

**Hochschule für Angewandte Wissenschaften
Hamburg**

Fakultät Life Sciences

Studiengang Biomedical Engineering

**„Tiefe Hirnstimulation bei Epilepsie – Verbesserung der
Zielpunktfindung durch elektrophysiologische
Merkmalerkennung“**

Masterarbeit

Tag der Abgabe: 03. Juli 2013

Vorgelegt von: André Dahms

1866551

Gutachter der Fakultät: Prof. Dr. Jürgen Lorenz

Externer Gutachter: Dr. rer. nat. Gerhard Engler, UKE Hamburg

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	3
Tabellenverzeichnis.....	4
1. Einleitung.....	5
1.1 Hintergrund.....	5
1.2 Ziel der Arbeit.....	6
1.3 Methodik und Struktur.....	6
2. Grundlagen.....	7
2.1 Epilepsie.....	7
2.1.1 Krankheitsbild.....	7
2.1.2 Therapie pharmakoresistenter Epilepsien.....	8
2.2 Computerassistierte stereotaktische Eingriffe.....	12
2.2.1 Stereotaxie.....	12
2.2.2 Präoperative Planung.....	13
2.2.3 Intraoperative Planung: Mikroelektrodenableitungen.....	15
2.2.4 Implantation der Therapiesonde.....	16
3. Merkmalsbestimmung entlang der Trajektorie.....	17
4. Methodik.....	20
4.1 Patienten.....	20
4.2 Mikroelektrodenableitungen.....	22
4.2.1 Datenerhebung.....	22
4.2.2 Statistische Kenngrößen der Gesamtaktivität.....	23
4.3 Single-Unit Aktivität.....	26
4.3.1 Spike Detektion.....	26
4.3.2 Algorithmus – Thresholding.....	27
4.3.3 Spike Sorting.....	28
4.3.4 Algorithmus – Clustering.....	29
4.3.5 Erstellen von Spike Trains.....	32

4.3.6	Statistische Kenngrößen.....	33
5.	Ergebnisse.....	36
5.1	Mikroelektrodenableitungen entlang der Trajektorie	36
5.2	Single-Unit Aktivität entlang der Trajektorie	44
5.2.1	Datenqualität.....	44
5.2.2	Ergebnisse.....	45
6.	Diskussion.....	52
6.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	52
6.2	Bewertung der Ergebnisse	53
6.3	Methodik für zukünftige Studien	53
	Literaturverzeichnis.....	54

Abbildungsverzeichnis

Abb 2-1: Zielgebiete für Neurostimulation bei refraktärer Epilepsie.....	9
Abb 2-2: Zamorano-Dujovy-Rahmen (inomed, Deutschland).....	13
Abb 2-3: Konzentrisches Prinzip (aus Menne(2005)).....	13
Abb 2-4: Präoperative Planung in iPlan Stereotaxy (BrainLAB AG, Deutschland).....	14
Abb 2-5: DBS-Patient während der intraoperativen Mikroelektrodenableitung.....	16
Abb 3-1: Mittlere Trajektorie der Epilepsie-DBS Implantationen am UKE.....	19
Abb 4-1: Thresholding im Offline Sorter	28
Abb 4-2: Cluster Cutting im Offline Sorter	30
Abb 4-3: Typische Wellenformen für c2 (links) und c3 (rechts) Cluster.....	31
Abb 4-4: Spike-Histogramme im NeuroExplorer (Klassenbreite = 5 s)	32
Abb 4-5: Erstellen von Spike Trains im NeuroExplorer	33
Abb 5-1: Tiefenaktivitätsprofile bei Patient TEK	37
Abb 5-2: Tiefenaktivitätsprofile bei Patient STE.....	40
Abb 5-3: Common Averages (n=12) mit Standard Error	43
Abb 5-4: Anzahl der Single Units entlang des Trajekts.....	44
Abb 5-5: Verteilung der Spikes.....	44
Abb 5-6: Kenngrößen der SUA entlang der Trajektorie	45
Abb 5-7: Lineare Regression oberhalb des MMT	49
Abb 5-8: Einzelzellaktivität entlang der mittleren Trajektorie	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der Methoden zur Merkmalsbestimmung bei Morbus Parkinson-DBS.....	17
Tabelle 2: Patientenübersicht Epilepsie-DBS	20
Tabelle 3: Nachfolgeuntersuchung der sechs Patienten.....	21
Tabelle 4: Kenngrößen der Single-Unit Aktivität.....	33
Tabelle 5: Übersicht der intraoperativ bestimmten Kerngrenzen	36
Tabelle 6: Ergebnisse der Wilcoxon-Rangsummentests für Kenngrößen der Gesamtaktivität	39
Tabelle 7: Ergebnis der Wilcoxon-Rangsummentests für die Stichproben $n1_ANT^{\dagger}$ und n_MMT	41
Tabelle 8: Ergebnis der Wilcoxon-Rangsummentests für die Stichproben n_MMT^{\dagger} und $n2_ANT$	42
Tabelle 9: Ergebnis der Wilcoxon-Rangsummentests für die Stichproben n_pre^{\dagger} und n_post	47
Tabelle 10: Korrelationen der Kenngrößen der SUA von 0 bis 3mm oberhalb des MMT ($n_pre=78$).....	48
Tabelle 11: Korrelationen der Kenngrößen der SUA von 0 bis 3mm unterhalb des MMT ($n_post=49$)..	48

1. Einleitung

1.1 *Hintergrund*

Mit einer Prävalenz von 500-900/100.000 Einwohner gehört die Epilepsie zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen (Zeiler & Auff, 2007). Trotz moderner Antiepileptika sind etwa ein Drittel der Epilepsie-Patienten pharmakoresistent. Mindestens 50% dieser Epilepsien sind nach Indikationsprüfung keine Kandidaten für einen klassischen epilepsiechirurgischen Eingriff, bei dem die epileptogene Gehirnregion von Patienten mit fokaler Epilepsie entfernt wird (Baltuch & Villemure, 2008).

Es besteht somit ein großer Bedarf an alternativen Therapiemöglichkeiten für schwer behandelbare, pharmakoresistente Epilepsien. Hierbei findet vor allem das Gebiet der Neurostimulation immer stärkere Beachtung:

Seit 1994 wurden weltweit mehr als 50.000 pharmakoresistente Epilepsien mit der Vagusnervstimulation (VNS) behandelt. Mit der VNS kann laut Studien die Anfallsrate im Durchschnitt um über 50% verringert werden, jedoch wird nur in Einzelfällen eine völlige Anfallsfreiheit hergestellt und in 25% der Fälle kein therapeutischer Effekt erzielt (Englot, Chang, & Auguste, 2011).

Ein gesteigertes Interesse hat in den letzten Jahren zudem die Tiefenhirnstimulation (DBS) erhalten. Grund dafür sind die therapeutischen Erfolge der DBS bei der Therapie von Bewegungsstörungen wie dem Morbus Parkinson oder Dystonie. Der optimale therapeutische Effekt bei möglichst wenigen Ausfallerscheinungen hängt dabei wesentlich von der millimetergenauen Platzierung der Stimulationselektroden in bestimmten Zielgebieten des Gehirns ab.

Seit der CE-Zulassung im Jahr 2010 wurden in der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf bei sechs Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie Tiefenhirnstimulatoren in sog. stereotaktischen Operationen implantiert. Hierbei werden ein Zielpunkt in einer bestimmten Gehirnregion und ein als Trajektorie bezeichneter geradliniger Zugang zu diesem Zielpunkt in einer aufwendigen radioanatomischen präoperativen Planung definiert und anschließend durch eine neurophysiologische intraoperative Planung verifiziert.

Im Gegensatz zur DBS beim Morbus Parkinson ist die neurophysiologische Abgrenzung funktioneller Gehirnregionen bei Epilepsie-Patienten jedoch erst wenig erforscht. Zudem findet die neurophysiologische Planung, bei der über extrazelluläre Mikroelektrodenableitungen Aktivitätsmuster von Neuronen interpretiert werden, bei Epilepsien im Gegensatz zum Morbus Parkinson unter Vollnarkose statt. Die Anwendbarkeit der intraoperativen Planung auf die Epilepsie-DBS ist daher kritisch zu hinterfragen.

1.2 Ziel der Arbeit

In dieser Arbeit wird eine Post-hoc-Analyse anhand der operativen Planungsdaten von sechs DBS-Epilepsie-Patienten der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf durchgeführt.

Ziel ist es dabei, durch die quantitative Analyse der intraoperativen Aufzeichnungen neuronaler Aktivität Merkmale entlang der Trajektorie zu unterscheiden.

Diese charakteristischen Merkmale könnten als Orientierungshilfe in der Zielpunktfindung dienen und somit zur Verbesserung des therapeutischen Effekts in zukünftigen Operationen beitragen.

1.3 Methodik und Struktur

Die vorliegende Masterarbeit wurde in der klassischen Aufteilung in Einleitung, Grundlagen, Methodik, Ergebnisse und Diskussion verfasst.

Der Grundlagenteil ist dabei in zwei Kapitel gegliedert: Kapitel 2 führt den Leser durch die Grundlagen der Epilepsie und der funktionellen Stereotaxie an die Forschungsthematik heran. In Kapitel 3 wird das Verfahren der Merkmalsbestimmung entlang der Trajektorie erläutert.

Die Methodik ist in drei Abschnitte unterteilt. Kapitel 4.1 beinhaltet die relevanten Patienteninformationen. In den Kapiteln 4.2 und 4.3 werden zwei Methoden zur quantitativen Analyse von neurophysiologischen Ableitungsdaten erläutert.

Die Ergebnisse dieser zwei Methoden der Merkmalsbestimmung befinden sich in den Kapiteln 5.1 und 5.2.

Zum Abschluss werden die Ergebnisse der Arbeit in Kapitel 6 zusammengefasst und diskutiert.

2. Grundlagen

2.1 *Epilepsie*

2.1.1 Krankheitsbild

Epileptische Anfälle stellen die klinische Manifestation einer abnormen und exzessiven Entladung von Nervenzellen im zerebralen Kortex dar. Im epileptischen Anfall können Störungen höherer Hirnfunktionen, Bewusstseins Einschränkungen, abnorme sensorische oder psychische Empfindungen, motorische Entäußerungen und schließlich generalisierte Krämpfe auftreten. Per Definition spricht man dabei erst dann von einer Epilepsie, wenn wiederholte, nicht-provozierte epileptische Anfälle auftreten. Die Inzidenz der Epilepsie beträgt 24-53/100.000 Einwohner, die Prävalenz 500-900/100.000 Einwohner (Zeiler & Auff, 2007).

Die Anfallsformen der Epilepsie werden nach Definition der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) in lokalisationsbezogene (fokale) und generalisierte Anfälle eingeteilt (ILAE, 1981).

Einfache fokale Anfallsformen sind dadurch gekennzeichnet, dass es ein Zeichen für einen Beginn des Anfallsgeschehens in einer umschriebenen Region des Gehirns gibt und der Anfall ohne Beeinträchtigung des Bewusstseins abläuft. Komplex-fokale Anfälle gehen hingegen mit einer Bewusstseinsstörung bis hin zur Bewusstlosigkeit einher. Fokale Anfälle können in generalisierte Anfälle übergehen, dann werden sie als komplex-fokaler Anfall mit sekundärer Generalisierung bezeichnet.

Generalisierte Anfallsformen sind dadurch gekennzeichnet, dass der Verlauf und die Symptome keine Hinweise auf eine anatomisch begrenzte Lokalisation geben und keine Zeichen eines lokalen Beginns zu erkennen sind. Die häufigste Form der generalisierten Anfälle ist der als Grand-Mal-Anfall bezeichnete tonisch-klonische Anfall. Dabei kommt es initial zu einem Bewusstseinsverlust mit tonischer Verkrampfung der Muskulatur. In der nachfolgenden klonischen Phase kommt es zu Zuckungen mit abnehmender Frequenz und zunehmender Amplitude.

Gemäß der internationalen Klassifikation der ILAE werden die fokalen Epilepsien in idiopathische (ohne erkennbare Ursache), symptomatische und kryptogene Epilepsien (eine symptomatische Ursache wird vermutet, bleibt aber verborgen) unterteilt.

Die Ursachen von Epilepsien sind heterogen und die damit verbundenen Anfälle werden durch verschiedene endogene und exogene Faktoren bestimmt. Die häufigste Form der fokalen Epilepsie ist die Temporallappenepilepsie, bei der die epileptogene Gehirnregion im Temporallappen lokalisiert ist (Zeiler & Auff, 2007).

2.1.2 Therapie pharmakoresistenter Epilepsien

Das primäre Ziel der Epilepsie-Therapie ist die Reduktion der Anfallsfrequenz bis hin zur Anfallsfreiheit bei möglichst geringen Nebenwirkungen.

Der erste Schritt ist hierfür eine langfristige Monotherapie mit einem Antikonvulsivum. Dabei wird eine Therapie als nicht wirksam bezeichnet, wenn die Nebenwirkungen durch Erhöhen der Dosierung des Antikonvulsivums nicht mehr tolerierbar sind. In der Regel wird nach dem Scheitern der initialen Monotherapie mit einem anderen Antikonvulsivum als Monotherapie oder mit der Hinzunahme eines zweiten Antikonvulsivums als Kombinationstherapie fortgeföhren. Die Chance auf Anfallsfreiheit bei fehlender Wirksamkeit der ersten beiden eingesetzten Medikamente wird auf unter 5% beziffert. Insgesamt leiden etwa ein Drittel der Patienten trotz medikamentöser Therapie unter regelmäßigen Anfällen. Man spricht hier von schwer behandelbarer, refraktärer oder pharmakoresistenter Epilepsie (Kwan et al., 2010).

