

Magnetoencephalographische Untersuchungen
früher Komponenten somatosensorisch evozierter
Aktivität in Abhängigkeit vom Alter

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Antje Thurm
geboren am 14.01.1981 in Sangerhausen

Gutachter

1. Prof. Dr. Otto W. Witte, Jena
2. Prof. Dr. Ekkehard Schleußner, Jena
3. Prof. Dr. Jens Haueisen, Ilmenau

Datum der öffentlichen Verteidigung: 03.06.2008

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	-	Abbildung
AMPA	-	α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isooxazol-4-propionsäure
BEM	-	Boundary Element Method
CMR	-	Common mode rejection
CSF	-	Cerebrospinalflüssigkeit
Dig.	-	Digitus
ECD	-	Equivalent Current Dipol (Äquivalentstromdipol)
EEG	-	Elektroencephalographie
EOG	-	Elektrookulogramm
EPSP	-	Exzitatorische postsynaptische Potentiale
IPSP	-	Inhibitorische postsynaptische Potentiale
GABA	-	Gamma-amino butyric acid
MEG	-	Magnetoencephalographie
MRT	-	Magnet-Resonanz-Tomographie
NMDA	-	N-Methyl-D-Aspartat
PNS	-	peripheres Nervensystem
SEF	-	somatosensibel evoziertes Felder
SEP	-	somatosensibel evoziertes Potentiale
SI	-	primär somatosensorischer Kortex
SII	-	sekundär somatosensorischer Kortex
SQUID	-	Superconducting Quantum Interference Device (Quanteninterferometer)
SVD	-	Singular value decomposition (Singlärwertzerlegung)
ZNS	-	Zentralnervensystem

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	I
INHALTSVERZEICHNIS	II
1 ZUSAMMENFASSUNG	1
2 EINLEITUNG	3
2.1 Das somatoviszzerale sensorische System	3
2.1.1 Der Tastsinn	3
2.1.2 Die somatosensible Informationsverarbeitung	6
2.1.2.1 Die Informationsverarbeitung auf Rezeptorebene	6
2.1.2.2 Funktionell-anatomischer Aufbau des somatosensorischen Systems	8
2.1.2.3 Das Hinterstrangsystem	9
2.1.3 Die laterale Inhibition	13
2.1.4 Neurotransmitter	15
2.1.4.1 Inhibitorische Neurotransmitter	15
2.1.4.2 Exzitatorische Neurotransmitter	16
2.2 Effekte des Alterns auf die Tastempfindung	16
2.2.1.1 Das zentrale Nervensystem	17
2.2.1.2 Das periphere Nervensystem	19
2.2.1.3 Taktile Schwellen im Alter	20
2.3 Magnetoencephalographie	21
2.3.1 Neurophysiologische Grundlagen	22
2.3.2 Technische Grundlagen	25
2.3.2.1 Quanteninterferometer	26
2.3.2.2 Verringerung der Störeinflüsse	27
2.3.3 Grundlagen der Quellenlokalisation somatosensorisch evozierter Aktivität	28
2.3.3.1 Quellenmodell	28
2.3.3.2 Volumenleitermodell	29
2.3.4 Somatosensorisch evozierte Antworten	30
3 FRAGESTELLUNGEN UND HYPOTHESEN	33
4 METHODISCHE UMSETZUNG	34
4.1 Stichprobe	34
4.2 Untersuchungsdesign	34
4.3 Technischer Aufbau	37
4.4 Versuchsablauf	37
4.4.1 Magnetoencephalographie	38
4.4.1.1 Vorbereitung der Messung	38
4.4.1.2 Messung	39
4.4.2 Magnetresonanztomographie	40

4.5	Datenanalyse	40
4.5.1	Auswertung der Rohdaten	41
4.5.2	Quellenrekonstruktion	42
4.5.2.1	Dipolmodell der somatosensibel evozierten Aktivität	42
4.5.2.2	Volumenleitermodell	44
4.5.3	Morphologische Zuordnung der Quellenparameter	44
4.5.4	Normierung der MRT-Datensätze und der Lokalisationsdaten	46
4.5.5	Rekonstruktionsfehler	48
4.5.6	Statistische Analyse	48
5	ERGEBNISSE	50
5.1	Bilanz der Datenerhebung	50
5.1.1	Stimulation des Nervus medianus	50
5.1.2	Taktile Stimulation	51
5.2	Ermittelte Rekonstruktionsgenauigkeit	52
5.3	Quellenlokalisierung	52
5.4	Effekte des Alterns auf die Latenzen früher Komponenten SEF	54
5.4.1	Einfluss des Alterns auf die Latenzen früher Komponenten elektrisch SEF des Nervus medianus	54
5.4.2	Einfluss des Alterns auf Latenzen früher Komponenten taktil SEF	56
5.5	Effekte des Alterns auf die Dipolstärke früher Komponenten SEF	57
5.5.1	Einfluss des Alterns auf die Dipolstärken früher Komponenten elektrisch SEF des Nervus medianus	58
5.5.2	Einfluss des Alterns auf die Dipolstärke auf frühe Komponenten taktil SEF	59
6	DISKUSSION	61
6.1	Diskussion der Methodik	61
6.1.1	Studiendesign	61
6.1.1.1	Reizung mittels elektrischen Stimulus versus taktilen Stimulus	61
6.1.1.2	Intensität des Testreizes	62
6.1.1.3	Interstimulusintervall	63
6.1.1.4	Vigilanz und Aufmerksamkeit	64
6.1.1.5	Augenartefakte	64
6.1.2	Lokalisationsgenauigkeit	64
6.1.3	Technische Aspekte	65
6.2	Quellenlokalisierung	66
6.3	Latenz	68
6.3.1	Altersbedingte Effekte auf die Latenzen der frühen Komponenten der elektrisch SEF des Nervus medianus	68
6.3.2	Altersbedingte Effekte auf die Latenzen der frühen Komponenten der taktil SEF	69
6.4	Dipolstärke	70
6.4.1	Altersbedingte Effekte auf die Dipolstärke der frühen Komponenten der elektrisch SEF des Nervus medianus	70
6.4.2	Altersbedingte Effekte auf die Dipolstärke der frühen Komponenten der taktil SEF	73
7	SCHLUSSFOLGERUNGEN	74
8	LITERATURVERZEICHNIS	75

Anhang	89
A. Einverständniserklärung	89
B. Aufklärungsbogen	90
C. Rohdaten	92
Lebenslauf	97
Danksagung	98
Ehrenwörtliche Erklärung	99

1 Zusammenfassung

Der Anteil der 65 jährigen und älteren Menschen in den Industrienationen wird im Jahre 2030 im Vergleich zur Gegenwart um 50% angestiegen sein (VanItallie 2003). Die medizinischen, ökonomischen und politischen Auswirkungen dieses demographischen Wandels sind weit reichend. Neurologische Erkrankungen treten gehäuft bei älteren Menschen auf und sind der Grund für eine Vielzahl körperlicher Beschwerden nach dem 65. Lebensjahr. Das somatosensible reizverarbeitende System unterliegt ebenso wie das motorische System altersabhängigen Prozessen. Ziel der vorliegenden Studie war es die Reizverarbeitung bei neurologisch unauffälligen jungen Erwachsenen und älteren Menschen zu untersuchen. Dies sollte dazu beitragen, physiologische Veränderungen des somatosensiblen Systems im Alter besser verstehen zu können.

Die Untersuchungen wurden mittels der Magnetoencephalographie, einer etablierten Methode zur noninvasiven Untersuchung der Funktionalität des somatosensorischen Systems, durchgeführt. Bisherige morphologische und histologische Studien weisen auf Veränderungen des somatosensorischen Systems mit fortschreitendem Alter hin. Nach Wissen des Autors existieren bis heute keine Untersuchungen zum Einfluss des Alters auf die taktil somatosensibel evozierten Felder des primär somatosensorischen Kortex. Vorangehende Studien prüften nur altersabhängige Veränderungen der somatosensibel evozierten Felder nach elektrischer Stimulation des Nervus medianus. Die vorliegende Arbeit untersucht deshalb elektrisch und taktil somatosensorisch evozierte Felder im Hinblick auf die Lokalisation, die Latenz und die Dipolstärke in Abhängigkeit vom Alter der Probanden.

Insgesamt nahmen 20 neurologisch unauffällige Probanden an der Studie teil. Die Probanden wurden anhand ihres Alters in zwei Gruppen eingeteilt. Die erste Altersgruppe schloss 22-25 jährige Probanden ein und die zweite 60-71 jährige Probanden. Jede Altersgruppe bestand aus jeweils fünf Frauen und fünf Männern. Die Messung der somatosensorisch evozierten Felder erfolgte nach elektrischer Stimulation des Nervus medianus sowie nach taktiler Reizung des Daumens, des Zeigefingers und des kleinen Fingers der rechten Hand. Die biomagnetischen Felder wurden über dem linken somatosensiblen Kortexarealen gemessen. Von allen Probanden wurde für die Lokalisation der neuronalen Aktivitätsquellen ein MRT-

Datensatz des Kopfes angefertigt. Untersucht wurden die N20m- und die P35m-Komponente nach elektrischer Stimulation sowie die P48m-Komponente nach taktiler Reizung der Finger.

Die Lokalisationen der Dipolquellen der frühen Komponenten der elektrisch und taktil evozierten Felder lagen in dem linken primär somatosensorischen Kortex des jeweiligen Probanden. Diese Lokalisationsdaten wurden durch eine Transformation in das Talairach-Koordinatensystem einem interindividuellen Vergleich zugänglich gemacht.

Das fortschreitende Alter der Probanden verzögerte die Latenzen der N20m- und P35m-Komponente der elektrisch somatosensorisch evozierten Felder. Die P48m-Komponente nach taktiler Stimulation war dagegen im Alter nicht signifikant in ihren Latenzen verlängert. Des Weiteren zeigte sich ein Effekt des Alters auf die Dipolstärken der frühen Komponenten der somatosensorisch evozierten Felder. Die Dipolstärke der N20m-Komponente nach elektrischer Stimulation und die Dipolstärke der P48-Komponente nach taktiler Stimulation des kleinen Fingers nahmen im Alter zu. Die Dipolstärke der P35m-Komponente wurde durch das Alter der Probanden nicht beeinflusst. Weiterhin zeigte sich eine Zunahme der Streuung als Maß der Variabilität der somatosensorisch evozierten Antworten mit fortschreitendem Alter.

Der physiologische Alterungsprozess des Nervensystems geht mit einer Reihe von morphologischen Veränderungen einher, wobei die interindividuelle Variabilität der auftretenden Effekte erheblich ist. Die Zunahme der Latenzen und der Dipolstärken mit fortschreitendem Alter könnten das elektrophysiologische Korrelat dieser altersbedingten Veränderungen sein. Weitere Studien sind notwendig um dies zu verifizieren.

2 Einleitung

2.1 *Das somatoviszzerale sensorische System*

Das somatosensorische System liefert uns kontinuierlich Informationen über die Umwelt und unserem Körper. Es ist in verschiedene Modalitäten unterteilt, um die Flut an Informationen zu bewältigen. Je nach Lage der Rezeptoren unterscheidet man die Exterozeption, die Propriozeption sowie die Enterozeption. Die Exterozeption umfasst alle über die Haut auslösbarer Empfindungen wie den Tastsinn, die Thermozeption und die Nozizeption. Im Folgenden wird im Hinblick auf das Thema der Studie näher auf den Tastsinn eingegangen.

2.1.1 Der Tastsinn

Der Tastsinn, auch Mechanozeption genannt, vermittelt uns die Wirkung nicht schädigender mechanischer Reize auf unserer Haut. Durch diese Reize wird eine Reihe von qualitativ unterschiedlichen taktilen Empfindungen wie Kitzel, Vibration, Druck und Berührung ausgelöst (Birbaumer und Schmidt 2006). Dabei bestimmen die Reizfläche, die Reizintensität und der zeitliche Verlauf des Reizes, welche Empfindungsqualität ausgelöst wird.

Die Genauigkeit, mit welcher taktile Reize wahrgenommen werden können, variiert dabei zwischen den Körperregionen. Dieses Phänomen beruht u. a. auf der unterschiedlich dichten Anordnung der Mechanorezeptoren in unserer Haut und der unterschiedlichen Innervationsdichte der Rezeptoren. Die Innervationsdichte bezeichnet die Zahl der afferenten Nervenfasern pro Quadratzentimeter der Hautoberfläche. Je näher die Sensoren beieinander liegen und je größer die Innervationsdichte der Rezeptoren ist, desto besser ist das räumliche Auflösungsvermögen des Tastsinns (Zimmermann 2005).

Die unbehaarte und behaarte Haut des Körpers ist durchdrungen von spezialisierten Rezeptororganen, die selbst die Wahrnehmung schwacher mechanischer Hautreize ermöglichen. Deshalb bezeichnet man sie auch als niederschwellige Mechanosensoren (Fitzpatrick 2004). Dabei handelt es sich bei dem eigentlichen Rezeptor um eine Axon- oder Dendritenendigung einer afferenten sensorischen Nervenfasers. Die sie

umgebenden akzessorischen Strukturen ermöglichen die Kodierung verschiedener Reizparameter durch den gleichen Rezeptorzelltyp (Handwerker 2005). Drei Grundtypen von Rezeptoren des Tastsinn werden dabei hinsichtlich ihrer Funktion voneinander abgrenzt. Dabei handelt es sich um langsam adaptierende (SA = „slowly adapting“), schnell adaptierende (RA = „rapidly adapting“) und sehr schnell adaptierende (PC = „Pacinian corpuscle“) Mechanosensoren (Zimmermann 2005). Sie sprechen selektiv auf Intensität, Geschwindigkeit und Beschleunigung einer Hautdeformierung an. Jeder Rezeptor kodiert einen unterschiedlichen Reizaspekt und überträgt ihn an das Zentralnervensystem [ZNS, (Golenhofen 2004)].

Die SA-Sensoren sind auf die Kodierung der Dauer und Stärke eines Reizes spezialisiert. Im Gegensatz zu den PC- und RA-Rezeptoren zeigen die SA-Rezeptoren ein tonisches Antwortverhalten. Sie sind die einzigen Sensoren, die während eines lang andauernden mechanischen Hautreizes ständig Aktionspotentiale in ihren afferenten Nervenfasern erzeugen. Mit zunehmender Intensität der Hautdeformation steigt dabei die Entladungsfrequenz der SA-Sensoren an (Hendry 1999). Die Beziehung zwischen Reizintensität I und Entladungsrate F folgt als Potenzfunktion der Formel $F=I^n$ (Zimmermann 2005). Histologisch handelt es sich bei ihnen um die Merkel-Zellen und die Ruffini-Körperchen (Martin 1991).

In der vorliegenden Studie wird die somatosensorisch evozierte Aktivität nach elektrischer Stimulation des Nervus medianus sowie nach taktiler Stimulation der Finger erfasst. Da durch die taktile Stimulationsvorrichtung vorwiegend die PC- und RA-Rezeptoren der unbehaarten Haut gereizt werden (Mertens und Lütkenhörner 2000), wird im Folgenden insbesondere näher auf diese Sensoren eingegangen.

Die RA-Rezeptoren kodieren die Geschwindigkeit einer Hautdeformation. Dabei steigt die Entladungsfrequenz mit der Schnelligkeit der Reizänderung. Während eines konstanten Drucks auf die Haut reagieren sie nicht. RA-Rezeptoren sind wie die PC-Rezeptoren phasische Sensoren. Sie sprechen besonders gut auf das Bestreichen der Haut und der Haare sowie auf Vibrationen im Bereich von 1-200 Hz an (Fruhstorfer 2000). Bei Dauerreizen adaptieren sie innerhalb von 50-500 ms (Zimmermann 2005). Histologisch entsprechen ihnen die Meissner-Körperchen, welche in den Papillen der Dermis der unbehaarten Haut liegen. Ein Meissner-Körperchen besteht aus mehreren übereinander geschichteten Schwannzellen, zwischen denen in der Basalmembran verankerte Kollagenfibrillen verlaufen. Mehrere terminale Axonenden treten unter Verlust der Markscheide zwischen den Schwannzellen ein. So wird jede Bewegung der

Basalmembran über die Kollagenfibrillen auf die Schwannzellen übertragen (Lüllmann-Rauch 2003).

Die PC-Sensoren übertragen die Beschleunigung eines Hautreizes. Sie zeigen nur Entladungen, wenn sich die Geschwindigkeit einer Hautdeformation ändert. Aus diesem Grund wird ihr Antwortverhalten als phasisch bezeichnet. Sie vermitteln die typische Vibrationswahrnehmung und zeigen ihre größte Empfindlichkeit im Frequenzbereich von 200-300 Hz (Fruhstorfer 2000). Histologisch handelt es sich um die tief in der Subcutis des Handtellers und der Fußsohle, in den Mesenterien sowie in der Nähe von Faszien und Periost gelegenen Vater-Pacini- oder Lamellen-Körperchen. Sie bestehen aus zahlreichen zwiebelschalenförmig übereinander gelegten Gliazellen, in deren Zentrum sich ein mit *Spikes* besetztes Dendritenende befindet (Gratzl 2002). Die schalenartige Struktur des Vater-Pacini-Körperchens wirkt als Hochpassfilter, indem nur hochfrequente Erschütterungen übertragen werden. Gegen kontinuierliche Drücke ist der Sensor abgeschirmt (Alzheimer 2005).

In Abbildung (Abb.) 1 werden die Mechanorezeptoren dargestellt.

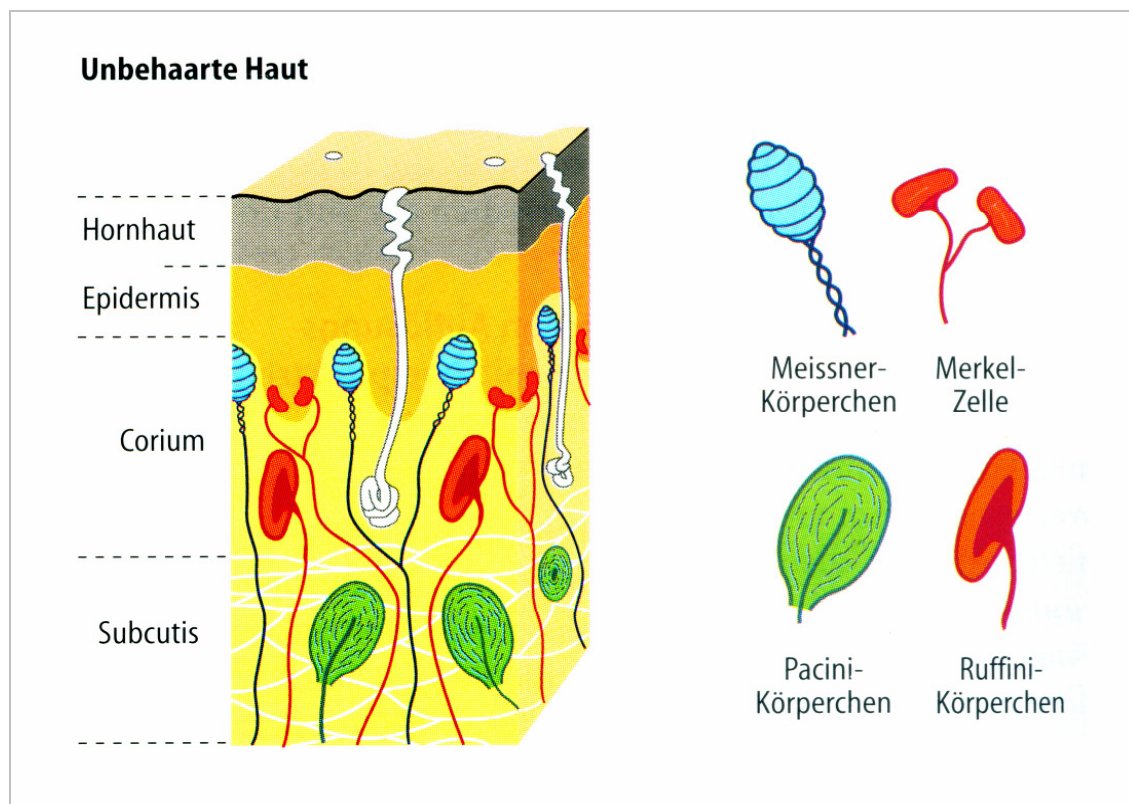


Abb. 1: Niederschwellige Mechanosensoren der unbehauerten Haut

Lokalisation und Histologie der verschiedenen Sensortypen (nach Schmidt und Thews 2005).

Für das feine räumliche Auflösungsvermögen unserer Fingerspitzen sind insbesondere die RA-Rezeptoren von Bedeutung. Sie weisen kleine, scharf begrenzte rezeptive Felder auf und ihre Afferenzen sind in besonders hoher Dichte an den Fingerspitzen zu finden (Shepherd 1993). RA-Rezeptoren sind unmittelbar an der Kodierung der räumlichen Information in den afferenten Nervenfasern beteiligt. Im Gegensatz dazu können die PC-Rezeptoren keine Details räumlicher Informationen verschlüsseln können. Dies ist nicht nur in ihren großen rezeptiven Feldern begründet, sondern auch in den zu geringen Innervationsdichten ihrer Afferenzen. Insbesondere die PC-Rezeptoren lösen vielmehr zentralnervöse Hemmvorgänge aus und verändern so die Übertragungsempfindlichkeit des Sinneskanals im ZNS (Zimmermann 2005).

Allgemein lässt sich sagen, dass für die Empfindung von komplexen Reizen wie dem Tastvorgang das Zusammenspiel von SA-, RA- und PC-Sensoren erforderlich ist. Um Tastereignisse wahrzunehmen, werden im ZNS alle Entladungen dieser Sensoren ständig ausgewertet.

2.1.2 Die somatosensible Informationsverarbeitung

2.1.2.1 Die Informationsverarbeitung auf Rezeptorebene

Die Spezifität der Informationsverarbeitung ist bereits an den Mechanorezeptoren erkennbar. Sie wird durch den Aufbau der Rezeptorzelle, der sie umgebenden akzessorischen Strukturen und insbesondere durch die molekularen Eigenschaften des Transduktionsprozesses bedingt (Shepherd 1993). Im Folgenden wird näher auf den Ablauf der Transduktion eingegangen.

Die Transduktion findet in den peripheren Axon- oder Dendritenendigungen afferenter Nervenfasern statt. Ein Rezeptor ist definiert als Zellmembranabschnitt eines sensorischen Neurons, der für die Aufnahme von Reizen und deren Transduktion in nervöse Erregung spezialisiert ist (Handwerker 2005).

Auf bestimmte Reize reagieren Sensoren innerhalb ihres Arbeitsbereichs besonders empfindlich. Der adäquate Reiz ist derjenige, welcher die geringste Energie benötigt, um das betreffende Sinnesorgan zu erregen (Alzheimer 2005). Diese Spezifität der Rezeptoren für bestimmte Reize bildet die Grundlage für den wichtigsten Mechanismus zur Kodierung der Reizmodalität der *labeled line* Kodierung (Martin 1991). Dabei ist die

Sinnesempfindung unabhängig von der Art der Reizung. Entscheidend ist der Sinneskanal, welcher die Reizinformation kodiert (Mausfeld 2001).

Wenn die Reize auf die Rezeptoren treffen, lösen sie ein Sensorpotential aus. Dieses Sensorpotential entsteht durch die Öffnung von dehnungsabhängigen Ionenkanälen. Bei den meisten Sensoren handelt es sich dabei um nichtselektive Kationenkanäle (Martin 1991). Durch deren Öffnung steigt die elektrische Leitfähigkeit der Zellmembran, und daraufhin ändert sich das Membranpotential der Zelle. Die Amplitude des entstehenden Sensorpotentials ist proportional zum Logarithmus der Reizintensität (Reichert 2000). Die Sensorpotentiale stellen graduierte Reizantworten dar, die sich räumlich und zeitlich aufsummieren können. Sie breiten sich entlang der Rezeptormembran elektrotonisch aus. Erreicht das Sensorpotential den ersten Ranvier-Schnürring der afferenten Nervenfasern, wird es, bei Überschreitung eines spezifischen Schwellenwertes, in eine Frequenz und eine definierte Anzahl von Aktionspotentialen umkodiert [siehe Abb. 2, (Bailey et al. 1998)]. Dieser zweite Schritt der Reizverarbeitung wird als Transformation bezeichnet.

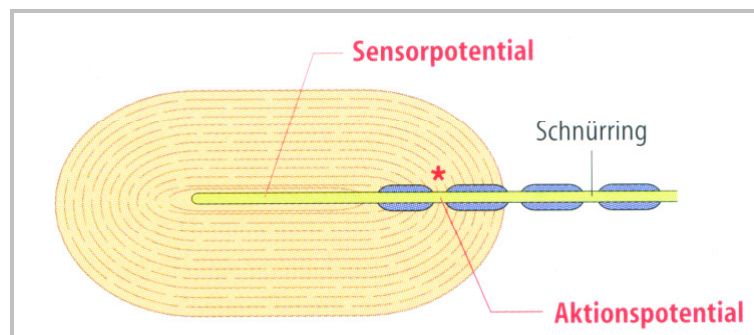


Abb. 2: Sensorpotential

Vater-Pacini-Körperchen: Der Stern markiert den Ort der Entstehung des Aktionspotentials (nach Schmidt und Thews 2005).

Die Aktionspotentiale folgen dem Alles-oder-Nichts-Gesetz. Einmal ausgelöst laufen sie nach einem bestimmten Programm ab (Greger 2000). Die Impulsfrequenzen der Aktionspotentiale folgen dabei kontinuierlich der Amplitude der Sensorpotentiale. Die Ausbreitung der Aktionspotentiale erfolgt saltatorisch entlang der myelinisierten Nervenfasern bis an die präsynaptischen Endigungen der Rezeptorzelle im ZNS. Dort beeinflussen sie die Transmitterfreisetzung (Reichert 2000). Im Gegensatz zu den Sensorpotentialen können sie entlang der Nervenfasern regeneriert werden. Dies

ermöglicht den verlustfreien Transport von Informationen über weite Strecken bis zum Gehirn (Speckmann und Swandulla 2005).

Für die bewusste Wahrnehmung von Empfindungen wie z. B. Vibration oder Druck ist die unterschiedliche Adaptationsgeschwindigkeit der Sensoren bei konstanten Reizen entscheidend (Nicholls et al. 1995). Diese unterschiedlichen Adaptationsgeschwindigkeiten werden durch den Feinbau der den Rezeptor umgebenden Strukturen und durch den Transformationsprozess bestimmt (Shepherd 1993). Das Adaptationsprinzip ermöglicht die Entfernung von räumlich oder zeitlich konstanten Komponenten aus dem Signal. Das sensorische System kann somit seine Empfindlichkeit für Unterschiede in sensorischen Reizen über einen großen Bereich von Reizintensitäten so anpassen, dass seine hohe Diskriminationsfähigkeit bewahrt wird. Dies bedeutet zwar den Verlust von Informationen über die absolute Reizintensität, welche aber in der Regel biologisch nicht relevant ist (Mausfeld 2001).

2.1.2.2 Funktionell-anatomischer Aufbau des somatosensorischen Systems

Die von den Rezeptorneuronen übermittelten Informationen werden im ZNS in zwei getrennten Systemen verarbeitet und zum parietalen Kortex weitergeleitet. Das Vorderstrangsystem leitet Informationen der Nozizeption und Thermozeption. Diese Leitungsqualitäten werden auch als protopathische Sensibilität zusammengefasst. Die Übertragung der Informationen der Nozizeption und Thermozeption erfordert eine weniger schnelle Übermittlung und eine weniger genaue Diskriminierung. Das Hinterstrangsystem vermittelt die epikritische Sensibilität, d. h. feine Tastempfindungen und bewusste Wahrnehmungen aus dem Bewegungsapparat (Propriozeption), die vor allem für diskriminative Wahrnehmungen benötigt werden (Trepel 2004). Diese Informationen bedürfen einer schnellen, zeitlichen, örtlichen und hinsichtlich der Intensität präzisen Übermittlung. Das Hinterstrangsystem ist beim Menschen besonders gut entwickelt und stellt die zentralnervöse Basis für den Tastsinn und die Tiefensensibilität dar (Birbaumer und Schmidt 2006). Ein besonders Merkmal ist die ausgeprägte Somatotopie des Hinterstrangsystems (Zimmermann 2005).

2.1.2.3 Das Hinterstrangsystem

Die afferenten Nervenfasern der Mechanosensoren sind funktionell mit dem Hinterstrang- oder Lemniscussystem assoziiert. Bei dem in dieser Arbeit stimulierten Nervengewebe handelt es sich hauptsächlich um dicke, myelinisierte Fasern der Gruppe A α und A β nach Erlanger und Gasser, entsprechend der Afferenzen aus den Mechanosensoren der Haut, Sehnen, Muskeln und Gelenke sowie den Muskelspindeln und Sehnenorganen (Matthews 2001). Die Neurone des Hinterstrangsystems sind im Gegensatz zu den multirezeptiven Neuronen des Vorderseitenstrangsystems modalitätsspezifisch und werden selektiv nur von einer einzelnen Gruppe von Mechanorezeptoren erregt (Fruhstorfer 2000).

Die markhaltigen Axone der Mechanorezeptoren treten über die Hinterwurzeln in den ipsilateralen Hinterstrang des Rückenmarks ein und verlaufen ungekreuzt in somatotopischer Anordnung nach kranial. Ab dem oberen Thorakalmark schließen sich die Fasern der oberen Extremität als Fasciculus cuneatus, dem bis dahin nur aus dem Fasciculus gracilis bestehenden Hinterstrang, von lateral her an. Die Verschaltung auf das zweite Neuron erfolgt erst in der Medulla oblongata in dem Nucleus gracilis und Nucleus cuneatus. Die Axone dieser medullären Neurone kreuzen dort auf die kontralaterale Seite des Körpers und ziehen als Lemniscus medialis weiter zum Nucleus ventralis posterior des Thalamus. Dort enden sie wie die Fasern der protopathischen Sensibilität in somatotopischer Anordnung und werden auf ein drittes Neuron verschaltet (Trepel 2004).

Da im Thalamus die Kreuzung der Hinterstrangbahn abgeschlossen ist, werden die Impulse aus der rechten Körperhälfte im Wesentlichen durch die linken Thalamusneurone verarbeitet und umgekehrt. Diese Thalamusneurone senden afferente Fasern durch den hinteren Schenkel der Capsula interna zu dem primären somatosensorischen Kortex (SI), welcher in dem Gyrus postcentralis liegt, und zu dem sekundären somatosensorischen Kortex (SII), welcher an der Oberwand des Sulcus lateralis liegt. Der SI wird nach Brodmann in vier zytoarchitektonische Gebiete Area 1, 2, 3a und 3b eingeteilt (siehe Abb. 3). Jedes dieser Gebiete spielt eine unterschiedliche Rolle bei der somatosensiblen Informationsverarbeitung. In der Area 1 werden hauptsächlich Informationen aus den schnell adaptierenden Hautrezeptoren verarbeitet. Area 2 empfängt vor allem Informationen aus den propriozeptiven Afferenzen. Die Informationen aus den tiefen Muskeldehnungsrezeptoren werden in

der Area 3a verarbeitet. Die wichtigste Region zur Verarbeitung der taktilen Information ist die Area 3b. Diese erhält ihre Afferenzen aus den schnell und den langsam adaptierenden Hautrezeptoren (Kolb und Whishaw 1996). Der vorwiegende Teil der Fasern aus SI projiziert aus den Schichten 2 und 3 der Hirnrinde (siehe Abb. 4). Einige der Fasern ziehen zum SII und andere wiederum zum hinteren parietalen sensorischen Assoziationskortex (Area 5) und zum primären motorischen Kortex (Area 4).

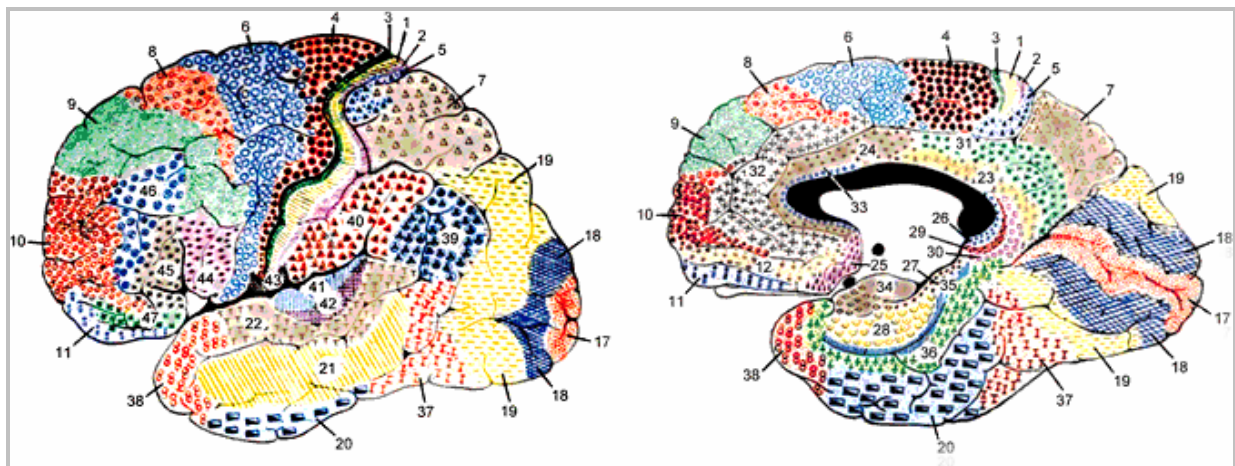


Abb. 3: Karte der zytoarchitektonischen Regionen des Neokortex nach Brodmann

Die Area 1, 2, 3 und 5 sind funktionelle Bestandteile des somatosensiblen Systems. **Links:** Ansicht von lateral. **Rechts:** Ansicht von medial (nach Brodmann 1909).

Die in SI befindlichen Neurone weisen eine spontane Aktivität auf. Sie werden durch Reize gehemmt oder erregt. Die Summe aller hemmenden und erregenden Einflüsse auf das kortikale Neuron ist das Ergebnis umfangreicher Verarbeitungsprozesse, an dem nicht nur die unmittelbar benachbarten Neurone der sechs kortikalen Schichten beteiligt sind, sondern auch die Afferenzen aus anderen kortikalen und subkortikalen Arealen (Trepel 2004.). Die Reizstärke wird nicht nur durch die Größe der aktivierten Zellpopulation, sondern auch durch die Entladungsfrequenz der Neurone repräsentiert. Die Neurone sind in Funktionseinheiten, welche als Neuronensäulen oder –kolumnen bezeichnet werden und senkrecht zur Kortexoberfläche stehen, angeordnet (siehe Abb. 4). Diese neuronalen Kolumnen sind wie die vorangegangenen Verarbeitungsstufen rezeptor- und ortspezifisch. Innerhalb einer Kolumne werden die Informationen eines Rezeptortyps aus einer Körperregion verarbeitet. Die jeweiligen Kolumnen eines Fingers liegen dabei direkt nebeneinander (Kandel et al. 1991). Indessen zeigte sich, dass benachbarte Finger einer Hand auch überlappende zentrale rezeptive Felder in SI aufweisen (Schweizer et al. 2000, Simões et al. 2001).

