG heraus, das Signal-Rausch-Verhältnis wird verbessert, und man erkennt charakteristische, reizbedingte Änderungen im gemittelten EEG (zur Mittelungstechnik von VEPs siehe besonders Gum, 1980).

Die vorliegende Arbeit hatte das Ziel, durch Vielkanal-EEG-Analysen die Hirnquellen zu identifizieren, die für die Entstehung der VEPs verantwortlich sind. Dazu wurde zunächst eine geeignete Methode zur Registrierung visuell evozierter Potentiale im Zentrum für klinische Magnetometrie installiert, in der durch Vielkanal-EEG-Ableitungen elektrische „Gehirn-Landkarten“ („Brainmaps“) erstellt wurden. Um aus den über der Kopfhaut abgeleiteten räumlichen Potentialverteilungen auf die Hirnquellen zu schließen, die das VEP bestimmen, wurde das in Zusammenarbeit mit der Firma PHILIPS entwickelte Software-Programm CURRY („Current Reconstruction and Imaging“, Fuchs et al., 1995) benutzt, das eine Identifizierung der kortikalen Strukturen erlaubt, die für die zu einem bestimmten Zeitpunkt gemessene räumliche Potentialverteilung des VEP verantwortlich sind.

Bei der Hirnquellenanalyse kommt es besonders auf die Reliabilität der erzeugten VEPs an.

Mit anderen Worten, die Methoden mussten so ausgefeilt sein, dass der gleiche Proband in wiederholten Versuchen am gleichen Tag und auch über verschiedene Tage hinweg immer das gleiche Vielkanal-VEP erbringt. Nur dann ist es sinnvoll, in diesem Probanden eine Hirnquellenanalyse durchzuführen. Deshalb wurde in der vorliegenden Arbeit zunächst die Reproduzierbarkeit der VEPs bei Sitzungswiederholungen im gleichen Probanden (intraindividuelle Varianz) ebenso wie über die Gruppe der elf untersuchten Probanden hinweg (interindividuelle Varianz) untersucht, nachdem die Reizbedingungen optimiert waren. Im zweiten Teil der Arbeit werden dann die kortikalen Strukturen identifiziert, die für die in der Klinik verwendeten Komponenten des VEPs verantwortlich gemacht werden können.

Visuell evozierte Potentiale (VEPs) stellen anders als die in der Neurologie besonders untersuchten somatosensorisch evozierten Potentiale (SEPs) erst mittlere und späte Komponenten dar. SEPs unterdessen bilden besonders die frühen Komponenten ab, die das allererste Eintreffen der somatosensorischen Informationen in das Gehirn beschreiben und, je nach Länge der neuronalen Strecke und des Leitungsspektrums der bevorzugt gereizten Nervenfasern, erste Potentialschwankungen bereits ab 20 ms nach Reizapplikation erkennen lassen (z.B. mechanosensible Afferenzen der Fingerbeere). Das ist in Einklang mit der Leitungsgeschwindigkeit von Gruppe-II-Afferenzen um 50 m/s und einer neuronalen Leitungsdistanz von z.B. 1,5 m (zur Übersicht siehe Stöhr, 1996). VEPs dagegen können trotz der erheblich kürzeren Leitungsstrecke von weniger als 20 cm nicht unter einer Latenzzeit von 30 ms nachgewiesen werden. Das liegt zum einen daran, dass bereits in der Retina eine vielfache neuronale Verschaltung des empfangenen Signals erfolgt (siehe unten), und zum anderen an der Tatsache, dass der Sehnerv relativ langsam leitende Nervenfasern beinhaltet. In der Klinik werden jedoch erheblich spätere Komponenten routinemäßig ausgewertet; erst diese sind bei hinreichender Reizwiederholung eindeutig nachweisbar und daher von diagnostischer Bedeutung (zur Übersicht siehe Jörg 1997, Regan 1989): Die früheste klinisch relevante VEP-Komponente erscheint 70-80 ms nach Reizapplikation, die mittlere und amplitudenstärkste Komponente hat eine Latenzzeit von etwa 100 ms und die späte etwa 150 ms. Diese drei Komponenten werden in der nachfolgenden Arbeit analysiert.

Das Auge weist im Gegensatz zu anderen Sinnesorganen eine Besonderheit auf. Es ist das einzige System, in dem die ersten drei Neurone schon unmittelbar am Ort der Reizaufnahme zu finden sind. Das erste Neuron ist der Photorezeptor. Dieser befindet sich im Pigmente-

pithel der Retina und wird in Stäbchen, die für das Hell-Dunkel-Sehen zuständig sind, und in Zapfen, die das Farbsehen regulieren, unterteilt. Fällt Licht auf einen Photorezeptor, so wird das im Rezeptor vorhandene Rhodopsin durch die auftreffenden Lichtquanten über mehrere Zwischenstufen in Metarhodopsin II umgewandelt. Diese Transformation hat eine Änderung der Permeabilität der Rezeptormembran für Natrium- und Calcium-Ionen zur Folge, wodurch eine Hyperpolarisation des Rezeptors erfolgt und der Reiz zum nächsten Neuron weitergeleitet wird. Das zweite Neuron der Sehbahn befindet sich nur wenige μm entfernt im Anschluss an die Photorezeptoren in der inneren Körnerschicht der Netzhaut in Form von Bipolarzellen. Zusammen mit den darauf folgenden dritten Neuronen, den Ganglienzellen, findet hier die erste komplexe neuronale Verarbeitung der empfangenen Lichtreize statt. Die Ganglien- und Bipolarzellen teilen sich in lichterregte (on-) und lichtgehemmte (off-) Neurone. Es entstehen rezeptive Felder, die durch laterale Hemmungsmechanismen eine Kontrasterhöhung bewirken.

Diese ersten drei neuronalen Verschaltungsmechanismen finden in der Retina auf einer Strecke von 200 μm statt. Der weitere Verlauf der Sehbahn zieht in Form des Nervus opticus durch die vordere Schädelgrube über das Felsenbein in das Corpus geniculatum laterale (CGL) im Stammhirn. Dabei findet nach Austritt aus der Orbita im Chiasma opticum eine Kreuzung der nasalen Retinafasern statt, während die temporalen Fasern ipsilateral verlaufen. Im CGL findet eine weitere Verschaltung der Nervenfasern statt. Hier befindet sich das vierte Neuron der Sehbahn, das sich bis zum fünften Neuron im primären visuellen Kortex (V1 bzw. Area 17 nach Brodman) im Okzipitallappen des Gehirns erstreckt.

2 Grundlagen zur Hirnquellenanalyse

2.1 Vielkanal-Ableitungen von visuell evozierten Potentialen

Während in früheren Studien nur ein bis zwei Elektrodenkanäle zur Verfügung standen, werden heutzutage 32 bis 64 Kanäle zur EEG-Aufzeichnung verwendet. In der vorliegenden Arbeit kommen 64 Elektrodenkanäle zum Einsatz, um eine höchstmögliche Dichte an Elektroden für die Quellenrekonstruktion zu erhalten.

Der visuelle Reiz erzeugt in nahezu allen der 64 EEG-Kanäle mehr oder weniger ausgeprägte VEP-Amplituden der visuell evozierten Potentialen (VEPs), deren Polarität jedoch davon abhängt, ob an der jeweiligen Elektrodenposition ein positiver oder ein negativer Hirnstrom gemessen wird. Das ergibt typische „Butterfly-Plots“, d.h. Schmetterlingsfiguren mit Flügel-ausschlägen in beide Richtungen; ein Beispiel ist in Abbildung 9 auf Seite 25 gezeigt. Aus diesen räumlichen Potentialverteilungen wird mit Hilfe des CURRY-Softwarepakets auf den kortikalen Entstehungsort durch approximative Lösungen des inversen Problems geschlossen, wie nachfolgend im Einzelnen dargestellt werden soll.

Für eine erste Orientierung werden „Mean Global Potentials“ (MGPs) berechnet. Dazu werden die Amplituden quadriert (damit fällt die Polarität weg) und über alle Elektrodenpositionen aufsummiert. Anschließend wird die Quadratwurzel aus dieser Summe gebildet. Die Formel lautet:

$$MGP(t) = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n f_i(t)^2}$$

Das MGP ist somit ein Parameter für die mittlere Spannungsverteilung zu einem bestimmten Zeitpunkt (Latenzzeit) nach Reizapplikation. Anhand des MGP können die Maxima in der Gesamtaktivität bestimmt werden, die dann als relative Amplitudenmaxima bezeichnet werden.

Zu den Zeitpunkten, in denen relative Maxima des MGP gemessen wurden, wurden aus den VEPs aller Einzelkanäle die Potentialsverteilungen als so genannte Isopotentiallinien (so genannte „brain maps“) bestimmt. Diese Maps stellten das Eingangsmaterial für die anschließenden Hirnquellenanalysen dar.

2.2 Der Ansatz der CURRY-Software

Ein entscheidendes Problem für die Quellenlokalisierung stellt die Zuordnung der aus den Vielkanal-VEP-Messungen bestimmten Generatoren auf die individuelle Hirnanatomie dar. Dazu werden in der CURRY-Software die aus vorangegangenen Magnetresonanztomographien (MRT) bestimmten Hirnmorphologien jedes Probanden herangezogen. Mit anderen Worten, die numerischen Approximationen zur Identifizierung der Generatoren in den Gehirn-Landkarten erfolgen direkt in der individuellen Hirnanatomie, die somit den Lösungsraum der mathematischen Verfahren im individuellen Kortex vorgeben (Einzelheiten siehe Bromm, 1996). Weiter wurde ein Modell angewandt, das aus einem Volumenleiter und einer Quelle (dem Generator) bestand. Mittels inverser Rechnung konnte die Quelle aus dem vorliegenden Feld berechnet werden. Die Quelle wurde dabei durch einen Dipol beschrieben. Jeder Dipol wurde eindeutig bestimmt durch eine Position im dreidimensionalen Raum, einen Richtungsvektor und eine Stromstärke. Mögliche Lösungen für den Dipol wurden beschränkt durch Daten aus dem MRT.

2.3 Einrechnung der individuellen realistischen Kopfform

Auch der Volumenstrom wurde durch Einrechnung der individuellen Kopfform berechnet. Dies geschah mit Hilfe der Boundary Element Method (BEM). Dieses realistische Volumenleitermodell, dessen Parameter ebenfalls aus den MRT-Aufnahmen gewonnen wurden, erlaubte die Rekonstruktion der Quellen anhand der individuellen Kopfanatomie unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Leitfähigkeiten der drei widerstandsbestimmenden Schichten des Kopfes. Unter Verwendung des MRT (siehe „Zuordnung der Elektrodenpositionen zur individuellen Neuroanatomie“, Abschnitt 3.1.2) wurde hier ein Drei-Schalen-Modell aus Kopfhaut (Skin), Knochen (Skull) und Liquorflüssigkeit (CSF) konstruiert, das als Lösungsraum für die Quellenbestimmung diente (siehe Abbildung 1). Dabei wurde zunächst der Kortex segmentiert. Dies geschah durch Anwendung eines Threshold-Filters, der entsprechend eines bestimmten Grauwertes die graue Substanz des Kortex selektiert und die übrigen Bereiche des MRT unberücksichtigt ließ. Der Grauwert wurde so gewählt, dass als Resultat ein dreidimensionaler Körper mit einer geschlossenen Oberfläche entstand (Fuchs et al., 1998).

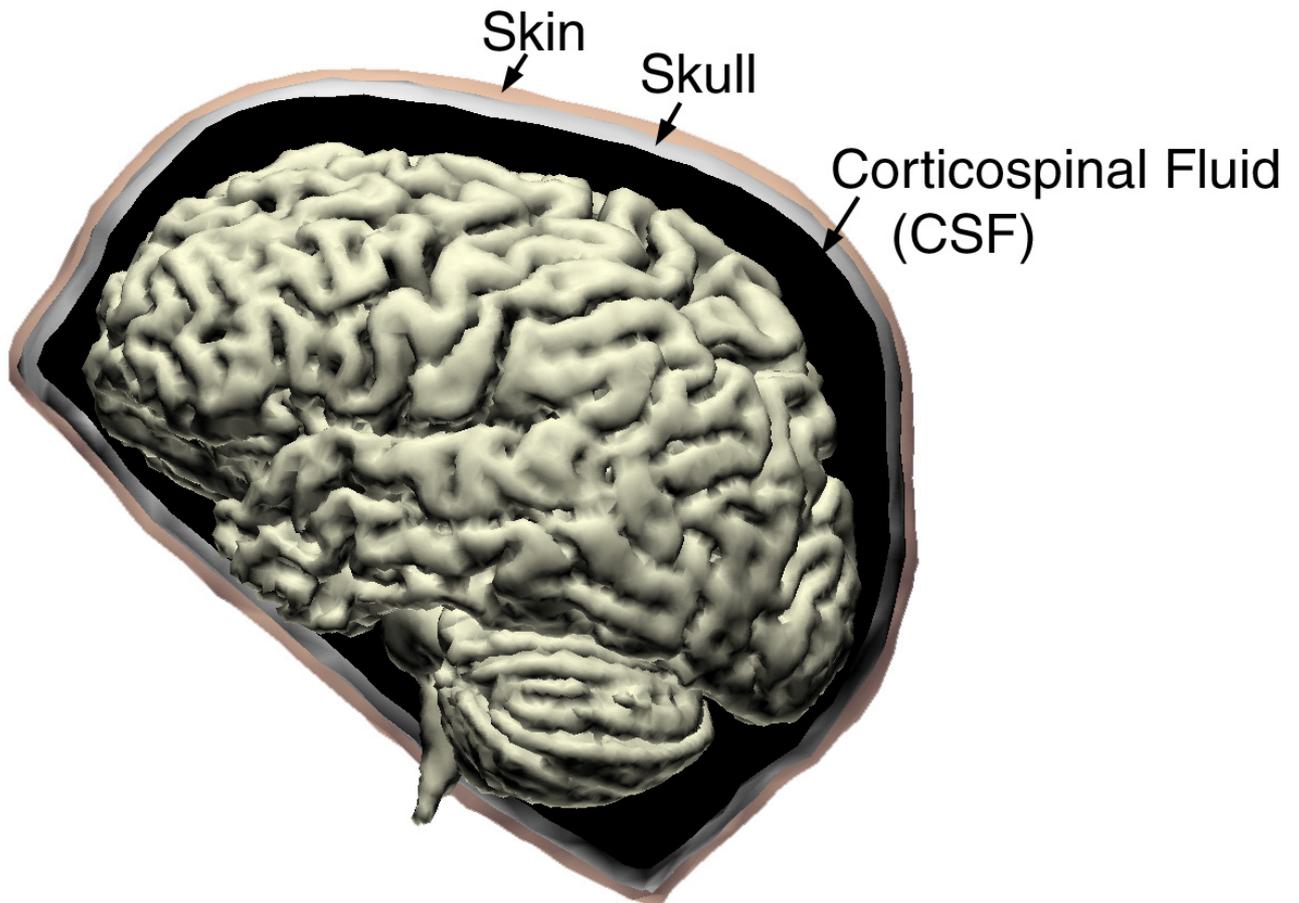


Abb. 1: Das Boundary-Element-Method-Modell (BEM-Modell)

Dargestellt sind die drei Schalen Skin, Skull und CSF, die das BEM-Modell bestimmen, sowie der darin eingebettete Kortex. Alle Strukturen sind aus der individuellen Morphologie eines jeden Probanden mit Hilfe des MRT gewonnen. Das BEM-Modell begrenzt den Lösungsraum für die Quellenrekonstruktion auf den realistischen kortikalen Raum unter Einberechnung der verschiedenen Leitfähigkeiten der drei Kopfschichten.

Aus diesem 3D-Modell wurden alle drei Schalen des BEM-Modells abgeleitet. Diese wurden mittels einer definierten Anzahl von Dreiecken digitalisiert. Insgesamt wurden für ein BEM-Modell im Mittel etwa 4000 Dreiecke verwendet, wobei die innerste Schale, als Ergebnisraum, am detailliertesten gerendert wurde und folglich mit den meisten Dreiecken beschrieben wurde. Der durchschnittliche Abstand zweier Eckpunkte voneinander betrug hier ca. 0,5-1 mm, bei den äußeren Schalen, also der Knochen- bzw. Hautschale, etwa 2-3 mm.

Die Leitfähigkeiten der drei Kompartimente sind sehr unterschiedlich. Die Haut hat etwa die gleiche Leitfähigkeit wie der Kortex (0.33 Sm^{-1}). Der Knochen hingegen leitet im Vergleich dazu etwa nur ein Achtzigstel (0.0042 Sm^{-1}) und wirkt bei EEG-Messungen somit stark isolierend. Es zeigte sich, dass die Neuroanatomie der verschiedenen Probanden sehr unterschiedlich ausfiel, womit sich der Ansatz bestätigte, die individuelle Form des Probandenkopfes in die Auswertung einzubeziehen. Ein Beispiel gibt Abbildung zwei, die zwei Gehirne der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Probandengruppe gegenüberstellt (siehe auch Brodal 1981, Paus et al. 1996).

2.4 Quellenrekonstruktion

Als Quellenrekonstruktion bezeichnet man die Ermittlung der neuroanatomischen Strukturen, die für die zustande kommenden Potentialschwankungen bei evozierten Potentialen ursächlich sind. Als Rekonstruktionsverfahren für die Ermittlung der Lokalisation der evozierten Aktivität auf dem Kortex wurde das „One-Moving-Dipole“ Modell benutzt. Das Modell ist dadurch gekennzeichnet, dass in einem definierten Zeitbereich, hier 0-200 ms nach Reizapplikation, zu jedem Zeitpunkt ein neuer äquivalenter Stromdipol (equivalent current dipol, ECD) berechnet wird. Dieser wird durch seine Quellstärke, seine Position im Koordinatensystem des individuellen Kortex und seine Orientierung beschrieben und als Funktion der Zeit wiedergegeben (Abbildung 3).

Als Maß für den durch die rekonstruierten Quellen erklärten Potentialanteil wird der Parameter „Goodness of Fit“ (GOF) verwendet. GOF beschreibt die Übereinstimmung des angewendeten Modells mit den erhobenen Daten der jeweiligen Messung. Bei einem GOF von 100% erklärt das Modell die gesamten Messdaten.

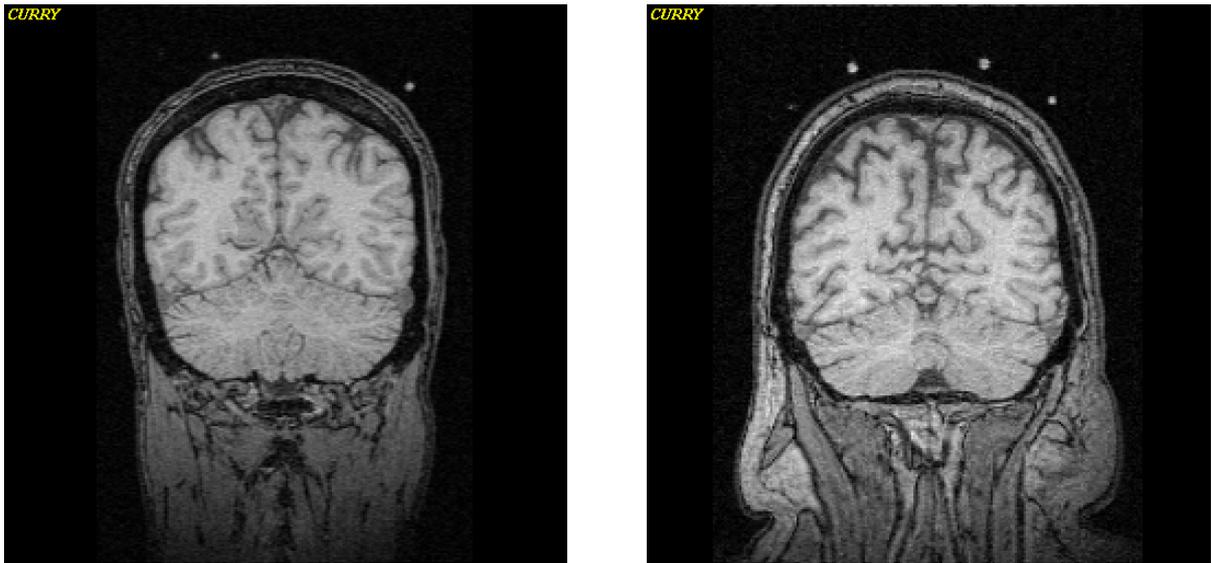


Abb. 2: Variabilität zweier Gehirne aus der Probandengruppe

Hier zeigt sich die starke Variabilität der Gehirne und Kopfanatomien zweier verschiedener Individuen im Coronalschnitt (der Leser schaut von hinten auf den Probanden) einer vergleichbaren Schnittebene. Daraus ergibt sich die Bedeutsamkeit der Berücksichtigung der individuellen Kopfanatomie bei der Hirnquellenanalyse.

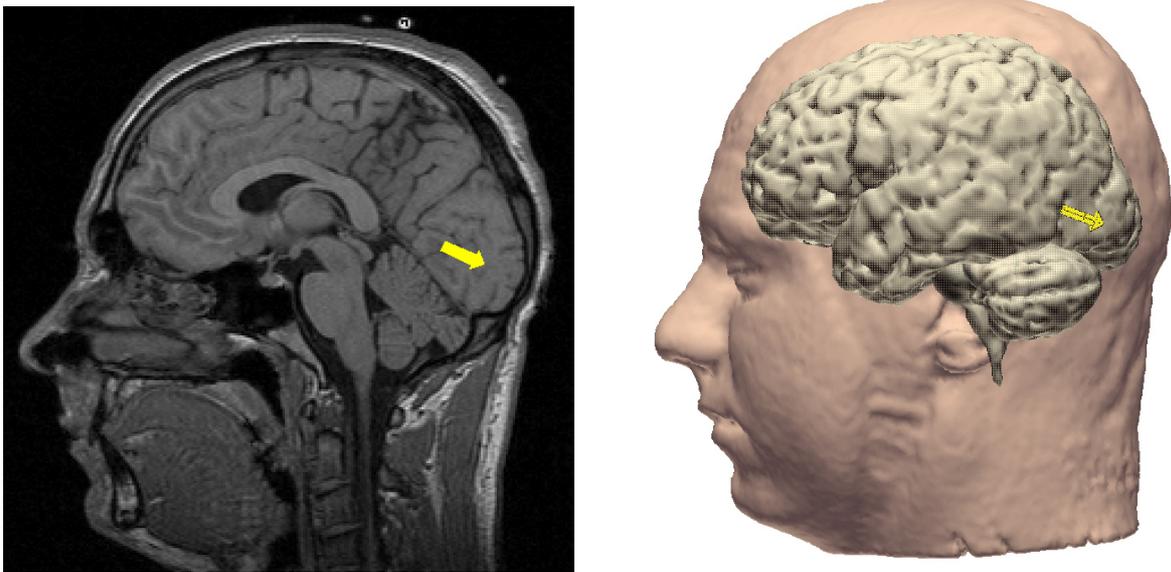


Abb. 3: Beispiel einer Hirnquellenrekonstruktion im MRT und im 3D-Modell

Darstellung des Generators der amplitudenstärksten Komponente des VEPs in der individuellen Kopfanatomie anhand eines Sagittalschnittes des MRT (der Proband von links) und eines rekonstruierten dreidimensionalen Modells. Der gelbe Pfeil repräsentiert den Stromdipol als Modell für die rekonstruierte Quelle. Höhe und Breite des gelben Pfeils deuten die Dipol-Quellstärke an.

Um die Stabilität des ermittelten Dipols zu definieren, wurden folgende Kriterien angewendet:

1. Der Dipol soll mehr als 90% der gemessenen Potentiale aufklären ($GOF > 90\%$).
2. Der Dipol soll eine räumliche Stabilität aufweisen, die dadurch gekennzeichnet ist, dass er sich innerhalb von einer Millisekunde nicht weiter als 2 mm bewegt.
3. Das MGP soll ein relatives Maximum zeigen.

Die Kriterien 1 und 2 sollen mindestens 10 ms lang erfüllt sein. Dies entspricht der Minimaldauer des Generators. Die Lebensdauer des Generators wird definiert durch das Zeitintervall in Millisekunden, in dem die Kriterien 1 und 2 erfüllt bleiben.

Da sich die Nervenfasern im Chiasma opticum kreuzen, sind bei einer Reizung beider Augen EEG-Antworten in beiden Großhirnhemisphären zu erwarten. Dies würde nahe legen, für die Quellenrekonstruktion ein Modell mit zwei gleichzeitig vorhandenen Dipolen zu wählen, einen für jede Hemisphäre. Aufgrund der unmittelbaren Nähe der beiden zu erwartenden Dipole im okzipitalen Kortex und der zu erwartenden Symmetrie der beiden Hemisphären würde sich makroskopisch das Ein-Dipol- von dem Zwei-Dipol-Modell nur durch differierende Werte für die X-Koordinaten (im Talairach-Koordinatensystem) unterscheiden. Da bei der Rekonstruktion von zwei nahe beieinander gelegenen Quellen physikalische Probleme auftreten, konzentriert sich diese Arbeit deshalb auf die Verwendung eines einzelnen Dipols zur Zeit, da so am geeignetsten die Reproduzierbarkeit untersucht werden kann. Dieses Modell wird unter Annahme einer weitgehenden Symmetrie der individuellen Neuroanatomie auf der X-Achse angewandt. Zur Darstellung der Problematik und zur realistischen Quellenlokalisierung werden später dennoch die Ergebnisse der Anwendung eines Zwei-Dipol-Modells aufgezeigt.