Bei diesen pharmakoresistenten Epilepsien kann geprüft werden, ob ein epilepsiechirurgischer Eingriff in Betracht kommt. Bei der klassischen Läsionektomie wird in einer aufwendigen prä-chirurgischen Diagnostik die epileptogene Gehirnregion identifiziert und anschließend operativ entfernt.

Eine globale Umfrage einer ILAE-Kommission für Neurochirurgie berichtet hierbei von einer völligen Anfallsfreiheit bei 19% der Patienten und von einer Anfallsreduktion um mindestens 90% bei 55% der Patienten. Die operative Morbidität betrug 3,6% und die operative Mortalität 1,6% (ILAE, 1997).

Aufgrund des hohen therapeutischen Effekts wird auch weiterhin im Bereich der Epilepsiechirurgie geforscht. Zukünftige Methoden wie die laserinduzierte thermische Ablation könnten das Operationsrisiko durch geringere Invasivität deutlich reduzieren (Tovar-Spinoza et al., 2013).

Mindestens 50% der Patienten mit refraktären Epilepsien kommen jedoch für einen epilepsiechirurgischen Eingriff aufgrund von Kontraindikationen nicht infrage, zeigen nach der Operation keine befriedigende Reduktion der Anfallsfrequenz oder lehnen eine Operation aufgrund der Risiken grundsätzlich ab (Baltuch & Villemure, 2008). Zu den Kontraindikationen gehören eine unzureichende Lokalisation des epileptogenen Gebiets, eine Lokalisation im eloquenten Kortex oder multiple, bilaterale Gebiete, die unzugänglich für eine multifokale Resektion sind (Anderson, Davis, & Baltuch, 2009).

Für diese Patienten kann die Neurostimulation eine wirksame Therapieform darstellen. Die bedeutendsten Therapiemöglichkeiten im Bereich der Neurostimulation sind die *Vagusnervstimulation* und die *Tiefenhirnstimulation*.

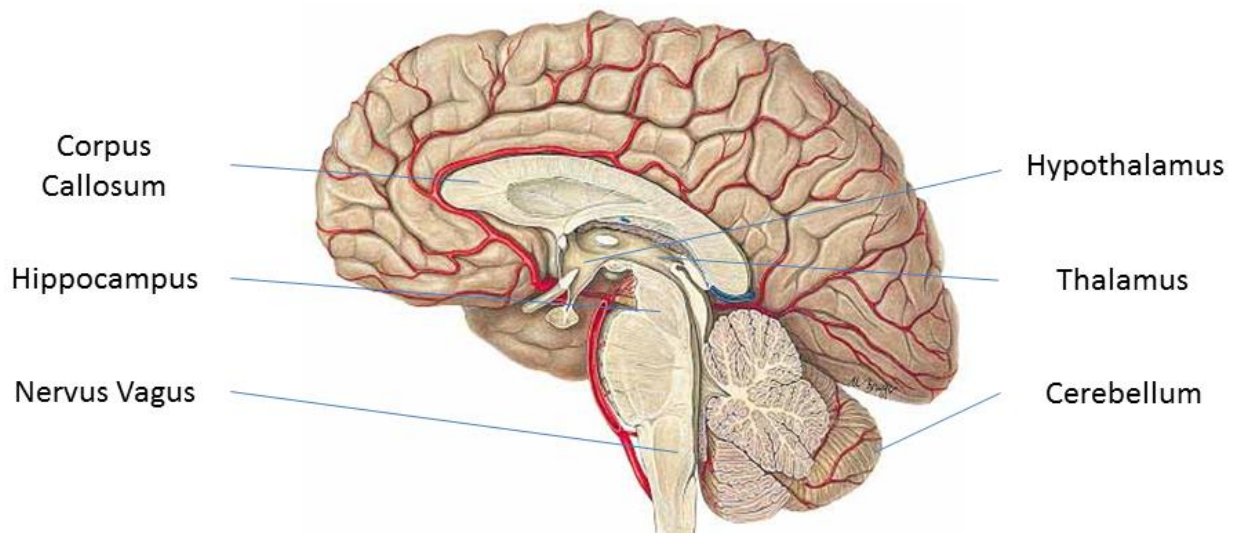


Abb 2-1: Zielgebiete für Neurostimulation bei refraktärer Epilepsie (modifiziert nach <http://www.tk.de/rochelexikon/pics/s17247.000-1.jpg>, letzter Zugriff: 24.05.2013)

Bei der *Vagusnervstimulation* (VNS) wird dem Patienten im Brustbereich (subklavikulär) ein Stimulationsgerät implantiert, das über eine Elektrode mit dem linken Nervus vagus verbunden ist und dort mit individuell festlegbaren Parametern Stimulationspulse abgibt.

Der antikonvulsive Effekt des Nervus vagus wurde bereits im frühen 20. Jahrhundert erkannt. Das Funktionsprinzip der VNS ist jedoch komplex und bis heute nur in Ansätzen verstanden. Es wird vermutet, dass die afferenten Fasern des Vagusnerv die Stimulationspulse zum Nucleus tractus solitarius und dem Nucleus parabrachialis übertragen, der in die limbischen, autonomen und retikularen Strukturen des Vorderhirns projiziert. Diese breit gefächerten bilateralen und multisynaptischen Projektionen sorgen für verschiedene therapeutische Mechanismen, die über Monate zu Änderungen in Neurotransmittersystemen führen. VNS ist also keine akute Behandlung von Anfällen, sondern vielmehr eine chronische Änderung, die zu dem therapeutischen Effekt führt (Feddersen, 2009).

Bereits 1990 konnte nach der ersten Implantation eines VNS-Systems an vier Probanden eine Reduktion der Anfallsfrequenz von bis zu 40% gezeigt werden (Penry & Dean, 1990).

Eine Metaanalyse von 74 Studien¹ mit insgesamt 3321 Probanden zeigt eine durchschnittliche Reduktion der Anfallsrate von über 50%. Die Autoren der Metaanalyse fassen zusammen, dass die VNS eine effektive und risikoarme Therapiemöglichkeit für fokale und sekundär generalisierte Epilepsien darstellt, jedoch nur in Einzelfällen eine völlige Anfallsfreiheit und in 25% der Fälle gar keinen therapeutischen Effekt erzielt (Englot et al., 2011).

¹ darunter drei randomisierte kontrollierte Doppelblindstudien (class I evidence)

VNS wurde für die Anwendung bei refraktärer Epilepsie 1994 in Europa zugelassen. Seit 1997 ist das Verfahren auch in den USA durch die Food and Drug Administration (FDA) zugelassen und stellt damit bis heute die einzige in den USA zugelassene Stimulationstherapie für Epilepsie dar. Weltweit wurden über 50.000 Patienten bis Anfang 2008 mit VNS therapiert. Mit dem sog. transkutanen VNS (t-VNS) ist seit 2010 auch ein nicht-invasives Stimulationsverfahren in Europa zugelassen, wobei bis heute keine randomisierte kontrollierte Blindstudie vorliegt, die die Wirksamkeit der t-VNS validiert (R. S. Fisher, 2012).

Eine alternative Behandlungsmethode zur VNS ist die *Tiefenhirnstimulation* (DBS, engl.: Deep Brain Stimulation). Als DBS bezeichnet man die kontinuierliche elektrische Stimulation von tief im Gehirn liegenden Regionen durch implantierte Elektroden. Die Stimulation kann dabei zur Dauerbehandlung unabhängig von der neuronalen Aktivität in regelmäßigen Intervallen („open loop“) oder als intelligentes Implantat als Antwort auf einen akuten Anfall erfolgen („closed loop“). Die Elektroden sind über subkutan getunnelte Kabel mit einem Stimulator verbunden, der wie bei der VNS meist subklavikular implantiert ist.

Die Tiefenhirnstimulation für Epilepsie wird bereits seit Jahrzehnten erforscht. Im Mittelpunkt der Forschung steht dabei die Frage nach geeigneten neuronalen Zielen. In frühen Tierversuchen konnte durch Stimulation verschiedener Gehirnregionen, darunter Kerngruppen des Thalamus, der Nucleus subthalamicus, das Cerebellum, der Hippocampus, der Nucleus caudatus und die Corpora mamillaria, eine Reduktion der Anfallsfrequenz erzielt werden (Baltuch & Villemure, 2008).

Aus der Erforschung dieser Gehirnregionen haben sich für die Wahl des Zielgebietes drei Strategien entwickelt. Die Elektrode kann in einer Region platziert werden, die

- (1) Auslöser eines Anfalls ist,
- (2) zu der Generalisierung und/oder Ausbreitung des Anfalls beiträgt,
- (3) die Aktivität des epileptogenen Netzwerks moduliert.

Auch wenn die Funktion der an einem Anfall beteiligten Gehirnregionen bis heute nur in Ansätzen verstanden ist, so geben Fallstudien Hinweise darauf, welche Hirnregionen bei welcher Epilepsieform und welcher Behandlungsart („open“ oder „closed loop“) besser geeignet sein könnten (Wyckhuys et al., 2009).

Diese Flexibilität in Hinblick auf die Zielgebiete und das damit verbundene therapeutische Potential erklären das große Interesse, das der Tiefenhirnstimulation seit Jahrzehnten in der Forschung zuteilwird. Alternative Verfahren wie die VNS bieten dieses Potential nicht, da die Stimulation lediglich über periphere Afferenzen erfolgt.

Im Gegensatz zur VNS jedoch fand die DBS lange Zeit keine klinische Anwendung. DBS-Studien wurden meist in kleinem, schlecht kontrolliertem Rahmen durchgeführt und lieferten keine konsistenten Ergebnisse. Erst durch den zunehmenden Erfolg der DBS in der Behand-

lung von fortgeschrittenem Morbus Parkinson und anderen schweren Bewegungsstörungen erfuhr die Epilepsie-DBS ein erneuertes Interesse in der Medizinindustrie.

Mehrere multiklinische, randomisierte Doppelblindstudien wurden in den letzten Jahren durchgeführt. Neben Studien der Hippocampusstimulation (Velasco et al., 2007) und einer ersten Studie zur „closed loop“-Therapie (Morrell & Group, 2011) ist hierbei besonders die SANTE¹-Studie hervorzuheben.

Ziel der SANTE-Studie ist es, die Sicherheit und den therapeutischen Langzeiteffekt der Stimulation des Nucleus anterior thalami (ANT, eng. Anterior thalamic nucleus) zu überprüfen. 110 Probanden mit refraktärer fokaler Epilepsie wurden in dieser multiklinischen Doppelblindstudie randomisiert. Dabei zeigte sich nach einer 3-monatigen Blindphase, in der die Hälfte der Probanden chronisch stimuliert und die andere Hälfte nicht stimuliert wurde, eine Anfallsreduktion um 40,4% in der Stimulationsgruppe und eine Anfallsreduktion um 14,5% in der Kontrollgruppe. Nach der Blindphase wurden alle Probanden mit ANT-DBS therapiert. Dabei zeigte sich in einer Nachuntersuchung nach zwei Jahren im Median eine Anfallsreduktion um 56%, 14 der Probanden waren für 6 Monate anfallsfrei. Die Komplikationsrate wurde als moderat eingeschätzt, bei 2 der Probanden traten stimulationsassoziierte Anfälle auf (R. Fisher et al., 2010).

Auf Basis der vorläufigen Resultate der SANTE-Studie erlangte im Sommer 2010 erstmalig ein DBS-System für Epilepsie die CE-Zulassung (Medtronic, Inc., USA). Ein Antrag auf die Zulassung des Systems in den USA wird derzeit von der FDA geprüft.

Seit 2011 wird ANT-DBS auch im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) zur Therapie refraktärer Epilepsien eingesetzt.

¹ SANTE bedeutet “Stimulation of the Anterior Nucleus of the Thalamus for Epilepsy”

2.2 Computerassistierte stereotaktische Eingriffe

In Anbetracht der Gefahr intrakranieller Blutungen und der für einen optimalen klinischen Effekt mit möglichst wenigen Ausfallerscheinungen entscheidenden Exaktheit der anatomischen Lokalisation des Zielgebiets, ist das genaue Arbeiten bei der Implantation von Therapiesonden der oberste Grundsatz.

Neben einem Grundverständnis über den Ablauf der Implantation von Therapiesonden soll in diesem Kapitel vor allem vermittelt werden, inwieweit die Zielpunktfindung von anatomischen und neurophysiologischen Methoden unterstützt wird. Der gesamte Prozess ist bisher nicht standardisiert, sodass die einzelnen Arbeitsschritte je nach Klinik variieren können. Die nachfolgenden Ausführungen beziehen sich daher primär auf den stereotaktischen Eingriff, wie er im Operationssaal der Klinik für Neurochirurgie des UKE durchgeführt wird.

2.2.1 Stereotaxie

Bei stereotaktischen Operationen (griech. stereos = räumlich, taxis = Einführung) werden die drei Raumkoordinaten eines gewählten Zielpunktes im Gehirn berechnet. Diese Koordinaten werden auf Referenzstrukturen zurückgeführt, deren Lagebeziehungen zum Gesamthirn eine gewisse Gesetzmäßigkeit aufweisen.