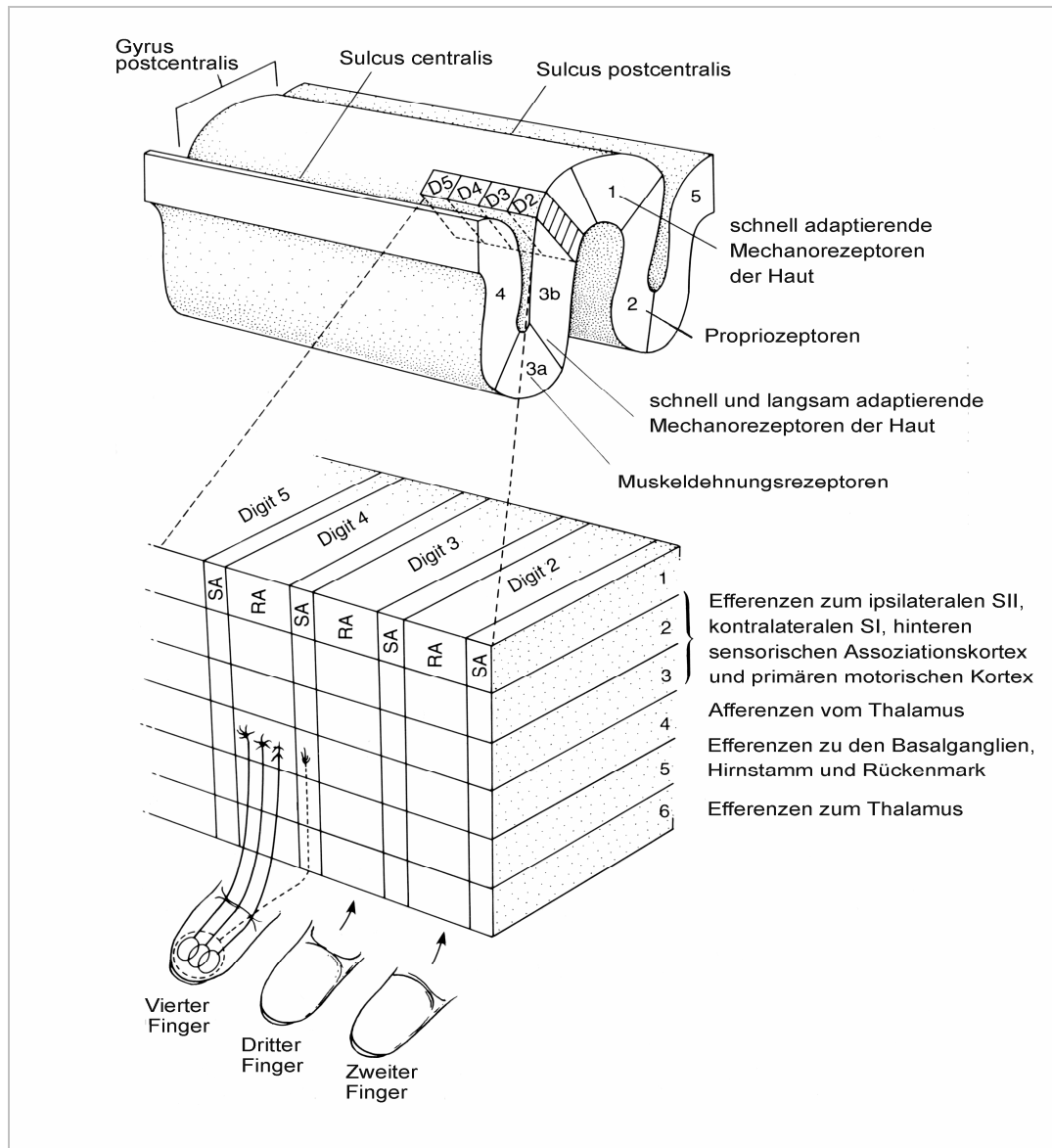


Abb. 4: Darstellung der Spalten des somatosensiblen Kortex

RA=schnell adaptierende Mechanorezeptoren, SA=langsam adaptierende Mechanorezeptoren (nach Kandel et al. 1991)

SI ist für die Kodierung von räumlichen Details wie dem Stimulustyp und der Stimuluslokalisation verantwortlich, während SII mit der Verarbeitung von zeitlichen Eigenschaften einer somatosensiblen Empfindung, der sensomotorischen Integration, der taktilen Aufmerksamkeit und dem taktilen Lernen assoziiert ist (Karhu und Tesche 1999, Mima et al. 1998). Der hintere sensorische Assoziationskortex kombiniert die Information aus den verschiedenen Körperregionen (Forss et al. 1995).

Die Region von SII ist wesentlich kleiner als die von SI, erhält aber im Gegensatz dazu thalamofugale Bahnen von beiden Körperhälften, so dass durch die Reizung einer

Körperseite auch die ipsilaterale neuronale Aktivität von SII gesteigert werden kann (Penfield und Rasmussen 1950).

Zwischen der Körperperipherie und SI der kontralateralen Hemisphäre besteht eine besonders ausgeprägte Somatotopie. Es handelt sich dabei um ein geometrisch verzerrtes Abbild der Körperoberfläche, das auch als so genannter Homunculus bekannt ist, und bei dem Mund- und Fingerregion im Gegensatz zu anderen Regionen des Körpers überproportional groß repräsentiert werden (siehe Abb. 5). Diese beiden Regionen zeichnen sich durch ein hohes räumliches Auflösungsvermögen aus, das unter anderem durch eine große Anzahl informationsverarbeitender zentraler Neurone pro Quadratmillimeter Sinnesfläche bedingt wird (Fitzpatrick 2004).

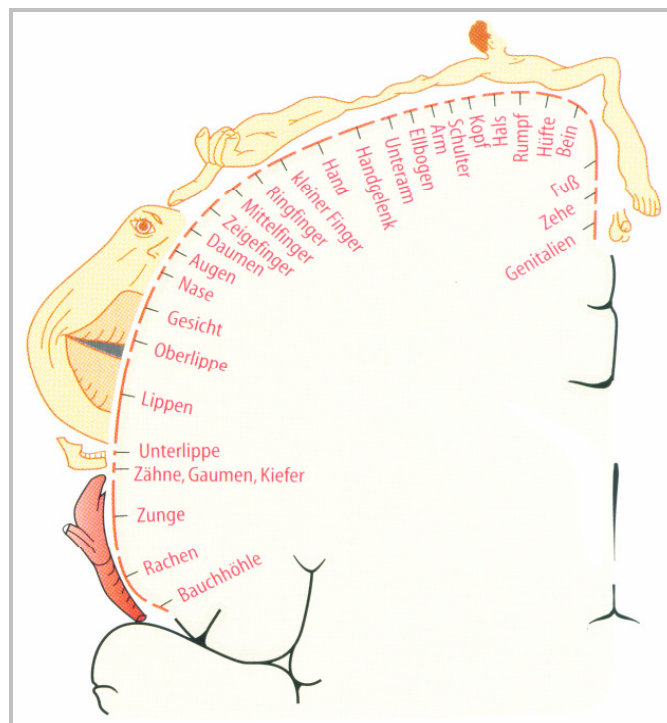


Abb. 5: Der somatosensorische Homunculus

Mit Darstellung der Projektionen der Körperoberfläche auf die Area 1 des Gyrus postcentralis des parietalen Kortex (nach Penfield und Rasmussen 1950).

Man vertritt heute die Meinung, dass es nicht nur einen topisch absolut fixen, sondern mehrere analog organisierte Homunculi gibt, die an ihre sensorischen Inputs gebunden sind. So enthält zum Beispiel jedes Gebiet innerhalb von SI (Area 1, 2 sowie 3a und 3b) mindestens eine vollständige Repräsentation des gesamten Körpers (Thompson 2001). Dabei erstrecken sich die Repräsentationen der verschiedenen Finger einer Hand über einen kortikalen Streifen von 15-20 mm Länge (Simões et al. 2001). Jedoch

stellt der Homunculus kein starres Gebilde dar. In Studien zur kortikalen Plastizität sensorischer Systeme zeigte sich, dass diese kortikalen Landkarten durch Erfahrung, Gebrauch und Nichtnutzung der Sinnesorgane einem Wandel unterliegen (Kaas 2002).

2.1.3 Die laterale Inhibition

Die Informationsverarbeitung in dem somatosensiblen Sinnessystem erfolgt auf verschiedenen Ebenen. Die Neurone sind untereinander nicht nur als Kette mit exzitatorischen Synapsen hintereinander geschaltet, sondern auch über Axonkollaterale mit parallel verlaufenden Neuronenketten verbunden. Diese neuronalen Netzwerke ermöglichen es, relevante Aspekte einer Information hervorzuheben und andere zu unterdrücken (Speckmann und Swandulla 2005). Die Rezeptoren übertragen die somatosensorischen Informationen über ihre Axone, die auch als primäre Afferenzen bezeichnet werden, an mehrere sekundäre Neurone im Rückenmark. Man unterscheidet periphere und zentrale rezeptive Felder. Das periphere rezeptive Feld einer afferenten Nervenfasern wird durch alle von ihr versorgten Sensoren gebildet (Birbaumer und Schmidt 2006). Die Anzahl der innervierten Sensoren ist unterschiedlich und hängt von Grad der Verzweigung der afferenten Nervenfasern ab (Handwerker 2005). Dabei enden mehr Axone im Zentrum eines primären rezeptiven Feldes als in der Peripherie (Guyton 1991). Die Größe des zentralen rezeptiven Feldes wird durch die Anzahl der afferenten Neurone bestimmt, welche ihre Information auf die nachfolgenden zentralen Neurone übertragen. Die zentralen rezeptiven Felder der Afferenzen können um ein Vielfaches größer sein als die peripheren Felder (Martin 1991). Ein sekundäres Neuron erhält über synaptische Kontakte Informationen von vielen verschiedenen primären Neuronen. Dieser Prozess wird als Konvergenz bezeichnet (Shepherd 1993). Im Gegensatz dazu wird der Prozess der Informationsverteilung von einem Neuron auf viele Neurone als Divergenz bezeichnet. Die resultierende Antwort des Neurons ist das Ergebnis der Summe aller Informationen, die es von konvergierenden Neuronen erhält. Diese Prinzipien liegen auch in höheren sensorischen Zentren vor.

Während der gesamten Informationsweiterleitung vom Sensor bis zum somatosensorischen Kortex findet an den Umschaltstationen nicht nur die Aktivierung

von Neuronen, sondern auch die Hemmung statt. Durch Hemmprozesse kann die Erregung begrenzt, verstärkt und der Funktion angepasst werden.

Das somatosensorische System bedient sich des neuronalen Mechanismus der lateralen Inhibition, um den Kontrast eines Reizes zu verschärfen (siehe Abb. 6). Das Prinzip der lateralen Inhibition beruht darauf, dass in der Regel das Zentrum eines zentralen rezeptiven Feldes und seine Umgebung gegensätzlich reagieren. Eine Aktivierung des Zentrums des rezeptiven Feldes geht mit einer Hemmung seiner Umgebung einher (Matthews 2001). Es entsteht ein Erregungsgradient innerhalb des rezeptiven Feldes, welcher durch die Verknüpfung der Neurone mit inhibitorischen Interneuronen noch verstärkt wird. Die Aktivität benachbarter Neurone wird begrenzt. Der Kontrast nimmt nach jeder Umschaltung auf das übergeordnete Projektionsneuron zu. Dieses resultiert in einem hohen taktilen Auflösungsvermögen (Birbaumer und Schmidt 2006, Klinke 2000). Der Mechanismus der lateralen Inhibition wird umso wichtiger, je weiter die Informationsweiterleitung voranschreitet, da mit weiterer Verschaltung auf das nächstübergeordnete Neuron auch die Größe des rezeptiven Feldes zunimmt.

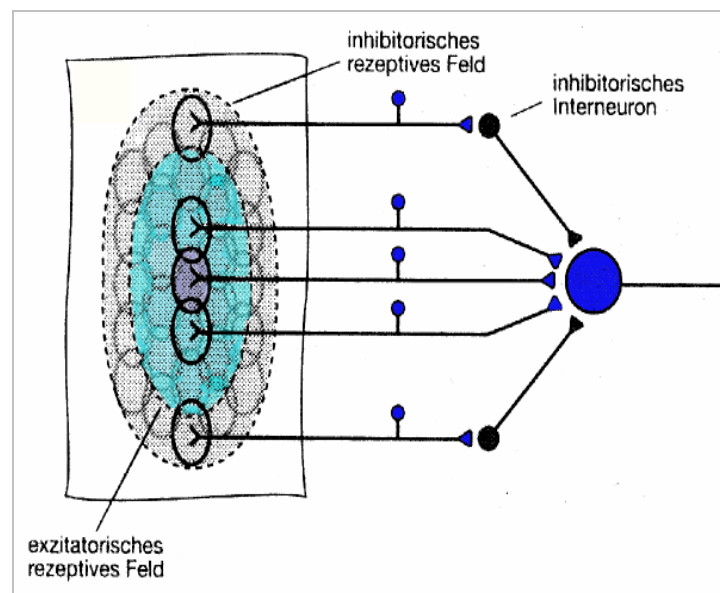


Abb. 6: Laterale Inhibition

Das sensorische Projektionsneuron wird vom Zentrum her maximal erregt. In der Umgebung bildet sich eine Hemmzone (nach Kandel et al. 1991)

Neben der lateralen Inhibition oder auch Feedback-Inhibition gibt es noch zwei weitere Inhibitionsarten im somatosensiblen System, die ebenfalls durch inhibitorische

Interneurone vermittelt werden, die Feedforward-Inhibition und die distale Inhibition. Die Feedforward-Inhibition führt zu einer Aktivierung hemmender Interneurone durch Afferenzen der nächstniedrigeren Schaltstation. Somit wird sichergestellt, dass nur eine von zwei konkurrierenden Antworten weitergeleitet wird. Über die distale Inhibition können Nervenzellen höherer Zentren, wie z. B. der Hirnstamm oder der motorische Kortex, die Größe der rezeptiven Felder modulieren und die Empfindlichkeit des somatosensorischen Systems an wechselnde Aufgaben anpassen (Kandel et al. 1991).

2.1.4 Neurotransmitter

2.1.4.1 Inhibitorische Neurotransmitter

Viele inhibitorische Interneurone verwenden GABA (γ -Aminobuttersäure) als Transmitter (Stepherd 1990). GABA kann über mindestens zwei verschiedene Mechanismen zur Ausbildung eines inhibitorischen postsynaptischen Potentials (IPSP) führen. Zum einem wird durch die Bindung von GABA an den GABA_A-Rezeptor direkt ein Cl⁻-Kanal geöffnet, und damit wird eine Hyperpolarisation der postsynaptischen Membran ausgelöst. Im Gegensatz dazu, führen die G-Protein-gekoppelten GABA_B-Rezeptoren zu einer erhöhten Öffnungswahrscheinlichkeit für K⁺-Kanäle und zu einer Blockade von Ca⁺-Kanälen. Insbesondere unterliegt die Freisetzung von GABA der Kontrolle von präsynaptischen GABA_B-Rezeptoren. Durch die Wiederaufnahme an GABA aus dem synaptischen Spalt in das terminale Nervenende oder die Neuroglia wird die Wirkung des Neurotransmitters beendet.

Ein weiterer bedeutender, inhibitorischer Neurotransmitter des ZNS ist das Glycin. Im Gegensatz zu GABA scheint Glycin vorwiegend für spezifische inhibitorische Aufgaben eingesetzt zu werden. Glycin ist der dominierende inhibitorische Transmitter der postsynaptischen Hemmung in Rückenmark und Medulla oblongata. Das IPSP wird durch Öffnung eines Cl⁻-Kanals ausgelöst (Birbaumer und Schmidt 2006, Kandel et al. 1991).

2.1.4.2 Exzitatorische Neurotransmitter

Der am weitesten im ZNS verbreitete exzitatorische Transmitter ist das Glutamat, insbesondere im Telenzephalon und Hippocampus befinden sich viele Synapsen, die Glutamat verwenden (Klinke 2000). Glutamat wird in Abhängigkeit von Ca^{2+} aus der präsynaptischen Membran freigesetzt. In neueren Studien zeigte sich, dass Astrozyten ebenfalls Glutamat freisetzen können und aktiv an der glutaminergen Übertragung beteiligt sind (Segovia et al. 2001). Die Wirkung von Glutamat wird durch inotrope und metabotrope Rezeptoren vermittelt. Inotrope Rezeptoren werden anhand ihrer pharmakologischen und elektrophysiologischen Eigenschaften eingeteilt in: N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren, α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isooxazol-4-propionsäure (AMPA)-Rezeptoren und Kainate-Rezeptoren. NMDA-Rezeptoren verändern spannungsabhängig die Leitfähigkeit ihres Kanals für Ca^{2+} und Na^{+} . Sie werden von Mg^{2+} kompetitiv blockiert. Erst die Vordepolarisation der postsynaptischen Membran durch einen AMPA-Rezeptor führt dazu, dass Mg^{2+} von dem NMDA-Rezeptor diffundiert und das Glutamat wirksam werden kann. NMDA-Rezeptoren sollen vor allem für Lern- und Erinnerungsprozesse bedeutsam sein (Segovia et al. 2001). AMPA-Rezeptoren, deren Lokalisationen den NMDA-Rezeptoren entsprechen, vermitteln über Erhöhung der Leitfähigkeit für Na^{+} vorwiegend die schnelle exzitatorische Transmission. Die Rolle der Kainate-Rezeptoren ist noch nicht geklärt, aber sie scheinen ebenfalls an der schnellen exzitatorischen Transmission beteiligt zu sein (Segovia et al. 2001). Die metabotropen Rezeptoren üben ihre Wirkung G-Proteingekoppelt aus. Dabei existieren mindestens acht verschiedene Typen. Die Wirkung von Glutamat wird durch die Wiederaufnahme in die präsynaptische Nervenendigung und die Astrozyten beendet (Klinke 2000).

2.2 Effekte des Alterns auf die Tastempfindung

Somatosensorische Systeme und deren intranervale Verarbeitungsprozesse verändern sich während der Reifung und Vergreisung des ZNS. Einige Studien lassen vermuten, dass die Alterung beginnt, nachdem die Reifung beendet ist (Ge et al. 2002, Onofrij et al. 2001). Hierbei wird das Altern als unabhängig von neurologischen Pathologien oder dem Verlust von Neuronen als eine Beeinträchtigung des Leistungsniveaus definiert.

Die interindividuelle Variabilität der auftretenden altersbedingten Effekte ist erheblich (Uylings und de Brabander 2002). Dies erschwert eine allgemeine Definition des zeitlichen Beginns des Alterns. Der altersbedingte Rückgang der sensorischen Fähigkeiten wie dem Hören, Schmecken, Riechen oder Sehen wurde mehrfach beschrieben (Lord und George 2003, Wickremaratchi und Llewelyn 2006). Inwiefern sich der Tastsinn mit fortschreitendem Alter verändert, soll im Folgenden erläutert werden.

2.2.1.1 Das zentrale Nervensystem

Der Alterungsprozess beeinflusst unser Gehirn auf vielfältige Weise. Insbesondere zeigen sich altersbedingte Veränderungen in der Morphologie, der Vaskularisation und der Kognition des ZNS. Mit fortschreitendem Alter zeigte sich außerdem ein Verlust von Neuronen im Neokortex (Pakkenberg und Gundersen 1997) und Hippocampus (Simić et al. 1997), eine erhöhte Tendenz zur Akkumulation von Lipofuscin (Terman und Brunk 1998) und sensilen Plaques (Anderton 2002), eine Rarefizierung der cerebralen Vaskularisation (Riddle et al. 2003) sowie eine Veränderung der verschiedenen Transmitterkonzentrationen (Wickremaratchi und Llewelyn 2006). Einige dieser Effekte betreffen das Gehirn als Ganzes, aber der überwiegende Teil ist auf spezifische Regionen und Laminae des Kortex begrenzt (Uylings und de Brabander 2002).

In postmortalen Untersuchungen und MRT-Studien zeigte sich ein Beginn der Verminderung des Gehirnvolumens bereits nach dem 40. Lebensjahr (Peters 2006, Raz et al 2004) und eine damit einhergehende Vergrößerung der ventrikulären Volumina (Kaye et al 1992). Bemerkenswerterweise verhalten sich die Volumina der weißen und der grauen Substanz mit fortschreitendem Alter unterschiedlich. Während das Volumen der weißen Substanz bis zum 40. Lebensjahr geringfügig ansteigt und danach erst abfällt, vermindert sich die graue Substanz bereits ab dem 20. Lebensjahr linear. Dieses unterschiedliche Verhalten der grauen und der weißen Substanz könnte erklären, warum das cerebrale Volumen bis zum 40.-50. Lebensjahr relativ stabil bleibt, obwohl der Volumenverlust der grauen Substanz weitaus früher beginnt (Ge et al. 2002).

Die Ursachen der Gehirnatrophie sind nicht vollständig geklärt. Es besteht eine kontroverse Diskussion darüber, ob ein Verlust von Neuronen (Pakkenberg und Gundersen 1997, Peters et al. 2006) oder die Schrumpfung von Neuronen (Anderton 2002) die Volumenreduktion des Gehirns bedingt. Dabei verliert nicht nur die graue Substanz, sondern auch die weiße Substanz an Volumen. Generell scheint während des Alterns die Menge des Myelins abzunehmen, wobei Regionen wie der Lobus frontalis, die bei der Maturation des Gehirns zuletzt myelinisiert werden, am stärksten betroffen sind (Artero et al. 2004, Peters 2006).

Des Weiteren werden mit zunehmendem Alter Veränderungen in der Mikrostruktur der weißen Substanz deutlich (Ge et al. 2002, Raz und Rodrigue 2006). Insbesondere zeigten sich in MRT-Studien hyperintense Einschlüsse in der weißen Substanz bei asymptomatischen älteren Erwachsenen. Diese hyperintensiven Einschlüsse können Ausdruck vielfältiger neuropathologische Korrelate, wie z. B. einer Gliosis oder einer Atrophie des Neuropils, sein (Raz und Rodrigue 2006).

Histologische Untersuchungen ergaben altersbedingte Veränderungen in der Ausdehnung der Dendritenbäume [siehe Abb. 7, (Coleman und Flood 1987)], der Anzahl der *Spikes* und synaptischen Kontakte der Dendriten (Barnes 2003, Uylings und de Brabander 2002).

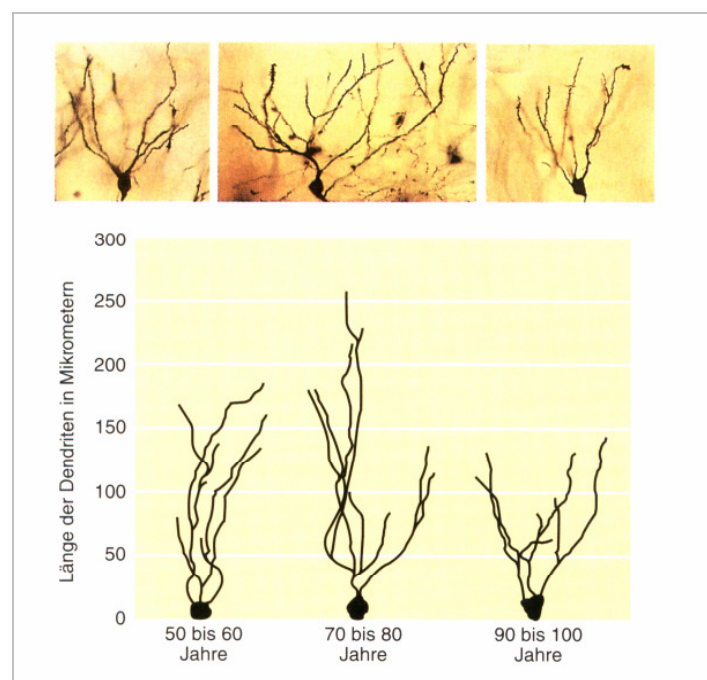


Abb. 7: Die mittlere Länge der Dendritenbäume bei gesunden Menschen

Dargestellt sind Neurone des humanen Hippocampus. Dabei zeigt die durchschnittliche Länge der Dendriten zwischen dem 70.-80. Lebensjahr ein Maximum (nach Selkoe 1994).

Die Neurotransmitter betreffend zeigte sich eine Beeinträchtigung der GABAergen Inhibition innerhalb des zentralen auditorischen Systems (Caspary et al. 1995, Ling et al. 2005) und des Hippocampus (Post-Munson et al. 1994). Ferner ist auch die über Glycerin vermittelte Inhibition im Alter vermindert (Caspary et al. 2005). Im Gegensatz dazu gibt es Belege für eine altersabhängige Zunahme der glutaminergen Exzitation im Neokortex (Palmer et al. 1993, Saransaari und Oja 1995, Segovia et al. 2001, Wenk et al. 1989).

Weiterhin zeigte sich eine altersabhängige Größenzunahme der exzitatorischen rezeptiven Felder der Pyramidenzellen des primären somatosensiblen Kortex von Ratten (Reinke und Dinse 1996). Dykes et al. (1984) belegten am Kortex der Katze, dass zumindest die Vergrößerung der rezeptiven Felder der RA-Rezeptoren in SI das Ergebnis einer Reduktion der GABAergen (lateralen) Inhibition ist.

Insbesondere scheint die altersbedingte Verschlechterung des räumlichen Auflösungsvermögens beim Menschen (Sathian et al. 1997) zumindest teilweise das Resultat einer Vergrößerung der zentralen exzitatorischen rezeptiven Felder (Reinke und Dinse 1996) und einer reduzierten lateralen Inhibition zu sein (Dykes et al. 1984).

2.2.1.2 Das periphere Nervensystem

Mit fortschreitendem Alter verändert sich auch das periphere Nervensystem (PNS). Es erfolgt eine Verminderung in der Anzahl der unmyelinisierten und myelinisierten Nervenfasern, welche zu einem Rückgang der Dichte der Nervenfasern im Endometrium führt (Ceballos et al. 1999). Die verbliebenen myelinisierten Fasern zeigen eine segmentale Demyelinisierung, die zu einer Reorganisation der spannungsabhängigen Natriumkanäle in der Axonmembran führt (Adinolfi et al. 1991), sowie eine teilweise Remyelinisierung von Axonen (Grover-Johnson und Spencer 1981). Dabei zeigen sich in morphologischen Studien verschiedene Abnormalitäten im Hinblick auf die Kapazität der axonalen Regeneration und Reinnervation (Verdú et al. 2000).

Weiterhin wird die Form der myelinisierten Fasern im Alter zunehmend unsymmetrisch (Ceballos et al. 1999). Auch die Myelinscheiden sind von altersabhängigen Veränderungen betroffen. Sie nehmen in der Dicke ab und zeigen aufgrund einer herabgesetzten Expression der Hauptproteine des Myelins [P0, PMP22, MBP, (Verdú

et al. 2000)] strukturelle Abnormalitäten wie z. B. die Trennung von Lamellen und Inzisuren (Knox et al. 1989). Ein weiterer häufiger Befund im Alter ist die Atrophie von Axonen (Verdú et al. 2000) infolge einer verminderten Versorgung mit Nährstoffen (Kihara et al. 1991).

Mit diesen histologischen Befunden korreliert die altersbedingte Verlangsamung der motorischen und sensiblen Nervenleitgeschwindigkeit (Ludin 1993, Rivner et al. 2001). Indessen bestehen Diskrepanzen zwischen den verschiedenen Studien über die Abnahmerate der Nervenleitgeschwindigkeit (Verdú et al. 2000).

2.2.1.3 Taktile Schwellen im Alter

In vorangehenden Studien konnte gezeigt werden, dass die Sensibilität für taktile Stimuli bei älteren gesunden Menschen im Vergleich zu jungen Menschen signifikant erniedrigt ist (Kenshalo 1986). Das Ansteigen der absoluten taktilen Schwellen im Alter könnte auf den altersbedingten Verlust und die morphologischen Veränderungen der Meissner- und Vater-Pacini-Körperchen (Lord und George 2003) sowie den progressiven Verlust von kutanen afferenten Axonen zurückzuführen sein.

Ferner verschlechtert sich mit dem Alter die Genauigkeit des räumlichen Auflösungsvermögens der Fingerspitzen gemessen anhand der Zweipunktschwelle (Stevens 1992). Die Zweipunktschwelle gibt dabei den kleinsten noch wahrnehmbaren Abstand von zwei gleichzeitig angebotenen, räumlich getrennten, punktförmigen Berührungen an.

Andere Tests zur Untersuchung des räumlichen Auflösungsvermögens, wie z. B. das Ermitteln der taktilen Schwelle zur Unterscheidung der Orientierung von Gittern oder die Fähigkeit zur Diskriminierung von Lücken variabler Weite zwischen zwei verbundenen Punkten, ergeben ebenfalls schlechtere Ergebnisse bei älteren Probanden (Sathian et al. 1997, Stevens et al. 2003, Tremblay et al. 2003). Die taktile Schwelle zur Unterscheidung von räumlichen Details steigt zwischen dem 20. und dem 80. Lebensjahr jährlich um ca. 1 % an (Wickremaratchi und Llewelyn 2006). Stevens et al. (2003) beobachteten, dass die taktile Schwelle der Finger zur Erkennung von räumlichen Details bei älteren Probanden (>65Jahre) im Vergleich zu den jungen Probanden (18-25 Jahre) durchschnittlich um 80 % höher liegt. Im Gegensatz dazu ist die taktile Schwelle von älteren Probanden am Unterarm nur um 22 % erhöht. Dies

unterstützt die Hypothese, dass das Alter einen größeren Effekt auf das räumliche Auflösungsvermögen der Extremitäten im Vergleich zu den proximalen Körperregionen ausübt (Stevens et al. 2003).

Inwieweit die altersbedingten Veränderungen der Haut selber die Tastempfindung beeinflussen, ist nicht vollständig geklärt. In einer Studie von Lévêque et al. (2003) zeigte sich, dass eine Dehydratation der Haut zu einer Verschlechterung des räumlichen Auflösungsvermögens führt, wobei sich insbesondere die Transduktionseigenschaften der Mechanorezeptoren verändert.

2.3 Magnetoencephalographie

Die Magnetoencephalographie (MEG) ist eine moderne noninvasive Forschungsmethode. Sie liefert Informationen über die kortikale Hirnaktivität mit einer räumlichen und zeitlichen Auflösung im Millimeter- bzw. Millisekundenbereich. Mit Hilfe hochsensibler Detektoren kann ein funktionelles Abbild evozierter Hirnaktivität als Ausdruck einer Änderung der Magnetfeldstärke in Echtzeit gewonnen werden. Die räumlich-zeitliche Zuordnung zu der individuellen anatomischen Struktur gelingt durch Kombination der Daten des MEGs und der Kernspintomographie zum *Magnetic Source Imaging* [MSI, (Nowak und Andrä 1998)]. Die Messung magnetischer Felder bietet viele Vorteile gegenüber der konventionellen Elektroencephalographie (EEG). Während das EEG Potentialdifferenzen misst, ermittelt das MEG absolute Werte (Lehmann 2004). Die Magnetfeldmessung erfolgt ohne jeden Hautkontakt. Probleme wie Elektrodenübergangswiderstände und Elektrodendrift durch Transpiration entfallen daher. Die Messung erfolgt referenzlos. Die Messfehler, die beim EEG durch Potentialschwankungen in den Referenzelektroden entstehen, werden umgangen (Kischka et al. 1997). Geschlossene Strompfade, so genannte stumme Quellen, sind nur durch Messung der Magnetfelder darstellbar (Kischka et al. 1997). Mit Hilfe des MEGs ist eine genauere Lokalisation von Quellen neuronaler Aktivität möglich als mit dem EEG, da sich die magnetischen Felder weitgehend unbeeinflusst im menschlichen Gewebe ausbreiten können. Die zeitliche Auflösung beider Methoden ist gleich. Die Hauptnachteile der MEG-Messung sind deren hoher technischer und finanzieller Aufwand.

Zum besseren Verständnis und zur Interpretation der Ergebnisse dieser Studie sollen im Folgenden einige Grundlagen der Magnetoencephalographie erläutert werden.

2.3.1 Neurophysiologische Grundlagen

Die Grundlage für die Generierung von Magnetfeldern im Kortex bilden elektrische Ströme, welche aus Ionenverschiebungen resultieren. Jeder Stromfluss wird durch ein senkrecht und zirkulär zur Stromrichtung orientiertes Magnetfeld begleitet (Orrison et al. 1995). Den durch somatosensible Stimulation hervorgerufenen Erregungszustand eines Kortexareals begleiten ebenfalls Ströme, die aus Ionenbewegungen im neuronalen Gewebe resultieren. Der menschliche Kortex besteht im wesentlichen aus Gliazellen und Neuronen, die letztgenannten stellen die Informationsverarbeitungseinheiten des Kortex dar und sind elektrisch aktiv (Pizzella et al. 2001). Mehr als zwei Drittel der Neuronen sind große Pyramidenzellen. Sie sind säulenartig parallel zueinander angeordnet und stehen senkrecht zur Kortexoberfläche. Die Dendriten der Pyramidenzellen liegen in den Schichten I und II des Kortex (siehe in der Abb. 4). Die Zellkörper befinden sich in den kortikalen Schichten III, IV und V. Die exzitatorischen thalamokortikalen Afferenzen enden vorwiegend an den Spikes der Dendriten, wohingegen die inhibitorischen Synapsen eher am Soma und den Axonhügeln der Neurone lokalisiert sind (Wikström 1999).

