

Neurologische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. B. Conrad)

**Untersuchung des regionalen zerebralen Blutflusses bei tiefer
Hirnstimulation zur Therapie der Akinese bei Morbus Parkinson**

Isabella Maria Henriette von Falkenhayn

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Privatdozent Dr. A.O. Ceballos-Baumann
2. Univ.-Prof. Dr. B. Conrad

Die Dissertation wurde am 21.09.2000 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 06.12.2000 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
1.1 Morbus Parkinson (MP)	2
1.1.1 Terminologie	2
1.1.2 Klassifikation	3
1.1.3 Ätiologie und Pathologie	3
1.1.4 Symptomatologie	6
1.2 Grundlagen der Positronen-Emissions-Tomographie (PET)	8
1.2.1 PET-Technik	9
1.2.2 Prinzip von Aktivierungsstudien	12
1.3 Grundlagen der tiefen Hirnstimulation	14
1.3.1 Terminologie	14
1.3.2 Entwicklung der Methode	14
1.3.3 Nucleus subthalamicus (STN) als Zielpunkt	16
2. Problemstellung der Arbeit	19
3. Material und Methoden	23
3.1 Tiefe Hirnstimulation des STN	23
3.1.1 Operationsverfahren	23
3.1.2 Stimulationselektroden und Impulsgeber	24

3.2	PET-Methodik und Datenauswertung	25
3.2.1	PET-Kamera	25
3.2.2	Daten-Akquisition	25
3.2.3	Bild-Transformation	26
3.2.4	Statistisches-parametrisches Mapping	27
3.3	Patienten	28
3.4	Motorisches Paradigma	34
4.	Ergebnisse	36
4.1	Effekte der STN-Stimulation auf das motorische Paradigma	36
4.2.	Effekte der STN- Stimulation auf den regionalen zerebralen Blutfluß (rCBF) bei Bewegungen	41
4.3.	Effekte der STN-Stimulation auf den rCBF bei Ruhe-Bedingungen	49
5.	Diskussion	57
5.1	STN-Stimulation induzierte bewegungsabhängige rCBF Veränderungen	57
5.2	STN-Stimulation induzierte rCBF Veränderungen bei Ruhebedingungen: Zunahme	60
5.3	STN-Stimulation induzierte rCBF Veränderungen bei Ruhebedingungen: Abnahme	61

6.	Zusammenfassung	63
7.	Literaturverzeichnis	66
8.	Anhang	82
8.1	Abkürzungsverzeichnis	82
8.2	Tabellenverzeichnis	83
8.3	Abbildungsverzeichnis	84
8.4	Erhebungsbogen	86
8.4.1	Datenerhebungsbogen der Parkinson-Erkrankung	86
8.4.2	Dokumentationsbogen der PET-Untersuchung	90

1. Einleitung

Operative Therapieverfahren in der Behandlung des idiopathischen Morbus Parkinson (MP) erleben zur Zeit eine Renaissance. Neben Thalamotomie und Transplantation von embryonalen Hirngewebe wurde Ende der 80iger Jahre die Technik der tiefen Hirnstimulation zur Therapie von Bewegungsstörungen eingeführt. Es war während konventioneller Stereotaxie aufgefallen, daß eine intraoperative elektrische Stimulation zum Sistieren des Tremors führte. Entsprechend eines Tiermodells wurde auch der Nucleus subthalamicus (STN) als Zielgebiet bei MP Patienten angestrebt (*Bergmann et al., 1990, S. 1436; Aziz et al., 1991, S. 288*).

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist eine nichtinvasive, hochmoderne Methode, die mit Hilfe Positronen-emittierender Radioisotopen die zerebralen Aktivitätskonzentrationen in vivo messen kann. Es ist möglich den regionalen zerebralen Blutfluß (rCBF) als Index für die synaptische Aktivität im Ruhezustand zu bestimmen wie auch im Rahmen von Aktivierungsstudien unter verschiedenen Bedingungen zu beurteilen.

Zahlreiche PET-Aktivierungsstudien der vergangenen Jahre befaßten sich mit der funktionellen Neuroanatomie des motorischen Systems. Ziel der Untersuchung gesunder Probanden war es mit Hilfe der Durchführung verschiedener motorischer Aufgaben das grundsätzliche Verständnis der zentralen Bewegungsverarbeitung zu verstehen (*Colebatch et al., 1991, S. 1392; Deiber et al., 1991, S. 393; Stephan et al., 1995, S. 373*). Die PET-Untersuchung des rCBF bei MP Patienten mit Stimulationselektroden im STN sollte die ungeklärten Modulationsmechanismen der Stimulation auf das motorische System in vivo

untersuchen. Zusätzlich wurde die Auswirkung von Bewegungen auf die neuronale Aktivität dieser Patienten analysiert.

1.1 Morbus Parkinson (MP)

1.1.1 Terminologie

Die Parkinson'sche Krankheit basiert auf einer Degeneration dopaminerger Neurone unter Bildung intrazellulärer Einschlusskörper in der Substantia nigra pars compacta (SNc). Sie läßt sich, wie z.B. die Dystonie und Huntington-Krankheit, in den Formenkreis der Basalganglienerkrankungen einordnen. Im Volksmund wurde sie lange „Schüttellähmung“ genannt. Im wissenschaftlichen Schrifttum werden in Deutschland die Begriffe „Morbus Parkinson“ und „idiopathisches Parkinson-Syndrom“ verwendet, in der angloamerikanischen Literatur „Parkinson's disease“ und alternativ „idiopathic Parkinson's disease“. Der Name Parkinson geht auf James Parkinson zurück, der 1817 „An Essay on the Shaking Palsy“ veröffentlichte und das Krankheitsbild in seinen wesentlichen Zügen beschrieb (Parkinson, 1817). Darstellungen aus früheren Zeiten lassen vermuten, daß die Erkrankung schon vor Christus bekannt war. Bereits Erasistratos (3. Jh. v. Chr.) wies auf eine paradoxe Form der Lähmung hin, bei der die Kranken plötzlich zum Stehen kommen, nicht weitergehen können und es dann doch wieder können. Galen von Pergamon (2. Jh. n. Chr.) beschrieb Patienten mit Ruhezittern, die jedoch in der Lage waren, Bewegungen kontinuierlich auszuführen. Im 17. Jh. erkannte Sylvius de la Boe den Unterschied zwischen Intentions- und Ruhetremor.

1.1.2 Klassifikation

Die Diagnose des Parkinson-Syndroms beruht auf klinischen Feststellungen. Es gibt kein anderes diagnostisches Verfahren, das ohne Kenntnis der klinischen Symptomatik diese Diagnose ermöglicht. So ist die klinische Diagnostik und eine gründliche Anamnese die Basis zur Differenzierung dieser Erkrankung. Die Klassifikation des Parkinson-Syndroms erfolgt nach mehreren Gesichtspunkten. Eine gängige Unterscheidung ist:

1. Idiopathisches (primäres) Parkinson-Syndrom
2. Symptomatisches Parkinson-Syndrom
3. Pseudoparkinson-Syndrom
4. Parkinson-Plus-Syndrom

Diese Arbeit beschäftigt sich im besonderen mit dem idiopathischen Parkinson-Syndrom. Weitergehende Differenzierungen der anderen Parkinson-Syndrome finden sich in der aktuellen Literatur (*Schneider, 1997, S. 41; Ceballos-Baumann, 1999, S. 863*).

1.1.3 Ätiologie und Pathologie

Bei Parkinson-Patienten besteht eine fortschreitende, symmetrische Degeneration der melaninhaltigen Dopaminneuronen mit reaktiver Gliose in der SNc, v.a. der ventrolateralen Anteile (*Gibb und Lees, 1991, S. 388*). Pathologisch-anatomische Untersuchungen zeigen weiteren Zelluntergang und Gliose in dem noradrenergen Locus coeruleus, im dorsalen Vagus Kern, in der cholinergen Substantia innominata, im serotonergen Raphe Kern sowie Hypothalamus und Rückenmark.

Dort sind die sog. Lewy-Körper (runde, konzentrische, eosinophile, zytoplasmatische Einschlußkörperchen), die für die neuronale Degeneration bei der Parkinson-Krankheit typisch sind, zu finden. Ihr Nachweis in dieser Lokalisation ist eine wichtige Voraussetzung für die histopathologische Diagnose. Intraneuronale Lewy-Körperchen finden sich auch im limbischen Kortex, dort jedoch nur in geringem Maße. Dabei ist zu beachten, daß Lewy-Körper auch bei 10% gesunden vergleichbar älteren Menschen und anderen Gehirnerkrankungen auftreten. Lewy-Körper sind also ein quantitatives und kein qualitatives Kennzeichen von MP (*Schneider, 1997, S. 10; Poeck und Hacke, 1998, S. 513, Ceballos-Baumann, 1999, S. 863*).

Der idiopathische MP zählt zu den häufigen neurologischen Erkrankungen. Er ist mit einer relativ breiten Streuung in 60-187 Fällen pro 100.000 Einwohner vorzufinden, wobei interessanterweise die geringste Verbreitung in Südeuropa, Arabien, Afrika, Japan und China gegeben ist (*Zhang und Roman, 1993, S. 195*), während Mittel- und Nordeuropa sowie Nordamerika eine Dichte von 160 pro 100.000 Fällen aufweist (*Ceballos-Baumann, 1999, S. 863*). Man geht davon aus, daß in Deutschland rund 200.000 Menschen unter dieser Krankheit leiden, wobei jährlich ca. 15-20 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner auftreten (*Marttila et al., 1992, S. 35; Mashur und Neumann, 1998, S. 189*).

Die Ätiologie des idiopathischen MP ist noch nicht geklärt. Nur selten kann die Erkrankung einer bestimmten Ursache zugeordnet werden. Die aktuelle Hypothese für die Neuronendegeneration baut auf einer zytotoxischen Wirkung von Oxyradikalen auf, wie Wasserstoffsuperoxid, Superoxid und Hydroxyradikalen, die im Dopaminstoffwechsel entstehen. Daraus können ein oxidativer Streß und oxidative Schädigungen der Zellen der SNc resultieren. Weitere Zusatzfaktoren bzw. Störungen des Regelkreises werden diskutiert (*Cohen et al.,*

1983, S. 89; Jenner und Olanow, 1996, S. 161; Langston, 1996, S. 153; Bredt, 1999, S. 577; Feldmann und Ratner, 1999, S. 725; Prasad et al., 1999, S. 761).

Bei der Ursachendiskussion werden in jüngerer Zeit Umweltgifte als Auslöser diskutiert, nachdem bei jungen Drogenabhängigen eine symptomatische Parkinson-Krankheit beobachtet wurde. Sie hatten sich Pethidin-analoga Substanzen injiziert. Dabei fand sich als Verunreinigung 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP), dessen neurotoxische Wirkung durch Nachweis eines Neuronenuntergangs in der Substantia nigra belegt ist (Langston und Ballard, 1983, S. 310; Williams und Schneider 1989, S. 258; Gerlach und Riederer, 1996, S. 987; Kupsch et al., 1996, S. 185). Allerdings haben eine Vielzahl großangelegter Studien zur Erfassung von Umweltfaktoren bislang keinen Beleg für ein Parkinson-Syndrom verursachende, ubiquitär vorkommende Substanz erbracht (Spencer und Butterfield, 1995, S. 319).

Inwieweit genetische Ursachen eine Rolle spielen ist umstritten. Es ist von Familien mit autosomal-dominant vererbten Parkinson-Syndromen berichtet worden, wobei allerdings atypische Symptomkonstellationen eher häufig sind (Denson und Wszolek, 1995, S. 35). Bei den meisten Patienten mit sporadisch aufgetretenen idiopathischen Parkinson-Syndrom fehlen jedoch entsprechende Hinweise. Anhand von Zwillingsstudien wird versucht, klarere Aussagen über die Rolle der genetischen Faktoren zu treffen. Es wird angenommen, daß ein oder mehrere verschiedene Gene mit niedriger Penetranz (Suszeptilitätsgene) und zusätzlich nicht-genetische Faktoren für die Entstehung der Erkrankung erforderlich sind (Gasser et al., 1998, S. 262; Oliveri et al., 2000, S. 127; Pastor et al., 2000, S. 242; Simon et al., 2000, S. 703).

1.1.4 Symptomatologie

Die typischen Kardinalsymptome für MP sind Bradykinese, Tremor, Rigor und Störungen posturaler Reflexe. Bradykinese, Tremor und Rigor beginnen stets unilateral und auch im weiteren Verlauf besteht eine Asymmetrie.

Das auffälligste, aber nicht obligate, Symptom ist der Ruhetremor. Er tritt in bis zu 50% der Fälle am Anfang der Erkrankung auf. Der Tremor hat klassischerweise eine Frequenz von ca. 5 Hz und beginnt meist distal an einer der oberen Extremitäten. Es kommt so zu einem Fingertremor, dem sogenannten „Pillendreher-Phänomen“. Selten findet man einen Tremor des Kopfes, Kinns oder Kiefers („Rabbit-Phänomen“).

Im klinischen Gebrauch werden die Begriffe „Bradykinese“, „Hypokinese“ und „Akinese“ synonym verwendet. Zur Vereinfachung werden in dieser Arbeit, entsprechend des klinischen Alltags, die Begriffe nicht weiter differenziert und ebenfalls synonym verwendet.

Die Akinese äußert sich u.a. als Verlust an Spontanmotorik, wie z.B. das verminderte Mitschwingen der Arme beim Gehen oder verarmter Gestik. Zusätzlich zeigt sich eine vorgebeugte Körperhaltung. Früh fällt die starre Gesichtsmotorik (Hypomimie) bzw. Maskengesicht auf. Der Lidschluß ist selten und Schultern und Kopf werden auf dem Rumpf „en bloc“ gedreht (*Mummenthaler und Mattle, 1997, S. 288*). Hypokinetische Stimm- und Artikulationsstörungen treten im Laufe der Krankheit bei 80 % der Patienten auf. Die Atmung wird flach, die Lautstärke nimmt zum Ende eines Satzes ab und die Sprache wird heiser und monoton (Hypophonie). Die Bradykinese verändert auch die Schluckmotorik. Die Patienten zeigen einen vermehrten Speichelfluß

(Hypersalivation), der nicht durch vermehrte Speichelproduktion entsteht, sondern durch vermindertes Abschlucken. Schreibstörungen mit abnehmender Schriftgröße (Mikrographie) sind ebenfalls merkmalsbildend. Im weiteren Verlauf führt die Akinese zur Hemmung des Bewegungsstarts (start hesitation). Die Patienten können aus dem Sitzen nicht mehr aufstehen, verharren beim Gehen (freezing), können sich im Bett nicht umdrehen bis hin zur vollständigen Bewegungsunfähigkeit und Pflegebedürftigkeit (*Ceballos-Baumann, 1999, S. 863*). Die Patienten empfinden die Bradykinese als Ungeschicklichkeit bei den täglichen Aufgaben, wie z.B. Zähneputzen, Rasieren, Ankleiden, Zuknöpfen etc., und sie trägt damit am stärksten zur Gesamtbehinderung der Patienten bei. Klinisch kann die Bradykinese durch rasche, wechselnde Bewegungen der Hand, wie Supinations- und Pronationsbewegungen, Fingertippen, Faust öffnen und schließen und mit der Ferse auf dem Boden tippen, untersucht werden. Die Bewegungen zeigen einen Verlust der Geschwindigkeit und der Amplitude.

Der Rigor macht sich durch seine Muskeltonuserhöhung, als Steifheit und Muskelschmerz, bemerkbar. Klinisch läßt sich durch passive Bewegungen einer Extremität die Rigidität feststellen. Es findet sich typischerweise ein zäher, wachsartiger, erhöhter Widerstand. Beim Prüfen des Tonus v.a. am Handgelenk fällt vielfach das sogenannte Zahnradphänomen auf (*Mummenthaler und Mattle, 1997, S. 291*), d.h. beim passiven Bewegen der Gelenke entsteht der Eindruck, daß sich die Gelenke wie zwei Zahnräder gegeneinander bewegen. Auch hier kann sich die Rigidität durch ein vermindertes Mitschwingen des betroffenen Arms zeigen.

Beim Fortschreiten der Parkinson-Krankheit kommt es häufig zu Störungen der posturalen bzw. gleichgewichtsregulierenden Reflexe. Die Patienten weisen Stand- und Gangunsicherheiten mit erhöhter Fallneigung auf. Mit Stoß- und

Zugtest lassen sich die gestörten reflektorischen Ausgleichsbewegungen provozieren, dabei kann es zu Pro- bzw. Retropulsionen kommen. Im Extremfall manifestieren sich die Propulsionen schon beim Gehen, als sog. Festinationen, d.h. der Oberkörper verlagert sich nach vorn, Ausgleichsbewegungen fehlen, der Patient läuft mit kleinen immer schneller werdenden Schritten seinem Schwerpunkt hinterher bis hin zum Sturz.

Neben diesen vier Hauptsymptomen bestehen vegetative Begleiterscheinungen, wie z.B. Serborrhö (Salbengesicht), nächtliches Schwitzen, Miktionsstörungen, sensorische und neuropsychiatrische Störungen.

1.2 Grundlagen der Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

PET ist ein nichtinvasives Schnittbildverfahren, mit dem die lokale Aktivitätskonzentration von Positronen-emittierenden Radioisotopen in vivo erfaßt werden kann. Damit lassen sich die biochemischen und physiologischen Vorgänge im menschlichen Körper nichtinvasiv darstellen. Es kombiniert die Technik der Detektion von Isotopen mit Bild-Rekonstruktionsmethoden, die initial für die computerisierten Röntgenstrahltomographie (CT) entwickelt wurden (*Hounsfield, 1973, S. 1016*). Es mißt die regionale Konzentration von Positronen-emittierenden Radionukliden im Körper und kann damit Veränderungen von rCBF, Metabolismus und biochemischen Parametern in vivo messen. Es entstehen axiale, coronare oder sagittale Schnittbilder, die mit Bildern der Computertomographie oder Kernspintomographie vergleichbar sind. Bei der PET ist eine absolute quantitative Messung der Aktivitätskonzentration im Körper möglich.

Das ist ein entscheidender meßtechnischer Vorteil gegenüber der Single Photonen Emissions Computertomographie (SPECT). Dies liegt darin begründet, daß bei der PET die Ausbeute eines Koinzidenzzweiges tiefenunabhängig ist.

Neben der Untersuchung der neuronalen Aktivität im Ruhezustand ist mit der PET durch Bestimmung des rCBF im Rahmen von Aktivierungsstudien auch die Beurteilung der Gehirnfunktion unter verschiedenen Aktivierungsbedingungen, beispielsweise bei Ausführung unterschiedlicher motorischer oder kognitiver Paradigmen, möglich.

1.2.1 PET-Technik

Grundlage der PET ist entsprechend ihrer Bezeichnung der Positronenzerfall. Um mit der PET vaskuläre und metabolische Parameter in vivo darzustellen, werden verschiedene Biomoleküle und Pharmaka mit radioaktiven Positronen-emittierenden Isotopen markiert. Chemisches und physikalisches Verhalten dieser sogenannten Tracer werden im lebenden Organismus durch die Markierung nicht verändert. Der für die PET-Technik am häufigsten angewandte Positronenstrahler ist das Fluor-18 (^{18}F , Halbwertszeit 109,7 min). Weiterhin finden Kohlenstoff-11 (^{11}C), Stickstoff-13 (^{13}N) und Sauerstoff-15 (^{15}O) Verwendung, die aber aufgrund ihrer geringen Halbwertszeit (2,05 min (^{15}O), 10,1 min (^{13}N) und 20,4 min (^{11}C)) nur wenigen PET-Zentren vorbehalten sind. Diese Radioisotope werden an ein Trägermolekül gekoppelt und entweder intravenös oder als Gas zur Inhalation verabreicht. Diese Nuklide sind durch einen Überschuß an Protonen gekennzeichnet. Bei der Umwandlung eines Protons in ein Neutron wird ein Positron emittiert. Dieses verbindet sich mit einem Elektron der Umgebung unter Umwandlung beider Ruhemassen in Gammastrahlung. Bei dieser Annihilation

werden zwei Gammaquanten mit der Energie von 511 keV in entgegengesetzter Richtung (180 Grad) ausgestrahlt. Dies ist die charakteristische Eigenschaft des Positronenzerfalls. Die beiden Photonen werden dann in zwei der ringförmig angeordneten Strahldetektoren bei einem nahezu simultanen Eintreffen als Koinzidenz-Ereignis registriert. Dieses Verfahren der Koinzidenzmessung erlaubt eine indirekte Detektion des Positronenzerfalls und damit eine Lokalisation des Tracers im Körper. Eine zusätzliche Messung der Photonenabsorption mit um den Patienten rotierenden externen radioaktiven Quellen schafft die Voraussetzung für eine quantitative Bestimmung der regionalen Tracerkonzentration im Körper.

Mögliche Fehlerquellen sind folgende: Wenn sich die Vernichtung außerhalb eines Feldes zwischen zwei Detektoren ereignet, dann wird das Ereignis nicht registriert. Falsch positiv registrierte Ereignisse sind Streu- und zufällige Koinzidenzen. Streukoinzidenzen treten auf, wenn Photonen auf ihrem Weg durch den Comptoneffekt gestreut und als gleichzeitiges Ereignis registriert werden. Zufällige Koinzidenzereignisse entstehen, wenn Photonen von zwei verschiedenen Positronenvernichtungsereignissen in einem Detektorenpaar innerhalb der Koinzidenzauflösezeit nachgewiesen werden. Der Effekt der Streustrahlung kann durch Bleiabschirmungen und Erhöhung der Energiediskriminationschwelle für Photone in einem beschränktem Maße reduziert werden. Bei Aufnahmen im 3-D-Verfahren, wie in dieser Arbeit, wird in Hinblick auf die bis zu sechsmal höhere Zählrate tatsächlicher Vernichtungsereignisse auf Bleiabschirmungen verzichtet. Eine weitere Fehlerquelle der Zählrate ist die Abschwächung der Photonen beim Weg durch den Körper. Die Abschwächung wird durch die Dicke des absorbierenden Gewebes und vom Schwächungskoeffizienten bestimmt. Der Schwächungsfaktor kann allerdings durch eine individuelle und der Untersuchung vorgeschalteten Transmissionsmessung sehr präzise bestimmt und später

berücksichtigt werden. Zu erwähnen sei noch, daß die Genauigkeit der räumlichen Auflösung einer PET-Kamera zu einem großen Teil durch die Geometrie und Größe der Detektoren bestimmt wird. Die räumliche Auflösung einer PET-Kamera wird in der Regel als Halbwertsbreite (full width at half maximum) angegeben.