Die Schädelform und damit die Lagebeziehung zu intrakraniellen Strukturen ist beim Menschen einer großen Variationsbreite unterworfen, weshalb man eine von den Knochenstrukturen unabhängige Referenzebene wählt. In der Regel ist dies die Interkommissuralebene, d.h. die Ebene entlang der anterioren (AC) und posterioren (PC) Kommissur (Moll, Struppler, & Engel, 2005). Der Mittelpunkt einer gedachten Linie zwischen AC und PC bildet den Koordinatenursprung und die Verlängerung der Linie eine Achse des Systems. Die beiden weiteren Achsen werden durch die Symmetrieebene des Gehirns festgelegt bzw. durch eine Senkrechte dazu. Im zumeist verwendeten kartesischen Koordinatensystem bezeichnet die x-Koordinate die Lateralität, die y-Koordinate die anterior-posteriore und die z-Koordinate die kranio-kaudale Ausrichtung (Schlaier, Janzen, & Winkler, 2006).

Zur Anwendung dieses kartesischen, drei-dimensionalen Koordinatensystems wird in der funktionellen Neurochirurgie ein sog. stereotaktischer Rahmen verwendet. Dieser besteht aus einem Basisring, der mit Knochenschrauben am Schädel des Patienten fixiert wird, und einem Zielbogen, der zugleich als Instrumentenhalter dient.

Als Beispiel für einen stereotaktischen Rahmen ist in Abb 2-2 der am UKE verwendete Zamorano-Dujovny-Rahmen mit Zamorano-Dujovny-Zielbogen dargestellt. Dieser basiert auf dem sog. Center-of-Arc-Prinzip (konzentrisches Prinzip). Dieses bewirkt, dass unabhängig davon, ob der Eintrittspunkt am Schädel oder die beiden Eintrittswinkel (lateral und anterior) der Trajektorie verändert werden, der Zielpunkt immer im Zentrum des Zielbogens liegt (vgl. Abb 2-3).

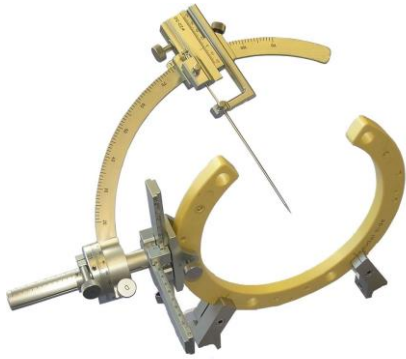


Abb 2-2: Zamorano-Dujovy-Rahmen (inomed, Deutschland)

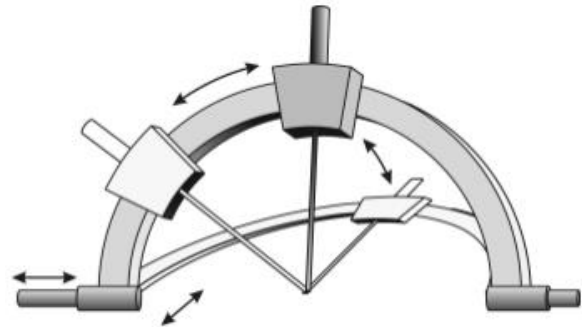


Abb 2-3: Konzentrisches Prinzip (aus Menne(2005))

2.2.2 Präoperative Planung

Ziel der präoperativen Planung ist es, anhand von CT- und MRT-Schnittbildern des Patientenkopfes den vorläufigen anatomischen Zielpunkt und die Trajektorie, d.h. einen geradlinigen Zugangsweg zum Zielpunkt, festzulegen. Da es sich bei der Epilepsie-DBS um einen bilateralen Eingriff handelt, werden für jeden Patienten zwei vorläufige Zielpunkte im Nucleus anterior thalami (ANT) bestimmt. Als Zielpunkt wird der Punkt bezeichnet, an dem später die DBS-Elektrode platziert wird.

Um die Schnittbilder in der präoperativen Planung einsetzen zu können, sind zwei Registrierungen notwendig:

Zum einen werden im Vorfeld der Operation aufgenommene CT- und MRT-Aufnahmen registriert, um Nachteile der beiden Verfahren in Hinblick auf die Lokalisation des Zielpunktes zu kompensieren: CT-Aufnahmen besitzen einen geringen Weichteilkontrast, MRT-Aufnahmen weisen aufgrund von Inhomogenitäten der Magnetfelder häufig geometrische Verzerrungen auf.

Zum anderen ist es notwendig, das Koordinatensystem der Schnittbilder in das Koordinatensystem des Patienten zu transformieren. Dafür werden am Operationstag CT-Aufnahmen des Patienten angefertigt, nachdem dieser in den stereotaktischen Rahmen eingespannt wurde. Mit Hilfe von an dem Rahmen befestigten Markern kann nun für jedes Schnittbild die Transformationsmatrix berechnet werden, die für die Überführung vom Bild- in das Patientenkoordinatensystem benötigt wird.

Diese Registrierung wird automatisch von einer speziellen Planungssoftware (iPlan Stereotaxy 3.0.2, BrainLAB AG, Deutschland) durchgeführt. Nach der Registrierung wird die Planungssoftware schrittweise von den Neurochirurgen genutzt, um die beiden vorläufigen Zielpunkte zu bestimmen.

Da eine exakte Bestimmung der Kerngrenzen des ANT im konventionellen MRT nicht möglich ist, muss der Zielpunkt indirekt bestimmt werden. Dazu wird zunächst die bereits erwähnte AC-PC-Linie definiert, deren gedachter Mittelpunkt (MC) den Koordinatenursprung bildet. Ausgehend von diesem wird über Standardkoordinaten, die auf empirischen Mittelwerten basieren, der Zielpunkt bestimmt. Aufgrund einer hohen Inter-Patienten-Variabilität werden als weiteres Kriterium zusätzliche Landmarken herangezogen. Im Falle der ANT-DBS ist dies der Tractus mamillothalamicus (MMT, engl. Mamillothalamic tract). Dieser Fasertrakt beinhaltet die Affenzen der Corpora Mamillaria zum ANT und lässt sich aufgrund von starker Myelinisierung im T2-gewichteten MRT als hypointenser Bereich scharf bestimmen.

Nach Bestimmung des Zielpunktes wird das Trajekt so geplant, dass genügend Abstand zu Blutgefäßen und Ventrikeln besteht und keine Sulci gekreuzt werden, um Verletzungen kortikaler Gefäße zu vermeiden. Das Trajekt wird dabei unterhalb (ventral) des MMT durch den dritten Ventrikel begrenzt. Die Planungssoftware berechnet zum Abschluss die Einstellungen, die zur Übertragung der Planung auf den stereotaktischen Rahmen vorzunehmen sind.

Das Ergebnis einer präoperativen Planung ist beispielhaft in Abb. 2.2 dargestellt.

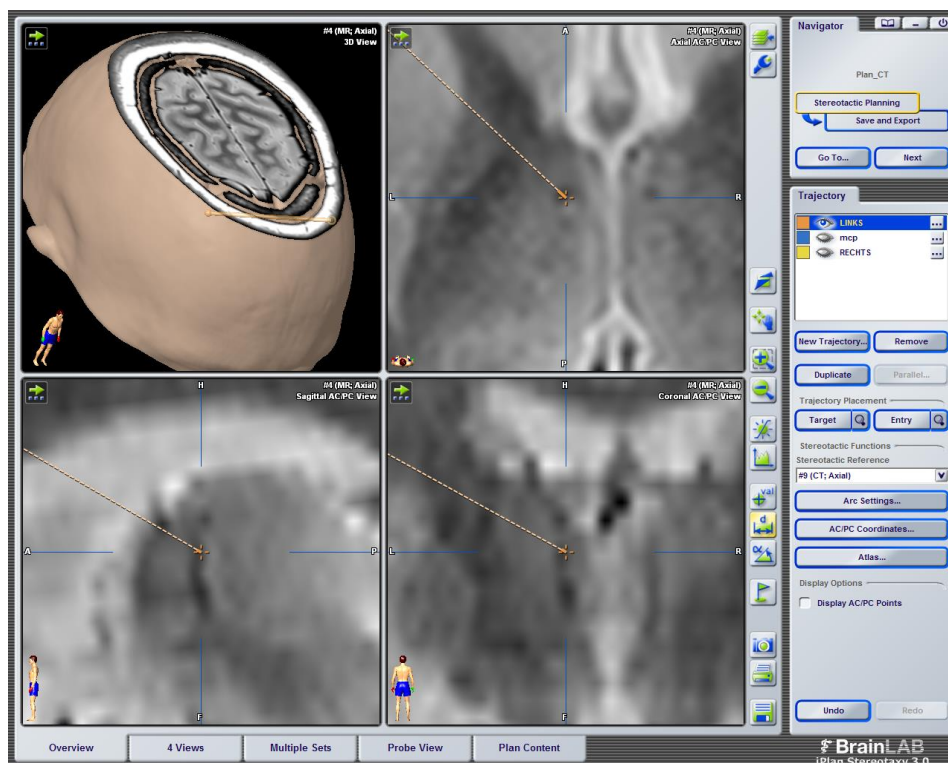


Abb 2-4: Präoperative Planung in iPlan Stereotaxy (BrainLAB AG, Deutschland)

Dargestellt ist das linke Trajekt eines Epilepsie-DBS Patienten in axialer, sagittaler und koronarer Schnittebene. Eine hypointense Landmarke (Tractus mamillothalamicus) befindet sich in unmittelbarer Nähe zum Zielpunkt.

2.2.3 Intraoperative Planung: Mikroelektrodenableitungen

Der operative Eingriff beginnt nach der sorgfältigen Rekonstruktion des geplanten Trajekts am Zielbogen damit, dass zwei etwa 10 mm große Löcher durch Schädeldecke und Dura gebohrt werden. Dabei wird im Gegensatz zu den DBS-Operationen der schweren Bewegungsstörungen die gesamte Operation unter Vollnarkose durchgeführt.

Nach Meinung vieler Experten genügt die präoperative Planung allein allerdings nicht, um nun mit der Implantation der Therapiesonde zu beginnen (Moll et al., 2005). Der Fehler der zuvor beschriebenen rahmenbasierten Stereotaxie ist in der Regel mit 1 bis 2 mm angegeben, was insbesondere auf die Korrelation mit der Schichtdicke der bildgebenden Verfahren zurückzuführen ist und bei Zielstrukturen, deren Ausmaße nur wenige mm³ betragen, eine erhebliche Ungenauigkeit bedeutet. Da viele thalamische Zielstrukturen in CT-/MRT-Aufnahmen nicht direkt differenzierbar sind, ist der Fehler in der Praxis vermutlich noch größer. Zudem bestehen die zur indirekten Lokalisation verwendeten elektronischen Atlanten auf empirischen Mittelwerten, die bei der hohen Inter-Patienten-Variabilität ebenfalls zu Fehlern in der Planung führen können.

Intraoperative neurophysiologische Untersuchungen werden daher inzwischen als Routineverfahren zur Verifikation der geplanten Trajektorie angewandt.

Eine häufig verwendete Methode in der intraoperativen Planung sind Mikroelektrodenableitungen. Dabei wird eine als Mikroelektrode bezeichnete Sonde mit einer Ableitungsspitze ($\varnothing < 5 \mu\text{m}$) in einem Hüllrohr auf der geplanten Trajektorie in das Gehirn eingebracht, um extrazellulär neuronale Aktivität aufzunehmen. Der Vorschub wird über einen Mikroelektrodenmanipulator gesteuert, der am Zielbogen befestigt ist.

Die Änderungen des elektrischen Potentials, das an der Ableitungsspitze gemessen wird, spiegeln den Stromfluss im extrazellulären Raum wieder. Üblicherweise ist die größte Komponente dieses Stromflusses durch Aktionspotentiale generiert (Lewicki, 1998). Es ist bekannt, dass Gehirnregionen charakteristische, extrazellulär messbare Spontanaktivität aufweisen. Diese Eigenschaft wird von Neurophysiologen intraoperativ genutzt, indem aus variierenden Aktivitätsmustern Kerngrenzen entlang der Trajektorie identifiziert werden.

Obschon bereits klinische Systeme zur automatischen Klassifikation angeboten werden, werden die Kerngrenzen bei den stereotaktischen Eingriffen am UKE durch die audio-visuelle Darstellung des Signals manuell und rein qualitativ von erfahrenen Neurophysiologen bestimmt. Bei den Epilepsie-DBS Patienten wird der Tractus mamillothalamicus zur Verifikation des Zielpunktes genutzt, da in diesem nahezu keine Spontanaktivität registrierbar ist



Abb 2-5: DBS-Patient während der intraoperativen Mikroelektrodenableitung

2.2.4 Implantation der Therapiesonde

Bei der Implantation wird durch die beiden Hüllrohre, die zuvor für die Mikroelektrodenableitungen verwendet wurden, bilateral jeweils eine vierpolige DBS-Elektrode vom Typ 3389 (Elektrodenabstand 0,5 mm, Elektrodenlänge 1,5 mm, Medtronic, USA) zum finalen Zielpunkt geführt. Die Ergebnisse der Mikroelektrodenableitungen fließen dabei in den Entscheidungsprozess über die Platzierung der DBS-Elektroden ein. Die Elektrode wird so ausgerichtet, dass ein Kontakt unterhalb (hier: ventral) und oberhalb (hier: dorsal) des intraoperativ bestimmten Tractus mamillothalamicus (MMT) liegt. Die beiden weiteren Kontakte werden jeweils seitlich des MMT platziert.