Grundsätzlich treten bei der synaptischen Erregung einer Pyramidenzelle drei Arten von Ionenströmen auf. Es handelt sich dabei um intrazelluläre, extrazelluläre und transmembranale Ströme. Nahe der Einzelzelle entsteht deshalb ein Magnetfeld. Jedoch schon bei Ableitung in einer Entfernung von einigen Dendritenlängen resultiert eine dipolare Feldstruktur. Allerdings tragen nicht alle Ströme, die bei der Erregung einer Pyramidenzelle auftreten, zu einem äußerlich messbaren Magnetfeld bei. Zu den intrazellulären Strömen rechnet man die Ströme, die bei der Fortleitung von Aktionspotentialen entstehen und die postsynaptischen Ströme. Die Aktionspotentiale selbst tragen kaum zu den außerhalb des Schädels ableitbaren magnetischen Signalen bei, da der Depolarisation sofort eine Repolarisation mit entgegengesetzter Richtung der Magnetfeldkomponente folgt und diese kompensiert (Nowak und Andrä 1998, Orrison et al. 1995). Bedeutend sind hingegen die von den Aktionspotentialen an den Dendriten der Pyramidenzellen durch die Freisetzung von exzitatorischen

Transmittern ausgelösten EPSP. EPSP resultieren in einer erhöhten Leitfähigkeit der postsynaptischen Membran für positive Ionen. Dadurch können positive Ladungen in das Zellinnere einströmen, und die Membran wird depolarisiert. In Folge dessen entsteht in dem Extrazellularraum, der den Dendriten umgibt, ein Defizit an positiver Ladung. Dieses wird als Stromsenke bezeichnet. Intrazellulär fließt der Strom von den apikalen Dendriten zum Zellsoma parallel zum Zellkörper. Die Summe der intrazellulären Ströme repräsentiert den Primärstrom. Im Soma sammelt sich nun positive Ladung an und wird durch positive Ionen aus der Zelle transportiert. Ein extrazellulärer Strom (Sekundärstrom oder Volumenstrom) fließt nun vom Zellsoma bis zu dem Ort der Depolarisation an den apikalen Dendriten. Diese extrazellulären Volumenströme sind von der Leitfähigkeit und der Form des umgebenden Volumenleiters abhängig. Ein solcher Vorgang kann bis zu 100 ms dauern (Birbaumer und Schmidt 2006). Inhibitorische postsynaptische Potentiale (IPSP) werden hauptsächlich durch die Bindung von GABA an postsynaptische Rezeptoren hervorgerufen. Dies führt zur Öffnung von Chloridkanälen und in Folge dessen zu einer relativen Negativierung der Membran und damit zu einer Vergrößerung des Ruhemembranpotentials des Neurons. In jedem Neuron summieren sich die Effekte der EPSP und der IPSP. Die transmembranalen Ströme entstehen während der Ausbreitung der postsynaptischen Potentiale entlang der Membran der Nervenzelle. Ihr Betrag zu dem äußerlich messbaren Magnetfeld ist gering, da die Ströme radialsymmetrisch um die Nervenzelle auftreten und sich die Komponenten des Magnetfeldes aufgrund ihrer entgegengesetzten Richtung weitgehend selbst auslöschen (Orrison et al. 1995).

Ein mathematisches Modell, das verwendet wird um bioelektrische Ströme zu beschreiben, ist der Stromdipol. Ein Stromdipol \mathbf{Q} ist ein kurzes Segment eines Stromes \mathbf{I} und einer Länge \mathbf{L} . Die Stärke des Dipols oder des Dipolmoments ist definiert als $Q = IL$ [A m] (Pizzella und Romani 1990). Dieses Stromdipolmodell repräsentiert die bioelektrischen Ströme eines postsynaptischen Potentials. Mehrere postsynaptische Potentiale können als Equivalent Current Dipol (ECD) einer Integralsumme der Stromdipole dargestellt werden (Pizzella et al. 2001).

Die entstehenden Magnetfelder einer einzelnen Pyramidenzelle sind sehr klein und äußerlich nicht messbar. Jedoch sind die Pyramidenzellen als *open-field-Zellen* angeordnet, so dass sich die magnetischen Felder, welche durch einzelne, parallel angeordnete Dendriten verursacht wurden, aufsummieren können [siehe Abb. 8,

(Orrison et al. 1995, Stöhr et al. 1996)]. Es bedarf mehrerer synchron aktiver neuronaler Module (ca. 10^5 Pyramidenzellen), um ein extrakraniell messbares Magnetfeld zu erhalten.

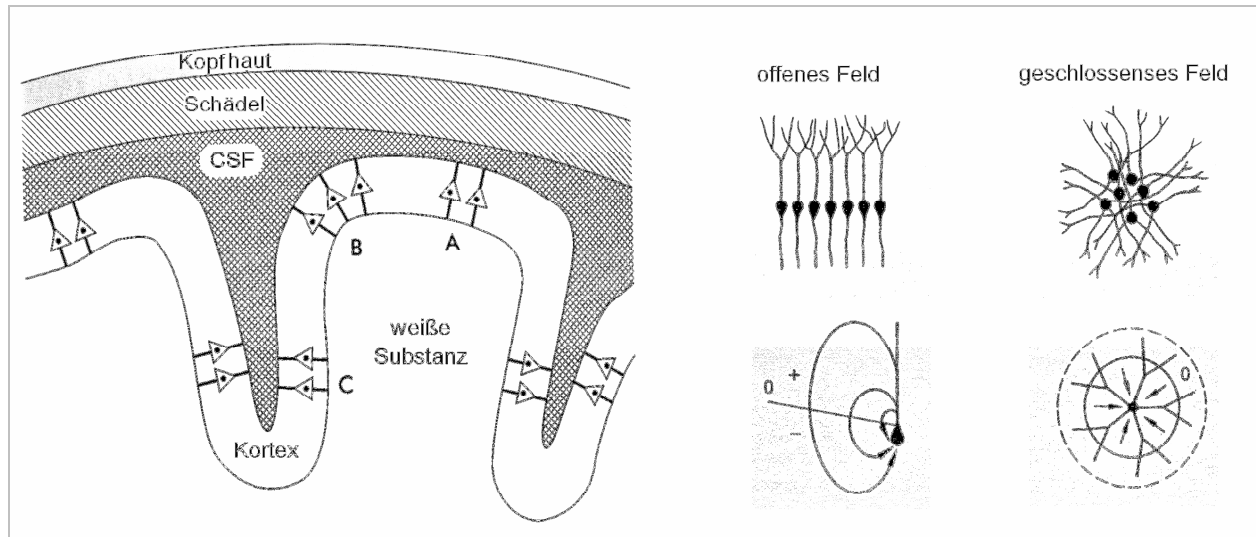


Abb. 8: Pyramidenzellen und deren Anordnung im Kortex

Links: Senkrecht zur kugelförmigen Kopfoberfläche orientierte Zellen tragen nicht zum extrakraniell messbaren Magnetfeld bei (A). Dagegen produzieren die Zellen mit einer Ausrichtung parallel zur Schädeloberfläche messbare Magnetfelder (C). Sind die Zellen wie in B angeordnet, haben sie radiale und tangentiale Stromkomponenten (nach Orrison et al. 1995).

Rechts: Schematische Darstellung der Entstehung offener und elektrischer Felder (nach Stöhr et al. 1996).

Die MEG-Messung ist unterschiedlich sensitiv für die Orientierung der zu lokalisierenden Quelle im Raum. Man bezeichnet Quellen mit paralleler Ausrichtung zur Kopfoberfläche als tangentiale Quellen und senkrecht zur Kopfoberfläche stehende Quelle als radiale Quellen (siehe in der Abb. 8). Die meisten generierten Dipole im menschlichen Kortex sind nicht ausschließlich tangential oder radial ausgerichtet, sondern enthalten beide Komponenten. Ein über der Schädeloberfläche ableitbares magnetisches Feld entsteht vorwiegend durch elektrische Ströme, die tangential zur Schädeloberfläche fließen.

Das EEG ist in dieser Hinsicht den gegenwärtigen MEG- Messsystemen überlegen, da es tangentiale und radiale Feldkomponenten eines elektrischen Dipols erfasst. Andererseits sind die Neurone in den Sulci größtenteils tangential zur Kopfoberfläche orientiert. Dort generierte Quellen können gut vom MEG detektiert werden.

Die Quellen der in dieser Studie elektrisch und taktil somatosensibel evozierten Felder sind in der Area 3b in SI lokalisiert (Van Westen et al. 2004, Hari et al. 1993). Das

MEG kann die überwiegend tangential ausgerichteten Dipolstrukturen der Area 3b lokalisieren (siehe Abb. 9).

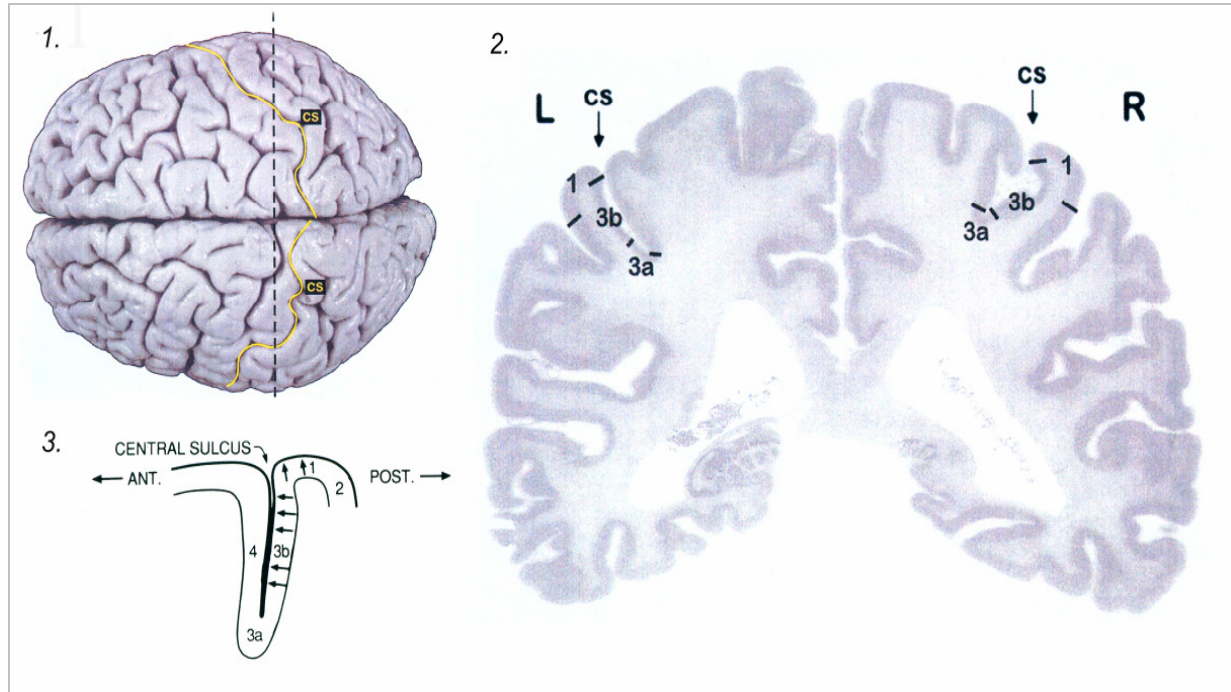


Abb. 9: Lokalisation der Area 3b nach Brodmann

1. Postmortales Gehirn nach 5 Monaten Fixation in Formalin. Die gelbe Linie kennzeichnet den Sulcus centralis. 2. Coronarschnitt durch das Gehirn, welches in 1. dargestellt ist. Die gestrichelte Linie in 1. deutet die Schnittführung an. Die Grenzen der Area 3a, 3b und 1 wurden markiert (nach Geyer et al. 2000). 3. Tangentiale Anordnung der Pyramidenzellen in Area 3b (nach Orrison et al. 1995).

2.3.2 Technische Grundlagen

Die somatosensibel evozierten Magnetfelder einer gesunden Person liegen in der Größenordnung von 50 bis einigen 100 Femtotesla. Sie sind damit um neun bis zehn Größenordnungen schwächer als das Erdmagnetfeld. Störfelder wie z. B. die Streufelder von stromdurchflossenen Kabeln, Fahrstühlen und Autos sind um das sechsfache größer als somatosensibel evozierte Felder. Mit herkömmlichen Messverfahren ist der Nachweis der extrem schwachen neuromagnetischen Felder nicht möglich. Er bedarf einerseits einer speziellen Messtechnik und andererseits Maßnahmen zur Unterdrückung der Störfelder.

2.3.2.1 Quanteninterferometer

Die derzeit einzige praktikable Möglichkeit zur Messung der neuromagnetischen Felder besteht in der Verwendung von supraleitenden Quanteninterferometern, so genannten SQUIDs (Superconducting Quantum Interference Device). Ein SQUID zum Nachweis einer Magnetfeldänderung des Gehirns besteht aus einem supraleitenden Ring, der an zwei Stellen durch schwach supraleitende Verbindungen (Josephson-Kontakte) unterbrochen wird (Pizzella et al. 2001). Das Phänomen der Supraleitung ist unter anderem dadurch gekennzeichnet, dass der Ring des SQUID unterhalb einer bestimmten Temperatur (Sprungtemperatur) seinen elektrischen Widerstand verliert und ein Magnetfeld aus ihm verdrängt wird (Meissner-Ochsenfeld-Effekt).

Eine Änderung des äußeren Magnetfeldes induziert im SQUID einen Kreisstrom, welcher im Inneren des Supraleiters ein entgegengesetztes Feld aufbaut, welches das äußere kompensiert. Die Größe des Kreisstroms entspricht dem magnetischen Fluss eines ganzzahligen Vielfachen des elementaren magnetischen Flussquantums ($2,068 \times 10^{-15}$ Wb). Um die magnetfeldabhängige Änderung des Stroms messen zu können, macht man sich den *Josephson-Effekt* zunutze. In den Ring sind zwei *Josephson-Kontakte* eingebracht. Durch den Ring wird ein Strom geleitet, der größer ist als der kritische Strom der *Josephson-Kontakte*. Dadurch fällt an diesen Kontakten eine messbare elektrische Spannung ab. Diese elektrische Spannung ändert sich in Abhängigkeit von der Stärke des äußeren Magnetfeldes in diskreten Stufen (Nowak und Huonker 1997). Der SQUID ist als Nulldetektor in einen Feedback-Regelkreis eingekoppelt. Nach der Detektion der Spannungsänderung über die SQUID-Elektronik wird ein Kompensationsstrom erzeugt. Dieser Feedback-Strom ist ein Maß für den magnetischen Fluss im Messfeld des SQUIDs und dient als Ausgangssignal für das Messsystem (Orrison et al. 1995). Die Aufnahme der zu messenden, externen Magnetfeldänderung erfolgt über eine so genannte *Pick-up-Spule*. Die Änderung des neuromagnetischen Feldes induziert einen schwachen Strom in dieser Spule. Die *Pick-up-Spule* ist wiederum induktiv mit einem SQUID gekoppelt (Andrä und Nowak 1998).

Die SQUIDs benötigen eine sehr niedrige Arbeitstemperatur, um den Effekt der Supraleitung aufrechtzuerhalten. Aus diesem Grund befinden sie sich in einem mit flüssigem Helium (4,2 K) gefüllten Kryostaten (Nowak und Huonker 1997). In Abb. 10 ist das MEG-Messsystem schematisch dargestellt.

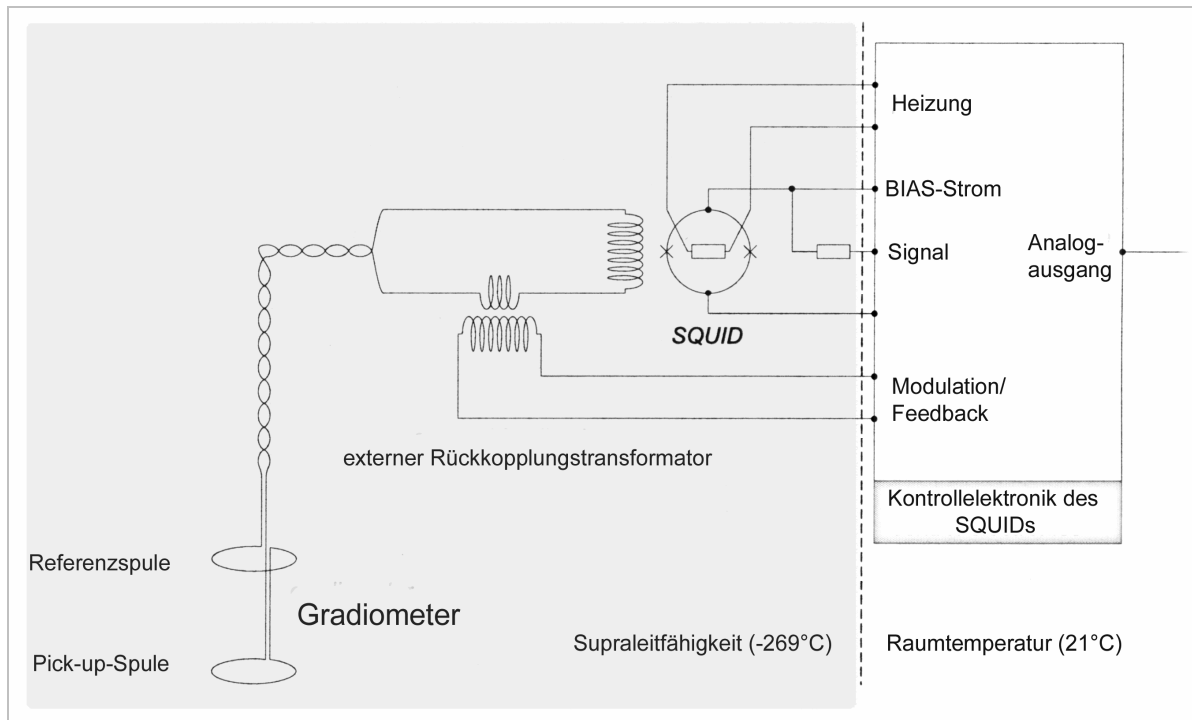


Abb. 10: Schema des Aufbaus eines MEG-Messsystems
(nach Andrä und Nowak 1998)

2.3.2.2 Verringerung der Störeinflüsse

Die Messung so geringer biomagnetischer Signale wie somatosensibel evozierten Feldern kann durch Störfelder erheblich beeinträchtigt werden. Dies erfordert einerseits die Durchführung der Messung in speziellen magnetischen Abschirmkammern. Andererseits werden geeignete Antennensysteme so genannte Gradiometer zur Kompensation der Störfelder eingesetzt. Dabei nutzt man die Eigenschaft von Magnetfeldern aus, nach der die Feldstärke mit zunehmender Entfernung von der Quelle abnimmt. Störquellen befinden sich in relativ großem Abstand zu dem Messsystem, so dass sie ein fast homogenes Feld am Messort liefern. Ein axiales Gradiometer erster Ordnung ist aus zwei gegenläufigen Spulen aufgebaut, die sich in einem definierten Abstand zueinander befinden. Die *Pick-up-Spule* befindet sich über den zu untersuchenden Dipol und die Kompensationsspule (Referenzspule) ca. 6 cm über ihr. Störquellen erzeugen in beiden Spulen fast identische gegenläufige Abschirmströme, die sich gegenseitig kompensieren. Das zu messende Magnetfeld hingegen wird nicht kompensiert. Somit wird zwar der Absolutwert der Feldstärke geringer, nicht aber der Magnetfeldgradient (Andrä und Nowak 1998, Fagaly 1990).

2.3.3 Grundlagen der Quellenlokalisierung somatosensorisch evozierter Aktivität

Nach der Registrierung der somatosensibel evozierten Felder (SEF) ergibt sich das Problem der Quellenlokalisierung. Dabei ist in Bezug auf die Eindeutigkeit der Quelle das inverse Problem zu berücksichtigen. So kann aus einem bekannten elektrischen Dipol eindeutig das von ihm hervorgerufene Magnetfeld berechnet werden. Im umgekehrten Fall jedoch sind beliebig viele Quellen denkbar, die ein äquivalentes Magnetfeld hervorrufen können (Balish und Muratore 1990). Um die Anzahl der Lösungen physiologisch sinnvoll zu reduzieren, müssen Annahmen bezüglich der Quelleneigenschaften (Quellenmodell) und der Leitfähigkeiten des Volumenleiters (Volumenleitermodell) erfolgen.

2.3.3.1 Quellenmodell

Das Stromdipolmodell kann als einfachstes Quellenmodell für die Entstehung der somatosensibel evozierten Felder genutzt werden. In diesem Modell werden zwei Annahmen getroffen. Erstens sei das gemessene Feld proportional zur Dipolstärke und zweitens verhalte sich das gemessene Feld proportional zum Quadrat des Abstands (Romani 1989). Weiterhin wird angenommen, dass bei fokaler Erregung im Gehirn viele Pyramidenzellen in einem eng begrenzten Raum synchron erregt werden, die dann als Dipol beschrieben werden können.

Das zur Zeit am häufigsten verwendete Stromdipolmodell ist der Äquivalentstromdipol [Single Equivalent Current Dipole Modell (ECD)]. Es wird angenommen, dass nur eine Quelle zum berechneten Zeitpunkt aktiv ist. Die Bestimmung der Quellenparameter erfolgt schrittweise unter Verwendung eines iterativen Lokalisationsalgorithmus. Dieser Algorithmus startet mit der Bestimmung eines hypothetischen Stromdipols im vorgegebenen Volumenleiter unter Berücksichtigung der genauen Position der Sensoren und errechnet die Feldverteilung. Diese errechnete Feldverteilung wird mit den real gemessenen magnetischen Messdaten verglichen. Über den Lokalisationsalgorithmus werden die hypothetischen Quellenparameter iteriert, bis die optimale Übereinstimmung zwischen der berechneten und der gemessenen Feldverteilung ermittelt ist. Die *Residual Variance*, d. h. die nicht aufgeklärte

Restvarianz zwischen berechneter und gemessener Verteilung, ist ein Maß zur Abschätzung der Übereinstimmung (Funke 1997).

Die somatosensibel evozierten Felder weisen im Regelfall ein dipolares Feldmuster auf. Das ECD-Modell ist sehr gut geeignet um die Quelle der neuronalen Aktivität aus den gemessenen Magnetfeldern hinsichtlich ihres Ursprungsortes, ihrer Orientierung und ihrer Stärke zu berechnen (Andrä und Nowak 1998). Dieses Stromdipolmodell hat sich bewährt bei der Lokalisation von Quellen, die auf ein kleines Gewebevolumen zurückzuführen sind (Pesola et al 1999). Aktive neuronale Gebiete mit einem Durchmesser von weniger als 2-3 cm können beschrieben werden. Die Genauigkeit der Quellenlokalisierung für magnetische Felder mit dem ECD Modell liegt im Bereich vom wenigen Millimetern (Hari et al. 1988).

Je nach Fragestellung können ECD-Modelle variiert werden indem man von einem „Moving Dipol“, „Rotating Dipol“ oder „Fixed Dipol“ ausgeht. Die Parameter, welche sich dabei ändern sind Richtung, Stärke und Ort des Dipols. Diese Werte variieren beim „Moving Dipol“ frei nach bester Passung, wonach sie beim „Rotating Dipol“ nur in Stärke und Richtung geändert werden können und beim „Fixed Dipol“ bis auf die Dipolstärke alle Parameter festgelegt sind.

Indessen darf die Darstellung der Aktivitätsquelle als Dipol nicht zu der Fehlannahme führen, dass die Erregung des Kortex nur punktförmig ist. Vielmehr stellt der Dipol ein realistisches Aktivitätsmaximum von mehreren tausend Pyramidenzellen dar.

2.3.3.2 Volumenleitermodell

Neben den intrazellulären Strömen (Abschnitt 2.3.1) können auch die extrazellulären Ausgleichströme Magnetfelder erzeugen und müssen deshalb berücksichtigt werden (Stok 1987). Die magnetischen Felder können die unterschiedlichen Gewebe (weiße/grau Hirnsubstanz, Liquor, Schädelknochen, Kopfhaut) weitgehend ungestört durchdringen. Diese Gewebe besitzen jedoch für elektrische Ströme unterschiedliche Leitfähigkeiten (Cuffin und Cohen 1979). Da sich mit Änderung der Stromverteilung auch die resultierende Magnetfeldkonfiguration ändert, sollten für die Quellenrekonstruktion Modelle verwendet werden, die diese unterschiedlichen Ausbreitungsbarrieren mathematisch simulieren. Zur Zeit werden Modelle schalenförmig angeordneter Volumina mit homogenen Leitfähigkeiten verwendet.

Analytische Modelle, wie z. B. das Kugelmodell, berücksichtigen jedoch nicht die realen anatomischen Verhältnisse und sind stark abhängig von der Subjektivität des Auswerterers beim Einpassen der Kugelsphären in die anatomisch determinierten Kopfkompimente. Dies spiegelt sich auch in den abweichenden Lokalisationsergebnissen wider (Miltner et al. 1994).

Den internationalen Standard zur Lokalisation der Quellen der neuronalen Aktivität stellen momentan die nach der *Boundary Element Method* (BEM) erstellten, realistischen Volumenleitermodelle dar (siehe Abb. 11). Diese Modelle werden auf der Grundlage individueller MRT-Datensätze erstellt. Sie sind in der Berechnung wesentlich komplexer als die Kugelmodelle und bergen die Gefahr von numerischen Ungenauigkeiten. Dennoch sind die BEM-Modelle den analytischen Modellen im Hinblick auf die Lokalisationsgenauigkeit deutlich überlegen (Hauelsen et al. 1997).

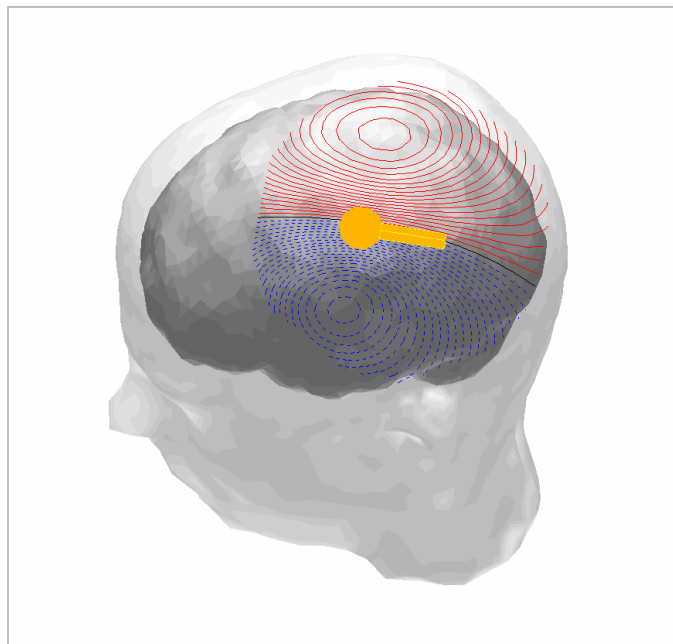


Abb. 11: BEM-Modell

Der Dipol und die Isokonturlinien-Map der N20m-Komponente eines SEFs des Nervus medianus sind in dem BEM-Modell dargestellt.

2.3.4 Somatosensorisch evozierte Antworten

Die Messung von somatosensibel evozierten Potentialen (SEP) bzw. magnetischen Feldern (SEF) liefert sowohl räumliche als auch zeitliche Informationen über die Signalverarbeitung im somatosensorischen System. Darüber hinaus können Aussagen

über die funktionelle Organisation der Informationsverarbeitung getroffen werden. Zwei Kennwerte sind bei der Analyse der Signalkurven der SEP und SEF von Bedeutung. Dies sind zum einen der Zeitverlauf der Informationsverarbeitung mit den unterschiedlichen Latenzen und zum anderen die Amplitude des Signals. Üblicherweise werden die somatosensorisch evozierten Antworten durch elektrische Stimulation eines peripheren Nervs wie z. B. des Nervus medianus erzeugt. Dabei wird eine große Anzahl von afferenten Nervenfasern synchron erregt und somit eine große kortikale Antwort produziert (Wikström 1999). In Abb. 12 ist eine typische Signalkurve nach elektrischer Stimulation des Nervus medianus über dem kontralateralen SI dargestellt. Die N20m-Komponente repräsentiert dabei die erste kortikale Antwort. Ihr folgt die P35m-, die N45m- und die P60m-Komponente. Die P35m-Komponente ist definiert als nächster wahrnehmbarer Peak, welcher der N20m-Komponente folgt und eine ihr entgegengesetzte Polarität aufweist (Huttunen et al. 1999).

Wikström et al. (1996) beschrieben ein Modell zu den Generierungsmechanismen der SEF. Nach diesem Modell repräsentiert die N20m-Komponente die frühen EPSP der Pyramidenzellen der Area 3b, während die P35m-Komponente die frühen IPSP der Neurone der Area 3b darstellt. Die N45m- und die P60m-Komponente repräsentieren die sekundären EPSP bzw. die späten IPSP der Pyramidenzellen der Area 3b.

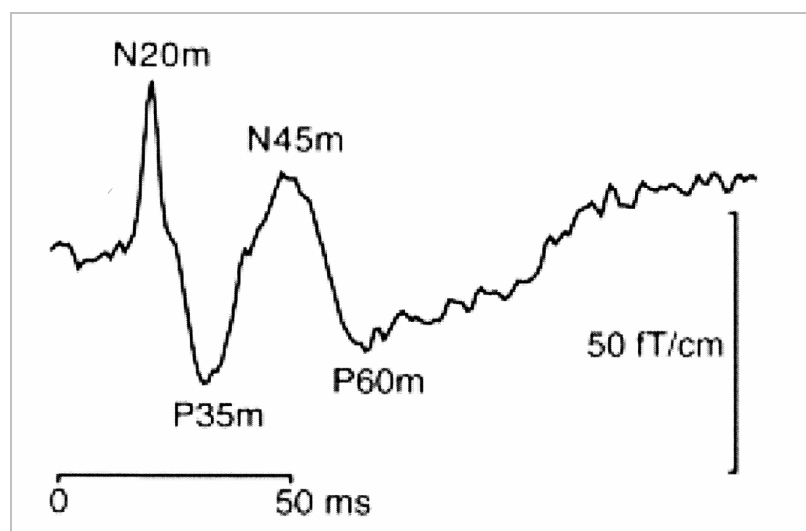


Abb. 12: Signalkurve eines SEF nach elektrischer Stimulation des Nervus medianus
Sichtbar sind die typische N20m-, der P35m-, der N45m- und der P60m-Komponente im kontralateralen SI (nach Wikström 1999).

Bei der elektrischen Stimulation handelt es sich um keinen natürlich vorkommenden oder adäquaten Reiz. Die elektrische Reizung wird oftmals von den Versuchspersonen als unangenehm empfunden. Eine Alternative bieten jedoch mechanische Stimuli wie die Vibration oder der Luftdruck. Die taktile Stimulation mittels Luftdruck stellt eine natürlichere Art der Reizung dar. Im Gegensatz zur elektrischen Stimulation werden selektiv die PC- und RA- Mechanorezeptoren gereizt (Forss et al. 1995, Rossini et al. 1996). Die Signalkurven der elektrisch und der mittels Luftdruck evozierten Felder sind einander sehr ähnlich, obwohl die Latenzen und die Amplituden differieren (Forss et al. 1994, Mertens und Lütkenhöner 2000). Beobachtet man die Lokalisation der SEF nach elektrischer Stimulation des Nervus medianus am Handgelenk, so kann man kortikale Aktivitäten in vier Gehirnbereichen feststellen (Forss et al. 1995). Dabei handelt es sich um den kontralateralen SI, den kontra- und ipsilateralen SII und den kontralateralen hinteren sensorischen Assoziationskortex (Forss et al. 1995). Die frühen Komponenten (N20m, P35m) werden im SI generiert (Hashimoto et al. 2001), wohingegen die späten Komponenten (ca. 40-140 ms) aus allen vier Gehirnbereichen hervorgehen (Forss et al. 1995).

Die Lokalisation der neuronalen Quellen der taktil und elektrisch somatosensibel evozierten Felder ist im wesentlichen identisch (Forss et al. 1994, Mertens und Lütkenhöner 2000).

3 Fragestellungen und Hypothesen

In experimentellen Studien zeigten sich mit fortschreitendem Alter makroskopische und mikroskopische Veränderungen des Nervensystems (Abschnitt 2.2). Diese Veränderungen können die Erregungsleitung und –verarbeitung von somatosensiblen Informationen beeinflussen. Mit Hilfe der Magnetoencephalographie können noninvasiv somatosensibel evozierte Felder dargestellt und somit die Funktion des somatosensiblen Systems untersucht werden. Nach Wissen des Autors existieren bis heute keine Untersuchungen zum Einfluss des Alters auf die taktil somatosensibel evozierten Felder des SI. Vorangehende Studien prüften nur altersabhängige Veränderungen der somatosensibel evozierten Felder nach einer elektrischen Stimulation des Nervus medianus (Huttunen et al. 1999, Zappasodi et al. 2006). Diese konnten eine signifikante Zunahme der Latenzen und der Intensität der neuronalen Aktivität der N20m-Komponente im Alter nachweisen. Das Maß der neuronalen Intensität ist die Dipolstärke. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, folgende Hypothesen zu testen:

1. Die frühen Komponenten der elektrisch und taktil evozierten Felder des primär somatosensorischen Kortex werden durch das Alter beeinflusst.
2. Dieser Einfluss besteht bei der elektrischen Stimulation des Nervus medianus in einer Zunahme der Latenzen und der Dipolstärke der N20m-Komponente im Alter.
3. Die Latenz der P35m-Komponente nimmt im Alter zu dagegen bleibt deren Dipolstärke unverändert.
4. Die Latenzen der frühen Komponente der taktil evozierten Felder des primären somatosensorischen Kortex nehmen im Alter zu.
5. Die Dipolstärken der taktil evozierten Felder nehmen mit fortschreitendem Alter zu.

Die vorliegende Arbeit sollte auf diesem Wege dazu beitragen, die Funktionalität des somatosensiblen Systems während des Alterns besser verstehen und einordnen zu können.

4 Methodische Umsetzung

4.1 Stichprobe

An den Untersuchungen nahmen insgesamt 20 freiwillige Versuchspersonen teil. Diese Probanden wurden anhand ihres Alters in zwei Gruppen eingeteilt. In der ersten Gruppe wurden 10 Probanden (5 weiblich und 5 männlich) mit einem Durchschnittsalter von 22,9 Jahren untersucht. Der jüngste Teilnehmer dieser Gruppe war 22 Jahre alt und der Älteste 25. Das Alter der 10 Versuchspersonen (5 weiblich und 5 männlich) der zweiten Gruppe lag zwischen 60 und 71 Jahren und betrug im Mittel 63,9 Jahre. Alle StudienteilnehmerInnen waren rechtshändig.

Die Rekrutierung fand über Aushänge und durch persönliche Ansprache statt. Die Teilnahme wurde mit 30,- Euro vergütet. Vor Beginn der Untersuchungen wurden die Probanden über deren Ziel, den zeitlichen Umfang sowie die Besonderheiten der MEG-Messung aufgeklärt. Jeder Teilnehmer/jede Teilnehmerin erklärte sich schriftlich mit der Untersuchung einverstanden (siehe Anhang). Bei keinem Probanden gab es anamnestische Hinweise auf neurologische Erkrankungen, der neurologische Status war unauffällig. Sie hatten vor den Messungen ausreichend Nachtschlaf (>6h) und fühlten sich subjektiv wohl. Vor und während des Untersuchungszeitraums wurden keine Medikamente eingenommen.