Die kurzen Halbwertszeiten von ^{15}O , ^{13}N und ^{11}C machen die direkte Produktion an einem Teilchenbeschleuniger in unmittelbarer Nähe der Anwendung erforderlich. Zur Erzeugung der benötigten intensiven, hochenergetischen Teilchenstrahlen wurden speziell für die Radionuklidproduktion für die PET kleine Zyklotronbeschleuniger entwickelt (*Wienhard et al., 1989, S. 3*). In einem Zyklotron werden die geladenen Teilchen durch ein Hochfrequenzfeld im Hochvakuum in einer zirkulären Bahn beschleunigt. Der Ionenstrahl wird schließlich elektromagnetisch abgelenkt und für die Bombardierung eines Ziels zur Schaffung von Positronenstrahlern verwendet.

Die Erzeugung instabiler Kerne in der Nuklearmedizinischen Klinik der Technischen Universität München entsteht durch Beschuß hochenergetischer Protonen und dabei ist die Verwendung des hochangereicherten (99%) $^{15}\text{N}_2$ notwendig. Der erzeugte Sauerstoff liegt in Form von O_2^{15}O vor. Dieses Gas wird zusammen mit H_2 -Gas über 200 Grad heißes Palladium geleitet. Durch die dadurch ausgelöste katalytische Knallgasreaktion entsteht H_2^{15}O , das über eine Rohrleitung zur direkten Applikation geleitet wird.

1.2.2 Prinzip von Aktivierungsstudien

Veränderungen des rCBF sollen anhand von PET-Aktivierungsstudien registriert und lokalisiert werden. Es wird davon ausgegangen, daß der rCBF sehr eng von der zugrundeliegenden neuronalen, insbesondere der synaptischen Aktivität abhängt und schnell Veränderungen der neuronalen Aktivität folgt, im Gegensatz zum regionalen zerebralen Sauerstoff-Metabolismus. Die Aktivierungsstudien beruhen auf einem statistischen Vergleich des rCBF von definierten experimentellen Zuständen des Gehirns. Es werden normale und pathologische Hirnfunktionen während sensorischer, motorischer oder kognitiver Leistungen dargestellt und eine verbundene Änderung des rCBF als Zeichen für eine synaptische Aktivität gesehen.

Frühere tierexperimentelle Arbeiten bestätigen die Annahme, daß Veränderungen des zerebralen Blutflusses v.a. afferente und interneuronale synaptische Aktivität widerspiegelt (*Schwartz et al., 1979, S. 723; Kadekaro et al., 1985, S. 6010*). Eine Unterscheidung in exzitatorische und inhibitorische Aktivität ist jedoch nicht möglich. Experimente und empirische Erfahrungen zeigen, daß die Hirndurchblutung nicht nur den Funktionszustand einer bestimmten Hirnregion wiedergibt (*Colebatch et al., 1991, S. 1392*), sondern auch eng mit dem Grad der Aktivierung korreliert (*Jenkins et al., 1994, S. P486; Dettmers et al., 1995, S. 802*).

Eine Serie von PET-Aufnahmen wird von jedem Patienten bzw. jeder Kontrollperson gemacht, während die Person bestimmte motorische, sensorische oder kognitive Leistungen vollzieht (siehe Abschnitt 3.4). Die Rahmenbedingungen bleiben gleich und nur die Aufgaben, die Gegenstand der wissenschaftlichen Fragestellung sind, werden verändert und entsprechen somit den Veränderungen

des rCBF. Daher ist die Gestaltung der Aufgabe von großer Bedeutung für das Aktivierungsparadigma. Die Aufnahmesituation in der PET-Kamera und der Einsatz von Radioaktivität müssen dabei berücksichtigt werden. Aufgrund des Strahlenschutzes werden nur in Ausnahmefällen mehr als 18 Aufnahmen durchgeführt. Zudem wird zwischen den Aufnahmen in der Regel zehn Minuten gewartet, um die Hintergrundaktivitäten abklingen zu lassen. Bei Patienten mit Bewegungsstörungen kommt die Schwierigkeit dazu, daß es für die Patienten höchst belastend ist, länger als drei Stunden den Kopf fixiert zu halten.

Gruppenuntersuchungen dienen der statistischen Valenz. Das Signal-Rausch-Verhältnis bei der PET wird durch Gruppenuntersuchungen maximiert. Bei Gruppenuntersuchungen treten jedoch verschiedene Probleme auf, wie z.B. die Unterschiede in der individueller Hirngröße und -anatomie (morphologisch sowie funktionell), die individuellen Unterschiede im globalen Hirnblutfluß sowie die Kopflagerungen auf dem Scanner. Diese Differenzen müssen durch Korrekturen minimiert werden (siehe Abschnitte 3.2.2, 3.2.3 und 3.2.4).

Um die Bilder einer statistischen Analyse des rCBF zu unterziehen, müssen sie miteinander vergleichbar sein. Zunächst wird dies durch Korrektur der Bewegungen zwischen den Aufnahmen und durch Normalisierung der Bilder in einem standardisierten stereotaktischen Raum erreicht. Ebenso ist es wichtig, unspezifische Veränderungen im globalen Hirnblutfluß, die den rCBF beeinflussen, zu berücksichtigen. Dieses Problem wurde erstmals von *Fox und Kollegen* in St. Louis, USA, angegangen (*Fox et al., 1984, S. 329*), indem die rCBF auf die mittlere globale Hirndurchblutung unter jeder experimentellen Bedingung normalisiert wurden. Die mit der aktivierenden Bedingung verknüpften Änderungen im rCBF können in Subtraktionsbildern (aktivierende Bedingungen minus Kontrollzustand) dargestellt werden. Durch eine Kovarianzanalyse wird

der Einfluß von Änderungen im globalen auf den regionalen zerebralen Blutfluß berücksichtigt (*Friston et al., 1990, S. 458*). Intra- und interindividuelle Varianten des zerebralen Blutflusses können berechnet werden. Die dabei entstandenen Bilder waren anschließend einer statistisch-parametrischen Analyse zugänglich.

1.3 Grundlagen der tiefen Hirnstimulation

1.3.1 Terminologie

In der wissenschaftlichen deutschsprachigen Literatur werden vornehmlich die Begriffe „tiefe Hirnstimulation“, „chronische Hochfrequenzstimulation“ und „chronische Neurostimulation“ synonym verwendet. Im angloamerikanischen Schrifttum werden hauptsächlich die Begriffe „deep brain stimulation“, „chronic electrical stimulation“ und „high-frequency stimulation“ gebraucht. Es wird damit zum Ausdruck gebracht, daß es sich um eine dauerhafte elektrische Stimulation bestimmter tiefliegender Hirnbereiche handelt. In dieser Arbeit werden vorwiegend die Begriffe „tiefe Hirnstimulation“ und „chronische Hochfrequenzstimulation“ verwendet.

1.3.2 Entwicklung der Methode

Bereits in der ersten Hälfte des neunzehnten Jahrhunderts wurde eine Vielzahl operativer Verfahren zur Behandlung der Parkinsonschen Erkrankung eingesetzt. Die ersten Operationen in den Basalganglien zur Behandlung des MP wurden 1939 vorgenommen (*Meyers, 1951, S. 1*). Die Einführung der Stereotaxie brachte

einen entscheidenden Fortschritt in die klinische Entwicklung der operativen Therapieverfahren (*Krauss und Grossmann, 1998, S. 1*). Mit der Entdeckung der L-Dopa-Therapie Ende der 60iger Jahre verlor die Stereotaxie in der Behandlung des idiopathischen Parkinson-Syndroms mit Ausnahme der Thalamotomie bei therapierefraktärem Tremor an Bedeutung (*Svennilson et al., 1960, S. 358*). Allerdings führten die zunehmenden Erfahrungen mit den Problemen der dopaminergen Langzeittherapie zu einer Reevaluierung der stereotaktischen Operationsmöglichkeiten.

Ende der 80iger und Anfang der 90iger Jahre erlangte ein in Vergessenheit geratenes Verfahren, die Pallidotomie, wieder eine neue Popularität (*Laitinen et al., 1992, S. 53*). Untersuchungen zeigten, daß die Pallidotomie Tremor, Rigor, Akinese, Gang und Levodopa-induzierte Dyskinesien verbesserte (*Lozano et al., 1995, S. 1383; Baron et al., 1996, S. 355*). Der posteroventrale Globus pallidus (GP) wird dabei mittels Thermokoagulation irreversibel zerstört.

Die Gruppe um *Benabid* in Grenoble führte schließlich die Technik der chronischen Hochfrequenzstimulation ein. Es war während konventioneller Stereotaxie aufgefallen, daß die Stimulation intraoperativ, die der Zielpunktbestimmung diene, zu einem Sistieren des Tremors führte (*Benabid et al., 1991, S. 403*). Die Wirksamkeit und Sicherheit wurde mit der Stimulation des Thalamus (Ncl. ventralis intermedius (VIM)) zur Therapie des Parkinsontremors und Tremorarten anderer Ätiologie belegt. Es wurde deutlich, daß die Häufigkeit permanenter neurologischer Defizite unter VIM-Stimulation im Verhältnis zur VIM-Läsion deutlich geringer war (*Benabid et al., 1991, S. 403; Benabid et al., 1996, S. 203*). Zusätzlich ließen sich durch die Anpassungsfähigkeit der Stimulationsparameter die irreversiblen Nebenwirkungen der Thalamotomie durch zu große Läsionen und die postoperativen Rezidive durch zu kleine

Läsionen weitgehend vermeiden (*Tasker et al., 1998, S. 145*). Die Stimulation des VIM wurde daher mehrere Jahre benutzt um den Tremor bei MP und essentiellen Tremor zu behandeln (*Alesch et al., 1995, S.75; Benabid et al., 1996, S.203*). Die chronische Hochfrequenzstimulation des Globus pallidus internus (GPi) bietet sich als eine nicht Hirngewebe zerstörende und reversible Alternative zur Pallidotomie an (*Siegfried und Lippitz, 1994, S. 71; Siegfried und Lippitz, 1994, S. 1129; Davis et al., 1997, S. 671*).

1.3.3 Nucleus subthalamicus (STN) als Zielpunkt

Läsionen und Hochfrequenzstimulation des STN verbesserte bei Affen mit MPTP induzierten Parkinson-Syndrom Akinese, Tremor und Rigor (*Bergmann et al., 1990, S. 1436; Aziz et al., 1991, S. 288*). Auch die Gruppe um *Benazzouz et al.* konnte diesen Effekt wiederholen (*Benazzouz et al., 1993, S. 382*). In dem Tiermodell zeigte sich eine Überaktivität der erregenden Neuronen vom STN zum GPi. Gerade die Überaktivität der STN-Projektionen zum GPi schien ein Hauptmerkmal des Parkinson-Syndroms im Tiermodell zu sein, so daß sich daher der STN als Zielort eignen würde (*Bergmann et al., 1990, S. 1437; Guridi et al., 1993, S. 421*). Gleichzeitig war aber dieser Zielpunkt mit der Befürchtung verbunden, einen Hemiballismus zu induzieren (*Aziz et al., 1992, S. 575; Guridi et al. 1996, S. 1717; Obeso et al., 1997, S. A138*). Schließlich war es die Reversibilität und die Anpaßbarkeit der tiefen Hirnstimulation, die überzeugte, den STN als Ziel der stereotaktischen Chirurgie beim Menschen zu versuchen und die Ergebnisse zeigen, daß STN-Stimulation sicher und effektiv bei der Behandlung von Akinese und Rigor ist (*Limousin et al., 1995, S. 91; Krack et al., 1998, S. 451*).

Krack et al. ziehen den STN als Zielpunkt dem VIM vor, weil er Akinese und Rigor als auch den Tremor positiv beeinflusst und sie postulieren, daß die meisten Patienten im Verlauf der Erkrankung akinetische Symptome entwickeln, die nicht durch VIM-Stimulation beeinflusst werden können (*Krack et al., 1997, S. 1675; Krack et al., 1998, S. 451*). Inwieweit die entsprechenden Zielpunkte unterschiedliche neuropsychologische Auswirkungen haben, ist Gegenstand neuester Untersuchungen (*Trepanier et al., 2000, S. 324*).

Eine Synopsis zu unterschiedlichen Wirkungen des STN, VIM und GPi auf die motorischen Parkinson- Symptome zeigt die Tabelle 1 (*nach Kupsch und Oertel, 1996, S. 38*).

Tabelle 1: Unterschiedliche Wirkungen der entsprechenden Zielpunkte

	Tremor	Rigor	Bradykinese	Dyskinesien	Wirkungs- fluktuatione n
STN	++	++	++	Ø?	+++
VIM	+++	Ø	Ø	Ø	Ø
GPi	+	++	+	++	++

Abkürzungen:

+ = geringe Wirkung; ++ = gute Wirkung; +++ = sehr gute Wirkung; Ø = keine Wirkung;

? = nicht berichtet bzw. umstritten; *STN* = Ncl. subthalamicus; *VIM* = Ncl. ventralis

intermedius; *GPi* = Globus pallidus internus

2. Problemstellung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit hat im wesentlichen folgende Ziele: Zum einem die Beurteilung und Erfassung der klinischen Auswirkung der tiefen Hirnstimulation auf die Akinese anhand des motorischen Paradigmas. Zum anderen die Bestätigung der anschließend erläuterten Hypothese des zu erwartenden Aktivierungsmuster des rCBF bei ein- und ausgeschaltetem Impulsgeber während des motorischen Paradigmas mit Hilfe einer $H_2^{15}O$ -PET-Studie.

Die Basalganglien sind Kerngruppen in der Tiefe des Telenzephalons. Zu ihnen zählt man den Ncl. caudatus, das Putamen, das Pallidum, die Substantia nigra und den STN. Die funktionelle Organisation der Basalganglien ist höchst komplex (*Alexander und Crutcher, 1990, S. 266; Parent und Cicchetti, 1998, S. 199*). Es werden mindestens fünf separat parallel verlaufende basalganglien-thalamische Schleifen vermutet. Diese Schleifen verbinden die Basalganglien über den ventralen und dorsomedialen Thalamus zu den kortikal exekutiven motorischen Gebieten, wie der frontalen Area 8 inklusive der frontalen Augenfelder, dem dorsolateral präfrontalen Kortex, dem orbito-frontalen Kortex und dem anterior zingulären Kortex. Die graphischen Darstellungen Abb.1 und 2 visualisieren basalganglien-thalamokortikale Regelschleifen und ihre neuronale Dysfunktion bei MP. In dem vorliegendem Schema bildet der GPi die Output-Relais-Station der Basalganglien. Dopamin-D2-Rezeptor-kontrollierte striatale GABA-Neurone projizieren in das äußere Pallidumglied und erreichen als „indirekte Projektion“ über den GPe und STN das innere Pallidumglied (GPi), während Dopamin-D1-Rezeptor-kontrollierte striatale GABA-Neurone direkt in das innere Pallidumglied projizieren.

Der striatale Dopaminmangel aus der degenerierten SNc bei MP führt zu einer Aktivitätszunahme der indirekten Projektion zum GPi. Dies wiederum bedingt eine Enthemmung des STN mit überaktiven exzitatorischen glutamatergen Projektionen zum GPi. Somit führt der Dopaminmangel im Striatum sowohl über die direkte wie die indirekte Projektion zu einer Enthemmung und Aktivitätszunahme des GPi mit übermäßiger Hemmung auf thalamokortikale Verbindungen und Akinese.

Die Hypothese dieser Arbeit postuliert, daß es bei MP Patienten während STN-Stimulation zu einem bewegungsabhängigen Anstieg der Aktivität des motorisch assoziierten Kortex kommt, der mit einer Reduktion der Akinese verbunden ist. Bei der Stimulation des STN wird versucht, ebenso wie bei Eingriffen am GPi, die Überaktivität des GPi zu reduzieren, indem die hyperaktiven exzitatorischen STN-Projektionen vermindert werden, die die inhibitorische GPi Überaktivität gegenüber dem Thalamus verstärken. Also müßte eine Reduktion der STN Hyperaktivität den inhibitorischen GPi-Output zum ventralen Thalamus vermindern, um dann wieder die thalamische Bahnung prämotorischer und präfrontaler kortikaler Aktivität zu erleichtern.

Neuronale Verbindungen der basalganglien-thalamokortikalen Schleife

(nach Alexander und Crutcher, 1990)

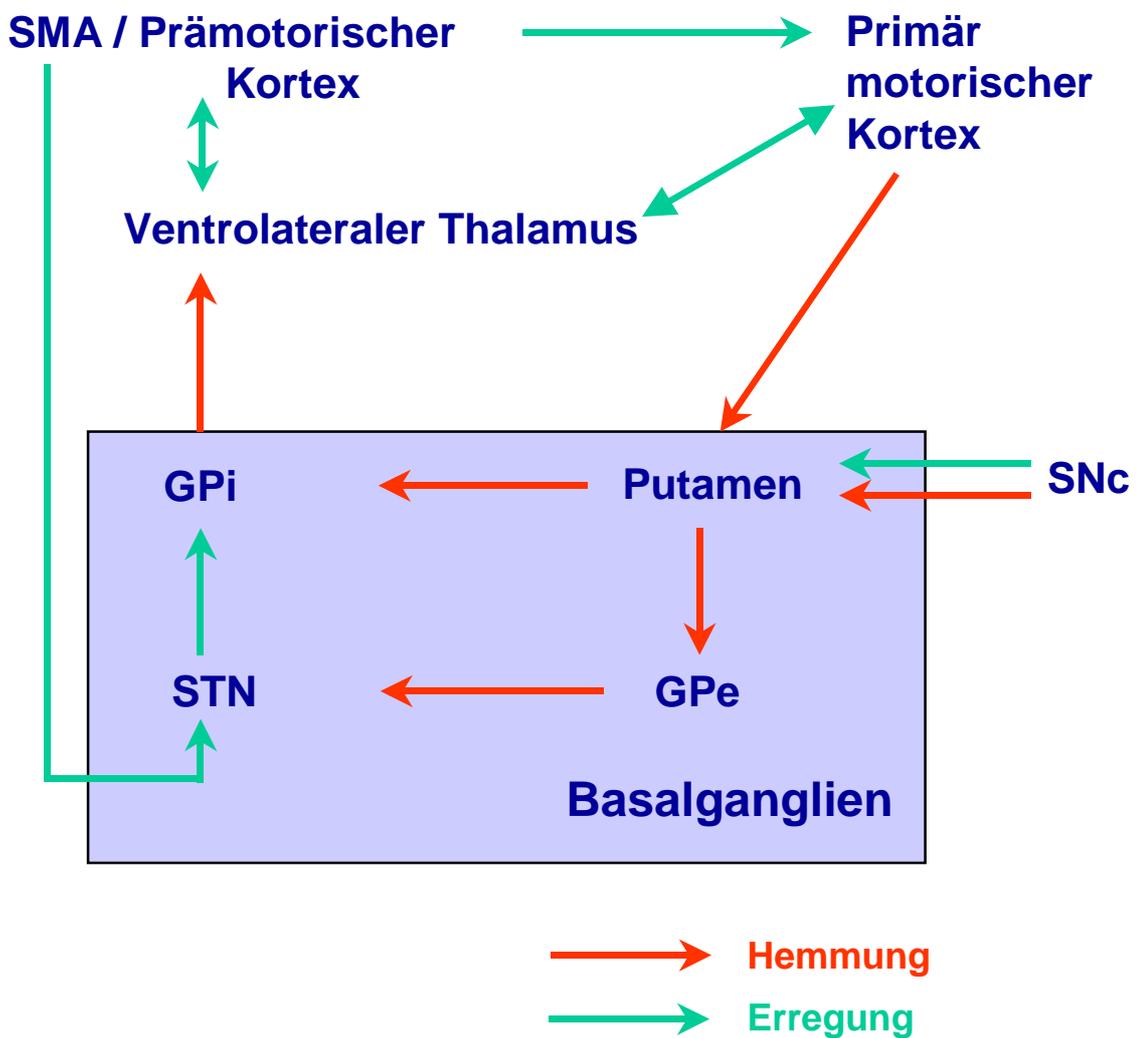


Abb. 1: Graphische Darstellung des gegenwärtigen Arbeitsmodells der funktionellen Organisation der Basalganglien in ihrer normalen Funktion.

Abkürzungen: *SMA* = supplementär motorische Area; *STN* = Ncl. subthalamicus; *GPI* = Globus pallidus internus; *GPe* = Globus pallidus externus; *SNc* = Substantia nigra pars compacta

Gestörte neuronale Aktivität bei Morbus Parkinson

(nach Alexander und Crutcher, 1990)

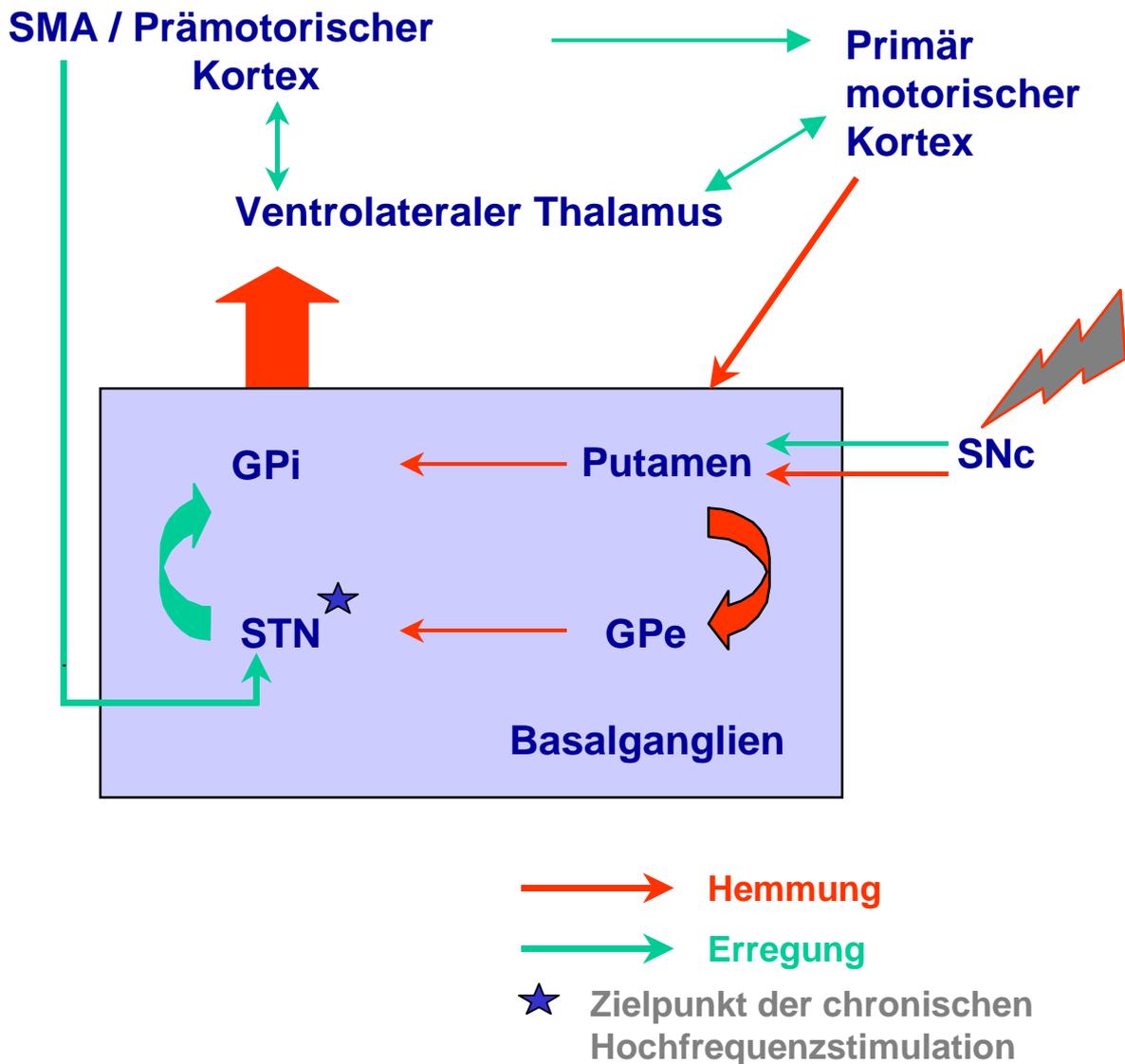


Abb. 2: Graphische Darstellung des gegenwärtigen Arbeitsmodells der Dysfunktion der basalganglien-thalamokortikalen Schleife bei MP. Reduzierte Aktivität wird durch dünnere Pfeile gekennzeichnet und gesteigerte Aktivität durch breitere Pfeile. Zielpunkt der STN-Stimulation ist mit *gekennzeichnet.