Nach erfolgreicher Implantation der DBS-Elektroden wird der Neurostimulator (Activa SC, Medtronic, USA) subklavikular implantiert und durch subkutan getunnelte Leitungen mit den DBS-Elektroden verbunden. Abschließend wird die Lage der Elektroden im CT verifiziert.

3. Merkmalsbestimmung entlang der Trajektorie

Als Ziel dieser Arbeit soll durch eine Post-hoc-Analyse untersucht werden, ob neurophysiologische Kriterien dazu genutzt werden können, Kerngebiete entlang der Trajektorie bei DBS-Epilepsie-Patienten zu identifizieren. Diese Untersuchung wird als Merkmalsbestimmung bezeichnet.

Dieses Kapitel soll dabei als Vorbereitung auf den methodischen Teil dieser Arbeit dienen und dem Leser die Motivation näher bringen, die hinter der in den nachfolgenden Kapiteln durchgeführten Merkmalsbestimmung steht.

Wie bereits erwähnt sind die Zielstrukturen der DBS durch heutige klinische CT- und MRT-Aufnahmen oftmals nicht hinreichend genau differenzierbar. Intraoperative neurophysiologische Untersuchungen gelten inzwischen als Routineverfahren, um die Zielstrukturen durch Merkmalsbestimmung zu verifizieren.

Die Merkmalsbestimmung entlang der Trajektorie ist beim Morbus Parkinson (MP) bereits intensiv diskutiert worden. Es existiert eine Vielzahl wissenschaftlicher Arbeiten, die das Zielgebiet, das bei MP-Patienten in der Regel im Nucleus subthalamicus liegt, durch die Wahl geeigneter neuronaler Kenngrößen von umliegenden Regionen differenzieren konnten.

Bei der neuronalen Merkmalsbestimmung wird zwischen Ansätzen *mit Spike Sorting* und Ansätzen *ohne Spike Sorting* unterschieden.

Als Spike Sorting bezeichnet man den Vorgang, Aktionspotentiale (Spikes) einzelnen Nervenzellen zuzuordnen. Ansätze *mit Spike Sorting* charakterisieren Kerngebiete also anhand von Kenngrößen einzelner Neurone, Ansätze *ohne Spike Sorting* untersuchen dagegen die extrazelluläre Aktivität unabhängig von einzelnen Neuronen.

Eine Übersicht der Methoden zur Merkmalsbestimmung bei MP-DBS findet sich in Tabelle 1.

Tabelle 1: Übersicht der Methoden zur Merkmalsbestimmung bei Morbus Parkinson-DBS

<i>Ohne Spike Sorting</i>		<i>Mit Spike Sorting</i>	
Autor	Methode	Autor	Methode
Menne (2005)	Momente und Mittelwerte der Mikroelektrodenableitungen	Magnin et al. (2000)	Analyse von Einzelzellaktivität (Single-Units)
Snellings et al. (2009)	Wavelet-Transformation des Hintergrundrauschens	Novak et al. (2011)	Analyse der Gruppenaktivität (Multi-Units)

Zur Merkmalsbestimmung entlang der Trajektorie bei Epilepsie-Patienten ist dem Autor nach heutigem Stand dagegen erst eine wissenschaftliche Untersuchung bekannt. Hodaie et al. klassifizierten 2006 bei fünf Patienten über das Verhalten von Gruppenentladungen (engl.: Bursts) einzelner Neurone (engl.: Single-Units) den Nucleus anterior thalami (ANT), den Nucleus ciliaris und den Nucleus mediodorsalis thalami (Hodaie et al., 2006).

Die Untersuchung von Hodaie et al. weist zwei wesentliche Unterschiede zur in dieser Arbeit analysierten intraoperativen Planung auf: Zum einen nimmt die Trajektorie einen transventrikulären Verlauf zum Zielpunkt im ANT. Der Verlauf der Trajektorie der DBS-Epilepsie Implantationen am UKE ist in Abb 3-1 dargestellt. Zum anderen wurden die Mikroelektrodenableitungen in der Studie von Hodaie et al. wie auch bei Patienten mit schweren Bewegungsstörungen im Wachzustand aufgezeichnet, während sich hingegen die Epilepsie-Patienten am UKE unter Vollnarkose (Tiefschlaf) befanden. Dennoch soll die Arbeit von Hodaie et al. als Referenz für die Merkmalsbestimmung über Single-Unit Analysen dienen.

Betrachtet man den Verlauf der Trajektorie bei den Epilepsie-Patienten des UKE (vgl. Abb 3-1 auf S.19) fällt ein bereits erwähntes Merkmal auf, das sowohl in der radioanatomischen präoperativen Planung als auch in der neurophysiologischen intraoperativen Planung zur Bestimmung des Zielpunktes verwendet wird: In der Nähe des ANT durchläuft das Trajekt den Tractus mamillothalamicus (MMT). Dieser Fasertrakt bildet sich aufgrund der Myelinisierung hypointens in T2-gewichteten MRT-Aufnahmen ab und wird als Landmarke während der präoperativen Planung verwendet. Der MMT enthält die Afferenzen der Corpora Mamillaria zum ANT, selbst jedoch keine Neurone. Während der intraoperativen Mikroelektrodenableitungen der bisherigen sechs Epilepsie-Patienten hat sich bei den Neurophysiologen des UKE der rein qualitative Eindruck einer gewissen Regelmäßigkeit in den Aktivitätsmustern entlang der Trajektorie gebildet. Demnach trete bei allen sechs Patienten nahe geplanten Zielpunktes ein Gebiet variierender Länge auf, in dem keine neuronale Spontanaktivität festzustellen ist („Silent Zone“). Darüber hinaus sei bei allen Patienten oberhalb (dorsal) des MMT eine höhere Aktivität als unterhalb (ventral) des MMT registriert worden.

Die Überprüfung dieser qualitativen Beschreibung ist Ziel dieser Arbeit. Die Forschungsfrage lautet also: *Lassen sich entlang der Trajektorie Gebiete identifizieren, in denen sich die neuronale Aktivität signifikant von den umliegenden Strukturen unterscheidet?*

Die Forschungsfrage soll mit Hilfe von zwei Methoden der Merkmalsbestimmung untersucht werden:

1. Analyse von Kenngrößen der Gesamtaktivität von extrazellulären Ableitungen entlang der Trajektorie (vgl. Methodik in Kapitel 4.2)

2. Analyse von Kenngrößen einzelner Neurone (Single-Unit Aktivität) entlang der Trajektorie (vgl. Methodik in Kapitel 4.3)

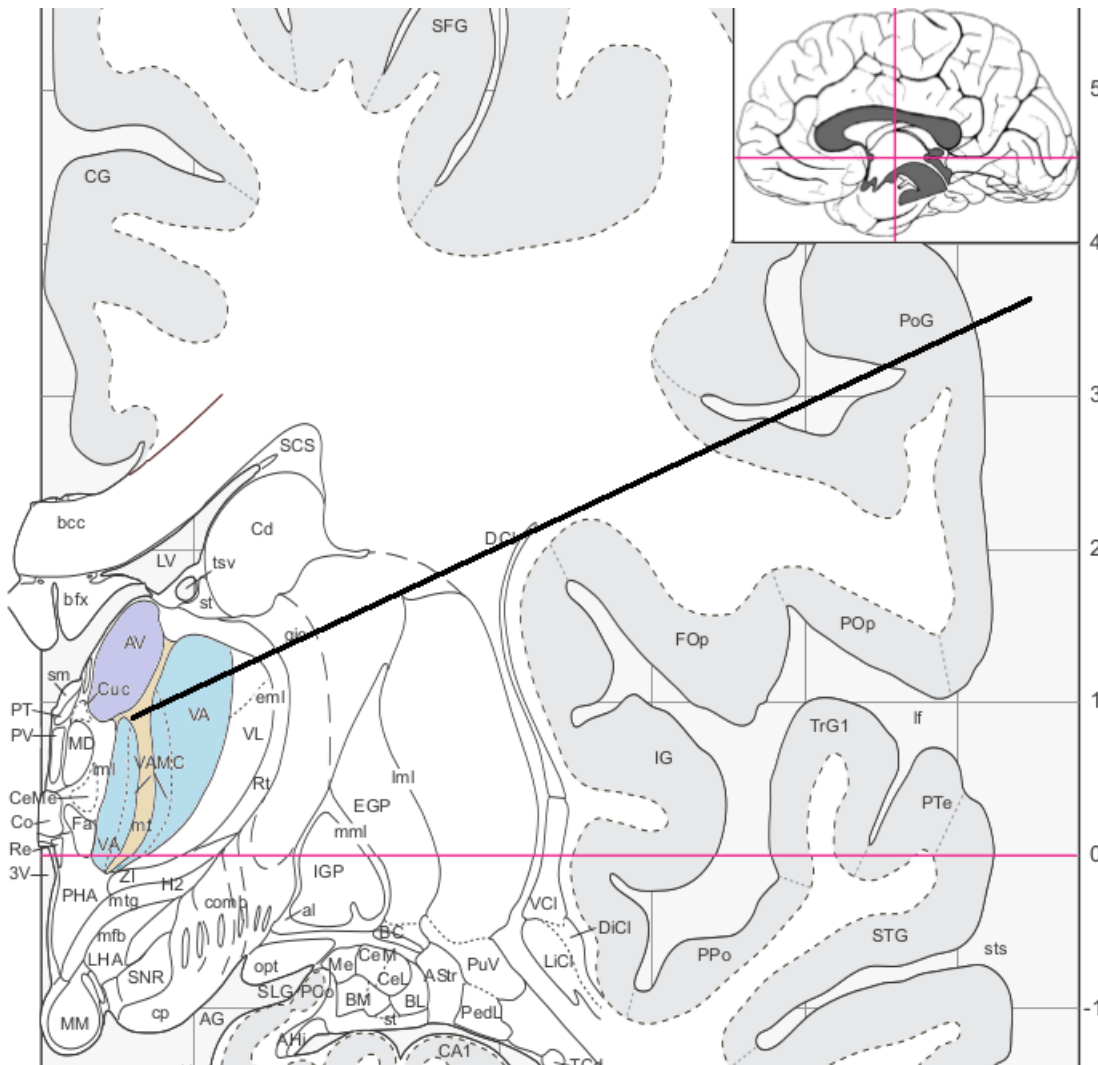


Abb 3-1: Mittlere Trajektorie der Epilepsie-DBS Implantationen am UKE

Dargestellt ist eine Sektion aus dem Atlas von Mai et al. (1997) 12,0 mm in der Frontalebene mit dem mittleren Trajekt der sechs Patienten. Der Eintrittswinkel betrug $58,6 \pm 8,5^\circ$ anterior und $65,0 \pm 7,3^\circ$ lateral. Der Zielpunkt lag ausgehend vom Koordinatenursprung in der Mitte der AC-PC Linie bei $5,7 \pm 0,7$ mm lateral, $1,7 \pm 0,3$ mm anterior und $9,3 \pm 0,6$ mm superior, wobei die Mikroelektrodenableitungen auf einer Teilstrecke des Trajekts in einer der markierten Regionen (AV Nucleus anteroventralis, VA Nucleus ventralis anterior, mt Tractus mamillothalamicus) aufgezeichnet wurden. Nach Meinung der Neurochirurgen des UKE ist diese Trajektorie der von Hodaie et al. vorzuziehen, da dort aufgrund des Verlaufs durch den lateralen Ventrikel (LV) und den Fornix (bfx) ein höheres Risiko auf intrakranielle Blutungen und kognitive Störungen besteht.

4. Methodik

4.1 Patienten

Sechs Patienten mit refraktärer Epilepsie wurden im Zeitraum von Oktober 2011 und September 2012 in der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf bilateral DBS-Elektroden implantiert. Die Operationen fanden unter Vollnarkose unter Einsatz von Propofol und Remifentanyl statt. Es traten während der Operationen keine Komplikationen auf.

Eine Patientenübersicht findet sich in Tabelle 2.

Tabelle 2: Patientenübersicht Epilepsie-DBS

<i>Patient</i>	<i>Alter bei OP [Jahre]</i>	<i>Geschlecht</i>	<i>OP-Datum</i>	<i>Befund</i>	<i>Vorherige OPs</i>
STE	36	w	22.08.2011	Symptomatisch fokale Epilepsie	Inkomplette Läsio- nektomie 2011
HAT	37	w	17.10.2011	Kryptogene fokale, sekundär generali- sierte Epilepsie	-
HAB	46	w	30.11.2011	Symptomatisch fokale, sekundär generalisierte Epi- lepsie	Vagusnervstimulation 2007-2011
TEK	27	w	16.12.2011	Kryptogene fokale, sekundär generali- sierte Epilepsie	Vagusnervstimulation 11/2006
CAS	26	w	23.07.2012	Symptomatisch fokale, sekundär generalisierte Epi- lepsie	Läsionektomie der Amygdala 2011
STC	34	m	14.09.2012	Symptomatisch fokale, sekundär generalisierte Epi- lepsie	Vagusnervstimulation seit 2010

Das Ergebnis der Nachfolgeuntersuchung in Tabelle 3 soll an dieser Stelle den therapeutischen Effekt in der Patientengruppe aufzeigen. Bei fünf der sechs Patienten wurde die Frequenz von fokalen und generalisierten Anfällen durch die chronische Stimulation des ANT stark reduziert. Lediglich Patient HAT ist ein Non-Responder auf die DBS-Therapie (25% Reduktion von Grand-Mal Anfällen, 25% Reduktion komplex fokaler Anfälle).