4.2 Untersuchungsdesign

In dieser Studie wurden elektrische und taktile Reize appliziert, um die somatosensorisch evozierte Aktivität zu erfassen.

Die elektrische Stimulation erfolgte durch Reizung des Nervus medianus. Dazu wurde eine bipolare Reizelektrode auf der Innenseite des rechten Unterarms zwischen den Sehnen des Musculus flexor carpi radialis und dem Musculus palmaris longus mit einem Velcro-Band fixiert. Dabei befand sich die Anode auf der Handgelenksfalte und die Kathode lag stets 2 cm proximal der Anode. Es wurden *Square-wave-Impulse* von 200 μ sec Dauer verwendet. Die Reizfrequenz betrug 0,7-1,4 Hz. Das Interstimulusintervall betrug 700-1400 ms. Der Prästimulusbereich wurde mit 100 ms und der Poststimulusbereich mit 400 ms gewählt. Jeweils 280 Trials wurden offline

gemittelt. Die mittlere Reizstärke wurde individuell verschieden zwischen 4,4 bis 9 mA gewählt, wobei eine Bewegung des Daumenendgliedes von ca. 1-2 cm angestrebt wurde und der Reiz nicht als schmerzhaft empfunden werden sollte (Nuwer et al. 1994). Dazu wurden die sensible und die motorische Schwelle ermittelt. Die Summe beider Schwellen ergab die Reizstärke.

Die taktile Reizung der Versuchspersonen erfolgte mittels Luftdruck. Durch gezielte Variation dieses Luftdrucks wurde eine Membran von ca. 8 mm Durchmesser bewegt, welche den Berührungsreiz auf die Fingerkuppe übermittelte. Die Membran wurde durch einen speziellen Plastikklipp auf der Fingerspitze fixiert. Dies sorgte für einen stabilen Kontakt zwischen der Membran und der Haut (siehe Abb. 13).

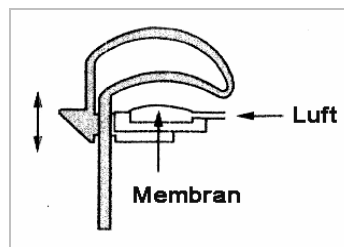


Abb. 13: Schema der taktilen Stimulationsvorrichtung
(nach Mertens und Lütkenhöner 2000)

Der Zeitverlauf der Membranverschiebung der Stimulationsvorrichtung ist in Abb. 14 zu sehen. Um die Kurve abzuleiten, wurde die Magnetfeldverschiebung gemessen, welche durch ein kleines Stück ferromagnetisches Metall, das auf der Membran auflag, erzeugt wurde. Es wurde der Durchschnitt aus 100 Epochen gebildet.

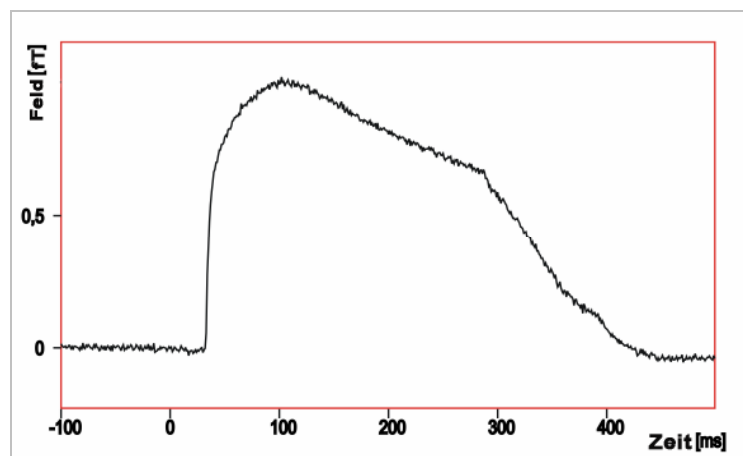


Abb. 14: Darstellung des Luftdrucks innerhalb der Membran über die Zeit
Die Zeitachse ist so definiert, dass der Zeitpunkt Null mit dem Start des Triggersignals korrespondiert. Die Druckluft benötigte 35 ms um die Fingerkuppe zu erreichen.

Die Druckluft benötigt aufgrund des Übertragungsweges eine Zeit von 35 ms bis sie die Membran auf der Fingerkuppe erreicht, dies war bei der Auswertung zu berücksichtigen. Um in der Membran den erforderlichen Druck aufzubauen, waren weitere 20 ms notwendig. Deshalb wurde der Stimulusbeginn auf 20 ms verbreitert, weshalb vermutlich die erste Antwortreaktion nicht zu sehen ist (siehe Abb. 15). Mertens und Lütkenhöner (2000) beschrieben für dieselbe Stimulationsvorrichtung eine Zeit von 18 ms, bis die Membranverschiebung ein konstantes Plateau erreicht.

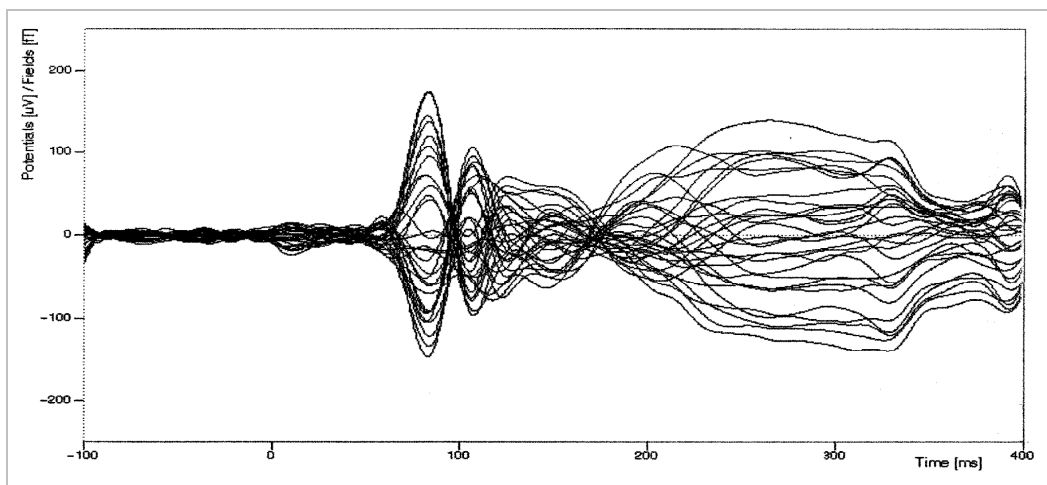


Abb. 15: Taktile evoziertes Signal

Taktile stimuliert wurden der Daumen, der Zeigefinger und der kleine Finger der rechten Hand. Die Fingerklipps wurden an den Fingerspitzen angebracht (siehe Abb. 16).

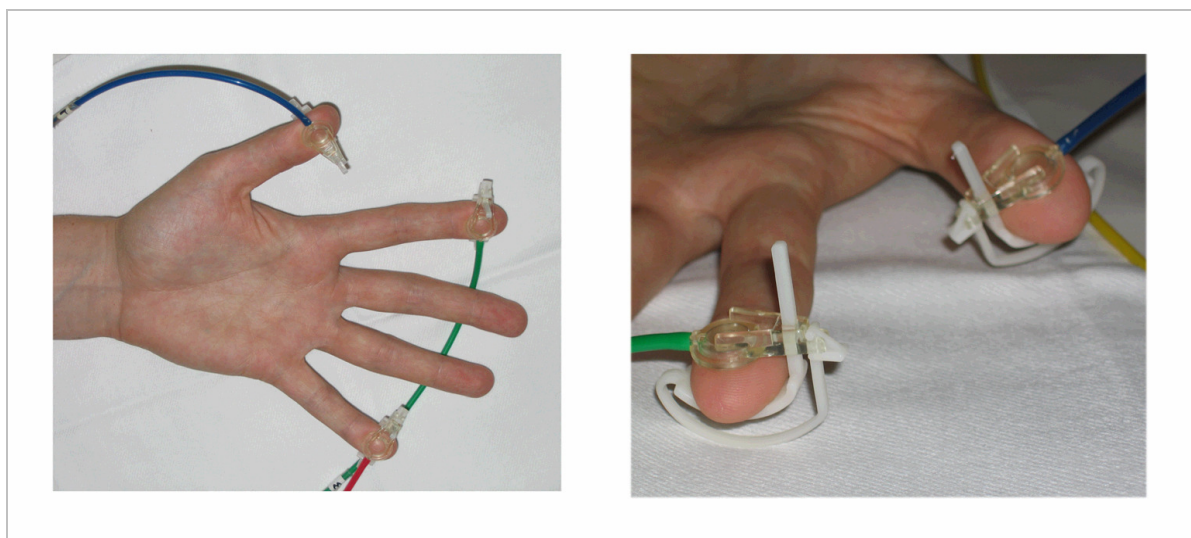


Abb. 16: Taktile Stimulation mittels Luftdruck

Der Daumen, der Zeigefinger und der kleine Finger wurden taktile gereizt.

Insgesamt wurden 840 Stimuli in randomisierter Reihenfolge appliziert, jeweils 280 pro Finger. Das Interstimulusintervall lag in einem Bereich von 800 bis 1600 ms, die Stimulusdauer 300 ms. Der Prästimulusbereich betrug 100 ms und der Poststimulusbereich 400 ms.

4.3 Technischer Aufbau

Für die Aufzeichnung der SEF wurde ein Kryostat mit 31 Kanälen des Doppeldewarsystem Biomagnetometers der Firma Philips am Biomagnetischen Zentrum der Friedrich-Schiller-Universität Jena verwendet. Das System befindet sich in einer magnetisch abgeschirmten Kammer (AK3b, Vakuumschmelze Hanau). Diese spezielle Kammer wurde benötigt um die Messung vor äußeren Störeinflüssen wie z. B. dem Erdmagnetfeld zu schützen. Das Antennensystem bestand aus 31 axialen Gradiometerspulen 1. Ordnung (SQUIDs), die sich in einem mit flüssigem Helium auf 4,2 K gekühlten Kryostat befanden. Diese Antennen waren in einer gewölbten Form angeordnet, um besser an die Schädelform angepasst zu sein. Der Kryostat wurde links parietal über SI positioniert und bis auf wenige Millimeter an die Schädeloberfläche herangeführt, ohne sie jedoch zu berühren, da die Magnetfelder mit zunehmender Entfernung von der Quelle rasch geringer werden (siehe Abschnitt 2.3). Die Signale wurden mit einer Abtastfrequenz von 2000 Hz aufgezeichnet. Das Systemrauschen (Gradiometer, SQUID, Elektronik, Restfeld magnetischer Störungen) lag unter $10 \text{ fT Hz}^{-1/2}$ bei einer Frequenz von 1 Hz. Zur Datenaufnahme wurden zwei Verstärker vom Typ *Synamp Data Acquisition System* (Neuroscan Inc., Herndon USA) sowie das Softwarepaket CURRY® (Philips) eingesetzt.

Zusätzlich wurde das Elektrookulogramm (EOG) abgeleitet, um die für die Auswertung der MEG-Daten wichtigen horizontalen und vertikalen Augenbewegungen zu erfassen. Das EOG wurde mit gesinterten Ag/AgCl-Elektroden abgeleitet, welche die magnetischen Messungen nicht beeinflussen.

4.4 Versuchsablauf

Die Probanden nahmen insgesamt an zwei Untersuchungsterminen teil. Die erste Untersuchung bestand aus den Experimenten zur Messung der somatosensorischen

Aktivität mittels des Magnetoenzephalogramms und die zweite aus der MRT-Untersuchung des Kopfes.

4.4.1 Magnetoencephalographie

4.4.1.1 Vorbereitung der Messung

Vor Beginn der Untersuchung wurden alle Versuchspersonen über den Ablauf und das Ziel der Untersuchungen aufgeklärt. Jeder Proband wurde aufgefordert, alle ferromagnetischen Gegenstände abzulegen. Danach wurden die Elektroden für das EOG sowie die fünf Lokalisationsspulen für das MEG auf der Schädeloberfläche positioniert. Die Elektroden für das vertikale EOG wurden ca. 1 cm über und unter dem linken Auge angebracht, die Elektroden zur Erfassung der horizontalen Augenbewegungen wurden neben dem linken und rechten Auge angebracht. Um die Elektrodenimpedanz zu senken, wurde die Haut punktuell mit einem *Skin-Poor-Gel®* (Nihon-Koden, Japan) vorbehandelt. Dann wurden die Elektroden mit einer selbstklebenden Elektrolytpaste (Ten20 Conductive Paste, USA) befestigt. Die fünf Positionsspulen für das MEG wurden kreisförmig links parietal mit der EEG-Paste (Ten20 Conductive Paste, USA) auf die Kopfhaut aufgesetzt. Anschließend wurden die Positionen der Spulen sowie deren anatomische Bezüge (rechter/linker präauriculärer Punkt, Nasion, Cz) digitalisiert. Hierbei wurden die anatomischen und funktionellen Landmarken mit einem 3D-Digitizer ISOTRAK II (Polhemus, USA) ausgemessen. Diese morphologische Lokalisation wurde vor und nach jeder Messung durchgeführt. Dazu wurde der Kopf des Probanden in einer umgebauten ophthalmologischen Kopfstütze fixiert, um die bewegungsinduzierten Fehler zu minimieren. Nach der Digitalisierung begannen die Vorbereitungen in der Messkammer.

Alle Probanden lagen während der Untersuchung auf der rechten Seite, wobei die Lage des Kopfes und des Körpers durch Vakuumkissen unterstützt wurde, um bewegungsbedingte Lokalisationsfehler zu vermeiden. Zusätzlich wurden der rechte Arm und die rechte Hand durch Kissen gestützt, so dass die Finger entspannt waren. Die Probanden wurden darauf hingewiesen während der Messung ihre Position nicht zu verändern und den Stimuli keine Aufmerksamkeit zu schenken. Während der gesamten Untersuchung wurde der Sichtkontakt zum Probanden über ein Videosystem gewährleistet. Nun folgte die Positionierung des Kryostaten. Dabei war es besonders

wichtig, ihn so über dem SI-Gebiet auszurichten, dass beide globalen Extrema der magnetischen Induktion im Gesichtsfeld des Kryostaten lagen und dieses von der Nulllinie zentral geschnitten wurde. Der Kryostat wurde nur wenige Millimeter von der Kopfhaut der Probanden entfernt positioniert, berührte diese aber nicht (Abb. 17).

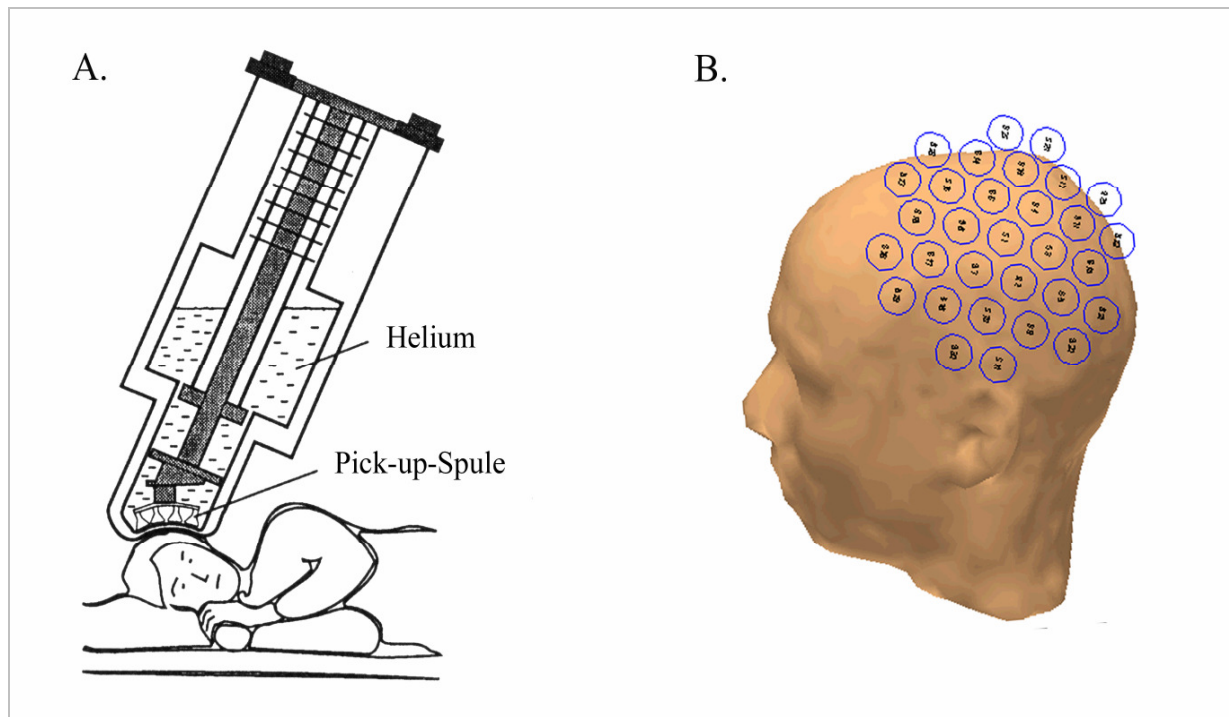


Abb. 17: Position des Messfeldes

A. Schematische Darstellung der Position des Kryostaten während der Messung (nach Hämäläinen et al. 1993).

B. Rekonstruktion der Position der Messspulen auf der Schädeloberfläche eines Probanden.

4.4.1.2 Messung

Um den Kryostaten optimal positionieren zu können, wurde bei einer Probemessung mit ca. 64 gemittelten Trials ein evoziertes Feld nach direkter Stimulation des Nervus medianus gemessen. Die Stimulation erfolgte durch eine bipolare Reizelektrode, die wie in Abschnitt 3.2. beschrieben, am rechten Handgelenk fixiert wurde. Die Position der Spulen wurde vor und nach jeder Messung bestimmt (funktionelle Lokalisation). Nach der Probemessung begann die Darbietung der Reize über den Steuerrechner. Die Untersuchung gliederte sich in zwei Teile. Im ersten Teil wurde der Nervus medianus am rechten Unterarm ca. 280-mal elektrisch gereizt. Im zweiten Teil wurden dem Daumen, dem Zeigefinger und dem kleinen Finger ca. 840 taktile Stimuli in

randomisierter Reihenfolge dargeboten. Nach der Messung erfolgte die Speicherung der Daten und anschließend ein erneutes Digitalisieren der Landmarken.

Die MEG-Messung erfolgte nach elektrischer oder taktiler Reizung kontinuierlich. Die Abtastrate betrug 2000 Hz bei elektrischer Stimulation und 1000 Hz bei taktiler Stimulation. Die Daten wurden primär in einem Bereich von 0,3...300 Hz nach elektrischer Stimulation und 0,3...150 Hz nach taktiler Stimulation gefiltert.

4.4.2 Magnetresonanztomographie

Von allen Probanden wurde ein T1-gewichteter MRT-Datensatz des Kopfes erstellt. Dies war erforderlich, um die gemessenen Magnetfelder der Anatomie des Kopfes zuordnen zu können. Die Aufnahme erfolgte mit einem Gerät vom Typ Magnetom Vision™ (Siemens) mit einer Feldstärke 1,5 T des Instituts für Diagnostische und Interkonventionelle Radiologie der FSU Jena. Der gesamte Kopf wurde durch 256 Sagitalschnitte von 1 mm Dicke mit einer Matrix von 256 x 256 abgebildet. Die räumliche Auflösung betrug damit 1 mm³. Die MRT-Datensätze wurden per Datenleitung in das Biomagnetische Zentrum zur weiteren Bearbeitung überspielt.

4.5 Datenanalyse

Nach Ende der Messung standen die Daten in folgenden Dateien zur Verfügung.

Digitizer-Datei: Koordinaten der Landmarken im Referenzkoordinatensystem

Lokalisations-Datei: funktionelle Lokalisation (Angabe der Spulenkoordinaten im Koordinatensystem des Kryostaten)

Messdaten-Datei: MEG-Kanäle, EOG, Triggerinformationen

Steuerrechner: Anzahl der dargebotenen Trials

Protokoll: Angaben zur Versuchsperson, verwendetes Paradigma, Bezeichnung der Datendateien, Besonderheiten der Messung

MRT: ISO-Datensatz des Kopfes

4.5.1 Auswertung der Rohdaten

Die Analyse der vorab digital abgespeicherten Messdaten erfolgte am UNIX-Computer (SUN Ultra-Sparc) und am PC mit Hilfe der Programme CURRY® 2, 3 und 4.6 der Firma Philips. Diese Programme ermöglichen die Auswertung der MEG-Signale im Zeit- und Ortsbereich, sowie die Zuordnung der Quellenparameter des Dipols zu den morphologischen MRT-Daten. CURRY® wurde speziell für die Anwendung in der Forschung entwickelt.

Während der Messung wurden zwei Typen von Datendateien gebildet. Ersteres enthält die gemessenen Signale nach elektrischer Stimulation. Das zweite File beinhaltet die Gesamtdaten nach taktiler Stimulation des Daumens, des Zeigefingers und des kleinen Fingers. Zunächst wurden die Daten der drei Finger anhand der Triggerkodierung getrennt (Template matching). Danach lagen vier Dateien vor: eines für jeden Finger und ein Gesamtdatenfile. Die Datenvorverarbeitung mit dem CURRY® umfasst die folgenden Schritte, deren Ziel es ist das Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern.

Artefakt-Rejektion: Für alle Messdatensätze erfolgte im Anschluss an das Template-Matching eine Artefaktunterdrückung mittels des aufgezeichneten EOGs im Bereich von $\pm 150 \mu\text{V}$, um eine Verfälschung der Signale durch Augenbewegungen zu vermeiden.

Averaging: Die jeweils verbliebenen Trials nach der Artefaktverwerfung wurden gemittelt, um das Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern und ein valides Messsignal zu erhalten (Hari und Lounasmaa 1989).

Filterung: Die digitalen Rohdaten wurden mit einem Wiener-Filter (Daubechies 12) gefiltert, um das Rauschen im gesamten Frequenzbereich zu minimieren, sowie mit dem Fourier-Filter (Butterworth 3. Ordnung) im Bereich von 0,3 Hz und 200 Hz für die Signale nach Reizung des Nervus medianus und im Bereich von 0,3 Hz und 100 Hz nach taktiler Stimulation der Finger.

Common Mode Rejection (CMR): Diese Funktion des CURRY® eliminiert Gleichschwankungen, welche durch externe Einflüsse entstehen, und die an allen Messorten den gleichen Wert haben (z.B. technische Störungsquellen in der Nähe der Messkammer). Hierzu wurden die durchschnittlichen Feldstärkewerte aller 31 Kanäle nochmals gemittelt. Dieser Mittelwert aller Kanäle diente als Referenz (CMR 0. Ordnung) und wurde von jedem Kanal subtrahiert.

Baseline Korrektur: Im Prä-Trigger-Intervall wurde die Korrektur im Bereich von -10...0 ms für die Signale nach elektrischer Stimulation und von -10...30 ms für die Signale nach taktiler Stimulation durchgeführt.

Singulärwertzerlegung (Singular Value Decomposition, SVD): Dieses mathematische Verfahren ermöglicht die Trennung des Rauschanteils vom Gesamtsignal. Dabei wurden die gesamten Informationen, die für jeden Zeitpunkt und jeden Messkanal über die Feldstärke vorlagen, in räumlich konstante, orthogonale Feldmuster zerlegt. Jedes dieser orthogonalen Muster hatte einen zeitlichen Verlauf und einen auf das Rauschen normierten Wichtungsfaktor (SNR). Die SVD erfordert die Definition eines Zeitabschnitts, in welchem sich das interessierende Signal befindet. Der Zeitbereich für die SVD wurde mit 5-60 ms für die elektrische Stimulation und 50-120 ms für die taktile Reizung festgelegt.

Das Rauschen wurde anhand der Streuung der Mittelungsstatistik aus der Gesamtdatendatei jeder Messung abgeschätzt und in die Auswertung miteinbezogen.

4.5.2 Quellenrekonstruktion

4.5.2.1 Dipolmodell der somatosensibel evozierten Aktivität

In der vorliegenden Studie wurden altersabhängige Veränderungen elektrisch und taktil evozierter Magnetfelder untersucht und mit Hilfe des Softwareprogramms CURRY® als Dipolmodell mit bestimmten Orts- und Zeitvariablen dargestellt. Die Latenzen und Dipolstärken der Quellen dienten als Vergleichsparameter zwischen den 22-25 jährigen Probanden und den 60-71 jährigen Probanden. In dieser Untersuchung wurde das ECD-Modell für die Beschreibung der Quelle der N20m-Komponente, der P35m-Komponente nach elektrischer Stimulation sowie der P48m-Komponente nach taktiler Stimulation als hinreichend genau erachtet. Die Bestimmung der Quellenparameter erfolgte unter Verwendung eines iterativen Dipollokalisationsalgorithmus auf der Grundlage einer *least-square* Minimierung (siehe Abschnitt 2.3.3.1). Hinsichtlich des Ursprungsorts, der Richtung und der zeitlichen Variabilität des Dipols wurden keine Einschränkungen getroffen und das Modell der Moving Dipols verwendet. Die Quellenrekonstruktion wird auch als inverses Problem bezeichnet, da im Allgemeinen nicht nur eine eindeutige sondern mehrere Lösungsmöglichkeit existieren (Hauelsen 2003). Eine plausible Dipollokalisierung

erfordert aufgrund des inversen Problems und der vorrangigen Sensitivität des MEGs für tangential orientierte Hirnströme die Einführung physiologisch und technisch begründbarer Kriterien.

Als Voraussetzung für die Akzeptanz der Dipolrechnung galten:

1. Aktivitätsmaximum im betreffenden Zeitbereich
2. ausreichend dipolares Feld (beide Feldextrema im Sensorareal des Kryostaten, gerader Verlauf der Linie der Feldumkehr im Isokonturlinien-Map [siehe Abb.18])
3. hinreichende Güte (Deviation < 15%)
4. anatomisch sinnvolle Lokalisation (SI)

Der beste Dipolfit wurde in die Auswertung einbezogen.

Für die N20m- und die P35m-Komponente wurde der Dipol in einem Rekonstruktionszeitraum von 10-50 ms ermittelt. Der Rekonstruktionszeitraum nach taktiler Stimulation beinhaltete den Zeitraum von 65-110 ms.

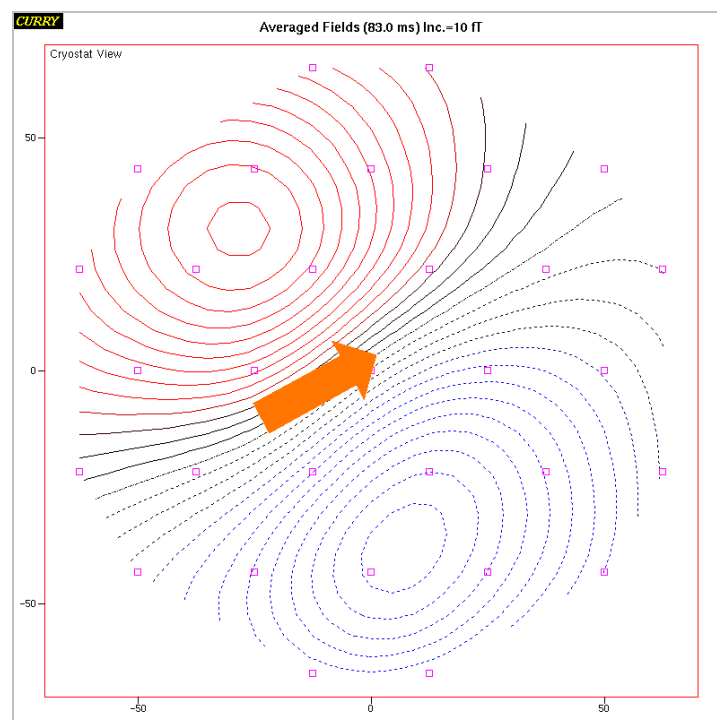


Abb. 18: Beispiel eines bipolaren Feldes

Dipol nach taktiler Stimulation des Daumens (noch nicht in der Latenz korrigiert). Die Linien kennzeichnen den Ort gleicher magnetischer Feldstärke. Der Dipol befindet sich vereinfacht auf der halben Strecke zwischen dem Feldmaximum und dem Feldminimum entlang der Linie der magnetischen Flussumkehr. Die Stärke des Dipols verhält sich proportional zur maximalen Feldstärkedifferenz (Orrison et al. 1995).

4.5.2.2 Volumenleitermodell

Um den Einfluss der individuellen anatomischen Strukturen in die Berechnung des Dipols einzubringen, war die Erstellung eines Modells erforderlich. In dieser Studie wurde mit Hilfe des CURRY®-Programms ein realistisches Volumenleitermodell nach der *Boundary Element Method* (BEM) aus den individuellen MRT-Daten erstellt. Dieses Modell stellt den internationalen Standard für realistische Kopfmodelle dar. Dazu wurde aus dem MRT-Datensatz die 3D-Kortexoberfläche durch Extraktion eines bestimmten Grauwertspektrums rekonstruiert und segmentiert. Die Kortexoberfläche wurde anschließend rechnerisch geglättet und dilatiert (siehe Tab. 1), so dass sie in ihrer Ausdehnung annähernd der inneren Schädeloberfläche entsprach. Die Oberfläche der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) wurde dann durch Triangulation mit einer Seitenlänge von 7 mm abstrahiert und der automatischen Berechnung der BEM-Matrix zu Grunde gelegt.

Tabelle 1: Parameter für die Segmentierung der Oberflächen

	Kortex	CSF
Dreiecksgröße	2,5 mm	7 mm
Anzahl der Knoten	ca. 30000	1600
Closing		
Dilatation	0	15
Erosion	0	11

Die Quellen lokalisierten auf den Kortex, welcher 4 mm von der CSF-Oberfläche entfernt war. Die Dreiecksgröße der CSF-Oberfläche von 7 mm ergibt sich aus der Forderung, dass rekonstruierte Quellen mindestens die Hälfte der Dreiecksgröße von der Oberfläche des BEM-Modells entfernt sind, da ansonsten die numerischen Fehler zu groß werden (Haueisen et al. 1997).

4.5.3 Morphologische Zuordnung der Quellenparameter

Die Lokalisationsdaten mussten den MRT-Daten morphologisch zugeordnet werden. Dazu war es erforderlich, die unterschiedlichen Bezugssysteme, in denen einerseits das MEG und andererseits das MRT arbeiten, zu vereinheitlichen. Dazu wird ein drittes Bezugssystem verwendet, welches die räumlichen Positionen von vier anatomischen

Landmarken sowie die räumlichen Positionen der fünf auf dem Kopf des Probanden fixierten Lokalisationsspulen enthält. Als anatomische Landmarken wurde das Nasion, der Vertex (Cz) und die beiden präaurikulären Punkte an einer charakteristischen Falte zwischen Tragus und Helix verwendet. Sie wurden so gewählt, dass sie auch in den MRT-Schnittbildern leicht zu identifizieren waren. Diese vier anatomischen Landmarken und die fünf am Kopf des Probanden fixierten MEG-Lokalisationsspulen wurden mit einem elektronischen 3D-Digitizer (Polhemus, USA) außerhalb der Messkammer vor und nach jeder Messung digitalisiert (siehe Abschnitt 4.4.1). Bei der verwendeten Technik der Digitalisierung von Koordinaten der angebrachten Lokalisationsspulen kann in 80 % der durchgeführten Messungen eine Abweichung von 1,1 mm, in 20 % eine Abweichung von bis zu 2,5 mm auftreten (Huonker et al. 1996). Die exakte Position des Kryostaten bezüglich der Kopfoberfläche wurde mit Hilfe der fünf auf der Kopfoberfläche befestigten Lokalisationsspulen nach einem von Philips entwickelten Verfahren durch das magnetische Messsystem selbst bestimmt (Fuchs und Dössel 1992). Dazu wurden vor bzw. nach jeder Messung Lokalisationsmessungen vorgenommen (funktionelle Lokalisation), bei denen kleine Ströme die Spulen passieren, deren Magnetfelder registriert wurden. Die maximale Lokalisationsabweichung dieser Methode beträgt ca. 2 mm.

Das Koordinatensystem des Digitizers und das Koordinatensystem des MEG-Messsystems wurden bei der Auswertung der Messungen in das MRT-Koordinatensystem transformiert (siehe Abb. 19). Hierzu wurde ein Verfahren verwendet, welches am Biomagnetischen Zentrum der FSU Jena entwickelt wurde (Huonker et al. 1996). Dabei wurden die digitalisierten Landmarkenpositionen mit den angekoppelten Positionen der Lokalisationsspulen den entsprechenden Landmarkenpositionen im MRT-Bezugsraum mit minimalem Abstand angeglichen. Entscheidend für die Präzision dieses Transformierungsprozesses ist die exakte Bestimmung der anatomischen Landmarken im MRT und während der Digitalisierung. Ein Maß für die Genauigkeit nach erfolgter Transformation ist die mittlere Distanz. Die mittlere Distanz gibt die Quadratwurzel der Summe der Abweichungsquadrate aller vier Landmarken an. Als sehr günstig sind Werte < 8 mm einzuschätzen (Funke 1997).