Abkürzungen: *SMA* = supplementär motorische Area; *STN* = Ncl. subthalamicus; *GPI* = Globus pallidus internus; *GPe* = Globus pallidus externus, *SNc* = Substantia nigra pars compacta

3. Material und Methoden

3.1 Tiefe Hirnstimulation des STN

3.1.1 Operationsverfahren

Der Zielpunkt im STN wurde mit Hilfe einer kraniellen Magnetresonanztomographie (MRT), Computertomographie (CT) und Ventrikulographie individuell festgelegt und mittels eines Computerprogramms genau errechnet (*Alesch et al., 1995, S. 75*). Während der Operation wurde der Zielpunkt durch mehrfach neu erstellter Röntgenbilder überprüft und wiederholt berechnet. Das primäre Zielgebiet war das Zentrum des STN, welches anhand des Talairach-Atlas mit einer Lateralität von 10 bis 12 mm bestimmt wurde (*Talairach und Tournoux, 1988*). Nach der Zielpunktbestimmung wurden die Stimulationselektroden bei der Operation durch ein ca. 14 mm großes präkoronales Bohrloch beim wachen, kooperativen Patienten unter Lokalanästhesie im berechneten Zielgebiet plaziert. Der optimale Punkt wurde dadurch ermittelt, daß die Drahtelektrode millimeterweise im Zielgebiet verschoben und dabei jeweils neu stimuliert wurde und die Auswirkungen klinisch untersucht und dokumentiert wurden. Somit wurden mögliche Nebeneffekte, die bei der Stimulierung von Nachbarstrukturen, wie z.B. der inneren Kapsel, auftreten könnten rechtzeitig erkannt und vermieden werden. Die intraoperative Testfrequenz betrug 130 Hz mit einer Impulsrate von 50µs und einem variablen Stromfluß von 0 bis 5 mA. Der Effekt der Stimulation wurde für die Bradykinese mittels Finger-Tapping und Pronation bzw. Supination und für den Rigor anhand von aktiver und passiver Flexion bzw. Extension der betroffenen Hand überprüft. Für die intraoperativen Tests wurden spezielle Semi-Mikroelektroden benutzt und nach Zielpunktfindung durch eine quadripolare

Dauerelektrode ersetzt. Endgültiger Zielort war die Position, bei der mit der schwächsten getesteten Stimulationsintensität die Symptome am stärksten unterdrückt wurden. Die permanenten Elektroden wurden zuerst an äußerlichen Kabel angeschlossen. Dann folgten postoperativ mehrere Tage mit Stimulations-tests. Nach erfolgreicher Testung wurden die äußerlichen Kabel entfernt und die Elektroden über subkutane Kabel mit dem Impulsgeber, der subklavikulär implantiert wurde, verbunden.

Der neurochirurgische Eingriff wurde bei zwei Patienten (2, 6) in der Universitätsklinik in Homburg, Universität des Saarlandes, Deutschland, und bei sieben Patienten (1, 3, 4, 5, 7, 8, 9) im Allgemeinen Krankenhaus der Stadt Wien, Universitätsklinik Wien, Österreich, durchgeführt.

3.1.2 Stimulationselektroden und Impulsgeber

In dieser Arbeit wurden als Dauerelektroden die Modelle 338X von Medtronic, Minneapolis, mit den Impulsgebern (IPG) ITREL II und III verwendet. Zur intraoperativen Teststimulation wurden spezielle Semi-Mikroelektroden (PLS, Inomed, Teningen) benutzt. Die Stimulation arbeitete mit einer Pulsbreite von 60-210 μ s, einer Spannung von 1,0-4,7 V und einer Frequenz von 130 Hz. Diese Parameter konnten über Telemetrie an dem unter dem Schlüsselbein subkutan eingepflanzten IPG verändert werden. Die Patienten haben die Möglichkeit, mittels eines Magneten den Stimulator ein- und auszustellen. Zwei Patienten (6, 8) konnten mit Hilfe eines Minicomputers innerhalb eines vorher im IPG festgesetzten Rahmens ihre Stimulationsparameter der Situation, wie z.B. schlafen oder arbeiten, anpassen.

3.2 PET-Methodik und Datenauswertung

3.2.1 PET-Kamera

Bei den durchgeführten PET-Untersuchungen wurde mit einer Siemens-CTI-951R-31-PET Kamera (Knoxville, TA, USA) im 3D-Modus und einem axialen Gesichtsfeld von 10,5 cm sowie einer in der Längsachse lückenlose Daten-Akquisition gearbeitet.

3.2.2 Daten-Akquisition

Die PET-Messungen wurden mit einer Siemens-CTI-951R-31-PET-Kamera im 3D-Modus durchgeführt (siehe Abschnitt 3.2.1). Als Blutflußtracer wurde H_2^{15}O benutzt. Um den rCBF zu messen, wurden 7,5 mCi H_2^{15}O intravenös über 30 Sekunden als Semibolus mit Hilfe eines Infusomaten injiziert. Einzelne „frames“ wurden für 60 Sekunden akquiriert und mit dem Erscheinen des Markers im Gehirn gestartet. Die Signaltöne, als Zeichen für die motorische Aufgabe, begannen jeweils zehn Sekunden vor der tatsächlichen Messung sowohl unter Ruhebedingungen als auch bei Joystick-Bewegungen. Das Intervall zwischen den sukzessiven H_2^{15}O -Verabreichungen betrug in der Regel zehn Minuten. Eine 20 Minuten dauernde Transmissions-Aufnahme mit sich drehenden $^{68}\text{Germanium}/^{68}\text{Gallium}$ -Quellen wurde zur Ermittlung der Schwächungskorrektur mit ausgefahrenen Septen in 2D durchgeführt. Die in 2D akquirierten Leer- und Transmissions-Aufnahmen wurden zur Rekonstruktion der 3D-Schwächungskorrektur herangezogen. Schräge Koinzidenz-Linien, für die die Schwächungskorrektur nicht gemessen worden waren, wurden durch Vorwärtsprojektion durch die rekonstruierte 3D-Abschwächungskorrektur

ermittelt (*Townsend et al., 1991, S. 505*). Die schwächungskorrigierten Emissionsdaten wurden durch die gefilterte Rückprojektion mit einem Hanning-Filter von 0,4 Zyklen/Pixel rekonstruiert. Nach der Bildrekonstruktion resultierten 31 Schichtbilder mit einer 128 x 128 Pixelmatrix (Pixelgröße 0,2 mm) und einer Schichtdicke von 3,375 mm.

3.2.3 Bild-Transformation

Sämtliche Rechenoperationen und Bildmanipulationen wurden auf Sun SPARC 2 Computern (Sun Computers Europe Inc., Surrey, UK) und PRO MATLAB (MathWorks, Inc., Natick, MA, USA) durchgeführt.

Um die Fehler durch Kopfbewegungen zwischen den einzelnen Aufnahmen zu korrigieren, wurde von jedem Patienten die rCBF-Aufnahmen auf einen auf Voxel um Voxel basierenden 3D automatisierten Bilderfassungs-Algorithmus (AIR) neu rekonstruiert (*Woods et al., 1992, S. 620; Friston et al., 1995, S. 165;*).

Um die Gruppenanalysen durchführen zu können, wurde bei den Aufnahmen aller Patienten die intercommissurale (AC-PC) Linie identifiziert und anschließend das Bildmaterial in einem standardisierten stereotaktischen Raum transformiert (*Friston et al., 1989, S. 690*). Als Referenz wurde das von *Talairach und Tournoux* entwickelte stereotaktische System verwendet (*Talairach und Tournoux, 1988*). Die auf diese Art stereotaktisch normalisierten Bilder enthielten 26 Schichten mit 2x2x4 mm Voxel, die den horizontalen Schichten im Atlas von *Talairach und Tournoux* entsprachen. Jede Aufnahme wurde mit einem Gauss-Filter von 12 mm gefiltert, um das Signal-Rausch

Verhältnis zu verbessern und um die Unterschiede in der funktionalen und gyralen Anatomie auszugleichen.

3.2.4 Statistisches-parametrisches Mapping

Zur Auswertung der PET-Daten wurde eine etablierte statistische parametrische Bildgebung (SPM96b, statistical parametric mapping, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) angewendet (*Friston et al., 1991, S. 267; Friston et al., 1994, S. 214; Friston et al., 1995, S. 165; Friston et al., 1997, S. 22*). Die Aufnahmen wurden nach einem globalen mittleren rCBF von 50ml/100ml/min skaliert. Normalisierte mittlere rCBF Werte und die assoziierte Varianz wurden für jedes Voxel in dem 3D-Daten-Set für die experimentellen Zustände (Ruhe und Bewegung) ermittelt. Die stereotaktisch normalisierten Hirnvolumina einzelner Patienten wurden geflippt, so daß in der Gruppenanalyse die Seite bezüglich Stimulator und motorische Aufgabe übereinstimmte.

Zur Ermittlung der Voxel mit signifikanter rCBF-Änderung als Folge der motorischen Aufgabe wurde die t-Statistik innerhalb der Gruppe herangezogen. Die t-Statistik wurde auf die mittleren rCBF angewandt, die für jeden Voxel in den vier verschiedenen experimentellen Zuständen gemessen worden waren. Das Signifikanzniveau der Aktivierungsareale wurde durch den höchsten Peak der Foci festgelegt, basierend auf der „Theory of Random Gaussian Fields“ (*Friston et al., 1997, S. 22*). Es wurde die relative Zunahme und Abnahme des rCBF bei kategorischen Vergleichen zwischen STN-Stimulation und ohne STN-Stimulation in Ruhe untersucht. Relative Unterschiede der Aktivierung wurden beurteilt durch Vergleiche der rCBF Veränderungen (Bewegung gegenüber Ruhe) während STN-Stimulation im Verhältnis zur bewegungsassoziierten rCBF

Zunahme ohne STN-Stimulation. Die statistische Schwelle wurde bei $p < 0,001$ (unkorrigiert) für Areale festgelegt, die nach der Hypothese eine stärkere Aktivierung unter STN-Stimulation aufweisen sollten.

3.3 Patienten

Untersucht wurden neun Patienten mit medikamentös nicht mehr befriedigend einstellbarem MP. Alle neun Patienten waren L-Dopa responsiv. Es handelte sich um zwei Frauen und sieben Männer durchschnittlichen Alters von $53,8 \pm 8,2$ Jahren, (42-72 Jahre). Diese Patienten litten unter Parkinsonsymptomen im Durchschnitt seit 11 ± 6 Jahren, (4-20 Jahre). Vier Patienten (Patienten 1, 2, 3, 5) hatten eine einseitige Stimulation und die anderen fünf Patienten (Patienten 4, 6, 7, 8, 9) hatten beiseitig Stimulatoren. Jeder Proband hatte zu Beginn einseitige Symptome, wobei die entsprechende Seite auch später mehr betroffen war als die andere, wenn die Stimulatoren abgestellt waren.

Die Untersuchungen für diese Arbeit begannen frühestens vier Monate nach der Implantation der Elektroden. Die Patienten wurden mit ein- und ausgeschaltetem Stimulator an unterschiedlichen Tagen in randomisierter Reihenfolge im „praktizierbaren Off-Stadium“, d.h. nach einem Medikamentenentzug von mindestens 12 Stunden untersucht. Vier Patienten (Patient Nr. 5, 6, 8, 9) hörten auf, dopaminerge Medikamente zu nehmen, nachdem die Elektroden implantiert waren. Zwei Patienten (Patient Nr. 4, 7) konnte von ihrer Apomorphinpumpe entwöhnt und mit einer mäßigen Dosis an Dopaminergika nach effektiver Stimulation behandelt werden. Die klinischen Details der Patienten sind in den Tabellen 2 und 3 aufgeführt. Die PET-Untersuchung eines Patienten (Patient

Nr. 7) konnte wegen Dyskinesien nicht abgeschlossen werden, daher wird dieser Patient in der weiteren Datenaufstellung nicht mehr aufgeführt. Die individuellen Stimulationsparameter der anderen acht MP Patienten sind der Tabelle 4 und 5 zu entnehmen.

Die Studie wurde von Oktober 1995 bis Juli 1996 in der Neurologischen Klinik und Nuklearmedizinischen Klinik der Technischen Universität München durchgeführt.

Die Studie wurde vom Ethik-Komitee der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München gut geheissen. Alle Patienten gaben vor der PET-Untersuchung schriftlich ihr Einverständnis. Die Verabreichung von radioaktiven Substanzen wurde vom Bundesamt für Strahlenschutz und dem Bayerischen Amt für Umweltschutz genehmigt.

Tabelle 2: Klinische Charakteristika und Daten der neun MP Patienten

Pat. Nr.	Geschlecht	Alter bei der Studie (Jahre)	Alter bei Beginn der Erkrankung (Jahre)
1	M	50	33
2	M	55	47
3	M	42	33
4	W	49	39
5	M	58	54
6	M	51	44
7	W	52	33
8	M	55	35
9	M	72	65

Abkürzungen:

M = männlich; *W* = weiblich

Tabelle 3: Medikation der neun MP Patienten

Pat. Nr.	Medikamente vor der Implantation der Stimulationselektroden	Medikamente zur Zeit der Studie
1	L-Dopa/PDH 1800; P 1,5; S 10	L-Dopa/PDH 800; P 1,5; S 10
2	L-Dopa/PDH 450; B 10; S 10	L-Dopa/PDH 150; B 10; S 10
3	L Dopa/PDH 340; P 4,0; S 10	L-Dopa/PDH 100; P 1,0; S 5
4	L-Dopa/PDH 225; P 10; A-Pumpe 90	P 2,5
5	L-Dopa/PDH 400; B 0,6; S 10	nil
6	L-Dopa/PDH 300; S 10	nil
7	L-Dopa/PDH 200; S 5; A-Pumpe 96	L-Dopa/PDH 500; P 4,0
8	L-Dopa/PDH 400; S 10	nil
9	L-Dopa/PDH 300	nil

Die PET-Untersuchung zu Patient Nr. 7 konnte wegen Dyskinesien nicht abgeschlossen werden, daher wird Patient Nr. 7 bei der weiteren Datenaufstellung nicht mehr aufgeführt.

Abkürzungen: *A* = Apomorphin; *B* = Bromocriptin; *L-Dopa/PDH* = L-Dopa plus periphere Decarboxylase-hemmer; *P* = Pergolid; *S* = Selegilin; *nil* = keine Medikamente

Tabelle 4: Stimulationsparameter I der acht MP Patienten während den PET- Messungen

Pat. Nr.	Stimulationsseite im Gehirn	Elektrodenpolarität				Gehäuse
		0 (distal)	1	2	3	
1	links	∅	-	-	∅	+
2	rechts	-	∅	-	-	+
3	links	+	-	-	∅	∅
4	rechts	+	-	∅	∅	∅
	links	+	-	∅	∅	∅
5	rechts	+	+	-	-	∅
6	rechts	∅	-	-	∅	+
	links	∅	-	∅	∅	+
8	rechts	∅	-	-	∅	+
	links	∅	-	-	∅	+
9	rechts	∅	∅	-	∅	+
	links	∅	∅	-	∅	+

Abkürzungen:

+ = positiv; - = negativ; ∅ = aus

Tabelle 5: Stimulationsparameter II der acht MP-Patienten während den PET-Messungen

Pat. Nr.	Stimulationsseite im Gehirn	Spannung (V)	Frequenz (Hz)	Pulsebreite (μs)
1	links	2,0	130	60
2	rechts	2,5	130	90
3	links	4,7	130	210
4	rechts	2,4	130	60
	links	2,8	130	60
5	rechts	3,2	130	90
6	rechts	2,4	130	60
	links	1,0	130	60
8	rechts	2,3	130	60
	links	1,8	130	60
9	rechts	1,2	130	60
	links	1,0	130	60

Abkürzungen:

+ = positiv; - = negativ; \emptyset = aus

3.4 Motorisches Paradigma

Acht MP Patienten wurden mit 12 sequentiellen H_2^{15}O PET rCBF Scans untersucht. Der Stimulator wurde kontralateral zur Seite mit den initialen Symptomen im Verlauf der Erkrankung an- und abgestellt. Drei Scans wurden von jedem der vier verschiedenen experimentellen Zustände erstellt. Die vier unterschiedlichen Zustände (A, B, C, D) waren:

- A: Ruhezustand mit ausgeschaltetem STN-Stimulator. Der Stimulator wurde zehn Minuten vor Beginn der Scans ausgeschaltet und so belassen für Scan B.
- B: Auditorisch getriggerte Joystick-Bewegungen in freigewählten Richtungen mit ausgeschaltetem STN-Stimulator.
- C: Ruhezustand mit eingeschaltetem STN-Stimulator. Der Stimulator wurde zehn Minuten vor dem Scan eingeschaltet und so belassen für Scan D.
- D: Joystick-Bewegungen mit eingeschaltetem STN-Stimulator, ansonsten wie B.

Die vier experimentellen Zustände wurden als sechs Paare (AB und CD) mit ein- und ausgeschaltetem Stimulator zu ABCDABCDABCD oder CDABCDABCDAB randomisiert.

Es gab vier verschiedene Richtungsmöglichkeiten bei der Joystick-Bewegung: nach vorne, hinten, links oder rechts. Den Patienten wurde mitgeteilt, daß sie Signaltöne hören würden. Die Töne kamen in einem Intervall von 3 bis 3,5 Sekunden. Der Lautsprecher wurde bei jedem Probanden am Kopfende der Untersuchungsliege aufgebaut. Sie wurden instruiert für jeden Ton eine Joystick-Bewegung zu machen und jeweils eine neue Richtung zu wählen bzw. repetitive

Bewegungsmuster zu vermeiden. Die Patienten übten diese Bewegungsaufgabe, damit sichergestellt war, daß sie sie verstanden hatten und richtig ausführen konnten. Die mittlere Reaktions- und Bewegungszeit, um den Joystick auszulenken und bis zur kompletten Joystick-Bewegung, wurde für jeden Patienten aufgezeichnet, genauso wie die Fehler, d.h., wenn keine korrekte Richtung gewählt oder die Bewegung nicht vollständig ausgeführt wurde und sich damit die Bewegungsamplitude erniedrigte. Es wurde die mittlere Reaktions- und Bewegungszeit während des Scans mit und ohne Stimulator berechnet und die Daten mit einem gepaarten zweigeteilten t-Test verglichen.

Während der Ruhebedingungen wurden die Untersuchungspersonen gebeten, ihre Arme und Hände in der ihnen angenehmsten Lage zu halten. Die möglichst gleiche Haltung sollte dann bei jedem weiteren Ruhe-Scan wieder eingenommen werden. Es wurde ihnen mitgeteilt, daß sie auch bei Ruhebedingungen wieder dieselben Töne, wie bei den anderen Scans, hören würden. Es wurde deshalb so vorgegangen, um bei den 12 Scans eine so weit wie möglich identische Geräuschkulisse herzustellen. So konnte vermieden werden, daß akustisch induzierte Aktivitätsänderungen aufgezeichnet wurden. Die restlichen Geräusche wurden bis auf die Kühlung der Geräte verringert. Die anderen Umgebungsbedingungen waren ebenfalls immer identisch, um nicht durch unbeabsichtigte Stimulierungen die Stoffwechselraten zu verändern. Bei allen Scans, Ruhe wie Bewegung, war der Raum abgedunkelt und die Patienten hatten ihre Augen geschlossen. Alle Untersuchungspersonen wurden während der Scans mittels einer Kamera beobachtet und videographiert, um Kopfbewegungen oder Dyskinesien zu registrieren.

4. Ergebnisse

Alle acht Patienten zeigten bei effektiver Stimulation eine Verbesserung der Reaktions- und Bewegungszeit während der Scans. Ein relativer Anstieg der Aktivierung wurde in der rostralen SMA und kontralateral im prämotorischen Kortex beobachtet bei Bewegung und effektiver Stimulation ($p < 0.001$). In Ruhe verursachte STN-Stimulation einen Anstieg des rCBF im ventrolateralen Thalamus und GPi und ein Absinken des rCBF im primär motorischen Kortex.

4.1 Effekte der STN-Stimulation auf das motorische Paradigma

Mit STN-Stimulation verbesserte sich die motorische Leistung. Bei kontralateral ausgeschalteten Stimulator war der Mittelwert der Reaktionszeit im Durchschnitt 24,6% länger als bei effektiver Stimulation und die Bewegungszeit war um 28,9% verlängert (Reaktionszeit $p < 0,005$ und Bewegungszeit $p < 0,001$, gepaarter t-Test). Die individuellen Aufgabenleistungsparameter mit angeschalteter kontralateralen STN-Stimulation während der PET-Untersuchung zeigt Tabelle 6 und die Abbildungen 3, 4, und 5. Die Fehlerrate bei den Joystick-Bewegungen war nicht signifikant unterschiedlich zwischen STN-Stimulation und ohne.

