

Aus dem Institut für Medizinische Psychologie
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. N. Birbaumer

Elementare Lernprozesse bei Patienten mit schwerer
diffuser Gehirnschädigung – eine elektrophysiologische
Untersuchung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Ute Birgit Jetter
aus Hechingen

2006

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. B. Kotchoubey

2. Berichterstatter: Professor Dr. R. Gülch

Wer recht erkennen will,
muss zuvor in
richtiger Weise gezweifelt haben.

Aristoteles

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Einleitung	1
1.1 Vegetative State	1
1.2 Habituation	11
1.3 Evozierte Potentiale (EPs)	20
1.4 Zielsetzung der Arbeit	26
2 Methoden	27
2.1 Patienten	27
2.2 EEG-Aufnahme und elektrophysiologische Registrierung	29
2.3 Testparadigma	30
2.4 Nullhypothesen	34
2.5 Statistische Auswertung	35
3 Ergebnisse	37
3.1 Habituation der N1-Komponente	37
3.1.1 Erste Versuchsanordnung, Flächenmaße	37
3.1.2 Erste Versuchsanordnung, Peaks	39
3.1.3 Zweite Versuchsanordnung, Flächenmaße	41
3.1.4 Zweite Versuchsanordnung, Peaks	44
3.2 Dishabituation der N1-Komponente	46
3.3 Habituation der P2-Komponente	48
3.4 Korrelation der N1-Amplitude mit der Langzeithabituation	48
3.5 Vergleich der VS-Gruppe mit der MCS-Gruppe	48
3.6 Einteilung in Hauptkomponenten	49
3.7 Prüfung auf Normalität	49
3.8 Zusammenhang zwischen Habituation und Ätiologie	49
3.9 Zusammenhang zwischen Habituation und Komponenten eines Oddball-Paradigmas	51

3.10 Kovarianz zwischen Habituation und Alter der Patienten_____	52
4 Diskussion_____	54
4.1 Habituation und Dishabituation der N1-Komponente_____	54
4.2 Einwände gegen das Konzept der Habituation_____	55
4.3 Habituation und Dishabituation der P2-Komponente_____	57
4.4 Über den Zusammenhang zwischen Habituation und Ätiologie_____	57
4.5 Über den Zusammenhang zwischen Habituation und Komponenten eines Oddball-Paradigmas_____	59
4.6 Über den Zusammenhang zwischen Habituation und Alter der Patienten_____	60
4.7 Habituation als Nachweis kortikaler Lernprozesse im VS – eine Schlussfolgerung_____	60
5 Zusammenfassung_____	64
6 Anhang_____	66
6.1 Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen_____	66
6.2 Aufklärungsbogen und Einwilligungserklärung_____	67
6.3 Literaturverzeichnis_____	70
6.4 Danksagung_____	78
6.5 Lebenslauf_____	79

1 Einleitung

1.1 Vegetative State

Mit den Worten „*A fate worse than death*“ beschreibt Timmins 1987 in der Zeitung *The Independent* das Schicksal eines Patienten im (*persistent vegetative state* (PVS, VS). Auch der Fall der Terry Schiavo und anderer „berühmt“ gewordener Patienten, wie Karen Ann Quinlan und Nancy Cruzan haben in der Öffentlichkeit Diskussionen über die Diagnose und den Umgang mit dem Krankheitsbild ausgelöst.

Seit Jennett und Plum 1972 in einem *Lancet* Artikel mit dem Untertitel „*a syndrome in search of a name*“ den Begriff *persistent vegetative state* (PVS) geprägt haben, löste dieser andere weniger durchsetzungsfähige oder irreführende Namen wie *postcomatose unawareness* (Sazbon & Groswasser, 1995), apallisches Syndrom (Kretschmer, 1940) oder *coma vigile* (Alajouanine, 1957) ab.

Erst die heutige Intensiv- und Rehabilitationsmedizin ermöglicht das Überleben von Patienten mit schwersten akuten Gehirnschädigungen. Manche dieser Patienten erholen sich gut, andere sterben innerhalb kurzer Zeit, während wiederum andere mit anhaltenden Fehlfunktionen weiterleben. Einige der schwersten Formen der Gehirnverletzungen schädigen die intakte Funktion des zerebralen Kortex auf eine solche Weise, dass bei den Patienten weder Kognition, noch Wahrnehmung nachweisbar sind. Obwohl die Patienten immer wieder ihre Augen öffnen, zeigen sie keinerlei behavioralen Nachweis von Bewusstsein gegenüber ihrer Umgebung. Ihre Verhaltensreaktionen beschränken sich auf Reflexe. Sie befinden sich im VS (deutsch: vegetativer Zustand), der sich gerade durch diese Trennung zwischen Wachheit und Bewusstsein auszeichnet.

Man könnte den VS als Zustand beschreiben, in dem zwar noch physiologisches Leben, aber keine bewusste Wahrnehmung oder Reaktion möglich ist. Nach Martin Klein (2000) ist dies „die gravierendste noch mit dem

Überleben zu vereinbarende Komplikation einer Gehirnerkrankung oder -verletzung“.

Da das Krankheitsbild nicht in den ICD Kategorien registriert ist, gibt es unterschiedliche Definitionen des Zustands, und bis heute ist es nicht gelungen, einen allgemeingültigen Konsens in Bezug auf die diagnostischen und prognostischen Kriterien zu finden. Die 1994 erschienene Beschreibung der Organisation *Multi-Society Task Force* (MSTF), die aus einem Zusammenschluss mehrerer amerikanischer Gesellschaften besteht, definiert den VS als einen Zustand ohne Wahrnehmung, weder der eigenen Person noch der Umgebung. Dieser ist begleitet von intakten Schlaf-Wach-Zyklen sowie ganz oder teilweise erhaltenen autonomen Funktionen des Hypothalamus und des Hirnstamms. Der Bericht enthält eine Liste von Kriterien (Textbox 1), die Ausarbeitungen verschiedener amerikanischer Gesellschaften repräsentiert, unter anderem der *American Academy of Neurology*, 1989 und der *American Medical Association* (AMA), 1990.

Textbox 1:

Erklärung der *Multi-Society Task Force* (1994a) zum VS (eigene Übersetzung)

Definition:

Der *vegetative state* ist ein Zustand vollständiger Bewusstlosigkeit gegenüber der eigenen Person und der Umgebung, begleitet von normalen oder annähernd normalen Schlaf-Wachzyklen mit intakten oder teilweise erhaltenen autonomen Funktionen.

Kriterien:

Kein Nachweis eines (Selbst-)Bewusstseins und die Unfähigkeit mit der Umwelt zu kommunizieren.

Kein Nachweis anhaltend reproduzierbarer, sinnvoller und freiwilliger Verhaltensantwort auf visuelle, akustische, taktile und schmerzhaft Reize.

Kein Nachweis sprachlichen Verständnisses oder Ausdrucks.

Intermittierende Wachheit, die sich im Vorhandensein von Schlaf- Wach-Zyklen manifestiert.

Intakte hypothalamische und autonome Hirnstammfunktionen, die Überleben mit medizinischer Hilfe ermöglichen.

Darm- und Blaseninkontinenz.

Unterschiedlich erhaltene Hirnnervenreflexe und spinale Reflexe.

Die Diagnose *persistent vegetative state* ist nach der *Multi-Society Task Force* dann zu stellen, wenn diese Kriterien einen Monat nach dem auslösenden akuten Geschehen nachweisbar erfüllt sind. Dagegen definiert der *American Neurological Association* Bericht aus dem Jahr 1993 den VS über den einen Monat anhaltenden klinischen Zustand, wobei beide Gesellschaften für die Diagnose VS bei chronisch kranken Patienten eine Krankheitsdauer des VS von einem Monat einfordern.

Im Gegensatz zur Diagnose des *persistent vegetative state* beschreibt der Zusatz *permanent* einen endgültigen, irreversiblen Zustand, was mit einer statistischen Prognose gleichzusetzen ist. Aus der Analyse von 754 beobachteten Fällen erklärt die *Multi-Society Task Force* im zweiten Teil ihrer Veröffentlichung (1994b), dass der VS drei Monate nach einer nicht traumatischen Läsion und zwölf Monate nach einer traumatischen Gehirnverletzung beim Kind und beim Erwachsenen als *permanent* erachtet werden könnte. Die *Royal College of Physicians Working Group* (1996) schlägt vor, den VS bei nicht traumatischer Ursache erst ab einer Dauer von sechs Monaten als *permanent* zu deklarieren.

Verwirrung ist aufgrund der Namensgebung entstanden, da *persistent vegetative state* durch das Akronym PVS ersetzt wurde und diese Abkürzung oftmals mit *permanent vegetative state* assoziiert wurde. Daher empfahl Jennett (1997) den Ausdruck *vegetative state* zu verwenden, um die Schlussfolgerung, ein *persistent vegetative state* sei notwendigerweise *permanent* zu verhindern.

Begrenzte, aber dennoch erkennbare Wahrnehmung auf einer reproduzierbaren Basis und der daraus hergeleitete Nachweis kognitiver Funktion kennzeichnet den vom VS abzugrenzenden *minimally conscious state* (MCS). Diagnostische Kriterien für dieses Krankheitssyndrom (Textbox 2) wurden von der Aspen Arbeitsgruppe vorgeschlagen (Giacino et al., 2002). Patienten im MCS (deutsch: Zustand des minimalen Bewusstseins) demonstrieren eine inkonstante, aber wahrnehmbare Evidenz von Bewusstsein. Diese Anwesenheit eines mit Bewusstsein assoziierten Verhaltens unterscheidet den MCS vom VS (Giacino et al., 2004; Giacino et al., 2005).

Textbox 2:

Kriterien für den *minimally conscious state* (eigene Übersetzung)

Nachweis limitierter, aber klar erkennbarer Eigen- oder Fremdwahrnehmung auf einer reproduzierbaren und anhaltenden Ebene durch eine oder mehrere der folgenden Verhaltensweisen:

1. Befolgen einfacher Anweisungen
2. Verbale oder gestische Ja/Nein Antwort
3. Verständliche verbale Äußerung
4. Zweckmäßiges Verhalten, Bewegungen und affektives Verhalten mit eingeschlossen, das abhängig von einem äußeren Reiz auftritt, z. B.:
 - angemessenes Lachen oder Weinen auf relevante visuelle oder linguistische Reize
 - Antwort auf den sprachlichen Inhalt von Fragen durch Gesten oder Verbalisierungen
 - Greifen nach Objekten in angemessener Richtung und Entfernung
 - Berühren oder Halten von nach Größe und Form angepassten Objekten
 - anhaltendes visuelles Fixieren oder Verfolgen als Antwort auf sich bewegende Reize

Für die Entstehung eines VS bzw. MCS finden sich hauptsächlich akute Ursachen. Diese sind Traumata oder eine zerebrale Ischämie, ausgelöst durch Schlaganfall, Herzinfarkt, Episoden schwerster Hypotension, Anästhesieunfälle, Ertrinken, CO-Vergiftungen oder Strangulation. Andere seltene, nicht akute Gründe, die zu einem VS führen können, sind intrakranielle Infektionen, Tumore und angeborene ZNS-Malformationen.

Die Prävalenz des VS liegt nach Aussagen der *Multi-Society Task Force* und des *American Congress for Rehabilitation Medicine* (1995) zwischen 56 und 140 pro Million. Nach einer jüngeren Quelle wird die Prävalenz der Erwachsenen im VS in den USA zwischen 40 und 168 pro Million Einwohner angegeben (Beaumont & Kenealy, 2005). Die Inzidenz eines mindestens sechs Monate andauernden VS wird in dieser epidemiologischen Arbeit auf 5 bis 25 pro Million geschätzt. Die Inzidenz und Prävalenz des MVS sind bis heute nicht untersucht.

Die drei typischen pathologischen Muster einer Gehirnschädigung, die zu einem *vegetative state* führen, sind *diffuse axonal injury* (DAI) der weißen Substanz (Adams et al., 1982), ausgedehnte Nekrosen des Kortex und die Zerstörung des Thalamus. Adams, Graham und Jennett ziehen aus ihrer im Jahr 2000 veröffentlichten neuropathologischen Untersuchung die Schlussfolgerung, dass die wichtige strukturelle Abnormität der VS-Patienten subkortikal liegt und ihren Ursprung in der Zerstörung der weißen Substanz der zerebralen Hemisphären und/oder des Thalamus findet. Der zerebrale Kortex selbst war in vielen traumatischen und einigen nicht traumatischen Fällen unzerstört. Die vitale Rolle des Thalamus als eine kritische Komponente verteiler neuronaler Aktivität und damit kognitiver und affektiver Funktionen beschreiben auch Kinney und Samuels (1994). Zusätzlich gibt es weitere seltene Läsionen, die zum VS führen, wie z.B. die Zerstörung des Mittelhirns, besonders der dopaminergen Kerngebiete (Matsuda et al., 2003).

Krampf et al. (1998a) untersuchen 42 Patienten im posttraumatischen VS mit Hilfe des MRI und finden einen Nachweis von DAI und Verletzungen des Corpus Callosum bei allen Patienten, wobei die Zahl der Läsionen sich zwischen fünf und neunzehn bewegt. 74% der Patienten wiesen DAI im

Hirnstamm, 65% im Frontal- und Temporallappen auf. In dieser Studie wurden Thalamusverletzungen allerdings nur bei 40% der Patienten beobachtet.

Nicht nur die Unterscheidung zwischen VS und MCS ist schwierig, sondern auch die Abgrenzung von anderen, sich in ihrer Erscheinungsform sehr ähnlich sehenden Krankheitsbildern.

Normales Bewusstsein benötigt ein funktionierendes Zusammenspiel zwischen dem retikulären aktivierenden System (RAS) des Hirnstamms, das für Erregbarkeit und Aufmerksamkeit verantwortlich ist und dem zerebralen Kortex, der für den Bewusstseinsgrad bzw. das Bewusstsein für sich selbst und die Umwelt zuständig ist.

Beim Koma sind diese anatomischen Strukturen entweder reversibel oder dauerhaft geschädigt (Bateman, 2001; Cartlidge, 2001). Der Schweregrad des Komas ist klinisch unter anderem charakterisiert durch die Pupillenmotorik, Okulomotorik, Hirnstammreflexe und das Atemmuster. Für einen Bewusstseinsverlust bieten sich grundsätzlich folgende Erklärungsmöglichkeiten an:

1. Beidseitige Schädigung der Großhirnhemisphären, z. B. bei metabolischen Ursachen, wie diabetisches Koma, Leberkoma, bei Enzephalitiden, Blutungen oder Ischämien.
2. Einseitige Schädigung der Großhirnhemisphären mit Hirnstammkompression bei raumfordernden Prozessen wie Hämatomen oder Tumoren.
3. Primäre Hirnstammläsionen, in der Regel durch einen Schlaganfall infolge Einblutung in das Ponsgebiet oder eine Infarzierung aufgrund eines Verschlusses der Ateria basilaris. Auch Schädel-Hirn-Traumata oder Tumore können direkt den Hirnstamm schädigen.
4. Kleinhirnläsionen mit sekundärer Hirnstammkompression.

Die klinischen Kriterien für die Diagnose VS und MCS beziehen sich auf skalierte Verhaltensmerkmale, wobei sich die Frage stellt, ob das Nichtausführen einer Reaktion zwingenderweise auf kortikale Funktionsverluste rückschließen lässt. Ursächlich könnte auch eine starke Beeinträchtigung motorischer oder visueller Fähigkeiten sein, z. B. bei Patienten im Locked-in

Syndrom (LIS). Standardisierten neurologischen Testverfahren, auf die sich die Diagnosen häufig beziehen, ist gemeinsam, dass sie sich auf Verhaltensbeobachtungen, d.h. auf das *overt behavior* beschränken und nicht zugänglich sind für die Erfassung des *covert behavior*. Dies ist im Extremfall des LIS von entscheidender Bedeutung.

Die Abgrenzung des VS und des MCS zum seltenen Locked-in Syndrom ist daher kompliziert. Bei diesem Krankheitsbild kommt es am häufigsten in Folge einer Basilaristhrombose nach einem Schlaganfall im vorderen Teil der Pons Cerebri oder durch eine Degeneration von Motoneuronen, wie bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS), zu einer Lähmung des Patienten. Obwohl Empfindung und Bewusstsein voll erhalten sind, ist es dem Patienten aufgrund der fehlenden efferenten Kontrolle unmöglich, sich sprachlich oder durch Bewegungen verständlich zu machen (Plum & Posner, 1966; Allen, 1993a). Die erhaltene Fähigkeit zur Augenbewegung kann eine Kommunikationsmöglichkeit darstellen.

Auch die Unterscheidung des MCS vom Akinetischen Mutismus (AM) stellt sich problematisch dar. Das Krankheitsbild ist durch einen stark verminderten Antrieb gekennzeichnet. Die Patienten erscheinen wach, allerdings ohne Bewegungen und ohne Abwehrreaktionen. Beim AM sind immer spontane visuelle Verfolgungsbewegungen erhalten. Diese Tatsache differenziert den AM zwar vom VS, aber nicht vom MCS. Pathologische Ursachen sind vielschichtig, am häufigsten sind ausgedehnte mittelliniennahe Läsionen des Frontalhirns mit Involvierung des anterioren Gyrus cinguli und zusätzlichen motorischen Arealen (*supplementary motor areas; SMA*), (Allen, 1993b).

Verschiedenste neurodiagnostische Tests wie Elektroenzephalographie (EEG), Computertomographie (CT), *Cerebral Blood Flow* und Positronen-Emissions-Tomographie (PET) können nach wie vor weder die Diagnose des VS untermauern, noch das Potential einer Besserung voraussagen (Jennett, 2002). Das liegt vor allem daran, dass es keine spezifischen radiologischen Befunde gibt, durch welche der VS eindeutig zu diagnostizieren ist. Strukturelle Bildgebung mit CT oder MRI zeigt fokale oder diffuse Veränderungen des Gehirns. Diese Veränderungen treten allerdings nicht spezifisch auf und

unterscheiden nicht eindeutig zwischen den neuropathologischen Merkmalen vegetativer Patienten und den Merkmalen anderer schwer hirnkranke Patienten. Leider gilt aus diesen Gründen immer noch: „*as yet, no specific laboratory study can confirm the clinical diagnosis of PVS*“ (Mitchell, Kerridge & Lovat, 1993).

In jüngster Zeit zeigten PET, Flumazenil-PET (ein Indikator für die Benzodiazepinrezeptordichte), SPECT und MRI Studien, dass bei einigen VS-Patienten entgegen der Definition komplexe Reizverarbeitungsprozesse erhalten sind (Laureys et al., 2000a; Schiff et al., 2002; Beuthien-Baumann, Holthoff & Rudolf, 2005). Bei einigen Patienten wurden durch eine PET funktionierende Teilbereiche des Kortex nachgewiesen, in denen sich der regionale Blutstrom abhängig von den stimulierenden Merkmalen veränderte (Menon et al., 1998; Laureys et al., 2000b).

Auch eine neue MRI Studie von Owen et al. (2005a), bei der eine hierarchische Annäherung für die Untersuchung verbliebener auditiver Kognition bei einem kleinen Patientenkollektiv gewählt wurde, spricht von einer möglichen verbliebenen kognitiven Funktion im VS. Bei einem Patienten wurden wiederholbar partiell intakte Antworten auf mehrdeutige semantische Stimulation nachgewiesen, was eine erhaltene Sprachverarbeitung widerspiegeln könnte (Owen et al., 2005b). Weitere Arbeiten sollten in Zukunft die Ergebnisse systematisch an einer größeren Gruppe untersuchen.

Andere Forschungsgruppen verwenden ereigniskorrelierte Potentiale, v. a. die P 300 Komponente (Reuter, Linke & Kurthen, 1989; Rappaport et al., 1991), um psychozerebrale Prozesse nachzuweisen. Diese zerebralen Prozesse würden bei der alleinigen klinischen Verhaltensbeobachtung, die ja auf motorische Reaktionen angewiesen ist, wie in einer „*black box*“ (Linke, Reuter & Schmalrohr, 1987) unzugänglich bleiben.

Eine Studie von Kotchoubey et al. (2005a) zeigt sogar, dass innerhalb einer Subpopulation der VS-Patienten (jene mit einem EEG Rhythmus von über 3 Hz) bei jedem Patienten kortikale Antworten auf akustische Reize zu finden sind. Hinzu kommt der Nachweis von komplexeren Formen kortikaler Informationsverarbeitung, untersucht an der N400 zu semantischem Mismatch,

der P3 und P600, in einer signifikanten Anzahl der VS-Patienten. In dieser Studie zeigten sowohl die VS als auch die MCS-Patienten häufiger Antworten auf komplexe Reize als auf elementare Reize wie einen Sinuston. Dies stellt die gewöhnliche Herangehensweise in Frage, da diese gerade einfache Reize verwendet, um Patienten mit schweren Bewusstseinsstörungen zu untersuchen.

Darüber hinaus geht die Definition des Syndroms von einer fehlenden Schmerzwahrnehmung aus. Deshalb werden Patienten im VS häufig nicht mit angebrachten Schmerzmitteln behandelt. In diesem Zusammenhang scheint mir eine Studie von Katayama et al. (1991) von großer Bedeutung, in der mit Hilfe der P250 Komponente bei acht untersuchten VS-Patienten eine kortikale Reaktion auf Schmerzreize nachweisbar war. Auch Laureys et al. (2002) fanden signifikante Änderungen des Glukosemetabolismus auf Schmerzreize im Thalamus und im primären sensiblen Kortex von VS-Patienten. Natürlich kann aufgrund der Komplexität der Beziehung zwischen Schmerzwahrnehmung und Gehirnaktivität nicht die einfache Schlussfolgerung gestellt werden, dieses Ergebnis bedeutet intakte Schmerzwahrnehmung. Auf der anderen Seite stellen die Daten den weit verbreiteten Glauben, VS-Patienten hätten keine subjektive Schmerzwahrnehmung, in Frage. Nicht nur in Bezug auf unterlassene oder nicht ausreichende Schmerzmedikation sondern auch in Bezug auf die in Deutschland diskutierte passive Sterbehilfe, die sich durch den Entzug lebenswichtiger Behandlungen, etwa Infusionen oder parenteraler Ernährung, auszeichnet, gewinnt das Ergebnis dieser Arbeiten große ethische Bedeutung (Borthwick, 1995; Klein, 2000).