3 Methodik

Das Thema der vorliegenden Arbeit besteht in der Untersuchung der Reproduzierbarkeit visuell evozierter Potentiale (VEP) bei verschiedenen Zeitintervallen und Individuen sowie der Analyse und Darstellung der VEP-Generatoren mit speziell hierfür optimierten Verfahren.

3.1 Messungen

3.1.1 Gewinnung der experimentellen Daten

Es wurden insgesamt elf gesunde Probanden untersucht. Die Probanden waren männliche Studenten mit einem Durchschnittsalter von $25,3 \pm 2,4$ Jahren. Der Visus aller Probanden lag bei für diese Altersgruppe typischen 1,25.

Die experimentellen Daten wurden aus 6 Einzelmessungen an je zwei Messtagen je Proband gewonnen. Jede Messung bestand aus jeweils 200 Einzelreizen. Der Einzelreiz wurde durch ein alternierendes Schachbrettmuster hervorgerufen, das zwei Meter vom halb liegenden Patienten entfernt war. Die Augenhöhe des Patienten über dem Boden betrug einen Meter, der rot markierte Fixationspunkt am Reizgerät lag in einer Höhe von 1,5 m (siehe Abbildung 4).

Das Schachbrett bestand aus acht mal acht Feldern mit einer jeweiligen Kantenlänge von 1,85 cm pro Feld und wurde von hinten durch Lichtleiter alternierend beleuchtet. Die Breite des Schachbrettes betrug etwa 8° des Gesichtsfeldes, ein Feld deckte somit 60 Winkelminuten ab. Die Einzelreize hatten einen zeitlichen Abstand von etwa einer Sekunde. Die Reizfrequenz betrug somit $1s^{-1}$. Die Signale wurden reizkorreliert mit Hilfe eines Triggers aufgezeichnet. Dabei wurde die Digitalisierung der Spannungen mit einer Samplingrate von 1 kHz durch zwei bis drei Neuroscan® Synamps durchgeführt, die die Daten mit einer Bitbreite von 14 Bit in die Sun®-Workstation einspeisten.

Zusätzlich wurden teilweise MEG-Messungen durchgeführt, die aber aufgrund von versuchsbedingten Störungen nicht zur weiteren Auswertung geeignet waren. Das Augenmerk soll also auf den Messungen mit dem EEG liegen.

An einem Messtag wurden zunächst zwei direkt aufeinander folgende Messungen mit jeweils 200 Einzelreizen aufgezeichnet. Darauf folgte eine kurze Pause von etwa fünf Minuten.

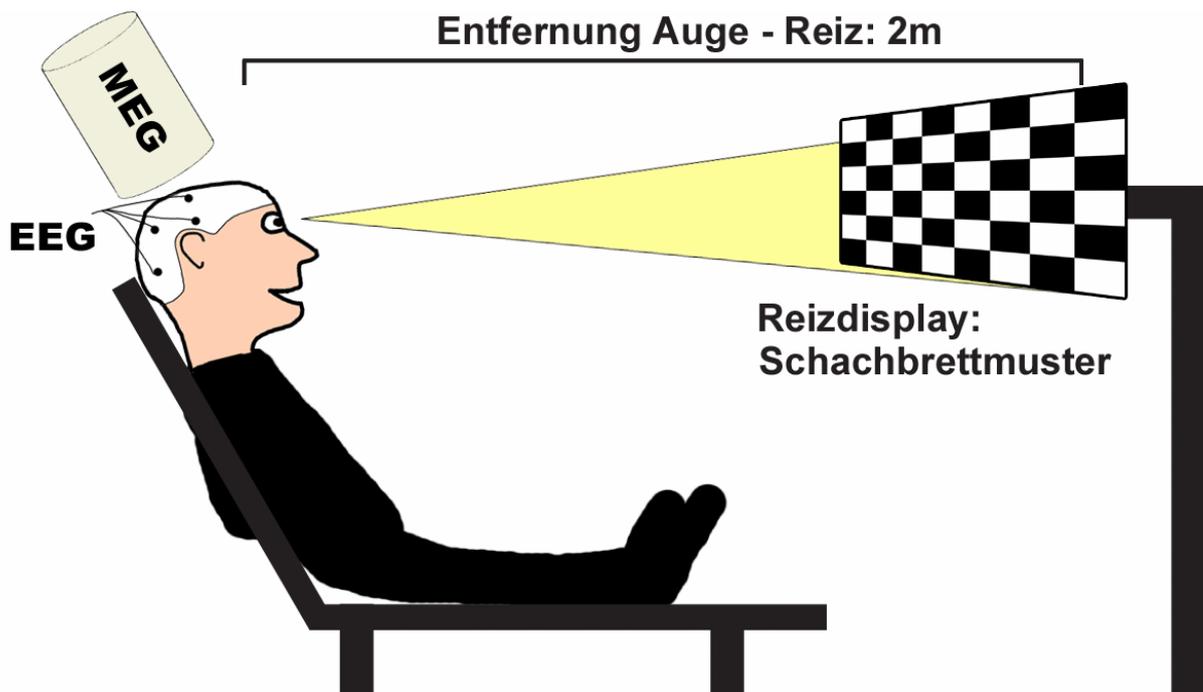


Abb. 4: Der Versuchsaufbau

Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus unter Verwendung von MEG und EEG bei Reizung durch ein mit einer Frequenz von einem Hz alternierendes Schachbrettmuster. Das Schachbrett bestand aus acht mal acht Feldern, die jeweils 60 Winkelminuten im Gesichtsfeld des Probanden ausfüllten.

Es folgte ein Elektrookulogramm (EOG) zu Zwecken der Vigilanzüberprüfung und Beurteilung des EOG während der eigentlichen Messung. Dabei wurden dem Probanden horizontale und vertikale Augenbewegungen vorgegeben, die als Vergleichswerte entsprechend ausgewertet werden konnten. Danach wurden zwei Wiederholungsmessungen durchgeführt. Zum Abschluss des Messtages wurden nochmals zwei Zusatzmessungen aufgenommen, die sich allerdings in der Aufzeichnungstechnik darin unterschieden, dass hier eine kontinuierliche Aufzeichnung des Signals unabhängig vom Reiz vorgenommen wurde. Hierbei wurde dann nicht nur bis 200 ms, sondern bis 400 ms nach Reizapplikation aufgezeichnet, was die Auswertung von späten Aktivitäten ermöglichte (Abbildung 5). Bei den übrigen Messungen wurde jeweils nur bis 200 ms nach Reizapplikation aufgezeichnet. Dieses Programm musste jeder Proband zweimal durchlaufen, der zeitliche Abstand zwischen den beiden Messtagen betrug etwa einen Monat. Die einzelnen Messungen wurden mit „XvfY“ bezeichnet, wobei „X“ für den Messtag (die Sitzung) und „Y“ für den Messblock an dem jeweiligen Messtag stehen.

Das EEG wurde mit 64 Elektroden aufgezeichnet, die nach einem neuen okzipital betonten Schema platziert wurden. Die Elektroden wurden zunächst nach dem bekannten 10/20 System angeordnet, zu dem aber noch einige Elektroden okzipital hinzukamen, die dann wiederum frontal ausgespart wurden (siehe Abbildung 6). Diese Platzierung wurde gewählt, um im Okzipitalbereich eine besonders hohe Elektrodendichte zu erreichen und somit die Genauigkeit bei der Rekonstruktion der Generatoren zu verbessern. Parallel zu den eigentlichen Ableitungen wurde ein Elektrookulogramm (EOG) aufgezeichnet, das später eine genauere Artefaktkontrolle im Bezug auf Augenbewegungen während der Messungen erlaubte. Die Elektroden wurden am Morgen des Messtages über eine spezielle Elektrodenhaube auf die Kopfhaut des Probanden geklebt. Die Haut wurde zuvor mit einer Elektrodenpaste (Marke „Grass EC2“) aufgeraut, um die elektrische Leitfähigkeit zu verbessern. Bei der an jedem Messtag durchgeführten Impedanzmessung, die die Leitfähigkeit der Elektroden widerspiegelte, wurden die Elektroden so lange neu geklebt, bis Impedanzen von höchstens 10 kOhm gemessen wurden.

3.1.2 Zuordnung der Elektrodenpositionen zur individuellen Neuroanatomie

Bei der für jeden Probanden durchgeführten kraniellen Magnetresonanztomographie wurden die Elektroden mit Vitamin E Ölkapseln markiert, so dass sie im MR sichtbar wurden.

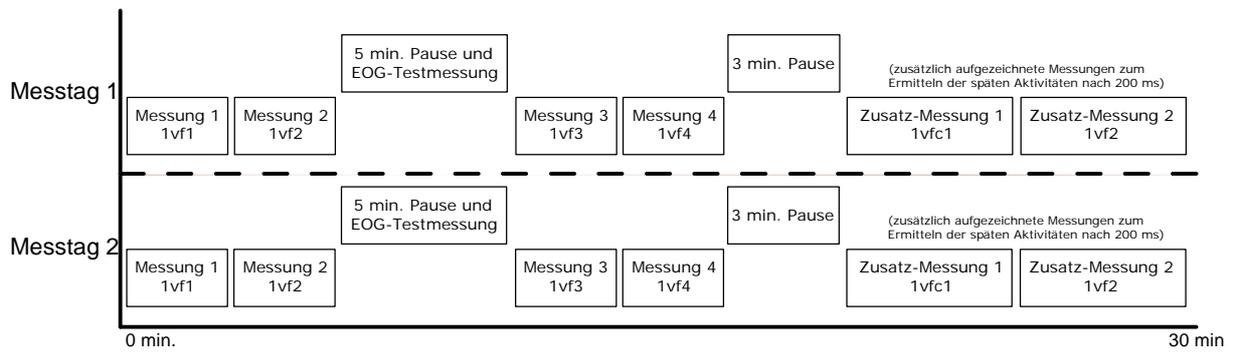


Abb. 5: Schematische Darstellung der Messtage

Im oberen Abschnitt des Schemas ist der erste Messtag, unten der zweite Messtag dargestellt. Die Messungen sind jeweils nach dem Muster „XvfY“ bezeichnet, wobei „X“ für den Messtag und „Y“ für den Messblock an dem jeweiligen Messtag stehen.

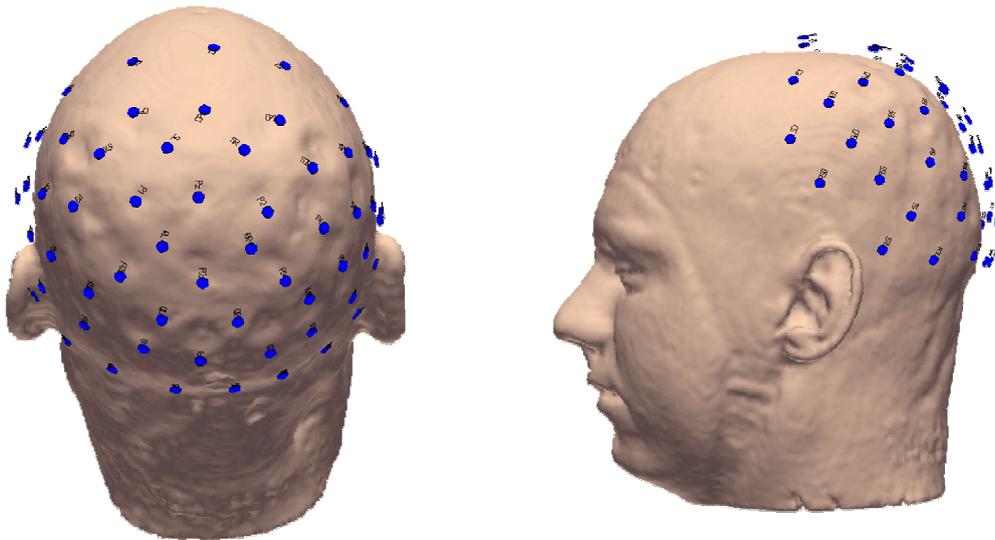


Abb. 6: Darstellung der verwendeten Spezial-Elektrodenhaube

Verwendet wurde eine spezielle, okzipital betonte Elektrodenhaube, die sich an dem internationalen 10/20 System orientierte, jedoch mit verstärkter Elektrodenpositionierung im Okzipitalbereich. Die Elektroden sind hier als blaue Kreise im 3D-Modell dargestellt.

Um eine Verknüpfung der Elektrodenpositionen mit den entsprechenden Positionen in der individuellen Kopfanatomie zu ermöglichen, wurde eine Digitalisierung der Elektrodenpositionen mit einem 3D-Scanner durchgeführt. Somit konnten die digitalisierten Daten den im MRT markierten Punkten zugeordnet werden (Fuchs et al., 1995).

Damit die Ergebnisse der Quellenrekonstruktion sowohl intraindividuell als auch interindividuell miteinander verglichen werden konnten, wurde das Talairach-Koordinatensystem eingeführt.

3.1.3 Interindividueller Vergleich mit dem Talairach-System

Per definitionem läuft im Talairach-Koordinatensystem die Hauptbezugsebene durch die Mittelpunkte der commissura anterior (rostralis) und der commissura posterior (epithalamica). Die sagittale Grundebene läuft durch den Interhemisphärenspalt. Ursprung des Koordinatensystems ist die vordere Kommissur (Talairach/Tournoux 1988).

Mit Hilfe dieses Systems konnte nun der Vergleich der rekonstruierten Quellen probandenübergreifend stattfinden. Selbstverständlich lässt dieses Koordinatensystem keinen sicheren Vergleich verschiedener morphologischer Strukturen zu, da zum einen die individuellen Gehirne stark in der Größe variieren und somit gerade zum Kortex hin stärkere Koordinatenfehler auftreten, und zum anderen die Form der Gehirne auch sehr verschieden sein kann, wodurch wiederum Fehler auftreten können. Aus diesem Grunde wurden alle Lokalisationsvergleiche sowohl numerisch mit dem Talairach-Koordinatensystem als auch optisch anhand der individuellen Neuroanatomie durchgeführt.

3.2 Auswertung

3.2.1 Artefaktkontrolle

Aus den sechs Messungen je Proband und Messtag ergaben sich insgesamt 132 auszuwertende Messungen. Vorhandene Artefakte in den Messungen kamen entweder durch Rauschen, z.B. aufgrund von hohen Übergangswiderständen oder durch Muskelbewegungen zustande. Diese wurden zunächst durch visuelle Begutachtung identifiziert, wobei entweder nur die jeweilige Einzelreiz-Epoche oder aber der ganze Elektrodenkanal aus der Messung eliminiert

wurde. Bei einem zweiten Durchgang wurde eine Kontrolle anhand des parallel vorliegenden EOG durchgeführt. Dabei wurde davon ausgegangen, dass bei Ausschlägen im EOG über eine Amplitude von 100 μV eine Augenbewegung vorliegt, die so groß ist, dass der Proband das Schachbrett nicht mehr fixiert hat. Beim EOG konnte weiterhin in horizontale und vertikale Augenbewegungen unterschieden werden. Da horizontale Augenbewegungen auf Vigilanzschwankungen hindeuten, konnte auch dies berücksichtigt werden und verdächtige Trials (Einzelreizantworten) entfernt werden.

Bei einigen Probanden waren in mehreren Kanälen α -Wellen zu sehen, die zeitlich begrenzt über die gesamte Messung zogen. Auch dies lässt sich vermutlich auf intermittierende Vigilanzschwankungen einiger Probanden zurückführen. Bei Messungen, die α -Wellen enthielten, wurden sämtliche gestörten Trials aus der Messung gelöscht und für die Auswertung nicht mehr berücksichtigt. Die Anzahl der gelöschten Trials war in allen Messungen niedriger als zehn Prozent der gesamten Trials.

3.2.2 Datenfilterung

Um das Signal-Rausch-Verhältnis der Messungen zu verbessern, wurden für jede Messung 200 Einzelreize aufgezeichnet. Nachfolgend wurde eine Filterfunktion auf die Messdaten angewendet. Dazu wurde ein Tiefpassfilter vom Typ Fourier mit einer Frequenz von 150 Hz und einer Steilheit von 15 Hz verwendet.

3.2.3 Latenzzeitbestimmung

Um einen quantitativen und qualitativen Vergleich zu ermöglichen, wurden für jede Messung folgende Parameter berücksichtigt: Anzahl eindeutiger Amplitudenmaxima, Latenz der Maxima mit Latenzzeit in Millisekunden und der zugehörigen MGP-Amplitude in Mikrovolt sowie die Lokalisation der Hauptaktivität im Kortex.

Die Lokalisation wurde durch Rekonstruktion der Stromdipole ermittelt. Dabei wurde jeder Dipol definiert durch Quellstärke, Position im Talairach-Koordinatensystem, Richtung, GOF (Goodness Of Fit) sowie Lebensdauer und zugeordneter anatomischer Struktur.

Die Latenzzeit wurde durch das Zeitintervall in ms zwischen Reizapplikation und relativem

Maximum in der Reizantwort (MGP) bestimmt. Aus entsprechender Literatur sind für das VEP die Latenzzeiten von 75 ms, 100 ms und 150 ms bekannt (Lowitsch, Buchner, 2000). Sie werden mit N75, P100 und N150 bezeichnet, wobei durch „P“ oder „N“ gekennzeichnet wird, ob es sich um eine Positivität oder Negativität bei dem jeweiligen Amplitudenausschlag der Elektrode „Oz“ mit Referenz zur Elektrode „Cz“ handelt (Wang et al., 1985). Einige Autoren haben auch Amplitudenausschläge im Bereich um 200 ms und 300 ms beschrieben (Wood CC, 1980). Obwohl hier als Referenzelektrode das „Common Average Result“ (CAR) Anwendung fand, werden für die Amplitudenausschläge die gleichen Bezeichnungen verwendet. Die N75- und die P100-Komponente decken sich auch gut bezüglich ihrer Latenzzeiten. Die N150-Komponente hingegen erscheint im MGP etwa 10 ms später als im Kanalpotential von „Oz“ (siehe Abbildung 7).

3.2.4 Quellenlokalisierung

Das gemessene Feld der Hauptaktivität P100 solle durch einen äquivalenten Stromdipol erklärt werden. Als Modell für die Auswertung auf Reproduzierbarkeit wurde ein „One-Moving-Dipole“ verwendet.

Alle rekonstruierten Dipole wurden in das Talairach-Koordinatensystem transformiert, um einen interindividuellen Vergleich zu ermöglichen. Hinsichtlich des ermittelten Generators wurden nur die Quellen für die P100-Komponenten verglichen, da sich die Quellen bei 75 und 150 ms als inkonstant herausstellten und die minimale Lebensdauer von 10 ms nur selten erreicht wurde.

3.2.5 Statistik

Zur Überprüfung der Mittelwert-Stabilitäten der Latenzzeiten und Generatorlokalisationen von Sitzung zu Sitzung und von Block zu Block wurde eine zwei-faktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholungen auf beiden Faktoren (2 Sitzungen x 4 Reizblöcke) vorgenommen.

Die Bestimmung der zeitlichen Intersitzungs- und Interblock-Reliabilität wurde mittels des Pearson-Korrelationskoeffizienten r durchgeführt, nachdem eine Normalverteilung der Daten

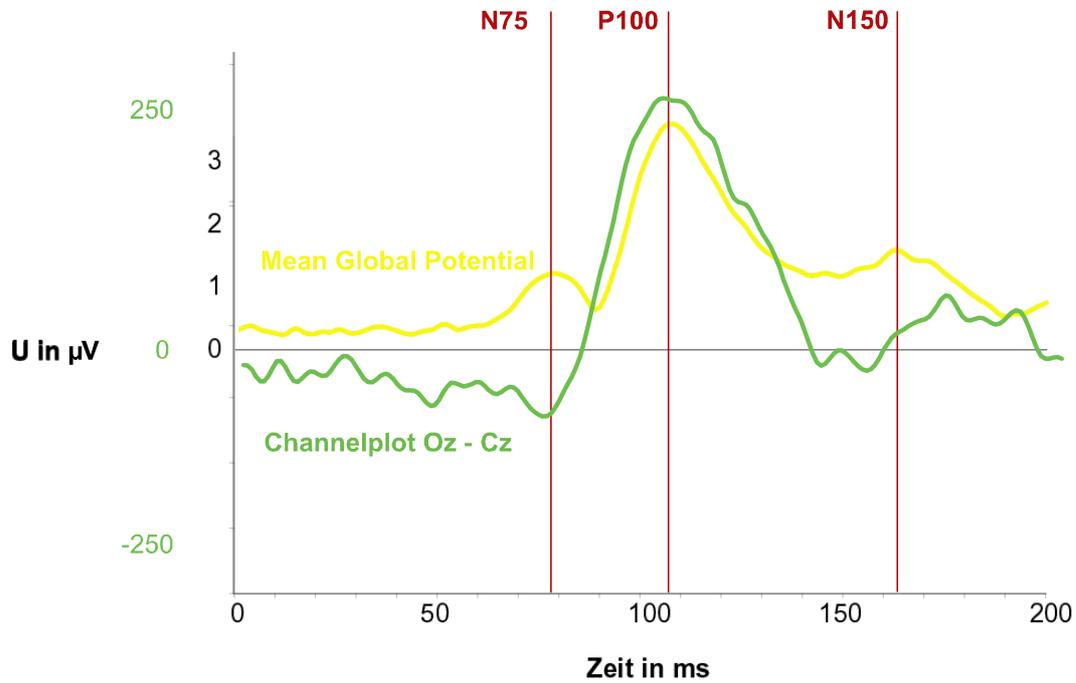


Abb. 7: Vergleich des MGP mit dem Kanalpotential von Oz.

Der gelbe Graph stellt das MGP, der grüne Graph das Kanalpotential (Channelplot) von Oz mit der Referenz zu Cz dar. Aufgetragen ist die Spannung in μV (grüne Werte für das Kanalpotential, schwarze Werte für das MGP) gegen die Zeit in ms. Die roten Markierungen zeigen die drei Latenzen N75, P100 und N150 des VEPs an.

anhand des Ein-Stichprobentests nach Kolmogorov und Smirnov angenommen werden konnte.

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe des SPSS[®]-Programms (Norusis, 1999) durchgeführt, wobei signifikante Effekte in den Messwiederholungen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p = 0.05$ angenommen wurden.

4 Ergebnisse

Der Focus wurde zunächst auf den Vergleich von visuell evozierter Hirnaktivität - sowohl intraindividuell als auch interindividuell - gesetzt. Der Vergleich bediente sich mehrerer Parameter, insbesondere der Latenzzeiten, der Spannungsamplituden und den rekonstruierten Stromdipolen. Für die exakte Dipolbestimmung wurde eine Rekonstruktion im individuellen Gehirn unter Anwendung des BEM-Modells durchgeführt.

In diesem Abschnitt wurde zuerst eine ausführliche exemplarische Auswertung eines Probanden mit den amplitudenstärksten Latenzen zwischen 50 ms und 200 ms aufgezeigt; dem folgen die Ergebnisse der anderen Probanden. Danach wurden die späten Latenzen, die nach 200 ms erschienen, anhand einiger dieser Probanden beschrieben sowie die Quellenrekonstruktion mittels eines realistischen Zwei-Dipol-Modells dargestellt.

4.1 Exemplarische Auswertung:

Proband NE, eine Sitzung, ein Reizblock

Am Beispiel des Probanden NE werden die Vorgehensweise exemplarisch erläutert und die Ergebnisse im Einzelfall ausführlich dargestellt. Nach Elimination sämtlicher artefaktbehafteter Trials, visuell und EOG-unterstützt, sowie Entfernung des Triggerkanals, der zwei EOG-Kanäle und zwei gestörter Signalkanäle, enthielt der vorliegende Block 59 störungsfreie Kanäle und 196 Trials. Abbildung 8 zeigt die 59 Elektrodenkanäle für die gesamte Aufzeichnungsdauer von 0 bis 200 ms nach Reizapplikation, gemittelt über alle 196 Trials. Für jeden der elf Probanden existieren jeweils acht dieser gemittelten Aufzeichnungen, für jeden Messblock eine. Die ersten Potentialschwankungen sind nach ca. 70 bis 80 ms erkennbar. Sie sind bezüglich der Polarität und der Amplitude in den einzelnen Messkanälen sehr variabel, was sich auf die Lokalisation des zu Grunde liegenden Summenaktionspotentials zurückführen lässt.