Tabelle 6: Individuelle Reaktions- und Bewegungszeit sowie Fehlerrate mit und ohne Stimulation bei frei gewählten, auditorisch getriggerten Joystick- Bewegungen

Pat. Nr.	Reaktionszeit (s)	Bewegungszeit (s)	Fehler %
STN-Stimulation			
EIN			
1	0,92 ± 0,30	0,35 ± 0,12	0,15 ± 0,25
2	0,31 ± 0,12	0,47 ± 0,13	0,09 ± 0,11
3	0,24 ± 0,08	0,18 ± 0,05	0,04 ± 0,04
4	0,27 ± 0,10	0,31 ± 0,11	0,13 ± 0,16
5	0,17 ± 0,05	0,24 ± 0,06	0,22 ± 0,19
6	0,24 ± 0,05	0,22 ± 0,05	0,22 ± 0,26
8	0,32 ± 0,07	0,21 ± 0,04	0,16 ± 0,22
9	0,21 ± 0,07	0,19 ± 0,04	0,08 ± 0,09
Mittelwert	0,34 ± 0,11	0,27 ± 0,08	0,14 ± 0,17
STN-Stimulation			
AUS			
1	1,00 ± 0,36	0,41 ± 0,15	0,06 ± 0,10
2	0,39 ± 0,14	0,50 ± 0,13	0,14 ± 0,17
3	0,65 ± 0,17	0,36 ± 0,11	0,03 ± 0,02
4	0,36 ± 0,16	0,39 ± 0,13	0,17 ± 0,16
5	0,19 ± 0,08	0,32 ± 0,08	0,21 ± 0,18
6	0,26 ± 0,08	0,35 ± 0,09	0,40 ± 0,28
8	0,47 ± 0,20	0,50 ± 0,16	0,11 ± 0,13
9	0,23 ± 0,06	0,22 ± 0,06	0,08 ± 0,10
Mittelwert	0,44 ± 0,16	0,38 ± 0,11	0,15 ± 0,14

(Mittelwert ± SD; n=8)

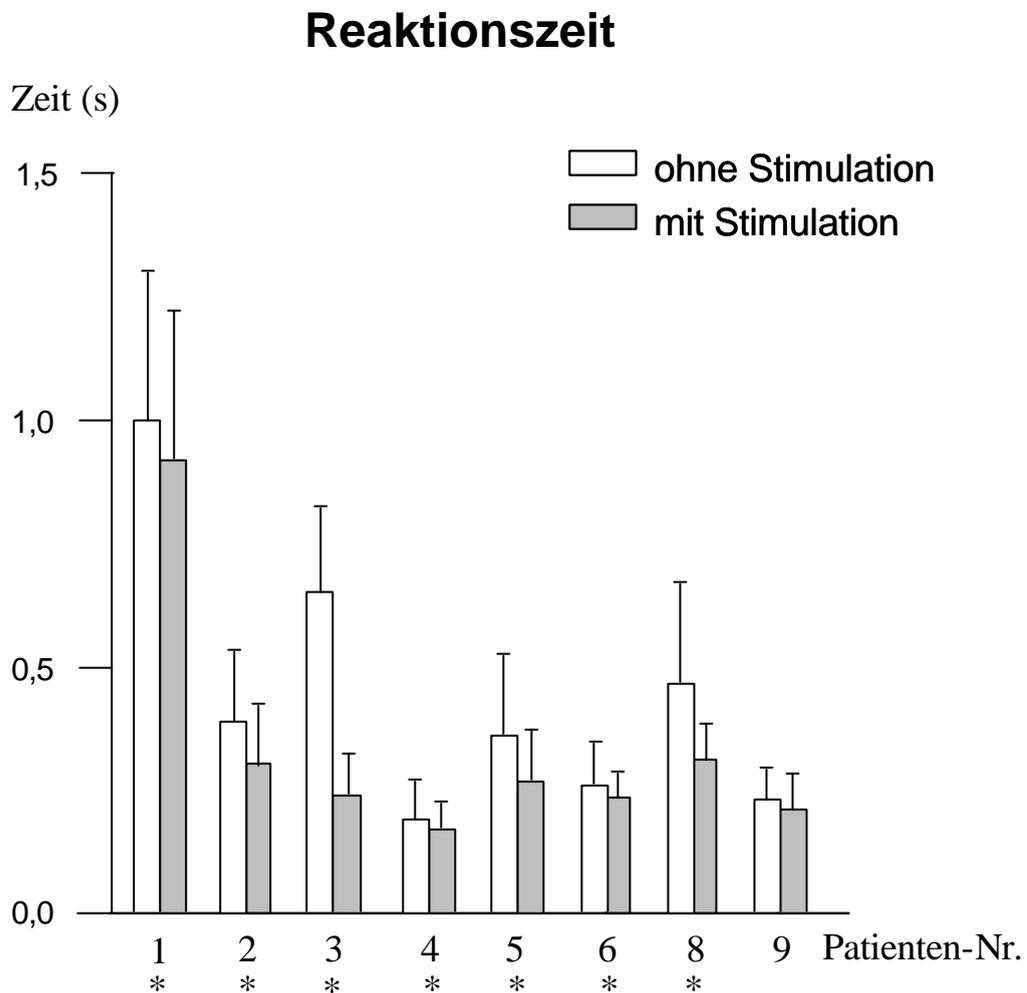


Abb. 3: Graphische Darstellung der Reaktionszeit der Joystick-Bewegungen skaliert als Mittelwert in Sekunden (s) mit Standardabweichung. Die Graphen illustrieren den Mittelwert der Reaktionszeit der frei gewählten, auditorisch getriggerten Joystick-Bewegungen ohne und mit STN-Stimulation für jeden Patienten während der PET-Messung. Signifikanzniveau von $p < 0.005$ ist mit einem * gekennzeichnet.

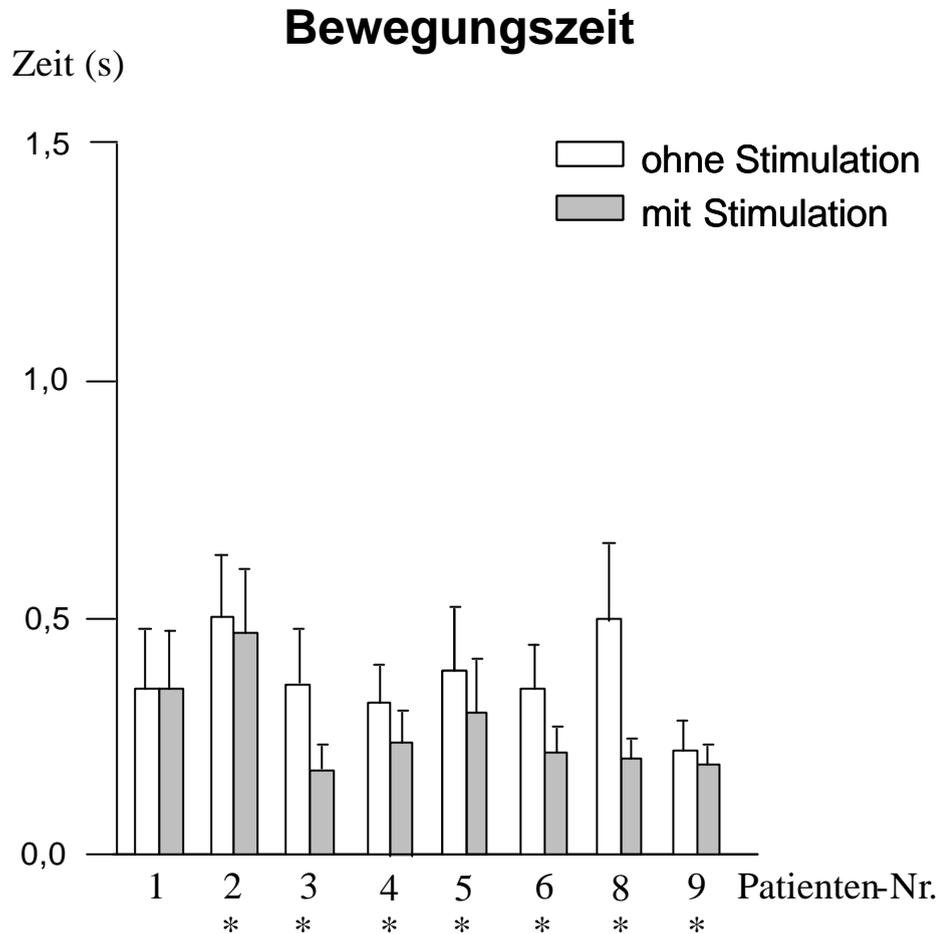


Abb. 4: Graphische Darstellung der Bewegungszeit der Joystick-Bewegungen skaliert als Mittelwert in Sekunden (s) mit Standardabweichung. Die Graphen illustrieren den Mittelwert der Bewegungszeit der frei gewählten, auditorisch getriggerten Joystick-Bewegungen ohne und mit STN-Stimulation für jeden Patienten während der PET-Messung. Signifikanzniveau von $p < 0.001$ ist mit einem * gekennzeichnet.

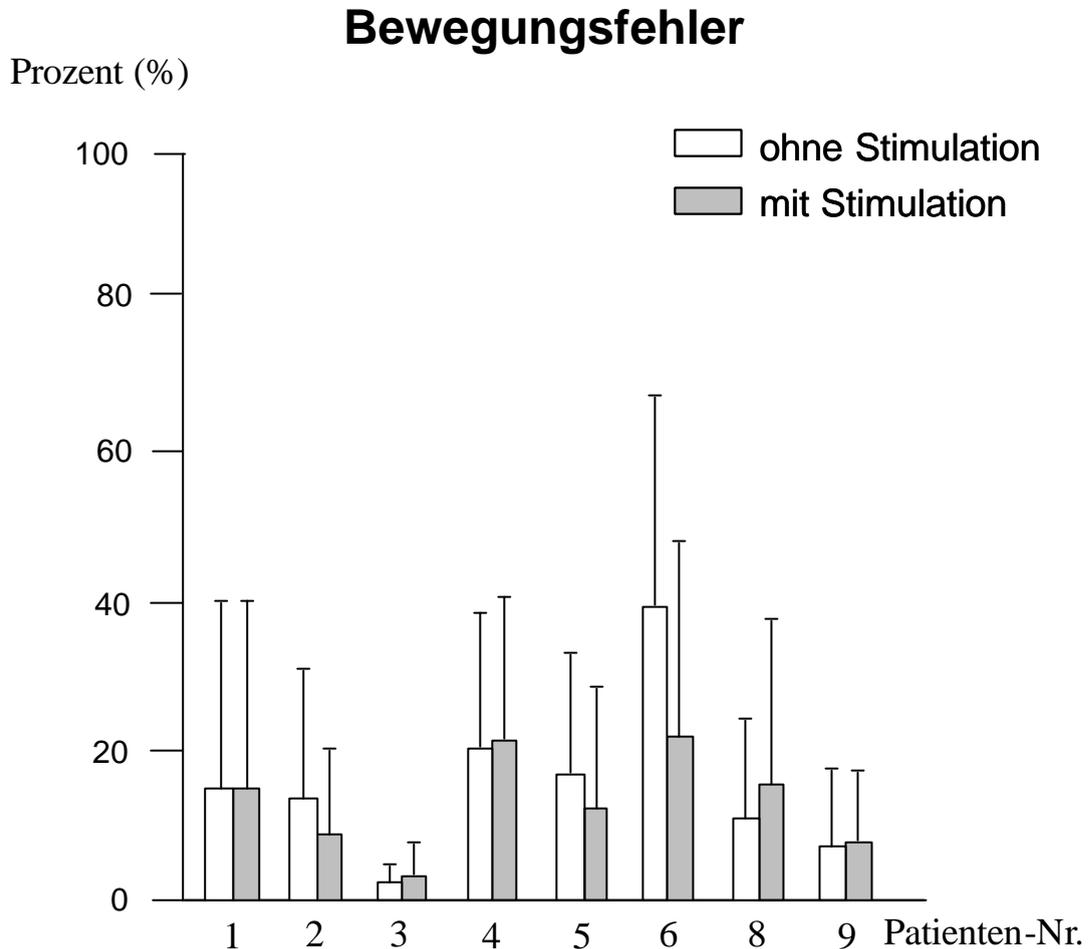


Abb. 5: Graphische Darstellung der Bewegungsfehler der Joystick-Bewegungen skaliert als Mittelwert in Prozent (%) mit Standardabweichung. Die Graphen illustrieren den Mittelwert der Bewegungsfehler der frei gewählten, auditorisch getriggerten Joystick-Bewegungen ohne und mit STN-Stimulation für jeden Patienten während der PET-Messung. Ein Bewegungsfehler ist definiert durch eine unvollständige Joystick-Bewegung oder zu geringe Bewegungsamplitude.

4.2 Effekte der STN-Stimulation auf den regionalen zerebralen Blutfluß (rCBF) bei Bewegungen

Die Ergebnisse sind in der Tabelle 7 und graphisch in den Abbildungen 6.1, 6.2, 7, 8, 9 und 10 dargestellt. Die relative Zunahme der bewegungsassoziierten Aktivierung ipsilateral zur STN-Elektrode und kontralateral zur Bewegung wurden im mesial frontalen Kortex (zwei benachbarte Cluster mit insgesamt 147 Voxels) und im prämotorischen Kortex (106 Voxels) beobachtet (Tabelle 7). Die Spitze der erhöhten Aktivität im mesial frontalen Kortex befindet sich in der Brodmann Area (A) 6 angrenzend an A8 im Talarach-Atlas (rostrale SMA). Senkt man die Schwelle auf $p < 0,01$ verschmelzen zwei benachbarte Cluster und erstrecken sich posterior in das Gebiet, das gerade anterior der VCA Linie liegt. Bei dieser niedrigeren statistischen Grenze von $p < 0,01$ war ein relativer Anstieg der Aktivierung im kontralateralen dorsolateralen präfrontalen Kortex bei eingeschalteten STN-Stimulator zu beobachten (Höchstwert: Koordinaten (50, 16, 40) Clustergröße 201, Z-Score 3.3).

Außerdem zeigte sich eine reduzierte Aktivierung in der kaudalen SMA und in einem kleineren Focus, im tiefer gelegenen primär motorischen Kortex.

Tabelle 7: Regionen mit Veränderungen der bewegungsassoziierten Aktivierung (Bewegung versus Ruhe) mit STN-Stimulation verglichen ohne STN-Stimulation

aktivierte Region	Talairach Koordinaten des maximalen Aktivitätsunterschieds	Z-Score des maximalen Aktivitäts- unterschieds	Anzahl der Voxel pro Cluster	Signifikanz- niveau P
Zunahme der Aktivierung				
rostrale SMA A6/8	8, 20, 56 -2, 38, 48	3.7 3.6	133	<0.001
prämotorischer Kortex (lateral A6) ipsilateral zur Stimulations- elektrode	-28, 6, 54	3.8	106	<0.001
Abnahme der Aktivierung				
ipsilateral tiefer gelegener primär motorischer Kortex	-42, -12, 26	3.8	78	<0.001
kaudale SMA	-14, -10, 60	3.6	19	<0.001

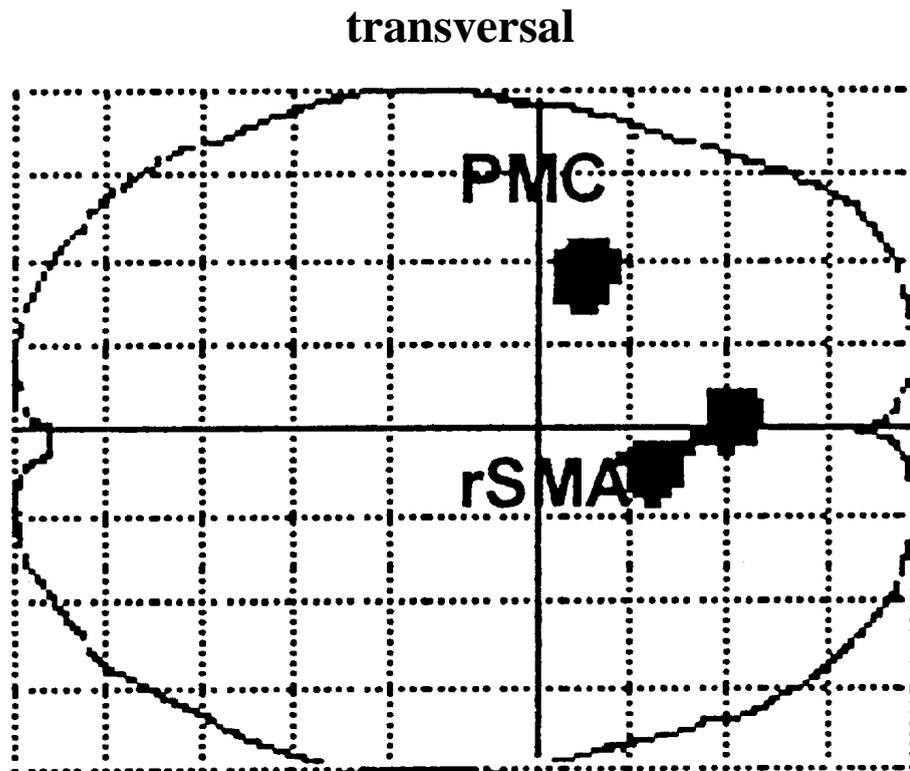


Abb.6.1: Projektion eines statistisch parametrischen Bildes (SPM), das die gesteigerte Zunahme des rCBF bei den Patienten während Joystick-Bewegungen und STN-Stimulation zeigt. Das Ergebnis ist in der transversalen Projektion dargestellt, entsprechend dem stereotaktischen Atlas von *Talairach und Tournoux* (weitere Projektionen in Abb.6.2, Abb.7 und Abb.8). Die schwarzen Regionen zeigen Voxels mit signifikant gesteigerter bewegungsabhängiger Aktivierung während STN-Stimulation (ipsilateral zur Stimulation und kontralateral zur Bewegung) bei einem Signifikanzniveau von $p < 0.001$. Die Regionen ohne signifikanten Unterschied sind weiß. Jeder Voxel in dem stereotaktischen Hirnraum ist nach der Blickrichtung der transversalen Projektion angeordnet.

Abkürzungen: *rSMA* = rostrale supplementär motorische Area; *PMC* = prämotorischer Kortex

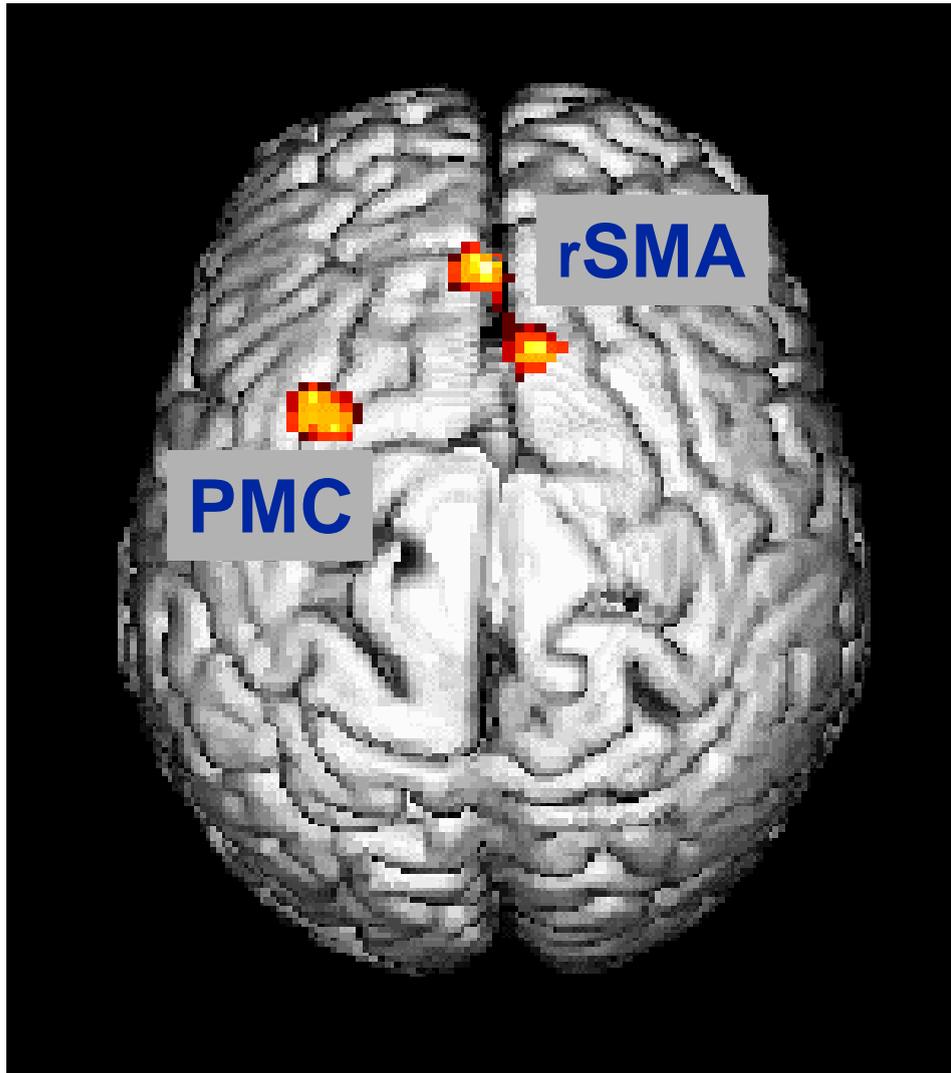
transversal

Abb.6.2: PET-Aktivierungsbild in der transversalen Projektion, das die gesteigerte Zunahme des rCBF während der STN-Stimulation und Joystick-Bewegungen zeigt. Die roten bis maximal gelben Regionen zeigen die Voxels mit signifikant gesteigerter bewegungsabhängiger Aktivierung während STN-Stimulation bei einem Signifikanzniveau von $p < 0.001$. Die Regionen ohne signifikanten Unterschied stellen sich grau dar. Es zeigt sich bei den Patienten eine vermehrte Aktivierung in der rSMA und im PMC (ipsilateral zur Stimulation und kontralateral zur Bewegung) bei STN-Stimulation und während der Durchführung von frei gewählten Joystick-Bewegungen.