Ein einfacher Lernprozess in Form der Habituation des Blinzelreflexes wurde von Schönle und Schwall (1993) bei einer kleinen und ausgewählten Gruppe von VS-Patienten nachgewiesen. Allerdings ist der Blinzelreflex ein einfacher Hirnstammreflex, der auch bei Patienten mit Dezerebrationsyndrom erhalten sein sollte. In einer 1996 publizierten Arbeit erwähnten Witzke & Schönle die Untersuchung der Habituation bei der kortikalen N1 Komponente anhand akustisch evozierten Potentialen, wobei die Autoren nicht erwähnten, ob dieser Habituationsprozess auch bei Patienten im *vegetative state* untersucht wurde.

Habituation auf der kortikalen Ebene bei Patienten im VS ist bis heute noch nicht nachgewiesen worden.

Die Summe dieser Arbeiten zeigt, dass sich bei Patienten im vegetativen Zustand manchmal erhaltene kortikale oder vielleicht sogar kognitive Funktionen nachweisen lassen. Sie scheinen kortikale Aktivität besonders in den primären Arealen des Kortex widerzuspiegeln. Für Jennett (2005) mag es zwar diese „Überlebens-Inseln“ des Kortex geben, aber diese seien nicht mehr Teil eines erhaltenen kohärenten kortiko-thalamo-kortikalen Systems, das Bewusstsein generieren könnte. Dies bedeutet, dass erhaltene aber isolierte kortikale Funktionen nicht mit den Prozessen, die für ein Bewusstsein notwendig sind, gleichgesetzt werden dürfen.

Der Beweis eines kompletten und vollständigen Verlusts des Bewusstseins erfordert ein viel genaueres Wissen über die neuromorphologische Basis des Bewusstseins als wir es im Moment haben. Heute ist nach Klein (1998) „nach wie vor unbekannt, welche Hirnstrukturen genau für das verantwortlich sind, was wir Bewusstsein nennen“ und in welchem Maße sie zerstört sein müssen, damit es zu einem VS kommt. Ob nachgewiesene kognitive Funktionen der Patienten im VS nun bewusste Vorgänge sind oder nicht bleibt weiter ein Gegenstand der Debatte.

Zumindest lässt sich aus den hier zitierten Arbeiten ableiten, dass das Kriterium, kein Nachweis kortikaler Aktivität im VS, nicht länger als valide angesehen werden kann. Nun wäre es notwendig, dieses diagnostische Vakuum auszufüllen und alternative Konzepte zu formulieren. Kotchoubey (2005b) analysiert zwei mögliche Konzeptformen. Eine beschreibt funktionierende möglicherweise isolierte kortikale Areale im VS, aber ihre Integration in ein Netzwerk ist nicht vorhanden (Laurey et al, 2000a; Jennett 2005). Dagegen sieht ein weiteres Konzept komplexe Reizverarbeitungsprozesse im VS auf primäre sensorische und motorische Areale beschränkt (Boly et al., 2004). Die Koordination zwischen ihnen und sekundären oder tertiären Arealen fehlt. Nicht die fehlende Aktivität einzelner kortikaler Regionen, sondern die Trennung zwischen den Gebieten scheint das entscheidende Merkmal des Krankheitsbildes zu sein.

Die Diagnose des VS hat einen großen Einfluss auf medizinische, ethische und rechtliche Entscheidungen, etwa auf die Möglichkeit des Entzugs lebensverlängernder Maßnahmen, z. B. der künstlichen Ernährung.

Leider sind Fehldiagnosen nicht ungewöhnlich. Eine 1996 erschienene Studie von Childs, Mercer & Childs gibt die Zahl der inkorrekten Diagnosen mit 37% an. Gründe dieser Fehleinschätzung resultieren laut dieser Veröffentlichung aus der Uneinheitlichkeit der Terminologie, nicht ausreichenden Untersuchungen der Patienten und mangelnder Erfahrung des Personals. Die jüngere Studie von Andrews et al. von 1996 erhöht die Zahl der falsch gestellten Diagnosen sogar auf 43%.

Vielleicht sollten wir uns nicht länger der Illusion hingeben, wir hätten Zugang zu logischer Gewissheit durch eine diagnostische Definition, sondern stattdessen unsere Handlungen so formen, dass sie mit einem möglichst großen Maß an Ungewissheit auskommen. Denn wenn unsere Definitionen mit dieser Ungewissheit nicht zurecht kommen, sind sie in der realen Welt nutzlos.

1.2 Habituation

Lernen ist die Fähigkeit eines Wesens, unbekannte Fertigkeiten und neues Wissen zu erwerben. Es kann sich auf sehr einfache Begebenheiten beziehen, aber auch auf komplexe und vielschichtige neue Informationen, wie z.B. das Erlernen einer Fremdsprache.

Es gibt zwei Hauptformen des Lernens: Explizites Lernen setzt bewusste Aufmerksamkeit und willentliche Anstrengung des Lernenden voraus, während implizites Lernen oft verdeckt und reflexartig abläuft und keiner bewussten Aufmerksamkeit bedarf.

Man kann aufgrund der Verbindung, in der die Reaktion zum Reiz steht, wiederum zwischen zwei verschiedenen Typen des impliziten Lernens unterscheiden.

Konditionierungsvorgänge werden als assoziatives Lernen bezeichnet, da hierbei ein Bezug zwischen Ereignissen neu hergestellt wird. Dies kann z.B. eine Assoziation zwischen zwei Reizen sein, die gepaart auftreten.

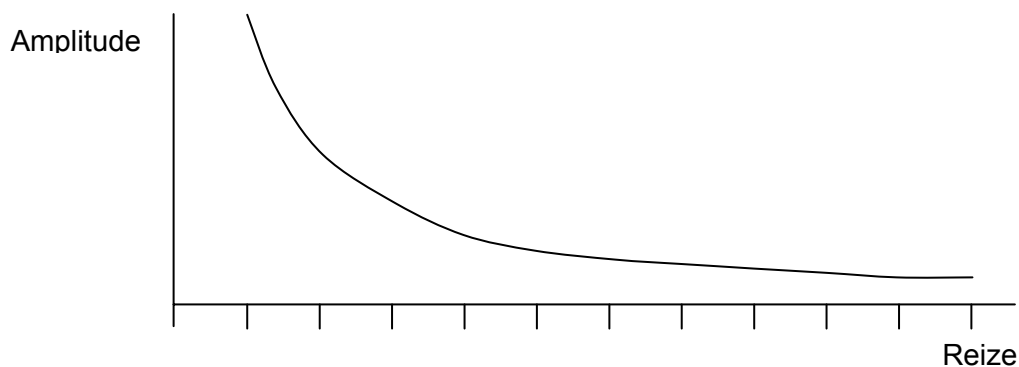
Beim nicht-assoziativen Lernen ändert sich Verhalten auch als Konsequenz von Wiederholung der Reizsituation und nicht aus der zeitlichen Paarung von Reizen und Reaktionen.

Drei Formen des nicht-assoziativen Lernens werden beschrieben: Habituation, Sensitivierung und Dishabituation.

Habituation (lat. *habitare*: an etwas gewohnt sein) ist die einfachste Form eines Lernvorganges und bezeichnet das allmähliche Verschwinden einer Reaktion bei wiederholter Darbietung eines auslösenden Reizes (siehe Abbildung 1, nach Schandry, 2003).

Abbildung 1:

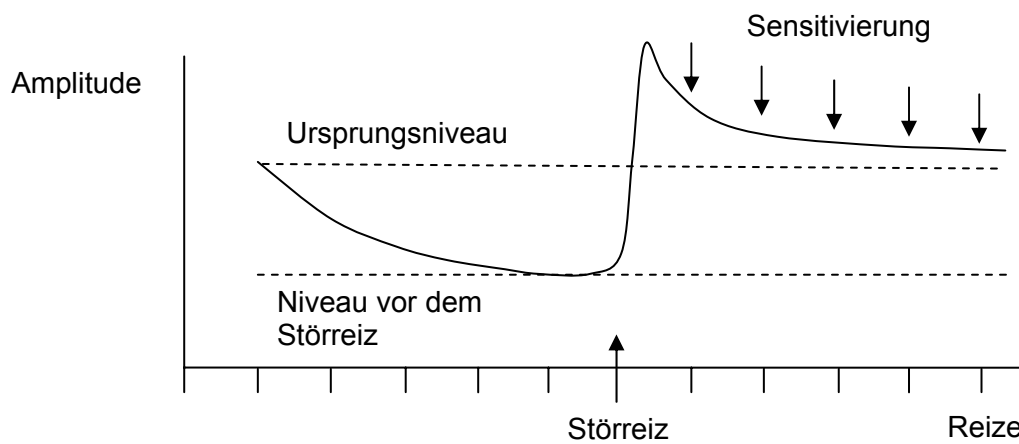
Habituation



Eine komplexere Form des nicht-assoziativen Lernens ist die Sensitivierung. Unter Sensitivierung wird die allgemeine Zunahme der Reaktionsbereitschaft eines Organismus auf jegliche Reize, die nach einem schmerzhaften oder schädigenden Reiz auftreten, verstanden. Als Folge auf eine einmalige

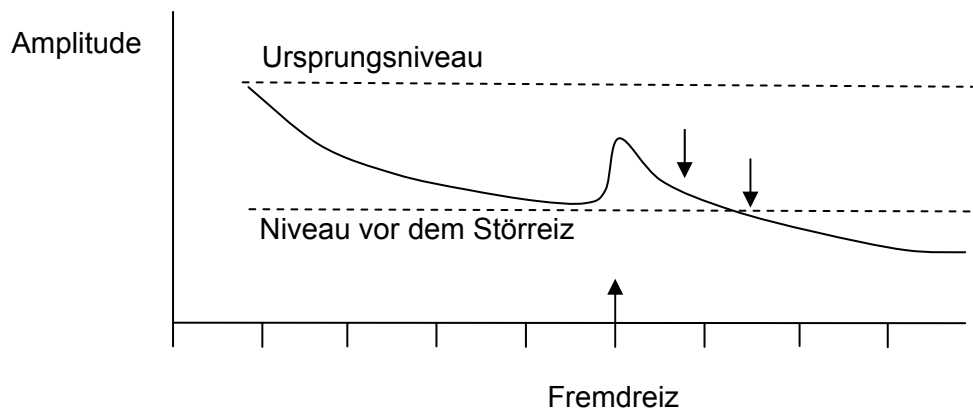
Darbietung eines aversiven Reizes kommt es zur Zunahme der Reaktion auf die Standardreize. Die Reaktionsamplitude steigt dabei über das Ausgangsniveau bei der ersten Reizung mit dem Standardreiz an (Abbildung 2, nach Schandry, 2003).

Abbildung 2:
Sensitivierung



Der Begriff Dishabituation (Abbildung 3, nach Schandry, 2003) beinhaltet die Unterbrechung der Habituation und die Zunahme der Reaktion auf einen Standardreiz durch Einschalten eines neuen, nicht aversiven Fremdreizes. Dabei erhöht sich die Amplitude der Reaktion auf den Fremdreiz in einem Maße, dass sie das Niveau der letzten Reaktion vor dem Fremdreiz übersteigt.

Abbildung 3:
Dishabituation



Ein neurophysiologischer Ansatz zur Erklärung des Habituationsmechanismus geht auf Thompson und Spencer zurück. In ihrer Veröffentlichung von 1966 „*Habituation: A model phenomenon for the study of neuronal substrates of behavior*“ suchen die Autoren nach Konzepten auf zellulärer Ebene und übertragen die auf neuronaler Ebene aufgestellten Modelle auf Makroprozesse. Sie führten eine Reihe von Verhaltensexperimenten durch und fanden große Ähnlichkeiten zwischen komplexen Reaktionen beim Menschen und der Habituation des spinalen Beugereflexes bei Katzen mit durchtrennter Verbindung zwischen Gehirn und Rückenmark. Alle neun der von ihnen definierten Eigenschaften der Habituation (Textbox 3) waren sowohl in dem Modell zum spinalen Beugereflex der Katze als auch in behavioristischen Reaktionen beim Menschen nachweisbar.

Textbox 3:

Neun allgemeine Charakteristika der Habituation (Thompson & Spencer, 1966, eigene Übersetzung)

1. Wiederholte Anwendung eines Reizes, die zu einer Reaktion im physiologischen oder motorischen Verhalten führt, bedingt eine Abnahme der Reizantwort. Die Dämpfung entspricht normalerweise einer negativen exponentiellen Funktion der Zahl der Reizpräsentationen.
2. Wird die Reizreihe unterbrochen, so endet auch die Habituation (spontane Erholung).
3. Bei wiederholten Serien von Habituationstraining und darauffolgender spontaner Erholung stellt sich die Habituation immer schneller ein (Potenzierung der Habituation).
4. Die Geschwindigkeit der Habituation steigt mit zunehmender Darbietungsfrequenz der Reize.
5. Je schwächer der Stimulus, desto schneller und ausgeprägter ist die Habituation. Starke Reize erzielen keine signifikante Habituation.
6. Infolge der Habituation kann die Reaktion auch unter das Null- bzw. asymptotische Niveau sinken.
7. Die Habituation einer Antwort auf einen gegebenen Reiz generalisiert sich auch auf andere Stimuli.
8. Die Zwischenschaltung eines anderen Reizes führt zu einer teilweisen Wiederherstellung der ursprünglichen Antwort und hebt die Habituation auf (Dishabituation).
9. Wenn auf den dishabituierten Reiz weiter gleiche Reize folgen, führt dies zur erneuten Habituation (Habituation der Dishabituation).

Für Spencer und Thompson ist die Dishabituation (Punkt 8 und 9) ein eigenständiges Phänomen und nicht nur die Unterbrechung der Habituation. Sie geben dem Prozess den Namen „Sensibilisierung“.

Laut diesem Modell entwickeln sich Habituation und Sensibilisierung getrennt voneinander und verlaufen unabhängig. Beide wirken jedoch bei der Ausrichtung der Reaktion zusammen.

Neben diesem Zusammenhang, der als „Zwei-Modell-Theorie“ (Groves & Thompson, 1970) bekannt wurde, gibt es noch das Habituationsmodell von Sokolov, das direkt an das Konzept der Orientierungsreaktion (OR) gekoppelt ist und das in seinem Buch „*Perception and the Conditioned Reflex*“ (1963) dargestellt wird. In späteren Studien präzisiert Sokolov seine Arbeit (Sokolov, 1976, 1977). Die Orientierungsreaktion wird durch eine Veränderung im Reizfeld des Individuums ausgelöst und führt zu einem Aktivierungsvorgang, der sich durch Aufmerksamkeitszuwendung, Erhöhung der Hautleitfähigkeit, Absinken der Herzrate, Alpha-Blockade des EEG und P300 Komponente im evozierten Potential nachweisen lässt.

Von der OR abzugrenzen ist die Abwehrreaktion (*defensive reaction*, DR), die durch intensive Reize, meist aversiver oder noxischer Qualität, ausgelöst wird. Der Verlauf der Herzrate bietet sich als Maß für die Diskriminierung zwischen OR und DR an: Auf einen schwachen Reiz folgend sinkt sie ab (OR), auf einen intensiven steigt sie an (DR).

Sokolov führte das Konzept des neuronalen Modells ein, um die Habituation der OR erklären zu können. Grundlage des Modells ist folgender Zusammenhang: Ergibt sich mit einem einlaufenden Reiz eine Diskrepanz zwischen diesem und den in kortikalen Zellverbänden gespeicherten und kodierten Reizeigenschaften, wird eine OR ausgelöst. Bei wiederholter identischer Reizung wird das neuronale Modell aufgefrischt und den realen Eigenschaften des Stimulus angepasst. Die ausgelösten Diskrepanzsignale werden immer niedriger, die OR wird geringer, Habituation findet statt.

Das Zwei-Prozeß-Modell und das Sokolovsche Modell der Habituation konkurrieren nicht miteinander und schließen sich nicht gegenseitig aus. Vielmehr stellen sie unterschiedliche Erklärungsstrategien dar. Sokolov postulierte a priori bestimmte Funktionen des Kortex, die sich empirisch teilweise auch auf neuronaler Ebene finden. Dagegen erweitert die Zwei-

Prozeß-Theorie a posteriori gefundene Daten am Reflexbogen der Katze auf ein höheres zentrales Geschehen.

Spencer und Thompson (1966) fanden heraus, dass Habituation innerhalb des Rückenmarks stattfindet und zwar auf Ebene der Verbindungen zwischen den Interneuronen und den Motorneuronen. Die Interneurone sind im Rückenmark der Katze allerdings sehr komplex organisiert, weswegen sich die weitergehende Analyse als schwierig erwies. Einfachere biologische Modelle waren erforderlich.

In der *Aplysia californica*, dem Kalifornischen Seehasen, haben Antonov, Kandel & Hawkins (1999) ein ideales Modell gefunden, an dem sich neuronale Steuerung des Kiemenrückziehreflexes auf zellulärer Ebene untersuchen lässt. Von den sensorischen Neuronen ausgelöste erregende synaptische Potentiale an den Interneuronen und Motorneuronen zeigen sich als eine Reaktion auf einen Reiz und verursachen den Rückziehreflex der Kieme. Bei wiederholter Reizdarbietung verkleinert sich das gemessene sensorische Potential zunehmend. Die von den Interneuronen modulierten synaptischen Potentiale an Motorneuronen werden ebenfalls kleiner und führen zu schwächeren Reflexen. Die Abnahme des Potentials ist an die Verringerung der Menge des aus der präsynaptischen Membran ausgeschütteten Transmitters gebunden. Für diesen Vorgang machen Kandel & Schwartz (1982) Inaktivierungen von Kanälen, die an der präsynaptischen Endigung liegen, verantwortlich. Man nimmt an, dass der Kalziumfluss zum Axonende hin die Freisetzung von Transmittern in die Synapse verursacht. Dieser Kaliumfluss wird während der Habituation geringer (Klein, Shapiro & Kandel, 1980). Daraus schließbar ist, dass die Abnahme der Kalziummenge eine Abnahme der in die Synapse gelangenden Transmittermenge bedingt, was wiederum eine Abnahme der Erregung des motorischen Neurons mit sich bringt. Dies führt letztlich zum schwächeren Ausfallen des Kiemenreflexes. Auf der anderen Seite ist vorstellbar, dass die Habituation zu einer verringerten Fähigkeit der Transmittervesikeln führt, an den Ort ihrer Ausschüttung zu gelangen und dort zur Verfügung zu stehen. Hinsichtlich der Empfänglichkeit der postsynaptischen Neuronen für die Transmitter ergaben sich keine Veränderungen.

Die durch oben erläuterte Vorgänge erfolgten plastischen Veränderungen der funktionalen Stärke am normalen Reflexbogen können über einige Minuten anhalten und stellen das Kurzzeitgedächtnis dar.

Wiederholtes Reizen führt zu einer länger anhaltenden Habituation, so wie Üben zur Festigung von Gedächtnisinhalten führt. Allerdings macht der Übergang von Information in ein Langzeitgedächtnis die Synthese neuer Proteine und die Ausbildung neuer synaptischer Verbindungen notwendig.

Lernen und Gedächtnis sind damit das Ergebnis funktioneller und struktureller plastischer Veränderungen an den Synapsen.

Von der Habituation abzugrenzen sind die Phänomene der Extinktion, der Effektorermüdung, der Adaptation sowie die Refraktärphase.

Unter Extinktion (lat. *ex(s)tinctio*: das Auslöschen, Vernichten) versteht man die Abnahme der Reaktionsintensität einer klassisch gelernten Reaktion. Das bekannteste Beispiel des Auslöschs eines bedingten Reflexes ist der Pawlowsche Hund: Der Hund reagiert auf Futter mit Speichelfluss. Fügt man gleichzeitig einen Glockenton hinzu, reagiert der Hund nach einer Weile auch ohne Futter mit Speichel auf den Glockenton. Diese Reaktion lässt sich wieder löschen, wenn dem Hund längere Zeit nur den Glockenton, aber kein Futter mehr dargeboten wird.

Effektorermüdung bezeichnet die Abnahme der Reaktion bedingt durch Ermüdung des Zielorgans, entweder des Muskels oder einer Drüse. Dabei bleibt die sensorische Seite ohne Beeinträchtigung. Das Zielorgan der neuromuskulären Übertragung ist die Skelettmuskulatur und die glatte Muskulatur. Eine der physiologischen Ursachen ist die Erschöpfung der Azetylcholindepots in der motorischen Endplatte.

Adaptation meint die Erhöhung der Reizschwelle eines Sinnesorgans bei kontinuierlicher Reizung. Dies bedeutet, dass bei länger dauernden Reizen die Empfindungsintensität abnimmt. Trotz konstanter Reizeinwirkung bleibt das Sensorpotential nicht auf demselben Niveau, sondern bewegt sich – je nach Sensortyp – schneller oder langsamer auf das Ruhepotential zu. Vor allem für lange anhaltende Reize spielt Adaptation eine Rolle. Sie schafft damit die Grundlage für die Wahrnehmung von Reizänderungen; die Sinnesorgane

werden empfindlicher für dynamische Vorgänge. So fühlen wir den Socken am Fuß nicht, sofort aber das Insekt das sich neben ihn setzt.