Erkennbar ist, dass speziell in den okzipitalen Ableitungen, in Abbildung 8 unten dargestellt, ein positiver Ausschlag nach etwa 100 ms auszumachen ist, daher auch die physiologische Bezeichnung P100. Durch Bildung des MGP entsteht folgende in Abbildung 9 unten gezeigte

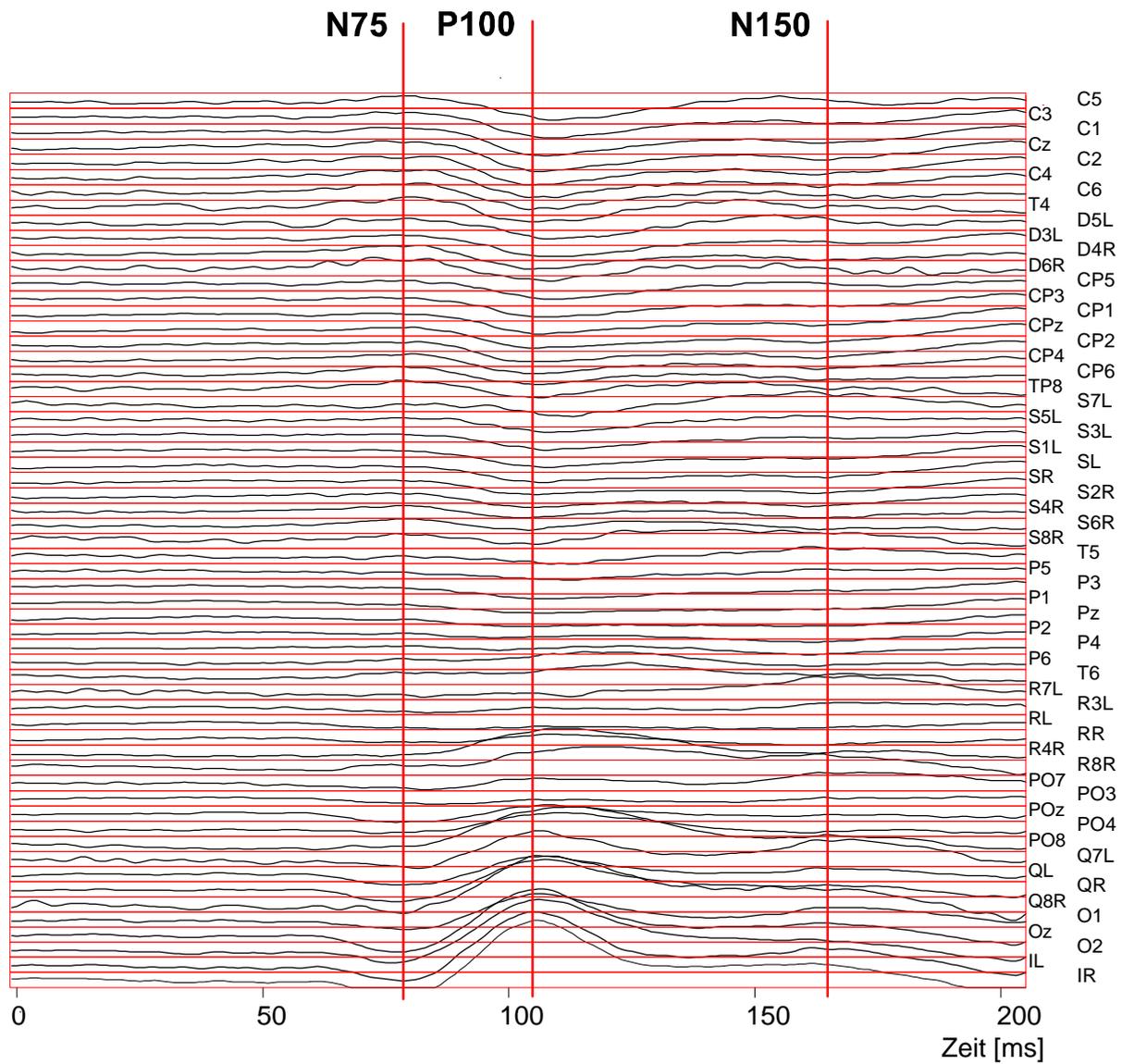


Abb. 8: Darstellung des gemittelten MGP (in μV) aller VEP-Kanäle

Proband NE, 2. Tag, 3. Block; Darstellung des gemittelten MGP (in μV) der 59 störungsfreien VEP-Kanäle über 196 Einzelreize bis zum Zeitpunkt 200 ms nach Reizapplikation. Die senkrechten Linien markieren die drei VEP-Komponenten N75, P100 und N150.

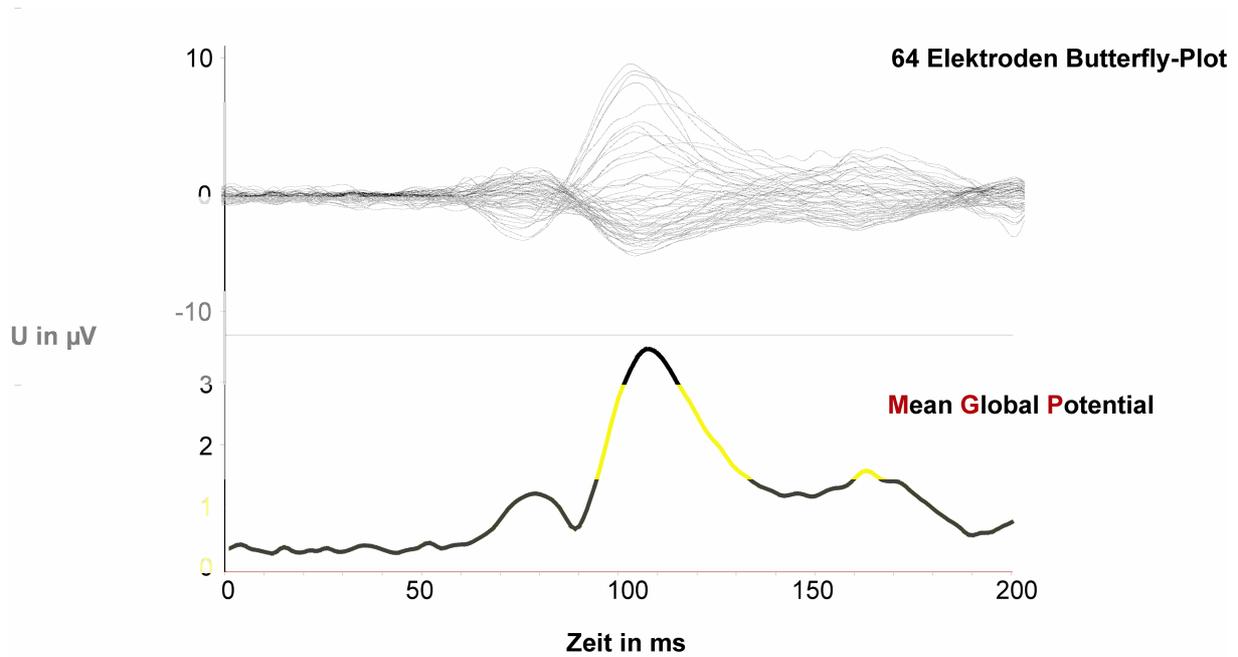


Abb. 9: Zeitsignale des Beispielprobanden

Der untere Graph zeigt in Gelb das Mean Global Potential (MGP) des Beispielprobanden. Oben sind alle Kanalpotentiale gemittelt übereinander geplottet (sogenannter Butterfly-Plot).

Kurvenform. Anhand der Daten dieser Kurve wurden nun die relativen Maxima ermittelt. Diese, als Amplituden in μV gemessene Größen, spiegeln die Bereiche konzentrierter Aktivität in der okzipitalen Großhirnrinde wider. Zu den Zeitpunkten der relativen Maxima lassen sich aus den Potentialen aller Kanäle Isopotentiallinienverteilungen (Maps) konstruieren. Ein Beispiel für die P100-Komponente ist in Abbildung 10 dargestellt.

Messung 1vf1 (die erste Messung des ersten Messtages) zeigte in den Zeitsignalen drei relative Maxima in der Amplitude, das erste bei 72 ms, mit einer Amplitude von $0,82 \mu\text{V}$, das zweite relative Maximum lag bei 101 ms, mit einer Spannung von $2,43 \mu\text{V}$. Das dritte Maximum befand sich mit einer Amplitude von $1,28 \mu\text{V}$ bei 162 ms. Die drei Maxima deckten sich gut mit den bekannten Latenzen N75, P100 und N150. Die P100-Komponente befand sich deutlich bei 101 ms. Bei der Lokalisation der Quelle zum Zeitpunkt 101 ms wurde ein Dipol im Bereich der sekundären Sehrinde gefunden, einige Millimeter zur rechten Hirnhälfte hin verschoben. Der Richtungsvektor des Dipols zeigte nach posterio-caudal. Der resultierende Dipol wurde mit einer Aufklärungswahrscheinlichkeit von $93\% \pm 2\%$ beschrieben, hatte eine Lebensdauer von 25 ms und bewegte sich insgesamt um 3 mm. Abbildung 11 zeigt die Quellenrekonstruktion der dritten Messung des zweiten Messtages im MRT bei Proband NE.

4.2 Proband NE, alle Messungen beider Messtage

4.2.1 Zeitsignalauswertung

Bei allen Messungen des Probanden NE wurde die Reproduzierbarkeit der Messergebnisse untersucht. Bei EEG-Messungen mit anderen Reizen konnte in früheren Untersuchungen (z.B. Bromm und Chen 1995, Kazarians et al. 1995) beschrieben werden, dass die Variabilität zwischen den Messungen an verschiedenen Messtagen gering war. Für die Intrasubjekt-Variabilitätsanalyse bei visuell evozierten Potentialen standen hier weitere sieben Messungen dieser Art für den Probanden NE zur Verfügung. Zunächst erfolgt die visuelle Gegenüberstellung aller Messungen dieses Probanden (siehe Abbildung 12).

Mit Abstand die stärkste Amplitude hatten die Signale bei einer Latenz von etwa 100 ms (Abbildung 12), der P100-Komponente, hier bei etwa 105 ms im Mittel. Bei allen Messungen existierten drei deutliche Maxima, das erste bei etwa 70 ms, das zweite bei rund 100 ms und das dritte bei ca. 160 ms. Die Amplituden und Latenzzeiten aller Messungen waren ebenfalls

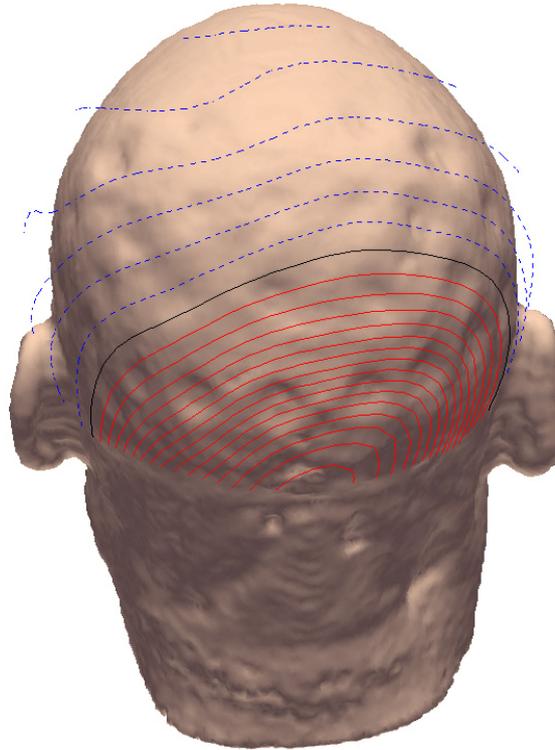


Abb. 10: Isopotentialliniendarstellung von Proband NE zum Zeitpunkt 107 ms

Die Abbildung stellt den Zeitpunkt der amplitudenstärksten Latenz P100 dar (Messung 2vf3). Es lässt sich eine deutliche symmetrische Verteilung der Potentiallinien erkennen. Das Maximum befindet sich im Okzipitalbereich. Die roten, durchgezogenen Linien beschreiben eine Positivität, die schwarzen, gestrichelten eine Negativität der gemessenen Potentiale zum Zeitpunkt 107 ms nach Reizapplikation.

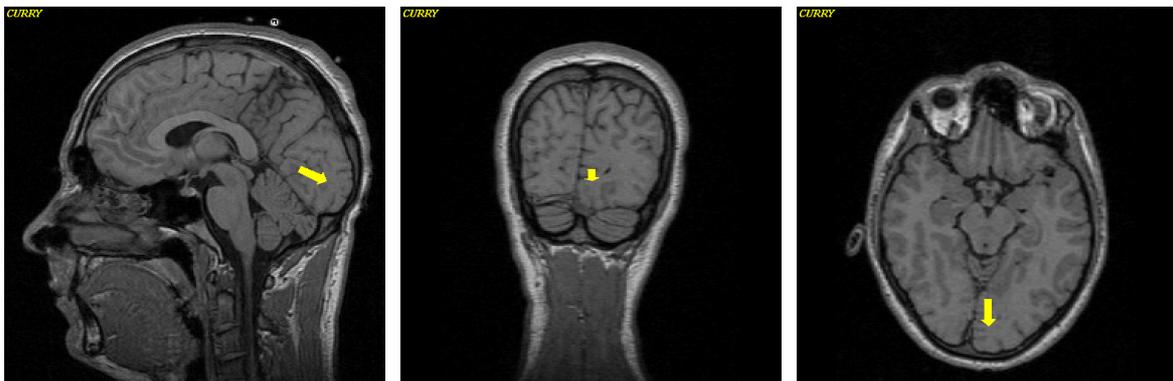


Abb. 11: Lage des Dipols der P100-Komponente (107 ms) bei Proband NE

Aufgetragen auf die individuelle Morphologie im Magnetresonanztomogramm im sagittalen (der Proband von links), koronalen (der Proband von vorne) und axialen (der Proband von oben) Schnitt. Der Dipol wird durch den gelben Pfeil dargestellt. Dabei repräsentiert die Größe des Pfeils die Quellstärke, die Pfeilspitze zeigt in die Richtung des Stromdipols.

(Messung 2vf3).

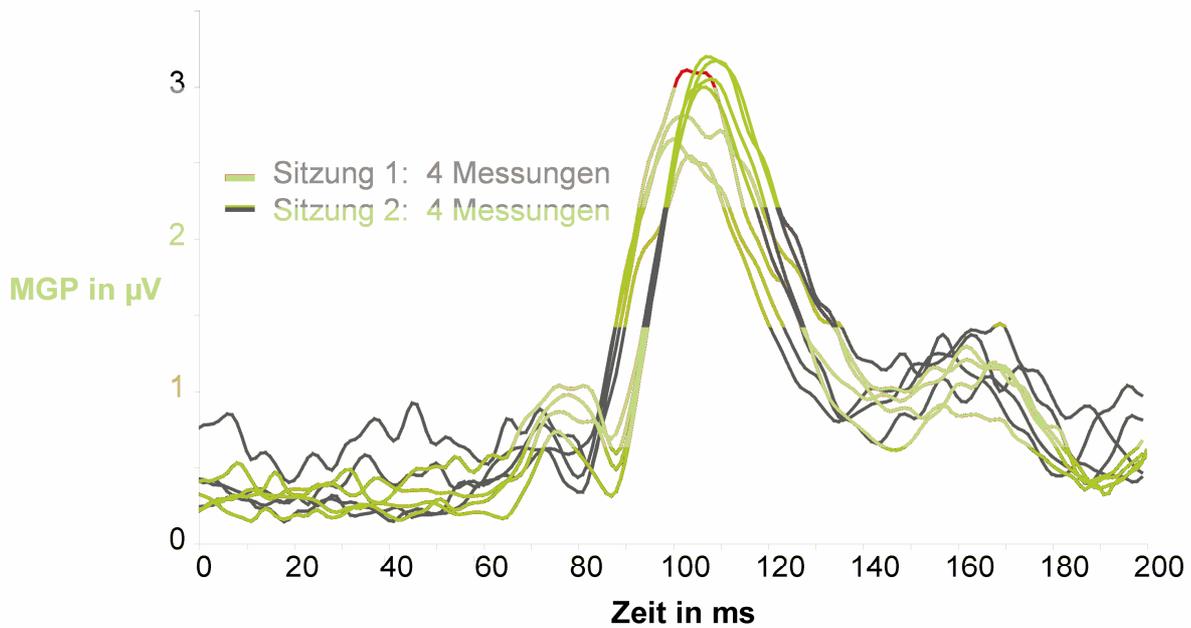


Abb. 12: Vergleich des Zeitsignals aller Messungen von Proband NE anhand des MGP
In Rot sind die vier Messungen des ersten Messtages, in Grün die vier Messungen des zweiten Messtages dargestellt.

sehr ähnlich, die drei Amplitudenmaxima standen so in Relation, dass Latenz zwei größer ist als Latenz drei und Latenz drei größer als Latenz eins. Vergleicht man die Messungen eines einzelnen Messtages (z.B. die roten Graphen für Messtag 1) mit den Messungen verschiedener Messtage (Vergleich der roten mit den grünen Graphen), so fällt auf, dass Messungen eines einzelnen Messtages mit ihren Aktivitäten hinsichtlich Latenzzeit und Amplitude sehr ähnlich sind, Messungen an verschiedenen Messtagen jedoch stärker differieren. Dies wird auch durch die quantitative Analyse der Daten bestätigt.

In Tabelle 1 und in Abbildung 13 ist erkennbar, dass insbesondere die Messungen, die an einem Tag durchgeführt wurden, sehr ähnlich waren. Die durchschnittliche P100-Komponente lag bei 105,4 ms nach Reizapplikation, die frühe Latenz bei 73,5 ms, die späte Latenz bei 163,0 ms. Die größte Standardabweichung war bei der späten Latenz mit 5,4 ms am ersten Tag auszumachen. Der zweite Messtag hatte bei der P100-Komponente die geringste Standardabweichung mit nur 1,0 ms. Auffällig ist, dass die Standardabweichung der P100-Komponenten an jedem einzelnen Tag nur bei etwa einer Millisekunde lag. Der Unterschied zwischen den beiden Messtagen, die etwa einen Monat auseinander lagen, hingegen wurde durch eine Standardabweichung der Mittelwerte von 3,4 ms bzw. einer Standardabweichung von 2,8 ms über alle Messungen gezeigt. Auch die Amplituden zeigten sich verhältnismäßig konstant bei Mittelwerten zwischen 0,7 μV und 1,2 μV für die frühen und späten Latenzen bzw. 2,7 μV für die P100-Komponente bei Standardabweichungen unter 0,2 μV .

4.2.2 Quellenlokalisierung

Anhand der rekonstruierten Quellen ließ sich zeigen, dass die Dipole bezüglich Stärke, Position und Richtung nur wenig variierten. Eine größere Variabilität lag bei der Lebensdauer der Dipole für die P100-Komponente vor. Sie variierte zwischen 20 und 39 ms. Als Generatoren der P100-Komponente konnten mit den mittleren Koordinaten (4.4 mm; -76.9 mm; -0.4 mm) hier Bereiche in der Brodman-Area 18 identifiziert werden. Dies ließ sich für alle Messungen dieses Probanden zeigen, siehe Abbildung 14 und 15 sowie Tabelle II.

Zusammengefasst ist die intraindividuelle Variabilität bei visuell evozierten Potentialen mit einer Standardabweichung von 2,7 mm für die Quellenrekonstruktion und 2,8 ms für die P100-Latenz gering. Die Messungen eines Messtages sind sich jedoch, die Latenzen, die Amplitude und die allgemeine Form betreffend, ähnlicher als die Messungen verschiedener Messtage; also ist die Intersitzungs-Variabilität höher als die Interblock-Variabilität.

Proband: NE							
		Latenz 1	Amplitude	Latenz 2	Amplitude	Latenz 3	Amplitude
	Messung	ms	[μ V]	ms	[μ V]	ms	[μ V]
Messtag 1	1	72	0,82	101	2,43	162	1,28
	2	72	0,56	104	2,34	169	1,33
	3	70	0,73	103	2,59	167	1,01
	4	69	0,58	104	2,86	157	1,27
Messtag 2	1	76	0,96	109	2,92	157	0,83
	2	76	0,80	107	2,94	162	1,11
	3	78	0,90	107	2,76	162	1,19
	4	75	0,68	108	2,81	168	1,10
gesamt							
Mittelwert		73,5	0,8	105,4	2,7	163,0	1,1
Standardabw.		3,2	0,1	2,8	0,2	4,7	0,2
Messtag 1							
Mittelwert		70,8	0,7	103,0	2,6	163,8	1,2
Standardabw.		1,5	0,1	1,4	0,2	5,4	0,1
Messtag 2							
Mittelwert		76,3	0,8	107,8	2,9	162,3	1,1
Standardabw.		1,3	0,1	1,0	0,1	4,5	0,2
Vergleich der Mittelwerte von Messtag 1 zu Messtag 2							
Mittelwert		73,5	0,8	105,4	2,7	163,0	1,1
Standardabw.		3,9	0,1	3,4	0,2	1,1	0,1

Tab. I: Datenstatistik zu Proband NE

Alle ermittelten Latenzen und Amplituden des Probanden NE für alle Messungen.

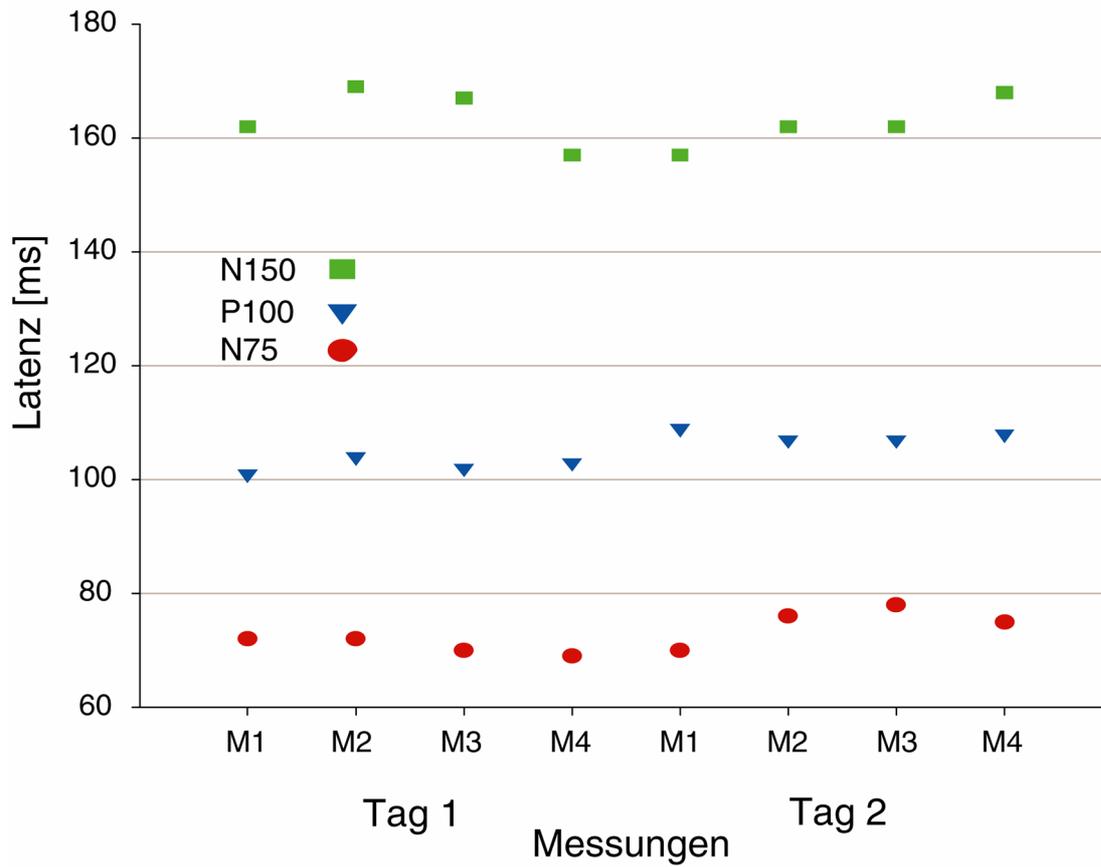
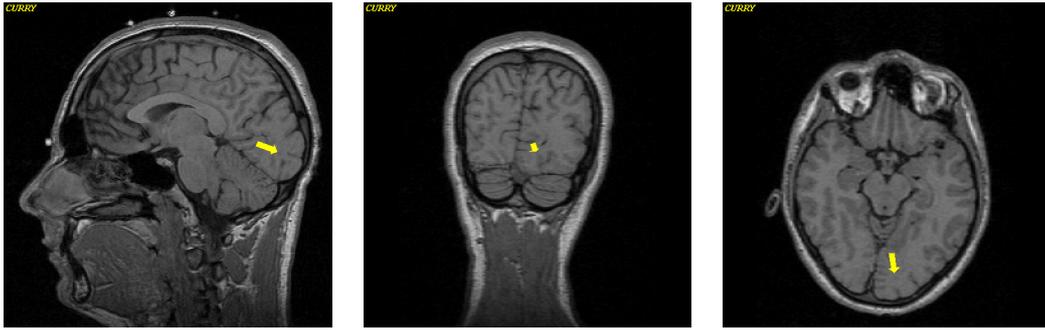


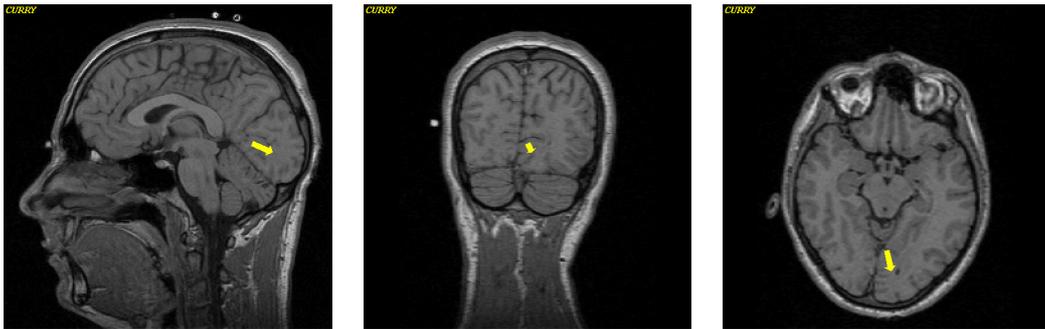
Abb. 13: Vergleich der N75-, P100- und N150-Komponente des Probanden NE

Aufgetragen sind jeweils die Latenzzeiten der vier Messungen M1 bis M4 der beiden Messtage.