Abkürzungen: *rSMA* = rostrale supplementär motorische Area; *PMC* = prämotorischer Kortex

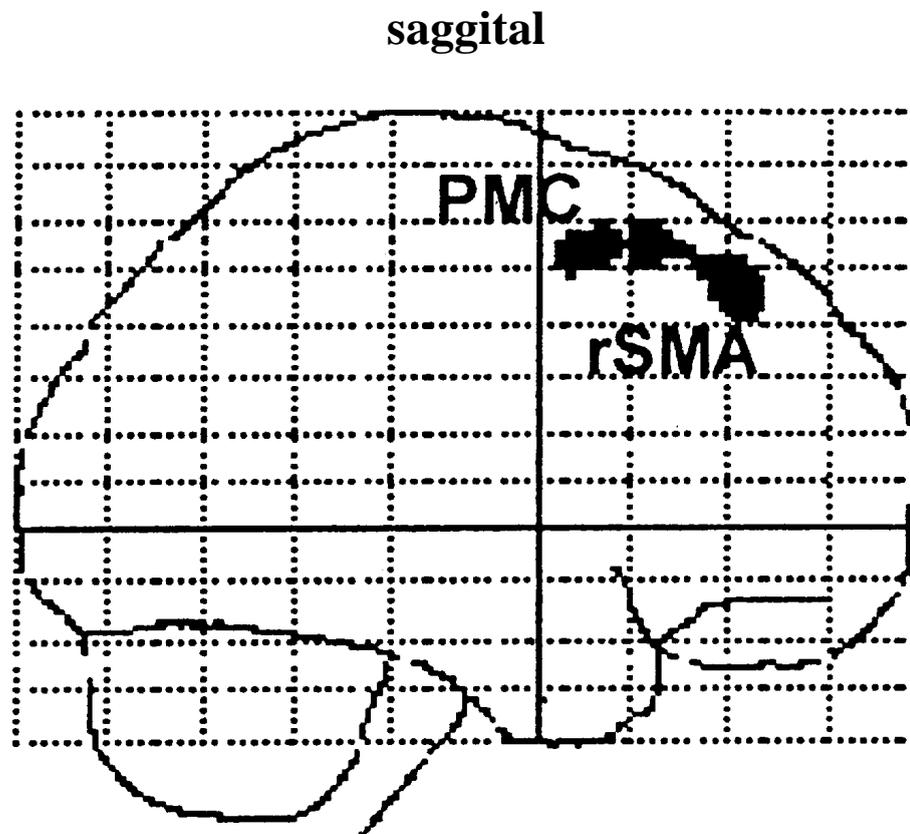


Abb. 7: Projektion eines statistisch parametrischen Bildes (SPM), das die gesteigerte Zunahme des rCBF bei den Patienten während Joystick-Bewegungen und STN-Stimulation zeigt. Das Ergebnis ist in der sagittalen Projektion dargestellt, entsprechend dem stereotaktischen Atlas von *Talairach und Tournoux*. Die schwarzen Regionen zeigen Voxels mit signifikant gesteigerter bewegungsabhängiger Aktivierung während STN-Stimulation (ipsilateral zur Stimulation und kontralateral zur Bewegung) bei einem Signifikanzniveau von $p < 0.001$. Die Regionen ohne signifikanten Unterschied sind weiß. Jeder Voxel in dem stereotaktischen Hirnraum ist nach der Blickrichtung der sagittalen Projektion angeordnet.

Abkürzungen: *rSMA* = rostrale supplementär motorische Area; *PMC* = prämotorischer Kortex

coronar

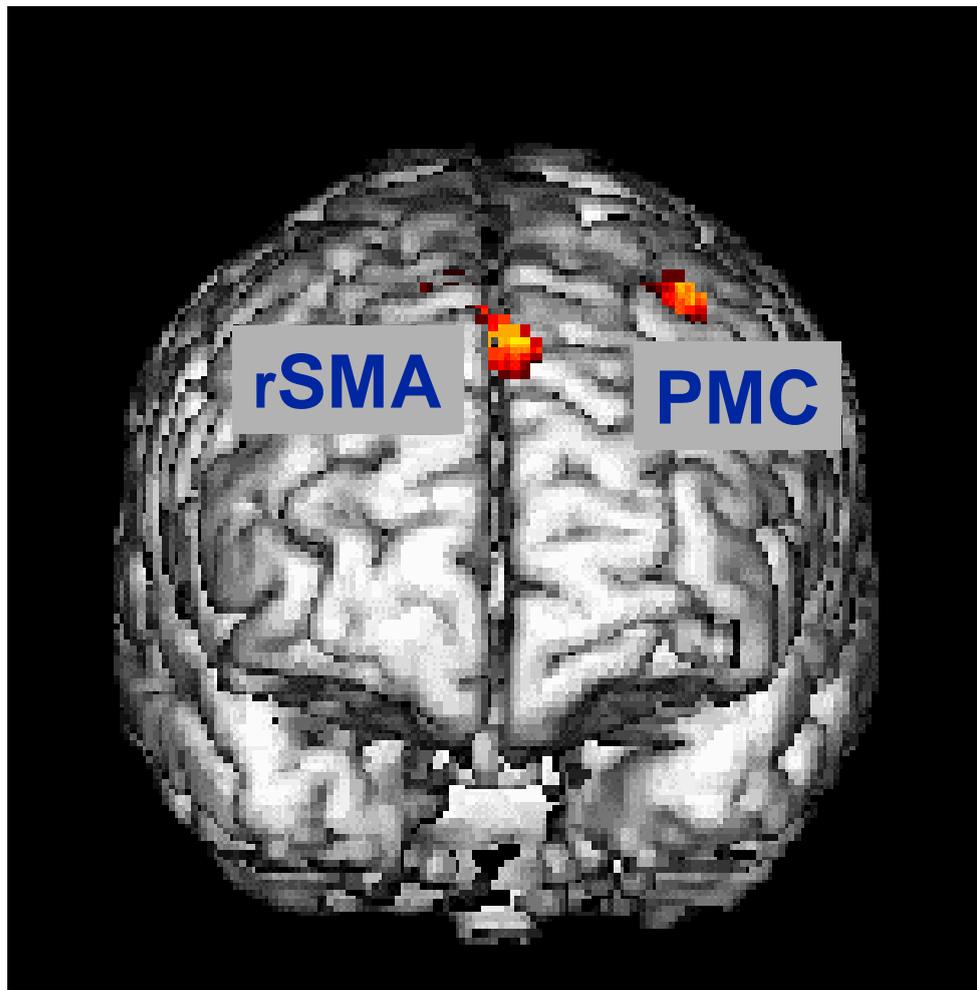


Abb. 8: PET-Aktivierungsbild in der coronaren Projektion, das die gesteigerte Zunahme des rCBF während der STN-Stimulation und Joystick-Bewegungen zeigt. Die roten bis maximal gelben Regionen zeigen die Voxels mit signifikant gesteigerter bewegungsabhängiger Aktivierung während STN-Stimulation bei einem Signifikanzniveau von $p < 0.001$. Die Regionen ohne signifikanten Unterschied stellen sich grau dar. Es zeigt sich bei den Patienten eine vermehrte Aktivierung in der rSMA und im PMC (ipsilateral zur Stimulation und kontralateral zur Bewegung) bei STN-Stimulation und während der Durchführung von frei gewählten Joystick-Bewegungen.

Abkürzungen: *rSMA* = rostrale supplementär motorische Area; *PMC* = prämotorischer Kortex

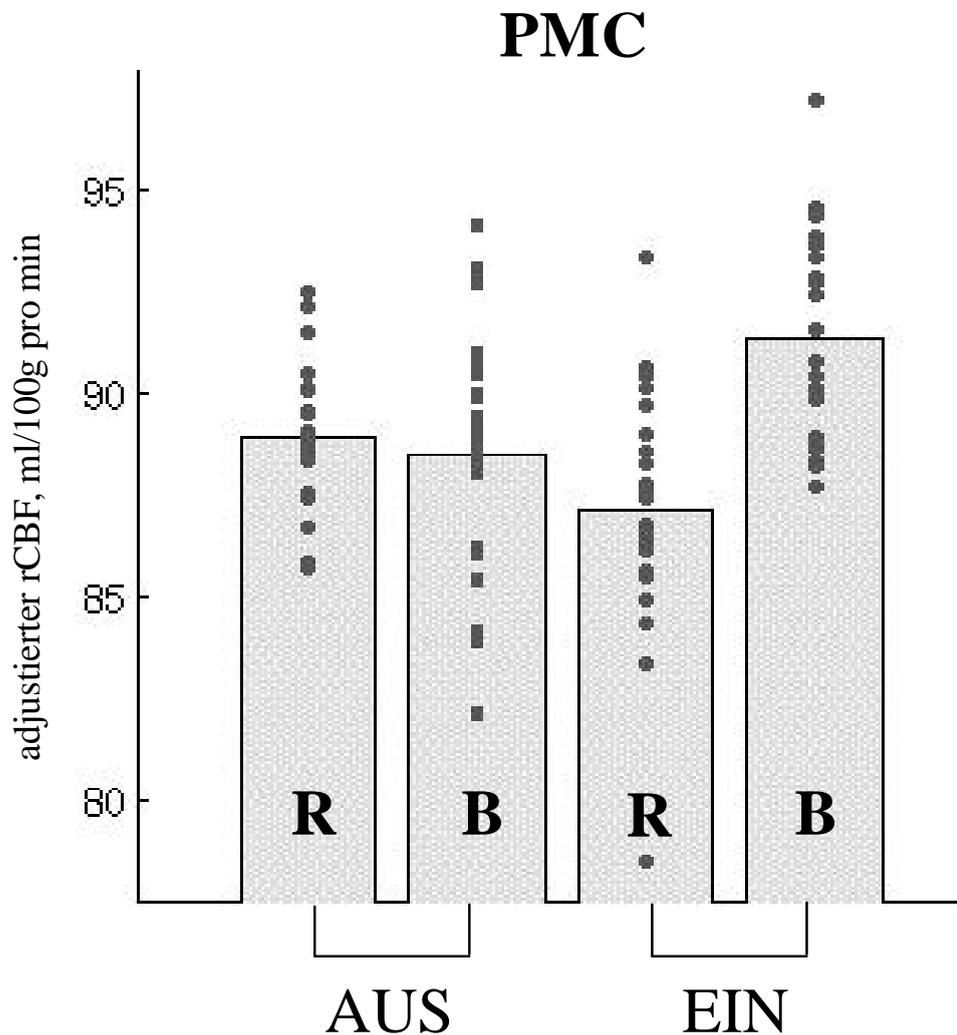


Abb. 9: Graphische Darstellung der Veränderungen des rCBF im Bereich der höchsten Aktivierungszunahme im prämotorischen Kortex ipsilateral zur Stimulationselektrode (Koordinaten 8, 20, 56) während Ruhebedingungen und Joystick-Bewegungen jeweils ohne und mit STN-Stimulation.

Abkürzungen: *rCBF* = regionaler zerebraler Blutfluß; *PMC* = prämotorischer Kortex; *R* = Ruhebedingung; *B* = frei gewählte Joystick-Bewegungen; *Aus* = ohne STN-Stimulation; *Ein* = mit STN-Stimulation

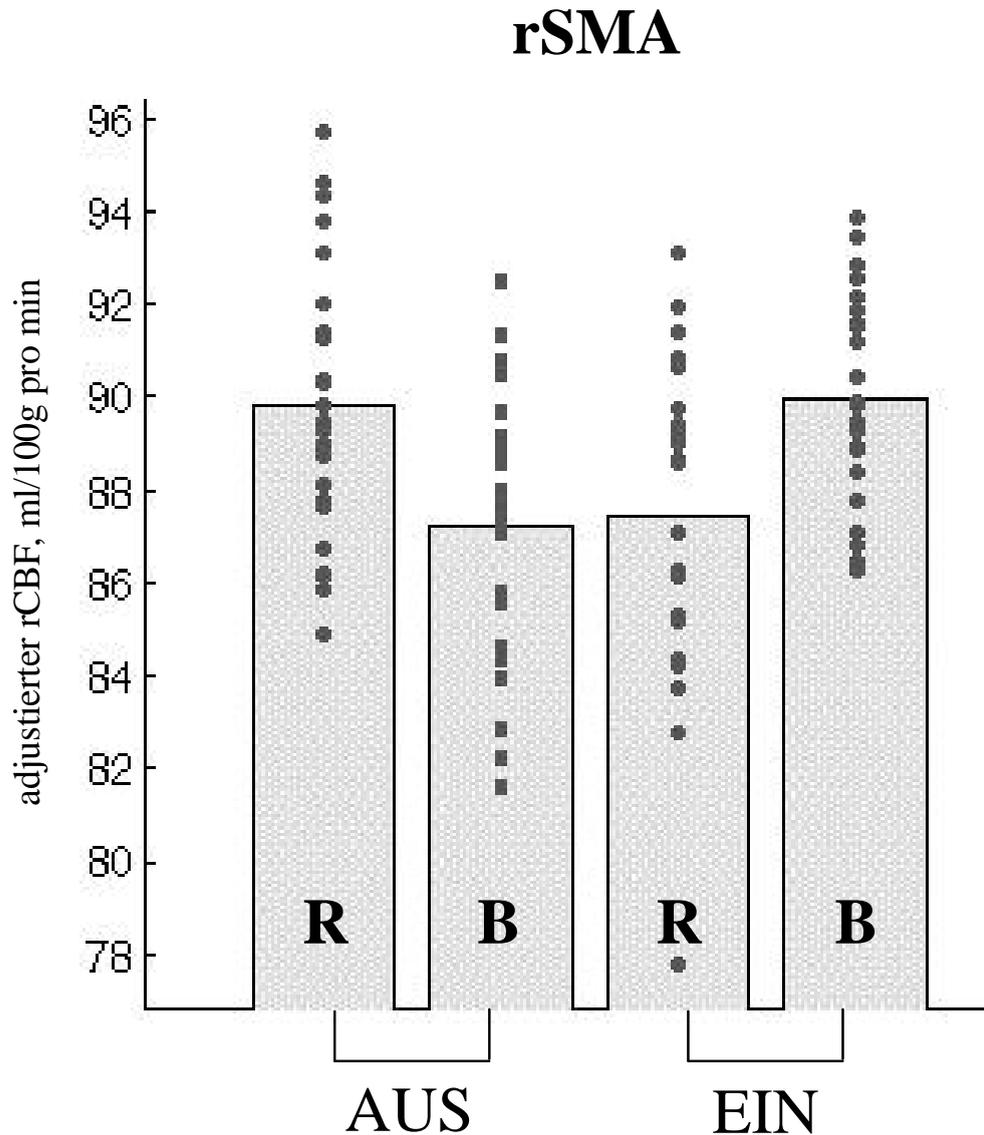


Abb. 10: Graphische Darstellung der Veränderungen des rCBF im Bereich der höchsten Aktivierungszunahme in der rostralen supplementär motorischen Area ipsilateral zur Stimulationselektrode (Koordinaten -28, 6, 54) während Ruhebedingungen und Joystick-Bewegungen jeweils ohne und mit STN-Stimulation.

Abkürzungen: *rCBF* = regionaler zerebraler Blutfluß; *rSMA* = rostrale supplementär motorische Area; *R* = Ruhebedingung; *B* = frei gewählte Joystick-Bewegungen; *Aus* = ohne STN-Stimulation; *Ein* = mit STN-Stimulation

4.3 Effekte der STN-Stimulation auf den rCBF bei Ruhebedingungen

Während Ruhebedingungen führte die STN-Stimulation zu einem ipsilateralen Anstieg der Aktivierung im ventralen Thalamus und GPi entsprechend der Koordinaten im Talarach-Atlas. Die Region bildet einen Cluster mit 133 Voxels und zwei Aktivierungsfoki. Diese korrespondieren mit dem ventrolateralen Thalamus und dem GP. Ebenso kam es in einem kleinen Fokus zu einem Anstieg des rCBF im ipsilateralen parietalen und parieto-occipitalen Kortex, wie auch im kontralateralen dorsolateral präfrontalen Kortex (siehe Tabelle 8).

Unter Ruhebedingungen fand sich ein Gebiet mit 620 Voxels und STN-Stimulation assoziierten rCBF Abfall im ipsilateralen primär motorischen Kortex (siehe Tabelle 9 und Abbildungen 11.1, 11.2, 12.1, 12.2, und 13). Ferner gab es einen kleinen Fokus mit einer Reduktion im anterioren zingulären Kortex mit 23 Voxels.

Tabelle 8: Regionen mit Veränderungen des rCBF im Ruhezustand mit STN-Stimulation: Zunahme

aktivierte Region	Talairach Koordinaten des maximalen Aktivitätsunterschieds	Z-Score des maximalen Aktivitäts- unterschieds	Anzahl der Voxel pro Cluster	Signifikanz- niveau P
Zunahme der Aktivierung bei Ruhekondition mit Stimulation				
GP/ ventraler anteriore Thalamus ipsilateral zur Stimulations- elektrode	-18, -10, 6 -18, -20, 4	3.9 3.1	133	<0.001
mesial parieto- okzipital	-14, -80, 38	3.9	39	<0.001
lateral parieto- okzipital ipsilateral zur Stimulations- elektrode	-36, -70, 2 -28, -72, 8 -46, -68, -4	3.53 3.50 3.47	108	<0.001
A10/ A9	28, 60, 20	3.6	22	<0.001

Tabelle 9: Regionen mit Veränderungen des rCBF im Ruhezustand mit STN-Stimulation: Abnahme

aktivierte Region	Talairach Koordinaten des maximalen Aktivitätsunterschieds	Z-Score des maximalen Aktivitäts- unterschieds	Anzahl der Voxel pro Cluster	Signifikanz- niveau P
Abnahme der Aktivierung bei Ruhekondition mit Stimulation				
primär motorischer Kortex ipsilateral zur Stimulations- elektrode	-18, -28, 68 -36, -28, 64 -28, -20, 64	4.0 3.9 3.6	620	<0.001
anteriores Zingulum (A32)	-6, 28, 26	3.4	23	<0.001

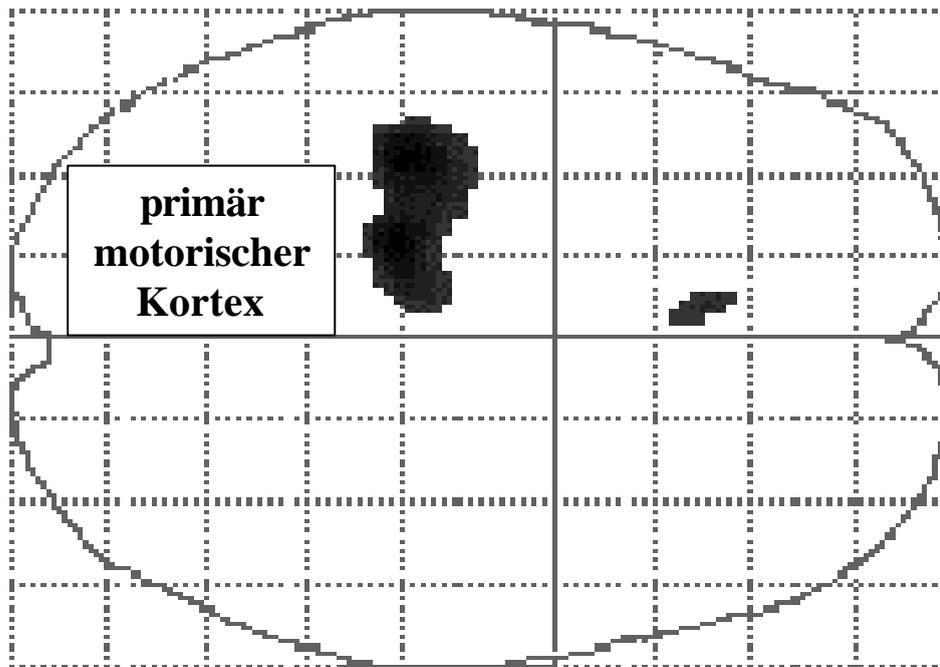
transversal

Abb.11.1: Projektion eines statistisch parametrischen Bildes (SPM), das die Abnahme des rCBF bei den Patienten während Ruhecondition und STN-Stimulation zeigt. Das Ergebnis ist in der transversalen Projektion dargestellt, entsprechend dem stereotaktischen Atlas von *Talairach und Tournoux* (weitere Projektionen in Abb.11.2, Abb.12.1 und Abb.12.2). Die schwarzen Regionen zeigen Voxels mit signifikanter Abnahme der Aktivierung während STN-Stimulation (ipsilateral zur Stimulation) bei einem Signifikanzniveau von $p < 0.001$. Die Regionen ohne signifikanten Unterschied sind weiß. Jeder Voxel in dem stereotaktischen Hirnraum ist nach der Blickrichtung der transversalen Projektion angeordnet.

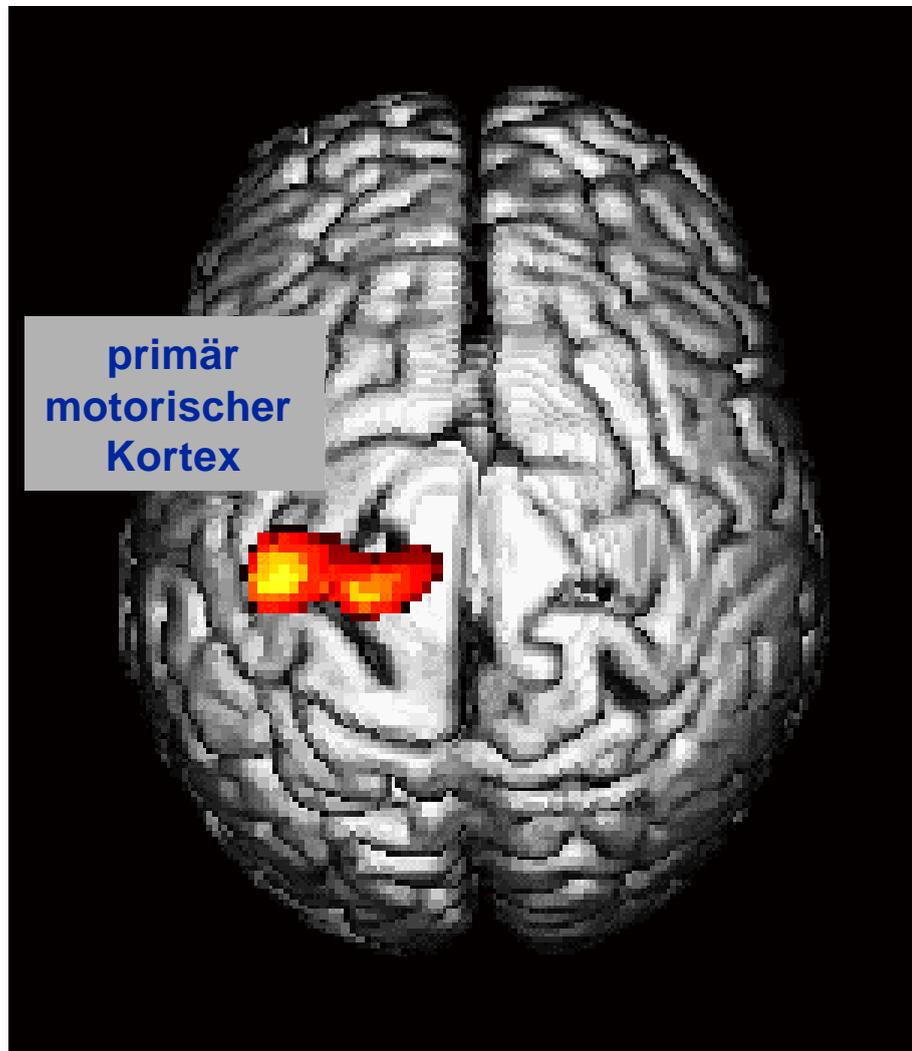
transversal

Abb. 11.2: PET-Aktivierungsbild in der transversalen Projektion, das die rCBF Abnahme während der STN-Stimulation und Ruhebedingung zeigt. Die roten bis maximal gelben Regionen zeigen die Voxels mit signifikanter Abnahme der Aktivierung während STN-Stimulation und Ruhe bei einem Signifikanzniveau von $p < 0.001$. Die Regionen ohne signifikanten Unterschied stellen sich grau dar. Es zeigt sich bei den Patienten eine Abnahme des rCBF im primär motorischen Kortex (ipsilateral zur Stimulation).