Tabelle 3: Nachfolgeuntersuchung der sechs Patienten

<i>Patient</i>	<i>Reduktion generalisierter Anfälle (Grand-Mal) [%]</i>	<i>Reduktion komplex-fokaler Anfälle [%]</i>	<i>Reduktion der Temporal-lappenepilepsie [%]</i>	<i>Zeitraum [Monate]</i>
STE		75		14
HAT	25	25		7
HAB	100	80		17
TEK	85		90	16
CAS	100		25-50	17
STC	100		100	1

4.2 Mikroelektrodenableitungen

Das Verfahren der Mikroelektrodenableitungen wurde bereits in Abschnitt 2.2.3 beschrieben. Abschnitt 4.2.1 erläutert die Datenerhebung in der intraoperativen Planung. Die zwei darauf folgenden Abschnitte beschreiben die Methodik, mit der die Merkmalsbestimmung durchgeführt wurde (Gesamtaktivität, Single-Unit Aktivität).

4.2.1 Datenerhebung

Die im Rahmen dieser Arbeit analysierten Datensätze wurden intraoperativ zur Lokalisation des Zielpunktes im Nucleus anterior thalami aufgenommen. Insgesamt standen aufgrund der bilateralen Eingriffe zwölf Datensätze der in 4.1 vorgestellten sechs Patienten zur Verfügung.

Die Planung der Trajektorien wurde präoperativ mit BrainLab iPlan Stereotaxy 3.0.2 (BrainLAB AG, Deutschland) durchgeführt.

Die intraoperativen Mikroelektrodenableitungen wurden entlang der zentralen Trajektorie mit einer Platin-Iridium-Ein-Kanal Sonde (Impedanz 0,4 bis 0,8 M Ω bei 1 kHz, FHC, Inc., USA) aufgezeichnet. Die Ein-Kanal Sonde wurde mit Hilfe des Mikroelektrodenmanipulators Alpha Drive (Alpha Omega Engineering, Israel) bewegt, der am Zielbogen eines ZD-Stereotaxierahmens (inomed, Deutschland) befestigt war. Als Datenaufnahmesystem diente ein MicroGuide (Alpha Omega Engineering, Israel). Die Signale wurden verstärkt (Faktor 20.000) und mit einem Bandpass bei 300 Hz bis 6 kHz gefiltert. Zur Digitalisierung wurde eine Sampling Rate von 24 kHz und eine Datentiefe von 12 Bit verwendet.

Die Ableitungspunkte begannen 5 bis 10 mm oberhalb des Zielpunktes und endeten aufgrund der Begrenzung durch den dritten Ventrikel etwa 2 bis 5 mm unterhalb des Zielpunktes. Die Ableitungen starteten automatisch zwei Sekunden, nachdem die Sonde in Position gebracht worden war. Die Dauer der Aufnahme betrug 10 s bis 3 Min. und die Schrittweite zwischen den Ableitungspunkten 200 bis 500 μm .

Für die intraoperative Evaluation wurde die audio-visuelle Darstellung der neuronalen Aktivität in der Software Alpha Map (Alpha Omega Engineering, Israel) verwendet. Nach jeder Messung wurde automatisch ein sog. MAP-File erstellt, das folgende Informationen enthält:

- Ableitungsdaten der Sonden 1 bis 5¹
- Lokale Feldpotentiale (LFPs)²

¹ Bei den Epilepsie-Patienten wurde lediglich eine Sonde verwendet (zentrales Trajekt).

² Eine Auswertung der lokalen Feldpotentiale ist im Rahmen dieser Masterarbeit nicht vorgesehen.

Hierbei wurde zur eindeutigen Zuordnung die aktuelle Ableittiefe als Dateiname verwendet. Zusätzlich wurde jeder Ableitungspunkt mit einem kurzen Vermerk über die Einschätzung der Aktivität protokollarisch erfasst. Der gesamte Vorgang beanspruchte etwa 15 bis 45 Minuten je Hemisphäre.

Die postoperative Analyse der neuronalen Aktivität wurde in dieser Arbeit auf Basis der MAP-Files durchgeführt.

4.2.2 Statistische Kenngrößen der Gesamtaktivität

In der Signaltheorie werden neurophysiologische Ableitungsdaten als zeitabhängige Zufallssignale, auch stochastische Signale genannt, betrachtet. Im Gegensatz zu deterministischen Signalen lässt sich für stochastische Signale keine mathematische Formel angeben, die die aufgezeichnete Folge von Abtastwerten erklären könnte (Gabbiani & Koch, 1998).

Um quantitative Aussagen über die Eigenschaften von stochastischen Signalen treffen zu können, werden im Verlauf der Arbeit Methoden der statistischen Signalverarbeitung genutzt. Größen, die mit Hilfe dieser Methoden bestimmt werden, bezeichnet man als statistische Kenngrößen. Im Hinblick auf eine Klassifikation neuronaler Kerngebiete entlang der Epilepsie-Trajektorie galt es zu untersuchen, ob statistische Kenngrößen diskriminative Merkmale darstellen.

Mikroelektrodenableitungen als Zufallssignale

Der Zufallscharakter neurophysiologischer Ableitungsdaten setzt sich aus mehreren Faktoren zusammen. Extrazellulär messbare Signale stellen eine Überlagerung aus neuronalen Aktionspotentialen und neuronalem Hintergrundrauschen dar. Zusätzlich enthalten die Daten noch additives thermisches Rauschen, das durch die Hardware bei der Datenaufnahme eingespeist wird.

Rauschen ist ein typisches Zufallssignal, sodass das zu analysierende Signal ebenfalls als solches zu charakterisieren ist. Doch selbst ohne das Rauschen würden die reinen Aktionspotentiale von Neuronen als Zufallssignale betrachtet werden. Es kann nicht eindeutig vorhergesagt werden, zu welchen Zeitpunkten ein Neuron ein Aktionspotential bildet. Forschungsergebnisse zeigen, dass die neuronale Antwort auf einen genau definierten, wiederholt präsentierten Stimulus in der Regel nicht gleich ausfällt.

Statistische Signalverarbeitung

Die Verteilungsfunktionen von Zufallssignalen sind in der Praxis unbekannt. Alternativ zu einer Beschreibung durch Verteilungsfunktionen wird deshalb versucht, stochastische Prozesse

durch Momente oder Mittelwerte zu charakterisieren. Liegen mehrere Realisationen eines Zufallsprozesses vor, können sog. Scharmittelwerte bestimmt werden.

Da allerdings zu jedem Zeitpunkt bzw. zu jeder Ableitungstiefe nur eine Messung durchgeführt wird, ist nur eine Realisation des stochastischen Prozesses bekannt. Daher wird für Zufallsprozesse in der statistischen Signalverarbeitung üblicherweise die Annahme der Ergodizität gestellt. Ein Prozess ist dann ergodisch, wenn die Scharmittelwerte gleich der Zeitmittelwerte sind. Somit können ergodische Prozesse anhand von nur einer Realisation über Zeitmittelwerte charakterisiert werden.

Ergodizität setzt eine weitere Eigenschaft voraus, die als Stationarität bezeichnet wird. Stationarität bedeutet, dass sich die Eigenschaften des stochastischen Anteils des erzeugenden Systems mit der Zeit nicht ändern. Die Verteilungsfunktionen und damit die statistischen Kenngrößen sind also unabhängig von der Wahl des Zeitursprungs.

Da wie bereits erwähnt die Verteilungsfunktionen in der Praxis meist nicht bekannt sind, betrachtet man häufig nur die schwache Stationarität. Ein Zufallsprozess wird dann als schwach stationär bezeichnet, wenn Erwartungswert und Varianz zeitunabhängig sind.

Für die in dieser Arbeit analysierten Mikroelektrodenableitungen werden im Folgenden die Annahmen der Ergodizität und der Stationarität getroffen. Die Annahme der Stationarität kann als gerechtfertigt gelten, da hier lediglich Spontanaktivität über einen relativ kurzen Zeitraum gemessen wird. Sobald beispielsweise ein einmaliger Bewegungsstimulus gegeben würde, wäre die Annahme der Stationarität zumindest in einer motorischen Gehirnregion verletzt (Menne, 2005).

Statistische Kenngrößen

Zur Charakterisierung der neurophysiologischen Signale wurden folgende statistische Kenngrößen verwendet:

Standardabweichung (STD, engl.: Standard Deviation):

Die Standardabweichung σ ist ein Maß für die Streuung der Absolutwerte eines Zufallssignals um ihren Mittelwert.

Maximalamplitude (Max):

Die Maximalamplitude gibt den höchsten Abtastwert eines Zufallssignals an.

Median:

Der Median ist der Wert einer Häufigkeitsverteilung, über und unter dem jeweils 50% der nach der Größe sortierten Absolutwerte des jeweiligen Zufallssignals liegen.

Effektivwert (*RMS*, engl.: *Root Mean Square*):

Der Effektivwert ist das quadratische Mittel eines Zufallssignals:

$$RMS = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{n=0}^{N-1} x(n)^2}$$

Parametereinstellungen

Die Bestimmung der vier Kenngrößen wurde mit Hilfe von Matlab (V.R2010a, MathWorks, Inc., USA) durchgeführt. Der Vorteil der hier gewählten Methode der statistischen Signalverarbeitung besteht darin, dass nur zwei Parametereinstellungen vorgenommen werden müssen:

- Die Länge der zu analysierenden Signalabschnitte
- Der Beginn des Signalabschnitts

Die Länge der Signalabschnitte wurde dabei in Anlehnung an Falkenberg et al. auf 10 Sekunden festgelegt (Falkenberg, McNames, Favre, & Burchiel, 2006).

Der Beginn des Signalabschnitts erfolgt nach 10 Sekunden. Grund dafür sind das Driftverhalten der Sonde (engl.: *Electrode Drift*) und ein gehäuftes Auftreten von Messartefakten unmittelbar nach Beginn einer Messung.

Die statistische Analyse der Kenngrößen entlang der Trajektorie wurde mit OriginPro (v.9.0.0, OriginLab Corporation, USA) durchgeführt. Die Ergebnisse der Analyse befinden sich in Kapitel 5.1 auf S. 36.

Im nachfolgenden Abschnitt wird die Methodik zur Analyse der Single-Unit Aktivität beschrieben, die die zweite Komponente der Merkmalsbestimmung in dieser Arbeit darstellt.

4.3 *Single-Unit Aktivität*

4.3.1 Spike Detektion

Als Spike Detektion wird der Vorgang bezeichnet, Aktionspotentiale in neuronalen Ableitungsdaten zu finden und den Zeitpunkt ihres Erscheinens festzuhalten. Es handelt sich somit um ein Klassifikationsproblem, das in der Zuordnung einzelner Wellenformen zu einer der Klassen *Aktionspotential* oder *Rauschen* besteht. Nach erfolgter Detektion werden Signalstücke gespeichert, die die detektierte Wellenform enthalten. Diese sog. Spike Trains können dann mit Hilfe des Spike Sortings, das in Abschnitt 4.3.3 noch ausführlich beschrieben wird, ausgewertet werden.

Die Spike Detektion ist mit mehreren Problemen verbunden:

- Es existieren keine exakten qualitativen Beschreibungen von Aktionspotentialen. Zu den Faktoren, die auf die Ausprägung der Wellenform Einfluss nehmen können, gehören z.B. die Zellmorphologie und die Entfernung sowie Position des Ableitpunktes relativ zum Zellkörper.
- Aktionspotentiale, die von ein und derselben Nervenzelle generiert werden, sind nicht immer exakt gleich. Insbesondere für Aktionspotentiale, die in einem Burst aufeinander folgen, ist eine Abnahme der Amplitude von Spike zu Spike häufig (Linas & Steriade, 2006).
- Aktionspotentiale benachbarter Nervenzellen können sich bei annähernd synchroner Aktivität im extrazellulären Raum überlagern, wodurch das Erkennen von Einzelereignissen stark erschwert wird. Dabei können destruktive Interferenzen die Aktionspotentiale auch so weit aufheben, dass sie nicht mehr detektierbar sind.
- Das Signal-Rausch-Verhältnis variiert stark und ist oftmals schlecht.
- Die Sonde kann sich relativ zu den Nervenzellen bewegen (Electrode Drift).
- Mikroelektrodenableitungen können biologische Artefakte enthalten, die z.B. durch Atmung oder Puls verursacht werden.

Aufgrund dieser beschriebenen Probleme ist es bis heute schwierig, eine volle Automatisierung der Spike Detektion zu erzielen. Algorithmen zur Spike Detection liefern in der Regel nur für artefaktfreie Signale mit stabilem Mittelwert und hohem Signal-Rausch-Verhältnis ausreichend gute Ergebnisse (Menne, 2005).

Im folgenden Abschnitt wird die Methode beschrieben, mit der die Spike Detektion in dieser Arbeit durchgeführt wurde.