Die Refraktärphase (lat. *refractarius*: widerspenstig, halsstarrig) ist die Zeitspanne um einen Nervenimpuls, während derer die Empfindlichkeit der Axonmembran herabgesetzt ist. Nach einer kurzen Phase der vollständigen Unempfindlichkeit gegenüber neuer Stimulation, die absolute Refraktärphase genannt wird, folgt eine längere Phase reduzierter Empfindlichkeit (relative Refraktärphase). Während der relativen Refraktärphase kann nur eine sehr starke Erregung ein neues Aktionspotential auslösen. Diese Aktionspotentiale haben allerdings gegenüber dem normalen Aktionspotential eine verkleinerte Amplitude.

Ursächlich für das Auftreten der Refraktärphase sind zeitabhängige Vorgänge der Wiederherstellung des Ruhemembranpotentials nach erfolgter Erregung durch Verschiebung von Ionen an der neuronalen Membran, wie auch durch zeitabhängiges Öffnen von Ionenkanälen. Die Folge ist die Begrenzung der Frequenz, mit der ein erregbares Element bei andauernder oder rhythmischer Reizung Aktionspotentiale erzeugen kann. Der Zustand völliger Unerregbarkeit nach einem Aktionspotential dauert bei Nervenzellen etwa 2 ms.

Da sich Extinktion auf Konditionierungsvorgänge, Effektorermüdung auf die Muskelzellen und Drüsenzellen und Adaptation auf die Sinnesorgane bezieht, bleibt als wichtige Abgrenzung zum Vorgang der Habituation die Refraktärphase. Sie ist a priori nicht auszuschließen, da es sich bei der Refraktärphase, wie bei der Habituation auch, um einen Vorgang handelt, der sich im zentralen Nervensystem abspielen kann. In der Diskussion sollen anhand der konkreten Ergebnisse meiner Arbeit die Unterschiede zwischen Habituation und Refraktärzeit analysiert werden.

1.3 Evozierte Potentiale (EPs)

Der Habituationsprozess schlägt sich nicht nur in behavioralen Antworten, in Reaktionen des vegetativen Nervensystems und in Reaktionen einzelner Neurone nieder, sondern auch in charakteristischen Veränderungen des Elektroenzephalogramms (EEG) und des evozierten Potentials (EPs).

Mit dem EEG werden Potentialschwankungen des Gehirns, die sich aus Summenpotentialen von Neuronenverbänden ergeben, von an der Kopfhaut angebrachten Elektroden registriert.

Man unterscheidet die Spontanaktivität, d.h. ununterbrochen an der Schädeloberfläche ableitbare Spannungsschwankungen, von der evozierten Aktivität.

Alle elektrokortikalen Spannungsschwankungen, die nach sensorischen, motorischen oder psychischen Ereignissen im EEG messbar sind, werden evozierte oder ereigniskorrelierte Potentiale (EP, EKP) genannt. *Event related potentials* (ERPs) sind demnach EEG Wellen, die in unmittelbarem zeitlichen Zusammenhang mit einem Reiz oder einer Bewegung stehen. Man bezeichnet früh auftretende Potentiale als evoziert und schreibt ihnen die exogene, physikalische Seite der Reizverarbeitung zu. Ereigniskorrelierte Potentiale treten später, mit einem gewissen Überschneidungsbereich zu den EPs, auf und spiegeln endogene Prozesse - etwa das subjektive Erleben des Stimulus - wieder (Abbildung 4). Das Gehirn reagiert dabei auf äußere und innere Ereignisse mit typischen Spannungsverläufen.

Vaughan (1974) unterscheidet zwischen vier Typen ereignisbezogener Potentiale:

1. sensorisch evozierte Potentiale
2. motorisch evozierte Potentiale
3. erlebenskorrelierte Potentialanteile
4. langsame Potentialverschiebungen

Zeitlich folgen sensorische Potentiale unmittelbar auf den Sinnesreiz; motorische gehen dem motorischen Ereignis voraus. Die meisten dieser Potentiale haben eine kleinere Amplitude als die der Spontanschwankungen,

weshalb sie auf dem Hintergrund des Spontan-EEG nicht sichtbar sind. Ihre Analyse bedarf deswegen spezieller Verfahren der Extrahierung des Signals aus dem Rauschen, indem das Spontan-EEG als „Rauschen“ betrachtet wird. Zu diesen Verfahren gehört vor allem Filterung und Mittelung (*averaging*). Die Filterung ist jedoch nur dann hilfreich, wenn die ereignisbezogenen und die spontanen Schwankungen unterschiedliche Frequenzen haben. So lassen sich langsame Potentialverschiebungen relativ gut mit Hilfe der Filterung extrahieren, weil sie eben im Vergleich mit dem Spontan-EEG langsam sind (d.h. ihre Frequenz ist niedriger). In den meisten Fällen reicht aber die Filterung wegen einer starken Überlappung im Frequenzbereich nicht aus, um die ereignisbezogene von der spontanen Aktivität zu unterscheiden. Die Mittelung bleibt die einzige in allen solchen Fällen verwendbare Methode: Ein Reiz oder eine Reizsituation (z.B. eine bestimmte Aufgabe) wird n mal wiederholt, die entsprechenden EEG-Abschnitte werden summiert und durch n geteilt. Dabei addieren sich die Schwankungen, die in Bezug auf den Reiz immer in der gleichen Phase sind (d.h. die ereignisbezogenen), während die Schwankungen, die immer verschiedene Phasen haben (d.h. die spontanen), einander aufheben.

In einem theoretischen Fall, wenn n unendlich groß ist, ist die Summe aller spontanen Schwankungen gleich Null, d.h. man würde in diesem Fall ein sauberes evoziertes Potential bekommen. Praktisch verbessert sich das Verhältnis des EP zum Spontan-EEG (das Signal-Rauschen-Verhältnis, SRV) ungefähr als Funktion von $n^{0,5}$. Diese Tatsache stellt ein praktisches Problem dar, insbesondere bei der Messung bei schwer hirngeschädigten Patienten. Aus dem Ausdruck $n^{0,5}$ ist ersichtlich, dass, um das SRV zu verdoppeln, etwa viermal mehr Reize dargeboten werden müssen; um das SRV zu verdreifachen, etwa neunmal mehr Reize, usw. Da die Untersuchungszeiten bei Schwerverletzten immer begrenzt sind, befindet sich ein Untersuchungsleiter immer in einer *trade-off-Situation* zwischen der Skylla der schlechten Signalqualität (zu wenig Reize) und der Charybdis der Überforderung des Patienten (zu viele Reize).

Man geht davon aus, dass die EPs ähnlich wie das Spontan-EEG durch das synchrone Auftreten von Potentialen größerer Zellverbände entstehen. Nach dem derzeitigen Wissensstand, der sich allerdings vor allem auf tierphysiologische Untersuchungen bezieht, kann davon ausgegangen werden, dass als Potentialquellen vorwiegend postsynaptische, axodentritische Potentiale in Frage kommen. Man unterscheidet Impulsvorgänge, die zur Erhöhung des Ruhepotentials führen, d.h. hemmend und damit hyperpolarisierend wirken und IPSP (inhibierende postsynaptische Potentiale) genannt werden, von den EPSP (erregende postsynaptische Potentiale). Diese wirken erregend und depolarisierend, da sie das Ruhepotential der Membran vermindern. Ab einer gewissen Schwelle kommt es dann zur Entladung des Neurons. Die vertikal zur Hirnoberfläche angeordneten Pyramidenzellen mit ihren Dendriten scheinen die hauptsächliche Quelle der registrierten Signale zu sein. Kommt es durch die Erregung der exzitatorischen Synapsen zu einer lokalen Depolarisation und damit zu einem negativen Potentialgefälle zwischen Zellkern und Dendrit, tritt an der Hirnrinde eine Negativierung ein (im EEG durch Ausschlag nach oben sichtbar). Eine synchrone Hyperpolarisation führt zu einem umgekehrten Vorgang.

Zur Erzeugung eines sensorisch evozierten Potentials wird unter gleichzeitiger Aufzeichnung eines EEGs ein Reiz, etwa ein Lichtblitz oder ein Klicken, mehrmals wiederholt. Dabei ist das auftretende EP, dessen Amplitude kleiner ist als die des Spontan-EEGs, nicht sichtbar.

Man beschreibt ein EP über die Kenngrößen Amplitude (in Mikrovolt) inklusive Polarität und Latenz (in Millisekunden). Es gibt zwei verschiedene Amplitudenmaße: den Abstand zwischen zwei benachbarten Extremwerten und den Abstand zwischen Grundlinie und Extremwert. Außerdem gehört zu einer differenzierten Beobachtung auch die Lokalisation der ableitbaren Potentiale an der Schädeloberfläche.

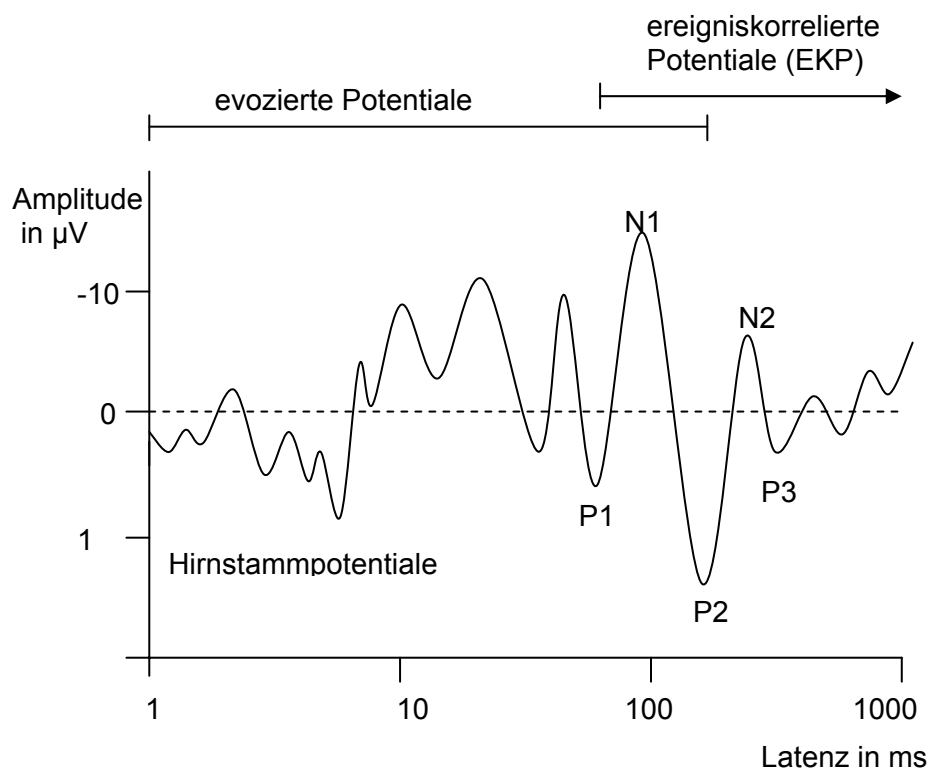
Im Folgenden soll näher auf akustisch evozierte Potentiale eingegangen werden. Ein solches EP hat eine typische Form: Die Auslenkungen betragen zwischen 1-30 μV und dauern in etwa 0,5 Sekunden. Es zeigt sich eine komplexe Aufeinanderfolge von Wellen, die unterschiedliche

neurophysiologische Vorgänge darstellen. Die kleinen Schwankungen in den ersten 11-12 ms nach dem Reiz entstehen im Hirnstamm, diejenigen zwischen 12 ms und etwa 50-60 ms in der auditorischen Bahn. Als erste kortikale Antwort tritt eine kurze Positivierung (P1) auf, im EEG durch eine Abweichung nach unten gekennzeichnet, darauf folgt eine Negativierung (N1, auch N100 genannt, da sie nach 100 ms beginnt). Nach weiteren Ausschlägen zeigt sich nach 300 ms nochmals eine deutliche Positivierung (P3 oder P300).

In Abbildung 4 ist eine schematische Darstellung (in logarithmischem Maßstab der Zeitachse) eines akustisch evozierten Potentials (AEP) zu sehen.

Abbildung 4:

Evozierte und ereigniskorrelierte Potentiale



Häufig wird die Auffassung vertreten, dass die frühen Komponenten eher die exogene oder physikalische Seite der Reizverarbeitung darstellen, z.B. die Aufnahme und Weiterleitung von Sinneseindrücken (EPs), wohingegen die Wellen ab 50 ms, nicht mehr allein von physikalischen Reiz- und Reaktionsbedingungen abhängig sind, sondern durch endogene Prozesse innerhalb des Organismus beeinflusst werden (EKPs). Ausgangspunkt der späteren Komponenten sind gleichzeitige Veränderungen synaptischer Potentiale in spezifischen Arealen des Kortex. Aus diesem Grund geben sie Aufschluss über die Unverletztheit kortikaler Funktionen.

Die auditorische N100 entsteht zum großen Teil in der primären Hörrinde, obwohl sie am besten über dem zentralen Punkt Cz gemessen wird (Towey et al., 1990; Öhman, Maclean & Lader, 1975; Näätänen & Picton, 1987). Das Auftreten dieser Komponente scheint mit dem Aufmerksamkeitszustand des Individuums zusammenzuhängen. Seltene („abweichende“) akustische Reize lösen die so genannte Mismatch-Negativität (MMN) aus (Näätänen, 1992), deren Latenz bei etwa 200 ms liegt.

Die P3 tritt modalitätsunspezifisch, an keine Sinneswahrnehmung gebunden, immer dann auf, wenn eine vorher aufgebaute Erwartung nicht erfüllt wird (Johnson, 1988). Sie spiegelt eine Art Korrektur einer verletzten Erwartung wieder und steht als Korrelat eines Informationsverarbeitungs- und Entscheidungsprozesses in Beziehung zu kognitiven Funktionen.

Nach der P3-Komponente treten weitere negative und positive Potentialschwankungen auf. Diese langsamen Hirnpotentiale (LP, *slow brain potential*) spiegeln die Bereitschaft von größeren kortikalen Systemen wieder zielgerichtetes Verhalten vorzubereiten (Rockstroh et al., 1989).

Schon in den 60er Jahren wird in mehreren Arbeiten die Habituation sensorisch evozierter Potentiale beschrieben (Bogacz et al., 1960; Garcia-Austt, 1963; Walter, 1964). Auch später entstandene Studien bestätigen die Abnahme der N1-Komponente bei akustisch evozierten Potentialen mit der Anzahl der wiederholten Stimuli. Diese Abnahme folgt einer exponentiellen Funktion über die Anzahl der Reize und ist mit einer schnelleren Stimulusrate stärker. Nach Aussetzen des Reizes erholt sich die Antwort spontan (Fruhstorfer, Soveri &

Järvilehto, 1970). Damit erfüllt diese Veränderung der N1 mehrere der von Thompson und Spencer aufgestellten Charakteristika der Habituation. Ritter, Vaughan & Costa führten in dem 1868 publizierten Artikel ein neues experimentelles Design ein. Reize werden in aufeinanderfolgenden Blocks mit kurzen Reizabständen innerhalb des Blocks (*interstimulus intervals*, ISIs) und mit längeren zwischen den einzelnen Blocks (*intertrain intervals*) präsentiert. Sowohl die N1-Komponente der akustischen EPs als auch die P3-Komponente zeigen in dem von der Forschungsgruppe eingeführten Paradigma die Abnahme der Reizantwort als ein Produkt wiederholter Stimulation. Zwei verschiedene Prozesse werden beschrieben: Kurzzeithabituation (von Stimulus zu Stimulus) und Langzeithabituation (von Block zu Block). In beiden Fällen wurde eine Abnahme der N1 (Fruhstorfer, 1971; Öhman & Lader, 1972; Rust, 1977; Megala & Teyler, 1979a; Megala & Teyler, 1979b) und der P3 Komponente (Courchesne, 1978; Megala & Teyler, 1979a; Geisler & Polich, 1994) gefunden.

Im Vergleich mit den vegetativen Maßen der Habituation (Herzrate, Hautleitfähigkeit usw.) haben die EPs bei den Untersuchungen von Patienten mit schwersten Hirnverletzungen den Vorteil, dass sie die neuronale Aktivität direkt in der unmittelbaren zeitlichen Korrelation (*on-line*) darstellen. Im Gegensatz zur Neuroimaging Technik wird die Aktivität des Gehirns bei ERPs nicht über eine längere Zeit addiert oder gemittelt.

Darüber hinaus eignen sich die kortikalen Komponenten wie die N1 bei der Untersuchung des VS, da sie selektiv kortikale Prozesse messen. Die Anwesenheit subkortikaler Reaktivität ist beim VS unumstritten, daher ist die Habituation des vom Hirnstamm kontrollierten Blinkreflexes zwar wichtig, aber doch von begrenzter Aussagekraft. Im Gegensatz würde eine Habituation der N1 zeigen, ob und zu welchem Anteil kortikale Reizverarbeitung stattfindet (Kotchoubey et al., 2002). Ein weiterer Vorteil (im Vergleich z.B. mit den bildgebenden Verfahren) ist, dass EPs direkt am Patientenbett gemessen werden können.

Obwohl die funktionelle Bedeutung der einzelnen Komponenten eines EP noch nicht vollständig geklärt ist, eignen sie sich zur Untersuchung von

Informationsverarbeitungsvorgängen bei Patienten mit schweren Hirnschädigungen gerade weil sie vom Bestehen motorischer Funktionen unabhängig sind. Sie können daher als Maß für eine verdeckte Fähigkeit zu kognitiven Prozessen herangezogen werden und spiegeln die Plastizität des Gehirns wieder. Dabei kann der elektrophysiologische Nachweis von Habituation, als die einfachste Form des primitiven implizierten Lernens auf einen kortikalen Lernprozess hinweisen.

1.4 Zielsetzung der Arbeit

Die Idee meiner Dissertation ergab sich aus der Frage, ob bei wachen jedoch als bewusstlos definierten VS-Patienten eine einfache Form des impliziten Lernens auf der Ebene der kortikalen Reizverarbeitung nachweisbar ist. Dazu wurde die Habituation der N1-Komponente bei wiederholter akustischer Stimulation gemessen. Weitergehend wurde überprüft, ob sich die Habitationsfähigkeit der Patientengruppe mit der Diagnose VS von der Gruppe der MCS-Patienten unterscheidet. Zusammenhänge zwischen der Fähigkeit zur Habituation und gegebenen Faktoren, wie z. B. der Ätiologie oder dem Alter wurden untersucht. Diese Arbeit ist Teil eines Forschungsprojektes, das an der Entwicklung einer Testbatterie für schwer hirnkrankte Patienten arbeitet. Diese Testbatterie soll möglichst unterschiedliche kognitive Verarbeitungsprozesse unabhängig vom Verbleib motorischer Fähigkeiten der Patienten überprüfen.

2 Methoden

2.1 Patienten

Zwischen August 1999 und Juli 2002 wurden 69 Patienten (davon 21 Frauen, durchschnittliches Alter: 45 Jahre, Altersspanne: 15 bis 75 Jahren) mit schweren diffusen Schädigungen des Gehirns aus fünf verschiedenen Kliniken für Rehabilitation (Rehabilitationsklinik Wangen im Allgäu, Rehabilitationsklinik Neresheim, Rehabilitationsklinik Karlsbad, Jugendwerk Gailingen und Münsterklinik Zwiefalten) untersucht.

Von diesen Patienten waren 39 im vegetativen Zustand (*Disability Rating Score* > 21, Rappaport et al., 1982) und 30 im Zustand des minimalen Bewusstseins (*Disability Rating Score* = 17-21). Die Patienten wurden nach folgenden Kriterien ausgewählt:

- Diagnose VS oder MCS
- Alter > 14 Jahre
- moderate Verlangsamung des EEGs, ohne diffuse Delta-Wellen
- intakte oder nur leicht verzögerte akustische Hirnstammpotentiale
- keine starke motorische Agitation

Für alle Patienten wurden soweit möglich folgende Daten erhoben: das Alter, das Geschlecht, die Diagnose, physiologische Daten (EEG, AEP, SEP, ereigniskorrelierte Potentiale in einem Oddball-Paradigma), morphologische Daten (CT, MRT) und klinische Verhaltenshinweise auf mögliche kognitive Fähigkeiten.

Die wichtigsten Krankheitsursachen waren Kopfverletzungen (SHT), zerebrale Hypoxie, subarachnoidale Blutungen (SAB), meist aufgrund einer Aneurismaruptur, seltener intrazerebrale Blutungen (ICB) und in einem Fall eine

Enzephalitis. In Tabelle 1 sind Informationen bezüglich der Ätiologie des Patientenkollektivs zusammengestellt, wobei die Daten von zwei Patienten bezüglich der Ätiologie nicht eindeutig sind und diese daher in dieser Auflistung nicht mit berücksichtigt wurden.

Tabelle 1:
Eigenschaften der Patientenstichprobe

Ätiologie	Anzahl	Diagnose		Geschlecht		Durchschnitts- Alter
		VS	MCS	weiblich	männlich	
SHT	23	12	11	4	19	35
Hypoxie	23	13	10	7	16	51
SAB und ICB	20	13	7	9	11	47
Enzephalitis	1	0	1	0	1	31
Insgesamt	67	38	29	20	47	43.9

VS *vegetative state*

MCS *minimally conscious state*

SHT Schädel-Hirn-Trauma

SAB Subarachnoidalblutung

ICB Intracerebrale Blutung

Stand die Diagnose eines Patienten nicht eindeutig fest, wurde diese anhand von Verhaltensmerkmalen zugewiesen. Jeder Patient, der zumindest inkonsistent fixieren konnte und/oder andere Reaktionen auf Außenreize zeigte, erhielt die Diagnose MCS; alle andern die Diagnose VS.