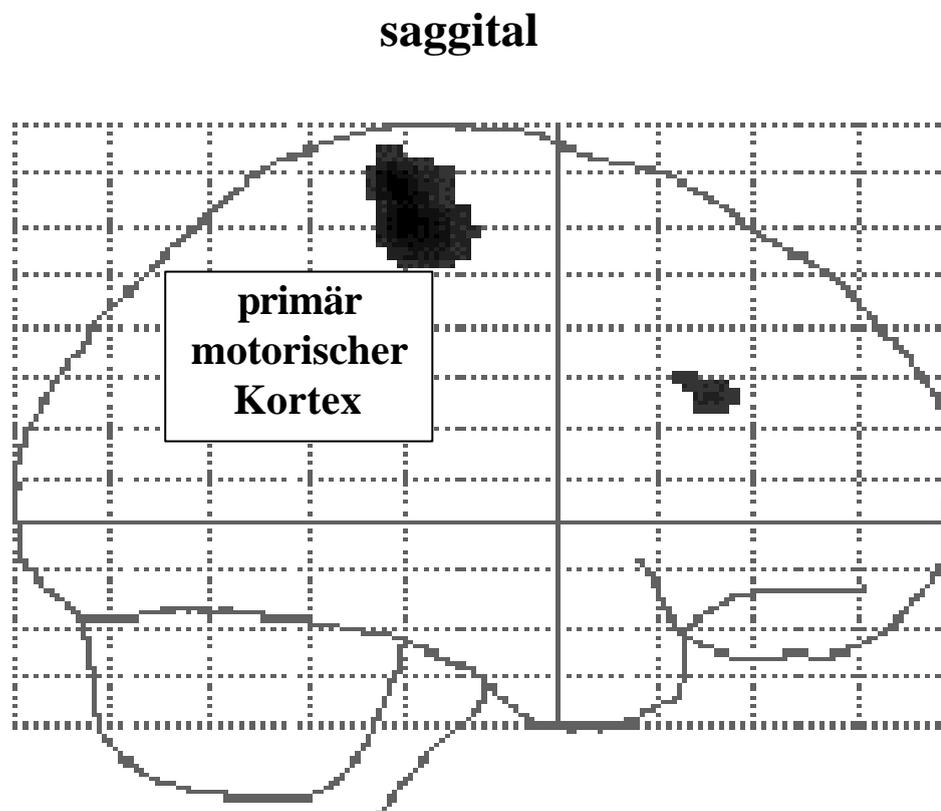


Abb.12.1: Projektion eines statistisch parametrischen Bildes (SPM), das die Abnahme des rCBF bei den Patienten während Ruhecondition und STN-Stimulation zeigt. Das Ergebnis ist in der sagittalen Projektion dargestellt, entsprechend dem stereotaktischen Atlas von *Talairach und Tournoux*. Die schwarzen Regionen zeigen Voxels mit signifikanter Abnahme der Aktivierung während STN-Stimulation (ipsilateral zur Stimulation) bei einem Signifikanzniveau von $p < 0.001$. Die Regionen ohne signifikanten Unterschied sind weiß. Jeder Voxel in dem stereotaktischen Hirnraum ist nach der Blickrichtung der sagittalen Projektion angeordnet.

saggital

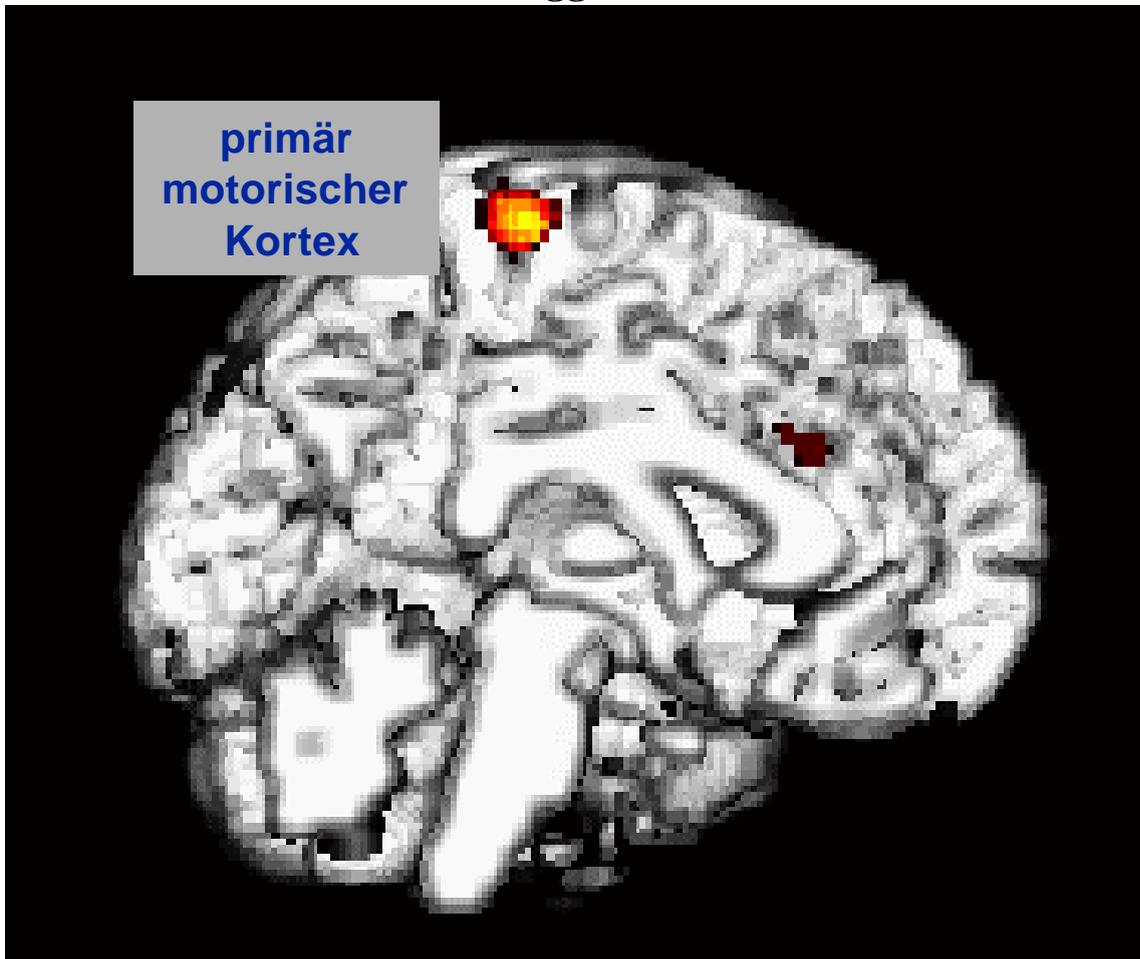


Abb. 12.2: PET-Aktivierungsbild in der sagittalen Projektion, das die Abnahme des rCBF während der STN-Stimulation und Ruhekondition zeigt. Die roten bis maximal gelben Regionen zeigen die Voxels mit signifikanter Abnahme der Aktivierung während STN-Stimulation und Ruhe bei einem Signifikanzniveau von $p < 0.001$. Die Regionen ohne signifikanten Unterschied stellen sich grau dar. Es zeigt sich bei den Patienten eine Abnahme des rCBF im primär motorischen Kortex (ipsilateral zur Stimulation).

primär motorischer Kortex

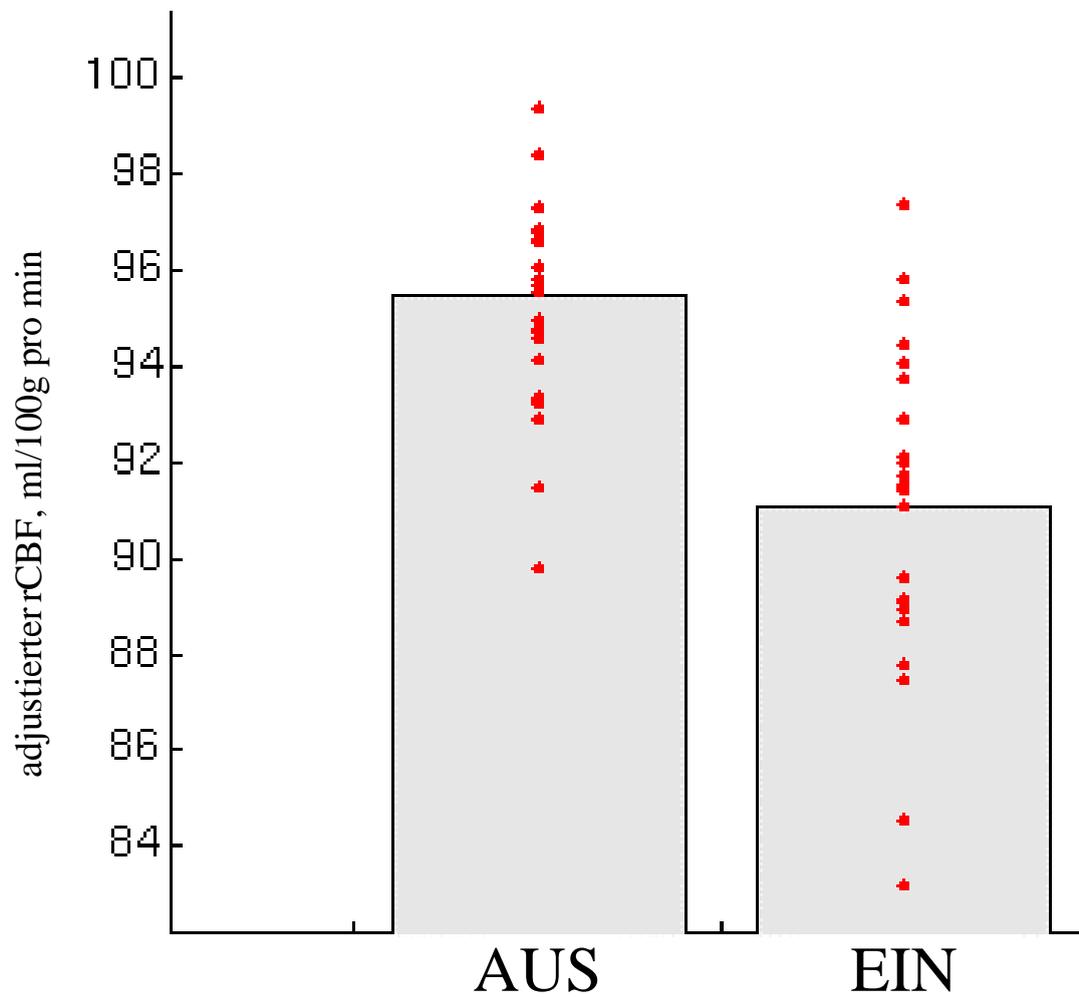


Abb. 13: Graphische Darstellung der Abnahme des rCBF im primär motorischen Kortex ipsilateral zur Stimulationselektrode (Koordinaten $-36, -28, 64$) mit und ohne STN-Stimulation.

Abkürzungen: *Aus* = ohne STN-Stimulation; *Ein* = mit STN-Stimulation

5. Diskussion

In dieser Arbeit sind zwei Ergebnisse der STN-Stimulation bei MP hervorzuheben:

1. Wie erwartet, zeigen während STN-Stimulation die rostralen prämotorischen Gebiete (laterale Area 6 und rostrale SMA) und auf einem niedrigeren Signifikanzniveau der dorsal präfrontale Kortex eine erhöhte bewegungsassoziierte Aktivierung, die mit einer Verbesserung der Akinese verbunden ist.
2. Nicht erwartet war die Beobachtung, daß STN-Stimulation während Ruhe ipsilateral einen rCBF Abfall im primär motorischen Kortex induziert.

Zur Diskussion der Resultate wird auf den physiologischen Hintergrund für die funktionelle Neurochirurgie zur der Behandlung der Akinese bei MP sowie auf die Abb. 1 und 2 zu den basalganglien-thalamokortikalen Verbindungen im Abschnitt 2 verwiesen.

5.1 STN-Stimulation induzierte bewegungsabhängige rCBF Veränderungen

Die stimulationsabhängige Aktivierung von rostraler SMA und ipsilateralere prämotorischen Kortex während Willkürbewegungen parallel zur Besserung der Akinese bestätigt die Hypothese (siehe Abschnitt 2), daß STN-Stimulation die Aktivität dieser frontalen Rindengebiete positiv moduliert, möglicherweise durch eine Reduktion der bei MP vorliegenden hyperaktiven exzitatorischen Projektionen des STN auf inhibitorische pallido-thalamische Verbindungen. PET-Studien untermauerten die Annahme, daß die SMA, v.a. der rostrale Bereich

(präSMA), der zentralen Kontrolle von intern erzeugten sequentiellen Bewegungen dient (*Boecker et al., 1998, S. 1070*). Die SMA ist bei MP funktionell hypoaktiv, aber ihre Funktion kann durch eine Reihe von pharmakologischen und stereotaktischen Interventionen wieder aktiviert werden: eine Reihe von PET-Aktivierungsstudien hatten zum Ergebnis, daß nach der Gabe von dopaminergen Wirkstoffen (*Rascol et al., 1992, S. 144; Brooks et al., 1993, S. 267; Rascol et al., 1994, S. 567*), Transplantation von embryonalem Gewebe (*Ceballos-Baumann et al., 1996, S. A458*) und nach Pallidotomie (*Ceballos-Baumann et al., 1994, S. 814; Grafton et al., 1995, S. 776; Samuel et al., 1997, S. 963*) die Aktivität der SMA wieder zunimmt. Diese Studie unterstreicht, daß eine Fazilitierung der SMA-Aktivität (v.a. rostral) ebenfalls ein Hauptmerkmal der STN-Stimulation ist und bestätigt die zentrale Rolle des STN-Kerns beim motorischen Defizit des MP.

Die Resultate dieser Arbeit stimmen überein mit dem Muster den bewegungsassoziierten Veränderungen des rCBF bei STN-Stimulation die *Limousin et al. (1997, S. A249)* beschrieben hat. In beiden Studien konzentrierte sich eine bewegungsabhängige Aktivierung um die SMA, wenn auch in der vorliegenden Arbeit die Hauptveränderung im mesial frontalen Kortex mehr rostral (präSMA) lag. Im Gegensatz zu *Limousin et al. (1997, S. A249)* und im Einklang mit den Untersuchungsergebnissen nach Pallidotomie von *Ceballos-Baumann et al. (1994, S. 814)* und *Grafton et al. (1995, S. 776)* fand sich zusätzlich eine verstärkte Aktivierung des lateral prämotorischen Kortex ipsilateral zur Stimulation. Unterschiede im Patientengut, Stimulationsparametern und geringfügige Variationen im Zielpunkt innerhalb des STN können die Abweichungen im frontalen Muster der bewegungsverbundenen rCBF Veränderungen erklären. Die Patienten in der vorliegenden Arbeit waren weniger stark von MP betroffen als in dem Kollektiv aus der Arbeit von *Limousin et al. (1997, S. A249)*.

Sind die Ergebnisse vergleichbar zur GPi-Stimulation? Eine FDG-PET-Studie über das Kovarianzmuster des Glukoseruhe-Metabolismus bei MP Patienten zeigte nach Pallidotomie im ipsilateralen dorsal präfrontalen Kortex, primär motorischen Kortex und lateralen prämotorischen Kortex einen gesteigerten Glukose-Metabolismus bei Abnahmen im Thalamus und Ncl. lentiformis (Eidelberg *et al.*, 1996, S. 450). In dieser Studie wurde kein relativer Anstieg im Ruhemetabolismus der SMA während Stimulation entdeckt. Bei einer rCBF PET-Studie über GPi-Stimulationseffekte zeigte sich jedoch ein Anstieg des rCBF in der rostralen SMA verglichen mit der Grundsituation ohne Stimulation (Davis *et al.*, 1997, S. 671). Davis *et al.* forderten ihre Patienten mit GPi-Stimulatoren auf, während allen Scans leise zu zählen und deshalb wäre ein direkter Vergleich des prämotorischen rCBF Anstiegs mit der Ruhekondition der vorgelegten Arbeit nicht adäquat. Im Gegensatz zu den gerade erwähnten Untersuchungen erlaubte das hier angewendete Aktivierungsparadigma, aufgabenspezifische Veränderungen im motorischen System zu untersuchen. Während STN-Stimulation fand sich eine bewegungsverbundene verstärkte Aktivierung im prämotorischen Kortex ohne einen rCBF Anstieg im Referenzzustand, d.h. Ruhekondition. Das könnte bedeuten, daß STN im Gegensatz zur GPi-Stimulation spezifischer in die bewegungsabhängige Fazilitierung im basalganglien-thalamokortikalen Regelkreis eingreift.

Es fand sich überdies eine verminderte Aktivierung in der kaudalen SMA und im primär motorischen Kortex zusammen mit einer vermehrten Aktivierung im prämotorischen und präfrontalen Kortex. Interessanterweise wurde dieses Muster von Überaktivität in frontalen Assoziationsgebieten und Unteraktivität im motorisch exekutiven Kortex (hauptsächlich kaudale SMA) schon bei idiopathischer Dystonie beschrieben (Ceballos-Baumann *et al.*, 1995, S. 363). Parallelen zwischen idiopathischer Dystonie und STN-Stimulation bei MP

Patienten treten auch klinisch auf: STN-Stimulation kann eine Dystonie induzieren (*Limousin et al., 1996, S. 231*) und Bradykinese wird bei idiopathischer Dystonie beobachtet.

5.2 STN-Stimulation induzierte rCBF Veränderungen bei Ruhebedingungen: Zunahme

Bei dem kategorischen Vergleich der Zustände Stimulation “Ein” gegen “Aus” (in Ruhe) fand sich auf der Seite der stimulierten Elektroden eine Region mit rCBF Zunahme mit einem Focus sowohl im GP als auch im ventralen Thalamus. Bei der Interpretation sollte die begrenzte räumliche Auflösung in den gemittelten Gruppendaten bedacht werden, v.a. in Anbetracht der funktionellen Unterschiede und der engen Nachbarschaft in dieser dicht verschalteten Region von Thalamus und Basalganglien. Nach dem derzeitigen Modell (*Alexander und Crutcher, 1990, S. 266*) würde man einen reduzierten thalamischen rCBF während funktioneller Inaktivität des STN erwarten, da die inhibitorische synaptische Aktivität im ventralen Thalamus vom GPi abnehmen sollte, wenn STN-Stimulation die hyperaktive STN-GPi exzitatorische Projektion hemmt. So ein Ergebnis wäre allerdings nur dann plausibel, wenn STN-Stimulation einfach dadurch wirkt, daß Neurone im STN durch einen depolarisierenden Block inaktiviert werden. STN-Stimulation könnte allerdings auch so funktionieren, daß das neuronale Netzwerk durch direkte Stimulation des Systems, Desynchronisation, Rekrutierung von inhibitorischem Input oder andere Mechanismen blockiert wird (*Benabid et al., 1996, S. 203; Grafton und DeLong, 1997, S. 602*). Das wäre möglicherweise mit einer erhöhten synaptischer Aktivität im GP vereinbar. Es ist ebenso möglich, daß die Stimulation Einfluß auf

benachbarte Strukturen zum STN hat, beachtet man die Wahrscheinlichkeit einer Ausbreitung des Stromes und der kleinen Struktur des STN in Relation zu den Stimulationselektroden. Dieser könnte wiederum den Anstieg des thalamischen rCBF erklären. Eine orthodrome Aktivierung über den Fasciculus thalamicus oder die Ansa lenticularis oder über eine direkte Projektion vom STN zum Thalamus ist eine andere Erklärungsmöglichkeit für einen Anstieg der synaptischen Aktivität im Thalamus (*Flaherty und Graybiel, 1994, S. 3*). Der beobachtete rCBF-Anstieg in der Pallidum-Region könnte mit einer anterodromen Stimulation zwischen dem externen und internen Pallidum inhibieren wie *Limousin et al. (1995, S. 91)* vorgeschlagen hat.

5.3 STN-Stimulation induzierte rCBF Veränderungen bei Ruhebedingungen: Abnahme

Bei STN-Stimulation und Ruhecondition fand sich eine Abnahme des rCBF im primär motorischen Kortex während sich die Akinese verbesserte. Eine mögliche Begründung ist, daß die starke direkte exzitatorische Projektion vom zerebralen Kortex zum STN zu einem Anstieg der neuronalen Aktivität im STN nach Dopaminverlust beitragen könnte (*Parent und Hazrat, 1995, S. 128; Chesselet und Delfs, 1996, S. 417*). Daraus ergibt sich, daß der verminderte rCBF im primär motorischen Kortex die kortikale Konsequenz der funktionellen Inaktivität des STN auf das förderliche System der motorischen Kortex-Efferenzen zum STN repräsentieren könnte. Eine andere Erklärung wäre eine verminderte afferente Aktivität im motorischen Kortex aus den prämotorischen Gebieten. Leider erlaubt die Veränderung des rCBF nicht, zwischen afferenter, lokaler exzitatorischer oder inhibitorischer synaptischer Aktivität zu differenzieren. Allerdings könnten ein

hyperaktiver motorischer Kortex bei MP-Akinese im PET mit der postulierten mangelhaften kortiko-kortikalen Inhibition der Erregbarkeit des motorischen Kortex übereinstimmen, die bei transkranieller magnetischer Stimulation beschrieben wurde (*Ridding et al., 1995, S. 181*). Analog zur abnehmenden Aktivität im motorischen Kortex durch die STN-Stimulation führt die Linderung der Akinese mit Dopa zu einer relativen Normalisierung der defekten kortiko-kortikalen Inhibition (*Ridding et al., 1995, S. 181*). Im Gegensatz zur Abnahme der Aktivität im motorischen Kortex bei Ruhekondition mit Stimulation fand sich im Vergleich bei Bewegung und verbesserten Akinese ein aufgabenspezifischen Aktivitätsanstieg in entsprechenden motorischen Gebieten.