4.3.2 Algorithmus – Thresholding

Das Thresholding ist die am häufigsten angewandte Methode der Spike Detection. Hierbei wird überprüft, ob die Signalamplitude einen bestimmten positiven oder negativen Schwellenwert über- bzw. unterschreitet. Trifft dieses Ereignis ein, wird angenommen, dass die Ursache dafür ein Aktionspotential ist und der Zeitpunkt festgehalten.

Das Ergebnis dieser Spike Detektion hängt maßgeblich von der Wahl einer geeigneten Schwelle ab. Eine zu hohe Schwelle führt dazu, dass viele Spikes niedriger Amplitude nicht detektiert werden können. Die Anzahl der False Negatives (FN) ist hier hoch. Dagegen führt ein zu niedriger Wert dazu, dass Teile des Hintergrundrauschens als Spike klassifiziert werden. In diesem Fall ist die Anzahl der False Positives (FP) hoch. Die Wahl der Schwelle stellt also immer einen Trade-Off zwischen FN und FP dar, wobei im Idealfall das Hintergrundrauschen so gering ist, dass die Schwelle nahezu beliebig gesetzt werden kann (Lewicki, 1998).

In der Praxis wird die Wahl der Schwelle in der Regel semi-automatisch getroffen. Programme wie z.B. der in dieser Arbeit verwendete Offline Sorter (V.3) (Plexon, Inc., USA) bieten zwar Möglichkeiten zur automatischen Schwellenwertbestimmung, jedoch erscheinen diese wenig reliabel. Die Algorithmen basieren hierbei auf der Standardabweichung des Signals. Während sich diese bei geringer Aktivität als sehr guter Schätzer erweist, nimmt mit zunehmender Anzahl von Aktionspotentialen die Anzahl von FN stark zu.

Zusätzlich zu der Wahl der Schwelle sind folgende weitere Angaben des Nutzers nötig:

- Die *Waveform Length* gibt die Dauer jeder extrahierten Wellenform an. Sie betrug 3000 μs (72 Samples).
- Die *Prethreshold Period* legt die Zeit fest, die vor Überschreiten der Schwelle zur extrahierten Wellenform hinzugefügt wird. Sie wurde auf 1000 μs festgelegt (24 Samples)
- Die *Dead Time* gibt die Mindestzeit an, die zwischen extrahierten Wellenform-Segmenten liegt. Sie betrug 1000 μs (24 Samples).

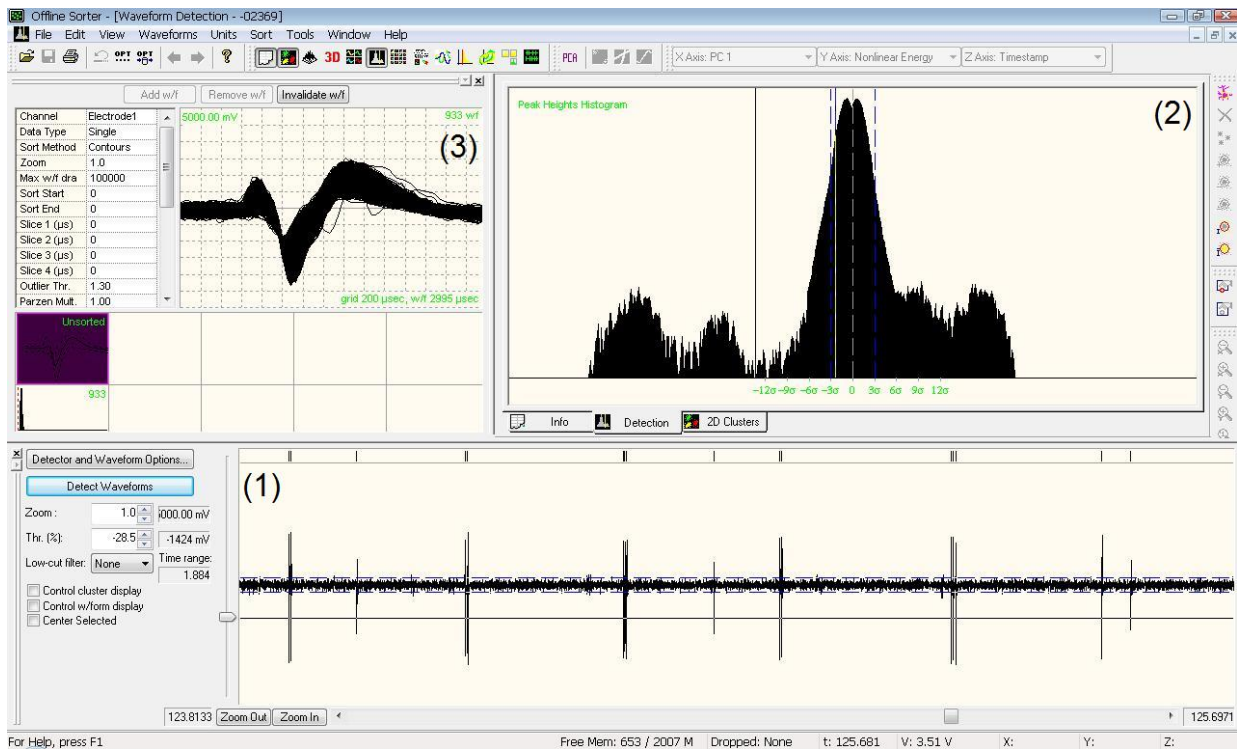


Abb 4-1: Thresholding im Offline Sorter

(1) Dieses Fenster dient zur Ansicht des Signals und zum manuellen Setzen der Schwelle. In diesem Fall lassen sich mit bloßem Auge zwei Neurone differenzieren, die im zeitlichen Verlauf mehrere Aktionspotentiale auf konstantem Amplitudenniveau generieren. Die Schwelle wird nahe der Spitze des niedrigsten Aktionspotentials gesetzt, um möglichst wenig Signal- und Hintergrundrauschen zu detektieren.

(2) Darstellung der Signalamplituden im Histogramm. Die Ausprägung einzelner „Kuppen“ ist charakteristisch für Single-Unit Aktivität.

(3) Darstellung der Wellenform der detektierten Aktionspotentiale

4.3.3 Spike Sorting

Die Beschreibung von Single-Unit Aktivität (SUA) spielt in der medizinischen und neurowissenschaftlichen Forschung eine wichtige Rolle. Wie in Kapitel 3 bereits erwähnt, sind in den Kerngebieten des Nucleus anterior thalami verschiedene Neurone aktiv. Um diese charakterisieren zu können, muss neben der Spike Detektion noch ein sog. Spike Sorting durchgeführt werden. Als Spike Sorting bezeichnet man den Vorgang, die detektierten Aktionspotentiale einzelnen Nervenzellen zuzuordnen.

Die Grenzen zwischen den Algorithmen für Spike Detektion und Spike Sorting sind dabei fließend, d.h. nach Abschluss des Thresholdings wird im Offline Sorter mit dem Spike Sorting fortgefahren. Es ist in der Regel nicht bekannt, wie viele Neurone an den detektierten Aktionspotentialen beteiligt sind. Spike Sorting ist also als Klassifikationsaufgabe mit unbekannter

Anzahl zu bestimmender Klassen aufzufassen, wobei eine Klasse ein Neuron darstellt. Aufgaben dieser Art werden mit sog. Cluster-Verfahren gelöst. Mit ihrer Hilfe sollen die unstrukturierten Aktionspotentiale, die die Spike Detektion ermittelt, durch Konstruktion homogener Klassen (Cluster) optimal strukturiert werden.

Beim Spike Sorting wird die Annahme gemacht, dass jedes Neuron nach dem „Alles-oder-Nichts-Prinzip“ Aktionspotentiale generiert, die sich durch ihre Wellenform von Aktionspotentialen anderer Neurone unterscheiden. Als Gründe für die unterschiedlichen Wellenformen wurden bereits die Position der Elektrode relativ zu einzelnen Nervenzellen sowie deren unterschiedliche Zellmorphologie genannt.

Wie schon bei der Spike Detektion hängen jedoch auch die Ergebnisse des Spike Sortings und damit die zu bestimmenden Merkmale der SUA entscheidend von der Wahl der Methode und den bereits beschriebenen Signaleigenschaften des vorhandenen Datenmaterials ab. Insbesondere ist hier die Überlagerung von Wellenformen problematisch.

Nach Abschluss des Spike Sortings an einer Ableitposition wird ein sog. Spike Train exportiert. Spike Trains sind zeitabhängige Binärsignale, die zu den Zeitpunkten eines Aktionspotentials den Wert „1“ annehmen und ansonsten „0“ sind. Diese Darstellung ist für die weitere Auswertung ausreichend, da der Wellenform selbst kein auswertbarer Informationsgehalt zugesprochen wird und gemäß des „Alles-oder-Nichts-Prinzips“ nur der Zeitpunkt des Auftretens eines Spikes relevant ist (Lewicki, 1998; Menne, 2005)

Im Folgenden wird die Methode beschrieben, die für das Spike Sorting in dieser Arbeit genutzt wurde.

4.3.4 Algorithmus – Clustering

Wie bereits erwähnt ist Spike Sorting eine Klassifizierungsaufgabe, die mit Hilfe von Cluster-Verfahren gelöst wird.

Cluster-Methoden sind wie die Algorithmen bei der Spike Detektion inzwischen so zahlreich vorhanden, dass auf eine Nennung und Beschreibung verschiedener Ansätze an dieser Stelle verzichtet werden muss. Ein Review aktueller Methoden findet sich bei Lewicki (1998).

Die in dieser Arbeit verwendete Clustering-Methode basiert auf dem in Kapitel 4.3.2 beschriebenen Thresholding im Offline Sorter. Dabei wird der Schwellenwert manuell so gewählt, dass nur noch Aktionspotentiale mit hohem Signal-Rausch-Verhältnis detektiert werden. Im Anschluss wird ein manuelles Clustering durchgeführt. Dies hat im Vergleich zu vielen automatischen Klassifikationsverfahren den Vorteil, keine Annahme über die Verteilung der Merkmale treffen zu müssen. Der Offline Sorter extrahiert lediglich die Merkmale der detektier-

ten Spikes und stellt diese in bis zu 16 zwei- und dreidimensionalen Merkmalsräumen als Punkte graphisch dar. In den Merkmalsräumen sind jeweils zwei bzw. drei Merkmale gegeneinander aufgetragen, wobei die Auswahl der Merkmale variabel ist. Ziel hierbei ist es, die Merkmale zu finden, die die beste Separation der Spikes ermöglichen. In dieser Arbeit wurden dafür in der Regel die erste und zweite Hauptkomponente (PC1 und PC2) aus der Hauptkomponentenanalyse (engl.: Principal Component Analysis) und die Differenz zwischen maximaler und minimaler Amplitude (engl.: Peak-Valley) verwendet. Zusätzlich wurden die Zeitpunkte der Spikes (engl.: Timestamps) als Merkmal verwendet, um Diskontinuitäten und zeitliches Driftverhalten auszuschließen. Lassen sich in den Merkmalsräumen Punktwolken erkennen, werden diese durch Einkreisen als ein Cluster definiert. Man spricht hier vom sog. Cluster Cutting.

Die Datenqualität innerhalb eines Clusters wird anschließend in drei Klassen aufgeteilt: Cluster der Klasse c1 stehen für eindeutige Single-Unit Aktivität, Cluster der Klasse c2 für Multi- bzw. Misch-Units und Cluster der Klasse c3 für keine differenzierbare Wellenform.

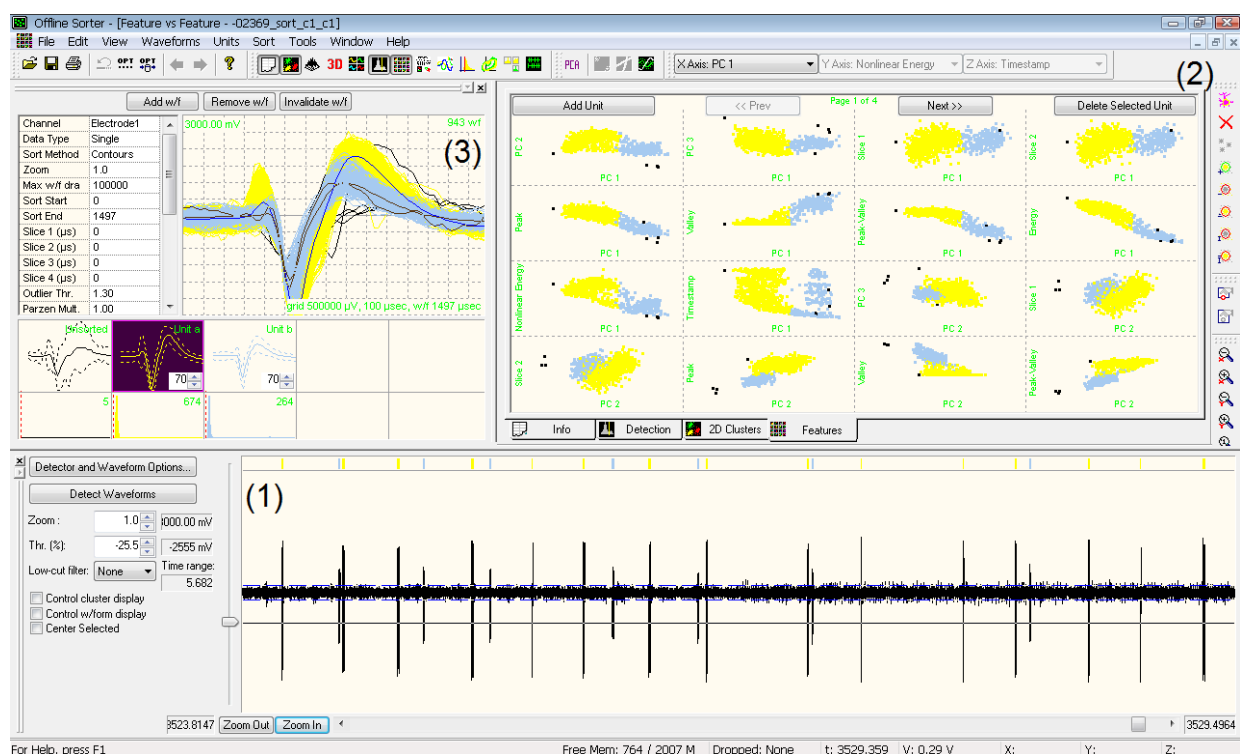


Abb 4-2: Cluster Cutting im Offline Sorter

(1) Ansicht des Signals mit der zuvor im Thresholding definierten Schwelle

(2) 2-D Merkmalsräume. In diesem Beispiel lässt sich die Separation der Spikes insbesondere im zeitlichen Verlauf (Timestamp) der ersten Hauptkomponente (PC1) erzielen. Es ist ein initiales Driftverhalten erkennbar, was die Separation im Grenzbereich in den zeitunabhängigen Merkmalsräumen erschwert. Die Separierbarkeit im Timestamp/PC1-Raum bei gutem Signal-Rausch-Verhältnis führt zu der Klassifikation von zwei c1 Clustern.