Mittlere Krankheitsdauer für die VS-Patienten war 7,3 Monate (Spanne: 1,5 bis 57 Monate) und für die Patienten im MCS 16 Monate (Spanne: 1,5 bis 127 Monate).

Des Weiteren wurden sieben Patienten mit Locked-in Syndrom mit demselben Paradigma untersucht und bei einigen Ergebnissen als Vergleichsgruppe herangezogen.

Die Untersuchung wurde durch das Ethikkomitee der Universität Tübingen kontrolliert. Die gesetzlichen Vertreter der Patienten wurden von den behandelnden Neurologen aufgeklärt und gaben ihr informiertes Einverständnis zu den Tests (Aufklärungsbogen und Einverständniserklärung siehe Anhang).

2.2 EEG-Aufnahme und elektrophysiologische Registrierung

Das EEG wurde vor Ort am Bett oder am Rollstuhl des jeweiligen Patienten abgeleitet. Die Arbeitsgruppe verwendete hierfür ein tragbares Neuroscan System auf einem Notebook. Es wurden Ag/AgCl Elektroden verwendet, die nach dem internationalen 10-20er System (Jasper, 1958) an Position Fz, Cz, Pz, F3, F4, C3, C4, P3 und P4 angebracht waren. Zusätzlich wurde das vertikale und horizontale Elektrookulogramm (EOG) über zwei Paar Elektroden abgeleitet, die im Falle des horizontalen EOG am rechten und linken Orbitalrand und beim vertikalen EOG über und unter dem rechten Auge angebracht waren. Zusätzlich wurde ein Verstärker mit dem Vertriebsnamen „Jaeger“ (zeitliche Auflösung: 4 ms/Schritt, Amplitudenauflösung: 0,1678 μ V/Schritt) zwischengeschaltet. Zeitabschnitte über 370 ms wurden abgeleitet, wobei diese eine Grundlinie von 20 ms vor dem Stimulus enthielten. Ein Band-Pass Filter von 0.3-70 Hz wurde benutzt. Zusätzlich wurden alle Frequenzen zwischen 45 und 55 Hz vom Signal entfernt. Die Regressionsprozedur von Gratton, Coles & Donchin (1983) wurde für die Augenkorrektur angewendet. Nach dieser Korrektur wurden auch noch alle Durchgänge mit EEG Amplituden $> \pm 150 \mu$ V entfernt.

2.3 Testparadigma

Es wurden den Patienten zehn Durchgänge mit jeweils zehn akustischen Reizen (Sinustöne 800 Hz, 50 ms lang, Lautstärke 75 dB über der durchschnittlichen Hörschwelle gesunder Kontrollpersonen) präsentiert. Serien waren die jeweilig ersten, zweiten, dritten,... zehnten Töne. Die Darbietung der Reize erfolgte über pneumatische Kopfhörer. Die Stimuli wurden mit Intervallen von 400 ms (gemessen von Anfang zu Anfang der Töne) präsentiert. Die einzelnen Durchgänge trennte ein Zeitintervall von 10 s bei der ersten Versuchsanordnung und ein Zeitintervall von 3 s bei der zweiten Versuchsanordnung. Beide Bedingungen wurden gegenbilanziert gleichmäßig am Anfang oder Ende der Untersuchungsreihe durchgeführt. Dies führte zu unterschiedlich großen Patientengruppen in den beiden Untersuchungsabläufen, da bei einigen Patienten der Versuch aus verschiedenen Gründen, wie z.B. Unruhe vorzeitig unterbrochen werden musste. In der ersten Versuchsanordnung konnten die Daten von 33 VS-Patienten, 26 MCS-Patienten und 4 LIS-Patienten ausgewertet werden. Die Ergebnisse von 31 VS-Patienten, 21 MCS-Patienten und 4 LIS-Patienten wurden in der zweiten Versuchsanordnung erfasst.

Im Anschluss an den zehnten Durchgang folgte in beiden Versuchsanordnungen nach wiederum 10 bzw. 3 s eine Reihe von zehn Sinustönen mit einer veränderten Tonfrequenz von 1500 Hz. Zur Erläuterung der Stimuluspräsentation siehe Abbildung 5.

Abbildung 5:

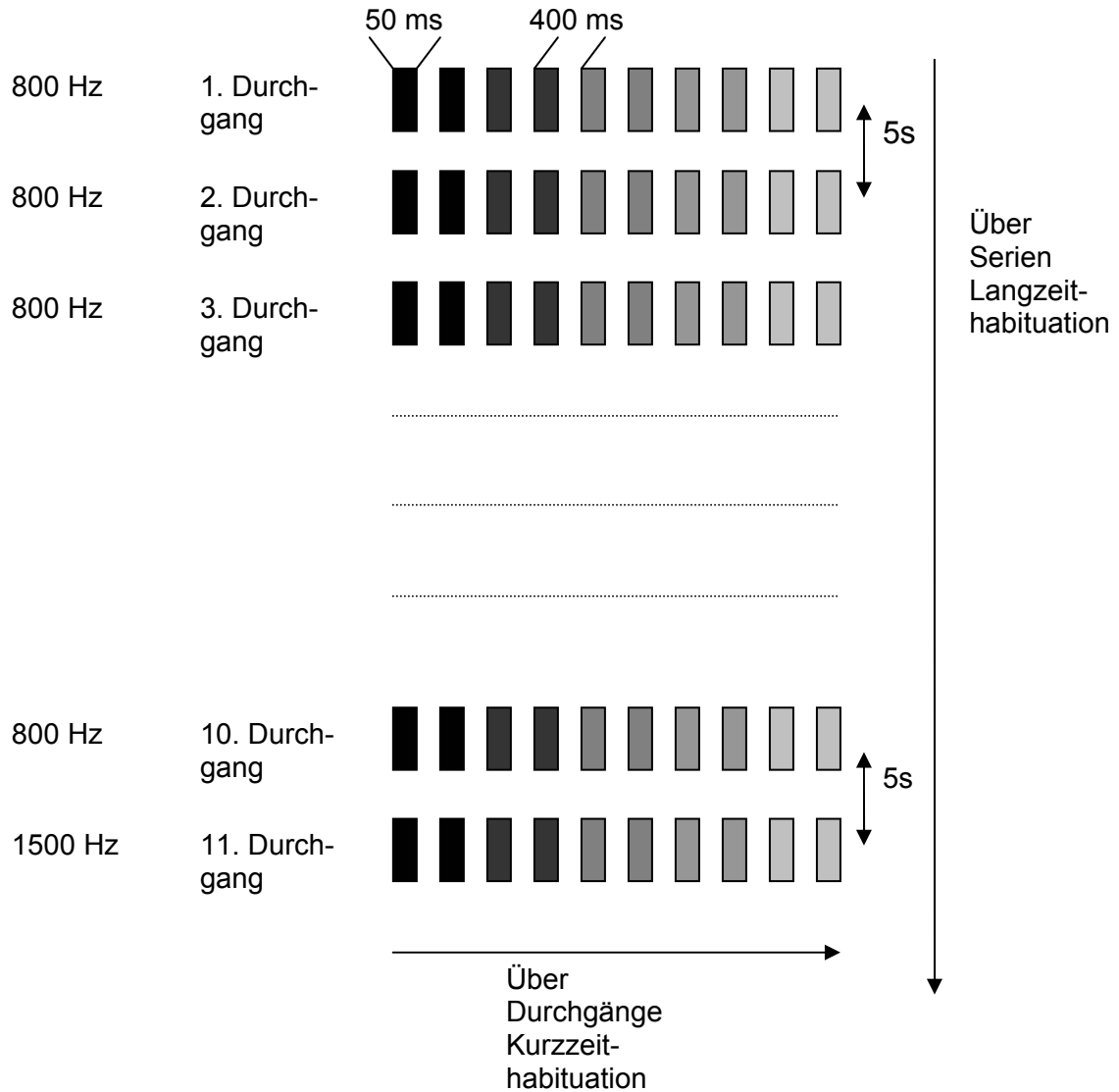
Erläuterung der Stimuluspräsentation

Abbildung 5 zeigt schematisch den verwendeten Versuchsaufbau. Zehn Durchgänge mit jeweils zehn akustischen Reizen (800 Hz) wurden den Patienten präsentiert. Im Anschluss an den zehnten Durchgang folgte eine Reihe von zehn Sinustönen mit einer veränderten Tonfrequenz von 1500 Hz. Die Reizantworten wurden auf zwei Arten ausgewertet: zum einen über jeden Durchgang (Kurzzeithabituation), und zum anderen über die Serien (Langzeithabituation).

Abbildung 6 zeigt beispielhaft akustisch evozierte Potentiale von zwei Patienten im VS. Die Auswertung der EEG Ergebnisse erfolgte mit Brain Vision 2004.

Abbildung 6:

Schematische Darstellung eines akustisch evozierten Potentials

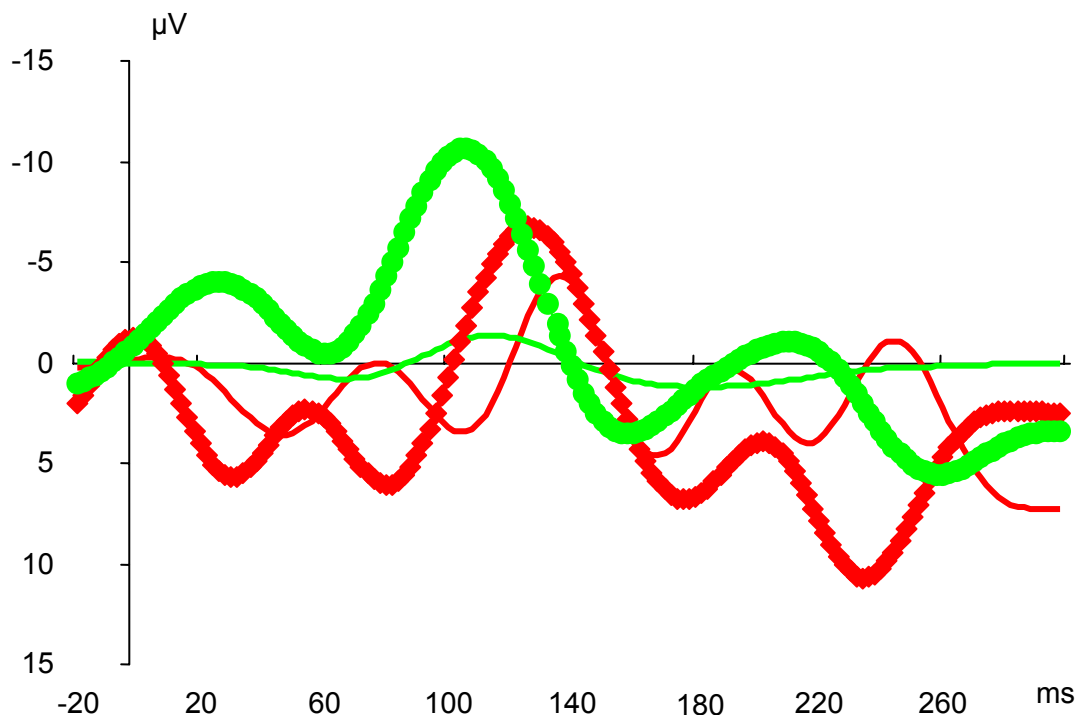


Abbildung 6 zeigt eine schematische Darstellung eines akustisch evozierten Potentials von zwei Patienten im *vegetative state*, entsprechend grün und rot. Die dicken Linien zeigen jeweils ein evoziertes Potential aus dem ersten Durchlauf. Die dünne Linie eines aus dem zehnten Durchgang.

Da die beiden prominenten kortikalen Komponenten N1 und P2 am besten an den Ableitungen Fz und Cz ausgeprägt waren, wurden nur diese zwei Einzelableitungsorte analysiert. Zusätzlich wurden die Daten für den Mittelwert

über alle Elektroden (weiter bezeichnet als MW) und den Mittelwert über die zentralen Elektroden Fz, Cz und Pz (weiter bezeichnet als Mm) erfasst. Nach der Augenkorrektur wurden die Reizantworten auf zwei Arten ausgewertet: zum einen über jeden Durchgang, wodurch zehn Durchschnittswerte entstanden (Kurzzeithabituation) und zum anderen über alle ersten, alle zweiten, ... und alle zehnten Reize der zehn 800 Hz Durchgänge (Langzeithabituation). Aus der zweiten Analyse ergaben sich demnach ebenfalls zehn Durchschnittswerte.

Der elfte Durchgang mit den höheren Tonreizen (1500 Hz) wurde gesondert zur Prüfung der Dishabituation analysiert.

In jedem Durchschnitt wurde der N1 Peak als größte Negativierung im Zeitabschnitt zwischen 90 ms und 150 ms nach dem Reiz definiert. Als N1 Flächenmass wurde die Fläche unter der EKP Kurve im Bereich ± 30 ms um diesen Peak definiert.

Um zu prüfen, ob sich der Versuchsaufbau zur Prüfung der Lernleistung Habituation eignet und ob diese auch unter den gegebenen Bedingungen stattfinden kann, wurde die Kurzzeit- und die Langzeithabituation von 20 gesunden Probanden untersucht. Die Mittelwerte für die Kurzzeithabituation erreichten für die Elektrode Fz, Cz und Mm ein signifikantes Niveau, für die Langzeithabituation waren die Mittelwerte der Elektroden Cz und Mm signifikant (Tabelle 2).

Tabelle 2:

Ergebnisse der gesunden Probanden

Elektrode	Habituationsart	Mittelwert
Fz	Kurzzeithabituation	0,279 **
Cz	Kurzzeithabituation	0,29**
Pz	Kurzzeithabituation	0,026 ns
Mm	Kurzzeithabituation	0,192 *
Fz	Langzeithabituation	0,29 ns
Cz	Langzeithabituation	0,512 **
Pz	Langzeithabituation	0,261 ns
Mm	Langzeithabituation	0,612 *

Alle Mittelwerte in $\mu\text{V}/\text{Durchgang}$ bzw. $\mu\text{V}/\text{Serie}$

** $p \leq 0,01$

* $p \leq 0,05$

ns nicht signifikant

Fz Elektrode Fz

Cz Elektrode Cz

Pz Elektrode Pz

Mm Mittelwerte der drei zentralen Elektroden

2.4 Nullhypothesen

Als Grad des Habituationsvorganges wurde die Steigung der Geraden, die die Abhängigkeit der Amplitude von der Anzahl der Reize (sowohl über die Durchgänge als auch über die Serien) beschreibt, genommen:

$$(N1A) = bn$$

Dabei war (N1A) die N1-Amplitude, n die Reiznummer (sowohl für die Durchgänge als auch für die Serien variiert n von 1 bis 10) und b die Steigung.

Die Abnahme der N1-Amplitude über die Durchgänge zeigte Kurzzeithabituation an und die Abnahme über die Serien Langzeithabituation. Jeweils wurde der Mittelwert, die Standardabweichung, der Standardfehler, der Median und die Konfidenzintervalle berechnet. Die Regressionsgeraden wurden in den beiden Versuchsanordnungen, sowohl mit 10 s als auch mit 3 s Pause zwischen den einzelnen Durchgängen, für Cz, Fz, den Mittelwert über alle Elektroden und den Mittelwert über zentrale Elektroden (Cz, Fz und Pz) berechnet, und zwar sowohl für die Flächenmaße als auch für die Peaks. Als Maß für Dishabituation wurde die Differenz zwischen der Amplitude im 11. Durchgang (veränderte Tonfrequenz) und der im unmittelbar vorausgehenden 10. Durchgang verwendet. Da die N1 eine negative Amplitude hat, bedeuten höhere Werte kleinere Amplituden, das heißt eine positive Steigung der Geraden kann als ein Habituationsvorgang betrachtet werden.

Folgende allgemeine Nullhypothese wurde angenommen: Patienten im PVS zeigen keine Habituation. Diese Nullhypothese beinhaltet mehrere konkrete Hypothesen. Erstens sollen die Mittelwerte der Steigung b Null ($b=0$) ergeben. Zweitens folgt aus dem Fehlen an Habituation auch das Fehlen an Dishabituation, dies bedeutet der Unterschied zwischen den 10. und 11. Durchgängen soll sich auch von Null nicht signifikant unterscheiden. Drittens, da die beiden Prozesse fehlen, können sie auch nicht miteinander systematisch zusammenhängen, das heißt die Korrelation zwischen der Habituation und der Dishabituation soll genauso Null sein.

Weiter wurden die Zusammenhänge der Habituation mit der Ätiologie, dem Alter, dem Vorhandensein einzelner Komponenten eines Oddball-Paradigmas und dem Zeitablauf mittels Varianzanalyse untersucht. Die vierte Nullhypothese war dabei folgende: Es sollte sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den einzelnen Komponenten ergeben.

2.5 Statistische Auswertung

Zunächst wurden aus den Mittelwerten Regressionsgeraden erstellt und diese mittels eines t-Tests für gepaarte Stichproben auf Signifikanz geprüft. Mit Hilfe des t-Tests kann man feststellen, ob es wahrscheinlich ist, dass zwei Stichproben aus zwei Grundgesamtheiten stammen, die denselben Mittelwert haben. $p < 0,05$ und $p < 0,001$ wurden als signifikant, bzw. hoch signifikant erachtet und mit *, bzw. ** gekennzeichnet.

Um die Habituation mit der Dishabituation vergleichen zu können, wurde für diese Größen der Korrelationskoeffizient r nach Pearson errechnet.

Neben Errechnung von Mittelwerten und Standardabweichungen wurde allgemein der Unterschied zwischen den Ergebnissen der VS-Gruppe und denen der MCS-Gruppe mit Hilfe eines t-Tests für unabhängige Stichproben untersucht.

Im weiteren Verlauf wurden die Werte mehrfach mittels einer Faktoranalyse mit Varimax-Rotation in Hauptkomponenten zusammengefasst und in weiteren Analysen wurden statt der einzelnen Messpunkte die individuellen Koeffizienten für die Hauptkomponenten verwendet. Die ermittelten Daten wurden mittels des nach Lilliefors modifizierten Kolmogorow-Smirnow-Tests bezüglich ihrer Verteilung untersucht. Bei $p > 0,05$ in diesem Test wurde eine Normalverteilung vorausgesetzt. Lag keine Normalverteilung vor ($p < 0,05$), so wurden die Daten mit dem U-Test nach Mann und Whitney für nicht parametrische Daten verglichen. Für ein signifikantes Ergebnis wurde grundsätzlich $p < 0,05$ gefordert.

Um verschiedene Gruppen auf statistische Unterschiede hin zu analysieren, führten wir danach eine Varianzanalyse (ANOVA) durch. Dabei wurde unter anderem die Ätiologie bzw. das Alter mit der Fähigkeit der Habituation auf einen Zusammenhang untersucht. Anschließend folgte der Tukey Multiple Comparison Test um zu prüfen, ob sich die Gruppen untereinander unterscheiden.

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS für Windows, Version 10.0.

3 Ergebnisse

3.1 Habituation der N1-Komponente

3.1.1 Erste Versuchsanordnung, Flächenmaße

In der ersten Versuchsanordnung, bei der der Abstand zwischen den einzelnen Durchgängen 10 Sekunden betrug, kam es bei VS-Patienten teilweise zu signifikanter Abnahme der N1-Amplitude. Dieses Ergebnis entspricht einer positiven Steigung der Geraden b (Abbildung 7).

Die Kurzzeithabituation (über die Durchgänge) war signifikant bei VS-Patienten am Cz sowie für Mittelwerte über alle Elektroden (MW; siehe Tabelle 3). In der MCS-Gruppe waren diese Werte höher (d.h. die Geraden waren steiler) als die der VS-Gruppe und erreichten das Signifikanzniveau für Fz, MW und Mm, nicht jedoch für Cz. Die Steigung der Geraden, die die Langzeithabituation (über die Serien) darstellt, war im Vergleich mit der Kurzzeithabituation flacher. Obwohl alle Werte für die beiden VS- und MCS-Gruppen im Durchschnitt positiv waren, erreichte keiner von ihnen das Signifikanzniveau.

Tabelle 3:

Mittelwerte über alle Patienten für die Versuchsanordnung 1; Flächenmaße

	VS und MCS	Nur VS	Nur MCS
Fz Durchgänge	0,162 **	0,118 ns	0,219 **
Cz Durchgänge	0,146 **	0,142 *	0,150 ns
MW Durchgänge	0,149 **	0,131 *	0,171 *
Mm Durchgänge	0,140 **	0,114 ns	0,173 *
Fz Serien	0,049 ns	0,073 ns	0,017 ns
Cz Serien	0,037 ns	0,051 ns	0,018 ns
MW Serien	0,072 ns	0,054 ns	0,094 ns
Mm Serien	0,080 ns	0,069 ns	0,094 ns

Alle Ergebnisse in $\mu\text{V}/\text{Durchgang}$ bzw. $\mu\text{V}/\text{Serie}$

** $p \leq 0,01$

* $p \leq 0,05$

ns nicht signifikant

Fz Elektrode Fz

Cz Elektrode Cz

MW Mittelwerte aller Elektroden

Mm Mittelwerte der drei zentralen Elektroden

Die Abbildung 7 zeigt schematisch den Anstieg der Regressionsgeraden der Patienten im VS und der Patienten im MCS verglichen mit derjenigen der LIS-Patienten.