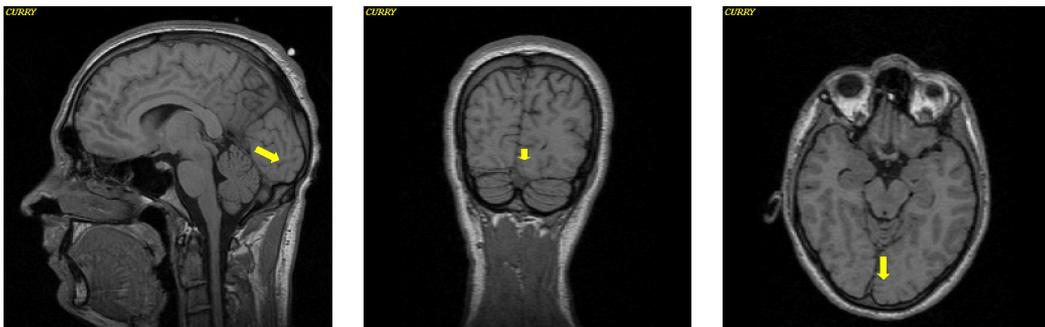
Messung 1



Messung 2



Messung 3

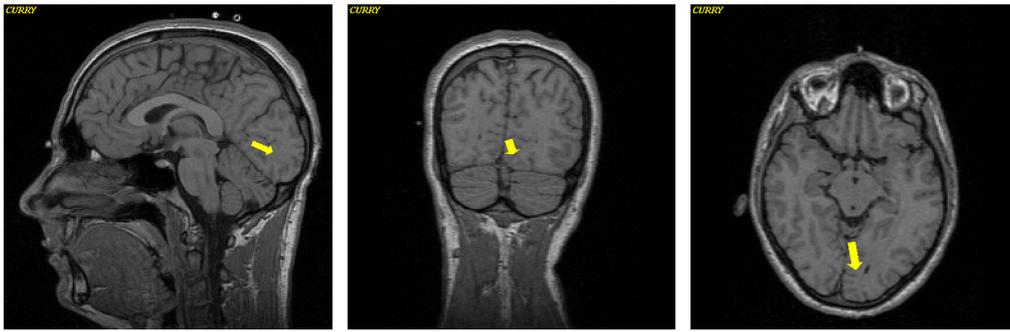


Messung 4

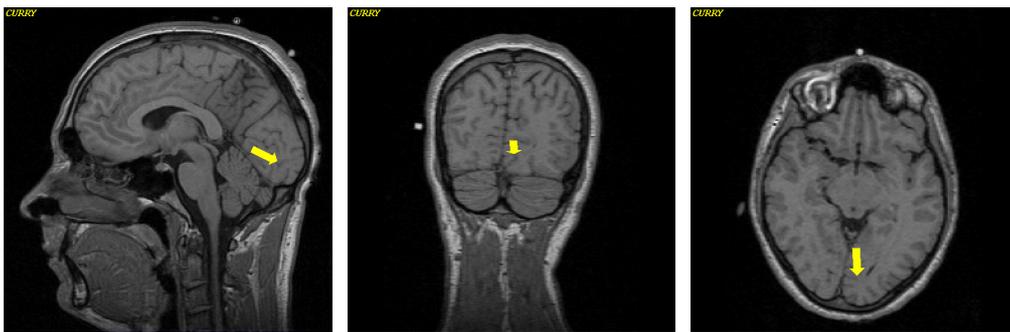


Abb. 14: Generatoren der P100-Komponente anhand des MRT - Proband NE, Tag 1
Der Proband von links (sagittal), von hinten (koronal) und von oben (axial). Der resultierende Dipol ist als gelber Pfeil markiert, Höhe und Breite des Pfeils deuten die Dipolstärke an.

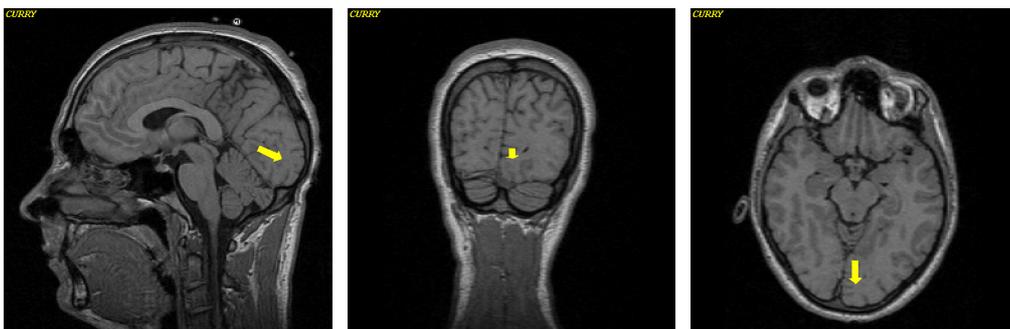
Messung 1



Messung 2



Messung 3



Messung 4

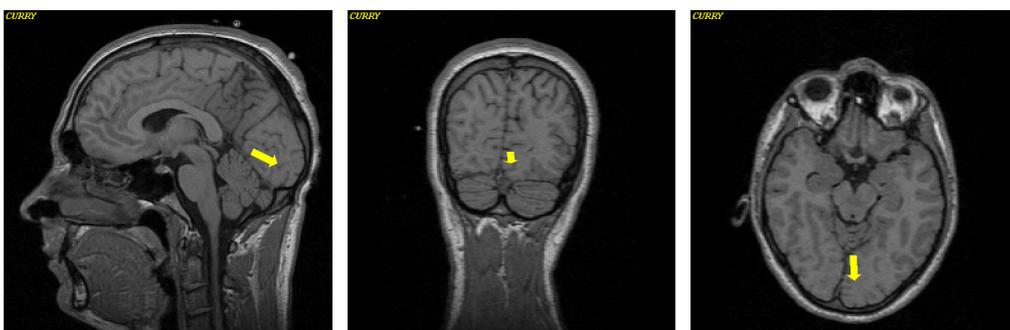


Abb. 15: Generatoren der P100-Komponente anhand des MRT - Proband NE, Tag 2
Der Proband von links (sagittal), von hinten (koronal) und von oben (axial). Der resultierende Dipol ist als gelber Pfeil markiert, Höhe und Breite des Pfeils deuten die Dipolstärke an.

	Latenzzeit [ms]	X [mm]	Y [mm]	Z [mm]	Q [μ Amm]	GOF [%]	Abweichung vom Mittel- wert [mm]	P100 Lebensdauer [ms]
Tag 1								
Messung 1	101	8.5	-79.7	-1.3	33.90	98.2	5.0	23
Messung 2	104	5.0	-76.2	-0.6	35.50	97.4	0.9	39
Messung 3	103	1.3	-80.8	-3.8	38.60	97.8	6.0	21
Messung 4	104	6.9	-70.1	6.7	47.60	98.5	10.2	30
Tag 2								
Messung 1	109	2.6	-73.0	-0.9	48.90	97.2	4.3	20
Messung 2	107	4.0	-74.9	1.3	47	97.2	2.7	21
Messung 3	107	4.1	-82.0	-1.1	39.60	98.1	5.1	23
Messung 4	108	3.1	-78.6	-3.7	43.50	98.6	3.9	27
MW	105.4	4.4	-76.9	-0.4	41.1	97.9	4.8	25.5
SD	2.8	2.3	4.1	3.3	5.8	0.6	2.7	6.4

Tab. II: Generatoren der P100-Komponente bei Proband NE

Darstellung der Lokalisation der P100-Komponente bei Proband NE in allen Messungen. MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Latenzzeit: Zeit zwischen Reizbeginn und MGP-Maximum; X, Y, Z: Koordinaten nach Talairach (X von links nach rechts, Y nach vorn, Z nach oben, Ursprung: vordere Kommissur); Q: Dipolstärke; GOF: Goodness Of Fit; Abweichung vom Mittelwert: Abweichung vom über alle Messungen im Latenzmaximum gemittelter Wert als Position im Talairach-Koordinatensystem; Lebensdauer: Zeitbereich, in dem das GOF des Dipols über 90% liegt, der Dipol sich weniger als 2 mm/ms bewegt und das MGP ein relatives Maximum zeigt.

4.3 Probandenübergreifende Auswertung

4.3.1 Zeitsignalauswertung

Bei der probandenübergreifenden Auswertung wurden statistische Methoden auf alle Messungen aller Probanden angewendet. Die Mittelwerte der Latenzzeiten für die frühe Komponente (N75) lag bei 74,1 ms mit einer Standardabweichung von 6,9 ms. Die P100-Komponente lag im Mittel bei 109,3 ms bei einer Standardabweichung von 3,6 ms (SD: 3,3 %). Die späte Latenz (N150) war bei $158,5 \pm 6,5$ ms zu finden. Hier spiegelt sich die Tendenz wider, die auch schon bei den Einzelauswertungen der Probanden zu erkennen war, dass die amplitudenstärkste Latenz eine geringere Variabilität aufweist als die amplitudenschwächeren Latenzen. Tabelle III und Abbildung 16 zeigen die interindividuellen Ergebnisse.

Die P100-Komponente hatte immer die höchste Amplitude und die niedrigste Variabilität in der Latenzzeit. Dies lässt sich sowohl für den intraindividuellen als auch für interindividuellen Vergleich feststellen. Die Amplituden des MGP sind dabei über alle relativen Maxima von der Variabilität her ungefähr gleich; hier scheint keine Korrelation zwischen Variabilität und Amplitude zu bestehen. Sie liegen im Mittel bei $0,9 \pm 0,4$ μ V, $2,3 \pm 0,4$ μ V und $1,0 \pm 0,4$ μ V für die erste, zweite und dritte Latenz.

Bei den Probanden MI und PA wurden die N75- und N150-Komponenten verworfen, da hier keine eindeutigen Amplitudenmaxima auszumachen waren. Erläuterungen dazu sind in der detaillierten Auswertung der einzelnen Probanden zu finden (siehe Appendix).

4.3.2 Quellenlokalisierung

Es konnte hier anhand der individuellen menschlichen Neuroanatomie der exakte Lokus der Generatoren visuell evozierter Potentiale gezeigt werden. Dabei musste bei den ermittelten Dipolen zwischen dem 1-Dipol- und dem 2-Dipol-Modell unterschieden werden. Bei den Probanden und Messungen, bei denen das 2-Dipol-Modell trotz topographischer Nähe beider Dipole gute Ergebnisse produzierte, konnten die Dipole als realistischere Generatoren der VEP bezeichnet werden. Das 1-Dipol-Modell beinhaltet eine Verfälschung der tatsächlichen Verhältnisse, da es als bekannt gilt, dass zwei Aktivitätszentren im okzipitalen Kortex zu finden sind, eins in jeder Hemisphäre. Aufgrund der Symmetrie der beiden menschlichen Hemisphären kann davon ausgegangen werden, dass die Generatoren auf ähnlichen Punkten

		N75	Amplitude	P100	Amplitude	N150	Amplitude
		ms	µV	ms	µV	ms	µV
BA	MW	68.6	0.476	108.9	2.501	157.6	0.584
	SD	7.4	0.073	2.0	0.172	7.7	0.135
DO	MW	66.5	0.639	116.4	1.603	161.4	0.604
	SD	8.8	0.216	1.4	0.234	5.3	0.305
HO	MW	65.8	0.411	109.8	2.454	166.3	0.615
	SD	5.6	0.133	1.8	0.236	4.6	0.112
JE	MW	84.5	0.995	111.1	1.794	147.8	1.608
	SD	3.0	0.162	2.7	0.276	3.6	0.242
LA	MW	73.9	0.589	111.4	1.664	150.5	0.681
	SD	6.0	0.131	4.2	0.421	4.8	0.131
MI	MW	-	-	105.1	1.265	-	-
	SD	-	-	2.3	0.129	-	-
NE	MW	72.8	0.753	105.1	2.208	163.0	1.141
	SD	3.0	0.133	2.8	0.667	4.4	0.153
PA	MW	-	-	108.8	0.921	-	-
	SD	-	-	1.4	0.111	-	-
PI	MW	80.9	1.766	106.3	2.425	153.9	0.650
	SD	1.3	0.117	1.5	0.318	3.9	0.172
WE	MW	75.6	0.912	106.5	3.025	164.9	1.286
	SD	3.3	0.244	1.9	0.433	3.9	0.218
WI	MW	78.1	0.869	110.4	2.123	153.0	1.285
	SD	3.1	0.116	2.3	0.348	4.3	0.352
Interindivid.	MW	74.1	0.9	109.3	2.3	158.5	1.0
Interindivid.	SD	6.9	0.4	3.6	0.4	6.5	0.4

Tab. III: Ergebnisse aller Probanden

Mittelwerte und Standardabweichungen der MGPs zu den N75-, P100- und N150-Komponenten aller Probanden sowie Darstellung der interindividuellen Statistik. Bei den Probanden MI und PA ließen sich keine definitiven N75- und N150-Komponenten ausmachen.

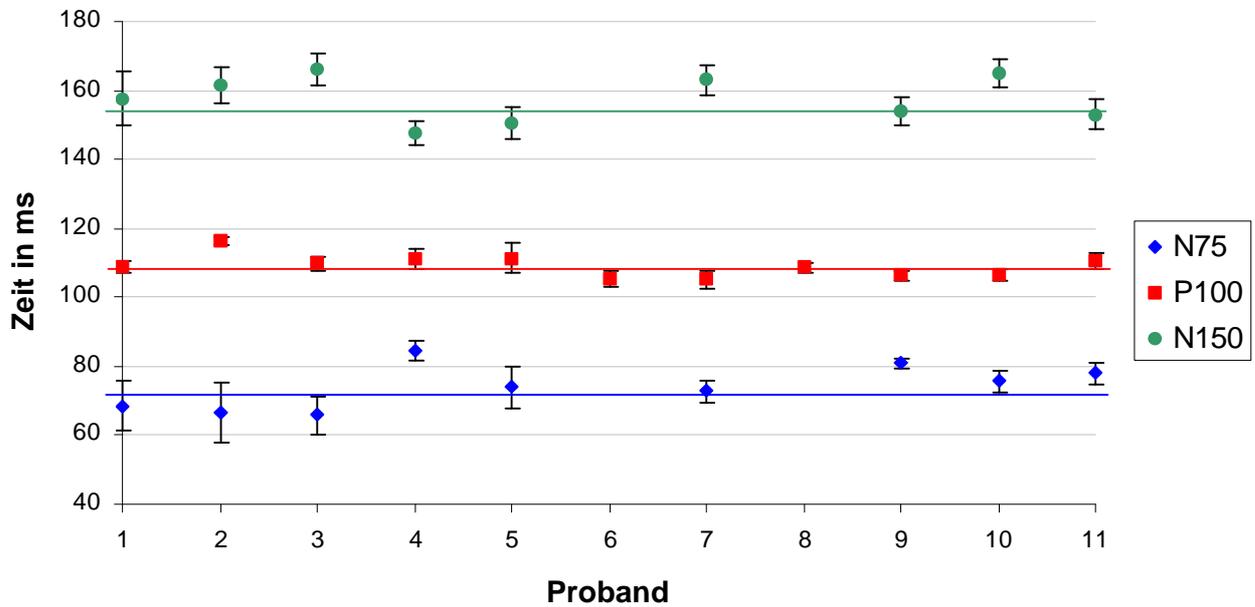


Abb. 16: Variabilität der Latenzzeiten im Vergleich

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der N75-, P100- und N150-Komponenten aller Probanden im Vergleich zueinander. In blau ist die N75-, in rot die P100- und in grün die N150-Komponente dargestellt. Die farbigen horizontalen Linien zeigen den Mittelwert der jeweiligen Komponente an.

auf der Longitudinalachse und der Sagittalachse liegen. Die Differenz besteht also nur in der Lokalisation auf der Transversalachse, die als bisymmetrisch zum Mittelpunkt dieser Achse, beschrieben durch den Schnittpunkt mit der Falx cerebri bzw. dem Interhemisphärenraum, bezeichnet werden kann.

Bei dem 1-Dipol-Modell konnten aufgrund dieser Tatsachen die exakten Koordinaten der zwei Generatoren nicht bestimmt werden, sondern nur annäherungsweise durch den vorhandenen Dipol angenommen werden. Die Lokalisation auf der Longitudinal- und Frontalachse konnte nach obigem Verfahren unter Annahme der bisymmetrischen Verteilung stattfinden. Die Koordinaten des transversalen Systems wurden dann anhand der Lateralisierung der Generatoren (siehe „Lateralisierung der Generatoren“, Abschnitt 5.3) und mit Hilfe von Erfahrungsdaten aus den 2-Dipol-Modell Messungen angenähert.

Die Quellenlokalisierung ergab bei der Mehrzahl der Probanden Generatoren in der sekundären Sehrinde, in Brodman-Area 18 bzw. in V2. Einige wenige Probanden produzierten auch Dipole in V1 oder V3. Die Richtung der ermittelten Generatoren stellte sich als konstant heraus. Alle Dipole zeigten nach dorso-caudal (Abbildung 17).

4.3.3 Zweifaktorielle Varianzanalyse

Die zweifaktorielle Varianzanalyse ergab für sämtliche Parameter (Latenzzeit N75, P100, N150, Dipol-Quellstärke Q, GOF, Dipollokalisierung im Talairach-System) nicht signifikante Variabilitäten über die Blöcke und Sitzungen aller Probanden. Einzig signifikanter Parameter war die Amplitude der P100-Komponente im Intersitzungsvergleich mit $p = 0.048$. Bei insgesamt 27 durchgeführten Varianzanalysen (9 Tests auf Sitzung, Block und Sitzung * Block) ist bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% allerdings auch mindestens ein positiver Test zu erwarten. Die Daten hierzu finden sich im Appendix (siehe Kapitel 8.2 Statistik).

4.3.4 Korrelationsanalysen

Die Pearson'sche Korrelationsanalyse ergab einige hochsignifikante Korrelationen (siehe Tabelle IV) bei der Dipolanalyse. Das MGP korrelierte, wie erwartet, mit der Quellstärke und dem GOF. Allerdings zeigten auch GOF mit Y und Z mit Y eine hohe Korrelation an, was eine Verknüpfung der Dipolkoordinaten mit der Aufklärungswahrscheinlichkeit beschreibt.

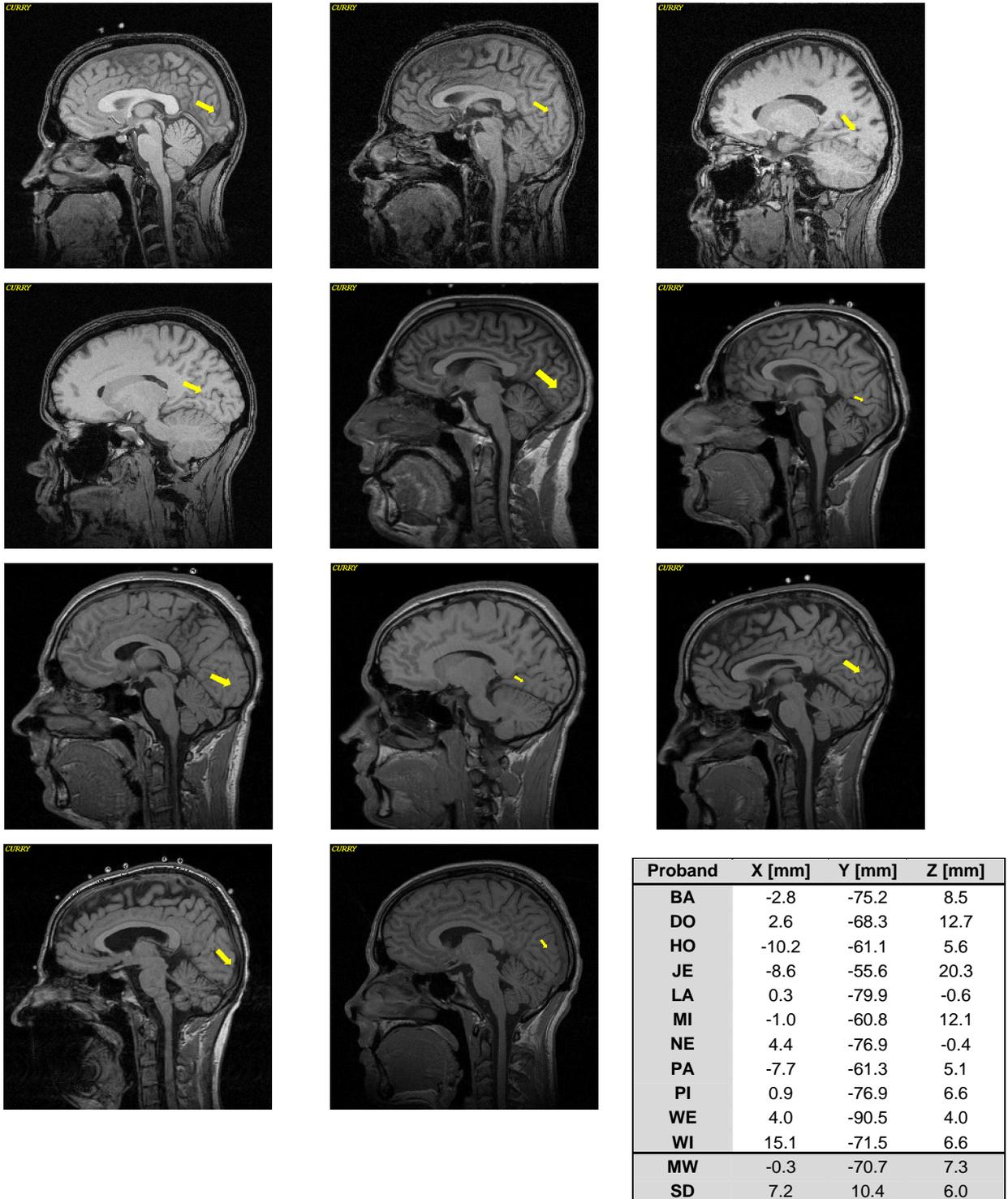


Abb. 17: Vergleich der Generatoren aller Probanden im Überblick

Dargestellt ist die P100-Komponente jeweils im Sagittalschnitt (der Proband von links). Der Dipol ist als gelber Pfeil markiert; Höhe und Breite des Pfeils symbolisieren die Quellstärke.

In der Datentabelle rechts unten sind die Mittelwerte aller Dipolrekonstruktionen im Vergleich aufgeführt. Es ergibt sich hier eine Standardabweichung von maximalen 10.4 mm für die Y-Koordinaten.

Die Aufklärungswahrscheinlichkeit steige hier etwa mit der Lokalisation des Dipols im Okzipitalhirn (Y groß -> GOF groß). Ähnliches wird auch durch die Korrelation vom MGP mit der Y-Koordinate ausgedrückt. Interessant ist auch die Korrelation zwischen der X- und der Y-Koordinate sowie der Y- und der Z-Koordinate, die sich teilweise durch die Dipollokalisierung erklären lässt. Der Dipol ist dorsal und cranial zu finden, so dass für die Y- und die Z-Koordinaten im Talairach-System hohe Werte zu erwarten sind, was sich durch eine Korrelation der Koordinaten zeigen könnte.

4.4 Lateralisierung der Quellen

Die ermittelten Generatoren der gemessenen visuellen Potentiale lagen nicht, wie erwartet, alle zentral zwischen den Hemisphären, sondern wiesen teilweise Lateralisierungserscheinungen auf. Bei drei bis vier Probanden fand eine klare Verschiebung in Richtung der linken Hemisphäre statt, die optisch deutlich erkennbar waren (siehe Abbildung 18). Geringfügig nach rechts lateralisierten nur etwa ein bis zwei Probanden. Bei den übrigen Probanden war der Generator eher mittig zu finden.

Bei der statistischen Untersuchung der X-Koordinaten sämtlicher Probanden auf Lateralverschiebungen stellte sich dieses Phänomen allerdings als nicht signifikant heraus.

4.5 Quellenrekonstruktion mittels eines Zwei-Dipol-Modells

Aus im Methodikteil ausführlich geschilderten physikalischen Problemen war es sehr schwierig, das Zwei-Dipol-Modell anzuwenden. Bei einigen Probanden ließen sich auch dementsprechend keine brauchbaren Ergebnisse ermitteln. Einige andere Probanden lieferten wiederum gut verwertbare Ergebnisse. Die Ergebnisse spiegelten dann das neurophysiologische Wissen wider, das schon im Tiermodell erprobt werden konnte, bislang mittels der Elektrophysiologie am Menschen allerdings noch nicht bestätigt wurde. Die Quellen der P100-Komponente sind demnach in den Areae 18 und 19 zu finden. In Abbildung 19 ist das Zwei-Dipol-Modell für die P100-Latenz dargestellt.