(3) Darstellung der Wellenform der beiden Cluster

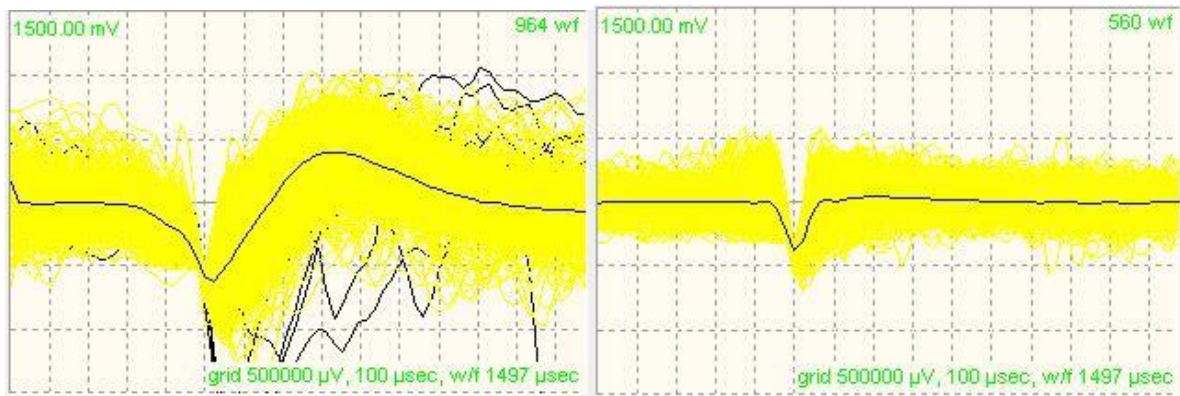


Abb 4-3: Typische Wellenformen für c2 (links) und c3 (rechts) Cluster

Für die statistische Auswertung in 5.2 werden lediglich Single-Units (c1) herangezogen. Dies reduziert zwar den Stichprobenumfang, aufgrund der bereits erwähnten Charakteristika von Aktionspotentialen erscheint eine Auswertung der Multi-Units (c2) und Ableitungsdaten mit schlechtem Signal-Rausch-Verhältnis (c3) jedoch nicht sinnvoll.

Im Vergleich zu automatischen Verfahren ist das manuelle Clustering erheblich zeitaufwendiger. Die Ergebnisse hängen dabei stark von der Erfahrung der Person ab, die das Clustering durchführt. Daher wurden die gewählten Cluster jeder Ableitposition durch einen erfahrenen Neurophysiologen überprüft. Im testweisen Vergleich mit dem automatischen Valley-Seeking Algorithmus¹ zeigte das manuelle Clustering deutlich plausiblere Ergebnisse. Eindeutige Single Units konnten zum Teil vom Algorithmus nicht als solche erkannt werden und wurden stattdessen in mehrere Cluster eingeteilt.

¹ Der Valley-Seeking Algorithmus nutzt die Abstände zwischen Punkten in den Merkmalsräumen um die Anzahl der Cluster und deren Zugehörigkeiten zu ermitteln.

4.3.5 Erstellen von Spike Trains

Für die statistische Auswertung der mit Hilfe des Offline Sorters exportierten Spike Trains müssen zunächst Signalabschnitte definiert werden. Aufgrund der bereits erwähnten problematischen Eigenschaften von Mikroelektrodenableitungen wurden die Intervalle manuell mit dem neurophysiologischen Datenanalyseprogramm NeuroExplorer (V.4.088, Nex Technologies, USA) bestimmt. Hierbei wurden folgende Kriterien angewandt:

- Die Länge der Intervalle beträgt in Anlehnung an Hutchison et al. mindestens 20 Sekunden (Hutchison et al., 1998)
- Die Intervalle sind frei von Driftverhalten, Artefakten und iatrogen induzierten Veränderungen (z.B. Verletzungsentladungen)
- Die Anzahl der Spikes, gruppiert in Intervalle mit der Klassenbreite $t = 5$ s, ist über das Intervall möglichst konstant (vgl. Spike-Histogramm in Abb 4-5).

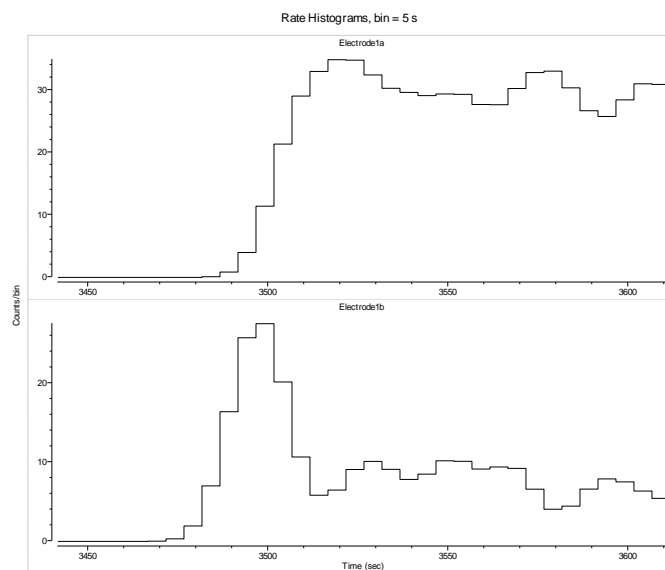


Abb 4-4: Spike-Histogramme im NeuroExplorer (Klassenbreite = 5 s)

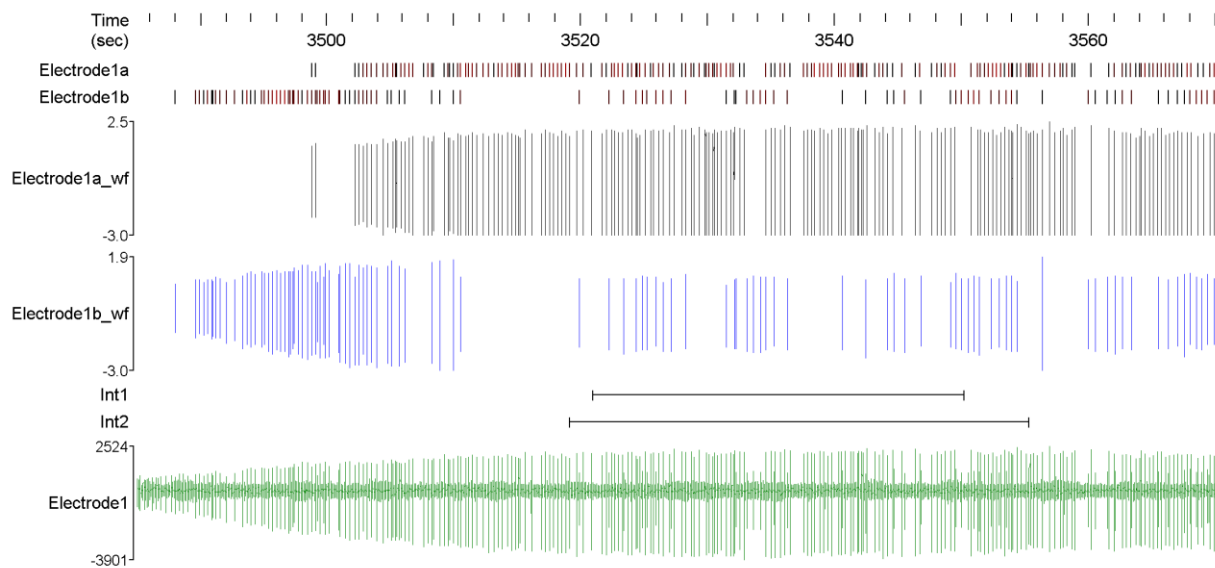


Abb 4-5: Erstellen von Spike Trains im NeuroExplorer

Ansicht der beiden c1 Cluster aus dem Beispiel in Abb 4-2 mit den Wellenformen und Zeitpunkten der Spikes. Die Intervalle int1 und int2 wurden gemäß der zuvor genannten Kriterien zu mindestens 20 s gewählt und abschließend für die statistische Auswertung exportiert.

4.3.6 Statistische Kenngrößen

Für die Auswertung der Spike Trains wird eine geeignete Methode benötigt, um die Single-Unit Aktivität (SUA) entlang der Trajektorie zu beschreiben.

Auch die extrahierten Spike Trains unterliegen einem Zufallsprozess. Wie in Abschnitt 4.2 bereits erwähnt, liegt bei der intraoperativen Aufnahme von neuronaler Spontanaktivität nur eine Realisation mit unbekanntem Stimulus vor. Daher wird auch hier wieder unter der Annahme von Ergodizität und Stationarität mit Zeitmittelwerten gearbeitet.

Für die Analyse der Spike Trains wurde ein Matlab-Programm geschrieben. Dieses ermittelt in einer Batchverarbeitung für jede Trajektorie sechs statistische Kenngrößen der SUA, die sich in die drei in Tabelle 4 dargestellten Kategorien aufteilen lassen:

Tabelle 4: Kenngrößen der Single-Unit Aktivität

<i>Feuerraten</i>	<i>Regularität</i>	<i>Gruppenentladungen (Bursts)</i>
Mittlere Feuerrate	Variationskoeffizient	Bursts pro Sekunde
Peak-Feuerrate	Entladungsvariabilität	Spikes in Bursts

Kenngößen der Feuerrate

Das am häufigsten verwendete Merkmal der SUA ist die *mittlere Feuerrate* (alternativ: mittlere Entladungsrate). Diese gibt die Anzahl der Spikes pro Sekunde (Hz) in dem gewählten Intervall an. Berechnet wurde die mittlere Feuerrate nach Goldberg und Fee über das Erstellen einer Interspike-Intervall (ISI)-Verteilung. Unter einem ISI versteht man den Abstand zwischen zwei aufeinanderfolgenden Aktionspotentialen. Die mittlere Feuerrate \bar{R} ergibt sich dann aus der Reziproken des mittleren ISIs \bar{i} :

$$\bar{R} = \frac{1}{\bar{i}}$$

Die *Peak-Feuerrate* gibt das 99.-Perzentil der Feuerrate an und wird aus der Reziproken des 1.-Perzentil ISIs berechnet (Goldberg & Fee, 2010).

Kenngößen der Regularität

Allein über die Analyse der Feuerrate lässt sich jedoch keine fundierte Aussage über neuronale Aktivitätsmuster treffen. Die Variabilität eines Spike Trains ist ein wichtiger Indikator für die Klassifizierung der SUA. Ein klassisches Maß für die Variabilität ist der *Variationskoeffizient* (CV, engl.: Coefficient of Variation). Dieser ist eine dimensionslose Zahl, die aus dem Quotienten aus der Standardabweichung der ISI-Verteilung σ_i und dem mittleren ISI \bar{i} berechnet wird:

$$CV = \frac{\sigma_i}{\bar{i}}$$

Die *Entladungsvariabilität* (DVI, engl.: Discharge Variability Index) ist eine weitere Kenngöße der Regularität. Der DVI wurde nach Wichmann et al. berechnet (Wichmann et al., 2002). Dafür wurde zunächst das Intervall in i Klassen der Breite $t = 1$ s unterteilt und die mittlere Feuerrate \bar{R}_i innerhalb dieser Klassen geschätzt. Der DVI ist dabei die dimensionslose Zahl, die aus dem Quotienten der Standardabweichung σ_R der mittleren Feuerraten \bar{R}_i und der mittleren Feuerrate \bar{R} berechnet wird:

$$DVI = \frac{\sigma_R}{\bar{R}}$$

Kenngrößen der Gruppenentladung

Die Analyse der Gruppenentladungen (engl.: Bursts) liefert ein weiteres Charakteristikum für die Merkmalsbestimmung. Die Kenngröße *Bursts pro Sekunde* gibt an, wie häufig ein Neuron innerhalb einer Sekunde in kurzer Abfolge feuert. Dabei existiert keine einheitliche Definition, bis zu welcher ISI-Länge Spikes als Burst gelten. In dieser Arbeit wurde nach dem häufig verwendeten Kriterium von Ranck definiert, dass das ISI von Spikes innerhalb eines Bursts maximal 6 ms beträgt (Ranck, 1973).