Abbildung 7:

N1-Amplitudenabnahme für die Versuchsanordnung 1; Flächenmaße

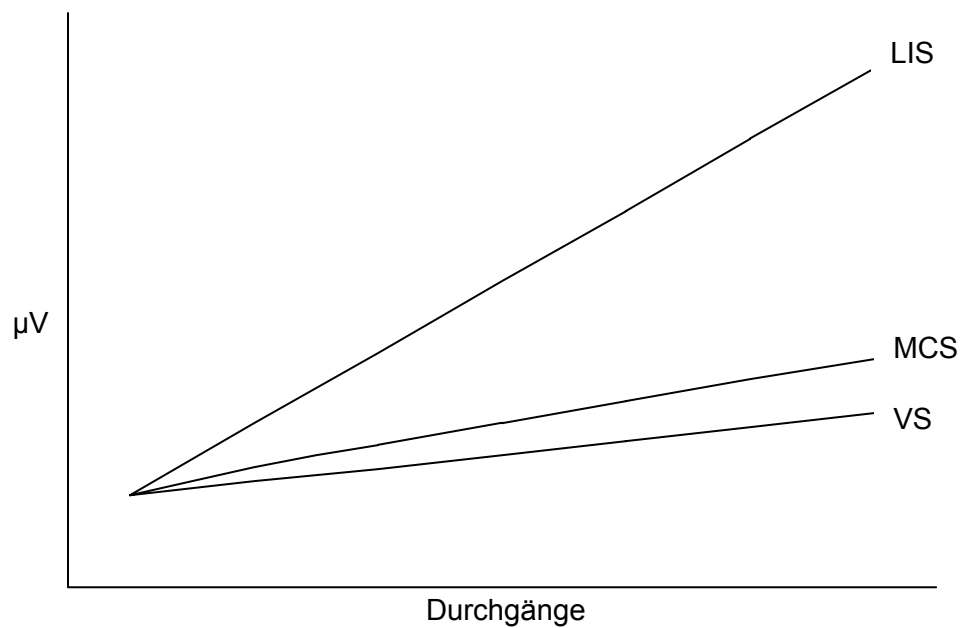


Abbildung 7 zeigt das Schema der N1-Amplitudenabnahme (erste Versuchsanordnung, Flächenmaße) über die Durchgänge für die Elektrode Fz in drei Patientengruppen: Vegetativer Zustand (VS), Zustand des minimalen Bewusstseins (MCS) und Locked-in Syndrom (LIS). Da die N1 eine negative Amplitude hat, bedeuten höhere Werte kleinere Amplituden. Es ist damit ersichtlich, dass die N1 in allen 3 Gruppen abnimmt, bei LIS jedoch stärker als bei VS und MCS.

3.1.2 Erste Versuchsanordnung, Peaks

Auch bei Berechnung der Peaks kam es in der Gruppe der VS-Patienten bei der Kurzzeithabituation für die gemittelten Werte (MW und Mm) zu einem signifikanten Anstieg der Geraden. Die Gerade der entsprechenden Werte für MCS-Patienten zeigte bis auf den Mittelwert an Fz eine geringere Steigung.

Bei der Langzeithabituation erreichten weder die VS- noch die MCS-Patienten das Signifikanzniveau. Im Vergleich zeigte sich eine stärkere N1-Amplitudenabnahme bei den MCS-Patienten (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4:

Mittelwerte über alle Patienten für die Versuchsanordnung 1; Peaks

	VS und MCS	Nur VS	Nur MCS
Fz Durchgänge	0,169 *	0,158 ns	0,184 ns
Cz Durchgänge	0,102 ns	0,107 ns	0,096 ns
MW Durchgänge	0,115 *	0,129 *	0,098 ns
Mm Durchgänge	0,140 **	0,163 **	0,110 ns
Fz Serien	0,121 ns	0,154 ns	0,079 ns
Cz Serien	0,066 ns	0,030 ns	0,111 ns
MW Serien	0,100 ns	0,061 ns	0,149 ns
Mm Serien	0,092 ns	0,075 ns	0,114 ns

Alle Ergebnisse in $\mu\text{V}/\text{Durchgang}$ bzw. $\mu\text{V}/\text{Serie}$

** $p \leq 0,01$

* $p \leq 0,05$

ns nicht signifikant

Fz Elektrode Fz

Cz Elektrode Cz

MW Mittelwerte aller Elektroden

Mm Mittelwerte der drei zentralen Elektroden

Abbildung 8 zeigt schematisch die Regressionsgeraden der drei Patientengruppen VS, MCS und Locked-in Patienten für die Peaks in der ersten Versuchsanordnung.

Abbildung 8:

N1-Amplitudenabnahme für die Versuchsanordnung 1; Peaks

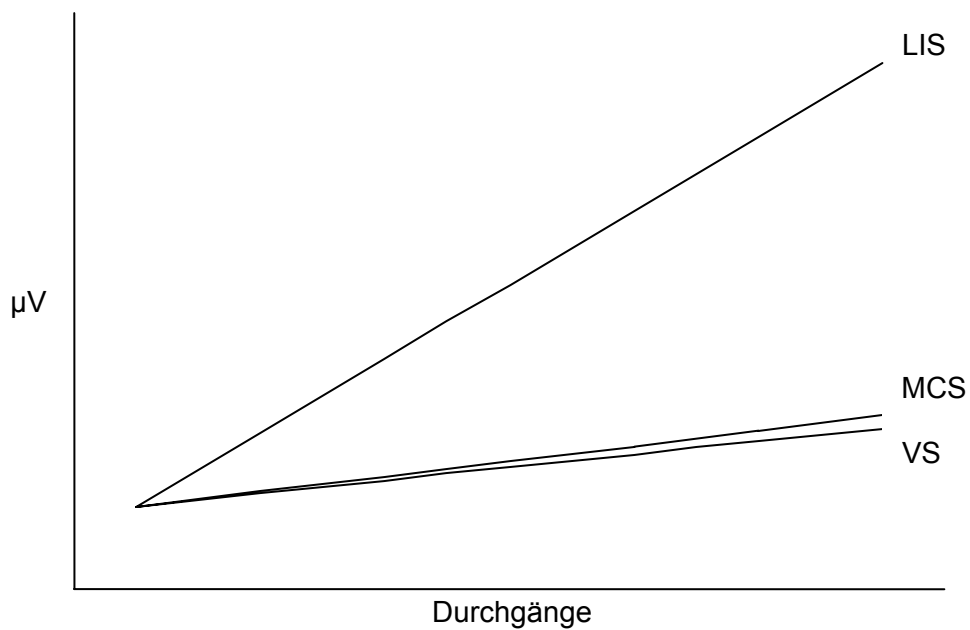


Abbildung 8 zeigt das Schema der N1-Amplitudenabnahme über die Durchgänge (erste Versuchsanordnung, Peaks) für die Elektrode Fz in drei Patientengruppen: Vegetativer Zustand (VS), Zustand des minimalen Bewusstseins (MCS) und Locked-in Syndrom (LIS). Da die N1 eine negative Amplitude hat, bedeuten höhere Werte kleinere Amplituden. Alle drei Gruppen zeigen eine positive Steigung (die N1 nimmt ab), wobei die Steigungen für MCS- und VS-Patienten fast identisch sind. Die N1 nimmt bei der LIS-Gruppe sehr viel stärker ab als bei der VS- und MCS-Gruppe.

3.1.3 Zweite Versuchsanordnung, Flächenmaße

In der zweiten Versuchsanordnung, in der eine kürzere Pause zwischen den einzelnen Durchgängen gemacht wurde, erreichte die Steigung der Geraden der Patienten im VS über die Durchgänge an allen Elektroden das Signifikanzniveau. Im Gegensatz dazu erreichten die Werte der MCS-Patienten kein Signifikanzniveau und die Steigungen waren deutlich geringer (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5:

Mittelwerte über alle Patienten für die Versuchsanordnung 2; Flächenmaße

	VS und MCS	Nur VS	Nur MCS
Fz Durchgänge	0,150 ns	0,206 *	0,067 ns
Cz Durchgänge	0,149 ns	0,243 **	0,009 ns
MW Durchgänge	0,093 ns	0,193 **	-0,054 ns
Mm Durchgänge	0,104 ns	0,197 *	-0,032 ns
Fz Seien	0,101 ns	0,177 ns	-0,011 ns
Cz Serien	0,007 ns	0,058 ns	-0,069 ns
MW Serien	0,040 ns	0,142 ns	-0,110 ns
Mm Serien	0,005 ns	0,106 ns	-0,145 ns

Alle Ergebnisse in $\mu\text{V}/\text{Durchgang}$ bzw. $\mu\text{V}/\text{Serie}$

** $p \leq 0,01$

* $p \leq 0,05$

ns nicht signifikant

Fz Elektrode Fz

Cz Elektrode Cz

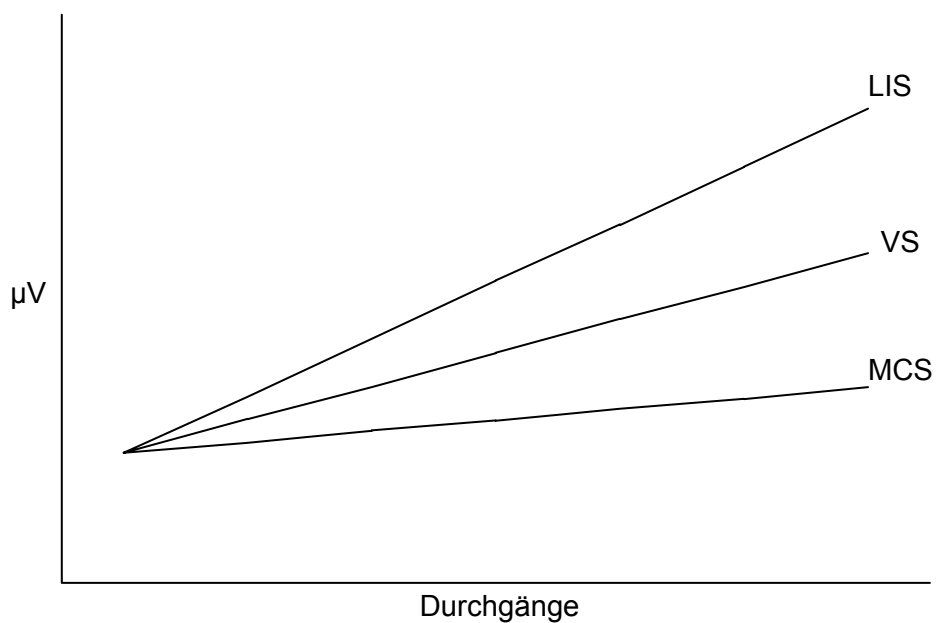
MW Mittelwerte aller Elektroden

Mm Mittelwerte der drei zentralen Elektroden

Abbildung 9 zeigt schematisch die Regressionsgeraden als Maß für die Habituation der drei Patientengruppen im vegetativen Zustand, im Zustand minimalen Bewusstseins und im Locked-in Syndrom für das Flächenmaß in der zweiten Versuchsanordnung.

Abbildung 9:

N1-Amplitudenabnahme für die Versuchsanordnung 2; Amplitudenmaße



In Abbildung 9 sind die Regressionsgeraden der drei verschiedenen Krankheitsgruppen vegetativer Zustand (VS), Zustand des minimalen Bewusstseins (MCS) und Locked-in Syndrom (LIS) für die Elektrode Fz im Vergleich zu sehen (zweite Versuchsanordnung, Flächenmaße). Die Steigung b beträgt $0,206 \mu\text{V}/\text{Durchgang}$ für die PVS-Patienten; $0,067 \mu\text{V}/\text{Durchgang}$ für die MCS-Patienten sowie $0,352 \mu\text{V}/\text{Durchgang}$ für die LIS Patienten.

In der Abbildung 10 wird schematisch die N1-Abnahme der VS-Patienten über die Durchgänge und über die Serien für die Elektrode Cz, sowie die Dishabituation dargestellt.

Abbildung 10:
Veränderung der N1-Amplitude

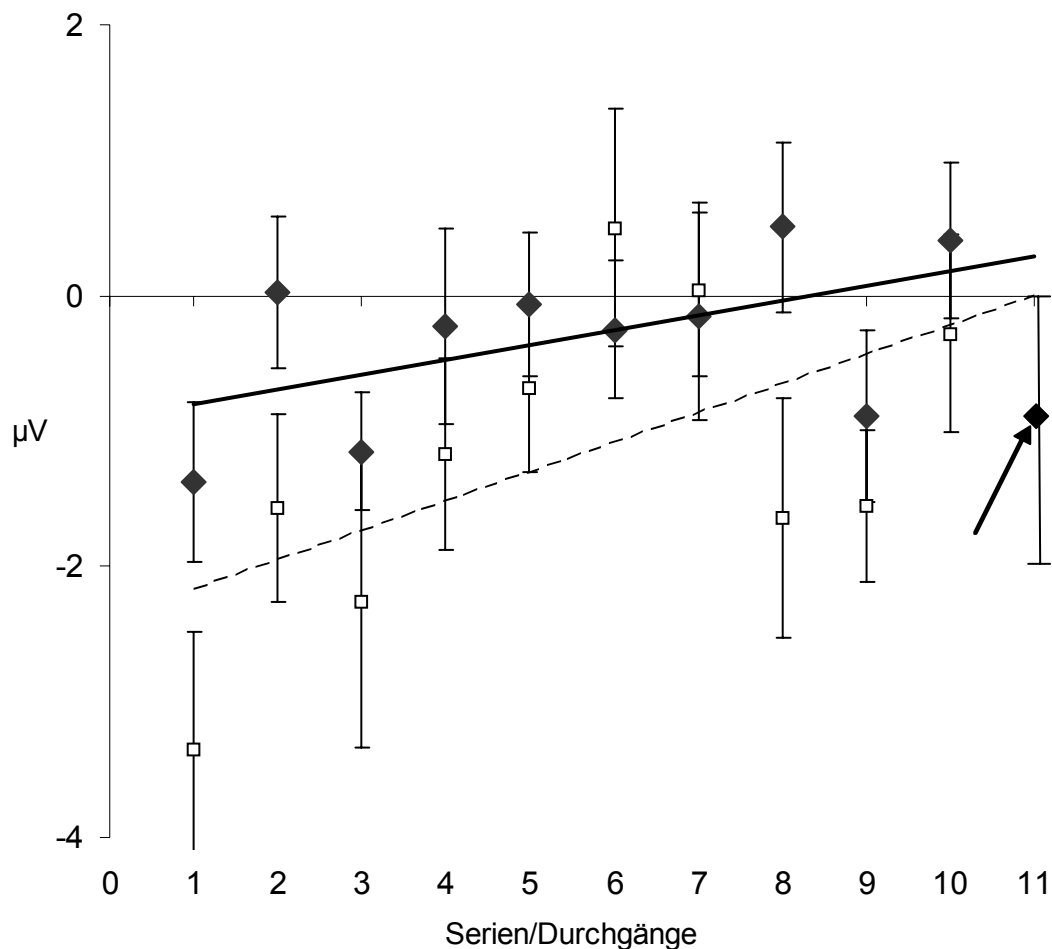


Abbildung 10 zeigt die Veränderung der N1-Amplitude für das Flächenmaß bei den VS-Patienten in der zweiten Versuchsanordnung. Weiße Quadrate und eine gestrichelte Linie stellen die Ergebnisse über die Durchgänge dar. Dagegen beziehen sich die schwarzen Rauten und die durchgezogene Linie auf die Serien. Es wurde der Mittelwert aus den an der Elektrode Cz abgeleiteten einzelnen Werten gebildet und anschließend eine Gerade erstellt. Die am rechten Rand der Abbildung abgebildete Raute mit Pfeil zeigt das Wiedereinsetzen nach dem Wechsel der Reize (Dishabituation). Die Fehlerindikatoren zeigen den Standardfehler an.

3.1.4 Zweite Versuchsanordnung, Peaks

Auch die Auswertung der Peaks zeigte, ähnlich der der Flächenmaße für die Kurzzeithabituation der VS-Patienten, signifikante Werte. Die Ergebnisse der MCS-Patienten ergaben sogar eine negative Steigung der Geraden. Da die N1 eine negative Amplitude hat, bedeutet eine negative Steigung eine Amplitudenzunahme im Zuge der Reizwiederholungen (Tabelle 6)

Tabelle 6:

Mittelwerte über alle Patienten für die Versuchsanordnung 2; Peaks

	VS und MCS	Nur VS	Nur MCS
Fz Durchgänge	0,083 ns	0,239 **	-0,146 ns
Cz Durchgänge	0,082 ns	0,179 *	-0,060 ns
MW Durchgänge	0,119 ns	0,209 **	-0,015 ns
Mm Durchgänge	0,071 ns	0,171 *	-0,076 ns
Fz Serien	0,081 ns	0,143 ns	-0,010 ns
Cz Serien	0,023 ns	0,060 ns	-0,032 ns
MW Serien	0,006 ns	0,085 ns	-0,112 ns
Mm Serien	-0,003 ns	0,076 ns	-0,119 ns

Alle Ergebnisse in $\mu\text{V}/\text{Durchgang}$ bzw. $\mu\text{V}/\text{Serie}$

** $p \leq 0,01$

* $p \leq 0,05$

ns nicht signifikant

Fz Elektrode Fz

Cz Elektrode Cz

MW Mittelwerte aller Elektroden

Mm Mittelwerte der drei zentralen Elektroden

Abbildung 11 zeigt die negative Steigung der Regressionsgeraden, die sich aus den Ergebnissen der MCS-Patientengruppe ergibt.

Abbildung 11:

N1-Amplitudenabnahme für die Versuchsanordnung 2; Peaks

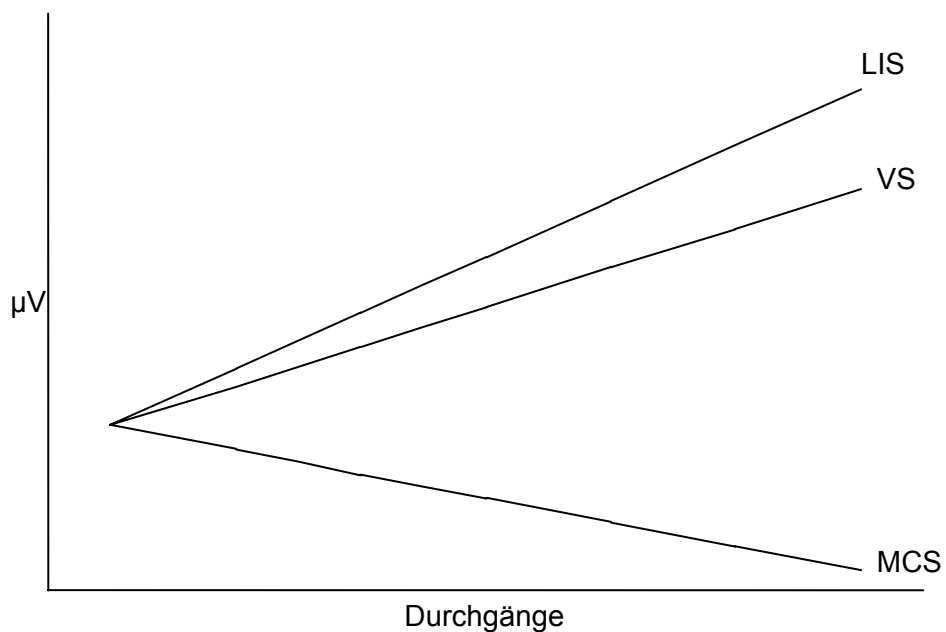


Abbildung 11 zeigt das Schema der N1-Amplitudenabnahme (zweite Versuchsanordnung, Peaks) über die Durchgänge für die Elektrode Fz in drei Patientengruppen: Vegetativer Zustand (VS), Zustand des minimalen Bewusstseins (MCS) und Locked-in Syndrom (LIS). Da die N1 eine negative Amplitude hat, bedeuten höhere Werte kleinere Amplituden. Es ist damit ersichtlich, dass die N1 beim LIS und beim VS abnimmt, beim MCS jedoch zunimmt.

3.2 Dishabituation der N1-Komponente

Der Grad der Dishabituation wurde als Unterschied zwischen der Amplitude in der 11. Serie und der in der 10. Serie bestimmt. Getestet wurde dies mittels eines t-Test für gepaarte Stichproben. Wie in Tabelle 7 zu sehen ist, erreichte keiner der Dishabituationsgrade ein signifikantes Niveau.

Tabelle 7:

Mittelwerte Dishabituation an der Elektrode Cz

	VS und MCS	Nur VS	Nur MCS
Untersuchung 1, Flächenmass:	0,257 ns	0,987 ns	-0,669 ns
Untersuchung 1, Peaks:	-1,049 ns	-1,278 ns	-0,759 ns
Untersuchung 2, Flächenmass:	1,195 ns	0,186 ns	2,685 ns
Untersuchung 2, Peaks:	0,567 ns	0,373 ns	0,854 ns

Alle Ergebnisse in $\mu\text{V/Durchgang}$ bzw. $\mu\text{V/Serie}$

ns nicht signifikant

Die Änderung der Tonhöhe in der 11. Serie führte zu einem Anstieg der N1-Amplitude. Wegen der großen Schwankungen dieser Zunahme waren diese Werte allerdings nicht signifikant.

Abbildung 12 zeigt die Beziehung zwischen der Langzeithabituation und dem Ausmaß der darauf folgenden Dishabituation gemittelt über die 33 VS-Patienten aus der ersten Versuchsanordnung. Aus der Abbildung wird ersichtlich, dass die Rate der Abnahme der Amplitude von der 1. bis zur 10. Serie stark mit der späteren Wiederherstellung der Amplitude nach der Reizänderung korrelierte ($r = 0.653$, $p < 0.001$). Die gemeinsame Varianz der beiden Prozesse (Habituation und Dishabituation) liegt dabei über 42%.