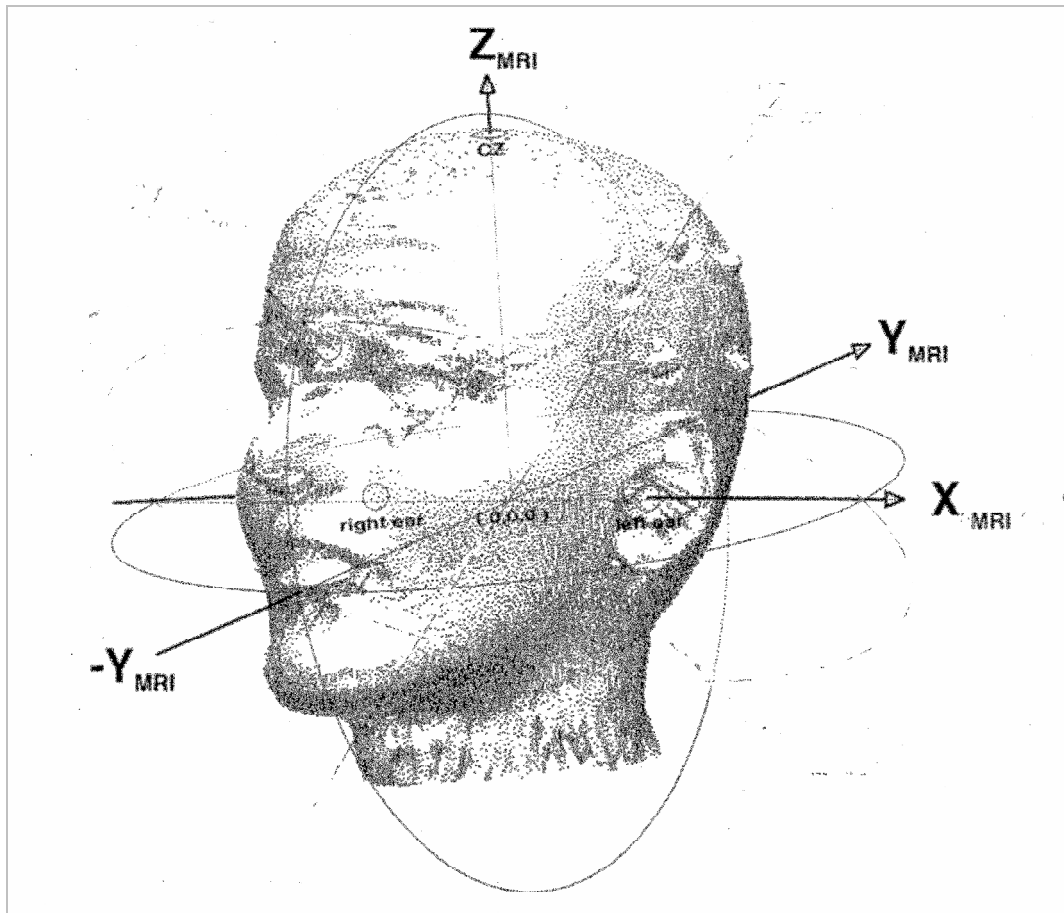


Abb. 19: Das MRT-Koordinatensystem

Das Koordinatensystem ist an der Achse des Steady Fields des MRTs orientiert. Der Ursprung befindet sich im Mittelpunkt der medio-lateralen Achse (nach Huonker et al. 1996).

4.5.4 Normierung der MRT-Datensätze und der Lokalisationsdaten

Die Ergebnisse der Quellenlokalisationen werden in Talairach-Koordinaten angegeben. Die Verwendung dieser standardisierten x-y-z-Koordinaten ist ein etabliertes Verfahren in der Hirnforschung und ermöglicht den interindividuellen Vergleich der Lokalisationskoordinaten der verschiedenen Probanden (Brett et al. 2002, Lancaster et al. 2000).

Die Orientierung der Koordinaten erfolgt anhand eines Bezugssystems, das erstmals 1988 von Talairach und Tournoux verwendet wurde und die Grundlage für deren „*co-planar stereotaxic atlas of human brain*“ darstellt (Talairach und Tournoux 1988). Der Hauptteil des Talairach-Atlases besteht aus Diagrammen von postmortalen axialen, sagittalen und koronaren Hirnschnitten einer 60 Jahre alten Frau. Der Ursprung des Koordinatensystems ($x, y, z = 0$) liegt in der Commissura anterior (CA) an der rostralen Begrenzung des dritten Ventrikels. Die Verbindungslinie zwischen der

Commissura anterior und der Commissura posterior (AC-PC Linie) definiert die y-Achse. Die x-Achse wird durch den Normalvektor auf die Sagittalebene durch CA definiert. Der dritte Vektor ergibt sich als senkrecht auf den beiden Anderen stehend, nach oben gerichtet, und legt die z-Achse fest. Diese liegt im Interhemisphärenspalt des Gehirns. Anhand dieser drei Achsen wird das Gehirn mit einem Quader umschlossen, dessen Ausdehnung gerade der maximalen Ausdehnung des Gehirns entlang der drei Koordinatenachsen entspricht. Die Seitenflächen dieses Quaders stehen jeweils senkrecht auf einer der Koordinatenachsen (siehe Abb. 20). Das erhaltene Quadervolumen wird in 12 Teilquader unterteilt.

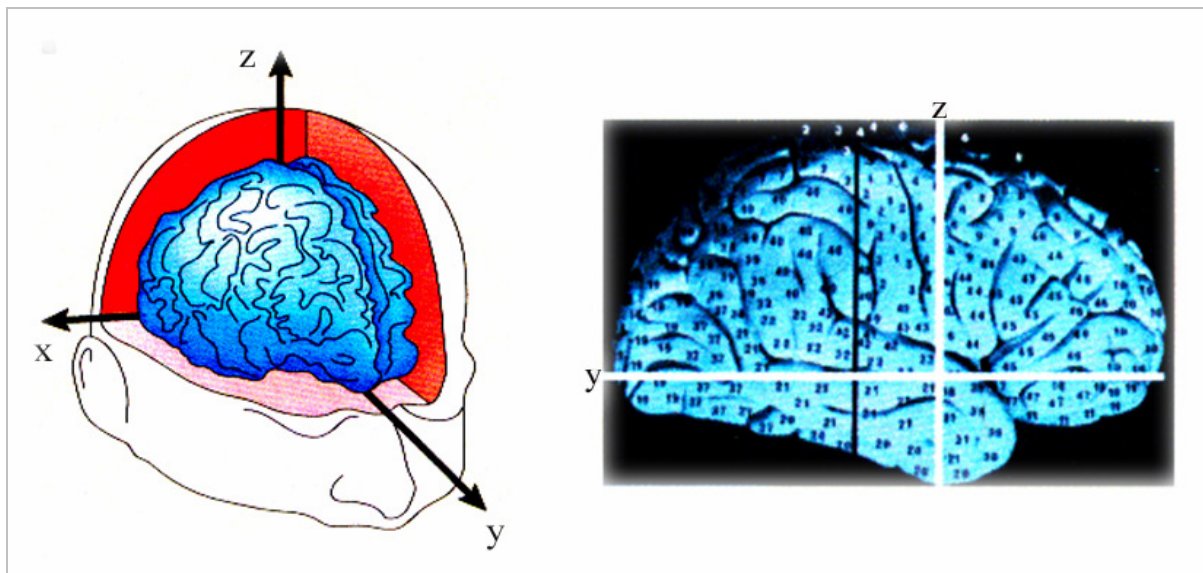


Abb. 20: Darstellung des Talairach-Koordinatensystems
(nach Brett et al. 2002)

Um die individuellen MRT-Koordinaten in Talairach-Koordinaten übertragen zu können, wurden die Talairach-Koordinatenachsen und die maximale Ausdehnung des Kortex in den MRT-Aufnahmen der Probanden bestimmt. Dann wurde das Gehirn mittels einer Koordinatentransformations-Software (Huonker, Biomagnetisches Zentrum Jena) anhand des Quadersystems proportional gedehnt oder gestaucht, sodass das individuelle Gehirn mit dem Talairach-Gehirn übereinstimmte und die Koordinaten des Dipols im Talairach-Koordinatensystem vorlagen.

4.5.5 Rekonstruktionsfehler

Der Lokalisationsfehler ist ein Maß für den Abstand der errechneten Quelle der somatosensibel evozierten Felder von der tatsächlichen neuronalen Quelle. Er wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Wie durch die Messanordnung und Messdurchführung im Allgemeinen, durch die Güte des gemessenen Signals (anhand des Signal-Rausch-Verhältnisses abschätzbar) und durch die Güte der durchgeführten Berechnung (durch den Wert der Deviation darstellbar).

Messanordnung

Die Hauptfehlerquelle stellen die Bewegungsartefakte dar, die trotz der stabilen Lagerung des Kopfes während der Messung entstehen können. Um minimale Bewegungen während der Messung registrieren zu können, wurden, wie schon erwähnt, die Positionen der Lokalisationsspulen vor und nach jedem Messintervall überprüft und miteinander verglichen.

Signal-Rausch-Verhältnis

Das Signal-Rausch-Verhältnis gibt an, in welchem Maß das somatosensorisch evozierte Magnetfeld das Rauschen übersteigt. Anhand des Signal-Rausch-Verhältnisses kann der Lokalisationsfehler abgeschätzt werden.

Güte der Rechnung

Diese wird durch die Deviation veranschaulicht. Die Deviation beschreibt die Abweichung von dem errechneten und dem tatsächlich gemessenen Magnetfeld. Nur Dipole mit einer Deviation $< 15\%$ gingen in die Auswertung ein.

4.5.6 Statistische Analyse

Für den Vergleich der evozierten Antworten zwischen den beiden Altersgruppen wurde eine statistische Analyse der Daten durchgeführt. Dies erfolgte mit dem statistischen Datenverarbeitungsprogramm SPSS 13.0. Zur Erstellung der Diagramme wurde die Software EXCEL 2003 (Microsoft Corporation, USA) verwendet.

Im ersten Schritt der statistischen Auswertung wurde für alle Daten die deskriptive Statistik berechnet. Im Anschluss daran erfolgte die Hypothesenprüfung. Die Normalverteilung wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test geprüft. Waren die Werte normal verteilt, erfolgte die Hypothesenprüfung mittels des t-Tests für unabhängige Stichproben. Bei ungleichen Varianzen wurde der Welch-Test als Näherungsverfahren anstelle des t-Tests verwendet. Bei normal verteilten Werten wurde als Kenngröße die Verteilung der Mittelwerte verwendet. Lies sich die Normalverteilung nicht nachweisen, wurde der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt und der Median als Verteilungsmaß angegeben. Die Resultate wurden anhand eines 5%-Signifikanzniveaus analysiert. Signifikante Ergebnisse wurden dabei folgendermaßen gekennzeichnet:

Tabelle 2: Kennzeichnung signifikanter Ergebnisse

Kennzeichnung	p-Wert	Beschreibung
	<,1	Tendenz
*	<,05	signifikant
**	<,01	sehr signifikant
***	<0,001	äußerst signifikant

5 Ergebnisse

5.1 Bilanz der Datenerhebung

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden 20 Probanden untersucht. Dabei konnte der Datensatz eines jüngeren Probanden nach taktiler Stimulation aufgrund einer fehlerhaften Lokalisationsdatei nicht ausgewertet werden. Alle Rohdaten sind aus dem Anhang ersichtlich.

5.1.1 Stimulation des Nervus medianus

Nach elektrischer Stimulation des Nervus medianus wurden bei den Probanden zwei Hauptpeaks bestimmt, die N20m- und die P35m- Komponente (siehe Abb. 21). Die P35m-Komponente wurde definiert als nächster wahrnehmbarer Peak, welcher der N20m-Komponente folgt und einer der N20m-Komponente entgegengesetzte Polarität aufweist (Huttunen et al. 1999). Bei einer älteren Probandin war es nicht möglich, die P35m-Komponente zu bestimmen, da sich die Polarität des MEG-Signals nicht umkehrte. In einer Studie von Tecchio et al. (2005) zeigte sich, dass dieses Verhalten der Polarität der P35m-Komponente im Hinblick auf die N20m-Komponente einen von drei verschiedenen Morphologietypen der SEF darstellt.

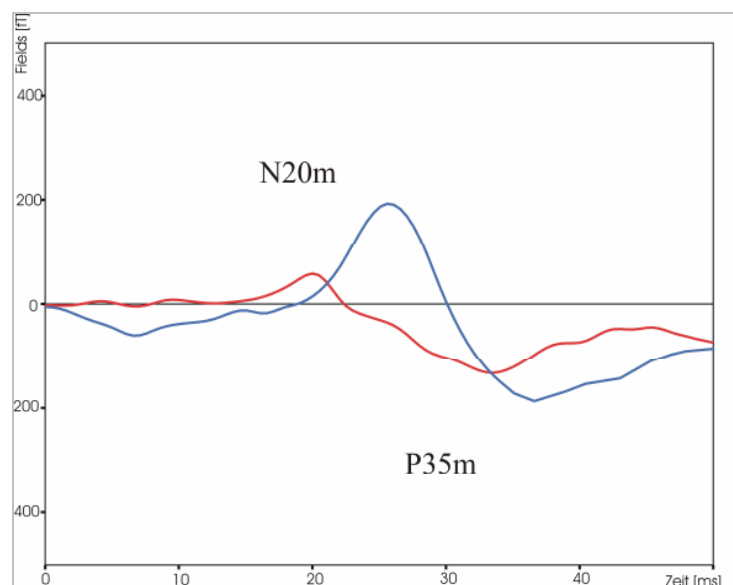


Abb. 21: Beispiel der Signalformen nach Reizung des Medianus aus beiden Altersgruppen

Es wurde jeweils das prominenteste Signal über der SI-Region dargestellt (Orange: 22-25 Jahre, Blau: 60-71 Jahre).

Die mittleren Reizstärken zur Stimulation des Nervus medianus betrugen in der Gruppe der 22-25 jährigen Probanden $6,1 \pm 0,9$ mA und in der Gruppe der 60-71 jährigen Probanden $6,9 \pm 1,2$ mA. Die statistische Analyse ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den mittleren Reizstärken beider Altersgruppen.

5.1.2 Taktile Stimulation

Alle Latenzen und Zeitbereiche nach taktiler Reizung werden abzüglich der Stimulusverzögerung von 35 ms aufgrund des Übertragungsweges der Luft angegeben (siehe Abschnitt 4.2).

Bei allen Versuchspersonen wurden ein oder auch mehrere Hauptpeaks im Zeitbereich von 30-75 ms gefunden. Ein erster schwächerer Peak zeigte sich bei drei jungen Probanden im Zeitraum von 23-37 ms. Der Hauptpeak lag bei allen 22-25 jährigen im Bereich von 43-54 ms. In der Gruppe der 60-71 jährigen war bei sechs Probanden ein erster Nebenpeak zu erkennen. Dieser lag in einem Zeitbereich von 24-41 ms. Der Hauptpeak trat hier in einem Zeitraum von 44-68 ms auf. In die Auswertung eingeschlossen wurden die Ergebnisse des Dipolfits (Abschnitt 4.5.2.1) für den Hauptpeak der Signale. Dieser Hauptpeak wird im Folgenden auch als P48m-Komponente bezeichnet. In Abb. 22 sind zwei Beispiele für die Signalverläufe zu sehen.

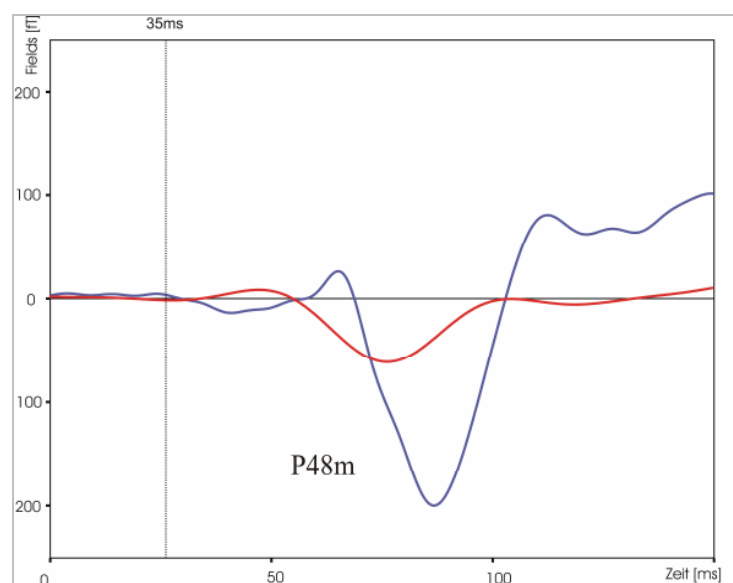


Abb. 22: Zwei Beispiele für den Signalverlauf nach taktiler Stimulation aller drei Finger

Das jeweils größte Signal über der SI-Region wurde veranschaulicht (**Orange:** 22-25 Jahre, **Blau:** 60-71 Jahre).

5.2 Ermittelte Rekonstruktionsgenauigkeit

Der Lokalisationsfehler aufgrund von Bewegungsartefakten während der Messung wurde anhand der Positionen der Lokalisationsspulen vor und nach jeder Messeinheit untersucht. Die durchschnittliche Abweichung nach Reizung des Nervus medianus betrug $3,5 \pm 1,8$ mm. Der Mittelwert nach taktiler Stimulation betrug $3,4 \pm 1,6$ mm.

Mit Hilfe des Signal-Rausch-Verhältnisses (SNR) kann der Lokalisationsfehler abgeschätzt werden (Pesola et al. 1999). Der anhand der Studie von Pesola und Tenner geschätzte Lokalisationsfehler sowie das Signal-Rausch-Verhältnis, bezogen auf die Rauschschätzung durch die Mittelungsstatistiken, wurden in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Mittelwerte der Signal-Rausch-Verhältnisse und Lokalisationsfehler

	N. medianus	Dig. I	Dig. II	Dig. V	Dig. I, II, V
SNR					
MW \pm Std.	$23,8 \pm 10$	$19,3 \pm 6,3$	$18,6 \pm 5,9$	$18 \pm 7,1$	$26 \pm 11,1$
LF (mm)					
MW \pm Std.	$4,5 \pm 1,3$	$4,9 \pm 1,6$	$4,7 \pm 0,6$	$5,0 \pm 1,6$	$4,3 \pm 1,4$

Anmerkungen:

SNR=Signal-Rausch-Abstand

MW = Mittelwert

STD = Standardabweichung

LF = geschätzter Lokalisationsfehler nach Pesola und Tenner (1999)

5.3 Quellenlokalisierung

Die Quellenlokalisierung wurde für die N20m- und die P35m-Komponente der elektrisch SEF sowie für die P48m-Komponente der taktil SEF durchgeführt. Die Dipole lokalisierten in dem Kortex des jeweiligen Probanden in der Area 3b nach Brodmann (siehe Abb. 23).

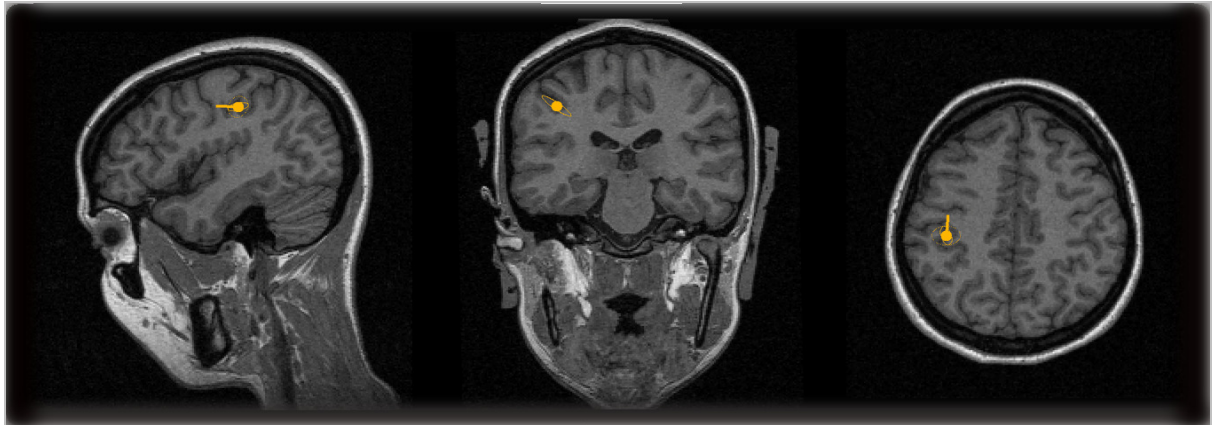


Abb. 23: Lokalisation eines Dipols nach elektrischer Reizung des Nervus medianus.

Die individuellen Koordinaten der Dipollokalisation wurden in Talairach-Koordinaten transformiert. Die durchschnittlichen Talairach-Koordinaten sind Tabelle 4 zu entnehmen.

Tabelle 4: Mittelwerte und Standardabweichungen der Talairach-Koordinaten

Junge Probanden						
	N20m	P35m	Dig. I	Dig. II	Dig. V	Dig. I, II, V
x (mm)						
MW ± Std.	-41,6 ± 7,7	-34,6 ± 5,3	-38,3 ± 5,2	-39,4 ± 5,6	-36,2 ± 4,8	-37,7 ± 4,4
y (mm)						
MW ± Std.	-31,5 ± 6,5	-31,6 ± 7,0	-32,5 ± 7,8	-32,7 ± 10,1	-35,2 ± 8,7	-34,0 ± 10,0
z (mm)						
MW ± Std.	45,3 ± 5,7	46,4 ± 6,5	41,7 ± 4,1	43,1 ± 4,2	49,3 ± 7,8	42,9 ± 8,0
Ältere Probanden						
	N20m	P35m	Dig. I	Dig. II	Dig. V	Dig. I, II, V
x (mm)						
MW ± Std.	-39,9 ± 3,2	-38,6 ± 4,9	-40,1 ± 4,3	-40,0 ± 4,7	-42,6 ± 5,7	-40,0 ± 5,4
y (mm)						
MW ± Std.	-21,9 ± 9,0	-26,2 ± 12,4	-26,3 ± 9,7	-25,8 ± 9,8	-25,8 ± 9,5	-25,7 ± 10,2
z (mm)						
MW ± Std.	42,5 ± 6,1	44,8 ± 10,4	47,8 ± 8,6	46,9 ± 7,5	45,9 ± 10,4	46,5 ± 8,9

Anmerkungen:

MW = Mittelwert

Std. = Standardabweichung

Dig. I = Daumen

Dig. II = Zeigefinger

Dig. V = Kleiner Finger

Dig. I, II, V = Mittelung aller drei Finger

Die statistische Prüfung der Quellenkoordinaten ergab eine signifikante Lateralisierung der x-Koordinate in der Gruppe der 61-70 jährigen im Vergleich zu den 22-25 jährigen nach taktiler Stimulation des kleinen Fingers ($p = .022^*$).

Die y-Koordinaten der 60-71 Jahre alten Probanden lagen im Vergleich zu den 22-25 jährigen bei der N20m-Komponente ($p = .017^*$) und nach taktiler Stimulation des kleinen Fingers ($p = .042^*$) signifikant weiter frontal im Gehirn. Ein Trend zur frontaleren Lokalisation der y-Koordinaten zeigte sich in der Gruppe der 60-71 jährigen im Vergleich zu den 22-25 jährigen bei der Auswertung der über drei Finger gemittelten Messsignale ($p = .097$).

Die Analyse der z-Koordinaten ergab einen Trend zu einer rostraleren Lokalisation des Daumens in der Gruppe der 60-71 jährigen im Vergleich zu den 22-25 jährigen Probanden ($p = .073$). Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5 : Statistische Analyse der Talairach-Koordinaten

Signifikanzwerte						
	N20m	P35m	Dig. I	Dig. II	Dig. V	Dig. I, II, V
x (mm)	$p = .543$	$p = .128$	$p = .446$	$p = .805$	$p = .022^*$	$p = .339$
y (mm)	$p = .017^*$	$p = .232$	$p = .152$	$p = .161$	$p = .042^*$	$p = .097$
z (mm)	$p = .319$	$p = .696$	$p = .073$	$p = .208$	$p = .444$	$p = .380$

5.4 Effekte des Alterns auf die Latenzen früher Komponenten SEF

Ausgehend von der Fragestellung, ob die frühen Komponenten der elektrisch und taktil evozierten Felder des primär somatosensorischen Kortex durch das Alter beeinflusst werden, wurden für die Hauptpeaks der SEF die Größe der Latenzen berechnet. Im Folgenden sind die Ergebnisse getrennt für die evozierten Felder nach elektrischer und taktiler Stimulation dargestellt.

5.4.1 Einfluss des Alterns auf die Latenzen früher Komponenten elektrisch SEF des Nervus medianus

Im Zeitbereich von 10-50 ms wurden zwei Hauptpeaks bestimmt, die N20m- und die P35m-Komponente. Sowohl für die N20m-Komponente als auch für die P35m-Komponente zeigte sich eine signifikante Zunahme der Größe der Latenz in der Altersgruppe von 60-71 Jahren ($p = .000^{***}$, $p = .006^{**}$). Die Verhältnisse der mittleren Latenzen (P35m/N20m) waren zwischen den beiden Altersgruppen nicht signifikant

verschieden ($p = .691$). Zusammenfassend sind die Ergebnisse der statistischen Prüfung in Tabelle 6 sowie in Abb. 24 und 25 dargestellt.

Tabelle 6: Statistische Analyse der Latenzen nach Reizung des Nervus medianus

	Junge Probanden	Ältere Probanden	Junge Probanden	Ältere Probanden	
Komponente	Mittelwert \bar{x} in ms		90%-Konfidenzintervall		Signifikanzwert
N20m	20,3	22,9	$19,5 \leq \bar{x} \leq 21,0$	$22,1 \leq \bar{x} \leq 23,8$	$p = .000^{***}$
P35m	33,2	38,3	$32,1 \leq \bar{x} \leq 34,3$	$35,8 \leq \bar{x} \leq 40,8$	$p = .006^{**}$
P35m/N20m	1,64	1,67	$1,56 \leq \bar{x} \leq 1,72$	$1,57 \leq \bar{x} \leq 1,77$	$p = .691$

In der Gruppe der jungen Probanden befand sich die N20m-Komponente in einem Bereich von 19-22,5 ms. Bei den älteren Probanden zeigte sich der erste Peak in einem Zeitraum von 21-26 ms. Die Latenzen der P35m-Komponente lagen in der Altersgruppe der 22-25 jährigen in einem Zeitbereich von 31,5-35 ms und in der Gruppe der 60-71 jährigen in einem Zeitbereich von 32-42 ms. Das Verhältnis der mittleren Latenzen (P35m/N20m) der 22-25 jährigen betrug 1,4-1,82 und das der 60-71 jährigen 1,42-1,91.

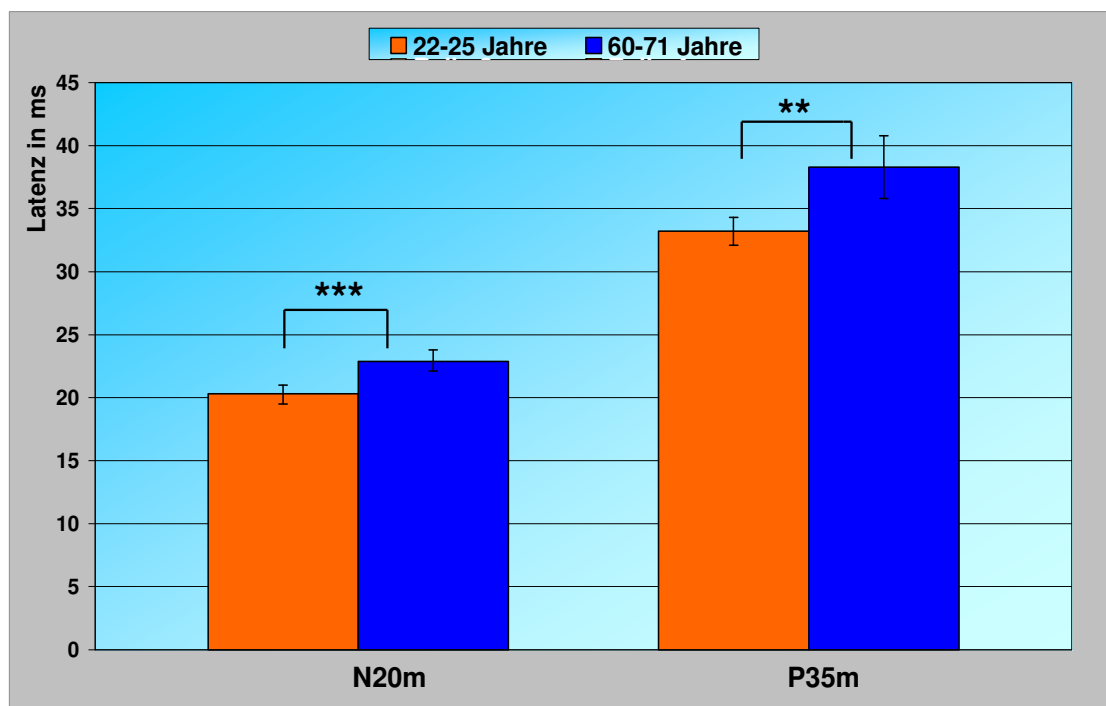


Abb. 24: Gegenüberstellung der Mittelwerte der N20m- und P35m-Komponenten

Die Mittelwerte der N20m- und der P35m-Komponente der beiden Altersgruppen sind mit ihrem jeweiligen 90%-Konfidenzintervall dargestellt.

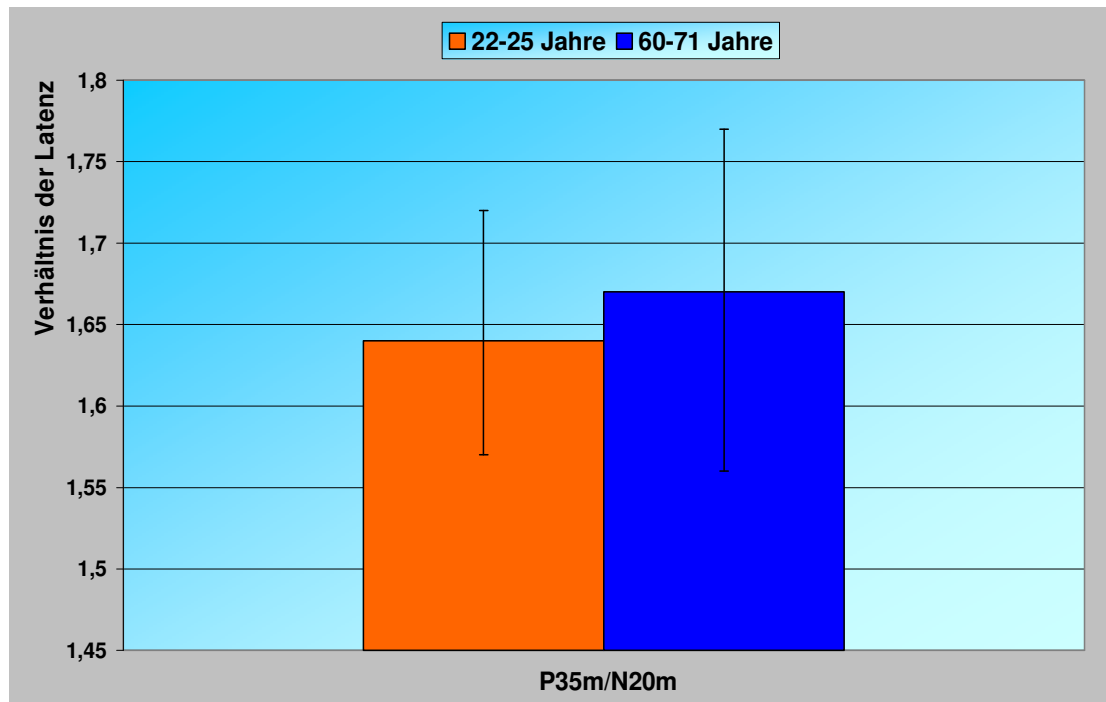


Abb. 25: Darstellung des Verhältnisses der mittleren Latenzen (P35m/N20m) der 22-25 jährigen im Vergleich zu den 60-71 jährigen.

Die Mittelwerte der Verhältnisse werden mit ihrem jeweiligen 90%-Konfidenzintervallen angegeben.

5.4.2 Einfluss des Alterns auf Latenzen früher Komponenten taktil SEF

Es zeigte sich, dass die Latenzen der P48m-Komponente nach taktiler Stimulation des Daumens tendenziell in der Gruppe der 60-71 jährigen im Vergleich zu den 22-25 jährigen zunahmen ($p = .065$). Die Mittelwerte der Latenzen der P48m-Komponente nach Stimulation Zeigefingers und des kleinen Fingers sowie nach Mittelung aller drei Finger waren bei den älteren Probanden im Vergleich zu den jüngeren Probanden erhöht. Allerdings war dieser Effekt statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Statistische Prüfung der Latenzen nach taktiler Stimulation

	Junge Probanden	Ältere Probanden	Junge Probanden	Ältere Probanden	
	Mittelwert \bar{x} in ms		90%-Konfidenzintervall		Signifikanzwert
Dig. I	48,3	52,2	$45,9 \leq \bar{x} \leq 50,7$	$49,4 \leq \bar{x} \leq 55,1$	$p = .065$
Dig. II	47,9	49,2	$46,4 \leq \bar{x} \leq 49,9$	$46,2 \leq \bar{x} \leq 52,3$	$p = .497$
Dig. V	46,9	50,5	$44,1 \leq \bar{x} \leq 49,6$	$46,4 \leq \bar{x} \leq 49,5$	$p = .115$
Dig. I, II, V	49,1	51,9	$46,2 \leq \bar{x} \leq 52,3$	$44,2 \leq \bar{x} \leq 49,6$	$p = .224$

In der Gruppe der 22-25 jährigen war der Hauptpeak der SEF nach Stimulation des Daumens (Dig. I) in einem Zeitraum von 43,5-56 ms zu finden. Der Zeitbereich betrug in der Gruppe der 60-71 jährigen von 49-60 ms. Nach Reizung des Zeigefingers (Dig. II) variierten die Latenzen innerhalb der Gruppe der jungen Probanden im Bereich von 44,5-52 ms und in der Gruppe der älteren Probanden im Zeitraum von 42,5-59,5 ms. Die Größe der Latenzen nach Stimulation des kleinen Fingers lag bei den 22-25 jährigen in einem Bereich von 43-54 ms, die der 60-71 jährigen in einem Bereich von 45-57,5 ms. Der durchschnittliche Hauptpeak für die Mittelung aller drei Finger trat bei den jungen Probanden nach einer Latenz von 42,5-56 ms auf und bei den älteren Probanden in einem Bereich von 45,5-61,5 ms (siehe Abb. 26).