	X	Y	Z	Q	GOF	MGP
X						
Y	-0.585					
Z	-0.428	0.708				
Q	-0.128	-0.240	0.029			
GOF	0.378	-0.848	0.553	0.561		
MGP	0.334	-0.616	0.285	0.790	0.771	

Tab. IV: Pearson'scher Korrelationskoeffizient [r] im Bezug auf die Dipolparameter

Signifikante Korrelationen sind farbig hinterlegt. Eine dunkle Hintergrundfarbe gibt eine signifikante Korrelation auf 0.01 Level an, eine helle Hintergrundfarbe auf 0.05 Level.

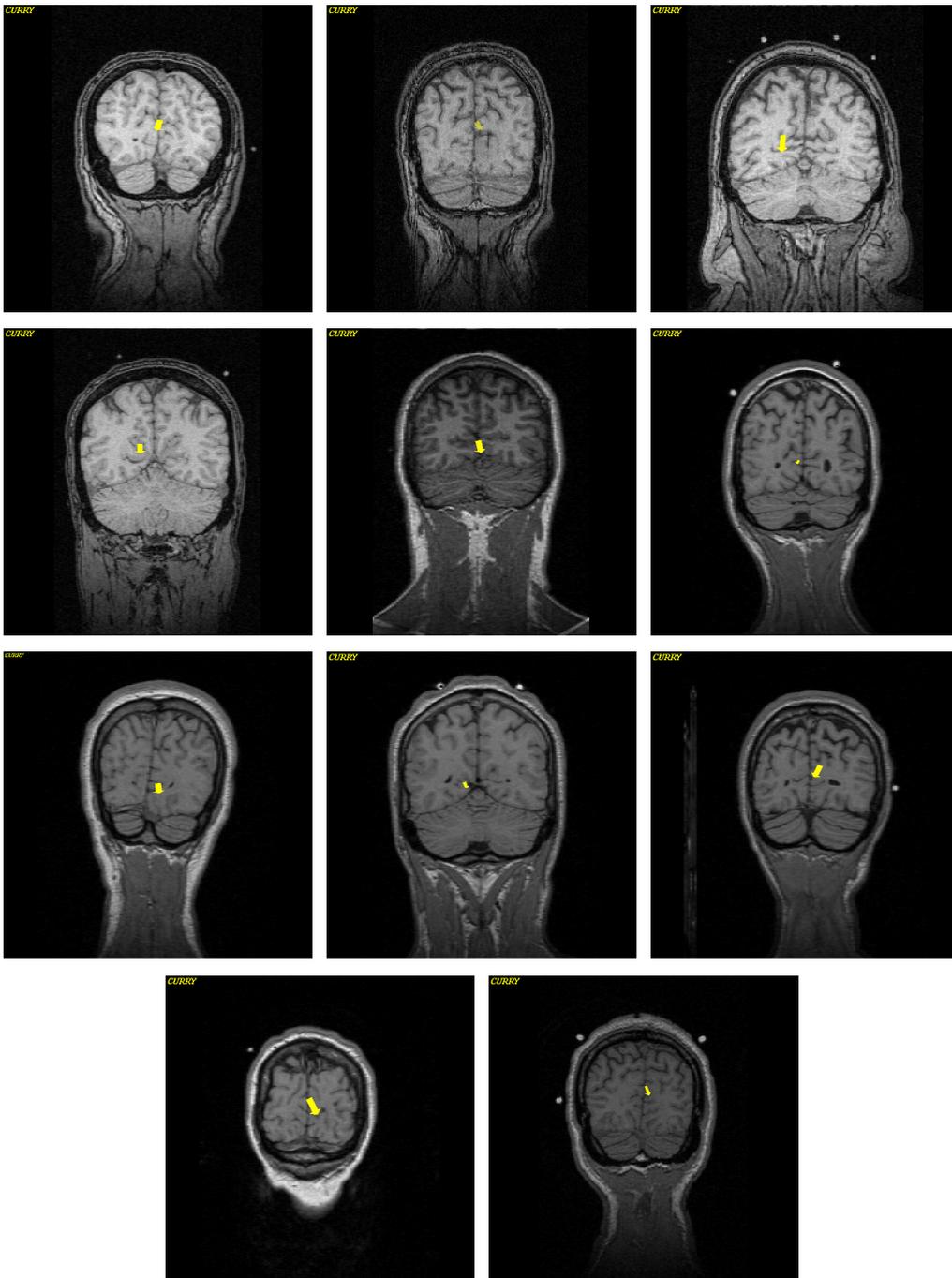


Abb. 18: Lateralisierung der Generatoren aller Probanden im Überblick

Die Darstellung der Generatoren-Dipole erfolgte im Koronalschnitt (der Proband von hinten) des MRT. Die Dipole sind als gelbe Pfeile dargestellt, die Höhe und Breite der Pfeile geben die Dipolstärke an.

4.6 Späte VEP-Komponenten nach 200 ms

Mit Hilfe einer speziellen Aufzeichnungs-Technik, bei der die eingehenden Signale kontinuierlich aufgezeichnet wurden, konnten auch zeitlich späte Amplitudenmaxima nach 200 ms ermittelt und die entsprechenden Quellen lokalisiert werden. Das war sonst bei einer getriggerten Aufzeichnungslänge von derzeit 205 ms nicht möglich. Dabei wurde eine kontinuierliche Messung der evozierten Potentiale parallel zur Aufzeichnung des Triggersignals vorgenommen. Durch Nachbearbeitung und Schneiden der Messsignale anhand der Triggerdaten konnten hier nun wieder herkömmlich verwendbare VEP-Daten erzeugt werden. Es stellte sich heraus, dass ein Großteil der Probanden auch zu späteren Zeitpunkten wiederholbare Latenzen aufwies. Wie aus Abbildung 20 und 21 ersichtlich, konnten Amplituden-Maxima vor allem bei rund 220 ms und bei 300 ms gezeigt werden.

4.6.1 Quellenlokalisierung der späten VEP-Komponenten

Die Auswertung der Signalantworten im Bereich von 200 bis 400 ms ergaben eine Lokalisation der Generatoren entgegen den Erwartungen, nicht in den Arealen 17, 18 oder 19, sondern deutlich weiter ventral, in den gyri occipitotemporales mediales et laterales (Abbildung 22). Dies galt besonders für die Amplitude bei rund 220 ms. Die Amplitude bei 300 ms stellte sich wiederum ein wenig weiter dorsal dar (Abbildung 23). Man könnte vermuten, dass zwischen der N150 und den späten Maxima eine Verschaltung im Thalamus oder zum zweiten Mal im Corpus geniculatum laterale stattfindet. Verfolgt man die Quellen-Lokalisation auf dem Weg von der P100-Komponente bis hin zum sehr späten Maximum bei 300 ms, so fällt zunächst eine Wanderung des Dipols in Richtung Thalamus auf, der zum Zeitpunkt der 220-ms-Amplitude seinen äußersten Punkt hat und dann wieder in Richtung primärer und sekundärer Sehrinde wandert. Diese Ergebnisse decken sich mit Untersuchungen am Rhesusaffen (Kraut et al. 1985, Lowitzsch 1988), die ebenfalls eine Unterteilung der VEP-Komponenten in striatale und extra-striatale Generatoren suggerierten. Adam und Collins hingegen stellten 1978 die These auf, dass die späten VEP-Komponenten mit dem Kurzzeitgedächtnis zusammenhängen. Somit konnten hier definitive Lokalisationen extra-striataler Generatoren später VEP-Komponenten nach 200 ms am Menschen gezeigt werden. Diskutiert werden muss nun, ob hier eine Parallel-Verarbeitung des menschlichen visuellen Systems vorliegt, wie es für den Macaque-Affen beschrieben werden konnte (Givre, 1994). Givre stellte fest, dass gleichzeitig sowohl striataler, als auch extra-striataler Kortex mit visuellen Reizen versorgt wurden.

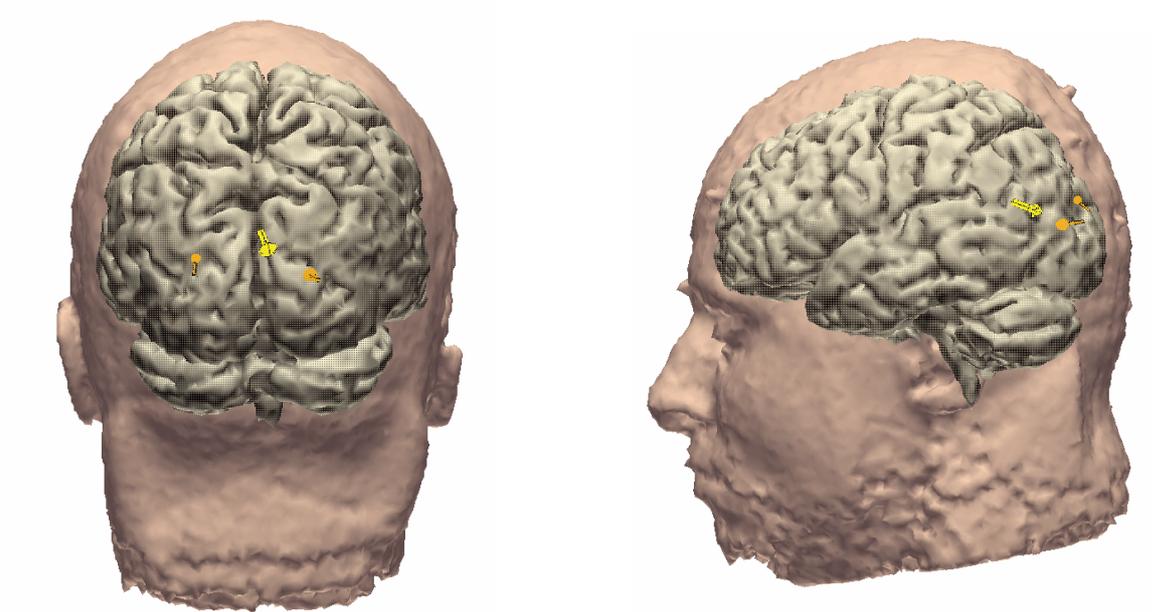


Abb. 19: Auswertung mittels eines 2-Dipol-Modells im 3D-Modell

Dargestellt sind die Generatoren der P100-Komponente des Beispielprobanden im 2-Dipol-Modell (orangefarbene Pfeile) im Vergleich zum ausführlich beschriebenen 1-Dipol-Modell (gelbe Pfeile).

Proband	Späte Latenzzeiten in [ms]				
	L1	L2	L3	L4	L5
DO	195	210	260	300	350
HO	170		260	340	380
JE	190	220	260	330	380
LA			265	320	370
MI					
NE		220	290	360	
PA					
PI		220	260	330	360
WE		220	280	330	380
WI		220	250	300	370

Abb. 20: Späte VEP-Latenzzeiten aller Probanden

Aufgeführt sind die Latenzzeiten nach 170 ms aller Probanden im MGP. Die unterschiedlich späten Latenzzeiten sind mit L1 bis L5 bezeichnet.

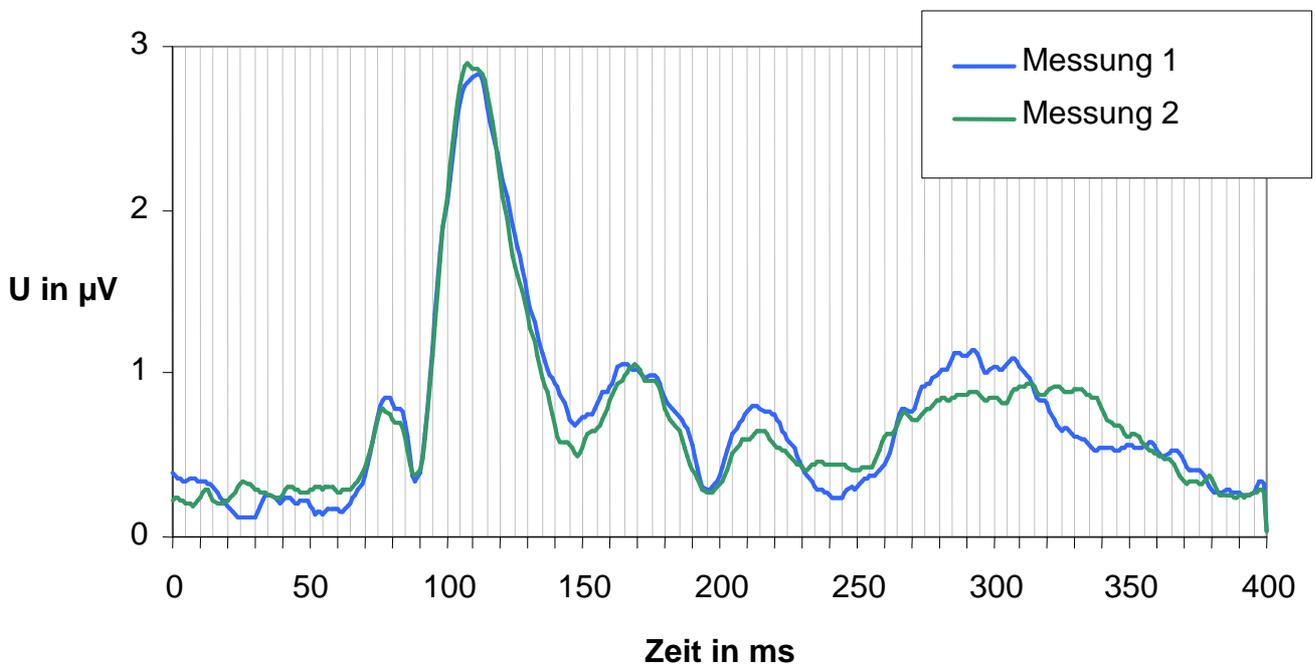


Abb. 21: Späte Komponenten bei Proband NE

Das gesamte VEP im Überblick, MGP von 0 bis 400 ms mit den späten Amplituden-Maxima bei etwa 220 ms und 300 ms.

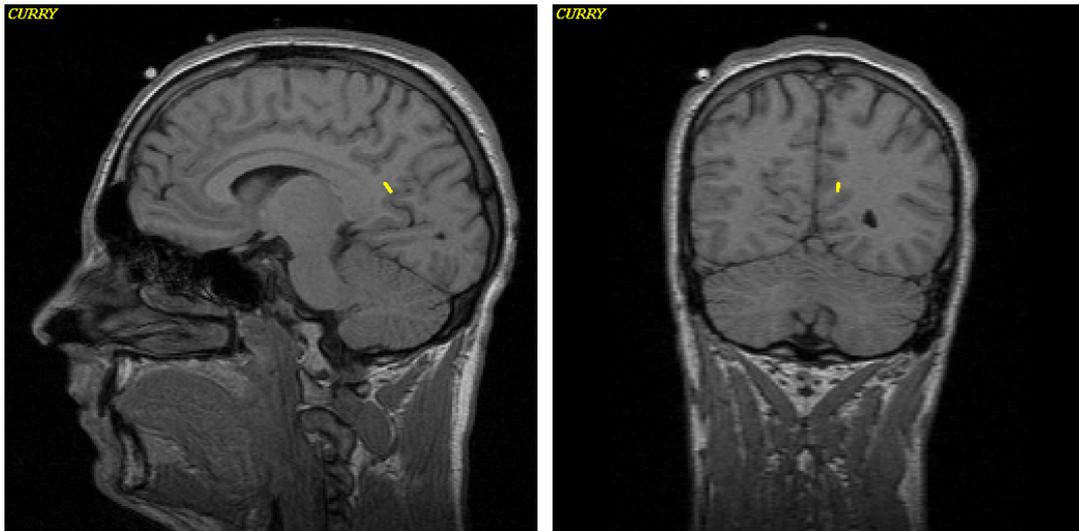


Abb. 22: Generatoren später Maxima (214 ms)

Darstellung des rekonstruierten Dipols zum Amplitudenmaximum bei 214 ms bei Proband NE

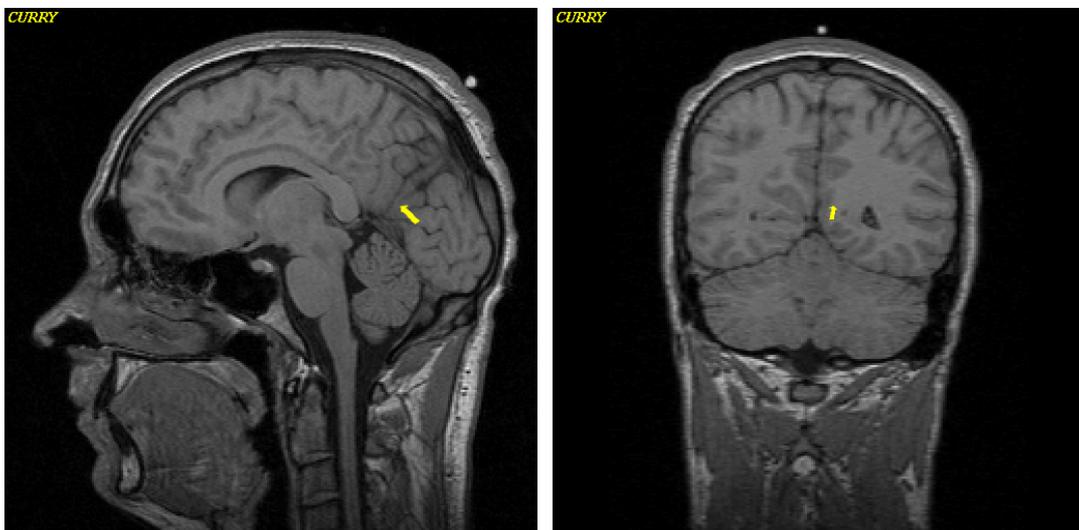


Abb. 23: Generatoren später Maxima (310 ms)

Darstellung des rekonstruierten Dipols zum Amplitudenmaximum bei 310 ms bei Proband NE

5 Diskussion

5.1 Reproduzierbarkeit visuell evozierter Hirnaktivität

Die computergesteuerte Auswertung visuell evozierter Hirnaktivität hat mehrere Resultate hinsichtlich der Reproduzierbarkeit und Lokalisation geliefert. Zusammengefasst waren folgende Ergebnisse zu ermitteln: Die VEP-Latenzzeiten N75, P100 und N150 waren bei den Probanden eindeutig reproduzierbar. Die Reproduzierbarkeit war besonders hoch bei der amplitudenstärksten Latenz P100, die intraindividuell um maximal 3% variierte bzw. interindividuell um rund 4%. Die Amplitude der P100-Komponente zeigte sich deutlich variabler mit einer Standardabweichung von 7% intra- bzw. 17% interindividuell. Die weiteren Amplitudenmaxima variierten sowohl in Latenzzeit und Amplitude noch stärker. Die Variabilität der gemessenen Parameter war insgesamt zwischen Messungen verschiedener Blöcke in derselben Sitzung geringer als bei Messungen in verschiedenen Sitzungen. Das galt insbesondere für Messblöcke, die direkt aufeinander folgten. Die Ergebnisse der Latenzzeiten mit 74,1 ms für die N75-, 109,3 ms für die P100- und 158,5 ms für die N150-Komponente stimmten gut mit den Daten aus der Literatur überein (Referenzwerte siehe z.B. Lowitsch und Buchner, 2000). Differenzen ergeben sich nur bei der N150-Komponente, die im Vergleich zum Kanalpotential etwa 10 ms später erscheint. Zurückführen lässt sich die geringe Variabilität der P100-Komponente vermutlich auf das gute Signal-Rausch-Verhältnis aufgrund der höheren Amplitude.

Allerdings ergab die Variabilität der Latenzzeiten und Dipolparameter in der zweifaktoriellen Varianzanalyse keine signifikanten Unterschiede zwischen den Sitzungen und Blöcken innerhalb der Probanden. Der einzige Parameter, der signifikant zwischen den Sitzungen differierte, war die Amplitude des VEP, vermutlich deshalb, weil bei jeder Sitzung die Elektroden neu geklebt wurden und somit die Übergangswiderstände unterschiedlich waren, was sich direkt auf die Potentialamplituden auswirkte. Tendenziell verhielt sich die Amplitude des VEP allerdings so, dass sie bei den meisten Probanden in der ersten Sitzung höher war als in der zweiten. Das wiederum lässt auf einen Habituationseffekt bei wiederholten VEP-Sitzungen schließen. Des Weiteren könnte man auch die statistische Aussagekraft in Frage stellen. Denn bei über 20 durchgeführten Signifikanzanalysen auf 5% Level ist es statistisch durchaus wahrscheinlich, dass ein Parameter signifikant erscheint. Eine Optimierung der Reproduzierbarkeit bzw. des Nutzsignals sowie des Signal-Rausch-Verhältnisses ließ sich durch vielerlei Mittel erreichen. Wichtig erschienen die umgebende Dunkelheit und Stille

ohne ablenkende visuelle und auditive Störungen sowie eine entspannte Nacken- und Kau-muskulatur und eine Kontrolle der Wahrung des Fokus durch ein mitgeschriebenes EOG. Die Aufmerksamkeit des Probanden auf die Darbietung des Reizes scheint hier einen wichtigen Aspekt darzustellen. Ähnlich wie Nakamura et al. (2002) bei Schmerzreizen eine stärkere SII-Aktivität unter erhöhter Aufmerksamkeit auf den Reiz bemerkten, scheint das VEP sich auch durch Ablenkungen und Aufmerksamkeit verändert zu präsentieren. Es scheinen nicht nur das Signal-Rausch-Verhältnis und die Amplitude unter Ablenkung kleiner auszufallen, vielmehr hat ganz offensichtlich die Aufmerksamkeit auch einen Einfluss auf die Latenzzeit des VEPs. Diese verkürzt sich unter aufmerksamkeits erhöhenden Aufgaben (Di Russo und Spinelli, 2002).

Die Kenntnis der unterschiedlichen äußeren Einflüsse auf die Darstellung des VEPs ist von entscheidender Bedeutung für die Erstellung von Normdaten und Normvarianten. Insbesondere die Änderungen in der Amplitude und der Latenzzeit sind wichtig, um normale von pathologischen VEPs zu unterscheiden. In der Klinik werden pathologische VEPs zum Beispiel bei der Multiplen Sklerose oder der Retrobulbärneuritis anhand der verlängerten Latenzzeit und der verminderten Amplitude der P100-Komponente erkannt. Die Chorea Huntington hingegen imponiert nur durch eine verminderte Amplitude der Potentiale (zur Übersicht siehe Halliday, 1993). In der klinischen Diagnostik muss also besonderer Wert auf standardisierte Testbedingungen gelegt werden, um falsch positive Testergebnisse zu vermeiden.

5.2 Quellenlokalisierung visuell evozierter Hirnaktivität

Um eine korrekte anatomische Zuordnung zu ermöglichen, konnten die Generatoren der P100-Komponente für alle Probanden ins individuelle MRT projiziert werden. Dabei wurde sich zur Analyse und visuellen Darstellung auf das CURRY-Softwarepaket gestützt, das es trotz individuell stark variierenden Gehirnen ermöglichte, eine morphologische Zuordnung der rekonstruierten Hirnquellen durchzuführen (vergleiche Bromm et al., 2000). Die Ergebnisse der Quellenlokalisierung ergaben Koordinaten im Bereich der sekundären Sehrinde (V2, respektive Areal 18 nach Brodmann). Die meisten Autoren beschrieben für die P100-Komponente ähnliche Ergebnisse (z.B. Martinez et al., 2001; Miniussi et al., 1998). Maier et al. hingegen schilderten 1987 als Quellenlokalisierung für die P100-Komponente auch den primären visuellen Kortex (zur Übersicht siehe Di Russo et al., 2001).

Die Lateralisierungserscheinungen der Generatoren der P100-Komponente zur linken Hemisphäre hin lassen sich möglicherweise durch eine Rechts-links-Gliederung des menschlichen Kortex erklären. So könnten beispielsweise spezielle Bewegungsmuster bevorzugt in der rechten Hälfte der Sehrinde verarbeitet werden, wohingegen repetitive Reize in der linken Sehrinde abgebildet werden.

Bei der Analyse der späten Latenzen nach 200 ms konnten bei den meisten Probanden zwei weitere Komponenten beschrieben werden (eine vierte Komponente bei rund 220 ms und eine fünfte Komponente bei und 300 ms). Die Quellenlokalisierung dieser späten Maxima brachte für die 220-ms-Komponente einen Dipol im Bereich der gyri occipitotemporales mediales et laterales nahe des corpus callosum im Mittelhirn zum Vorschein. Hier lässt sich eine Verschaltung im Mittelhirn vermuten, die die P220-Komponente bedingt. Der Verlauf der Quellenrekonstruktion über die Zeit lässt einen derartigen Weg annehmen. Eventuell findet auch eine zweite Verschaltung zum CGL im Mittelhirn mit der P220-Komponente statt. Eine ähnliche Entdeckung machten Adam und Collins 1978. Sie untersuchten die Lokalisation später VEP-Komponenten und stellten die These auf, dass diese in Verbindung mit dem Kurzzeitgedächtnis stehen könnte. Es sei darauf hingewiesen, dass auch beim schmerzverarbeitenden Nervensystem relativ tiefe Strukturen zu einem relativ späten Latenzzeitbereich aktiviert werden, die eine Verbindung zur emotional aversiven Reizverarbeitung darstellen (vergleiche Bromm, 2001). Die noch spätere fünfte Komponente bei rund 300 ms zeigte sich dorsal in der Area 19. Dies entspricht einer erneuten späten Verbindung mit dem visuellen Kortex.