Abbildung 12:

Korrelation zwischen Habituation und Dishabituation

Dishabituationveränderung, μV

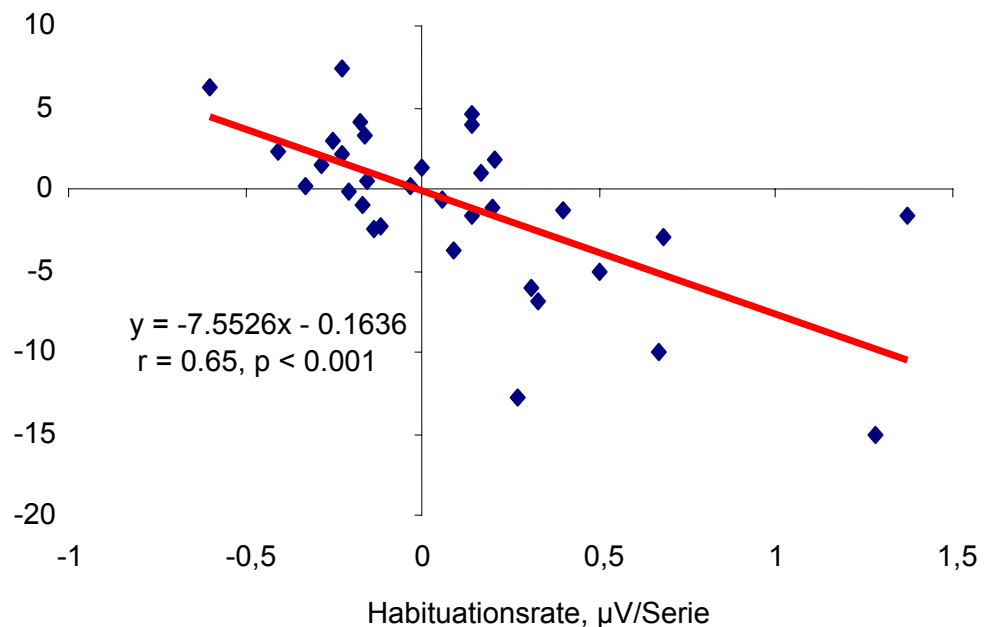


Abbildung 12 zeigt die Korrelation zwischen Habituationsrate über die Serien und der Dishabituationsveränderung der 33 VS-Patienten aus der ersten Versuchsanordnung. Die Rate der Abnahme der Amplitude von der 1. bis zur 10. Serie korreliert stark mit der späteren Wiederherstellung der Amplitude nach der Reizänderung ($r = 0.653$, $p < 0.001$).

3.3 Habituation der P2-Komponente

Es wurden dieselben Rechnungen für die Komponente P2 angewendet und die Habituation dieser untersucht. Die P2 Amplitude wurde als größte Positivität im Intervall ± 30 ms zwischen 150 ms und 300 ms definiert. Die Analyse der Daten ergab keine signifikante Veränderung der P2 Amplitude im Laufe der Reizwiederholung.

3.4 Korrelation der N1-Amplitude mit der Langzeithabituation

Um eine relativ rauschfreie N1-Komponente zu bekommen, wurden EPs über alle 100 800 Hz Reize gemittelt. Die daraus resultierende N1-Amplitude korrelierte mit der Rate der Langzeithabituation, $r = -0.712$, $p < 0.001$. In anderen Worten war die N1-Amplitudenabnahme mit Reizwiederholung bei denjenigen Patienten stärker ausgeprägt, die insgesamt eine höhere N1-Amplitude hatten.

3.5 Vergleich der VS-Gruppe mit der MCS-Gruppe

Wie schon auf Grund der Mittelwerte angenommen, zeigten die Patienten im MCS eine schwächere Abnahme der N1-Amplitude als die Patienten im VS. Besonders ausgeprägt zeigt sich dies bei der zweiten Versuchsanordnung. Der Unterschied erreichte allerdings nur über die Durchgänge für das Flächenmaß, gemittelt über alle Elektroden, ein signifikantes Niveau ($t = -2,028$, $p = 0,048$).

3.6 Einteilung in Hauptkomponenten

Weil die Daten an verschiedenen Messpunkten untereinander sehr hoch korrelierten, wurden sie mittels einer Faktoranalyse mit Varimax-Rotation in Hauptkomponenten zusammengefasst. In der weiteren Analyse wurden statt der Werte an einzelnen Messpunkten die individuellen Koeffizienten für die Hauptkomponenten verwendet. Dies ergab acht Hauptkomponenten für die Versuchsanordnung (1 und 2), für das N1-Maß (Peak und Amplitudenmaß) und für den Zeitablauf (Kurzzeit- und Langzeithabituatation). Diese Analyse umfasste sowohl die Daten der VS-Patienten als auch die der MCS-Patienten.

Mit dem Einsatz der Hauptkomponenten ergibt sich bei der zweiten Versuchsanordnung ein mit $F(1/51) = 4.009$, $p = 0,051$ nahezu signifikanter Gruppenunterschied zwischen MCS und VS.

Zusätzlich wurden die Hauptkomponenten mit einer Faktoranalyse mit Varimax-Rotation nochmals mit den als unabhängig voneinander definierten Krankheitsbildern (VS und MCS) getrennt ermittelt.

3.7 Prüfung auf Normalität

Die Verteilung der Faktoren wurde mittels des nach Lilliefors modifizierten Kolmogorow-Smirnow-Tests untersucht. Dabei zeigten die Faktoren zweites-Versuchsparadigma-Flächenmaß-Durchgänge und zweites-Versuchsparadigma-Peak-Serien keine Normalverteilung.

3.8 Zusammenhang zwischen Habituation und Ätiologie

Der Zusammenhang zwischen der Ätiologie (dargestellt als eine binominale Variable: traumatische bzw. nicht traumatische Gehirnschädigung) und der Geschwindigkeit der Habituation ergab keine signifikanten Unterschiede.

Wenn sowohl die Diagnose (VS, MCS) als auch die Ätiologie in der Analyse berücksichtigt wurden, zeigte sich wieder der bereits erwähnte Unterschied zwischen VS und MCS ($F(1/49) = 4,45$, $p = 0,040$). Außerdem war die Wechselwirkung Diagnose und Ätiologie signifikant ($F(1/49) = 7,27$, $p = 0,010$). Diese Interaktion wird in Abbildung 14 veranschaulicht.

Mit dem ANOVA Test des Zwischensubjektfaktors erreichte der Effekt der Diagnose (VS/MCS) ein signifikantes Niveau ($p = 0,001$). Der Effekt der Interaktion der Diagnose mit der traumatische Ätiologie war mit $p = 0,003$ ebenfalls hochsignifikant.

Abbildung 14:

Zusammenhang Kurzzeithabituation und Ätiologie

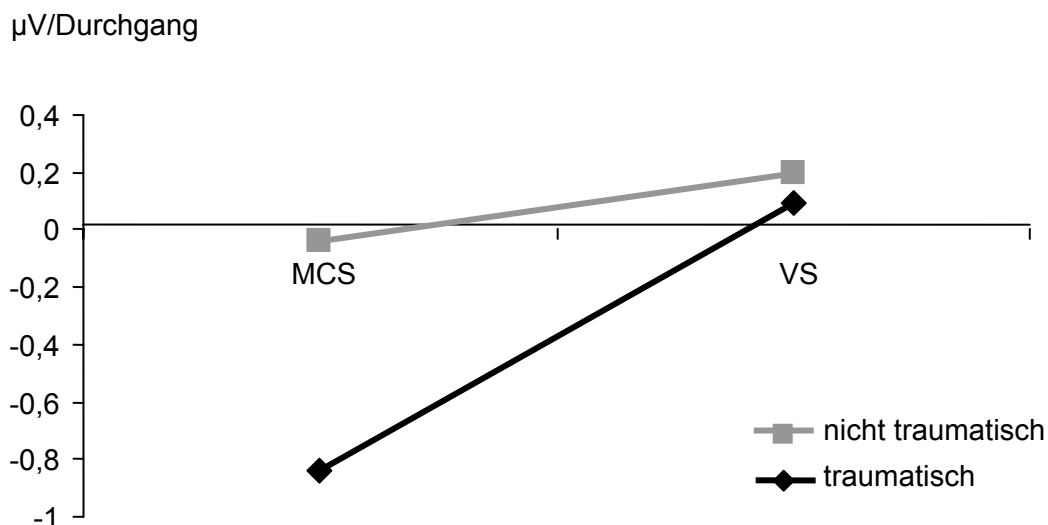


Abbildung 14 zeigt den Zusammenhang der Kurzzeithabituation in (in $\mu\text{V}/\text{Durchgang}$) mit der Ätiologie für *minimally conscious state* (MCS) und *vegetative state* (VS) in der zweiten Versuchsanordnung über das Flächenmass. Dabei fällt auf, dass die traumatischen Patienten mit MCS deutlich schlechtere Ergebnisse aufweisen als die Patienten aller anderen Untergruppen.

Um die Interaktion zwischen der Ätiologie und der Diagnose zu zerlegen, wurde jede Untergruppe mit jeder anderen mit Hilfe des Tukey HSD Tests verglichen (der Tukey HSD Test korrigiert das Ergebnis für multiple Vergleiche). Dabei unterschied sich der traumatische MCS signifikant mit $p = 0,029$ sowohl vom nicht traumatischen MCS als auch vom traumatischen VS. Sonstige Unterschiede waren nicht signifikant.

Zur Interpretation dieser Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass die entsprechenden Habituationsdaten nicht normal verteilt waren. Eine Transformation, die die Verteilung normalisiert hätte, wurde nicht gefunden.

3.9 Zusammenhang zwischen Habituation und Komponenten eines Oddball-Paradigmas

Mit den meisten untersuchten Patienten wurden neben dem Habituationsparadigma auch weitere Tests mit der Registrierung evozierter bzw. ereigniskorrelierter Hirnpotentiale durchgeführt, besonders oft das sog. Oddball-Paradigma, in welchem 2 Töne mit unterschiedlichen Häufigkeiten (85% gegen 15%) dargeboten wurden (für Details siehe Neumann und Kotchoubey, 2004). Drei Befunde in diesem Paradigma werden im weiteren Verlauf dieser Arbeit mit den Habituationsdaten verglichen: (1) Das Vorhandensein von mindestens einer kortikalen EP-Komponente, (2) das Vorhandensein der am besten ausgeprägten N1-Komponente auf den häufigen Reiz, und (3) das Vorhandensein der P3-Komponente auf den seltenen Reiz. Was (1) betrifft, wurde für die Gesamtheit der VS- und MCS-Patienten eine signifikante Interaktion zwischen Habituationsart (Kurzzeit- versus Langzeithabituation), dem Maß (Peak versus Flächenmaß) und dem Vorhandensein früher Komponenten aus dem Oddball-Paradigma gefunden: $F(1/49) = 5,145$ ($p = 0,028$). Diese Wechselwirkung war darauf zurückzuführen, dass Patienten mit einer vorhandenen N1-Komponente (siehe unten) eine bessere Kurzzeithabituation (Flächenmaß) hatten ($t = 2,57$, $p = 0,013$), und die

Patienten mit einer vorhandenen P2 eine bessere Langzeithabituation im Peakmaß ($t = 2,34$, $p = 0,023$).

Bezüglich (2) zeigte die Varianzanalyse einen signifikanten Between-Subjects Haupteffekt für die N1 ($F(1/40) = 4,485$; $p = 0,04$). Zusätzlich fand sich die für die kortikalen Komponenten im Allgemeinen bereits beschriebene Interaktion zwischen Habituationsart, Habituationsmaß und N1 ($F(1/40) = 5,981$, $p = 0,018$). Diese Effekte replizieren den Befund innerhalb des Habituationsparadigmas (siehe Kapitel 3.4.): Die Patienten mit einer ausgeprägten N1 weisen generell eine deutliche Habituation bei Reizwiederholung auf. In Bezug auf (3) wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Habituation und dem Vorhandensein der P3 festgestellt.

3.10 Kovarianz zwischen Habituation und Alter der Patienten

Schließlich wurde in einer Kovarianzanalyse neben den bereits erwähnten Faktoren wie Diagnose und Ätiologie auch das Alter als eine kontinuierliche Kovariate mit einbezogen. Hierbei ergaben sich zwei Wechselwirkungen zwischen Alter und Habituationsmaß (Peak/Flächenmaß) ($F(1/53) = 4,25$, $p = 0,44$) sowie zwischen Alter und Habituationsart ($F(1/53) = 3,497$, $p = 0,067$). Der Zusammenhang zwischen Alter und Kurzzeithabituation ist in Abbildung 15 dargestellt.

Abbildung 15:

Korrelation zwischen dem Alter und der Kurzzeithabituation

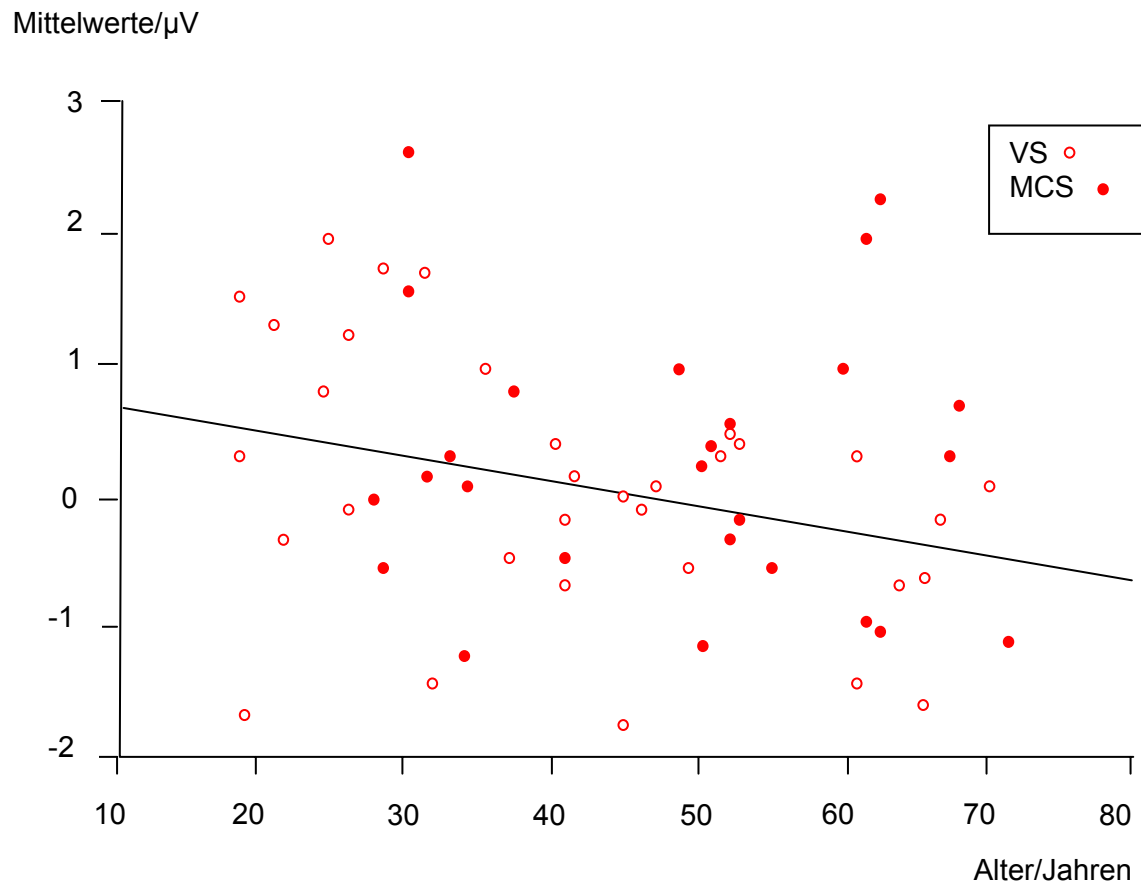


Abbildung 15 zeigt die Korrelation zwischen dem Alter und der Kurzzeithabituation der N1-Komponente über das Flächenmaß in der ersten Versuchsanordnung ($r = -0,287$, $p = 0,029$) für die Patienten im vegetativen Zustand (VS) und für die Patienten im Zustand des minimalen Bewusstseins (MCS).

4 Diskussion

4.1 Habituation und Dishabituation der N1-Komponente

Aufgrund der Ergebnisse konnte die Nullhypothese (Patienten im VS zeigen keine Habituation) zurückgewiesen werden. Patienten im vegetativen Zustand zeigten mit der N1-Habituation auf akustische Reize einen einfachen kortikalen Lernvorgang. Über die verschiedenen Versuchsanordnungen betrachtet erreichten einige Werte dabei ein signifikantes Niveau.

Auch die Patienten im Zustand des minimalen Bewusstseins (MCS) zeigten eine N1-Amplitudenabnahme. Unerwarteter Weise unterschieden sich die Ergebnisse in den beiden Versuchsanordnungen. In der ersten zeigten die MCS-Patienten verglichen mit den VS-Patienten wie erwartet einen besseren (bei Betrachtung des Flächenmaßes) oder zumindest vergleichbaren (bei Betrachtung der Peaks) Lernvorgang, wohingegen in der zweiten Versuchsanordnung der Lernvorgang bei den Patienten im MCS schlechter war. Für die Peaks nahm die Steigung der Geraden sowohl über Kurzzeit- als auch über Langzeithabituation sogar ab. Dies bedeutet, die N1-Komponenten-Amplitude wird negativer und damit größer, es findet folglich keine Habituation statt.

Eine Möglichkeit, den schlechteren Lernvorgang der MCS-Gruppe zu erklären, wäre die Annahme, bei der Diagnosestellung der MCS-Patienten seien Fehler aufgetreten. Wären allerdings Fehldiagnosen ursächlich, dürften sich die Ergebnisse der beiden Gruppen nicht unterscheiden. Eine andere, rein spekulative Erklärung ist folgende: Patienten im Zustand des minimalen Bewusstseins sind abgelenkter und weniger konzentriert. Da sie im Vergleich mit den VS-Patienten mehr kortikale Aktivität besitzen, können sie durch andere Außenreize, die im Patientenzimmer nicht völlig ausgeschlossen werden konnten, stärker von den akustisch dargebotenen Reizen abgelenkt werden. Gleichzeitig aber besitzen MCS-Patienten nicht die dem gesunden Menschen

gegebenen Möglichkeiten der Aufmerksamkeitskontrolle, die jene Ablenkung einschränkt.

Im Vergleich zu der Habituationsfähigkeit von sieben Locked-in Patienten zeigten beide Patientengruppen MCS und VS, wie erwartet, eine geringere N1-Amplitudenabnahme und damit eine geringere Habituation.

Auch wenn das Maß der Dishabituation aufgrund der breiten Schwankungen keine Signifikanz erreichte, zeigte die Tatsache, dass die beiden Prozesse Habituation und Dishabituation mehr als 42% ihrer Varianz teilten, dass diese nicht auf willkürliche Schwankungen zurückzuführen waren. Vielmehr zeigten die beiden Prozesse einen systematischen Zusammenhang. Damit konnte die zweite Nullhypothese (keine Korrelation zwischen der Habituation und der Dishabituation) auch nicht bestätigt werden.

4.2 Einwände gegen das Konzept der Habituation

Ursächlich an der Abnahme der Reizantwort könnte neben dem Lernprozess Habituation auch das Phänomen der Adaptation und vor allem das der Refraktärzeit sein. Auch eine generelle Instabilität kortikaler Reaktionen bei Patienten im vegetativen Zustand könnte zu einer schnellen N1-Amplitudenabnahme führen.

Adaption bezeichnet die Abnahme der Empfindungsintensität bei länger andauernden Reizen auf der Ebene der Sinnesorgane. In der vorliegenden Studie kann die Adaptation des Gehörs auf die akustischen Reize, durch bei den untersuchten Patienten vorhandene Hirnstammpotentiale, ausgeschlossen werden, da intakte oder nur leicht verlangsamte akustische Hirnstammpotentiale ein wichtiges Einschlusskriterium der Patienten für die Studie waren. Diese Bedingung zur Teilnahme schließt eine auditive Adaptation auf die Reize aus, denn bei allen Patienten, die an der Studie teilnahmen, waren Hirnstammpotentiale auch am Ende der Reizserie nachweisbar.

Im Unterschied zur Adaptation, die schon durch das Teilnahmekriterium der vorhandenen Hirnstammpotentiale der Patienten ausgeschlossen werden kann,

muss das Phänomen der Refraktärphase als eine andere mögliche Ursache der N1-Amplitudenabnahme diskutiert werden.

Während des Aktionspotentials ist die Membran schwerer bzw. überhaupt nicht erregbar, d.h. ein zweiter Reiz hat keine Auswirkungen, der erregte Membranbereich befindet sich in der Refraktärphase. Der Zustand der völligen Unerregbarkeit der Nervenzellen wird absolute Refraktärzeit genannt. Während der relativen Refraktärphase muss eine erhöhte Reizstärke vorliegen, um ein zweites Aktionspotential herbeizuführen.

Die Kurzzeithabituation für sich genommen, könnten deshalb auch durch die Refraktärphase erklärt werden. Dagegen kann das Modell der Refraktärphase nicht die erfolgte Abnahme im Laufe der Langzeithabituation erklären.

Weiterhin könnte man erwarten, dass die Refraktärphase einen noch stärkeren Einfluss auf die Komponente P2 hat, da diese eine größere Latenz besitzt, was in der vorliegenden Arbeit nicht der Fall war.