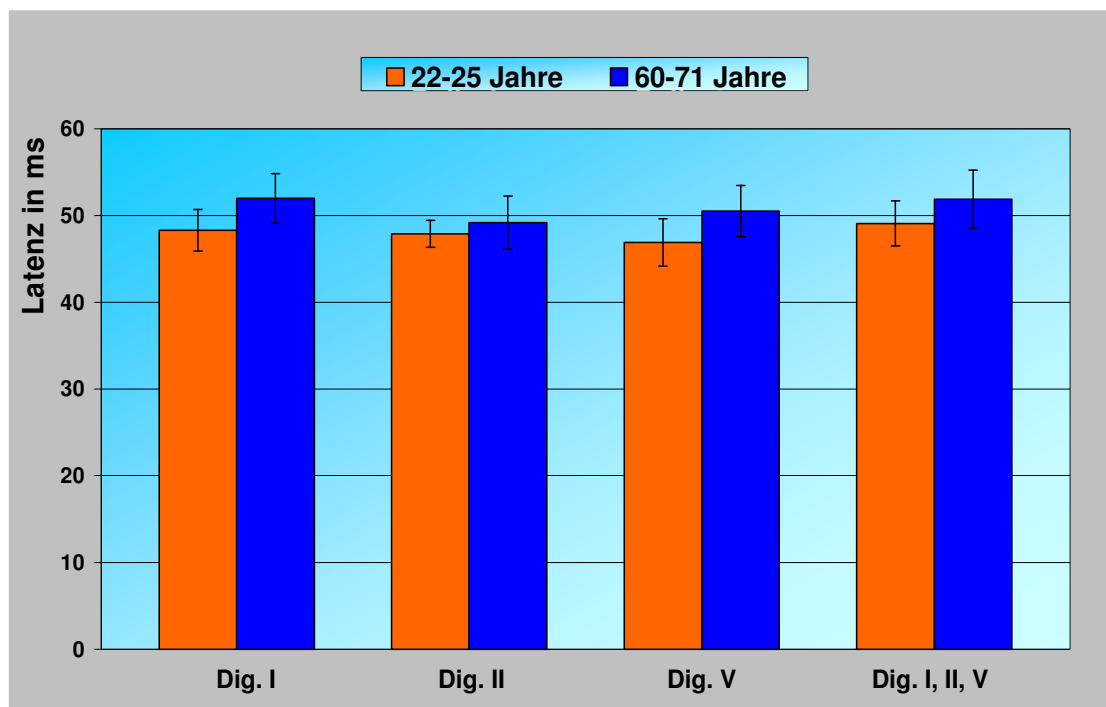


Abb. 26: Gegenüberstellung der mittleren Latenzen nach taktiler Stimulation
Die Mittelwerte sind mit ihrem betreffenden 90%-Konfidenzintervall angegeben.

5.5 Effekte des Altern auf die Dipolstärke früher Komponenten SEF

Im Hinblick auf die Fragestellung, ob die Intensität der neuronalen Aktivität durch das Alter beeinflusst wird, wurden die Dipolstärken der N20m-Komponente, der P35m-Komponente nach elektrischer Stimulation sowie der P48m-Komponente nach taktiler Stimulation ermittelt. Nachfolgend werden die Ergebnisse der elektrisch und taktil evozierten Felder getrennt voneinander erörtert.

5.5.1 Einfluss des Alters auf die Dipolstärken früher Komponenten elektrisch SEF des Nervus medianus

Es zeigte sich eine signifikante Zunahme der Dipolstärke der N20m-Komponente in der Gruppe der 60-71 jährigen im Vergleich zu den 22-25 jährigen ($p = .035^*$). Für die P35m-Komponente war kein signifikanter Einfluss des Alters auf die Dipolstärke gegeben (siehe Tabelle 8 und Abb. 27).

Tabelle 8: Ergebnisse der statistischen Prüfung des Einflusses des Alters auf die Dipolstärke nach elektrischer Stimulation des Nervus medianus

	Junge Probanden	Ältere Probanden	Junge Probanden	Ältere Probanden	
Komponente	Median \tilde{x} in μAmm		90%-Konfidenzintervalle		Signifikanzwert
N20m	15,0	30,2	$11,72 \leq \tilde{x} \leq 36,58$	$27,19 \leq \tilde{x} \leq 33,02$	$p = .035^*$
P35m	38,4	65,3	$33,51 \leq \tilde{x} \leq 94,77$	$25,12 \leq \tilde{x} \leq 97,36$	$p = .811$

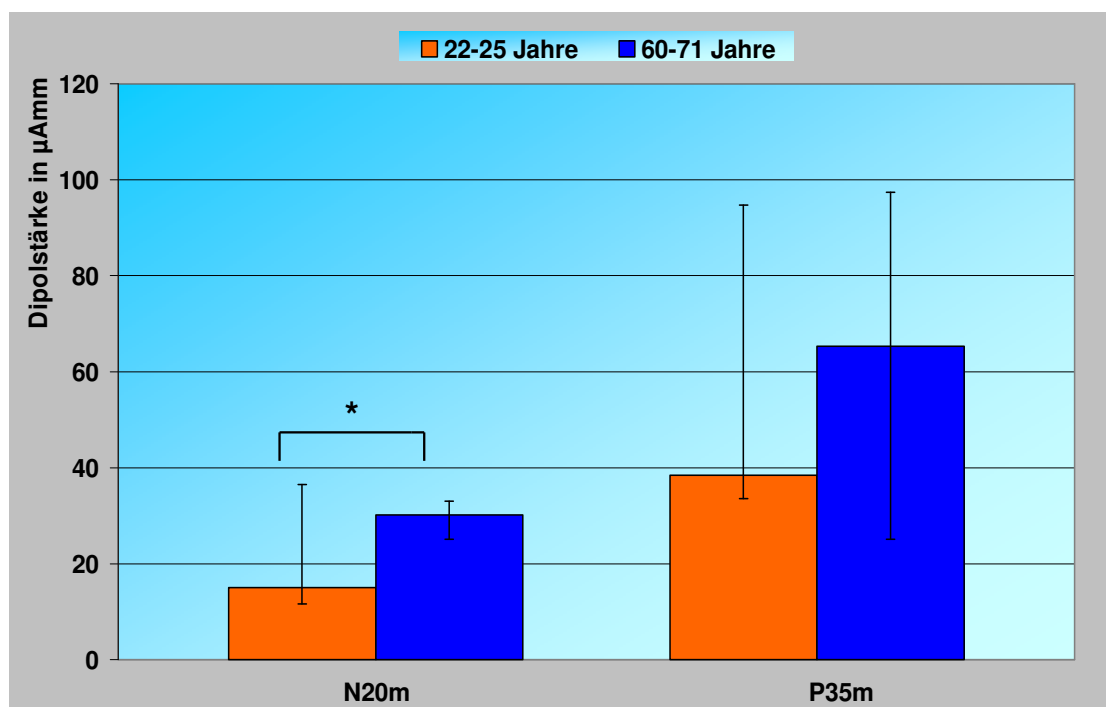


Abb. 27: Vergleich der Dipolstärken nach elektrischer Stimulation des Nervus medianus

Darstellung der Mediane der N20m- und der P35m-Komponente mit den jeweiligen 90%-Konfidenzintervallen.

Die Dipolstärken der N20m-Komponente der 22-25 jährigen lagen in einem Bereich von 11,5-50 μAmm , die der 60-71 jährigen in einem Bereich von 23,9-36,8 μAmm .

Die P35m-Komponente wies bei den jungen Probanden Dipolstärken in einem Bereich von 27,7-98 μAmm auf. Bei den älteren Probanden lag die Dipolstärke der P35m-Komponente in einem Bereich von 25,1-97,4 μAmm

5.5.2 Einfluss des Alters auf die Dipolstärke auf frühe Komponenten taktile SEF

Für die Dipolstärke zeigte sich nach taktiler Stimulation des kleinen Fingers eine signifikante Zunahme in der Altersgruppe der 60-71 jährigen ($p=.023^*$). Weder für Daumen und Zeigefinger noch für die Mittelung der Messdaten aller drei Finger ist ein signifikanter Einfluss des Alters auf die Dipolstärke nachweisbar ($p=.980$, $p=.605$, $p=.138$). In Tabelle 9 und Abb. 28 sind die Ergebnisse der statistischen Auswertung dargestellt.

In der Gruppe der 22-25 jährigen lagen die Dipolstärken nach Stimulation des Daumens in einem Bereich von 14,8-47,5 μAmm , nach Reizung des Zeigefingers von 10,85-56,3 μAmm , nach Stimulation des kleinen Fingers von 11,4-59,8 μAmm und nach Mittelung des Signals aller drei Finger in einem Bereich von 13,4-41,9 μAmm . Die 60-70 jährigen wiesen Dipolstärken nach Reizung des Daumens in einer Spanne von 12,6-96,7 μAmm auf. Die Dipolstärken des Zeigefingers lagen in einem Bereich von 17,7-51,5 μAmm , die des kleinen Fingers von 17-96,5 μAmm . Der Durchschnitt aller drei Finger hatte Dipolstärken in einem Größenbereich von 14,4-91,5 μAmm .

Tabelle 9: Ergebnisse der statistischen Prüfung des Einflusses des Alters auf die Dipolstärke nach taktiler Stimulation

	Junge Probanden	Ältere Probanden	Junge Probanden	Ältere Probanden	
	\tilde{x} in μAmm		90%-Konfidenzintervall		Signifikanzwert
	Median				
Dig. I	19,0	19,8	$17,21 \leq \tilde{x} \leq 42,52$	$13,42 \leq \tilde{x} \leq 96,60$	$p=.980$
Dig. II	19,8	25,5	$11,53 \leq \tilde{x} \leq 34,08$	$20,08 \leq \tilde{x} \leq 41,25$	$p=.605$
Dig. V	16,9	38,0	$11,82 \leq \tilde{x} \leq 34,07$	$20,02 \leq \tilde{x} \leq 91,79$	$p=.023^*$
Dig. I, II, V	20,0	29,6	$13,44 \leq \tilde{x} \leq 36,00$	$17,13 \leq \tilde{x} \leq 54,76$	$p=.138$

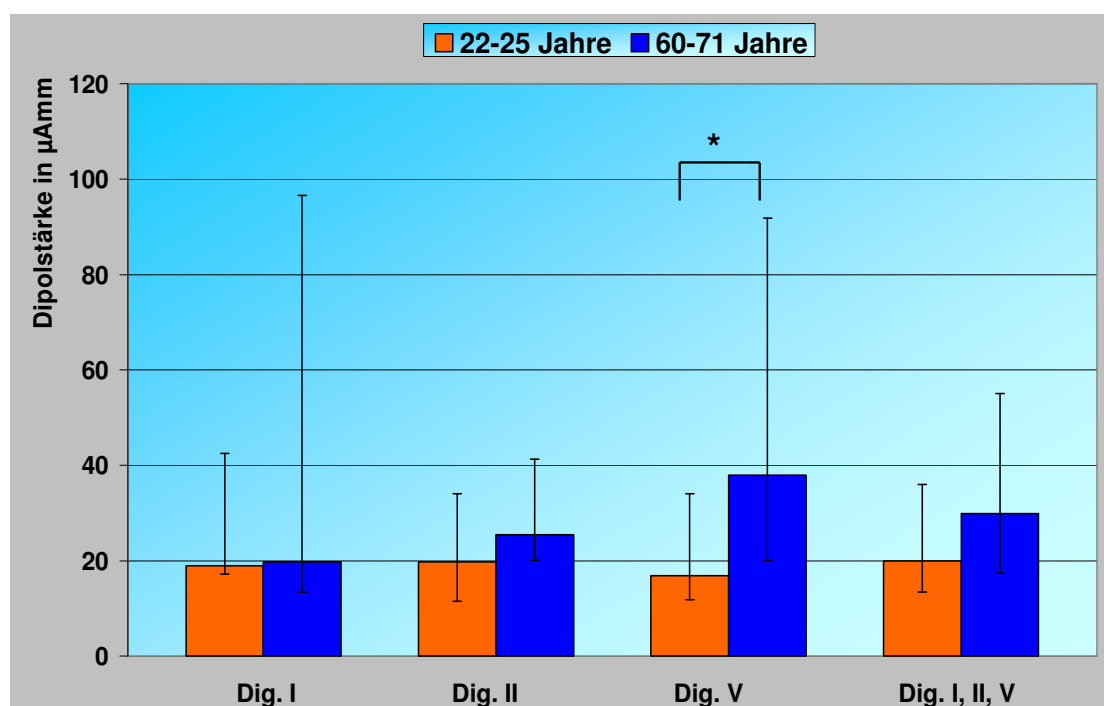


Abb. 28: Darstellung des Vergleich der Dipolstärken nach taktiler Stimulation zwischen den jungen und den älteren Probanden

Der Median der Dipolstärken wurde mit seinem jeweiligen 90%-Konfidenzintervall angegeben.

6 Diskussion

6.1 *Diskussion der Methodik*

6.1.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie untersuchte elektrisch und taktil SEF im Hinblick auf die Latenz und die Stärke der zugrunde liegenden neuronalen Quellen in Abhängigkeit vom Alter. SEF werden im Gegensatz zu den SEP durch die elektrische Leitfähigkeit der kranialen Gewebe, die geometrische Ausdehnung der kranialen Räume oder durch das Ausmaß der verschiedenen Gewebekompartimente nicht beeinflusst (Hämäläinen et al. 1993, Stok 1987). Altersabhängige Veränderungen können sich in diesen Eigenschaften des Volumenleiters widerspiegeln. Zum Beispiel nimmt das Volumen der Cerebrospinalflüssigkeit im Alter zu (Murphy et al. 1996). Momentan ist es noch nicht möglich, Gewebeleitfähigkeiten in vivo exakt zu bestimmen, deshalb ist die Abschätzung der Intensität der neuronalen Aktivität durch SEP nicht zuverlässig (Huttunen et al. 1999). Im Gegensatz dazu stellt die Messung von SEF mittels der MEG eine zuverlässige und genauere Methode zur Bestimmung der neuronalen Aktivität dar.

Die Analyse der MEG-Signale insbesondere die Lokalisation der Quellen, birgt aufgrund der Komplexität des Verfahrens einige Fehlerquellen. Um diese Fehlerquellen zu minimieren wurden die Messungen so weit wie möglich standardisiert, z. B. durch die Verwendung des gleichen Stimulationsprotokolls für alle Probanden und die Durchführung der Untersuchungen an den gleichen Messgeräten. Auf einige für die Studie bedeutsame systematische Einflussgrößen wird im Folgenden näher eingegangen:

6.1.1.1 Reizung mittels elektrischen Stimulus versus taktilen Stimulus

In der vorliegenden Arbeit wurden SEF durch die elektrische Stimulation des Nervus medianus sowie durch die taktile Stimulation der Finger erzeugt. Bei der elektrischen Stimulation des Nervus medianus werden eine Reihe von Nervenfasern aus den Proprio- und Mechanorezeptoren mit unterschiedlichen Nervenleitgeschwindigkeiten unter Umgehung der Transduktionsprozesse synchron erregt (Forss et al. 1994). Die taktile Stimulation mittels Luftdruck stellt hierbei eine natürlichere Art der Reizung dar.

Im Gegensatz zur elektrischen Stimulation werden selektiv die PC- und RA-Mechanorezeptoren gereizt und die Transduktionseigenschaften dieser Rezeptoren überprüft (Rossini et al. 1996).

Die in der vorliegenden Studie verwendete Stimulationsvorrichtung zur taktilen Reizung der Finger erzeugt bei Erwachsenen (24-32 Jahre) nachweislich deutliche und reproduzierbare SEF (Mertens und Lütkenhöner 2000). Nachteilig ist allerdings, dass der Stimulusbeginn verschwommen ist, da die Druckluft 20 ms benötigte, um ein mehr oder weniger konstantes Membranverschiebungsniveau zu erreichen. Somit werden Mechanorezeptoren mit unterschiedlichen Erregungsschwellen aktiviert und das Eintreffen der Erregung in SI wird zeitlich verbreitert (Hashimoto et al. 1989).

Die Signalkurven der elektrisch und der mittels Luftdruck evozierten Felder sind einander sehr ähnlich, obwohl die Latenzen und die Amplituden differieren (Forss et al. 1994, Mertens und Lütkenhöner 2000). Die Latenzen der frühen Komponenten der taktil SEF sind im Vergleich zu den elektrisch SEF aufgrund des weiter distal gelegen Stimulationsortes verlängert. Ferner zeigte sich, dass die Amplituden der frühen Komponenten der taktil SEF im Vergleich zu den elektrisch SEF deutlich kleiner waren. Im Gegensatz dazu, unterschieden sich die späten Komponenten der taktil und elektrisch SEF kaum in der Größe ihrer Amplituden. Dieses unterschiedliche Verhalten könnte durch die zugrunde liegende Reizverarbeitung erklärbar sein. Während die frühen SI-Antworten die Details eines Reizes kodieren (Größe des stimulierten Hautareals, aktivierter Rezeptortyp), üben die späten Antworten eher integrative Funktionen aus (Rossini et al. 1996, Forss et al. 1994, Hashimoto 1987).

Die taktile Stimulation mittels Luftdruck aktiviert aufgrund ihrer Selektivität für RA-Rezeptoren vorwiegend die Area 3b, wohingegen nach elektrischer Reizung des Nervus medianus die Area 1, 2, 3a und 3b aktiviert werden. Jedoch misst das MEG vorwiegend nur tangentielle Quellen, so dass höchstwahrscheinlich taktil und elektrisch evozierte Antworten zum überwiegenden Teil die Aktivität der Area 3b darstellen (Forss et al. 1994).

6.1.1.2 Intensität des Testreizes

In der vorliegenden Studie wurde die Reizintensität zur Stimulation des Nervus medianus für jeden Probanden individuell verschieden anhand seiner jeweiligen sensiblen und motorischen Reizschwelle bestimmt (siehe Abschnitt 4.2). Die taktile

Stimulation mittels Luftdruck erfolgte unter Verwendung einer gleichen Reizintensität für alle Probanden, wobei gewährleistet war, dass eine deutliche Tastempfindung wahrgenommen wurde.

Es zeigte sich, dass zwar die 60-71 jährigen Probanden im Vergleich zu den 22-25 jährigen Probanden im Durchschnitt höhere Reizstärken für die elektrische Stimulation benötigten, welche allerdings statistisch nicht signifikant waren. Wickremaratchi und Llewelyn (2006) stellten dar, dass die altersbedingt höheren Reizschwellen für die Wahrnehmung von elektrischen Reizen auf dem progressiven Verlust von kutanen afferenten Axonen beruhen könnten.

Während des Versuchs wurden die Stimulusintensitäten konstant gehalten, da die Höhe der kortikal evozierten Antworten durch die Stimulusintensität beeinflusst wird (Mima et al. 1998). Eine Erhöhung der Stimulusintensitäten korreliert bis zum Erreichen eines Sättigungsplateaus, welches deutlich über der motorischen Reizschwelle des Nervus medianus liegt, mit einer Zunahme der Amplitude der N20m- und P35m-Komponente der elektrisch SEF in SI (Lin et al. 2003). Eine Einflussnahme der Stimulusintensitäten auf die Größe der Amplituden der SEF konnte somit in der vorliegenden Arbeit weitgehend verhindert werden.

6.1.1.3 Interstimulusintervall

In der vorliegenden Studie variierten die Interstimulusintervalle randomisiert in einem Bereich von 0,7-1,4 s bei der elektrischen Stimulation des Nervus medianus sowie zwischen 0,8-1,6 s bei der taktilen Reizung der Fingerspitzen.

Bei der Verwendung von zu kurzen Interstimulusintervallen ($<0,5$ s) besteht das Risiko einer Überlappung der evozierten Antworten, welche die Rekonstruktionsgenauigkeit der Dipollokalisierungen beeinträchtigen könnte (Ahlfors et al. 1993, Mertens und Lütkenhöner 2000).

Ferner zeigte sich, dass die Amplituden der frühen Komponenten der SEF maßgeblich durch die Länge der Interstimulusintervalle beeinflusst werden (Mertens und Lütkenhöner 2000, Mauguière et al. 1997, Hari et al. 1993). Eine Reduktion der Interstimulusintervalle führt zu einer Verminderung der Amplituden. Insbesondere nimmt die Amplitude der P35m-Komponente mit Verkürzung des Interstimulusintervalls (0,15-5 s) ab, während die Amplitude der N20m-Komponente relativ stabil bleibt (Wikström et al. 1996).

Im Hinblick auf die Daten aus diesen Studien wurden die Interstimulusintervalle so ausgewählt, dass zur Messung ausreichende und vergleichbare Amplitudenhöhen gewährleistet waren.

6.1.1.4 Vigilanz und Aufmerksamkeit

In der vorliegenden Studie wurden alle Probanden instruiert, ihre Augen offen zu halten und sich nicht auf den Reiz zu konzentrieren, da nicht auszuschließen war, dass die Aufmerksamkeit die Signalstärken der frühen Komponenten in SEF in SI beeinflusst. Aus der Literatur sind kontroverse Meinungen bezüglich des Einflusses der Aufmerksamkeit auf die Stärke der frühen Komponenten der SEF in SI (20-100 ms) bekannt (Hämäläinen et al. 2000, Mauguière et al. 1997, Mima et al. 1998). Einige Autoren beschrieben eine Verminderung der Signalstärke der frühen Antworten in SI unter Aufmerksamkeit (Mauguière et al. 1997), andere berichten hingegen von einer Erhöhung (Hämäläinen et al. 2000) sowie keiner Veränderung unter dem Einfluss der Aufmerksamkeit (Mima et al. 1998).

6.1.1.5 Augenartefakte

In der vorliegenden Studie wurden alle Trails, die im Auswertungsbereich Augenartefakte enthielten, verworfen. Horizontale und vertikale Augenbewegungen sowie Blinks können zu Artefakten führen, da der Bulbus oculi aufgrund der Elektrolytzusammensetzung seiner Bestandteile einen relativ starken elektrischen Dipol darstellt. Diese Artefakte beeinträchtigen die Lokalisation der somatosensibel evozierten Felder (Meier et al. 1998). Aus diesem Grund wurden die mit Augenartefakten belasteten Trails von der Auswertung ausgeschlossen.

6.1.2 Lokalisationsgenauigkeit

Der Lokalisationsfehler gibt an, wie weit der errechnete Signalursprung (hier ermittelter kortikaler Ursprung somatosensorisch evozierter Aktivität) von der tatsächlichen neuronalen Quelle entfernt sein kann.

Die Hauptfehlerquelle der Messdurchführung stellen Bewegungsartefakte während der Messung dar. Bewegungsartefakte können während der MEG-Messung, der Digitalisierung der anatomischen Landmarken und Spulenpositionen und der MRT-Aufzeichnung entstehen. Die Lokalisationsergebnisse werden am stärksten durch Bewegungsfehler beeinflusst, welche während der MEG-Registrierung durch Herzaktionen, Atmung oder eine unbequeme Lagerung des Probanden verursacht werden. Das Ausmaß der Bewegungen konnte anhand der magnetoencephalographischen Spulenlokalisierung vor und nach jeder MEG-Messung abgeschätzt werden. Die durchschnittliche Abweichung der Spulenlokalisierung betrug $3,5 \pm 1,8$ mm nach elektrischer Stimulation des Nervus medianus und $3,4 \pm 1,6$ mm nach taktiler Reizung. Um die bei der Digitalisierung der anatomischen Landmarken und der Spulenpositionen auftretenden Bewegungsfehler zu minimieren, wurde der Kopf der Probanden bezüglich des Digitizer-Systems in einer umgebauten ophthalmologischen Kopfstütze fixiert. Untersuchungen am gleichen System ergaben einen Fehler von weniger als 2,5 mm (Huonker et al. 1996). Bewegungsartefakte in den MRT-Schnittbildern waren sofort nach der Aufzeichnung erkennbar und ausgeschlossen.

Die Reproduzierbarkeit von Dipollokalisierungen, die so genannte interne Konsistenz, wurde anhand von bewegungsinduzierten Potentialen, mit dem in der vorliegenden Studie verwendeten System, untersucht. Sie beläuft sich unter Verwendung der split-half Reliabilität auf 3,8 mm (Rosburg et al. 1996).

Das Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) stellt einen wesentlichen Einflussfaktor bezüglich der Güte der gesamten Rechnung und der Lokalisationsgenauigkeit dar (siehe Abschnitt 4.5.5). Er gibt an um welchen Faktor das gemessene Signal das magnetische Rauschen übersteigt. Anhand des Signal-Rausch-Verhältnisses kann der Lokalisationsfehler der durchgeführten Dipolrechnung abgeschätzt werden [siehe Abschnitt 5.2, (Pesola et al. 1999)]. Der geschätzte Lokalisationsfehler beträgt $4,5 \pm 1,3$ mm nach elektrischer Stimulation des Nervus medianus und $4,7 \pm 1,6$ mm nach taktiler Stimulation der Finger.

6.1.3 Technische Aspekte

Das in der vorliegenden Studie verwendete 31-Kanal System des Biomagnetischen Zentrums der Friedrich-Schiller Universität Jena bietet den Vorteil, dass es auch

biomagnetische Forschungsgebiete außerhalb des Kopfbereiches abdeckt (fetale Hirn- und Herzstudien). Hinsichtlich der Fragestellungen im Bereich kortikaler Signalanalysen wie z. B. der somatosensibel evozierten Felder gibt es allerdings auch einige Nachteile gegenüber den Ganzkopfmesssystemen. Zum Einem sind Voruntersuchungen wie z. B. die hier angewandte Probereizung des Nervus medianus (siehe Abschnitt 4.4.1) notwendig um das Kanalsystem optimal über den beteiligten Hirnstrukturen positionieren zu können. Zum Anderem ist die Variabilität, mit der das Messsystem über dem betreffenden Areal platziert werden kann, relativ groß. Werden bei der Positionierung des Messfeldes nicht beide Maxima des Magnetfeldes abgedeckt, führt dies zu schlechten Rekonstruktionsergebnissen. Bei Verwendung eines Ganzkopfsystems würden diese unerwünschte Variabilität und die Voruntersuchung zur Positionierung des Messfeldes entfallen. Dadurch könnte die Messzeit verkürzt werden

Für spezielle Fragestellungen innerhalb Erforschung der altersbedingten Veränderungen des somatosensorischen Systems, die an die durchgeführte Studie angrenzen, ist die Darstellung späterer Komponenten SEF von Interesse. Diese Untersuchungen können nur mit einem Ganzkopfsystem durchgeführt werden.

6.2 Quellenlokalisierung

In der vorliegenden Studie zeigte sich, dass die Dipollokalisierungen der frühen Komponenten der elektrisch und taktil evozierten Felder im linken SI Kortex (Area 3b) des jeweiligen Probanden lagen.

Diese Lokalisationsdaten wurden durch die Transformation in das Talairach-Koordinatensystem einem interindividuellen Vergleich zugänglich gemacht. Nach dieser Transformation zeigte sich, dass die P35m-Komponente im Vergleich zur N20m-Komponente weiter medial entlang der Kortexoberfläche lokalisierte. Ferner lokalisierte in der Gruppe der 22-25 jährigen die Dipolquelle des Daumens im Vergleich zur Dipolquelle des kleinen Fingers weiter lateral und caudal. Die Ergebnisse der vorliegenden Experimente stimmen mit vorangehenden Studien zur Lokalisation früher Komponenten elektrisch SEF des Nervus medianus (Allison et al. 1989, Huttunen et al. 1987, Tiihonen et al. 1989, Wikström et al. 1996) sowie mit Studien, welche die somatosensorische Rindenaktivität nach taktiler Stimulation der Finger untersuchten, überein (Hari et al. 1993, Yang et al. 1993).

Zwischen den beiden Versuchsgruppen zeigten sich nach Transformation der Lokalisationsdaten signifikante Unterschiede der Position im Talairich-System. Die Quellen der neuronalen Aktivität der N20m-Komponente und der P48m-Komponente des kleinen Fingers lokalisierten bei den älteren Probanden im Vergleich zu den jüngeren Probanden auf der Ebene der y-Achse nach der Transformation der Daten weiter frontal ($p = .017^*$, $p = .042^*$). Weiterhin zeigte sich, dass die x-Koordinaten der P48m-Komponente der SEF des kleinen Fingers bei den älteren im Vergleich zu den jüngeren Probanden weiter lateral auf der Ebene der x-Achse lagen ($p = .022^*$). Tendenziell zeigte sich in der Gruppe der 60-70 jährigen im Vergleich zu den 22-25 jährigen auch eine weiter laterale Lokalisation der Quelle der P48m-Komponente der SEF nach Mittelung über alle drei Finger. Darüber hinaus war ein Trend zu einer rostraleren Position der z-Koordinate der P48m-Komponente der SEF des Daumens in der Gruppe der 60-71 jährigen Probanden im Vergleich zu den 22-25 jährigen erkennbar ($p = .073$).

Wie bereits vorangehend beschrieben (Abschnitt 4.1), nahmen Probanden zweier unterschiedlicher Altersklassen und äquivalenter Geschlechterverteilung teil. In postmortalen Untersuchungen und MRT-Studien zeigte sich bereits ein Beginn der Verminderung des Gehirnvolumens nach dem 40. Lebensjahr mit einer Rate von ca. 5 % pro Lebensdekade (Peters 2006, Raz et al 2004), wobei sich dieser Verlust ab dem 70. Lebensjahr noch erhöhte (Scahill et al. 2003). Es konnte gezeigt werden, dass die Abnahme des Gehirnvolumens mit fortschreitendem Alter unter anderem abhängig von der jeweiligen Hirnregion und dem Geschlecht war (Murphy et al. 1996, Xu et al. 2000). Generell scheint der Lobus frontalis dem größten altersbedingten Volumenverlust zu unterliegen (Raz et al 2004, Trollor und Valenzuela 2001), wohingegen das Volumen des Lobus occipitalis scheinbar am wenigsten beeinflusst wird (Peters 2006). Die altersbedingte Volumenverminderung des Gehirns geht mit einer Vergrößerung der Ventrikelvolumina (Scahill et al. 2003, Kaye et al 1992) sowie einer Verbreiterung und Tiefenminderung der kortikalen Sulci einher (Kochunov et al. 2005). Die morphologischen Veränderungen des Gehirns unterliegen einer großen interindividuellen Variabilität innerhalb des physiologischen Alterns (Uylings und de Brabander 2002). Bei der allgemeinen Bewertung der vorliegenden Ergebnisse ist ein individuell unterschiedlicher Verlust des Gehirnvolumens während des Alterns zu beachten. In der vorliegenden Studie werden die individuellen Lokalisationskoordinaten der Dipolquellen linear mittels einer Software (Huonker, Biomagnetisches Zentrum

Jena) in das universelle Talairch-Koordinatensystem transformiert. Die altersbedingten Veränderungen in der Morphologie des Gehirns werden dabei nicht berücksichtigt. Dies könnte eine Ursache für die abweichenden Positionen der Koordinaten der älteren Probanden im Vergleich zu den jungen Probanden sein.

Nach Wissen des Autors existieren bis jetzt keine Studien, die die Lokalisation von SEF nach Transformation in das Talairch-Koordinatensystem in Abhängigkeit vom Alter untersucht haben, was eine Bewertung der Ergebnisse zusätzlich erschwert.

6.3 Latenz

6.3.1 Altersbedingte Effekte auf die Latenzen der frühen Komponenten der elektrisch SEF des Nervus medianus

Die Messungen der vorliegenden Studie beinhalteten zwei Stimulationsarten, wobei einerseits SEF durch die elektrische Stimulation des Nervus medianus erzeugt wurden und andererseits der Daumen, der Zeigefinger und der kleine Finger taktil mittels Luftdruck gereizt wurden.

Die vorliegenden Experimente zeigten, dass die Latenzen der SEF der N20m-Komponente und der P35m-Komponente nach elektrischer Stimulation des Nervus medianus in der Gruppe der 60-71 jährigen im Vergleich zu den 22-25 jährigen signifikant verlängert waren ($p = .000^{***}$, $p = .006^{**}$). Somit wurde die Hypothese einer Zunahme der Latenzen nach elektrischer Stimulation des Nervus medianus mit fortschreitendem Alter bestätigt. Weiterhin zeigte sich eine Zunahme der Streuung mit fortschreitendem Alter.

Ein Grund für den altersbedingten Anstieg der Latenzen der N20m- und der P35m-Komponente könnte in der Verminderung der Nervenleitfähigkeiten bestehen (Hume et al. 1982, Ludin 1993). Im Folgenden soll auf diese Überlegung näher eingegangen werden.

In der vorliegenden Studie zeigte sich, dass das Verhältnis der mittleren Latenzen (P35m/N20m) der 22-25 jährigen im Vergleich zu den 60-71 jährigen nicht signifikant verschieden war. Aus diesem Grund ist anzunehmen, dass sowohl die Leitungsfunktion der zentralen als auch der peripheren somatosensiblen Leitungsbahnen durch das zunehmende Alter beeinflusst werden. In Übereinstimmung mit diesem Ergebnis zeigte sich in anderen Studien, dass sowohl die peripheren als auch die zentralen Nervenleitgeschwindigkeiten des somatosensorischen Systems mit

fortschreitendem Alter geringer werden (Hume et al. 1982, Ludin 1993, Rivner et al. 2001, Tanosaki et al. 1999). Allerdings existieren zwischen den verschiedenen Studien aufgrund der großen interindividuellen Variabilität des Alterungsprozesses Diskrepanzen über die Abnahmerate der Nervenleitgeschwindigkeit. Darüber hinaus existieren morphologische Daten, welche mit einer altersbedingten Verminderung der peripheren und der zentralen Nervenleitgeschwindigkeit korrelieren (Adinolfi et al. 1991, Artero et al. 2004, Ceballos et al. 1999, Ge et al. 2002, Grover-Johnson und Spencer 1981, Knox et al. 1989, Peters 2006, Raz und Rodrigue 2006, Verdú et al. 2000). Insbesondere der Verlust von myelinisierten Nervenfasern (Ceballos et al. 1999), die segmentale Demyelinisierung (Adinolfi et al. 1991) sowie die zunehmenden strukturellen Veränderungen in der Mikrostruktur der Myelinscheiden im PNS und ZNS (Ge et al. 2002, Knox et al. 1989, Raz und Rodrigue 2006) können als die hauptsächlichen morphologischen Veränderungen bei älteren Menschen angesehen werden, die zumindest teilweise für die Abnahme der Nervenleitgeschwindigkeiten verantwortlich sind (Verdú et al. 2000).

Die Ergebnisse stehen im Konsens mit einer Reihe von Studien, welche SEP nach elektrischer Stimulation des Nervus medianus untersucht haben (Allison et al. 1984, Desmedt und Cheron 1980, Mervaala et al. 1988). Die Latenzen der frühen Komponenten der SEP (N20, P30), welche mit der N20m- und der P35m-Komponente der SEF korrespondiert (Hoshiyama und Kakigi 2001), nehmen mit fortschreitendem Alter zu (Allison et al. 1984, Desmedt und Cheron 1980, Mervaala et al. 1988).

In vergleichbaren SEF-Studien zeigte sich ebenfalls eine positive Korrelation der Latenz der N20m-Komponente mit zunehmendem Alter. Dabei veränderte sich die Latenz der P35m-Komponente in diesen Studien nicht signifikant (Huttunen et al. 1999, Stephen et al. 2006, Zappasodi et al. 2006).

6.3.2 Altersbedingte Effekte auf die Latenzen der frühen Komponenten der taktil SEF

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich eine tendenzielle Zunahme der Latenz der P48m-Komponente nach Reizung des Daumens der älteren Probanden ($p = .065$). Insbesondere war zu beobachten, dass die Mittelwerte der Latenzen der P48m-Komponente nach Stimulation jedes einzelnen Fingers und nach Mittelung aller drei Finger in der Gruppe der 60-71 jährigen größer waren als die Mittelwerte der Latenzen

der jüngeren Probanden. Dieser Effekt war allerdings statistisch nicht signifikant. Somit konnte die Hypothese einer altersbedingten Zunahme der Latenzen nach taktiler Stimulation in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Des Weiteren nahm die Streuung der Latenzen der P48m-Komponente mit fortschreitendem Alter zu.