Die Quellen sind also zunächst bei 100 und 150 ms okzipital zu finden, zeigen sich dann bei 220 ms mehrere Zentimeter weiter ventral, um dann anschließend bei 300 ms poststimulus wieder nach okzipital zurückzuwandern. Es ist scheinbar eine Art Schleife der Quellenlokalisierung feststellbar. Aufgrund des angewendeten Dipol-Modells zur Beschreibung der erzeugenden Quellen lässt sich eine punktförmige Quelle allerdings nicht von einer flächenförmigen Quellenverteilung unterscheiden. Der Dipol beschreibt in beiden Fällen genau die Mitte der Gesamtaktivität. Das bedeutet, dass die ermittelten Quellen der späten Komponenten sich auch durch eine großräumige Verteilung der Signale erklären ließen, deren Schwerpunkt sich nur geringfügig nach ventral verlagert hat, wohingegen die Ausdehnung genau die gleiche geblieben sein könnte.

Die Variante zur Erklärung, dass späte elektrisch gemessene Signale aufgrund der minderen Aktivität immer weiter zentral zu finden seien (die resultierende Zentrale), lässt sich hier so nicht anwenden, da die gemessenen Signale bei 220 ms sehr zentral gefunden wurden, die noch spätere 300-ms-Komponente hingegen wieder weiter dorsal erschien.

Die differierenden Lokalisationen der späten Maxima könnten weiterhin erklärt werden durch das Hinzukommen einer zweiten starken, im Mittelhirn gelegenen Quelle. Das Dipolmodell würde als bestmögliche Beschreibung des Generators eine Quelle in der Mitte der beiden wirklichen Generatoren ergeben, was der Lokalisation der 220-ms-Komponente entspräche. Als Ort für diese zweite Quelle wäre das CGL als bekannte, dem visuellen System im Mittelhirn zugeordnete Struktur, prädestiniert. Supek et al. stellten 1999 eine Hypothese mit mehreren Quellen für das VEF auf. Dabei beschrieben sie bei Reizantworten um 150 ms poststimulus zusätzlich zur okzipitalen Quelle zwei weitere Quellen, eine okzipito-temporal, die andere okzipito-parietal, beide also weiter ventral gelegen als die Hauptquelle.

Zusammenfassend hat die vorliegende Arbeit gezeigt, dass Vielkanal-EEG-Ableitungen und die darauf beruhenden Brainmaps eine reliable Identifizierung einer Reihe von Generatoren in kortikalen und subkortikalen Strukturen erlauben, die nacheinander aktiviert werden. Die prominente Komponente (P100) trat in allen Probanden in V2 bzw. V3 auf. Die Unterscheidung zwischen beiden Arealen ist auf Grund der stark variierenden individuellen Hirnanatomien für den einzelnen Probanden schwer zu treffen. Interessanterweise findet sich ein Generator für die späte P200-Komponente in Gehirnstrukturen, die anatomisch dem visuellen Kortex vorgeschaltet sind, während die letzte identifizierte Komponente (P300) wieder eindeutig dem visuellen Kortex zugeordnet werden konnte.

6 Quellenangaben

Adam N, Collins GI (1978) Late components of the visual evoked potentials to search in short-term memory, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 44: 147-156

Adrian ED, Matthews BHC (1934) The Berger rhythm: Potential changes from occipital lobes in man, *Brain*, 57, 355-385

Brodal A (1981) *Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine*. Oxford University Press, New York

Bromm B, Chen A (1995) Brain Electrical Source Analysis of Laser Evoked Potentials in Response to Painful Trigeminal Nerve Stimulation, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1995, 95 (1), 14-26

Bromm B, Lorenz J, Scharein E (1996) Dipole source analysis of brain activity in the assessment of pain, J. Kimura, H. Shibasaki (Eds.), *Recent Advances in Clinical Neurophysiology*, Amsterdam: Elsevier, 328-335

Bromm B, Scharein E, Vahle-Hinz C (2000) Cortex areas involved in the processing of normal and altered pain, *Progress in Brain Research*, Vol. 129: 289-302

Bromm B (2001) Brain Images of Pain, *News of Physiological Science*, Okt. 2001; Vol. 16: 244-249

Buchner H et al (1995) Comparison of realistically shaped boundary-element and spherical head models in source localization of early somatosensory evoked potentials, *Brain Topography* 1995 Winter; 8 (2): 137-43

Di Russo F, Martinez A, Sereno MI, Pitzalis S, Hillyard SA (2001) Cortical Sources of the Early Components of the Visual Evoked Potentials, *Human Brain Mapping* 2001; 15: 95-111

Di Russo F, Spinelli D (2002) Effects of sustained, voluntary attention on amplitude and latency of steady-state visual evoked potential: a costs and benefits analysis, *Clinical Neurophysiology*, 2002 Nov; 113(11): 1771-7.

Fuchs M, Wischmann HA, Wagner M, Kruger J (1995) Coordinate system matching for neuromagnetic and morphological reconstruction overlay, *IEEE Trans Biomed Eng* 1995 Apr; 42(4): 416-20

Fuchs M, Drenckhahn R, Wischmann HA, Wagner M (1998) An improved boundary element method for realistic volume-conductor modeling, *IEEE Trans Biomed Eng.* 1998 Aug; 45(8): 980-97

Givre SJ, Schroeder CE, Arezzo JC. (1994) Contribution of extrastriate area V4 to the surface-recorded flash VEP in the awake macaque, *Vision Research* 1994 Feb; 34(4): 415-28

Gum GC (1980) Electrophysiology in veterinary ophthalmology, *Vet. Clin. Nort. Am. (Small Animal)*, 10 (5), 437-454

Halliday AM (1993) *Evoked Potentials in Clinical Testing*, Churchill Livingstone

Jasper HH, Klem GH, Luders HO, Elger C (1999) The ten-twenty electrode system of the International Federation. The Int. Federation of Clinical Neurophysiology, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology Suppl* 1999; 52: 3-6

Jörg J (1997) *Evozierte Potentiale in Klinik und Praxis*, Springer

Kazarians H, Scharein E, Bromm B (1995) Laser Evoked Brain Potentials in Response to Painful Trigeminal Nerve Activation. *International Journal of Neuroscience*, Vol. 81, 111-122

Kraut MA, Arezzo JC, Vaughan HG Jr. (1985) Intracortical generators of the flash VEP in monkeys, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1985 Jul; 62 (4): 300-12

Lopes-da-Silva FH, Wieringa HJ, Peters MJ (1991) Source localization of EEG versus MEG:

empirical comparison using visually evoked responses and theoretical considerations, *Brain-Topography*, 1991 Winter; 4(2): 133-42

Lowitsch K, Hopf HC, Buchner H, Claus D, Jörg J, Rappelsberger P, Tackmann W (2000) *Das EP-Buch*, Georg Thieme Verlag; 15-81

Maier J, Dagnelie G, Spekreijse H, van Dijk BW (1987) Principal component analysis for source localization VEPs in man, *Vision Res* 1987; 27: 165–177.

Martinez A, Di Russo F, Anllo-Vento L, Sereno MI, Buxton RB, Hillyard SA (2001) Putting spatial attention on the map: timing and localization of stimulus selection processes in striate and extrastriate visual areas, *Vision Res* 2001; 41: 1437–1457

Miniussi C, Girelli M, Marzi CA (1998) Neural site of redundant target effect: electrophysiological evidence., *J Cogn Neurosci* 1998; 10: 216–230.

Nakamura Y, Paur R, Zimmermann R, Bromm B (2002) Attentional modulation of human pain processing in the secondary somatosensory cortex: a magnetoencephalographic study, *Neuroscience Letters* 328 (2002): 29-32

Norusis MJ (1998) *SPSS 8.0 Guide to Data Analysis*, Prentice Hall

Paus T, Tomaiuolo F, Otaky N, Macdonald D, Petrides M, Atlas J, Morris R, Evans AC (1996) Human Cingulate and Paracingulate Sulci: Pattern, Variability, Asymmetry, and Probabilistic Map, *Cerebral Cortex*, Mar/Apr 1996; 6; 207-214

Regan D (1989) *Human Brain Electroencephalography – Evoked Potentials and Magnetic Fields in Science and Medicine*, Elsevier

Shigeto H, Tobimatsu S, Yamamoto T, Kobayashi T, Kato M. (1998) Visual evoked cortical magnetic responses to checkerboard pattern reversal stimulation: a study on the neural generators of N75, P100 and N145, *J Neurol Sci* 1998 Apr 1; 156(2): 186-94

Slotnick SD, Klein SA, Carney T, Sutter E, Dastmalchi S (1999) Using multi-stimulus VEP

source localization to obtain a retinotopic map of the human primary visual cortex, *Clinical Neurophysiology* 110 (1999), 1793-1800

Stöhr M (1996) *Evozierte Potentiale: SEP - VEP - AEP - EKP – MEP*, Springer

Supek S, Aine CJ, Douglas R, Best E, Flynn ER, Wood CC (1999) Single vs. paired visual stimulation: superposition of early neuromagnetic responses and retinotopy in extrastriate cortex in humans, *Brain Research* (1999), 830, 43-55

Talairach J, Tournoux P (1988) *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*, Thieme Medical Publisher, Inc., New York

Teijeira JM, Montes C, Diaz E, Gonzalez-Baron S (1998) Visual evoked potentials (VEP). Current perspectives, *Rev Neurol* 1998 Mar; 26(151): 451-8

Tobimatsu S, Tomoda H, Kato M (1996) Normal variability of the amplitude and phase of steady-state VEPs, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1996 May; 100 (3): 171-6

Wang JM, Wong KC, Creel DJ, Clark WM, Shahangian S (1985) Effects of glycine on hemodynamic responses and visual evoked potentials in the dog, *Anesth Analg*, 1985 Nov; 64(11): 1071-7

Wood CC, Allison T, Goff WR, Williamson PD, Spencer DD (1980) On the neural origin of P300 in man, *Prog Brain Res* 1980; 54: 51-6

Zeitlhofer J, Steiner M, Mayr N, Baumgartner C, Deecke L (1988) Visual evoked potentials as affected by different modes of stimulation, *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb* 1988 Sep; 19 (3): 128-32

Zilles K, Rehkämper G (1998) *Funktionelle Neuroanatomie*, 3.Auflage, Springer

7 Appendix

7.1 EEG-Kanäle

Die Bezeichnungen der benutzten EEG-Kanäle lauteten: C5, C3, C1, Cz, C2, C4, C6, T4, D5L, D3L, D6R, D4R, CP5, CP3, CP1, CPz, CP2, CP4, CP6, TP8, S7L, S5L, S3L, S1L, SL, SR, S2R, S4R, S6R, S8R, T5, P5, P3, P1, Pz, P2, P4, P6, T6, P7L, P5L, PL, PR, P2R, P4R, PO7, PO9, POz, PO4, PO8, Q7L, QL, QR, Q8R, O1, Oz, O2, IL und IR sowie ein Triggerkanal.

7.2 Ergebnisse der restlichen Probanden

Analog zu dem in Abschnitt 4.1 und 4.2 beschriebenen Beispielprobanden wurden die Messdaten aller Probanden ausgewertet. Die Ergebnisse waren sehr ähnlich, deshalb wird auf die einzelnen Probanden nur kurz mit einer einseitigen Zusammenfassung der wichtigsten Daten eingegangen.

Proband BA

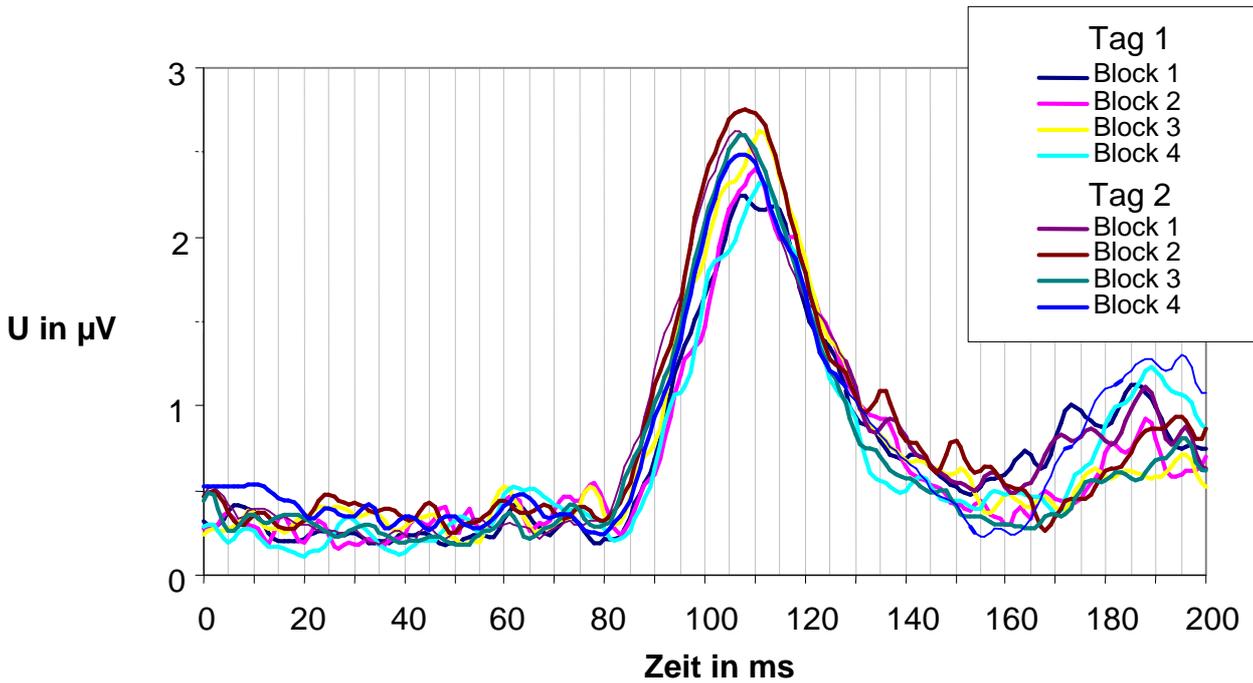


Abb. 24: MGP aller Messungen bei Proband BA

Aufgetragen sind die gemittelten Potentialverläufe aller Messblöcke von Proband BA.

	N75	P100	N150
Mittelwert	68.6	108.9	157.6
Standardabw.	7.4	2.0	7.7

Tab. V: Latenzzeiten von Proband BA

Mittelwerte über alle 8 Messblöcke in Millisekunden.

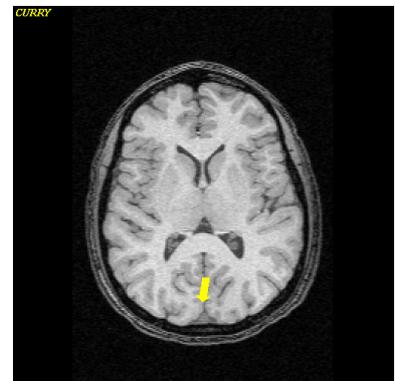
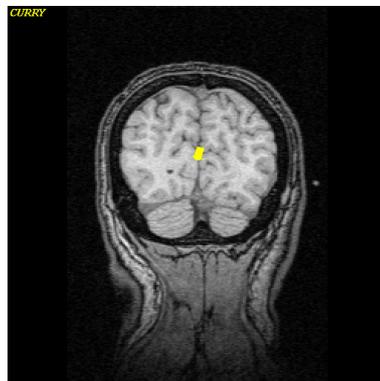
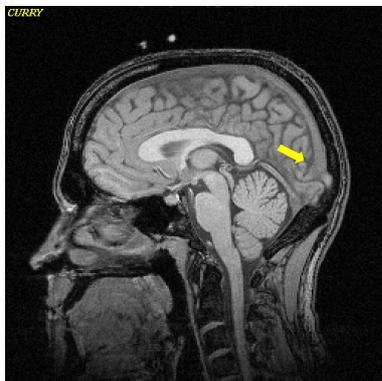
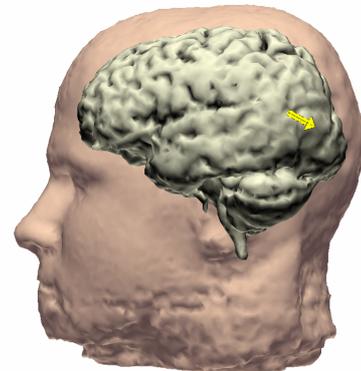


Abb. 25: Quellenrekonstruktion bei Proband BA

Dargestellt sind jeweils die Dipole der P100-Komponente in der 3D-Rekonstruktion (oben) und im Magnetresonanztomogramm (Schnitte von links nach rechts: sagittal, coronal, axial).

Proband DO

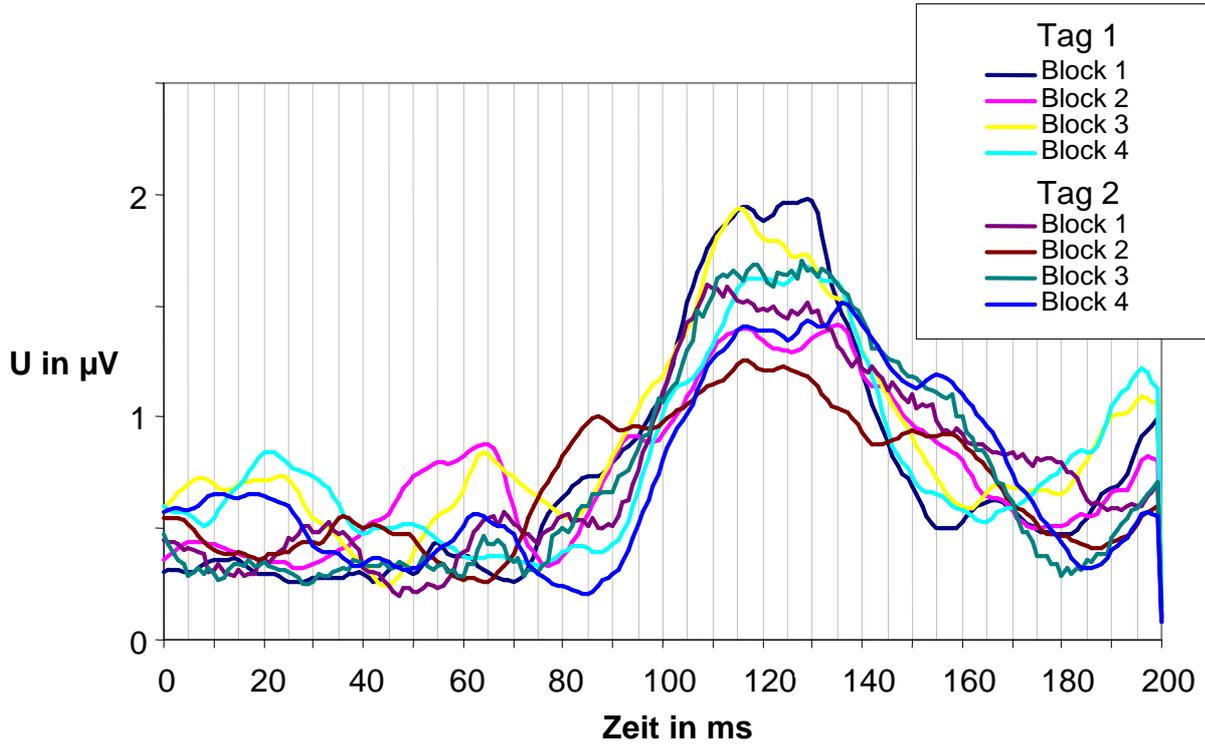


Abb. 26: MGP aller Messungen bei Proband DO

Aufgetragen sind die gemittelten Potentialverläufe aller Messblöcke von Proband DO.

	N75	P100	N150
Mittelwert	66.5	116.4	161.4
Standardabw.	9.4	1.5	5.7

Tab. VI: Latenzzeiten von Proband DO

Mittelwerte über alle 8 Messblöcke in Millisekunden.

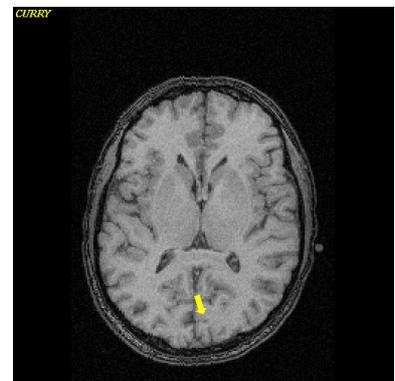
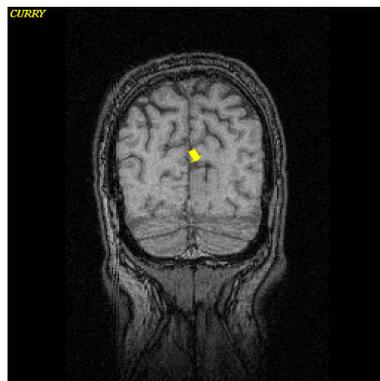
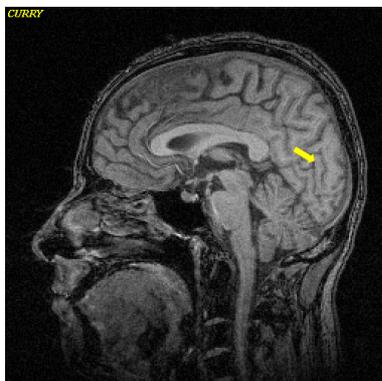
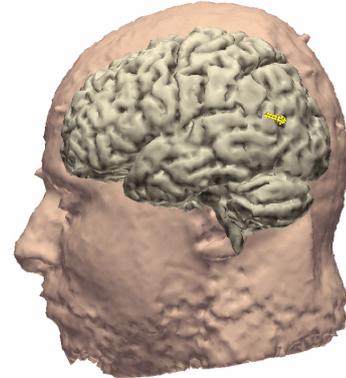


Abb. 27: Quellenrekonstruktion bei Proband DO.

Dargestellt sind jeweils die Dipole der P100-Komponente in der 3D-Rekonstruktion (oben) und im Magnetresonanztomogramm (Schnitte von links nach rechts: sagittal, coronal, axial).

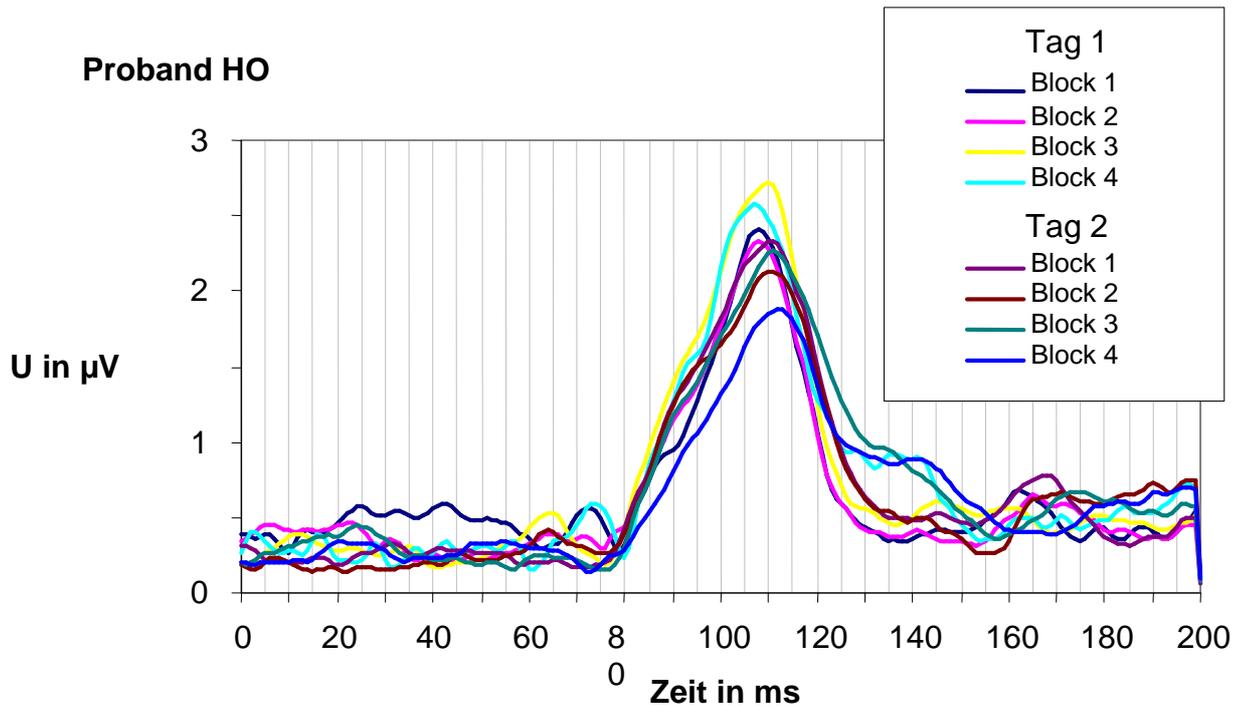
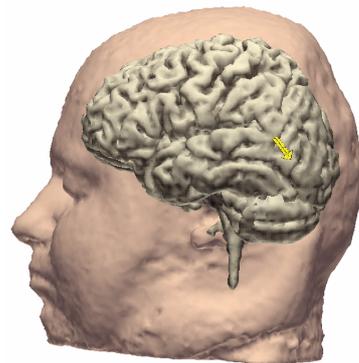


Abb. 28: MGP aller Messungen bei Proband HO

Aufgetragen sind die gemittelten Potentialverläufe aller Messblöcke von Proband HO.