Darüber hinaus sagt die Hypothese der Refraktärphase voraus, dass Patienten mit einer schnellen N1-Abnahme einen kleineren Durchschnittswert über alle 100 gemessenen 800 Hz Reize haben müssten, weil die durch die Refraktärphase bedingte Amplitudenabnahme am Ende eine kleinere Amplitude ergibt.. Genau das Gegenteil war der Fall: Bei der Analyse der Durchschnittswerte korrelierte die aus dem Durchschnittswert resultierende N1-Amplitude mit der Rate der Langzeithabituation negativ ($r = -0.712$, $p < 0.001$). Das bedeutet, Patienten mit schneller N1-Abnahme hatten eine höhere N1 über alle Durchgänge, was aus der Sicht der Refraktärtheorie paradox erscheint. Die Habituationstheorie kann jedoch diesen Befund leicht erklären: Diejenigen Patienten, die sich in einem besseren elektrophysiologischen Zustand (nicht unbedingt in einem besseren klinischen Zustand) befanden, hatten eine deutlichere kortikale Antwort und einen besser ausgeprägten Lernprozess.

Aus diesen Gründen kann die Hypothese der Bedeutung der Refraktärphase verworfen werden.

Ein weiterer der Refraktärhypothese ähnlicher, aber mit ihr nicht identischer Einwand für die These der Habituation war folgender: Die Amplitudenabnahme könnte einer generellen Instabilität der kortikalen Reaktion bei

schwerstverletzten Patienten entspringen. Sie hören einfach schneller auf zu reagieren, da das kortikale Netzwerk labiler ist. Diesem Einwand kann ebenso wie dem Einwand der Refraktärzeit mit der negativen Korrelation zwischen der aus allen 100 Durchschnittswerten resultierenden N1-Amplitude und der Rate der Langzeithabituation begegnet werden. Die Patienten mit einer schnelleren Habituation wiesen außerdem im Oddball-Experiment bessere kortikale Reaktionen auf. Entspräche die Habituation einer kortikalen Instabilität, müssten all diese Zusammenhänge umgekehrt sein.

4.3 Habituation und Dishabituation der P2-Komponente

Dieselben Schritte wie für die N1-Komponente der akustischen Potentiale wurden auch für die P2 unternommen. Dabei wurde keine Änderung der P2-Amplitude über die Reizserie gefunden. Dies ist aus der Sicht der Habituationshypothese nicht weiter verwunderlich, da bekannt ist, dass die P2 im Gegensatz zur N1 relativ widerstandsfähig gegenüber Habituation ist (Megala & Teyler, 1979).

4.4 Über den Zusammenhang zwischen Habituation und Ätiologie

Der Zusammenhang zwischen der Fähigkeit der Habituation und der Ätiologie ist deshalb interessant, da anzunehmen ist, dass Patienten mit einem Schädel-Hirn-Trauma als Ursprung ihrer Erkrankung eigentlich bessere Ergebnisse liefern sollten als Patienten, die infolge von zerebraler Hypoxie oder Blutung in einen VS bzw. MCS kommen. Von diesem Zusammenhang ist auszugehen, da die Prognose des VS stark von der Ätiologie der Kopfverletzung abhängt, wobei traumatische Hirnverletzungen eine günstigere Prognose aufweisen (*Multi-Society Task Force*, 1994b). Allerdings spielen für die Prognose von Patienten im VS auch noch weitere Faktoren wie das Alter der Patienten (Levin et al., 1991; Hagel & Rietz, 1998), die Lokalisation der Verletzung (Levin et al., 1991;

Kampfl et al., 1998b), der initiale Glasgow Coma Scale (Levin et al., 1991; Lyle et al., 1987) oder die Verweildauer im VS eine Rolle (*American Neurological Association*, 1993).

Im Bezug auf die elektrophysiologischer Reaktivität gab es einige Studien, die deutlich bessere kortikale Reaktionen bei traumatischen im Vergleich zu nicht-traumatischen VS-Patienten gefunden haben (z.B. Witzke & Schönle, 1996; Kotchoubey et al., 2001); andere dagegen haben keinen Vorteil der traumatischen Patienten festgestellt (Shah et al., 2004). Im Gegensatz zum VS sind der Krankheitsverlauf und die Prognose bei Patienten im MCS kaum erforscht (Giacino 2004).).

In der vorliegenden Studie zeigten Patienten mit einer traumatischen Schädigung deutlich bessere Mittelwerte. Allerdings ergab der Vergleich zwischen der Ätiologie, d.h. Patienten mit traumatischer bzw. nicht traumatischer Gehirnschädigung und den Mittelwerten beider Patientengruppen zusammen keine signifikanten Unterschiede.

Demgegenüber steht das Ergebnis des Vergleichs der Mittelwerte-Faktoren der einzelnen Patientengruppen (VS und MCS getrennt) mit der Ätiologie für die zweite Versuchsanordnung (Kurzzeithabituation, Flächenmass). Dabei zeigten die traumatischen MCS-Patienten eine signifikant geringere Fähigkeit zur Habituation als die traumatischen VS-Patienten oder die beiden Gruppen der nicht traumatischen Patienten. Die Arbeit konnte demzufolge den von vielen Autoren beschriebenen besseren Zustand des traumatisch erworbenen Krankheitsbildes nicht bestätigen. Dieser Schluss soll allerdings dadurch relativiert werden, dass die Verteilung der entsprechenden Habituationswerte in dieser Analyse nicht normal war und dass keine adäquate normalisierende Verteilung gefunden wurde.

4.5 Über den Zusammenhang zwischen Habituation und Komponenten eines Oddball-Paradigmas

Teil des Forschungsprojektes, das an der Entwicklung einer Testbatterie arbeitete, war ein Oddball-Paradigma. Dieses prüft die Fähigkeit von Individuen, Unterscheidungen zwischen häufigen und seltenen Ereignissen zu treffen. Der Zusammenhang zwischen den Habituationsdaten und drei im Oddball-Paradigma gefundenen Befunde wurden im weiteren Verlauf dieser Arbeit dargestellt. Die dabei formulierte Nullhypothese war: Es sollten sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den drei untersuchten Oddball-Komponenten und der Habituation ergeben.

Für die Interaktion zwischen der Gesamtheit der VS- und MCS-Patienten, der Habituationsart (Kurzzeit- versus Langzeithabituation), dem Maß (Peak versus Flächenmaß) und dem Vorhandensein früher Komponenten aus dem Oddball-Paradigma wurde eine signifikante Interaktion gefunden und damit die Nullhypothese verworfen. Ebenfalls erreichte der Zusammenhang zwischen Habituation und dem Vorhandensein der am besten ausgeprägten N1-Komponente auf den häufigen Reiz das Signifikanzniveau. Daher konnte die formulierte Nullhypothese nicht bestätigt werden. Kein Signifikanzniveau erreichte der Zusammenhang der Habituation mit dem Vorhandensein der P3-Komponente auf den seltenen Reiz, deshalb konnte diese Nullhypothese bestätigt werden.

Es zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen der Habituation und dem Vorhandensein einer kortikalen EP-Komponente des Oddball-Paradigmas, sowie der am besten ausgeprägten N1-Komponente auf den stärksten Reiz. Damit konnte die Nullhypothese, die keinen Zusammenhang zwischen diesen Komponenten vorher sagte, verworfen werden.

4.6 Über den Zusammenhang zwischen Habituation und Alter der Patienten

Patienten die jünger als 40 Jahre sind, zeigten in einigen Studien (Levin et al., 1991; Hagel & Rietz, 1998; Braakman et al., 1988) eine günstigere Prognose. Die Arbeiten von Krampfl et al. (1998b) fanden dagegen keinen Zusammenhang zwischen Prognose und Alter der Patienten.

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung konnte ein Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und der Habitationsfähigkeit festgestellt werden. Es war eine signifikante Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und der Kurzzeithabituation der N1-Komponente über das Flächenmaß in der ersten Versuchsanordnung auffällig ($r = -0,287$, $p = 0,029$). Auch für die anderen Versuchsanordnungen ergab sich negative Korrelationen zwischen dem Alter und der Habituation, wenn auch diese das Signifikanzniveau nicht erreicht haben.

4.7 Habituation als Nachweis kortikaler Lernprozesse im VS – eine Schlussfolgerung

Obwohl schon früher über kortikale Prozesse im VS berichtet wurde (siehe Einleitung), waren diese Vorgänge statisch und beinhalteten keine Lernkomponente. In keiner Arbeit wurde bisher der Nachweis von kortikalen Lernprozessen im VS dargestellt. Da die N1-Komponente von akustischen evozierten Potentialen ihren Ursprung an der bilateralen supratemporalen Gegend (Pantev et al., 1995) findet, deutet stattfindende Habituation an, dass der auditive Kortex lernt wiederholte irrelevante Stimulation selektiv zu ignorieren (Näätänen, 1992).

Für die Fähigkeit zur Habituation braucht ein Organismus keine komplexen kortikalen Zentren. Habituation stellt nur einen sehr einfachen Lernprozess dar und zeigt darüber hinaus eine universale Verbreitung im Tierreich. Sogar über Habituation bei Einzellern wurde berichtet (Timmann, 1998). Und auch schon vor der Geburt gewöhnt sich der menschliche Fötus an Reize wie Vibration oder

an Geräusche (Groome, Watson & Dykman, 1994). Aus den Studien der Forschungsgruppe um Kandel (Antanov, Kandel & Hawkins, 1999; Kandel & Schwartz, 1982) mit der Meeresschnecke zeigt sich, dass einfache Lernvorgänge nicht von weitläufigen Vorgängen des ZNS abhängig sind, sondern an bestimmten Orten des neuronalen Systems ablaufen und von chemischen Veränderungen bereits bestehender Strukturen abhängen.

Mit Hilfe von MRT (Condon et al, 1997) und PET (Timmann, 1998) ist es heute möglich Hirnareale zu identifizieren, die beim Menschen an der Habituation beteiligt sind. Es liegt die Vermutung nahe, dass viele verschiedene Bereiche des menschlichen Gehirns Habitationsvorgänge zeigen.

Der Nachweis der Habituation im Kortex unterscheidet sich von den bereits veröffentlichten Daten über die Habituation des Blinkreflexes (Schönle & Schwall, 1993), da der Blinkreflex als einfache Hirnstammantwort angesehen werden kann und die Integrität der Hirnstammfunktionen bei vielen VS-Patienten von niemand angezweifelt wird.

Der kortikale Lernprozess in Form der Habituation der N1-Komponente wurde in der vorliegenden Arbeit an einer großen, nicht selektiven Gruppe von VS-Patienten beobachtet. Diese Tatsache macht den möglichen Einwand eines diagnostischen Fehlers unwahrscheinlich. Das Ergebnis der Arbeit weist damit auf eine weitere bisher nicht untersuchte kortikale Funktion hin, die im VS erhalten sein kann. Es handelt sich bei diesen Patienten damit keineswegs um dekortizierte Personen wie die Begriffe „apallisches Syndrom“ (das Fehlen der Großhirnrinde) oder „vegetativer Zustand“ (das Leben einer Pflanze führen) dies suggerieren.

Allerdings lassen sich aus dem Nachweis kortikaler Lernleistung im VS keine weiteren Rückschlüsse in Bezug auf die Frage des Bewusstseinszustandes der Patienten ziehen. Es steht außer Zweifel, dass einfache kortikale Lernvorgänge einschließlich Habituation auch ohne die Teilnahme des Bewusstseins ablaufen können. Damit wirft das Ergebnis dieser Arbeit kein Licht auf die Bewusstseinsfrage.

Denn welche Aktivität des Kortex induziert notwendigerweise Bewusstsein? Das Maß des Bewusstseins von Patienten im *vegetative state* bleibt weiterhin

ungewiss und lässt sich eher auf einer Ebene des Glaubens beantworten als wissenschaftlich beweisen oder ausschließen.

Bewusstsein ist eines der größten Rätsel des menschlichen Wesens. Bis in die Mitte des 19. Jahrhunderts lag dessen Untersuchung fast ausschließlich in der Hand der Philosophie. In aktuellen Diskussionen erheben experimentell und naturwissenschaftlich orientierte Wissenschaftler immer stärker den Anspruch, geistige Phänomene, wie Objektbewusstsein, Willensfreiheit oder Selbst-Bewusstsein auch auf der Ebene neurophysiologischer Vorgänge erklären zu können. Dies ist wohl eines der weitesten und auch interessantesten Felder der modernen Wissenschaft und ich überlasse es Anderen, Berufeneren.

Allerdings sollten wir unsere Annahmen über das Ausmaß des Bewusstseins, das ein Subjekt besitzt, nicht überbewerten und ständig hinterfragen. Vor allem in Zuständen, in denen eine behavioristische Antwort nicht einfach nachgewiesen werden kann, z.B. bei Kindern während eines epileptischen Krampfanfalls, im Schlaf, Koma oder während der Narkose, können erhaltene kortikale Prozesse nicht einfach ausgeschlossen werden.

Um die Problematik der kortikalen Fähigkeiten im VS weiter einzugrenzen, ist weitere Forschung im Bereich der Lernleistungen schwer gehirngeschädigter Patienten anzustreben. Wie weit ist Lernen im vegetativen Zustand oder im Zustand des minimalen Bewusstseins möglich? Gibt es noch weitere Formen des Lernens, z.B. klassische oder operante Konditionierung? In welcher Form sind diese nachweisbar?

Sicherlich ist Forschung in diesem Bereich nicht einfach. Ein Beispiel: Um Konditionierungsvorgänge zuverlässig testen zu können, braucht man aversive Reize, da angenehme Reize bei Menschen eine geringere Verstärkungskraft besitzen. Ein angenehmer Reiz ist schwieriger definierbar als ein unangenehmer. Aus diesen Gründen werden z.B. Versuchstiere während der Konditionierungsexperimente gezielt hungrig oder durstig gehalten, um den angenehmen Reiz der Fütterung über Dauer zu gewährleisten. Eine Studie mit unangenehmen Reizen oder längerer Zeit ohne Nahrung mit nicht einwilligungsfähigen Patienten stößt aber auf angebrachten ethischen Einspruch. Ein Dilemma, denn der Forschungsbedarf bei Patienten mit

schweren Gehirnstörungen ist sehr groß. Die aus der Forschung gewonnenen Erkenntnisse erlauben eine Verbesserung unserer Einschätzung der Krankheitsbilder VS und MCS. Und damit sind diese Erkenntnisse die Grundlage einer Verbesserung der Diagnosekriterien oder der Rehabilitationsmaßnahmen für die Patienten.

5 Zusammenfassung

Die meisten Definitionen beschreiben den *vegetative state* (VS) als einen Zustand, bei dem kortikale Funktionen, trotz erhaltener Wach-Schlaf-Zyklen und der Präsenz von autonomen Funktionen, völlig erloschen sind (Jennett & Plum, 1972). Dem gegenüber haben Patienten im *minimally conscious state* (MCS) teilweise intakte Kognitionen.

Allerdings konnten in jüngster Zeit einige Studien bei als *persistent vegetative* diagnostizierten Patienten kortikale Prozesse aufdecken (Laureys et al., 2000a; Owen et al., 2005a; Schiff et al., 2002). Unklar bleibt allerdings das Ausmaß dieser verdeckten Kognition, da die meisten Arbeiten auf kleine Patientenkollektive zurückgreifen. Aufgrund der Schwierigkeiten bei der Zuordnung der Diagnose könnte zu Recht die Kritik aufkommen, die beschriebenen Patienten wären fälschlicherweise als vegetative eingestuft worden.

Die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit ist es, unabhängig vom Verbleib motorischer Fähigkeiten einen einfachen Lernprozess innerhalb einer großen Gruppe von Patienten mit schweren, diffusen Gehirnschädigungen zu untersuchen. Habituation bezeichnet eine implizite Form des Lernens. Diese setzt ein, wenn ein Individuum wiederholt einem, sich für dasselbe als unbedeutend erweisenden Reiz ausgesetzt ist. Die Reaktion auf diesen Reiz schwächt sich dann allmählich ab und unterbleibt schließlich womöglich völlig.

Es wurden 69 Patienten (davon 21 Frauen) untersucht. Von diesen waren 39 im vegetativen Zustand (VS) und 30 im Zustand des minimalen Bewusstseins (MCS). Es wurden zehn Durchgänge von je zehn 50 ms langen 800 Hz Sinustönen in zwei Versuchsanordnungen, die sich durch die Länge der Pause zwischen den Durchgängen unterschieden, präsentiert. Im Anschluss an den zehnten Durchgang wurde ein elfter mit zehn 500 Hz Tönen präsentiert. Dabei wurden akustische evozierte Potentiale aufgezeichnet, und die Abnahme der N1-Amplitudenkomponente über die Durchgänge, als Kurzzeithabituation und

über die Serien (jede jeweils ersten, zweiten,... und zehnten Töne der zehn Durchgänge) als Langzeithabituatation bestimmt.

Es konnte gezeigt werden, dass die N1-Amplitude über die Tonfolge sowohl bei VS-Patienten als auch bei MCS-Patienten abnahm. Allerdings zeigten die MCS-Patienten, vor allem in der zweiten Versuchsanordnung unerwarteter Weise eine geringere Abnahme der N1-Amplitude. Darüber hinaus fand sich eine mit $r = 0.653$ ($p < 0.001$) signifikante Korrelation zwischen Habituation und Dishabituation. Es zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen der Habituation und dem Vorhandensein früher Komponenten eines Oddball-Paradigmas ($F(1/49) = 5,145$, $p = 0,028$), sowie zwischen der Habituation und dem Alter der Patienten ($r = -0,287$, $p = 0,029$).

Somit konnten die in der Arbeit formulierten Nullhypothesen, die weder Habituation noch Dishabituation oder einen Zusammenhang zwischen einzelnen Komponenten annahmen, zurückgewiesen werden.

Mit der Arbeit konnte ein signifikanter kortikaler Lernprozess, in Form der Habituation der N1-Komponente an einer großen nicht ausgewählten Gruppe von VS- und MCS-Patienten nachgewiesen werden.

Zukünftige Forschung mit präzisen Methoden, sei dies fMRI, MEG, PET oder EEG, wird eventuell bei vielen als im VS oder MCS diagnostizierten Patienten weitere kortikale Funktionen aufdecken und zu einer klareren und einheitlicheren Sicht auf diese Patienten führen. Weitere Arbeiten sollten sich den Fragen nach alternativen Konzepten für die Krankheitsbilder VS und MCS stellen.

6 Anhang

6.1 Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

AEP	akustisch evozierte Potentiale
CT	Computertomographie
DAI	diffuse axonal injury
EEG	Elektroenzephalographie
EKP/EKPs	ereigniskorreliertes Potential/ ereigniskorrelierte Potentiale
et al.	et alii
GCS	Glasgow Coma Scale
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
MCS	minimally conscious state
MEG	Magnetoenzephalographie
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MRT	Magnetresonanztomografie
MSTF	Multi-Society Task Force
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PVS	persistent vegetative state
SEP	somatosensorisch evozierte Potentiale
SPECT	single photon emission tomography
VS	vegetativesState
ZNS	zentrales Nervensystem

6.2 Aufklärungsbogen und Einwilligungserklärung

Aufklärung über die Teilnahme in der Untersuchung

"Erfassung kortikaler Informationsverarbeitung bei Patienten im Wachkoma"

Sehr geehrte Damen und Herren,

das Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurologie der Universität Tübingen entwickelt eine psychophysiologische diagnostische Prozedur, die kortikale Reizverarbeitung bei Patienten unabhängig von ihren verbleibenden Bewegungsfähigkeiten erfassen kann. Im Laufe der Untersuchung nehmen wir elektrische Hirnströme der Patienten auf: Das ist die EEG-Ableitung, die Ihnen wahrscheinlich schon bekannt ist. Wir bieten dem Patienten/der Patientin akustische Reize (Töne, Wörter) dar. Wir interessieren uns dafür, wie das Gehirn des Patienten/der Patientin auf diese Reize reagiert, ohne dass der Patient/die Patientin darauf bewusst (durch Bewegungen, Sprache usw.) reagieren muss. Es werden **keine Schmerzreize** und **keine intensiven Reize** verwendet, die vielleicht eine Angstreaktion auslösen könnten.

In diesem Projekt werden keine Medikamente injiziert, keine Blutproben entnommen, es handelt sich um eine völlig harmlose Untersuchung. Die Ergebnisse dieser Studie unterliegen der Schweigepflicht, d.h. niemand außer der Versuchsleiter wird Zugang zu den persönlichen Daten des Patienten haben. Diese persönlichen Daten (Name, Adresse, Alter, Beruf usw.) werden nicht elektronisch gespeichert. Grundsätzlich werden diese Ergebnisse gruppenweise (d.h. anonym) veröffentlicht. Für jede Publikation der Daten einzelner Patienten wird der Patient/die Patientin und seine/ihre Familie um eine spezielle Erlaubnis gebeten.

In der Regel sollte der ersten Untersuchung eine zweite folgen, die sich prinzipiell von der ersten nicht unterscheidet. Die Teilnahme in der ersten

Untersuchung bedeutet für Sie natürlich keine Verpflichtung, auch in der zweiten teilzunehmen.

Von dieser Studie erhoffen wir uns das bessere Verständnis des physiologischen Zustandes eines Wachkoma-Patienten. Die Kenntnisse tragen zur Entwicklung neuer Verfahren in der Behandlung, Pflege und Rehabilitation solcher Patienten bei. Da das sich das Programm erst am Anfang der Entwicklung befindet und die Befunde allein, ohne Zusammenhang mit anderen - klinischen, physiologischen und biochemischen - Untersuchungen nur eine begrenzte diagnostische Bedeutung haben, bitten wir Sie um Verständnis, wenn wir uns keine diagnostischen Aussagen leisten können. Da das Forschungsteam im engsten Kontakt mit dem behandelnden Arzt arbeitet, wäre es besser, wenn Sie alle konkreten diagnostischen Fragen mit diesem Arzt absprechen, da nur er über vollständige, nicht einseitige Kenntnisse über den Patienten verfügt.