Mertens und Lütkenhöner (2000) zeigten, dass aufgrund der verschwommenen Anstiegszeit der taktilen Stimuli PC- und RA- Rezeptoren mit unterschiedlichen Erregungsschwellen aktiviert und somit der Eingang der Erregung in den primären somatosensiblen Kortex zeitlich verteilt wird. Dies könnte erklären, warum in der vorliegenden Arbeit kein statistisch signifikanter Effekt in der Latenz nach taktiler Stimulation nachweisbar war, obwohl die Latenzen der N20m-Komponente und der P35m-Komponente nach elektrischer Stimulation des Nervus medianus im Alter signifikant verlängert waren.

Eine weitere Möglichkeit könnte in der geringen Probandenzahl von jeweils zehn pro Altersgruppe liegen. Der Stichprobenumfang von zehn Probanden pro Altersgruppe liefert für den in dieser Studie gefunden relevanten Effekt von 3 ms mit einer Standardabweichung von 4 ms nur eine Teststärke von 29 %. Um eine Teststärke von mindestens 80 % zu erreichen, wären mindestens 35 Probanden pro Gruppe notwendig. Für die Testgruppen kamen nur Personen infrage, die gesund waren und keine Medikamente einnahmen. Aus diesem Grund erwies sich insbesondere die Auswahl der älteren Probanden (>60 Jahre) als schwierig. In Folge dessen war die Anzahl der Probanden limitiert.

Die Zunahme der Streuung der Latenzen nach elektrischer und taktiler Stimulation in der Gruppe der älteren im Vergleich zu den jüngeren Probanden könnte auf die erhebliche interindividuelle Variabilität der auftretenden altersbedingten Effekte zurückzuführen sein (Uylings und de Brabander 2002).

6.4 Dipolstärke

6.4.1 Altersbedingte Effekte auf die Dipolstärke der frühen Komponenten der elektrisch SEF des Nervus medianus

In der vorliegenden Studie zeigte sich eine deutliche Zunahme der Dipolstärke der N20m-Komponente der älteren Probanden im Vergleich zu den jungen Probanden ($p = .035^*$). Die Dipolstärke der P35m-Komponente unterschied sich nicht signifikant in den beiden Altersgruppen. Somit wurde die zuvor gestellte Hypothese bestätigt.

Weiterhin zeigte sich, dass die Streuung in der Gruppe der 60-71 jährigen im Vergleich zu den 22-25 jährigen zunahm.

Das Fehlen einer altersabhängigen Zunahme der Dipolstärke der P35m-Komponente in Gegenwart einer Zunahme der N20m-Komponente könnte auf eine Verschiebung des Gleichgewichts zwischen der kortikalen Exzitation und der kortikalen Inhibition zu Gunsten der Exzitation bedingt sein (Dustman et al. 1996), so dass insbesondere die laterale Inhibition beeinträchtigt wird. Diese Annahme wird durch Studien an Tiermodellen unterstützt (Caspary et al. 1995, Ling et al. 2005, Palmer et al. 1993, Post-Munson et al. 1994, Saransaari und Oja 1995, Wenk et al. 1989). In diesen Studien zeigte sich, eine altersbedingte Zunahme der glutaminergen Exzitation im Neokortex (Palmer et al. 1993, Saransaari und Oja 1995, Wenk et al. 1989) sowie eine Beeinträchtigung der GABAergen Inhibition innerhalb des zentralen auditorischen Systems (Caspary et al. 1995, Ling et al. 2005) und des Hippocampus (Post-Munson et al. 1994). Ferner zeigte sich eine Vergrößerung der exzitatorischen rezeptiven Felder der Pyramidenzellen des SI mit fortschreitendem Alter (Reinke und Dinse 1996). Die Vergrößerung der exzitatorischen rezeptiven Felder der RA-Rezeptoren im SI ist das Ergebnis einer Reduktion der GABAergen (lateralen) Inhibition (Dykes et al. 1984). Außerdem existieren noch weitere Faktoren, die zu einer altersabhängigen Zunahme der Dipolstärke der N20m-Komponente führen könnten. Die Dipolstärke setzt sich wie folgt zusammen: $Q = NI\lambda$, wobei N für die Anzahl der synchron aktivierten Neurone, I für den Strom und λ für die Längenkonstante des apikalen Dendritenbaums der Pyramidenzelle stehen (Hämäläinen et al. 1993, Huttunen et al. 1999, Pizzella und Romani. 1990). Coleman und Flood (1987) beobachteten, dass insbesondere die Ausdehnung der Dendriten mit zunehmendem Alter anstieg. Dies könnte den intrazellulären Widerstand reduzieren und zu einer Vergrößerung der Längenkonstante des Dendritenbaums und damit auch zu einer Vergrößerung der Dipolstärke führen. Indessen beeinflusst auch die synaptische Hintergrundaktivität die Längenkonstante (Bernander et al. 1991), so dass sich möglicherweise altersbedingte Veränderungen in der neuronalen Hintergrundaktivität in den Amplituden der SEF widerspiegeln könnten (Bernander et al. 1991). Da jedoch anzunehmen ist, dass alle untersuchten SEF von ähnlichen Pyramidenzellen generiert wurden, müssten alle untersuchten Komponenten gleichermaßen von den Veränderungen der physikalischen Eigenschaften des Dendritenbaums sowie den Veränderungen in der Funktion und der Anzahl der Neurone beeinflusst worden sein. Dies war in der vorliegenden Studie nicht der Fall.

Während die Dipolstärke der N20m-Komponente im Alter zunahm, zeigte sich keine altersabhängige Veränderung der P35m-Komponente. Deshalb könnte die selektive Erhöhung der N20m-Komponente als elektrophysiologisches Zeichen einer moderaten Zunahme der kortikalen Exzitabilität gedeutet werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stimmen mit denen einer vorangehenden MEG-Studie von Huttunen et al. (1999) und einer weiteren, kürzlich veröffentlichten Untersuchung von Zappasodi et al. (2006) überein. Im Gegensatz dazu zeigte sich in einer weiteren MEG-Studie am älteren Probanden neben einer signifikanten Vergrößerung der Amplitude der N20m-Komponente auch eine Verminderung der Amplitude der P35m-Komponente (Stephen et al. 2006). In der vorliegenden Studie sowie in den Untersuchungen von Huttunen et al. (1999) und Zappasodi et al. (2006) fand sich kein altersabhängiger Effekt auf die Dipolstärke der P35m-Komponente. Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz zwischen den Ergebnissen ist das jeweils verwendete Dipolmodell. Während von Stephen et al. (2006) ein Multistromdipol-Modell verwendeten, nutzten die anderen Studien das ECD-Modell.

Im Gegensatz zu der vorliegenden Studie sowie den vorangehenden MEG-Studien zeigte sich in SEP-Studien eine eher moderate Vergrößerung der Amplitude der N20-Komponente und zudem auch eine deutliche Vergrößerung der Amplitude der späteren Komponenten mit fortschreitendem Alter (Allison et al. 1984, Desmedt und Cheron 1981, Kagiki und Shibasaki 1991, Mervaala et al. 1988, Lüders et al. 1970). Möglicherweise sind die Diskrepanzen zwischen den Ergebnissen der SEP-Studien und der vorliegenden SEF-Studie auf die Tatsache zurückzuführen, dass die SEP im Gegensatz zu den SEF durch altersbedingte Veränderungen des Volumenleiters beeinflusst werden (Hari und Forss 1999). Insbesondere zeigte sich in MRT-Studien, dass die CSF im Alter zunimmt (Kaye et al. 1992, Scahill et al. 2003, Murphy et al. 1996). Somit könnten die Amplituden der SEP sowohl den altersbedingten Volumenanstieg der CSF als auch die Veränderungen der neuronalen Aktivierungsstärke selbst widerspiegeln.

Ein weiterer Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse der SEF- und SEP-Studien könnte darin begründet sein, dass die P35m-Komponente auch die Aktivität von radial orientierten Quellen reflektiert, die durch das MEG nicht zu detektieren sind (Urbano et al. 1997, Zappasodi et al. 2006). Während die N20m-Komponente vorwiegend durch exzitatorische Pyramidenzellen der Area 3b generiert wird, entsteht die P35m-Komponente hauptsächlich durch die Aktivierung von inhibitorischen Neuronen der

Area 3b und exzitatorischen Neuronen der Area 4 (Tecchio et al. 2005, Wikström et al. 1996).

6.4.2 Altersbedingte Effekte auf die Dipolstärke der frühen Komponenten der taktil SEF

In der vorliegenden Studie wurde erstmal der Effekt des Alters auf taktil somatosensibel evozierte Felder untersucht. Es zeigte sich, dass die durchschnittliche Dipolstärke der P48m-Komponente nach Stimulation des kleinen Fingers in der Gruppe der 60-71 jährigen im Vergleich zu den 22-25 jährigen signifikant höher war ($p = .023^*$). Die Mittelwerte der Dipolstärken nach taktiler Stimulation der anderen Finger waren zwischen den beiden Altersgruppen nicht signifikant verschieden. Die durchschnittlichen Dipolstärken waren in der Gruppe der 60-71 jährigen größer als in der Gruppe der 22-25 jährigen. Die Streuung der Dipolstärke der P48m-Komponente war bei den älteren im Vergleich zu den jüngeren Probanden erhöht. Die altersbedingte Zunahme der Dipolstärke könnte wie in Abschnitt 6.4.1 erörtert, auf einer Veränderung der Transmitterkonzentrationen und einer damit verbundenen Beeinflussung der lateralen Inhibition beruhen. Die Zunahme der Streuung mit fortschreitendem Alter ist möglicherweise, wie in Abschnitt 6.3.2. diskutiert, auf die interindividuelle Variabilität des Alterungsprozesses zurückzuführen.

Im Einklang mit anderen MEG-Studien zeigte sich in der vorliegenden Arbeit kein altersbedingter Unterschied in der Dipolstärke der P35m-Komponente nach elektrischer Stimulation des Nervus medianus (Huttunen et al. 1999, Zappasodi et al. 2006). Eine weitere MEG-Untersuchung ergab im Gegensatz dazu eine Abnahme der Amplituden der P35m-Komponente im Alter (Stephen et al. 2006).

Ziel zukünftiger Untersuchungen könnte ein Vergleich der Eigenschaften der elektrisch und taktil evozierten Felder innerhalb der Gruppe der älteren Probanden sein, um eine Korrelation der einzelnen Komponenten, wie sie bereits für junge Probanden gezeigt wurde, zu überprüfen (Forss et al. 1994, Hashimoto 1987, Mertens und Lütkenhöner 2000).

7 Schlussfolgerungen

Neurologische Erkrankungen treten gehäuft bei älteren Menschen auf und sind ein Grund für eine Vielzahl körperlicher Beschwerden nach dem 65. Lebensjahr, dabei zählen Störungen des Bewegungsapparates zu den häufigsten altersbedingten Veränderungen der neurologischen Funktionen (Verdú et al. 2000). Ebenso wie das motorische System unterliegt auch das somatosensible reizverarbeitende System altersabhängigen Prozessen. Ziel der Studie war es die Reizverarbeitung bei neurologisch unauffälligen jungen Erwachsenen und älteren Menschen zu untersuchen. Dies sollte dazu beitragen, physiologische Veränderungen des somatosensiblen Systems im Alter besser verstehen zu können.

In der vorliegenden Studie wurde zum ersten Mal mit Hilfe des MEGs ein Effekt des Alters auf taktil somatosensibel evozierte Felder untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass wie erwartet auch mit fortschreitendem Alter mittels taktiler Stimulation klare und replizierbare, kortikale evozierte Antworten erzeugt werden können und eine taktile Stimulation auch im Alter eine gute Alternative zur konventionellen elektrischen Stimulation des Nervus medianus darstellt. Die frühen Komponenten der elektrisch und taktil evozierten Felder werden in ihrer Latenz und Dipolstärke in unterschiedlichem Ausmaß durch das physiologische Altern beeinflusst. Diese altersbedingten Veränderungen sind möglicherweise das elektrophysiologische Korrelat einer Reihe von morphologischen Veränderungen, mit denen der physiologische Alterungsprozess des Nervensystems einhergeht.

Die Datenlage bezüglich der altersabhängigen Veränderungen des Gehirns ist zum jetzigen Zeitpunkt noch lückenhaft. Um genaue Aussagen über die Ergebnisse der Studie treffen zu können, sind weitere morphologische und immunhistochemische Untersuchungen erforderlich.

8 Literaturverzeichnis

Adinolfi AM, Yamuy J, Morales FR, Chase MH. 1991. Segmental demyelination in peripheral nerves of old cats. *Neurobiol Aging* 12(2):175-179.

Ahlfors SP, Illmoniemi RJ, Portin K. 1993. The effect of stimulation rate on the signal-to-noise ratio of evoked responses. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 88(4):339-342.

Allison T, Hume AL, Wood CC, Goff WR. 1984. Developmental and aging changes in somatosensory, auditory and visual evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 58(1):14-24.

Allison T, McCarthy G, Wood CC, Darcey TM, Spencer DD, Williamson PD. 1989. Human cortical potentials evoked by stimulation of the median nerve, I: cytoarchitectonic areas generating short-latency activity. *J Neurophysiol*, 62(3):694-710.

Alzheimer Chr. 2005. Somatoviszzerale Sensibilität. In: Deetjen P, Speckmann EJ, Heschler J, Hrsg. *Physiologie*. Vierte Aufl. München: Urban und Fischer Verlag, 55-77.

Anderton BH. 2002. Ageing of the brain. *Mech Ageing Dev*, 123(7):811-817.

Andrä W, Nowak H. 1998. *Magnetism in medicine*. Erste Aufl. Berlin, Weinheim, New York: Wiley-VCH.

Artero S, Tiemeier H, Prins ND, Sabatier R, Bretler MM, Ritchie K. 2004. Neuroanatomical localisation and clinical correlates of white matter changes in the elderly. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75(9):1304-1308.

Bailey P, Halliday T, Harris M, McLannahan H, Orchardson R, Robinson D, Stephen D, Stirling V. 1998. Touch and Pain. In: Halliday T, Hrsg. *The Senses and Communication*. Erste Aufl. Berlin: Springer Verlag, 147-169.

Balish M, Muratore R. 1990. The inverse problem in electroencephalography and magnetoencephalography. In: Sato S, Hrsg. *Advances in Neurology*, Vol. 54: *Magnetoencephalography*. Erste Aufl. New York: Raven Press, 79-88.

Barnes CA. 2003. Long-term potentiation and the ageing brain. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 358(1432):765-772.

Bernander O, Douglas RJ, Martin KAC, Koch C. 1991. Synaptic background activity influences spatiotemporal integration in single pyramidal cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88(24):11569-11573.

Birbaumer N, Schmidt R T. 2006. *Biologische Psychologie*. Sechste Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.

Brett M, Johnsrude IS, Adrian MO. 2002. The problem of functional localization in the human brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(3):243-249.

Brodmann K. 1909. *Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Erste Aufl. Leipzig: Johann Ambrosius Barth Verlag.

Caspary DM, Miltbrandt JC, Helfert RH. 1995. Central auditory aging: GABA changes in the inferior colliculus. *Experimental Gerontology*, 30(3-4):349-360.

Caspary DM, Schatteman TA, Hughes LF. 2005. Age-related changes in the Inhibitory response properties of dorsal cochlear neurons: role of inhibitory inputs. *J Neurosci*, 25(47):10952-10959.

Ceballos D, Cudras J, Verdú E, Navarro X. 1999. Morphometric and ultrastructural changes with ageing in mouse peripheral nerve. *J Anat*, 195:563-576.

Chase MH, Engelhardt JK, Adinolfi AM, Chirwa SS. 1992. Age-dependent changes in cat masseter nerve: An electrophysiological study. *Brain Res*, 586(2):279-288.

Coleman PD, Flood DL. 1987. Neuron numbers and dendritic extent in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 8(6):521-545.

Cuffin BN, Cohen D. 1979. Comparison of the magnetoencephalogram and electroencephalogram. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 47(2):132-146.

Desmedt JE, Cheron G. 1980. Somatosensory evoked potentials to finger stimulation in healthy octogenarians and in young adults: Wave forms, scalp topography and transit times of parietal and frontal components. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 50(5-6):404-425.

Desmedt JE, Cheron G. 1981. Non-cephalic reference recording of early somatosensory potentials to finger stimulation in adult or aging normal man: differentiation of widespread N18 and contralateral N20 from the prerolandic P22 and N30 components. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 52(6):553-570.

Dustman RE, Emmerson RY, Shearer DE. 1996. Life span changes in electrophysiological measures of inhibition. *Brain and Cognition*, 30(1):109-126.

Dykes RW, Landry P, Metharate R, Hicks TP. 1984. Functional role of GABA in cat primary somatosensory cortex: shapping receptive fields of cortical neurons. *J Neurophysiol*, 52(6):1066-1093.

Fagaly RL. 1990. Neuromagnetic instrumentation. In: Sato S, Hrgs. *Advances in Neurology*, Vol. 54: Magnetoencephalography. Erste Aufl. New York: Raven Press, 11-32.

Fitzpatrick D. 2004. The Somatic Sensory System. In: Purves D, Augustine G J, Fitzpatrick D, Hall W C, LaMantia A S, McNamara J O, Williams S M, Hrgs. *Neuroscience*. Dritte Aufl. Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates, Inc., 188-208.

Forss N, Jousmäki V, Hari R. 1995. Interaction between input from fingers in human somatosensory cortex. *Brain Research*, 685(1-2):68-76.

Forss N, Salmelin R, Hari R. 1994. Comparison of somatosensory evoked fields to airpuff and electric Stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 92(6):510-517.

Fruhstorfer H. 2000. Somatoviscerale Sensibilität. In: Klinker R, Silbernagel S, Hrgs. *Lehrbuch der Physiologie*. Zweite Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 545-567.

Fuchs M, Dössel O. 1992. Online head position determination for MEG-measurements. In: Hoke M, Erne S N, Okada Y C, Romani G L, Hrgs. *Biomagnetism: Clinical Aspects*. Erste Aufl. New York, Amsterdam: Elsevier Verlag, 869-873.

Funke M. 1997. Untersuchung zur Lokalisation früher evozierter kortikaler somatosensorischer Aktivität durch MEG und lokal hochauflösendes EEG mit verschiedenen Quellen- und Kopfmodellen [Dissertation]. Jena: Friedrich-Schiller-Universität.

Ge Y, Grossmann RI, Babb JS, Rabin ML, Mannon LJ, Kolson DL. 2002. Age-related total gray matter and white matter changes in normal adult brain. Part I: Volumetric MR Imaging analysis. *Am J Neuroradiol*, 23(8):1327-1333.

Geyer S, Schormann T, Mohlberg H, Zilles K. 2000. Areas 3a, 3b, and 1 of human primary somatosensory cortex-2. Spatial normalisation to standard anatomical space. *NeuroImage*, 11(6):684-696.

Golenhofen K. 2004. Hautsinne und Schmerz. In: Golenhofen K, Hrsg. *Basislehrbuch der Physiologie*. Dritte Aufl. München: Elsevier, 463-468.

Gratzl M. 2002. Sinnesorgane. In: Gratzl M, Hrsg. *Histologie*. Fünfte Aufl. Berlin: Springer Verlag, 422-425.

Greger R. 2000. Membranpotential. In: Klinke R, Silbernagel S, Hrsg. *Lehrbuch der Physiologie*. Zweite Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 47-58.

Grover-Johnson N, Spencer PS. 1981. Peripheral nerve abnormalities in aging rats. *J Neurophathol Exp Neurol* 40(2):155-165.

Guyton A C. 1991. Sensory Receptors; Neuronal Circuits for Processing Information. In: Wonsiewicz M J, Hrsg. *Textbook of Medical Physiology*. Achte Aufl. Vereinigte Staaten von Amerika: Saunders Company, 495-519.

Hämäläinen H, Hiltunen J, Titierskaja I. 2000. fMRI activations of SI and SII cortices during tactile stimulation depend on attention. *NeuroReport*, 11(8):1673-1676.

Hämäläinen M, Hari R, Ilmoniemi RJ, Knuutila J, Lounasmaa OV. 1993. Magnetoencephalography-theory, instrumentation, and applications to non-invasive studies of the working human brain. *Rev Mod Phys*, 65(2):413-497.

Handwerker H O. 2005. Allgemeine Sinnesphysiologie. In: Schmidt R T, Lang F, Thews G, Hrgs. Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. Neunundzwanzigste Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 273-294.

Hari R, Forss N. 1999. Magnetoencephalography in the study of human somatosensory cortical processing. *Phil Trans R Soc Lond*, 354(1387):1145-1154.

Hari R, Joutsiniemi SL, Sarves J. 1988. Spatial resolution of neuromagnetic records: Theoretical calculations in a spherical model. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 71(1):64-72.

Hari R, Karhu J, Hämäläinen M, Knuutila J, Salonen O, Sams M, Vilkmann V. 1993. Functional organisation of the human first and second somatosensory cortices: a neuromagnetic study. *Eu J Neurosci*; 5(6):724-734.

Hari R, Lounasmaa OV. 1989. Recording and interpretation of cerebral magnetic fields. *Science Review*, 244(4903):432-436.

Hashimoto I. 1987. Somatosensory evoked potentials elicited by air-puff stimuli generated by a new high-speed air control system. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 67(3):231-237.

Hashimoto I. 2001. Dynamic activation of distinct cytoarchitectonic areas of the human SI cortex after median nerve stimulation. *NeuroReport*, 12(9):1891-1897.

Hashimoto I, Yoshikawa K, Sasaki M, Gatayama T, Nomura M. 1989. Sensory nerve action potentials elicited by mechanical air-puff stimuli of the index finger in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 72(4):321-333.

Haueisen J. 2003. Numerische Berechnung und Analyse biomagnetischer Felder [Habilitationsschrift]. Illmenau: Technische Universität.

Haueisen J, Böttner A, Funke M, Brauer H, Nowak. 1997. Der Einfluss der Randelementendiskretisierung auf die Vorwärtsrechnung und das inverse Problem in Elektroencephalographie und Magnetoencephalographie. *Biomedizinische Technik*, 42(9):240-248.

- Hendry S H C, Hsiao S S, Bushnell M C. 1999. Somatic Sensations. In: Zigmond M J, Bloom F E, Landis S T, Roberts J L, Squire L R, Hrgs. *Fundamental Neuroscience*. Erste Aufl. San Diego USA: Academic Press, 761-789.
- Hoshiyama M, Kakigi R. 2001. Correspondence between short-latency somatosensory evoked brain potentials and cortical magnetic fields following median nerve stimulation. *Brain Research*, 908(2):140-148.
- Hume AL, Cant BR, Shaw NA, Cowan JC. 1982. Central somatosensory conduction time from 10 to 79 years. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 54(1):49-54.
- Huonker R, Nowak H, Rzanny R, Rieke K. 1996. Combined 3D neuromagnetic source imaging and MRI-scans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Supplement*, 47:439-447.
- Huttunen J, Hari R, Leinonen L. 1987. Cerebral magnetic responses to stimulation of median and ulnar nerves. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 66(4):391-400.
- Huttunen J, Wikström H, Salonen O, Ilmoniemi RJ. 1999. Human somatosensory cortical activation strengths: comparison between males and females and age-related changes. *Brain Research*, 818(2):196-203.
- Kaas JH. 2002. Functional implications of plasticity and reorganisations in the somatosensory and motor systems of developing and adults primates. In: Nelson RJ, Hrgs. *The somatosensory system*. Erste Aufl. Boca Raton: CRC Press, 367-381.
- Kakigi R, Shibasaki H. 1991. Effects of age, gender, and stimulus side on scalp topography of somatosensory evoked potentials following median nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol*, 8(3):320-30.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. 1991. *Principles of Neural Science*. Dritte Aufl. New York: Elsevier Science Verlag.
- Kaye JA, DeCarli C, Luxenberg JS, Rapoport SI. 1992. The significance of age-related enlargement of the cerebral ventricles in healthy men and women measured by quantitative computed X-Ray Tomography. *Am Geriatr Soc*, 40(3):225-231.

Kenshalo DR. 1986. Somesthetic sensitivity in young and elderly humans. *J Gerontol*, 41(6):732-742.

Kihara M, Nickander KK, Low PA. 1991. The effect of aging on endoneurial blood flow, hyperemic response and oxygenfree radicals in rat sciatic nerve. *Brain Res*, 562(1):1-5.

Kischka U, Wallesch CW, Wolf G, Hrgs. 1997. Methoden der Hirnforschung. Erste Aufl. Heidelberg, Berlin: Spektrum Akademischer Verlag.

Klinke R. 2000. Bauelemente des Nervensystems. In: Klinke R, Silbernagel S, Hrgs. Lehrbuch der Physiologie. Zweite Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 531-544.

Knox CA, Kokmen E, Dyck PJ. 1989. Morphometric alterations of rat myelinated fibers with aging. *J Neuropathol Exp Neurol*, 48(2):119-139.

Kochunov P, Mangin JF, Coyle T, Lancaster J, Thompson P, Riviere D, Cointepas Y, Regis J, Schlosser A, Royall DR, Zilles K, Mazziotta J, Toga A, Fox PT. 2005. Age-related morphology trends of cortical sulci. *Hum Brain Mapp*, 26(3):210-220.

Kolb B, Whishaw IQ. 1996. Fühlen. In: Pritzel M, Hrgs. Neuropsychologie. Zweite Aufl. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag, 97-100.

Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM, Liotti M, Freitas CS, Rainey L, Kochunov PV, Nickerson D, Mikiten SA, Fox PT. 2000. Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Human brain mapping*, 10(3):120-131.

Lehman RM. 2004. A review of neurophysiological testing. *Neurosurg Focus*, 16(4):1-16.

Lévêque JL, Dresler J, Ribot-Ciscar E, Roll JP, Poelman C. 2000. Changes in tactile spatial discrimination and cutaneous coding properties by skin hydration in the elderly. *J Invest Dermatol*, 115(3):454-458.

Lin YY, Shih YH, Chen JT, Hsieh JC, Yeh TC, Liao KK, Kao CD, Lin KP, Wu ZA, Ho LT. 2003. Differential effects of stimulus intensity on peripheral and neuromagnetic cortical responses to median nerve stimulation. *NeuroImage*, 20(2):909-917.

Ling LL, Hughes LF, Caspary DM. 2005. Age-related changes of the GABA synthetic enzyme glutamic acid decarboxylase in rat primary auditory cortex. *Neurosci*, 132(4):1103-1113.

Lord SR, George SR. 2003. Neuropsychological, sensory and motor changes with ageing. In: Sachdev PS, Hrgs. *The ageing brain - The neurobiology and neuropsychiatry of ageing*. Erste Aufl. Lisse Niederlande: Swets & Zeitlinger, 63-74.

Lüders H. 1970. The effects of aging on the wave form of the somatosensory cortical evoked potential. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 29 (5):450-460.

Ludin HP. 1993. Normalwerte. In Ludin HP, Hrgs. *Praktische Elektromyographie*. Vierte Aufl. Stuttgart: Enke Verlag, 139-169.

Lüllmann-Rauch R. 2003. Organe der somatoviszeralen Sensibilität. In: Lüllmann-Rauch R, Hrgs. *Histologie*. Erste Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 468-472.

Martin JH. 1991. Coding and Processing of Sensory Information. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Hrgs. *Principles of Neural Science*. Dritte Aufl. New York: Elsevier Science Verlag, 329-340.

Matthews GG. 2001. Sensory Systems. In: Matthews GG, Hrgs. *Neurobiology: Molecules, cells and systems*. Zweite Auflage. Malden: Blackwell Science, 281-317.

Mauguière F, Merlet I, Forss N, Vanni S, Jousmäki V, Adeleine P, Hari R. 1997. Activation of a distributed somatosensory cortical network in the human brain: a dipole modelling study of magnetic fields evoked by median nerve stimulation. Part II: effects of stimulus rate, attention and stimulus detection. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 104(4):290-295.

Mausfeld R. 2001. Allgemeine Sinnesphysiologie. In: Dudel J, Menzel R, Schmidt RF, Hrgs. *Neurowissenschaft- Vom Molekül zur Kognition*. Zweite Aufl. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 279-292.

Meier T, Rosburg T, Arnold M, Kreitschmann-Andermahr I, Sauer H, Nowak H, Witte H. 1998. Quantification and rejection of ocular artifacts in auditory evoked fields in schizophrenics. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 108(6):526-535.

Mertens M, Lütkenhöner B. 2000. Efficient neuromagnetic determination of landmarks in the somatosensory cortex. *Clin Neurophysiol*, 111(8):1478-1487.

Mervaala E, Paakkonen A, Partanen JV. 1988. The influence of height, age, gender on the interpretation of median nerve SEPs. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 71(2):109-13.

Miltner W, Braun C, Johnson R, Simpson GV, Ruchkin DS. 1994. A test of brain electrical source analysis (BESA): a stimulation study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 91(4):295-310.

Mima T, Nagamine T, Nakamura K, Shibasaki H. 1998. Attention modulates both primary and second somatosensory cortical activities in humans: A magnetoencephalographic study. *J Neurophysiol*, 80(4):2215-2221.

Murphy DGM, DeCarli C, McIntosh AR, Daly E, Mentis MJ, Pietrini P, Szczepanik J, Schapiro MB, Grady CL, Horwitz B, Rapoport SI. 1996. Sex differences in human brain morphometry and metabolism: an in vivo quantitative magnetic resonance imaging tomography study on the effect of aging. *Archives of General Psychiatry*, 53(7):585-594.

Nicholls JG, Martin AR, Wallace BG. 1995. Transduktion und Verarbeitung sensorischer Signale. In: Nicholls J G, Martin A R, Wallace B G, Hrgs. *Vom Neuron zum Gehirn*. Erste Aufl. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag, 310-330.

Nowak H, Huonker R. 1997. Multikanalregistrierung für das Gehirnmagnetfeld. In: Ahlers H, Hrgs. *Multisensorikpraxis*. Erste Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 255-268.

Nuwer MR, Aminoff M, Desmedt J, Eisen AA, Goodin D, Matsuoka S, Maugiere F, Shibasaki H, Sutherling W, Vibert JF. 1994. IFCN recommended standards for short latency somatosensory evoked potentials-Report on an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 91(1):6-11.

Onofrj M, Thomas A, Iacono D, D'Andrea Matteo. Paci C. 2001. Age-related changes of evoked potentials. *Neurophysiol Clin*, 31(2):83-103.

Orrison WW, Lewine JD, Sanders JA, Hartshorne MF. 1995. *Functional brain mapping*. Erste Aufl. St. Louis: Mosby-Year Book, Inc.

- Pakkenberg B, Gundersen HJ. 1997. Neocortical neuron number in humans: effect of sex and age. *Journal of Comparative Neurology*, 384(2):312-320.
- Palmer AM, Robichaud PJ, Reiter CT. 1993. The release and uptake of excitatory amino acids in rat brain: Effect of aging and oxidative stress. *Neurobiology of Aging*, 15(1):103-111.
- Penfield W, Rasmussen T. 1950. Somatic sensation and movement. In: Penfield W, Rasmussen T, Hrgs. *The cerebral cortex of man. A clinical study of localization of function*. Erste Aufl. New York: Macmillan Company, 209-220.
- Pesola K, Tenner U, Nenonen, Endt P, Brauer H, Leder U, Katila T. 1999. Multichannel magnetocardiographic measurements with a physical thorax phantom. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 37(1):2-7.
- Pizzella V, Romani GL. 1990. Principles of Magnetoencephalography. In: Sato S, Hrgs. *Advances in Neurology Volume 54-Magnetoencephalography*. Erste Aufl. New York: Raven Press, 1-9.
- Pizzella V, Penna SD, Del Gratta C, Romani GL. 2001. SQUID systems for biomagnetic imaging. *Supercond. Sci. Technol.*, 14(7):79-114.
- Post-Munson DJ, Lum-Ragan JT, Mahle CD, Gribkoff VK. 1994. Reduced bicuculline response and GABA agonist binding in aged rat hippocampus. *Neurobiol Aging*, 15(5): 629-633.
- Peters R. 2006. Ageing and the brain. *Postgrad Med J*, 82(964):84-88.
- Raz N, Gunning-Dixon F, Head D, Rodrigue KM, Williamson A, Acker JD. 2004. Aging, sexual dimorphism, and hemispheric asymmetry of the cerebral cortex: replicability of regional differences in volume. *Neurobiol Aging*, 25(3):377-396.
- Raz N, Rodrigue KM. 2006. Differential aging of the brain: Patterns, cognitive correlates and modifiers. *Neurosci Biobehavioral Reviews*, 30(6):730-748.
- Reichert H. 2000. Sensorische Systeme. In: Reichert H, Hrgs. *Neurobiologie*. Zweite Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 87-120.

Reinke H, Dinse HR. 1996. Functional characterization of cutaneous mechanoreceptor properties in aged rats. *Neurosci Lett*, 216(3):171-174.

Riddle DR, Sonntag WE, Lichtenwalner RJ. 2003. Microvascular plasticity in aging. *Ageing Research Review*, 2(2):149-168.

Rivner MH, Swift TR, Malik K. 2001. Influence of age and height on nerve conduction. *Muscle Nerve*, 24(9):1134-1141.

Romani GL. 1989. Fundamentals of Neuromagnetism. In: Williamson SJ, Hrgs. *Advances in Biomagnetism*. Erste Aufl. New York: Plenum Press, 33-46.

Rosburg T, Weiss T, Haueisen J, Nowak H, Sauer H. 1996. Internal consistency of dipol localizations for human movement-evoked magnetic field component 1 (MEF1). *Neuroscience Letters*, 215(1):45-48.

Rossini PM, Deuschl G, Pizzella V, Tecchio F, Pasquarelli A, Feifel E, Romani GL Lücking CH. 1996. Topography and sources of electromagnetic cerebral responses to electrical and air-puff stimulation of the hand. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 100(3):229-239.

Saransaari P, Oja SS. 1995. Age-related changes in the uptake and release of glutamate and aspartate in the mouse brain. *Mech Aging Dev*, 81(2-3):61-71.

Sathian K, Zangaladze A, Green J, Vitek JL, DeLong MR. 1997. Tactile spatial acuity and roughness discrimination: impairments due to aging and Parkinson`s disease. *Neurol*, 49(1):168-177.

Scahill RI, Frost C, Jenkins R, Whitwell JL, Rossor MN, Fox NC. 2003. A longitudinal study of brain volume changes in normal aging using serial registered magnetic resonance imaging. *Arch Neurol*, 60(7):989-994.