	N75	P100	N150
Mittelwert	65.8	109.8	166.3
Standardabw.	6.0	1.9	4.9



Tab. VII: Latenzzeiten von Proband HO

Mittelwerte über alle 8 Messblöcke in Millisekunden.

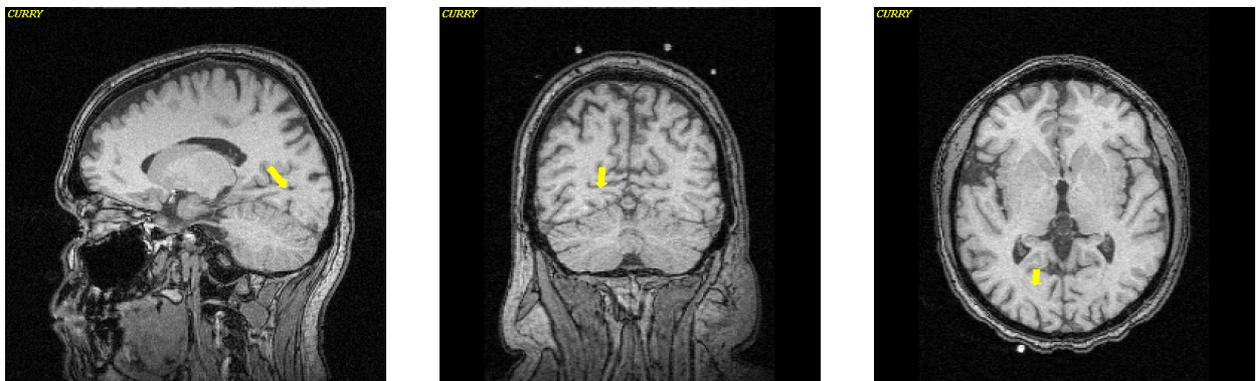


Abb. 29: Quellenrekonstruktion bei Proband HO

Dargestellt sind jeweils die Dipole der P100-Komponente in der 3D-Rekonstruktion (oben) und im Magnetresonanztomogramm (Schnitte von links nach rechts: sagittal, coronal, axial).

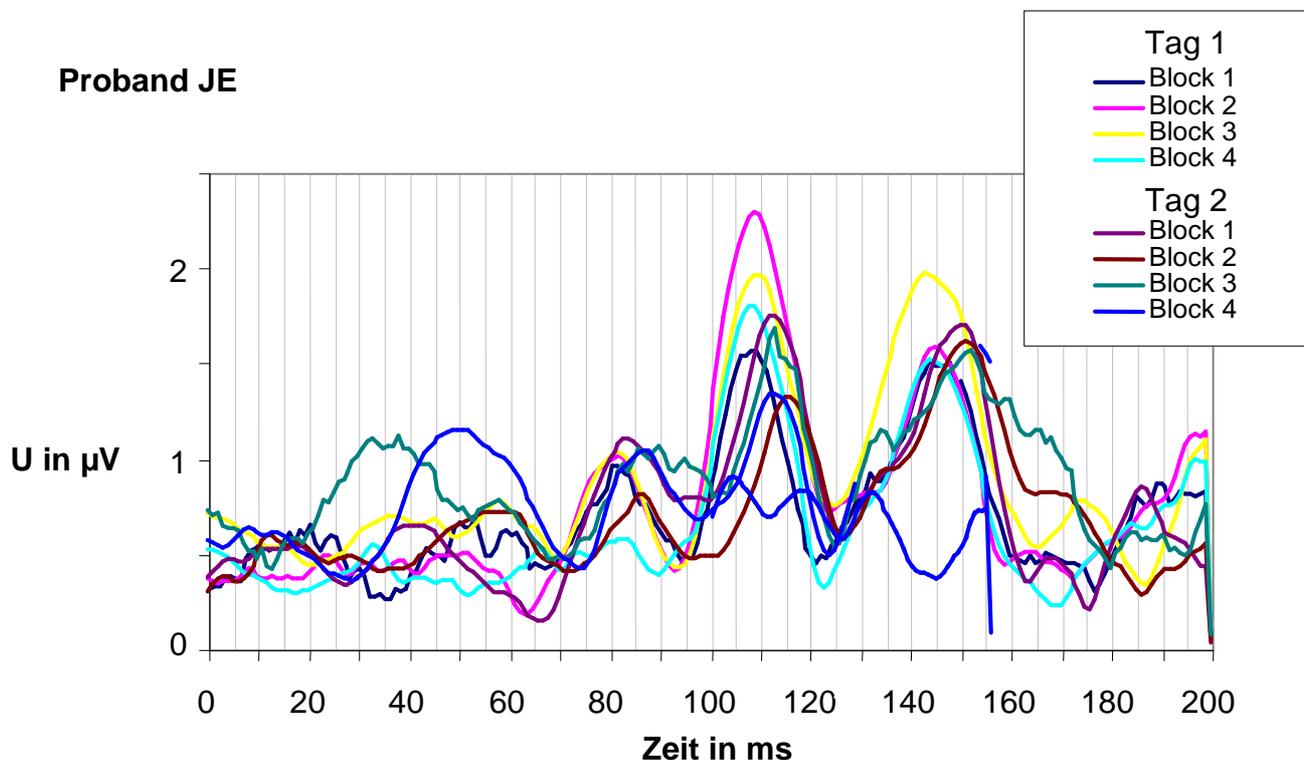


Abb. 30: MGP aller Messungen bei Proband JE

Aufgetragen sind die gemittelten Potentialverläufe aller Messblöcke von Proband JE.

	N75	P100	N150
Mittelwert	84.5	111.1	147.8
Standardabw.	3.2	2.9	3.8

Tab. VIII: Latenzzeiten von Proband JE

Mittelwerte über alle 8 Messblöcke in Millisekunden.

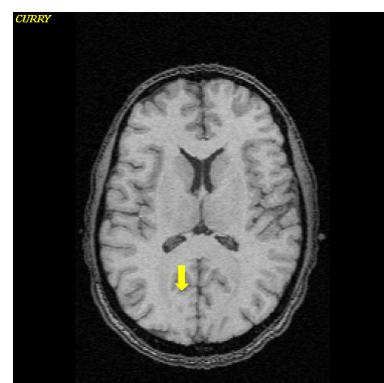
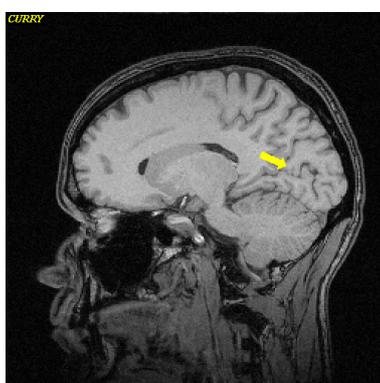
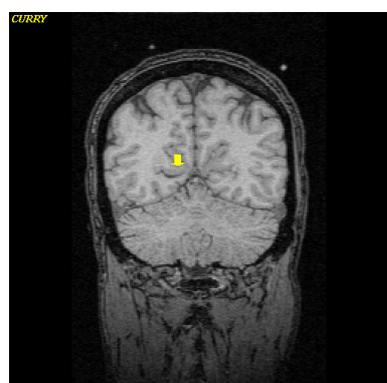
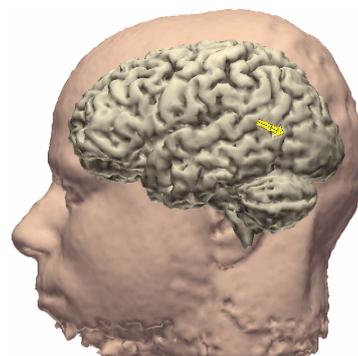


Abb. 31: Quellenrekonstruktion bei Proband JE

Dargestellt sind jeweils die Dipole der P100-Komponente in der 3D-Rekonstruktion (oben) und im Magnetresonanztomogramm (Schnitte von links nach rechts: sagittal, coronal, axial).

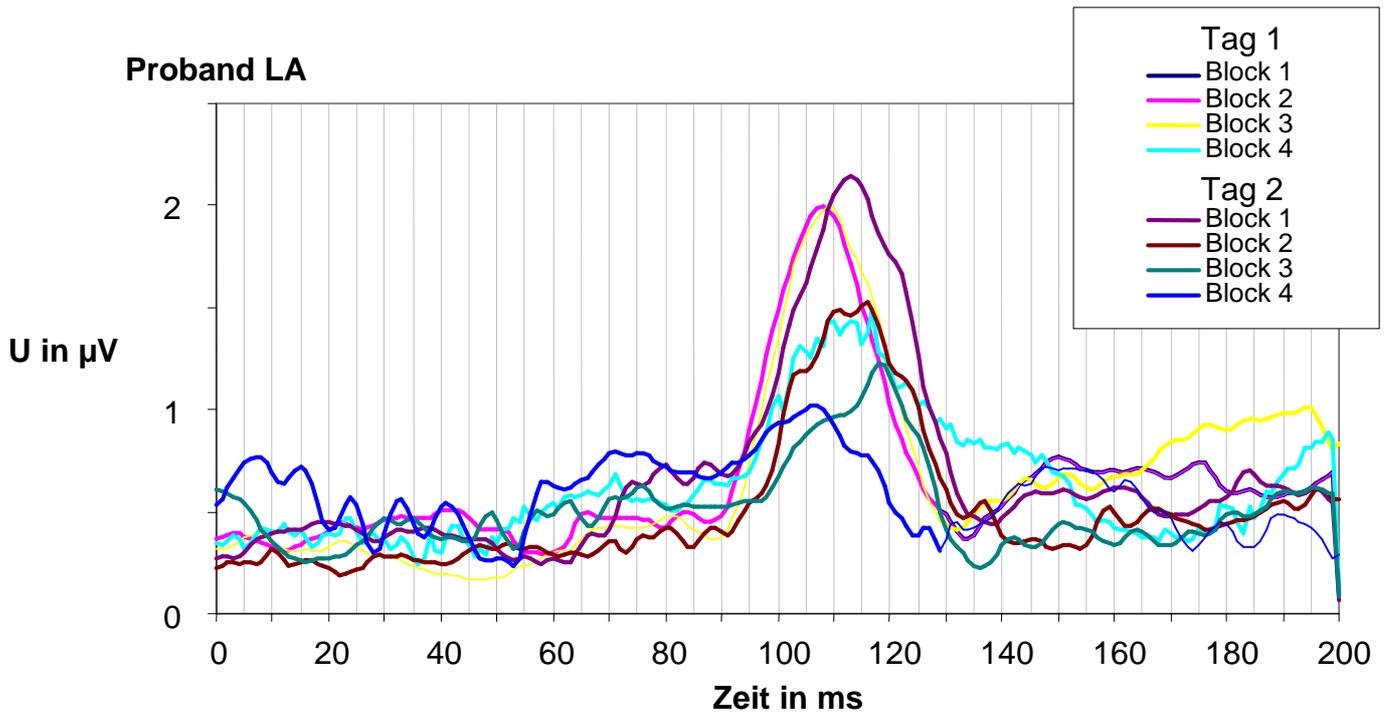


Abb. 32: MGP aller Messungen bei Proband LA

Aufgetragen sind die gemittelten Potentialverläufe aller Messblöcke von Proband LA.

	N75	P100	N150
Mittelwert	73.9	111.4	150.5
Standardabw.	6.0	4.2	4.8

Tab. IX: Latenzzeiten von Proband LA

Mittelwerte über alle 8 Messblöcke in Millisekunden.

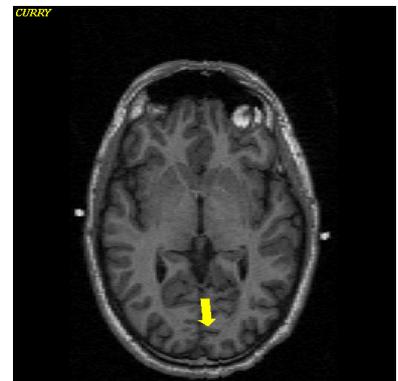
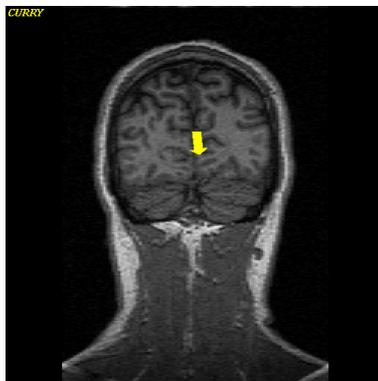
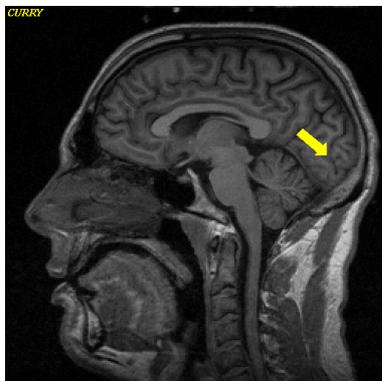
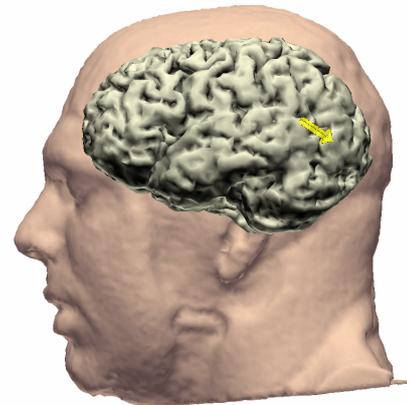


Abb. 33: Quellenrekonstruktion bei Proband LA

Dargestellt sind jeweils die Dipole der P100-Komponente in der 3D-Rekonstruktion (oben) und im Magnetresonanztomogramm (Schnitte von links nach rechts: sagittal, coronal, axial).

Proband MI

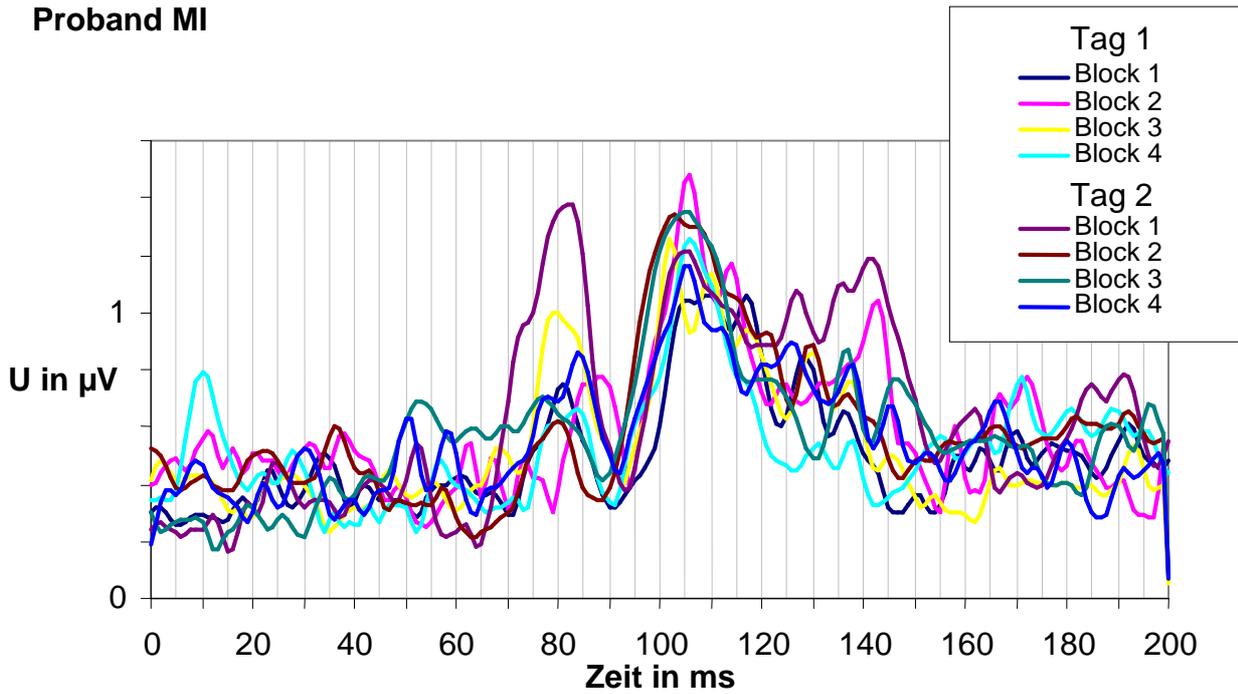


Abb. 35: MGP aller Messungen bei Proband MI

Aufgetragen sind die gemittelten Potentialverläufe aller Messblöcke von Proband MI.

	N75	P100	N150
Mittelwert		105.1	
Standardabw.		2.3	

Tab. X: Latenzzeiten von Proband MI

Mittelwert über alle 8 Messblöcke in Millisekunden. N75 und N150 waren hier nicht sicher bestimmbar.

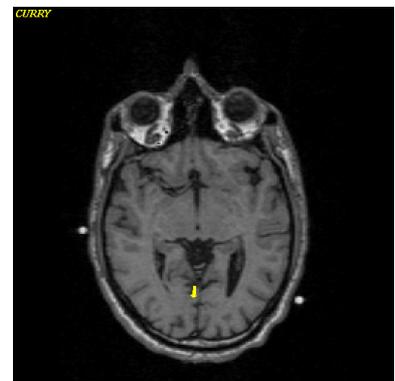
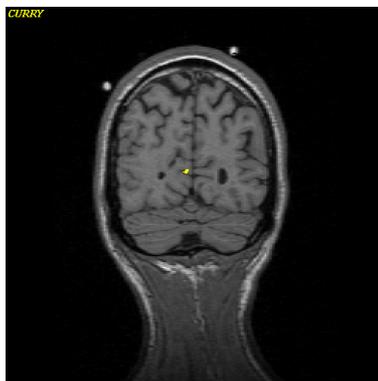
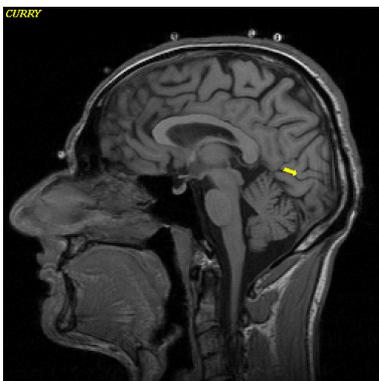
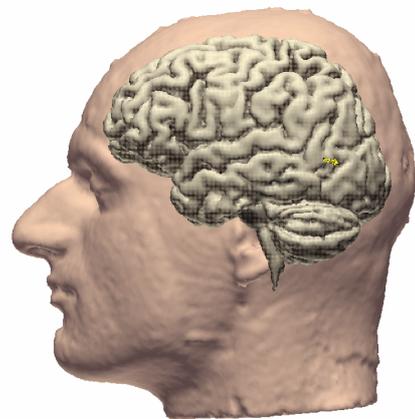


Abb. 34: Quellenrekonstruktion bei Proband MI.

Dargestellt sind jeweils die Dipole der P100-Komponente in der 3D-Rekonstruktion (oben) und im Magnetresonanztomogramm (Schnitte von links nach rechts: sagittal, coronal, axial).

Proband PA

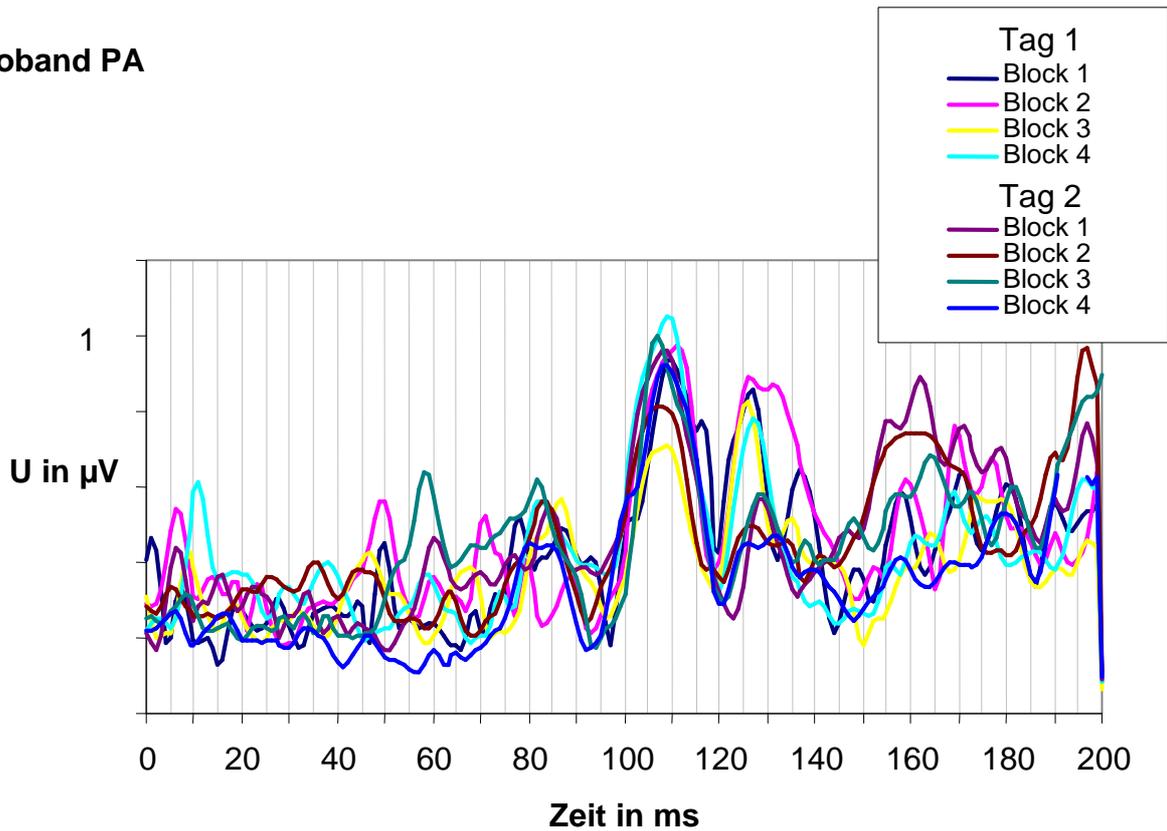


Abb. 37: MGP aller Messungen bei Proband PA

Aufgetragen sind die gemittelten Potentialverläufe aller Messblöcke von Proband PA.

	N75	P100	N150
Mittelwert		108.8	
Standardabw.		1.4	

Tab. XI: Latenzzeiten von Proband PA

Mittelwert über alle 8 Messblöcke in Millisekunden. N75 und N150 waren aufgrund von starkem Rauschen nicht eindeutig bestimmbar.

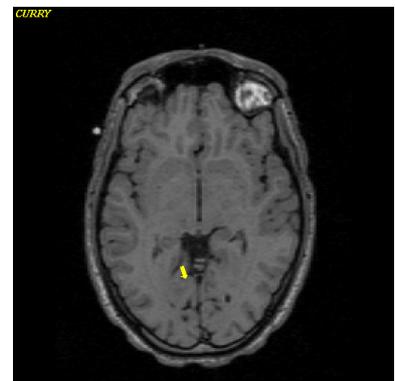
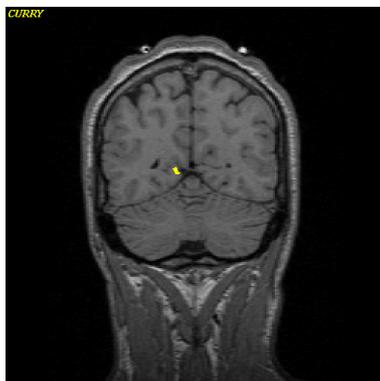
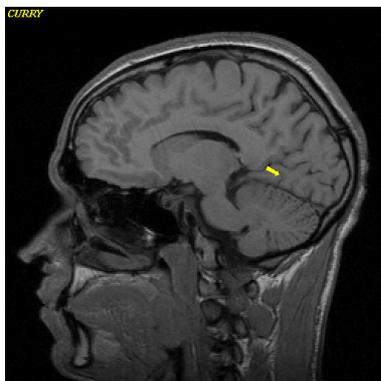
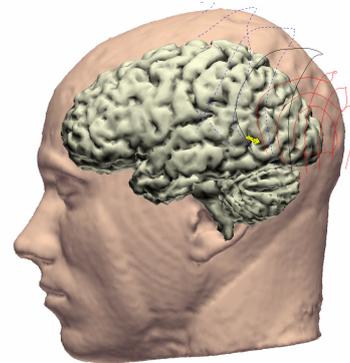


Abb. 36: Quellenrekonstruktion bei Proband PA

Dargestellt sind jeweils die Dipole der P100-Komponente in der 3D-Rekonstruktion (oben) und im Magnetresonanztomogramm (Schnitte von links nach rechts: sagittal, coronal, axial).