Alternativ könnte die abnehmende Aktivität des motorischen Kortex während Ruhebedingungen nur die Abnahme der propriozeptiven Eingangsinformationen der stimulationsinduzierten Abnahme der Rigidität und der Off-Dystonie repräsentieren. Allerdings war die Off-Dystonie bei den Patienten in dieser Arbeit gering und änderte sich auch nicht akut nachdem der Stimulator angestellt wurde. Das gleiche trifft für die Rigidität zu. Außerdem spricht die Variabilität zwischen den Individuen gegen ein Zusammenhang zwischen diesen Anzeichen und dem robusten rCBF Veränderungen, die im motorischen Kortex ipsilateral zur Stimulation beobachtet wurden.

6. Zusammenfassung

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) stellt eine einzigartige Methode dar, Grundlagen der tiefen Hirnstimulation bei Patienten mit implantierten Impulsgebern in vivo zu untersuchen. Der regionale zerebrale Blutfluß (rCBF) als Index für synaptische Aktivität kann wiederholt während definierten experimentellen Zuständen des Gehirns unter unterschiedlichen Stimulationsparametern in einer einzigen PET-Untersuchung gemessen werden.

In der vorliegenden Arbeit sollte die Hypothese überprüft werden, ob es bei Morbus Parkinson (MP) Patienten während Stimulation des Nucleus subthalamicus (STN) zu einem bewegungsabhängigen Anstieg der Aktivität des motorisch assoziierten Kortex kommt, der mit einer Verbesserung der Akinese verbunden ist. Grundlage für diese Hypothese ist das Modell der basalganglien-thalamokortikalen Regelkreise und die Annahme, daß eine Hochfrequenzstimulation zur funktionellen Ausschaltung des stimulierten Kerns führt. Durch Intervention am pathologisch hyperaktiven STN, ebenso wie bei Eingriffen am Globus pallidus internus (GPi), sollte die sekundäre Überaktivität des GPi reduziert werden, indem die hyperaktiven exzitatorischen STN-Projektionen vermindert werden, die die inhibitorische GPi Überaktivität gegenüber dem Thalamus verstärken. Also sollte eine Reduktion der STN Überaktivität den inhibitorischen GPi Einfluß auf den ventralen Thalamus vermindern, um dann wieder die thalamische Bahnung prämotorischer und präfrontaler kortikaler Aktivität zu erleichtern.

Es wurden neun Patienten mit medikamentös nicht mehr befriedigend einstellbarem MP untersucht. Bei acht MP Patienten konnten alle 12 sequentiellen $H_2^{15}O$ PET rCBF Scans durchgeführt werden. Der Stimulator

wurde kontralateral zur Seite mit den initialen Symptomen im Verlauf der Erkrankung an- und abgestellt. Der rCBF wurde in den vier unterschiedlichen experimentellen Zustände (A, B, C, D) jeweils dreimal gemessen. Die vier experimentellen Zustände waren:

- A: Ruhezustand mit ausgeschaltetem STN-Stimulator. Der Stimulator wurde 10 Minuten vor Beginn der Scans ausgeschaltet und so belassen für Scan B.
- B: Auditorisch getriggerte Joystick-Bewegungen in freigewählten Richtungen mit ausgeschaltetem STN-Stimulator.
- C: Ruhezustand mit eingeschaltetem STN-Stimulator. Der Stimulator wurde 10 Minuten vor dem Scan eingeschaltet und so belassen für Scan D.
- D: Joystick-Bewegungen mit eingeschaltetem STN-Stimulator, ansonsten wie B.

Es wurden während der PET-Datenakquisitionszeit parallel die Reaktions- und Bewegungszeit sowie die Fehlerquote der Joystick-Bewegungen bestimmt. Bei effektiver Stimulation zeigten alle acht Patienten eine statistisch relevante Verbesserung der Reaktions- und Bewegungszeit. Bei den durchgeführten PET-Untersuchungen wurde mit einer Siemens-CTI-951R-31-PET Kamera (Siemens-CTI, Knoxville, TN) im 3D-Modus und einem axialen Gesichtsfeld von 10,5 cm gearbeitet. Als Blutflußtracer wurde $H_2^{15}O$ benutzt. Die Datenaufbereitung und Auswertung erfolgte mit komplexen, rechneraufwendigen Verfahren, die im wesentlichen etabliert sind (*Bartenstein et al., 1997, S. 1553; Ceballos-Baumann und Brooks, 1997, S. 127; Ceballos-Baumann et al., 1997, S. 571; Boecker et al., 1999, S. 1651*).

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, daß die elektrische Stimulation des STN funktionell parallel zur Besserung der Akinese mit einer

bewegungsabhängigen Zunahme der Aktivierung im mesialen und lateralen prämotorischen Kortex einhergeht. Dies wäre vereinbar mit einer für Parkinson Patienten therapeutisch günstigen Disinhibition thalamokortikaler Projektionen zu prämotorischen Feldern. Darüber hinaus wurde eine bewegungsunabhängige, durch die STN–Stimulation induzierte Aktivitätszunahme im ventralen Thalamus und im Pallidum sowie eine Abnahme im primär motorischen Kortex beobachtet. Die Aktivitätsabnahme im primär motorischen Cortex ist mit einer STN-stimulationsabhängigen relativen Normalisierung einer defekten kortikalen Exzitabilität vereinbar.

7. Literaturverzeichnis

Alesch F, Pinter MM, Hetscher RJ, Fertl L, Benabid AL, Koos WT. Stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus in tremor dominated Parkinson's disease and essential tremor. *Acta Neurochir Wien* 1995; 136: 75-81

Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 1990; 13: 266-271

Aziz TZ, Peggs D, Sambrook MA, Crossman AR. Lesions of the subthalamic nucleus for alleviation of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced parkinsonism in the primates. *Mov Disord* 1991; 6: 288-292

Aziz TZ, Peggs D, Agrawal E, Sambrook MA, Crossman AR. Subthalamic nucleotomy alleviates parkinsonism in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-exposed primates. *Br J Neurosurg* 1992; 6: 575-582

Baron MS, Vitek JL, Bakay RA, Green J, Kaneoke Y, Hashimoto T, Turner RS, Woodard JL, Cole SA, McDonald WM, DeLong MR. Treatment of advanced Parkinson's disease by posterior GPi pallidotomy: 1-year results of a pilot study. *Ann Neurol* 1996; 40: 355-366

Bartenstein P, Weindl A, Spiegel S, Boecker H, Wenzel R, Ceballos-Baumann AO, Minoshima S, Conrad B. Central motor processing in Huntington's disease. A PET study. *Brain* 1997; 120: 1553-1567

Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, Perret JE, de Rougemont J. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 1991; 337: 403-406

Benabid AL, Pollak P, Gao D, Hoffmann D, Limousin P, Gay E, Payen I, Benazzouz A. Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *J Neurosurg* 1996; 84: 203-214

Benazzouz A, Gross C, Feger J, Boraud T, Bioulac B. Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP-treated monkeys. *Eur J Neurosci* 1993; 5: 382-389

Bergmann H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 1990; 249: 1436-1437

Boecker H, Dagher A, Ceballos-Baumann AO, Passingham RE, Samuel M, Friston KJ, Poline J, Dettmers C, Conrad B, Brooks DJ. Role of rostral supplementary motor area and the basal ganglia in motor sequence control: investigations with H₂¹⁵O PET. *J Neurophysiol* 1998; 79: 1070-1080

Boecker H, Ceballos-Baumann AO, Bartenstein P, Weindl A, Siebner HR, Fassbender T, Munz F, Schwaiger M, Conrad B. Sensory processing in Parkinson's and Huntington's disease: investigations with 3D H₂¹⁵O PET. *Brain* 1999; 122: 1651-1665

Bredt DS. Endogenous nitric oxide synthesis: biological functions and pathophysiology. *Free Radic Res* 1999; 31: 577-596

Brooks DJ, Jenkins IH, Passingham RE. Positron emission tomography studies on regional cerebral control of voluntary movement. In: „Role of the Cerebellum and Basal Ganglia in Voluntary Movement“, Mano N, Hamada I, DeLong MR, (eds), Excerpta Medica, Amsterdam-London-New York-Tokyo, 1993: 267-274

Ceballos-Baumann AO, Obeso JA, Vitek JL, DeLong MR, Bakay R, Linazasoro G, Brooks DJ. Restoration of thalamocortical activity after posteroventral pallidotomy in Parkinson's disease. *Lancet* 1994; 344: 814

Ceballos-Baumann AO, Passingham RE, Warner T, Playford ED, Marsden CD, Brooks DJ. Overactive prefrontal and underactive motor cortical areas in idiopathic dystonia. *Ann Neurol* 1995; 37: 363-372

Ceballos-Baumann AO, Jenkins HI, Morrish PR, Odin P, Lindvall O, Brooks DJ. Increase of movement related activity after foetal mesencephalic grafting in Parkinson's disease. *Neurology* 1996; 46 (suppl 2): A458

Ceballos-Baumann AO, Brooks DJ. Basal ganglia function and dysfunction revealed by PET activation studies. *Adv Neurol* 1997; 74: 127-139

Ceballos-Baumann AO, Sheean G, Passingham RE, Marsden CD, Brooks DJ. Botulinum toxin does not reverse the cortical dysfunction associated with writer's cramp. A PET study. *Brain* 1997; 120: 571-582

Ceballos-Baumann AO. Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS). In: „Klinische Neurologie“, Berlitz P (Hrsg), Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1999: 863-883

Chesselet MF, Delfs JM. Basal ganglia and movement disorders: an update. Trends Neurosci 1996; 19: 417-422

Cohen G. The pathobiology of Parkinson's disease: biochemical aspects of dopamine neuron senescence. J Neural Transm 1983; 19 (suppl): 89-103

Colebatch JG, Deiber MP, Passingham RE, Friston KJ, Frackowiak RSJ. Regional cerebral blood flow during voluntary arm and hand movements in human subjects. J Neurophysiol 1991; 65: 1392-1401

Conrad B. Pathophysiologie der Bewegungsstörungen. In: „Bewegungsstörungen in der Neurologie“, Conrad B, Ceballos-Baumann AO (Hrsg), Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1996: 11-15

Davis DK, Taub E, Houle S, Lang AE, Dostrovsky JO, Tasker RR, Lozano AM. Globus pallidus stimulation activates the cortical motor system during alleviation of parkinsonian symptoms. Nat Med 1997; 3: 671-674

Defrise M, Townsend DW, Bailey D, Geissbuhler A, Michel C, Jones T. A normalization technique for 3D PET data. Phys Med Biol 1991; 36: 939-952

Deiber MP, Passingham RE, Colebatch JG, Friston KJ, Nixon PD, Frackowiak RSJ. Cortical areas and the selection of movement: a study with positron emission tomography. Exp Brain Res 1991; 84: 393-402

DeLong MR, Crutcher MD, Georgopoulos AP. Primate globus pallidus and subthalamic nucleus: functional organization. J Neurophysiol 1985; 53: 530-543

DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. Trends Neurosci 1990; 13: 281-285

Denson MA, Wszolek ZK. Familiar parkinsonism: our experience and review. Parkinsonism Relat Disord 1995; 1: 35-46

Dettmers C, Fink GR, Lemon RN, Stephan KM, Passingham RE, Silbersweig D, Holmes A, Ridding MC, Brooks DJ, Frackowiak RSJ. Relation between cerebral activity and force in the motor areas of the human brain. J Neuropsychiol 1995; 74: 802-815

Eidelberg D, Moeller JR, Ishikawa T, Dhawan V, Spetsieris P, Silberzweig D, Stern E, Woods RP, Fazzini E, Dogali M, Beric A. Regional metabolic correlates of surgical outcome following unilateral pallidotomy for Parkinson's disease. Ann Neurol 1996; 39: 450-459

Feldmann RG, Ratner MH. The pathogenesis of neurodegenerative disease: neurotoxic mechanisms of action and genetics. Curr Opin Neurol 1999; 12: 725-731

Flaherty AW, Graybiel AM. Anatomy of the basal ganglia. In: „Movement Disorders III“, Marsden CD, Fahn S (eds), Butterworths, London, 1994: 3-27

Fox PT, Mintun MA, Raichle ME, Herscovitch P. A nondestructive approach to quantitative functional brain mapping with H₂¹⁵O and positron emission tomography. J Cereb Blood Flow Metab 1984; 4: 329-333

Friston KJ, Passingham RE, Nutt JG, Heather JD, Sawle GV, Frackowiak RSJ. Localisation in PET images: direct fitting of the intercommissural (AC-PC) line. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989; 9: 690-695

Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Dolan RJ, Lammertsma AA, Frackowiak RSJ. The relationship between global and local changes in PET scans. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990; 10: 458-466

Friston KJ, Frackowiak RSJ. Imaging functional anatomy. In: „Brain work and mental activity”, Lassen NA, Ingvar DH, Raichle ME, Friberg L (eds), Munksgaard, Copenhagen, 1991: 267-277

Friston KJ, Worsely KJ, Frackowiak RSJ, Mazziotta JC, Evans AC. Assessing the significance of focal activations using their spatial extent. *Hum Brain Mapping* 1994; 1: 214-220

Friston KJ, Ashburner J, Frith CD, Poline JB, Heather JD, Frackowiak RSJ. Spatial registration and normalization of images. *Hum Brain Mapping* 1995; 2: 165-189

Friston KJ. Analysis of brain images: principles and overview. In: „Human brain function”, Frackowiak RSJ, Frith CD, Dolan RJ, Mazziotta JC (eds), Academic Press, San Diego, 1997: 22-41

Frith CD, Done DJ. Stereotyped responding by schizophrenic patients on a two-choice guessing task. *Psychol Med* 1983; 13: 779-786

Gasser T, Müller-Myhsok B, Wszolek ZK, Oehlmann R, Calne DB, Bonifati V, Bereznai B, Fabrizio E, Vieregge P, Horstmann RD. A susceptibility locus for Parkinson's disease maps to chromosome 2p13. *Nat Genet* 1998; 18: 262-265

Gerlach M, Riederer P. Animal models of Parkinson's disease: an empirical comparison with the phenomenology of the disease in man. *J Neural Transm* 1996; 103: 987-1041

Gibb WRG, Lees AJ. Anatomy, pigmentation, ventral and dorsal subpopulation of the substantia nigra and differential cell death in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1991; 54: 388-396

Grafton ST, Waters C, Sutton J, Lew MF, Couldwell W. Pallidotomy increases activity of motor association cortex in Parkinson's disease: a positron emission tomographic study. *Ann Neurol* 1995; 37: 776-783

Grafton ST, DeLong MR. Tracing the brain's circuitry with functional imaging. *Nat Med* 1997; 3: 602-603

Guridi J, Luquin MR, Herrero MT, Obeso JA. The subthalamic nucleus: a possible target for stereotaxic surgery in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1993; 8: 421-429

Guridi J, Herrero MT, Luquin MR, Guillen J, Ruberg M, Laguna J, Vila M, Javoy-Agud F, Agud Y, Hirsch E, Obeso JA. Subthalamotomy in parkinsonian monkeys. Behavioural and biochemical analysis. *Brain* 1996; 119: 1717-1727

Hallet M. Physiology of basal ganglia disorders: an overview. *Can J Neurol Sci* 1993; 20: 177-183

Hounsfield GN. Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system. *Br J Radiol* 1973; 46: 1016-1022

Hubble JP, Busenbark KL, Wilkinson S, Penn RD, Lyons K, Koller WC. Deep brain stimulation for essential tremor. *Neurol* 1996; 46 (suppl2): 1150-1153

Jenkins H, Fernandez W, Playford ED, Lees AJ, Frackowiak RSJ, Passingham RE, Brooks DJ. Impaired activation of the supplementary motor area in Parkinson's disease is reversed when akinesia is treated with apomorphine. *Ann Neurol* 1992; 32: 749-757

Jenkins HJ, Passingham RE, Frackowiak RSJ, Brooks DJ. The effect of movement rate on cerebral activation: a study with positron emission tomography. *Mov Disord* 1994; 9 (suppl 1): P486

Jenner P, Olanow C. Oxidative stress and pathogenesis of Parkinson's disease. *Neurology* 1996; 47 (suppl 3): 161-170

Kadekaro M, Crane AM, Sokoloff L. Differential effects of electrical stimulation of sciatic nerve on metabolic activity in spinal cord and dorsal root ganglion in the rat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985; 82: 6010-6013

Kawashima R, Yamada K, Kinomura S, Yamaguchi T, Matsui H, Yoshioka S, Fukuda H. Regional cerebral blood flow changes of cortical motor areas and

prefrontal areas in humans related to ipsilateral and contralateral hand movement. Brain Res 1993; 623: 33-40

Krack P, Pollak P, Limousin P, Benazzouz A, Benabid AL. Stimulation of subthalamic nucleus alleviates tremor in Parkinson's disease. Lancet 1997; 350: 1675

Krack P, Pollak P, Limousin P, Hoffmann D, Xie J, Benazzouz A, Benabid AL. Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease. Brain 1998; 121: 451-457

Krauss JK, Grossmann RG. Historical review of pallidal surgery for treatment of parkinsonism and other movement disorders. In: „Pallidal Surgery for the Treatment of Parkinson's Disease and Movement Disorders”, Krauss JK, Grossmann RG, Jankovic J (eds), Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998: 1-23

Kupsch A, Oertel W. Operative Therapieverfahren beim idiopathischen Parkinson-Syndrom. Psycho 1996; 22: 37-47

Kupsch A, Sautter J, Schwarz J, Riederer P, Gerlach M, Oertel WH. 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced neurotoxicity in non-human primates is antagonized by pretreatment with nimodipine at the nigral, but not at the striatal level. Brain Res 1996; 741: 185-196

Langston JW, Ballard PA Jr. Parkinson's disease in a chemist working with 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine. N Engl J Med 1983; 309: 310

Langston JW. The etiology of Parkinson's disease with emphasis on the MPTP-story. *Neurology* 1996; 47 (suppl 3): 153-160

Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg* 1992; 76: 53-61

Lees AJ, Smith E. Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. *Brain* 1983; 106: 257-270

Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Broussolle E, Perret JE, Benabid AL. Effect on parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 1995; 345: 91-95

Limousin P, Pollak P, Hoffmann D, Benazzouz A, Perret JE, Benabid AL. Abnormal involuntary movements induced by subthalamic nucleus stimulation in parkinsonian patients. *Mov Disord* 1996; 11: 231-235

Limousin P, Greene J, Pollak P, Rothwell JC, Benabid AL, Frackowiak RSJ. Positron emission tomography study of modulation of cerebral activity by subthalamic nucleus and internal globus pallidus stimulation in Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 48: A249

Lozano AM, Lang AE, Galvez-Jimenez N, Miyasaki J, Duff J, Hutchinson WD, Dostrovsky JO. Effect of GPi pallidotomy on motor function in Parkinson's disease. *Lancet* 1995; 346: 1383-1387

Masuhr K, Neumann M. Parkinson-Krankheit. In: „Neurologie“, Masuhr K, Neumann M (Hrsg), Hippokrates-Verlag, Stuttgart, 1998; 4. überarbeitete Auflage: 189-192

Marsden CD, Obeso JA. The functions of the basal ganglia and the paradox of stereotaxic surgery in Parkinson's disease. *Brain* 1994; 117: 877-897

Marttila RJ. Epidemiology. In: „Handbook of Parkinson's disease“, Koller WC, Marcel Dekker (eds), New York-Basel-Hongkong, 1992; second edition: 35-57

Meyers R. Surgical experiments in the therapy of certain extrapyramidal diseases: a current evaluation. *Acta Psychiatr neurol* 1951; 67: 1-42

Minoshima S, Koeppe RA, Frey KA, Kuhl DE. Anatomic standardization: linear scaling and nonlinear warping of functional brain images. *J Nucl Med* 1994; 35: 1528-1537

Mummenthaler M, Mattle H. Extrapyramidale Syndrome. In: „Neurologie“, Mummenthaler M, Mattle H (Hrsg), Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1997; 10. vollständig neubearbeitete Auflage: 286-300

Obeso JA, Alvarez LM, Macias r, Guridi J, Teijeiro J, Juncos JL, Rodriguez MC, Ramos E, Linazasoro GJ, Gorospe A, DeLong MR. Lesions of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 48 (suppl 3): A138

Oliveri RL, Annesi G, Zappia M, Civitelli D, De Marco EV, Pasqua AA, Annesi F, Spadafora P, Gambardella A, Nicoletti G, Branca D, Caracciolo M, Aguglia U,

Quattrone A. The dopamine D2 receptor gene is a susceptibility locus for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000; 15: 127-131

Pardo JV, Pardo PJ, Janner KW, Raichle ME. The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the Stroop attentional conflict paradigm. *Neurobiology* 1990; 87: 256-259

Parent A, Hazrat LN. Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Res Brain Res Rev* 1995; 20: 128-154

Parent A, Cicchetti F. The current model of basal ganglia organization under scrutiny. *Mov Disord* 1998; 13: 199-202

Parkinson J. An essay on the shaking palsy. Sherwood, Neely & Jones, London 1817

Pascual-Leone A, Grafman J, Hallett M. Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge. *Science* 1994; 263: 1287-1289

Pascual-Leone A, Grafman J, Clark K, Stewart M, Massaquoi S, Lou JS, Hallett M. Procedural learning in Parkinson's disease and cerebellar degeneration. *Ann Neurol* 1993; 34: 594-602

Pastor P, Ezquerra M, Munoz E, Marti MJ, Blesa R, Tolosa E, Olivia R. Significant association between the tau gene AO/AO genotype and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2000; 47: 242-245

Pillon B, Dubois B, Agid Y. Testing cognition may contribute to the diagnosis of movement disorders. *Neurology* 1996; 46: 329-334

Playford ED, Jenkins H, Passingham RE, Nutt J, Frackowiak RSJ, Brooks DJ. Impaired mesial frontal and putamen activation in Parkinson's disease: a positron emission tomography study. *Ann Neurol* 1992; 32: 151-161

Poeck K, Hacke W. Idiopathische Parkinson-Krankheit. In: „Neurologie“, Poeck K, Hacke W (Hrsg), Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1998; 10. Auflage: 513-514