Falls Sie Fragen haben, scheuen Sie sich bitte nicht, sie jederzeit zu stellen. Die Untersuchung findet unter der Leitung von Boris Kotchoubey statt, der Ihnen gerne zu Verfügung steht.

Einwilligungserklärung

Mit dieser Unterschrift bestätige ich, über die Ziele und den Verlauf der Untersuchung "**Erfassung kortikaler Informationsverarbeitung bei Patienten im Wachkoma**" aufgeklärt worden zu sein. Ich bin damit einverstanden,

- in der Untersuchung teilzunehmen
- dass mein Angehöriger

in der Untersuchung teilnimmt

Ich bin darüber informiert worden, dass ich diese Einwilligung jederzeit und ohne Angabe von Gründen zurücknehmen darf. Aus der Ablehnung der Teilnahme in der Untersuchung ergeben sich keine Folgen für die ärztliche Behandlung.

—

(Name)

(Ort)

(Datum)

(Unterschrift)

6.3 Literaturverzeichnis

Adams JH, Graham DI, Murray LS, Scott G. 1982. Diffuse axonal injury due to nonmissile head injury in humans: an analysis of 45 cases. *Ann Neurol*; 12: 557-563.

Adams JH, Graham DI, Jennett B. 2000. The neuropathology of the vegetative state after acute brain insult. *Brain*; 123: 1327-1338.

Alajouanine T. 1957. Les alteration des etats de conscience causes par les desordres neurlogiques. *Acta Med Belgium*; 2: 19-41.

Allen CMC. 1993a. Conscious but paralysed: Releasing the locked-in. *Lancet*; 342: 130-131.

Allen CMC. 1993b. Akinetic mutism and locked-in syndrome: The functional-anatomic basis for their differentiation. *Funct Neurol*; 1: 128-139.

American Academy of Neurology. 1989. Position of the American Academy of Neurology on certain aspects of care and management of the persistent vegetativ state. *Neurology*; 39: 125-126.

American Congress for Rehabilitation Medicine: Recommendations for use of uniform nomenclature pertinent to patients with severe alterations in consciousness. 1995. *Arch Phys Med Rehab*; 76: 205-209.

American Medical Association Council on Scientific Affairs and Council on Ethical and Judicial Affairs. 1990. Persistent vegetativ state and the decision to withdraw or withhold life support. *JAMA*; 263: 426-430.

American Neurological Association Committee on Ethical Affairs. 1993. Persistent vegetative state. *Ann Neurol*; 33: 386-390.

Andrews K, Murphy L, Munday R, Littlewood C. 1996. Misdiagnosis of the vegetative state: retrospective study in a rehabilitation unit. *Brit Med J*; 313: 13-16.

Antonov I, Kandel ER & Hawkins RD. 1999. The contribution of facilitation of monosynaptic PSPs to dishabituation and sensitization of the Aplysia siphon withdrawal reflex. *Journal of Neuroscience*; 19: 10438-10450.

Bateman DE. 2001. Neurological assessment of coma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 71, Suppl 1: 3-7.

Beaumont JG, Kenealy PM. 2005. Incidence and prevalence of the vegetative and minimally conscious states. *Neuropsychol Rehabil*; 15 (3/4): 184-189.

- Beuthien-Baumann B, Holthff VA, Rudolf J. 2005. Functional imaging of vegetative state applying single photon emission tomography and positron emission tomography. *Neuropsychol Rehabil*; 15 (3/4): 276-282.
- Bogacz J, Vanzulli A, Handler P, Garcia-Austt E. 1960. Habituation of visual evoked response. *Acta neurol lat-amer*; 6: 353-362.
- Boly M, Faymonville ME, Peigneux P, Lambermont B, Damas P, Del Fiore G. 2004. Auditory processing in severely brain injured patients: Differences between the minimally conscious state and the persistent vegetative state. *Archives of Neurology*; 61(2): 233-238.
- Borthwick C. 1995. The proof of the vegetable: a commentary on medical futility. *J med ethics*; 21: 205-208.
- Braakman R, Jennett WB, Minderhoud JM. 1988. Prognosis of the posttraumatic vegetative state. *Acta Neurochir*; 95: 49-52.
- Cartlidge N. 2001. States related to or confused with coma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 71, Suppl 1: 18-19.
- Childs NL, Mercer WN, Childs HW. 1993. Accuracy of diagnosis of persistent vegetative state. *Neurology*; 43: 1465-1467.
- Condon B, McFadzean R, Hadley DM, Bradnam MS, Shahani U. 1997. Habituation-like effects cause a significant decrease in response in MRI neuroactivation during visual stimulation. *Vision Research*; 37: 1243-1247.
- Courchesne E. 1978. Changes in P3 waves with event repetition. *Electroen clin Neuro*; 45: 754-766.
- Fruhstorfer H, Soveri P, Järvillehto T. 1970. Short-term habituation of the auditory evoked response in man. *Electroen clin Neuro*; 28: 153-161.
- Fruhstorfer H. 1971. Habituation and dishabituation of the human vertex response. *Electroen clin Neuro*, 30: 306-312.
- Garcia-Austt E. 1963. Influence of the states of awereness upon sensory evoked potentials. *Electroen clin Neuro*; 24: 76-89.
- Geisler MW, Polich J. 1994. P300 habituation from visual stimuli? *Physiol Behav*; 56: 511-516.
- Giacino J, Ashwal S, Childs N, Cranford R, Jennett B, Katz DI, Kelly JP, Rosenberg JH, Whyte J, Zafonte RD, Zasler ND. 2002. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002; 58: 349-353.

Giacino J. 2004. The vegetative and minimally conscious states: consensus-based criteria for establishing diagnosis and prognosis. *NeuroRehabilitation*; 19(4): 293-298.

Giacino J, Whyte J. 2005. The vegetative and minimally conscious states: current knowledge and remaining questions. *J Head Trauma Rehabil*; 20(1): 30-50.

Gratton G, Coles MGH, Donchin E. 1983. A new method for off-line removal of ocular artefacts. *Electroen and Clin Neuro*; 55: 468-484.

Groome LJ, Watson JE, Dykman RA. 1994. Heart rate changes following habituation testing of the motor response in normal human fetuses. *Early Human Development*; 36: 69-77.

Groves PM, Thompson RF. 1970. Habituation: A dual-process theory. *Psychol Rev*; 77: 419-450.

Hagel K, Rietz S. 1998. Die Prognose des apallischen Syndroms. *Der Anästhesist*; 47: 677-682.

Jasper HH. 1958. The ten-twenty electrode system of the international federation. *Electroen and Clin Neuro*; 10: 371-375.

Jennett B, Plum F. 1972. Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of a name. *Lancet*; 1: 734-737.

Jennett, B. 1997. A quarter century of the vegetative state: An international perspective. *J Head Trauma Rehabil*; 12: 1-12.

Jennett B. 2002. *The Vegetative State. Medical Facts, Ethical and Legal Dilemmas.* Cambridge University Press.

Jennett B. 2005. Part I: Definitions, diagnosis, prevalence and ethics. *Neuropsychol Rehabil*; 15 (3/4), 163-165.

Johnson R. 1988. The amplitude of the P 300 component of the event-related potential: Review and Synthesis. In Achles PK, Jennings JR, Coles MGH. *Advances in Psychophysiology.* Greenwich, CT: JAI Press; Vol 3: 69-138.

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

Katayama Y, Tsubokawa T, Yamamoto T, Hirayama T, Miyazaki S, Koyama S. 1991. Characterization and modification of brain activity with brain stimulation in patients in a persistent vegetative state: pain-related late positive component of cerebral evoked potential. *Pacing Clin Electrophysiol*; 14(1):116-121.

Kinney HC, Samuels MA. 1994. Neuropathology of the persistent vegetative state – a review. *J Neuropath Exp Neur*; 53: 548-558.

Klein M, Shapiro E, Kandel ER. 1980. Synaptic plasticity and the modulation of the calcium current. *Journal of Experimental Biology*; 89; 117-157.

Klein M. 1999. Das apallische Syndrom. *Universitas*; 1: 65-76.

Klein M. 2000. „Auch die Toten sind nicht mehr sterbenskrank“. Die Auseinandersetzung um den Hirntod – eine Bilanz. *Würzburger medizinhistorische Mitteilungen*; 19: 13-28.

Kotchoubey B, Lang S, Baales R, Herb E, Maurer P, Mezger G, Schmalohr D, Bostanov V, Birbaumer N. 2001. Brain potentials in human patients with extremely severe brain damage. *Neurosci Lett*; 23; 301(1): 37-40.

Kotchoubey B, Lang S, Bostanov V, Birbaumer N. 2002. Is there a mind? Psychophysiology of unconscious patients. *News Physiol Sci*; 17: 38-42.

Kotchoubey B, Lang S, Mezger G, Schmalohr D, Schneck M, Semmler A, Bostanov V, Birbaumer N. 2005a. Information processing in severe disorders of consciousness: Vegetative state and minimally conscious state. *Clin Neurophysiol*; 116: 2441-2453.

Kotchoubey B. 2005b. Apallic syndrome is not apallic: Is vegetative state vegetative? *Neuropsychol Rehabil*; 15(3/4): 333-356.

Krampf A, Franz G, Aichner F, Pfausler B, Haring HP, Felber S, Luz G, Schocke M, Schmutzhard E. 1998a. The persistent vegetative state after closed head injury: clinical and magnetic resonance imaging findings in 42 patients. *J Neurosurg*; 88: 809-816.

Krampf A, Schmutzhard E, Franz G, Pfausler B, Haring HP, Ulmer H, Felber S, Golaszewski S, Aichner F. 1998b. Prediction of recovery from post-traumatic vegetative state with cerebral magnetic-resonance imaging. *Lancet*; 351: 1763-1767.

Kretschmer E. 1940. Das apallische Syndrom. *Zeitschrift für gesamte Neurologie und Psychiatrie*; 169: 576-579.

Laureys S, Faymonville ME, Luxen A, Lamy M, Franck G, Maquet P. 2000a. Restoration of thalamocortical connectivity after recovery from persistent vegetative state. *Lancet*; 355: 1790-1791.

Laureys S, Faymonville ME, Degueldre C, Del Fiore G, Demas P, Lambermont B, Janssens N, Aerts J, Franck G, Luxen A, Moonen G, Lamy M, Maquet P. 2000b. Auditory processing in the vegetative state. *Brain*; 123: 1589-1601.

Laureys S, Faymonville ME, Peigneux P, Damas P, Lambermont B, Del Fiore G, Delguedre C, Aerts J, Luxen A, Franck G, Lamy M, Moonen G, Maquet P. 2002. Cortical processing of noxious somatosensory stimuli in the persistent vegetative state. *Neuroimage*; 17(2): 732-741.

Levin HS, Saydjari C, Eisenberg HM, Foulkes M, Marshall LF, Ruff RM, Jane JA, Marmarou A. 1991. Vegetative state after closed-head injury: A traumatic coma bank report. *Archives of Neurology*; 48: 580-585.

Linke DB, Reuter BM, Schmalrohr D. 1987. Neurophysiologische Parameter des Coma. In: Kohlmeyer. Aktuelle Probleme der Neurotraumatologie und klinische Neuropsychologie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Regensburg und Biermann; Münster: 34-39.

Lyle DM, Pierce JP, Freeman EA, Bartop R, Dorsch NW. 1987. Clinical course and outcome of severe head injury in Australia. *J Neurosurg*; 65: 15-18.

Matsuda W, Matsumura A, Komatsu Y, Yanaka K, Nose T. 2003. Awakenings from persistent vegetative state: Report of three cases with Parkinsonism and brain stem lesions on MRI. *J Neurol Neurosurg and Ps*; 74(11): 1571-1573.

Megala AL, Teyler TJ. 1979a. Habituation of the human evoked potentials. *J Comp Physiol Psychol*; 93: 1154-1170.

Megala AL, Teyler TJ. 1979b. „Initial- and change-orienting reactions“: an analysis based on visual single-trial event-related potentials. *Biol Psychol*; 28: 199-226.

Menon D, Owen A, Williams E, Minhas R, Allen C, Boniface S, Pickard J, Team Wolfson Brain Imaging Centre Team. 1998. Cortical processing in persistent vegetative state. *Lancet*; 352: 200.

Mitchell K, Kerridge I, Lovat T. 1993. Medical futility, treatment withdrawal, and the persistent vegetative state. *J med ethics*; 19: 71-76.

Multi-Society Task Force on the Persistent Vegetative State. 1994a. Statement on medical aspects of the persistent vegetative state (part 1). *New Engl J Med*; 330: 1499-1508.

Multi-Society Task Force on PVS. 1994b. Medical aspects of the persistent vegetative state (part 2). *New Engl J Med*; 330: 1572-1579.

Näätänen R, Picton T. 1987. The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: A review and a analyse of the component structure. *Psychophysiology*; 24: 375-425.

Näätänen R. 1992. Attention and brain function. Hillsdale, NJ: Erlbaum.

Öhman A, Lader M. 1972. Selective attention and habituation of the auditory evoked response in humans. *Physiol Behav*; 8: 79-85.

Öhman A, Maclean V, Lader M. 1975. Concomitant short-term changes in the auditory evoked response, the EEG, and reaction time performance in relation to the temporal parameters of stimulation. *Scand J Psychol*; 16: 117-183.

Owen AM, Coleman MR, Menon DK, Berry EL, Johnstude IS, Rodd JM, Davis MH, Pickard JD. 2005a. Using a hierarchical approach to investigate residual auditory cognition in persistent vegetative state. *Prog Brain Res*; 150: 457-471.

Owen AM, Coleman MR, Menon DK, Johnsrude IS, Rodd JM, Davis MH, Taylor K, Pickard JD. 2005b. Residual auditory function on persistent vegetative state: A combined PET and fMRI study. *Neuropsychol Rehabil*; 15 (3/4): 290-306.

Pantev C, Bertrand O, Eulitz C, Verkindt C, Hampson S, Schuierer G, Elbert T. 1995. Specific tonotopic organizations of different areas of human auditory cortex revealed by simultaneous magnetic and electric recordings. *Electroen Clin Neuro*; 94(1): 26-40.

Plum F, Posner JB. 1966. *The diagnosis of stupor and coma*. Philadelphia: Davis.

Rappaport M, Hall KM, Hopkins K, Belleza T, Cope DN. 1982. Disability rating scale for severe head trauma: coma to community. *Arch Phy Med Rehab*; 63(3): 118-123.

Rappaport M, McCandless KL, Pond W, Krafft MC. 1991. Passive P300 response in traumatic brain injury patients. *J Neuropsych Clin N, Spring*; 3(2): 180-185.

Reuter BM, Linke DB, Kurthen M. 1989. Kognitive Prozesse bei Bewusstlosen? Eine Brain-Mapping-Studie zur P300. *Arch Psychol*; 141: 155-173.

Ritter W, Vaughan HG, Costa LD. 1968. Orientating and habituation to auditory stimuli: a study of short term changes in average evoked responses. *Electroen clin Neuro*; 25: 550-556.

Rockstroh B, Elbert T, Canavan A, Lutzenberger W, Birbaumer N. 1989. *Slow Cortical Potentials and Behavior*. Baltimore: Urban und Schwarzenberg.

Rust J. 1977. Habituation and the orientating response in the auditory cortical evoked potentials. *Psychophysiology*; 14: 123-126

Sazbon L, Groswasser Z. 1995. Prolonged coma, vegetative state, post comatose unawareness: semantics or better understandings? *Brain Injury*; 5: 1-2.

Royal College of Physicians Working Group. 1996. The permanent vegetative state. *J Roy Coll Phys Lond*; 30: 119-121.

Schandry R. 2003. *Biologische Psychologie*; 507.

Shah MK, Al-Adawi S, Dorvlo AS, Burke CT. 2004. Functional outcomes following anoxic brain injury: A comparison with traumatic brain injury. *Brain injury*; 18: 111-117.

Schiff ND, Ribary U, Rodriguez Moreno D, Beattie B, Kronberg E, Blasberg R, Giacino J, McCagg C, Fins JJ, Llinas R, Plum F. 2002. Residual cerebral activity and behavioural fragments can remain in the persistently vegetative brain. *Brain*; 125: 1210-1234.

Schönle PW, Schwall D. 1993. Habituation des Blinkreflexes als Zeichen früher Lernvorgänge bei apallischen Patienten. In: von Wild K, *Spektrum der Neurorehabilitation*. München, Bern, Berlin, New York; Zuckschwerdt: 158-163.

Sokolov EN. 1963. *Perception and the conditioned reflex*. Pergamon, New York.

Sokolov EN. 1976. Learning and memory: Habituation as negativ learning. In Rosenzweig MR, Bennet EL. *Neural mechanisms of learning and memory*. Cambridge; MIT Press: 475-482.

Sokolov EN. 1977. Brain functions: Neural mechanisms of learning and memory. *Annu Rev Psychol*; 28; 85-112.

Timmann D. 1998. Involvement of the human cerebellum during habituation of the acoustic startle response: A PET study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*; 65: 771-773.

Timmins N. 1987. A fate worse than death. *The Independent (London Newspaper)*; 30th March.

Thompson RF, Spencer WA. 1966. Habituation: A model phenomenon for the study of neuronal substrates of behavior. *Psychol Rev*; 73; 16-43.

Towey J, Bruder G, Hollander E, Friedman D, Erhan H, Sutton S. 1990. Endogenous event-related potentials in obsessiv-compulsive disorder. *Biol Psychiat Jul 15*; 28(2): 92-98.

Vaughan JHG. 1974. The analysis of scalp-recorded brain potentials. In Thompson RF, Patterson MM. *Bioelectric recording techniques*. Part B. New York: Academic press: 157-207.

Walter WG. 1964. The convergence and interaction of visual, auditory, and tactile responses in human nonspecific cortex. Sensory evoked response in man. *Ann NY Acad Sci*; 112: 320-361.

Witzke W, Schönle PW. 1996. Ereigniskorrelierte Potentiale als diagnostisches Mittel in der neurologischen Frührehabilitation. Neurol Rehabil; 2: 68-80.

6.4 Danksagung

Die Erstellung dieser Arbeit wäre ohne die Mithilfe und Unterstützung einiger Personen nicht möglich gewesen. Bei ihnen möchte ich mich bedanken.

- Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Privatdozent Dr. Boris Kotchoubey für seine hervorragende, engagierte und motivierende Betreuung während der Ausführung der Arbeit, seine professionelle und freundschaftliche Hilfestellung selbst bei den alltäglichen Schwierigkeiten. Darüber hinaus danke ich ihm für die Überlassung des Themas und die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes. Ohne seine große Geduld und Hilfe hätte ich die Arbeit nicht fertig stellen können.
- Meinen Eltern Angelika Jetter und Hans Jetter, sowie meiner „kleinen“ Schwester Kerstin, die mich immer bei der Realisierung meiner Ziele unterstützt und gestärkt haben.
- Dem „großartigen“ Marc für seine Unterstützung, seine Geduld (die einfach größer ist als meine) und das Aushalten der manchmal schwierigen Zeiten.
- Für die Durchsicht und orthographische Korrektur der Dissertationsschrift bedanke ich mich ganz herzlich bei Maria.
- Ganz besonderes möchte ich mich bei all den vielen Menschen bedanken, die mich über die Zeit begleitet und ermutigt haben.
- Betty gilt mein Dank für die Gesellschaft während der vielen Stunden vor dem Computer und ihre beständige Forderung nach Abwechslung und Unterhaltung.

6.5 Lebenslauf**Ute Jetter**

geboren am 12.06.1978 in Hechingen

Schulbildung

1984 – 1988	Besuch der Grundschule in Balingen - Engstlatt
1988 – 1997	Gymnasium Balingen. Während der Schulzeit Arbeit mit Kindern mit körperlichen Behinderungen (KBF Mössingen) und Praktikum im Kreiskrankenhaus Balingen. Daraus resultierender Wunsch Medizin zu studieren. Austausch mit Schülern aus England (York), sowie Italien (Tiene) und Frankreich (Chalon – sur – Saone)
06/1997	Abitur mit Gesamtnote 1,5

Universitäre Ausbildung

10/1997	Beginn des Medizinstudiums an der Universität Tübingen
02/1999 – 04/1999	Pflegepraktikum in der Neuropädiatrie an der Johannes Gutenberg Universität Mainz
08/1999	Physikum schriftlich mit „befriedigend“, mündlich mit „sehr gut“ bestanden (Gesamtnote: 2,3)
09/1999	Famulatur Gynäkologie in Lusaka, Sambia
09/2000	Famulatur Anästhesie am Kreiskrankenhaus Balingen
03/2001	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung mit „befriedigend“ abgeschlossen

09/2001	Famulatur Innere Medizin am Universitätsklinikum Tübingen
03/2003	Famulatur Neurologie am St. Joseph - Krankenhaus in Berlin
04/2003 – 07/2003	Mitarbeit als studentische Tutorin im Wochenpraktikum Kinderheilkunde für Medizinstudenten
04/2004	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung schriftlich mit „gut“, mündlich mit „sehr gut“ bestanden (Gesamtnote: 1,6)
10/2004 – 09/2005	Praktisches Jahr Chirurgie: Kantonsspital Glarus, Schweiz Innere Medizin: Universität Guadalajara, Mexico Pädiatrie: Universität Tübingen
24.11.2005	Drittes Staatsexamen in Tübingen in den Fächern Innere Medizin, Chirurgie, Pädiatrie sowie Neonatologie mit der Note 2 abgeschlossen

Doktorarbeit

	Thema der Arbeit: Elementare Lernprozesse bei Patienten mit schwerer diffuser Gehirnschädigung - eine elektrophysiologische Untersuchung
04/2004 – 09/2004	Eigenständige Auswertung der EEG – Daten am Institut für Medizinische Psychologie bei PD Dr. Boris Kotchoubey
seit 11/2005	Fertigstellung der Dissertation