Proband PI

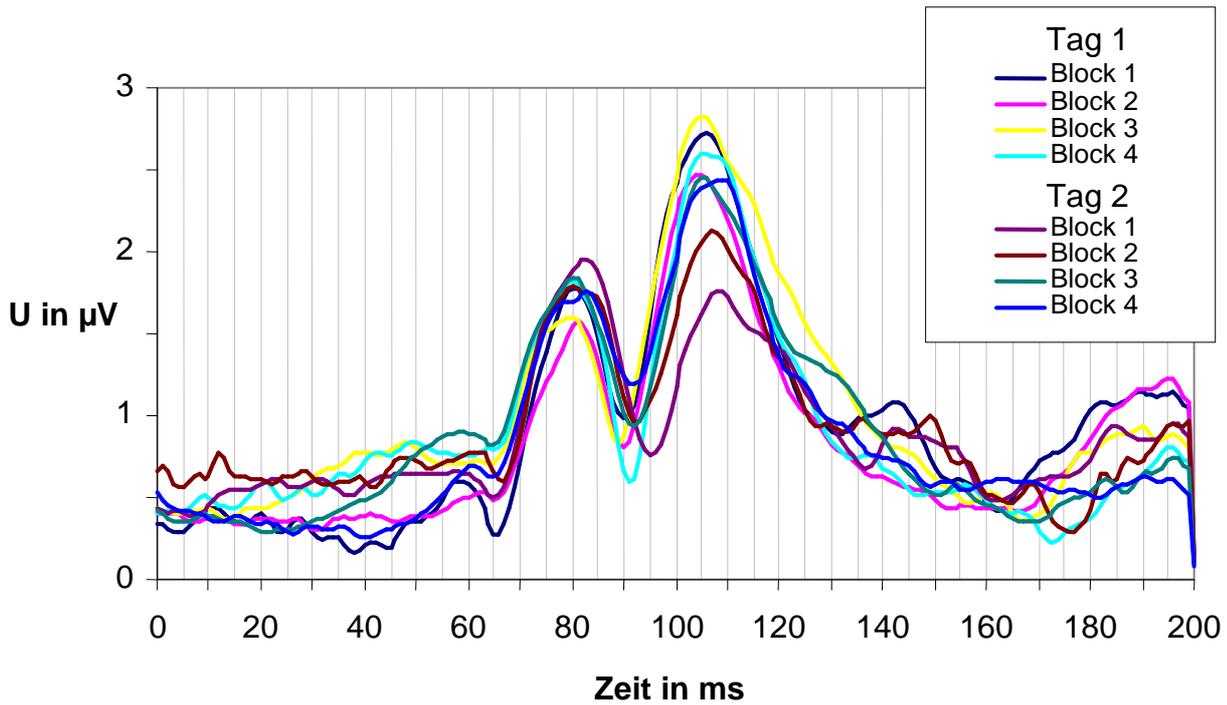


Abb. 39: MGP aller Messungen bei Proband PI

Aufgetragen sind die gemittelten Potentialverläufe aller Messblöcke von Proband PI.

	N75	P100	N150
Mittelwert	80.9	106.3	153.9
Standardabw.	1.4	1.6	4.2

Tab. XII: Latenzzeiten von Proband PI

Mittelwerte über alle 8 Messblöcke in Millisekunden.

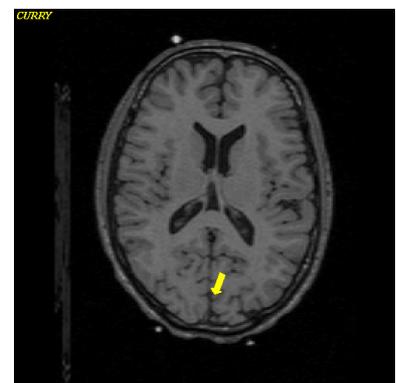
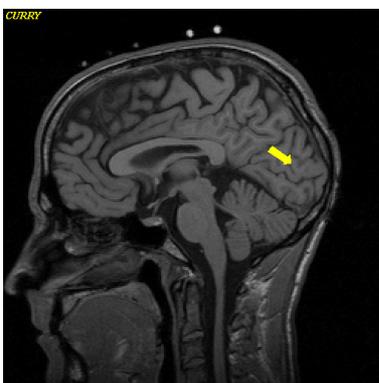
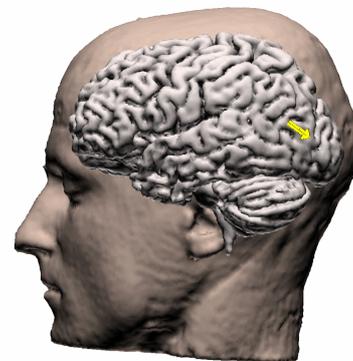


Abb. 38: Quellenrekonstruktion bei Proband PI

Dargestellt sind jeweils die Dipole der P100-Komponente in der 3D-Rekonstruktion (oben) und im Magnetresonanztomogramm (Schnitte von links nach rechts: sagittal, coronal, axial).

Proband WE

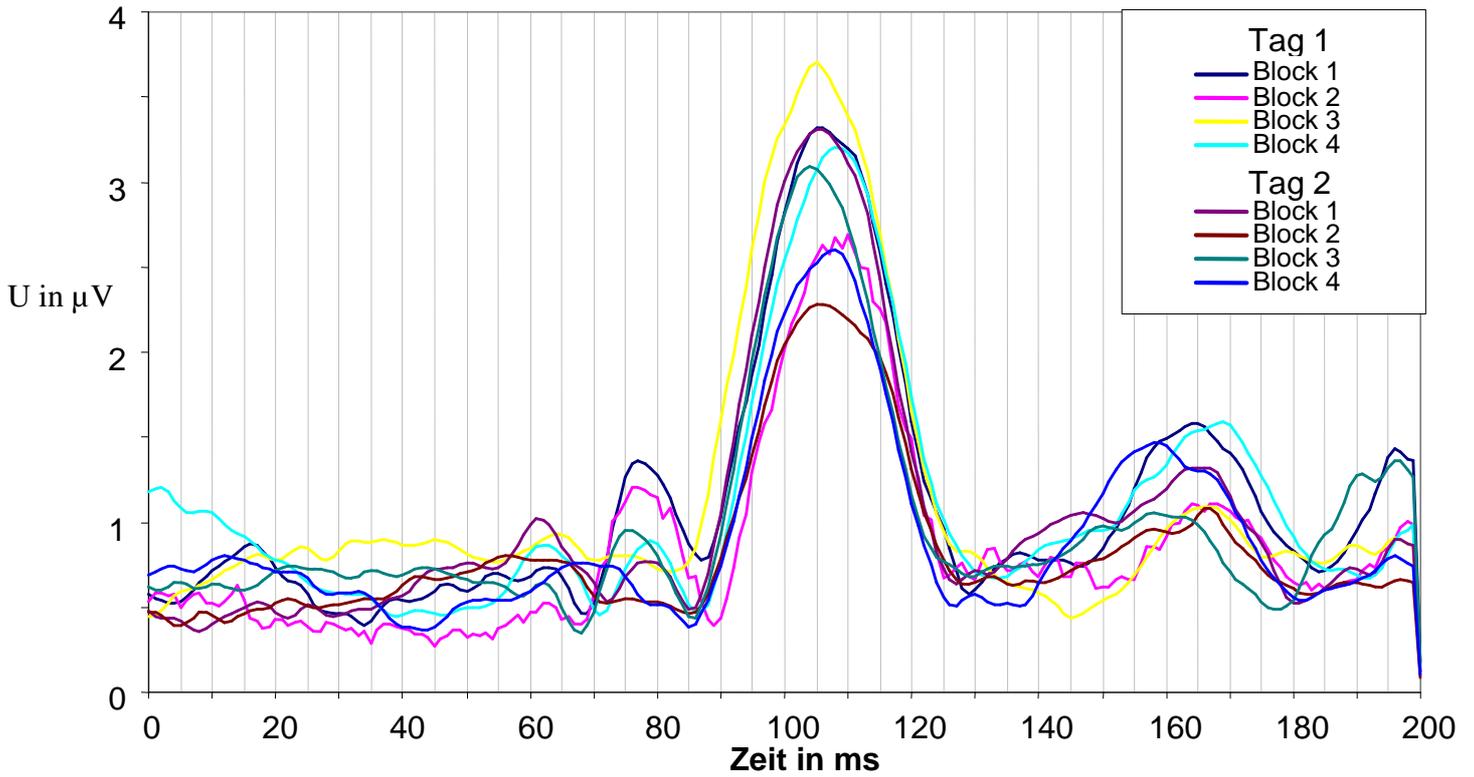


Abb. 41: MGP aller Messungen bei Proband WE

Aufgetragen sind die gemittelten Potentialverläufe aller Messblöcke von Proband WE.

	N75	P100	N150
Mittelwert	75.6	106.5	164.9
Standardabw.	3.5	2.0	4.1

Tab. XIII: Latenzzeiten von Proband WE

Mittelwerte über alle 8 Messblöcke in Millisekunden.

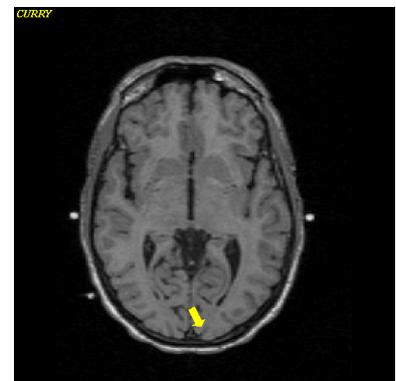
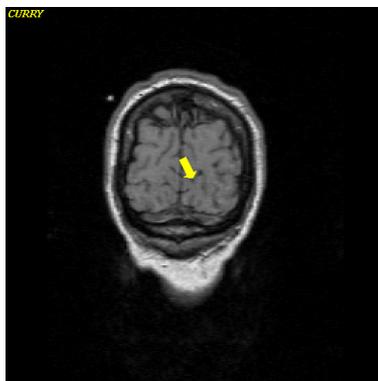
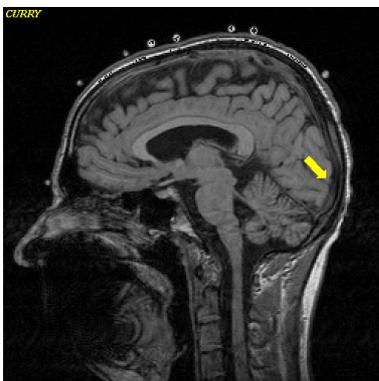
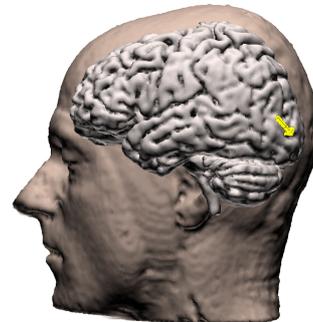


Abb. 40: Quellenrekonstruktion bei Proband WE

Dargestellt sind jeweils die Dipole der P100-Komponente in der 3D-Rekonstruktion (oben) und im Magnetresonanztomogramm (Schnitte von links nach rechts: sagittal, coronal, axial).

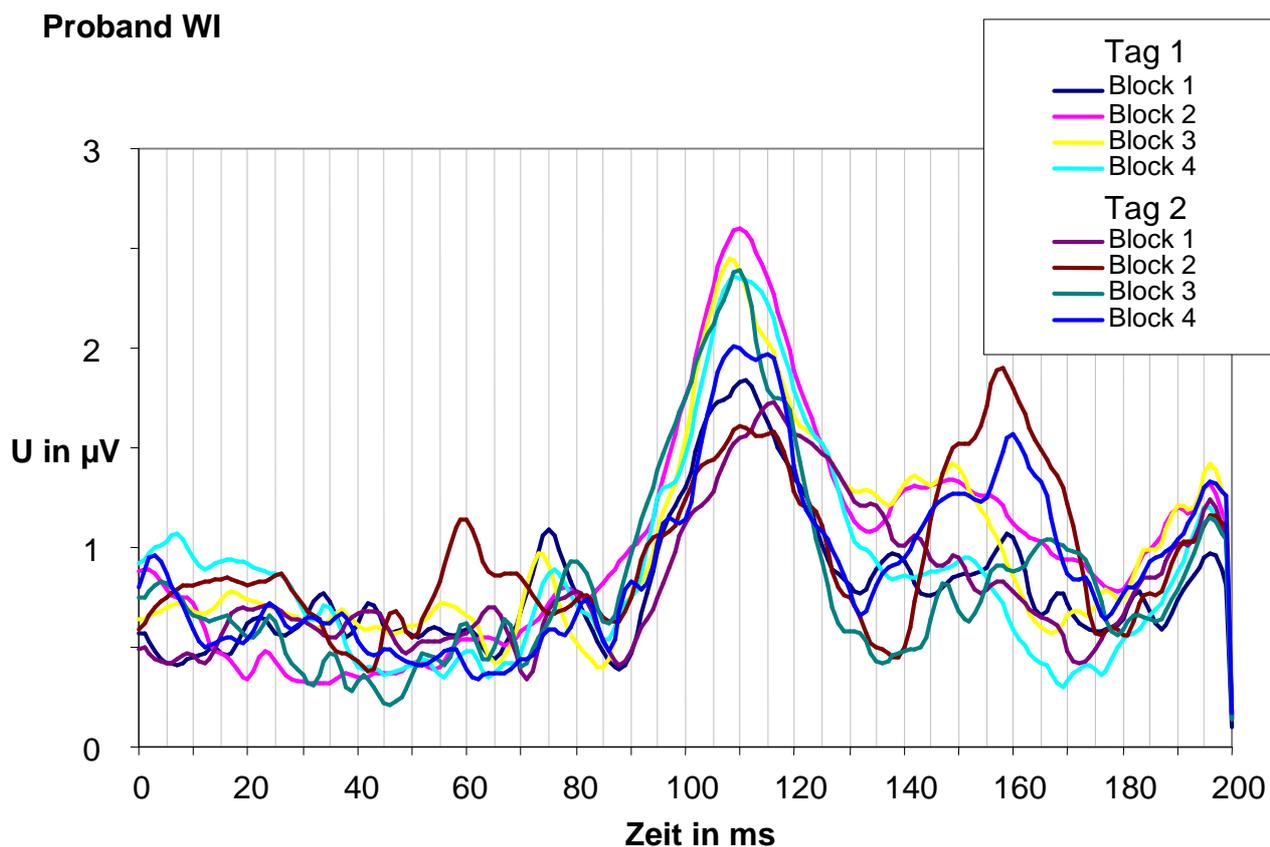


Abb. 43: MGP aller Messungen bei Proband WI

Aufgetragen sind die gemittelten Potentialverläufe aller Messblöcke von Proband WI.

	N75	P100	N150
Mittelwert	78.1	110.4	153.0
Standardabw.	3.4	2.4	4.6

Tab. XIV: Latenzzeiten von Proband WI

Mittelwerte über alle 8 Messblöcke in Millisekunden.

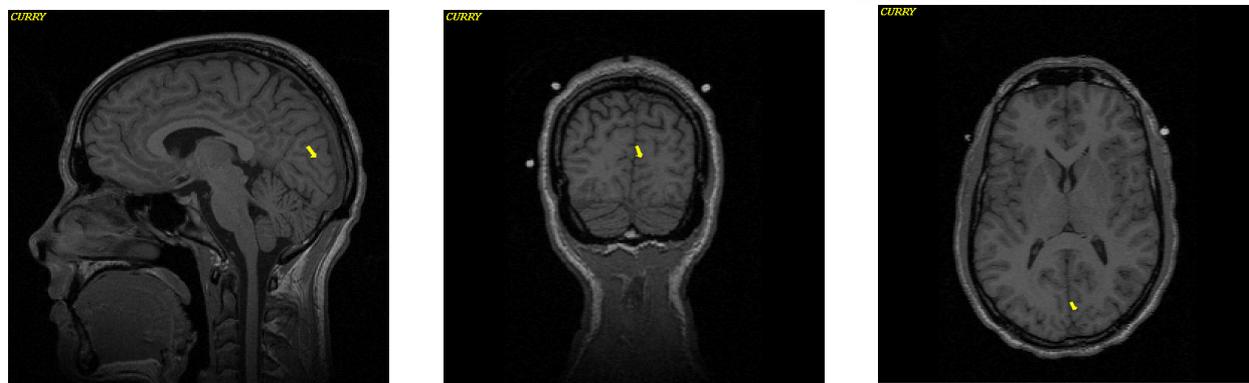
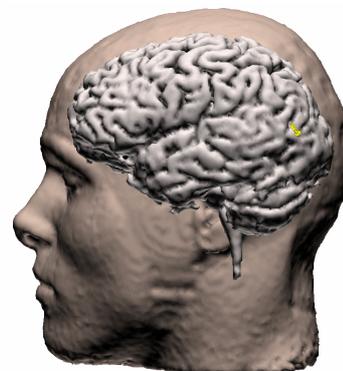


Abb. 42: Quellenrekonstruktion bei Proband WI

Dargestellt sind jeweils die Dipole der P100-Komponente in der 3D-Rekonstruktion (oben) und im Magnetresonanztomogramm (Schnitte von links nach rechts: sagittal, coronal, axial).

7.3 Statistik

Legende für alle Varianzanalyse-Tabellen:

df: Freiheitsgrade, MS: mittlere Quadratsumme, p(F): Signifikanz von F

Varianzanalyse Latenz N75 [ms]				
<i>Effekte innerhalb der Probanden</i>				
	df	MS	F	p(F)
Sitzungen	1	82.347	1.671	0.232
Fehler (Sitzungen)	8	49.285		
Blöcke	1	9.025	1.269	0.293
Fehler (Blöcke)	8	7.112		
Sitzungen * Blöcke	1	97.136	4.373	0.070
Fehler (Sitzungen * Blöcke)	8	22.211		

Varianzanalyse Latenz P100 [ms]				
<i>Effekte innerhalb der Probanden</i>				
	df	MS	F	p(F)
Sitzungen	1	31.920	1.935	0.194
Fehler (Sitzungen)	10	16.495		
Blöcke	1	0.111	0.027	0.872
Fehler (Blöcke)	10	4.056		
Sitzungen * Blöcke	1	0.384	0.122	0.735
Fehler (Sitzungen * Blöcke)	10	3.159		

Varianzanalyse Latenz N150 [ms]				
<i>Effekte innerhalb der Probanden</i>				
	df	MS	F	p(F)
Sitzungen	1	20.056	0.166	0.694
Fehler (Sitzungen)	8	120.806		
Blöcke	1	9.344	0.735	0.416
Fehler (Blöcke)	8	12.719		
Sitzungen * Blöcke	1	4.011	0.246	0.633
Fehler (Sitzungen * Blöcke)	8	16.311		

Varianzanalyse Dipollokalisierung (P100) X [mm]				
<i>Effekte innerhalb der Probanden</i>				
	df	MS	F	p(F)
Sitzungen	1	117.302	0.999	0.341
Fehler (Sitzungen)	10	117.383		
Blöcke	1	6.240	0.427	0.528
Fehler (Blöcke)	10	14.611		
Sitzungen * Blöcke	1	1.964	0.099	0.759
Fehler (Sitzungen * Blöcke)	10	19.776		

Varianzanalyse Dipollokalisierung (P100) Y [mm]				
<i>Effekte innerhalb der Probanden</i>				
	df	MS	F	p(F)
Sitzungen	1	252.962	2.178	0.171
Fehler (Sitzungen)	10	116.164		
Blöcke	1	3.011	0.118	0.738
Fehler (Blöcke)	10	25.487		
Sitzungen * Blöcke	1	24.771	1.407	0.263
Fehler (Sitzungen * Blöcke)	10	17.605		

Varianzanalyse Dipollokalisierung (P100) Z [mm]				
<i>Effekte innerhalb der Probanden</i>				
	df	MS	F	p(F)
Sitzungen	1	91.637	1.182	0.302
Fehler (Sitzungen)	10	77.536		
Blöcke	1	39.241	0.626	0.447
Fehler (Blöcke)	10	62.724		
Sitzungen * Blöcke	1	59.204	1.099	0.319
Fehler (Sitzungen * Blöcke)	10	53.876		

Varianzanalyse Dipollokalisierung (P100) Q [mm]				
<i>Effekte innerhalb der Probanden</i>				
	df	MS	F	p(F)
Sitzungen	1	69.136	1.083	0.323
Fehler (Sitzungen)	10	63.857		
Blöcke	1	14.256	0.254	0.625
Fehler (Blöcke)	10	56.021		
Sitzungen * Blöcke	1	115.876	4.922	0.051
Fehler (Sitzungen * Blöcke)	10	23.540		

Varianzanalyse Dipollokalisierung (P100) GOF [%]				
<i>Effekte innerhalb der Probanden</i>				
	df	MS	F	p(F)
Sitzungen	1	6.491	0.663	0.435
Fehler (Sitzungen)	10	9.797		
Blöcke	1	0.452	0.045	0.836
Fehler (Blöcke)	10	9.963		
Sitzungen * Blöcke	1	0.012	0.004	0.952
Fehler (Sitzungen * Blöcke)	10	3.109		

Varianzanalyse Dipollokalisierung (P100) MGP [μV]				
<i>Effekte innerhalb der Probanden</i>				
	df	MS	F	p(F)
Sitzungen	1	0.763	5.094	0.048
Fehler (Sitzungen)	10	0.150		
Blöcke	1	0.003	0.028	0.872
Fehler (Blöcke)	10	0.113		
Sitzungen * Blöcke	1	0.151	3.112	0.108
Fehler (Sitzungen * Blöcke)	10	0.049		

Danksagung

Ich möchte mich bei all denen bedanken, die diese Doktorarbeit ermöglicht haben oder zu ihrem Gelingen beigetragen haben.

Herrn Prof. Dr. Dr. B. Bromm danke ich für die Überlassung des interessanten Themas, die hervorragende Betreuung und für die Möglichkeit diese Promotion im Labor für Biomagnetometrie im Institut für Neurophysiologie und Pathophysiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf durchführen zu können.

Herrn Prof. Dr. A. K. Engel gilt mein Dank für die Übernahme des Zweitgutachtens und für seine unkomplizierte Unterstützung meines Promotionsverfahrens an der Universität Hamburg.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. R. Zimmermann für die exzellente Betreuung im Labor für Biomagnetometrie, für seine ständige Diskussionsbereitschaft und seine Unterstützung bei der Arbeit im Labor und am Computer. Ohne seine hochqualifizierte Mitarbeit wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Herrn Dr. Kusel danke ich für die Betreuung seitens der Klinik für Augenheilkunde und für die zahlreichen Diskussionen und Anregungen, die zur Form dieser Arbeit erheblich beigetragen haben.

Herrn Dr. E. Scharein möchte ich für sein stetiges Interesse an meiner Arbeit und den Beistand bei der statistischen Auswertung danken.

Frau K. Saha und Herrn G. Steinmetz danke ich besonders für die tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung der Experimente, die medizinisch-technische Hilfe und die Organisation, für die ich auch Frau U. Philipp sehr dankbar bin, die mir ebenfalls immer mit Rat und Tat zur Seite stand.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern, meinem Bruder und meiner Freundin für die stetige Motivation, das Verständnis und die Geduld sowie für die geistige (z.B. das mehrfache Korrekturlesen) und moralische Unterstützung, die zur Fertigstellung dieser Arbeit maßgeblich beigetragen haben.

Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Wanja John-Alexander Horst Wenk

Geboren am 25.06.1976 in Hamburg

Eltern:

Vater: Dr. Horst Wenk, Arzt für Augenheilkunde im Ärztezentrum Quickborn

Mutter: Margit Wenk-Urbschat, Studienrätin

Geschwister:

Tom, Medizin-Student

AUSBILDUNG

1993 USA-Austausch 11. Klasse Belleville High School, Detroit

1996 Abitur am Gymnasium Bondenwald

Juli 1996 - April 1997 Wehrdienst bei der Luftwaffe der Bundeswehr

Seit April 1997 Medizin-Student an der Universität Hamburg

? 1999 Physikum

? 2000 1. Staatsexamen

? 2002 2. Staatsexamen

seit 1999 Promotionsarbeit am Institut für Neurophysiologie und Pathophysiologie

BERUFSERFAHRUNG

Famulaturen:

? 2000 Famulatur in der Inneren Medizin des Albertinen Krhs. / Hamburg

? 2001 Famulatur in Sydney, Australien auf der Kardiologie und Orthopädie im Westmead Children's Hospital

? 2001 Famulatur in der Notaufnahme des AK Altona / Hamburg

? 2001 Famulatur im orthopädischen Rückenzentrum am Michel / Hamburg

? 2002 Famulatur in der Neurologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf

Praktisches Jahr:

? 10/2002 - 02/2003: Unfallchirurgie und Herzchirurgie im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

? 02/2003 – 04/2003: Orthopädie in der Schulthess Klinik in Zürich, Schweiz

? 04/2003 – 06/2003: Orthopädie im Allgemeinen Krankenhaus Eilbek

? 06/2003 – 10/2003: Innere Medizin im Allgemeinen Krankenhaus Eilbek

ZUSATZINFORMATIONEN

Gründung und Führung einer Internet-Agentur seit 1998 (<http://www.nemoc.de>)

Tennis-Trainer mit B-Trainer-Lizenz des Deutschen Tennisbundes seit 1995

Sprachen:

? Englisch (flüssig in Wort und Schrift)

? Französisch (Grundkenntnisse)

? Latein (kleines Latinum)

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht an einem Fachvertreter einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.