Schandry R. 2003. Somatosensorik. In: Schandry R, Hrgs. *Biologische Psychologie*. Erste Aufl. Berlin: Beltz Verlag, 230-241.

Schweizer R, Maier M, Braun C, Birbaumer N. 2000. Distribution of mislocalizations of tactile stimuli on the fingers of the human hand. *Somatosensory and Motor Research*, 17(4):309-316.

Segovia G, Porras A, Del Arco A, Mora F. 2001. Glutamatergic neurotransmission in aging: a critical perspective. *Mech Aging Dev*, 122(1):1-29.

Selke DJ. 1994. Alterndes Gehirn- alternder Geist. In: Singer W, Hrgs. *Gehirn und Bewusstsein*. Erste Aufl. Heidelberg, Berlin, Oxford: Spektrum Akademischer Verlag, 12-20.

Shepherd GM, Boeckh V. 1993. Von Sinneszellen zu Wahrnehmungen. In: Shepherd G M, Hrgs. *Neurobiologie*. Erste Aufl. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 175-192.

Shepherd GM. 1990. *The synaptic organisation of the brain*. Dritte Aufl. New York: Oxford University Press.

Simić G, Kostović I, Winblad B, Bogdanović N. 1997. Volume and number of neurons of the hippocampal formation in normal aging and Alzheimer's disease. *Journal of Comparative Neurology*, 379(4):482-494.

Simões C, Mertens M, Forss N, Jousmäki V, Lütkenhöner B, Hari R. 2001. Functional overlap of Finger representations in human SI and SII cortices. *J Neurophysiol*, 86(4): 1661-1665.

Simpson DM, Erwin CW. 1983. Evoked potential latency change with age suggests differential aging of primary somatosensory cortex. *Neurobiol Aging*, 4(1):59-63.

Speckmann E-J, Swandulla D. 2005. *Allgemeine Neurophysiologie*. In: Deetjen P, Speckmann EJ, Heschler J, Hrsg. *Physiologie*. Vierte Aufl. München: Urban und Fischer Verlag, 33-54.

Stephen JM, Ranken D, Best E, Adair J, Knoefel J, Kovacevic S, Padilla D, Hart B, Aine CJ. 2006. Aging changes and gender differences in response to median nerve stimulation measured with MEG. *Clin Neurophysiol*, 117(1):131-143.

Stevens JC. 1992. Ageing and spatial acuity of touch. *J Gerontol*, 47(1):35-40.

Stevens JC, Alvarez-Reeves M, Dipietro L, Mack GW, Green BG. 2003. Decline of tactile acuity in aging: a study of body side, blood flow, and lifetime habits of smoking and physical activity. *Somatosens Mot Res*, 20(3-4):271-279.

Stöhr M, Dichgans J, Buettner UW, Hess CW, Altenmüller E, Hrgs. 1996. *Evozierte Potentiale*. Dritte Aufl. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.

Stok CJ. 1987. The influence of model parameters on EEG/MEG single source estimation. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 34(4):289-296.

Talairach J, Tournoux P. 1988. Co-Planar stereotaxic atlas of the Human Brain. New York: Thieme Medical Publishers.

Tecchio F, Zappasodi F, Pasqualetti P, Rossini PM. 2005. Neural connectivity in hand sensorimotor brain areas: an evaluation by evoked field morphology. *Human Brain Mapping*, 24(2):99-108.

Terman A, Brunk UT. 1998. Ceroid/lipofuscin formation in cultured human proclasts: the role of oxidative stress and lysosomal proteolysis. *Mech Ageing Dev*, 104(3):277-291.

Thompson RF. 2001. Das somatosensorische System. In: Thompson RF, Hrgs. *Das Gehirn*. Dritte Aufl. Heidelberg; Berlin: Spektrum Akademischer Verlag, 267-275.

Tiihonen J, Hari R, Hämäläinen M. 1989. Early deflections of cerebral magnetic responses to median nerve stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 74(4):290-296.

Tremblay F, Wong K, Sanderson R, Côté L. 2003. Tactile spatial acuity in elderly persons: assessment with grating domes and relationship with manual dexterity. *Somatosens Mot Res*, 20(2):127-132.

Trepel M. 2004. *Neuroanatomie-Struktur und Funktion*. Dritte Aufl. München: Elsevier Urban und Fischer Verlag.

Trollor JN, Valenzuela MJ. 2001. Brain ageing in the new millenium. *Aust N Z J Psychiatry*, 35(6):788-805.

Urbano A, Babiloni F, Babiloni C, Ambrosini A, Onorati P, Rossini PM. 1997. Human short latency cortical responses to somatosensory stimulation. A high resolution EEG study. *NeuroReport*, 8(15):3239-3243.

Uylings HBM, de Brabander JM. 2002. Neuronal changes in normal aging and Alzheimer's disease. *Brain Cognition*, 49(3):268-276.

Wenk GL, Pierce DJ, Struble RG, Price DL, Cork LC. 1989. Age-related changes in multiple neurotransmitter systems in the monkey brain. *Neurobiology of Aging*, 10(1):11-19.

Wickremaratchi MM, Llewelyn JG. 2006. Effects of ageing on touch. *Postgrad Med J*, 82(967):301-304.

Wikström H. 1999. Neuromagnetic studies on somatosensory functions in healthy subjects and stroke patients [Dissertation]. Helsinki: University of Helsinki.

Wikström H, Huttunen J, Korvenoja A, Virtanen J, Salonen O, Aronen H, Ilmoniemi RJ. 1996. Effects of interstimulus interval on somatosensory evoked magnetic fields (SEFs): a hypothesis concerning SEF generation at the primary sensorimotor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 100(6):479-487.

Van Westen D, Fransson P, Olsrud J, Rosén B, Lindborg G, Larsson EM. 2001. Fingersomatotopy in area 3b: an fMRI-study. *BMC Neurosci*, 5:28.

VanItallie TB. 2003. Overview. *Metabolism*, 52(10), Suppl. 2:2-3.

Verdú E, Ceballos D, Vilches JJ, Navarro X. 2000. Influence of ageing on peripheral nerve function and regeneration. *J Periph Nerv Syst*, 5(4):191-208.

Xu J, Kobayashi S, Yamaguchi S, Iijima K, Okada K, Yamashita K. 2000. Gender effects on age-related changes in brain structure. *Am J Neuroradiol*, 21(1):112-118.

Yang TT, Gallen CC, Schwartz BJ, Bloom FE. 1993. Noninvasive somatosensory homunculus mapping in humans by using a large-array biomagnetometer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90(7):3098-3102.

Zappasodi F, Pasqualetti P, Tombini M, Ercolani M, Pizzella V, Rossini PM, Tecchio F. 2006. Hand cortical representation at rest and during activation: Gender and age effects in the two hemispheres. *Clin Neurophysiol*, 117(7):1518-1528.

Zimmermann M. 2005. Das somatoviscerale System. In: Schmidt RT, Lang F, Thews G, Hrgs. *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. Neunundzwanzigste Aufl. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 295-316.

Einverständniserklärung

Name des Teilnehmers:

Hiermit bestätige ich als Teilnehmer der Studie „Einfluss des Alters auf frühe Komponenten evozierter somatosensorischer Aktivität, eine MEG-Studie“ über das Ziel der Studie informiert worden zu sein. Ich wurde darüber aufgeklärt, dass die Studie grundlagenwissenschaftlichen Charakter hat. Mir ist bekannt, dass ich den Versuch zu jedem Zeitpunkt von meiner Seite aus beenden kann.

Der Versuchsleiter steht mir jederzeit für Rückfragen zur Verfügung. Die Speicherung meiner Daten erfolgt nach den Bestimmungen des Datenschutzes. Ich kann diese Einverständniserklärung jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückziehen, ohne dass mir ein Nachteil entsteht.

Im Falle eines Zufallsbefundes im MEG und/oder MRT

möchte ich darüber informiert werden (ja/nein):

Ich stelle mich der Untersuchung freiwillig zur Verfügung.

Ort, Datum:.....

Unterschrift:.....

Magnetographie (MEG, MKG) Magnetic Source Imaging (MSI)

Allgemeine Beschreibung der Untersuchungsmethode

Magnetografische Messungen dienen der Registrierung der magnetischen Aktivität menschlicher Organe. Vorwiegend angewandt wird die Methode derzeit für Untersuchungen des menschlichen Herzens und Hirns. Gemessen werden ausschließlich die biomagnetischen Felder, die von den Zellen (Nerven- oder Muskelzellen) selbst erzeugt werden. Ein entscheidender Vorzug der Methode besteht darin, daß weder Substanzen, wie Kontrastmittel oder (radioaktive) Tracer in den Organismus gebracht werden müssen noch der Organismus äußeren Feldern oder ionisierenden Strahlen (z.B. Röntgenstrahlen) ausgesetzt wird. Gemessen werden nur physiologische Prozesse. Keine Aussagen können hingegen zu Gedanken oder der "Seele" des Patienten gemacht werden. Ebenso sind keine Aussagen über die Wirkung elektromagnetischer Felder ("Elektrosmog") auf den Organismus möglich, da keine magnetischen Felder angelegt werden (können). Ein weiterer Vorteil der Methode besteht in der hohen räumlichen und zeitlichen Auflösung, das heißt die Quelle, die Ursache eines normalen oder krankhaften Vorgangs ist, kann auf die Millisekunde genau und unter günstigen Umständen auch millimetergenau bestimmt werden.

Es handelt sich um extrem empfindliche Magnetfeldmessungen. Das Herzmagnetfeld ist etwa fünf Millionen mal, das Hirnmagnetfeld je nach physiologischem Prozess fünf Milliarden bis 50 Millionen mal kleiner als das Erdmagnetfeld und etwa 5000 bzw. 5 Millionen mal kleiner als Schwankungen im Erdmagnetfeld und das sogenannte zivilisatorische Rauschen, das durch Fahrzeuge, elektrische Geräte etc. verursacht wird.

Das Erdfeld und die "normalen" Störfelder in der Umgebung beeinträchtigen die Messung und müssen daher sorgfältig abgeschirmt werden. Deshalb findet die Messung in einer magnetisch geschirmten Kammer statt. Diese schwächt Magnetfelder je nach Frequenz um den Faktor 50 bis 100000 ab und schützt somit das Meßsystem und den Patienten vor den äußeren "Störfeldern".

Da das geringe dennoch verbleibende Feld in der Kammer durch eingebrachte Metalle beeinflusst wird (Feldlinien werden verzerrt), führen Metallgegenstände zu einer erheblichen Störung der Messung. Die Daten sind in einem solchen Fall nicht auswertbar. Es ist daher nicht erlaubt, metallische Gegenstände (die ferromagnetische Bestandteile enthalten) mit in die Kammer zu nehmen.

Zum Teil erweisen sich auch Objekte, die nicht entfernt werden können, wie bestimmte Zahnfüllungen (normale Amalgam-Füllungen sind problemlos) als störend. Eine Messung ist in diesen Fällen nicht möglich.

Zur Messung selbst werden supraleitende Sensoren ("SQUIDS") verwendet, die auf 4,2K (= -269°C) gekühlt werden und sich deshalb in mit flüssigem Helium gefüllten Behältern (Kryostaten) befinden. Da Magnetfelder mit zunehmender Entfernung von der Quelle rasch geringer werden, müssen die Kryostaten bis auf wenige Millimeter an die Körperoberfläche herangeführt werden.

Ein Umgang mit den Geräten ist bei Beachtung der entsprechenden Vorschriften gefahrlos, die Betriebssicherheit und der technische Zustand unterliegen einer strengen Kontrolle. Dennoch ist eine Beschädigung der äußeren Hülle unbedingt zu vermeiden, Warnschilder weisen an empfindlichen Teilen darauf hin und sind zu beachten.

Es sei nochmals darauf hingewiesen, daß es sich um ein rein passives Meßverfahren handelt, vergleichbar mit dem Abhören der Herztöne, nur daß das Meßgerät größer und komplizierter aufgebaut ist, als ein Stethoskop. Wie jedes rein passive Verfahren ist die Untersuchung völlig **nebenwirkungsfrei**.

Bei einigen wenigen Untersuchungen am Gehirn werden genau definierte Reize (z.B. Töne, Lichtreize, Tastreize) angewendet, die jedoch in den seltensten Fällen die Stärke gewöhnlicher Reize im täglichen Leben erreichen.



Bild 1: Magneto-Enzephalographische Messung

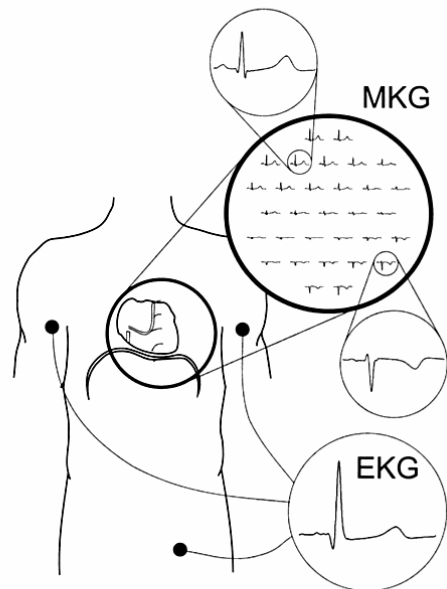


Bild 2: Beispiel eines Magnetokardiograms (Messung des Biomagnetfeldes des Herzens). Deutlich zu erkennen sind die örtlichen Unterschiede im gemessenen Magnetfeld. Diese geben Auskunft über den Ort der zugrundeliegenden Quelle.

Durchführung der Untersuchung:

Wenn Sie zum "MEG" oder "MKG" überwiesen werden, handelt es sich um die Messung biomagnetischer Felder des Gehirns (MEG) oder des Herzens (MKG). Die Untersuchungen werden im Biomagnetischen Zentrum des Klinikums der FSU Jena durchgeführt.

Zur Messung begeben Sie sich in die magnetisch geschirmte Kammer. Um Störungen während der Messung zu vermeiden, müssen Sie zuvor alle metallischen Gegenstände von Ihrem Körper entfernen. Sie liegen während der Messung auf einer Holzliege oder sitzen auf einem Stuhl. Je nach Fragestellung wird das Meßsystem bis auf wenige Millimeter an den Kopf oder die Brust herangeführt. Trotzdem soll das Meßsystem Sie **nicht berühren**, da es sonst zu einer Beeinträchtigung der Meßergebnisse kommt. Zur Erhöhung der Aussagekraft der Untersuchung und zur Überwachung physiologischer Vorgänge können je nach Zielstellung mehrere EKG- oder EEG-Elektroden zusätzlich angebracht werden. Funktionsbedingt benötigt das Meßsystem zur räumlichen Orientierung noch fünf bis zehn kleine Spulen, die ebenfalls an Ihrem Körper befestigt werden.

Bei bestimmten Untersuchungen werden Sie gebeten, auf einen Reizgeber zu achten, also z.B. ein Lichtsignal zu beobachten oder auf einen Ton zu hören. Ansonsten bemerken Sie während der Messung nichts. Das Meßsystem bewegt sich nicht und es verursacht auch keine lauten Geräusche.

Sie sollen entspannt liegen oder sitzen und sich während der Untersuchung nicht bewegen. Ähnlich einer fotografischen Aufnahme führt jede Bewegung zu einem "Verwackeln" der Messung. Die typische Meßzeit liegt je nach Art der Untersuchung zwischen 10 und 30 Minuten.

Während der Messung haben Sie optische und akustische Verbindung zum Untersuchungspersonal. Sie haben also jederzeit die Möglichkeit, sich bemerkbar zu machen.

Während der Messung werden eine Vielzahl verschiedener Daten gesammelt, deren Auswertung generell einige Stunden dauert. Daher erhalten Sie nicht sofort einen Befund.

Bei bestimmten Fragestellungen, bei denen es um eine anatomische Zuordnung der Meßergebnisse geht, wird die Messung mit einer MRT-Aufnahme (MRT = Magnetresonanztomographie) gekoppelt. Diese wird vor oder nach der MKG- oder MEG-Untersuchung durchgeführt. Über eine derartige Untersuchung werden Sie von Ihrem Arzt speziell informiert.

Wenn Sie weitergehende Fragen haben, fragen Sie uns bitte.

Bitte beachten Sie:

Metallteile stören die Messung.

Legen Sie vor der Messung alle metallischen Gegenstände ab, insbesondere:

- Uhr, Schmuck, Brille, Haarnadeln und -spangen
- Zahnprothese, Zahnsparren
- Kleidung mit metallischen Verschlüssen (Knöpfe, Reißverschluß, Haken, Gürtel, Nieten etc.)
- Scheckkarten mit Magnetstreifen
- Münzen, Kugelschreiber, Schlüssel etc.

Keine Angst.

Oft befinden sich so viele Metallteile am Körper, daß etwas vergessen wird. Ihnen entsteht daraus keine Gefahr. Die Meßstörungen sind in der Regel so groß, daß sie sofort auffallen, so daß die Messung abgebrochen und nach Entfernen der Metallteile wiederholt werden kann.

Helfen Sie, Unfälle zu vermeiden.

Vermeiden Sie eine Beschädigung der Außenhülle des Meßsystems. Berühren Sie insbesondere nicht die gekennzeichneten Teile des Meßsystems.

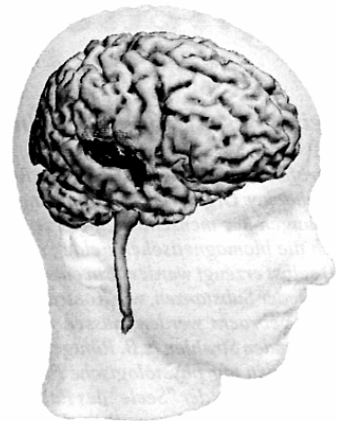


Bild 3 und 4: Magnetic source imaging: Dieses Ergebnis ist aus der Kombination von MEG und MRT entstanden. Im oberen Bild ist der Teil des Gehirns markiert, der für das Hören von Tönen verantwortlich ist. Im unteren Bild ist das Gebiet markiert (x), das beim Hören eines bestimmten Tones aktiviert wird. Gefunden wurde der Ort durch eine MEG-Messung. Die Rekonstruktion des Gehirns und des Kopfes im Computer erfolgte anhand der MRT-Aufnahme.

Hausanschrift:

Universitätsklinikum Jena
Klinik für Neurologie
Biomagnetisches Zentrum
Erlanger Allee 101
D 07747 Jena

Telefon: 03641-9325770
Telefax: 03641-9325772

Proband	Gruppe	Komponente	Latenz in ms	Dipolstärke in μAmm	Ort			Rauschen in fT	SNR	Deviation in %
					x/mm	y/mm	z/mm			
1	1	N20m	20,0	14,13	-40,01	-32,24	41,43	7,1	28,0	5,0
		P35m	34,5	40,61	-32,59	-32,20	42,84	7,1	28,0	6,8
		Dig. I	82,5	47,47	-36,57	-35,79	40,39	4,1	25,3	4,0
		Dig.II	82,0	56,30	-35,03	-34,52	47,45	4,5	18,9	8,2
		Dig. V	86,5	16,91	-35,83	-33,63	54,10	4,4	17,6	4,4
		Dig. I, II, V	91,0	16,06	-38,70	-40,33	42,54	3,9	19,8	7,8
		2	1	N20m	22,5	11,52	-41,52	-27,80	40,58	3,6
P35m	35,0			94,77	-34,97	-32,53	40,58	3,6	25,9	5,3
Dig. I	85,5			30,91	-35,57	-32,78	39,95	5,9	14,8	4,1
Dig.II	82,5			13,33	-42,31	-34,72	40,80	5,5	10,5	8,6
Dig. V	89,0			15,83	-31,68	-45,34	37,90	7,9	7,4	10,4
Dig. I, II, V	85,5			20,02	-36,85	-33,12	39,53	4,2	15,3	6,1
3	1			N20m	19,5	11,72	-42,26	-20,73	42,88	8,9
		P35m	33,0	84,72	-34,93	-21,80	41,56	8,9	22,2	7,9
		Dig. I	78,5	17,01	-42,44	-21,19	39,97	4,1	27,1	8,6
		Dig.II	81,0	10,85	-46,81	-21,21	43,39	7,5	16,0	6,7
		Dig. V	80,5	59,82	-39,68	-29,24	41,18	3,7	21,1	15,4
		Dig. I, II, V	77,5	13,39	-42,79	-22,14	42,37	3,2	31,8	5,3
		4	1	N20m	19,5	15,96	-34,14	-44,56	35,67	6,4
P35m	34,5			97,96	-32,12	-43,30	35,24	6,4	34,2	4,2
Dig. I	82,5			42,52	-32,53	-45,46	34,97	7,0	22,2	3,7
Dig.II	87,0			27,33	-33,5	-45,94	35,55	4,6	22,1	9,9
Dig. V	78,0			16,09	-33,65	-49,21	41,44	5,9	13,6	8,4
Dig. I, II, V	86,0			30,13	-32,85	-47,44	35,50	3,3	33,6	5,7

Anmerkungen: Gruppe 1 = 22-25 jährige Probanden

Gruppe 2 = 60-71 jährige Probanden

Dig. I = Daumen

Dig. II = Zeigefinger

Dig. V = Kleiner Finger

Dig. I, II, IV = Mittelung des Signals des Daumens, Zeigefingers und des kleinen Fingers

Proband	Gruppe	Komponente	Latenz in ms	Dipolstärke in μAmm	Ort			Rauschen in fT	SNR	Deviation in %
x/mm	y/mm	z/mm								
5	1	N20m	19,0	18,50	-50,1	-32,99	51,57	8,6	33,6	6,4
		P35m	29,5	81,31	-45,9	-34,44	55,08	8,6	33,6	3,2
		Dig. I	/	/	/	/	/	/	/	/
		Dig. II	/	/	/	/	/	/	/	/
		Dig. V	/	/	/	/	/	/	/	/
		Dig. I, II, V	/	/	/	/	/	/	/	/
6	1	N20m	20,5	12,84	-33,53	-34,82	49,79	8,9	16,6	5,1
		P35m	32,0	34,94	-29,92	-38,86	50,29	8,9	16,6	5,2
		Dig. I	86,0	19,04	-29,19	-39,18	47,28	5,7	13,7	10,5
		Dig. II	85,5	19,26	-29,45	-35,05	49,29	6,7	11,4	9,4
		Dig. V	78,0	11,82	-27,37	-43,26	60,87	6,2	11,3	12,9
		Dig. I, II, V	83,0	41,89	-29,45	-43,12	59,99	6,5	9,2	13,0
7	1	N20m	20,0	12,41	-38,16	-35,22	43,20	10,7	17,0	5,1
		P35m	35,5	33,51	-28,54	-35,04	48,73	10,7	17,0	6,8
		Dig. I	81,5	18,09	-39,63	-31,29	37,72	5,7	13,8	7,9
		Dig. II	82,0	11,53	-43,76	-48,84	39,88	5,7	14,2	12,0
		Dig. V	78,0	28,56	-37,74	-34,07	52,22	4,5	11,8	12,6
		Dig. I, II, V	82,5	13,44	-36,72	-44,54	31,60	2,7	20,5	12,0
8	1	N20m	19,0	16,54	-39,27	-33,05	48,62	8,0	23,2	9,4
		P35m	34,5	36,12	-30,10	-27,17	54,50	8,0	23,2	7,0
		Dig. I	91,0	17,21	-43,77	-37,00	44,28	4,4	14,9	9,0
		Dig. II	85,5	19,81	-40,19	-27,65	42,82	4,4	14,9	9,3
		Dig. V	87,0	11,44	-43,25	-29,75	56,65	3,8	15,8	9,6
		Dig. I, II, V	88,0	16,07	-40,29	-26,26	42,28	2,9	20,9	8,9

Anmerkungen: Gruppe 1 = 22-25 jährige Probanden

Gruppe 2 = 60-71 jährige Probanden

Dig. I = Daumen

Dig. II = Zeigefinger

Dig. V = Kleiner Finger

Dig. I, II, IV = Mittelung des Signals aller drei Finger

Proband 5 = Messdaten nach taktiler Stimulation konnten aufgrund einer fehlerhaften Lokalisationsdatei nicht ausgewertet werden

Proband	Gruppe	Komponente	Latenz in ms	Dipolstärke in μAmm	Ort			Rauschen in fT	SNR	Deviation in %
					x/mm	y/mm	z/mm			
9	1	N20m	20,0	49,98	-38,21	-30,56	45,06	7,5	15,1	11,4
		P35m	32,0	27,69	-36,95	-28,79	43,69	7,5	15,1	7,3
		Dig. I	83,0	14,77	-41,66	-27,48	46,01	5,9	14,1	9,2
		Dig.II	81,5	27,18	-39,85	-27,73	42,71	6,8	16,4	6,2
		Dig. V	81,5	19,80	-37,56	-27,95	51,70	6,9	14,3	8,2
		Dig. I, II, V	79,0	21,90	-39,63	-27,11	45,99	4,5	20,3	6,1
10	1	N20m	22,5	36,58	-58,99	-22,85	54,49	10,0	19,3	9,4
		P35m	31,5	35,8	-40,24	-21,33	51,14	10,0	19,3	6,4
		Dig. I	79,0	37,38	-43,64	-22,59	44,99	6,6	21,1	5,0
		Dig.II	79,5	34,08	-43,65	-18,89	46,04	5,2	24,1	5,6
		Dig. V	78,5	34,07	-39,32	-24,40	47,88	4,5	24,7	8,1
		Dig. I, II, V	84,0	36,00	-42,42	-22,29	46,11	4,3	29,3	5,3
11	2	N20m	23,0	27,19	-35,65	-18,39	47,87	11,0	19,5	11,9
		P35m	37,0	59,00	-34,05	-23,66	42,8	11,0	19,5	10,0
		Dig. I	84,5	13,42	-38,15	-30,97	50,29	8,5	9,0	9,4
		Dig.II	83,0	25,51	-38,02	-29,66	48,66	6,0	19,9	13,8
		Dig. V	86,5	40,97	-37,10	-24,43	42,23	10,8	14,0	10,7
		Dig. I, II, V	84,0	31,41	-32,64	-27,66	44,86	6,6	18,9	14,4
12	2	N20m	21,0	23,89	-39,09	-36,28	42,35	3,1	27,8	5,5
		P35m	34,5	87,10	-37,31	-46,49	39,81	3,1	27,8	6,7
		Dig. I	84,0	47,50	-35,70	-32,31	43,92	6,9	23,4	8,4
		Dig.II	77,5	26,99	-36,99	-36,25	45,88	5,6	19,5	5,0
		Dig. V	81,0	29,98	-34,51	-30,20	53,40	6,8	22,9	7,6
		Dig. I, II, V	86,0	29,59	-36,17	-33,20	47,62	4,2	25,8	5,6

Anmerkungen: Gruppe 1 = 22-25 jährige Probanden

Gruppe 2 = 60-71 jährige Probanden

Dig. I = Daumen

Dig. II = Zeigefinger

Dig. V = Kleiner Finger

Dig. I, II, IV = Mittelung des Signals aller drei Finger

Proband	Gruppe	Komponente	Latenz in ms	Dipolstärke in μAmm	Ort			Rauschen in fT	SNR	Deviation in %
					x/mm	y/mm	z/mm			
13	2	N20m	23,0	32,89	-38,54	-17,05	45,24	5,9	29,9	8,2
		P35m	/	/	/	/	/	/	/	/
		Dig. I	91,5	96,69	-34,93	-19,96	60,71	4,0	22,7	5,4
		Dig.II	87,0	18,06	-34,36	-20,94	57,88	3,0	26,1	8,6
		Dig. V	92,5	27,94	-38,99	-13,94	43,39	3,8	27,8	3,7
		Dig. I, II, V	92,5	19,62	-36,32	-20,29	53,01	2,5	31,5	2,9
14	2	N20m	23,0	33,02	-44,58	-8,4	33,02	10,3	17,2	11,9
		P35m	37,0	59,00	-42,76	-12,5	28,66	10,3	17,2	10,0
		Dig. I	84,5	13,42	-48,15	-12,47	36,73	4,9	25,6	9,4
		Dig.II	83,0	25,51	-47,83	-11,41	34,95	5,0	22,0	11,8
		Dig. V	86,5	40,97	-46,16	-13,17	27,95	4,8	15,6	12,7
		Dig. I, II, V	84,0	17,13	-41,51	-10,16	31,30	2,5	37,6	14,4
15	2	N20m	23,0	29,88	-35,40	-25,71	32,13	8,9	47,7	7,7
		P35m	40,5	97,36	-36,60	-29,51	34,22	8,9	47,7	4,9
		Dig. I	90,0	14,15	-37,00	-36,58	33,60	6,1	17,3	12,3
		Dig.II	81,5	51,52	-35,50	-32,30	36,16	5,7	19,9	10,5
		Dig. V	80,0	37,95	-37,50	-28,72	31,38	5,7	24,0	5,9
		Dig. I, II, V	80,5	26,61	-35,70	-31,18	33,35	3,3	29,2	6,0
16	2	N20m	22,5	30,30	-42,33	-18,50	48,85	16,0	12,3	10,9
		P35m	32,0	83,84	-47,34	-18,04	59,81	16,0	12,3	13,0
		Dig. I	80,0	12,25	-41,87	-22,71	52,37	2,9	19,9	6,6
		Dig.II	80,5	20,08	-41,77	-22,71	52,37	3,1	18,5	6,6
		Dig. V	80,0	17,02	-45,59	-25,93	53,59	2,9	26,4	7,6
		Dig. I, II, V	82,5	54,76	-47,76	-24,64	58,35	1,6	32,7	7,7

Anmerkungen: Gruppe 1 = 22-25 jährige Probanden

Gruppe 2 = 60-71 jährige Probanden

Dig. I = Daumen

Dig. II = Zeigefinger

Dig. V = Kleiner Finger

Dig. I, II, IV = Mittelung des Signals aller drei Finger

Proband 13 = P35m-Komponente konnte nicht bestimmt werden, da sich die Polarität der N20-Komponente nicht umkehrte

Proband	Gruppe	Komponente	Latenz in ms	Dipolstärke in μAmm	Ort			Rauschen in fT	SNR	Deviation in %
					x/mm	y/mm	z/mm			
17	2	N20m	26,0	28,29	-41,75	-22,85	47,02	10,1	18,6	6,7
		P35m	41,5	71,65	-41,55	-22,85	50,09	10,1	18,6	4,9
		Dig. I	95,0	96,60	-39,24	-25,82	54,03	5,9	9,5	11,3
		Dig.II	94,5	41,25	-42,12	-24,96	50,6	3,5	19,5	11,6
		Dig. V	86,0	96,52	-52,04	-30,08	54,84	4,5	16,3	16,0
		Dig. I, II, V	96,5	91,54	-45,60	-31,30	49,10	3,2	17,8	8,6
		18	2	N20m	23,0	36,77	-43,16	-34,49	41,64	6,3
P35m	42,0			25,12	-36,02	-41,93	53,42	6,3	36,4	8,5
Dig. I	89,0			19,83	-44,78	-40,85	52,62	5,8	31,6	8,1
Dig.II	87,5			17,70	-46,24	-40,45	51,05	4,7	34	10,1
Dig. V	92,5			20,02	-44,75	-44,37	50,68	5,2	21,5	16,0
Dig. I, II, V	92,0			14,40	-45,92	-40,98	51,47	2,7	57,8	9,9
19	2			N20m	22,0	30,18	-38,69	-15,37	44,74	9,6
		P35m	42,0	31,68	-32,74	-14,62	49,37	9,6	18,2	11,1
		Dig. I	86,5	64,17	-41,06	-14,62	46,39	5,0	21,3	5,4
		Dig.II	83,5	21,75	-37,28	-13,71	44,18	8,6	9,5	7,5
		Dig. V	84,5	91,79	-46,36	-20,93	55,82	7,7	7,5	12,6
		Dig. I, II, V	84,5	49,04	-38,58	-11,46	49,12	5,0	15,2	7,2
		20	2	N20m	20,0	48,21	-43,98	-11,16	79,85	14,7
P35m	41,5			71,65	-43,31	-4,24	50,70	14,7	37,7	26,2
Dig. I	82,0			94,80	-43,35	-3,27	93,15	11,0	11,1	22,5
Dig.II	/			/	/	/	/	/	/	/
Dig. V	78,0			63,62	-41,62	-1,92	98,03	13,0	10,4	23,2
Dig. I, II, V	76,0			58,15	-43,64	-2,61	102,4	13,5	7,4	24,6

Anmerkungen: Gruppe 1 = 22-25 jährige Probanden

Gruppe 2 = 60-71 jährige Probanden

Dig. I = Daumen

Dig. II = Zeigefinger

Dig. V = Kleiner Finger

Dig. I, II, IV = Mittelung des Signals aller drei Finger

Proband 20 = P48m-Komponente nach taktiler Stimulation des Zeigefingers konnte nicht bestimmt werden, da kein Signal zu erkennen war

Lebenslauf

Persönliche Daten

Antje Thurm
geboren am 14.01.1981 in Sangerhausen

Schulbildung

1987 - 1990	Grundschule, Sangerhausen
1990 - 1999	Friedrich-Schiller-Gymnasium, Sangerhausen

Studium

1999 - 2006	Studium der Humanmedizin, FSU Jena
2001	Physikum
2003	1. Staatsexamen
2005	2. Staatsexamen
2006	3. Staatsexamen

Famulaturen

Krankenhaus am Rosarium Sangerhausen	(Gynäkologie)
General Hospital Derby Australien	(Chirurgie, Pädiatrie)
Ambulante Praxis Sangerhausen	(Chirurgie)

Praktisches Jahr

2005 – 2006	HELIOS Klinikum Erfurt	(Chirurgie, Innere Medizin)
	Universitätsklinikum Jena	(Pädiatrie)



Antje Thurm

Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die in vielfältiger Weise an der Entstehung und Fertigstellung dieser Arbeit beteiligt waren.

Herrn Prof. Dr. O. W. Witte danke ich für die Vergabe des Themas und die Betreuung der Promotion.

Bei dem ganzen Team des biomagnetischen Zentrums bedanke ich mich für die Hilfe in technischen Fragen, insbesondere bei Herrn Dr. R. Huonker, der mich immer wieder motiviert und beraten hat.

Ich danke den Probanden und Probandinnen für die Teilnahme an der Studie und die Geduld bei den Messungen.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern für die uneingeschränkte Unterstützung meiner persönlichen Ziele, meinen Freunden für jede Aufmunterung und Unterstützung und Andreas Münch für seine Geduld und Anerkennung.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich,

dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mittellungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

- Prof. Dr. O. W. Witte (Klinik für Neurologie, FSU Jena)
- Dr. R. Huonker (Biomagnetisches Zentrum, FSU Jena)
- Dr. R. Vollandt (Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation, FSU Jena)

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, am 04.12.2006



Antje Thurm