Poewe W, Gerstenbrand F, Ransmeyer G. Klinische Manifestationstypen des Parkinson-Syndroms. *Neuropsychiat Clin* 1983; 2: 223-227

Pollak P. In deep brain stimulation, teaching course on movement disorders. St Paul (MN): American Academy of Neurology; 1997: 1-16

Prasad KN, Cole WC, Hovland AR, Prasad KC, Nahreini P, Kumar B, Edwards-Prasad J, Andreatta CP. Multiple antioxidants in the prevention and treatment of neurodegenerative disease: analysis of biologic rationale. *Curr Opin Neurol* 1999; 12: 761-770

Rascol O, Sabatini U, Chollet F, Celsis P, Monasturuc JL, Marc-Vergnes JP, Rascol A. Supplementary and primary sensory motor area activity in Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 1992; 49: 144-148

Rascol O, Sabatini U, Chollet F, Fabre N, Senard JM, Monasturuc JL, Celsis P, Marc-Vergnes JP, Rascol A. Normal activation of supplementary motor area in

patients with Parkinson's disease undergoing long-term treatment with levodopa. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 567-571

Remy P, Zilbovicius M, Leroy-Willig A, Syrota A, Samson Y. Movement- and task-related activations of motor cortical areas: a positron emission study. *Ann Neurol* 1994; 36: 19-26

Ridding MC, Inzelberg R, Rothwell JC. Changes in excitability of motor cortical circuitry in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995; 37: 181-188

Samuel M, Ceballos-Baumann AO, Blin J, Uema T, Boecker H, Passingham RE, Brooks DJ. Evidence for lateral premotor and parietal overactivity in Parkinson's disease during sequential and bimanual movements: a PET study. *Brain* 1997; 120: 963-976

Schneider E. Anatomische und pathophysiologische Grundlagen. In: „Diagnostik und Therapie des Morbus Parkinson“, Schneider E (Hrsg), de Gruyter-Verlag, Berlin-New York, 1997; 2. völlig überarbeitete Auflage: 6-16

Schneider E. Klassifikation des Parkinson-Syndroms. In: „Diagnostik und Therapie des Morbus Parkinson“, Schneider E (Hrsg), de Gruyter-Verlag, Berlin-New York, 1997; 2. völlig überarbeitete Auflage: 41-48

Schwartz WJ, Smith CB, Davidsen L, Savaki H, Sokoloff L, Mata M, Fink DJ, Gainer H. Metabolic mapping of functional activity in the hypothalamo-neurohypophysial system of the rat. *Science* 1979; 205: 723-725

Siegfried J, Lippitz B. Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: a new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms. *Neurosurgery* 1994; 35: 1126-1130

Siegfried J, Lippitz B. Chronic electrical stimulation of the VL-VPL complex and of the pallidum in the treatment of movement disorders: personal experience since 1982. *Stereotact Funct Neurosurg* 1994; 62: 71-75

Simon DK, Mayeux R, Marder K, Kowall NW, Beal MF, Johns DR. Mitochondrial DNA mutations in complex I and tRNA genes in Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 54: 703-709

Spencer PS, Butterfield PG. Environmental agents and Parkinson's disease. In: „Etiology of Parkinson's disease”, Ellenberg JH, Koller WC, Langston JW (eds), Marcel Dekker, New York, 1995: 319-365

Stephan KM, Fink GR, Passingham RE, Silberzweig D, Ceballos-Baumann AO, Frith CD, Frackowiak RSJ. Functional anatomy of the mental representation of upper extremity movements in healthy subjects. *J Neurophysiol* 1995; 73: 373-386

Svennilson E, Torvik A, Lowe R, Leksell L. Treatment of parkinsonism by stereotactic thermolesions in the pallidal region. A clinical evaluation of 81 cases. *Acta Psychiat Scand* 1960; 35: 358-377

Talairach J, Tournoux P. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1988

Tasker RR. Deep brain stimulation is preferable to thalamotomy for tremor suppression. *Surg Neurol* 1998; 49 :145-154

Tomer R, Levin BE, Weiner WJ. Side of onset of motor symptoms influences cognition in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1993; 34: 579-584

Townsend DW, Geissbuhler A, Defrise M, Hoffman EJ, Spinks TJ, Bailey DL, Gilardi MC, Jones T. Fully three-dimensional reconstruction for a PET camera with retractable septa. *IEEE Trans Med Imaging* 1991; 10: 505-512

Trepanier LL, Kumar R, Lozano AM, Lang AE, Saint-Cyr JA. Neuropsychological outcome of the pallidotomy and GPi or STN deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Brain Cogn* 2000; 42: 324-347

Wienhard K, Wagner R, Heiss WD. Physikalische Grundlagen. In: „PET Grundlagen und Anwendung der Positronen-Emissions-Tomographie“, Wienhard K, Wagner R, Heiss WD (Hrsg), Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1989: 1-29

Williams JL, Schneider JS. MPTP-induced ventral mesencephalic cell loss in the cat. *Neurosci Lett* 1989; 101: 258-262

Woods RP, Cherry SR, Mazziotta JC. Rapid automated algorithm for aligning and reslicing PET images. *J Comput Assist Tomograph* 1992; 16: 620-633

Zhang Z-X, Roman GC. Worldwide occurrence of Parkinson's disease: an updated review. *Neuroepidemiology* 1993; 12: 195-208

8. Anhang

8.1 Abkürzungsverzeichnis

A gefolgt von einer Zahl	Brodmann-Area
AC	anteriore Commissur
CT	Computertomographie
3D	dreidimensional
FDG	(¹⁸ F)-2-Fluor-Deoxy-D-Glukose
GP	Globus pallidus
GPe	Globus pallidus externus
GPi	Globus pallidus internus
IPG	Impulsgeber
MP	Morbus Parkinson
MPTP	1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin
MRT	Magnetresonanztomographie
Ncl.	Nucleus
PC	posteriore Commissur
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PMC	prämotorischer Kortex
rCBF	regionaler zerebraler Blutfluß
SMA	supplementär motorische Area
SNe	Substantia nigra pars compacta
SPECT	Single Photon Emission Computerised Tomography
SPM	Statistisch parametrisches Mapping
STN	Nucleus subthalamicus
VIM	Nucleus ventralis intermedius
ZNS	zentrales Nervensystem

8.2 Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Unterschiedliche Wirkung der entsprechenden Zielpunkte	18
Tabelle 2: Klinische Charakteristika und Daten der neun MP Patienten	30
Tabelle 3: Medikation der neun MP Patienten	31
Tabelle 4: Stimulationsparameter I der acht MP Patienten während den PET-Messungen	32
Tabelle 5: Stimulationsparameter II der acht MP Patienten während den PET-Messungen	33
Tabelle 6: Individuelle Reaktions- und Bewegungszeit sowie Fehlerrate mit und ohne Stimulation bei frei gewählten, auditorisch getriggerten Joystick-Bewegungen	37
Tabelle 7: Regionen mit Veränderungen der bewegungsassoziierten Aktivierung (Bewegung versus Ruhe) mit STN-Stimulation verglichen ohne STN-Stimulation	42
Tabelle 8: Regionen mit Veränderungen des rCBF im Ruhezustand mit STN-Stimulation: Zunahme	50
Tabelle 9: Regionen mit Veränderungen des rCBF im Ruhezustand mit STN-Stimulation: Abnahme	51

8.3 Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Graphische Darstellung der basalganglien-thalamo-kortikalen Schleife: Normale Funktion	21
Abbildung 2: Graphische Darstellung der basalganglien-thalamo-kortikalen Schleife: Dysfunktion bei der Parkinsonschen Erkrankung	22
Abbildung 3: Graphische Darstellung der Reaktionszeiten bei Joystick-Bewegungen	38
Abbildung 4: Graphische Darstellung der Bewegungszeiten bei Joystick-Bewegungen	39
Abbildung 5: Graphische Darstellung der Bewegungsfehler bei Joystick-Bewegungen	40
Abbildung 6.1: Statistische Bildanalyse in transversaler Projektion: Blutflußanstieg bei Joystick-Bewegungen und STN-Stimulation	43
Abbildung 6.2: PET-Aktivierungsbild in transversaler Projektion: Blutflußanstieg bei Joystick-Bewegungen und STN-Stimulation	44
Abbildung 7: Statistische Bildanalyse in saggitaler Projektion: Blutflußanstieg bei Joystick-Bewegungen und STN-Stimulation	45
Abbildung 8: PET-Aktivierungsbild in coronarer Projektion: Blutflußanstieg bei Joystick-Bewegungen und STN-Stimulation	46
Abbildung 9: Graphische Darstellung der rCBF-Veränderungen im prämotorischen Kortex	47

Abbildung 10:	Graphische Darstellung der rCBF-Veränderungen in der rostralen supplementär motorischen Area	48
Abbildung 11.1:	Statistische Bildanalyse in transversaler Projektion: Blutflußabnahme bei Ruhekondition und STN- Stimulation	52
Abbildung 11.2:	PET-Aktivierungsbild in transversaler Projektion: Blutflußabnahme bei Ruhekondition und STN- Stimulation	53
Abbildung 12.1:	Statistische Bildanalyse in saggitaler Projektion: Blutflußabnahme bei Ruhekondition und STN- Stimulation	54
Abbildung 12.2:	PET-Aktivierungsbild in saggitaler Projektion: Blutflußabnahme bei Ruhekondition und STN- Stimulation	55
Abbildung 13:	Graphische Darstellung der rCBF-Veränderungen im primär motorischen Kortex	56

8.4 Erhebungsbogen

8.4.1 Datenerhebungsbogen der Parkinson-Erkrankung

NAME

VORNAME

GEBURTSDATUM

STRASSE

PLZ, ORT

TELEFON

Vorstellung (Datum)

Untersuchender Arzt (2 Initialen)

Geschlecht (m/w) Links-Rechtshänder, indifferent (l/r/i)

Erste Symptomatik (Datum) und Seite

Zuerst betroffene Körperegion (b=brachial, c=crural, r=Rumpf, k=kranial, wenn a=andere, unter „Kommentar“ spezifizieren)

Erste Symptomkonstellation (s=Steifheit, rt=Ruhetremor, ht=Haltetremor, b=Bradykinesie, d=Dysbasie, kl=kleinschrittiger Gang, m=Mikrographie, ma=nachlassendes Mitschwingen der Arme, sc=Schluckstörungen, ha=Haltungsanomalie, dy=Dystonie, hy=Hypomimie, st=Stimmenanomalie, wenn a=andere, unter „Kommentar“ spezifizieren)

Vorausgegangene Symptome (wenn 0=keine, heißt Motorsymptome waren als erstes da, d=Depression, lk=Apathie, Leistungsknick, dp=Demenz, Psychose, s=sensorische Symptome, wenn a=andere, unter „Kommentar“ spezifizieren)

Vorausgegangene psychiatrische Anamnese (n=keine, p=Psychose, d=Depression, wenn a=andere, unter „Kommentar“ spezifizieren)

Vor Symptombeginn Tremor (n=nein, wenn j=ja unter Kommentar ab wann – ALTER – und Einzelheiten angeben)

Liegt/lag eine Dystonie vor? (n=nein, wenn j=ja unter Kommentar ab wann – ALTER – und Einzelheiten angeben: vor Levodopa-Einnahme, in Off-Phase, während Peak dose)

Liegen parkinsontypische urologische Probleme vor? (n=nein, wenn po=Pollakisurie, en=Entleerungsstörungen oder in=Inkontinenz unter Kommentar ab wann – ALTER – und Einzelheiten angeben: Medikamentenabhängigkeit, Prostatahypertrophie, etc.)

Potenzstörungen (?=weiß nicht, n=nein, wenn j=ja unter Kommentar ab wann – ALTER – und Einzelheiten angeben: Medikamentenabhängigkeit, Erektions- vs. Ejakulationsstörungen)

Herabgesetzte Libido (?=weiß nicht, n=nein, wenn j=ja, h=Hypersexualität, unter Kommentar ab wann – ALTER – und Einzelheiten angeben: Medikamentenabhängigkeit)

Schluckstörungen (n=nein, wenn j=ja unter Kommentar ab wann – ALTER – und Einzelheiten angeben: Medikamentenabhängigkeit, etc.)

Raucher (numerisch, überschlagen Päckchen/Woche \times 50xJahre des Rauchens)

Rauchen aufgehört (Datum)

Alkohol (numerisch, überschlagen Gramm Alkohol/Woche \times 50x3ahre des Konsums)

Alkoholkonsum aufgehört (Datum)

Beruf (Zeichen)

Welcher AGONIST wurde/wird verwendet? (b=Bromocriptin, l=Lisurid, p=Pergolid)

Wurde mit LEVODOPA bisher behandelt? (?=weiß nicht, n=nein, w=weiterhin, a=abgebrochen, u=unterbrochen, a und u spezifizieren)

Erstmaliger Einsatz von LEVODOPA (Datum)

Wirkungsprofil von Levodopa (a=keines bisher, b=kann noch nicht beurteilt werden, c=keine Wirkung, d=nur Nebenwirkungen, e=wirkt nicht mehr, f=gute

gleichmäßige Wirkung, g=Fluktuationen, h=Dyskinesien, i=L-Dopa-Dystonie, x=andere:spezifizieren)

Fluktuationen (0=keine, a=peak dose Dyskinesie, b=verzögerter Wirkungseintritt, c=wearing off, d=klassische on-offs, e=vorhersehbare offs, f=unvorhersehbare offs, g=off morgens im Unterschied zu o, h=off mittags, i=off abends, j=off Abhängigkeit zu Mahl, k=frühmorgendliche Dystonie, l=off Dystonie, m=L-dopa unabhängige Dystonie, n=diphasische Dyskinesie, o=Aufwach off, p= Freezing, unvorhersehbar, oft Stressbedingt, L-Dopa unabhängig, x=andere z.B. nächtlicher Myoklonus; bei Dystonie im Kommentar immer auch Region spezifizieren)

Dauer der off Phasen (Minuten)

Fluktuationen erstmals festgestellt (Datum)

Dyskinesien erstmals festgestellt (Datum)

Grad der Dyskinesien (0=keine, 1=leicht, 2=störend, 3=beeinträchtigend, 4=Pat. während Dyskinesie von Hilfe abhängig)

Nächtliche Beschwerden (0=keine, a=Dystonie, b=Schmerzen, c=Durchschlafstörungen, e=Einschlafstörungen, f=lebhaftes Träumen, x=andere: spezifizieren)

Levodopa Nebenwirkungen (0=keine, a=Übelkeit, b=orthostase Probleme, c=Hypertonus, d=Halluzinationen, e=Desorientierung, f=Akathisie, x=andere z.B: Schwitzen, Müdigkeit, Myoclonus)

Berufliche Exposition mit Chemikalien (n=keine, j=ja, Pestizide, Insektizide, Anästhetika etc.)

Anzahl OP mit Vollnarkose im Leben (numerisch)

Positive Familienanmnese (n=nein, j=ja: wenn Tremor auch ja: unter Kommentar näher spezifizieren)

Mehrgeburt (n=nein, j=ja)

Geburtstrauma (n=nein, j=ja: spezifizieren)

Schädelhirntrauma, Meningitis, SAB (n=nein, j=ja: spezifizieren)

Antidopaminerge Medikation vor MP (n=nein, j=ja: spezifizieren: Welche Medikation Neuroleptika, Paspertin etc)

Wieviel Jahre antidopaminerg behandelt (numerisch)

Calciumantagonisten vor MP (n=nein, j=ja: spezifizieren: Welche Sibelium, Dilzem, Adalat etc., wie lange etc.)

Wurde mit ANTICHOLINERGIKA bisher behandelt? (?=weiß nicht, n=nein, w=weiterhin, a=abgebrochen, u=unterbrochen, a und u spezifizieren)

Erstmaliger Einsatz von ANTICHOLINERGIKA (Datum)

Wurde mit AMANTADINEN bisher behandelt? (?=weiß nicht, n=nein, w=weiterhin, a=abgebrochen, u=unterbrochen, a und u spezifizieren)

Erstmaliger Einsatz von AMANTADINEN (Datum)

Wurde mit DEPRENYL bisher behandelt? (?=weiß nicht, n=nein, w=weiterhin, a=abgebrochen, u=unterbrochen, a und u spezifizieren)

Erstmaliger Einsatz von DEPRENYL (Datum)

Wurde mit DOPAMIN-AGONISTEN bisher behandelt? (?=weiß nicht, n=nein, w=weiterhin, a=abgebrochen, u=unterbrochen, a und u spezifizieren)

Erstmaliger Einsatz von DOPAMIN-AGONISTEN (Datum)

Mit was wird die morgendliche Dosis Levodopa in der Regel eingenommen?

CCT (n=altersentsprechend, a=Atrophie, x=anderes: Spezifizieren)

CCT durchgeführt am (Datum,nur bei hauseigenen eintragen)

NMR (n=altersentsprechend, a=Atrophie, x=anderes: Spezifizieren)

NMR durchgeführt am (Datum,nur bei hauseigenen eintragen)

Tagesdosis L-Dopa ()mg

Verteilt auf wieviele Einnahmezeitpunkte?

Operationszentrum und Operateur?

Datum der Operation:

Einseitig oder beidseitig Stimulationselektroden?

Einstellung der Stimulationselektroden: (linkshirinig/ rechtshirinig)

KOMMENTAR

8.4.2 Dokumentationsbogen der PET-Untersuchung

PET-Wasseraktivierungsstudie mit 12 Aufnahmen in 3D bei Patienten mit NST, GPi oder VIM Stimulatoren

Patienten Position

SMA im field of view

New John Watson Line -> 60 – 70 mm OM Linie orbitaler Unterrand

Scans werden mit geschlossenen Augen durchgeführt, die Beleuchtung sollte auf ein absolutes Minimum reduziert werden, so daß man nicht stolpert

Aufnahmen:

1 Transmission zur Plazierung: min

2. Transmission zur Berechnung der Schwächungskoeffizienten: min

3. Hintergrundaufnahmen vor jeder physiologischen Messung? 12 x 30 sec

Wasseremissionsaufnahmen bei physiologischen Messungen 12 x 165 sec

2 min 45 sec

Markiertes Wasser wird über eine Branüle im Arm infundiert. Keine arterielle oder semiarterielle Blutabnahme ist vorgesehen. Die *Infusion* der *Bolus* wird begonnen zur Zeit sec nach Beginn des Frames. Es folgt eine Nachspülung von ml über sec. Der experimentelle Zustand wird jedesmalsec nach.....gestartet. Es sind min zwischen jeder Messung vorgesehen.

Physiologische Messung von rCBF mit 4 experimentellen Zuständen: 2 x Ruhe und 2 x Aktivierung, jeweils mit Hirnstimulator an oder aus. Bei beidseitigen Hirnstimulatoren sollten bei Verträglichkeit für den Patienten beide ausgemacht werden.

RAN= Ruhe-Messung mit Stimulator AN: Stimulator wird 10-15 Minuten vor dem Scan ausgeschaltet, Augen zu, Ton kommt alle Sekunden, zum Patienten: bitte versuchen Sie sich zu entspannen und schenken Sie dem Ton, den Sie hören werden keine Aufmerksamkeit

RAUS= Ruhe-Messung mit Stimulator AUS: Stimulator wird 10-15 Minuten vor dem Scan eingeschaltet, Augen zu, Ton kommt alle (wie oben) Sekunden, zum Patienten: bitte versuchen Sie sich zu entspannen und schenken Sie dem Ton, den Sie hören werden keine Aufmerksamkeit

BEWAN = Bewegung An; Aktivierungs-Messung mit Stimulator an: Stimulator wird 10-15 Minuten vor der Messung (nach der letzten) eingeschaltet, Ton kommt alle (wie oben) Sekunden, zum Patienten: bitte versuchen Sie jedes Mal wenn Sie einen Ton hören diesen Hebel voll durchzubewegen und wieder in die Neutralstellung zurückzukommen, versuchen Sie ihn so schnell wie möglich zu bewegen. Sie haben vier Richtungen in die Sie den Hebel bewegen können. Machen Sie jedes Mal eine neue Entscheidung, wohin Sie den Hebel bewegen wollen. Vermeiden Sie Wiederholungen einer Richtung oder einen vorgegeben Ablauf der Richtungen etwa im Uhrzeigersinn oder einen Rhythmus.

BEWAUS= Bewegung Aus; Aktivierungs-Messung mit Stimulator aus; Stimulator wird 10-15 Minuten vor der Messung (nach der letzten) ausgeschaltet, Ton kommt alle (wie oben) Sekunden, zum Patienten: wie unter BEWAN

Untersuchungstag:

Name, Vorname, Alter:

Stimulator: beidseitig, rechts, links im GPI, NST, VIM

Medikation: letzte Einnahme:

Radomisierte Reihenfolge aller Zustände RAN,RAUS,BEWAN,BEWAUS nach vier Blocks:

1. 2. 3. 4.

Fixierte Reihenfolge der experimentellen Zustände nach vierer Block

1.RAN 2.BEWAN 3.RAUS 4.BEWAUS

Radomisierte Reihenfolge von AN und AUS bei Ruhe vor Bewegung, wegen Latenz am günstigsten:

1.AN, 3.AUS, 5.AN, 7.AUS, 9.AN, 11.AUS

Parameter des Manipulandums:

Messung #	Experimenteller Zustand	Zeit zu Beginn der Töne	PET-Hinweise	Kopfhaltungs-Disziplin	Aufgabendisziplin, Dyskinesien etc
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					

Danksagung

An dieser Stelle danke ich allen sehr herzlich, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Priv. Doz. Dr. med. A.O. Ceballos-Baumann für die Überlassung des Themas meiner Dissertation, die ausgezeichnete Betreuung und die inspirierenden Diskussionen sowie die wertvollen Hinweise und Ratschläge bei der Erstellung dieser Arbeit.

Weiterhin danke ich Herrn Univ.-Prof. Dr. med. B. Conrad, Direktor der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München, für die Möglichkeit, diese Arbeit an der Neurologischen Klinik durchführen zu können sowie die vortrefflichen Arbeitsbedingungen.

Ich danke Herrn Univ.-Prof. Dr. med. M. Schwaiger, Direktor der Nuklearmedizinischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München, für die Ermöglichung der Durchführung der Untersuchungen. Außerdem danke ich den Mitarbeitern der Nuklearmedizin für die hervorragende Zusammenarbeit bei den Untersuchungen im Positronen-Emissions-Tomographen.

Ebenfalls danke ich Herrn Dipl.-Ing. H. Riescher für die tatkräftige Unterstützung bei der technischen Durchführung der Auswertung.

Meiner Familie möchte ich ganz besonders herzlich danken für ihre Unterstützung und Geduld während der Fertigstellung meiner Dissertationsarbeit.