Spikes in Bursts ist ein Maß für den Burst-Charakter der SUA. Er gibt an, wie groß der Anteil von Spikes innerhalb von Bursts in Relation zur Gesamtzahl der Spikes ist.

Die Ergebnisse der Analyse der Single-Unit Aktivität befinden sich in Kapitel 5.2 auf S. 44.

Im nachfolgenden Kapitel 5.1 werden die Ergebnisse der neurophysiologischen Merkmalsbestimmung anhand der Gesamtaktivität dargestellt.

5. Ergebnisse

5.1 Mikroelektrodenableitungen entlang der Trajektorie

Im ersten Teil der Auswertung sollte überprüft werden, ob sich mit Hilfe der in Kapitel 4.2.2 beschriebenen statistischen Kenngrößen der Gesamtaktivität Kerngebiete entlang der zwölf Trajektorien differenzieren lassen.

Die Kerngrenze für den Eintritt in den Nucleus anterior thalami (ANT) sowie die Grenzen für den Eintritt (dorsal) sowie Austritt (ventral) aus dem Tractus Mamillothalamicus (MMT) wurden intraoperativ basierend auf der audio-visuellen Darstellung der Mikroelektrodenableitungen durch den Neurophysiologen bestimmt. Eine Übersicht der intraoperativ bestimmten Grenzen findet sich in nachfolgender Tabelle.

Tabelle 5: Übersicht der intraoperativ bestimmten Kerngrenzen

<i>ID</i>	<i>Hem</i>	<i>Eintritt ANT [μm]</i>	<i>Eintritt MMT [μm]</i>	<i>Austritt MMT [μm]</i>	<i>Bereich [μm]</i>
TEK	links	-2992	520	3525	3005
	rechts	-4260	-1047	1203	2250
HAB	links	-4750	-2502	-6	2496
	rechts	-5000	-1502	-503	999
CAS	links	-7251	-1013	1235	2248
	rechts	-4739	9	2007	1998
HAT	links	-6021	-116	1376	1492
	rechts	-6770	-857	890	1747
STE	links	-4955	70	1571	1501
	rechts	-5479	43	547	504
STC	links	-6231	-1461	793	2254
	rechts	-4995	489	1238	749
Mean ± SD		-5287 ± 1107	-614 ± 890	1156 ± 968	1770 ± 718

Abb 5-1 zeigt am Beispiel des Patienten TEK die vier Kenngrößen entlang der Trajektorie der linken und rechten Hemisphäre in Tiefenaktivitätsprofilen. Bei einem Tiefenaktivitätsprofil wird eine Kenngröße der neuronalen Aktivität in Abhängigkeit zur Ableitungstiefe dargestellt.

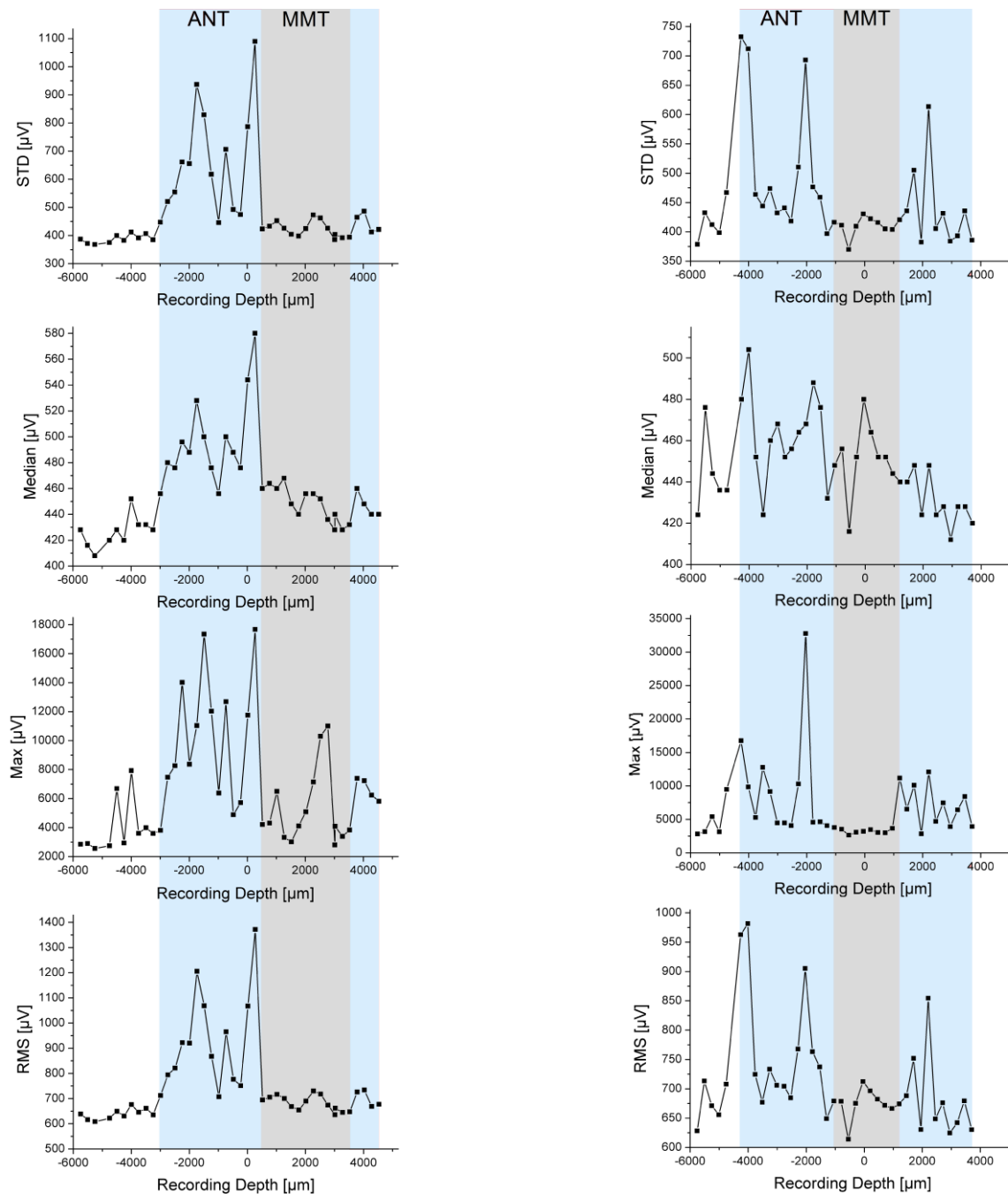


Abb 5-1: Tiefenaktivitätsprofile bei Patient TEK

Auf der Abszisse ist die Ableittiefe der Sonde aufgetragen. Negative Ableittiefen kennzeichnen Positionen oberhalb (dorsal), positive Ableittiefen kennzeichnen Positionen unterhalb (ventral) des Zielpunktes bei 0 µm. Die intraoperativ bestimmten Grenzen definieren den MMT (grau) und den ANT (blau) für das Trajekt der linken (links) und rechten (rechts) Hemisphäre.

Durch Betrachtung der Tiefenaktivitätsprofile des Patienten TEK lässt sich für Signale innerhalb des MMT im Vergleich zu der oberhalb gelegenen Gehirnregion eine kleinere Standardabweichung (STD), ein kleinerer Median und ein kleinerer Effektivwert (RMS) beobachten. Der Maximalwert (Max) erscheint ebenfalls kleiner, unterliegt aber aufgrund der Empfindlichkeit gegenüber Ausreißern erwartungsgemäß starken Schwankungen.

Die unterhalb des MMT gelegene Gehirnregion zeigt einen Anstieg der Kenngrößen STD, Max und RMS, weist jedoch aufgrund der Planung des Trajekts insbesondere für die linke Hemisphäre einen geringen Stichprobenumfang auf.

Um zu überprüfen, ob der gerade beschriebene Eindruck, dass die gewählten statistischen Kenngrößen innerhalb der Grenzen des MMT anders verteilt sind als außerhalb, wurden statistische Tests durchgeführt.

Die Nullhypothese H_0 wurde in diesem Fall formuliert als: Die Verteilungsfunktionen einer statistischen Kenngröße X sind für Signale innerhalb und außerhalb der Grenzen des MMT gleich. Die Alternativhypothese H_1 dazu lautet, dass Unterschiede zwischen den Verteilungsfunktionen der Kenngröße X bestehen. Die untersuchte Kenngröße X ist hierbei eine der vier Kenngrößen STD, Median, Max und RMS.

Für die statistischen Tests wurden die Werte der Kenngrößen entlang einer einzelnen Trajektorie zunächst in jeweils zwei Stichproben zusammengefasst. Die erste Stichprobe (n_{in}) beinhaltet die Werte der Kenngrößen, die für Signale innerhalb der Grenzen des MMT bestimmt wurden. Die zweite Stichprobe (n_{out}) beinhaltet die Messwerte, die in dem Bereich zwischen dem Eintritt in den ANT und der Kerngrenze zum Eintritt in den MMT liegen.

Mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests wurde überprüft, ob die den Stichproben zugrunde liegende Grundgesamtheit normalverteilt ist. Hierbei konnte auf einem Signifikanzniveau der Irrtumswahrscheinlichkeit von $p=0,05$ in 40 der 48 Stichproben (83,33%) festgestellt werden, dass die Daten keiner Normalverteilung entstammen.

Aus diesem Grund wurde für den Test der Nullhypothese H_0 der Wilcoxon-Rangsummentest für gepaarte Stichproben gewählt. Es handelt sich hierbei um einen nicht-parametrischen Test abhängiger Variablen. Im Vergleich zu parametrischen Tests wie dem t-Test ist dieser verteilungsunabhängig und bereits für kleine Stichprobenumfänge geeignet.

Insgesamt wurden 48 Tests durchgeführt (12 Trajektorien mit jeweils 4 Kenngrößen). Das Signifikanzniveau der Irrtumswahrscheinlichkeit p wurde auf 0,05 gesetzt, d.h. bei $p \geq 0,05$ wird die Nullhypothese nicht verworfen. Je kleiner die Irrtumswahrscheinlichkeit p , desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Werte einer Kenngröße einer gemeinsamen Verteilung entstammen.

Die Ergebnisse der Wilcoxon-Rangsummentests sind in nachfolgender Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 6: Ergebnisse der Wilcoxon-Rangsummentests für Kenngrößen der Gesamtaktivität

<i>ID</i>	<i>Hem</i>	<i>n_out</i>	<i>n_in</i>	<i>p_STD</i>	<i>p_Median</i>	<i>p_Max</i>	<i>p_RMS</i>
TEK	links	14	14	1,50E-06*	6,48E-06*	9,71E-04*	1,50E-06*
	rechts	13	10	4,70E-04*	0,07782	2,43E-04*	0,00254*
HAB	links	9	11	1,19E-05*	1,19E-05*	2,38E-05*	1,19E-05*
	rechts	14	5	1,72E-04*	1,72E-04*	1,72E-04*	1,72E-04*
CAS	links	25	10	0,19835	0,58283	0,04131*	0,28654
	rechts	19	9	0,00857*	0,00136*	0,08519	0,00428*
HAT	links	21	7	0,007*	0,0168*	0,04183*	0,00473*
	rechts	23	8	2,54E-07*	2,54E-07*	1,70E-05*	2,54E-07*
STE	links	11	7	0,16125	0,94395	0,36384	0,41732
	rechts	10	2	0,05128	0,71795	0,05128	0,05128
STC	links	18	10	1,52E-07*	1,89E-05*	6,10E-07*	1,52E-07*
	rechts	17	4	3,34E-04*	3,34E-04*	0,58546	3,34E-04*

*signifikant auf Signifikanzniveau mit Irrtumswahrscheinlichkeit $p=0,05$

Die Wilcoxon-Rangsummentests der einzelnen Trajektorien ergaben, dass der p-Wert für die Standardabweichung (STD) in 9 von 12 Fällen deutlich kleiner als die gewählte Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05 ist. In diesen Fällen wird die Nullhypothese (die Verteilungsfunktionen der STD sind für Signale innerhalb und außerhalb der Grenzen gleich verteilt) verworfen.

Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen der STD der Gesamtaktivität innerhalb des ANT und der STD der Gesamtaktivität innerhalb des MMT.

Der Effektivwert (RMS) zeigt ebenfalls bei 9 der 12 Trajektorien einen signifikanten Unterschied der Verteilungen innerhalb der gewählten Kerngebiete.

Der Median und der Maximalwert von ANT und MMT sind bei jeweils 8 der 12 Trajektorien signifikant unterschiedlich.

Bei Betrachtung der einzelnen Patienten fällt auf, dass bei Patient STE sowohl für die linke als auch die rechte Hemisphäre keine der vier Kenngrößen einen signifikanten Unterschied zwi-

schen den Stichproben nachweisen konnte. Eine mögliche Ursache dafür könnte darin liegen, dass das Trajekt den MMT nur marginal oder gar nicht durchkreuzt. Die Tiefenaktivitätsprofile für Patient STE sind in nachfolgender Abbildung dargestellt.

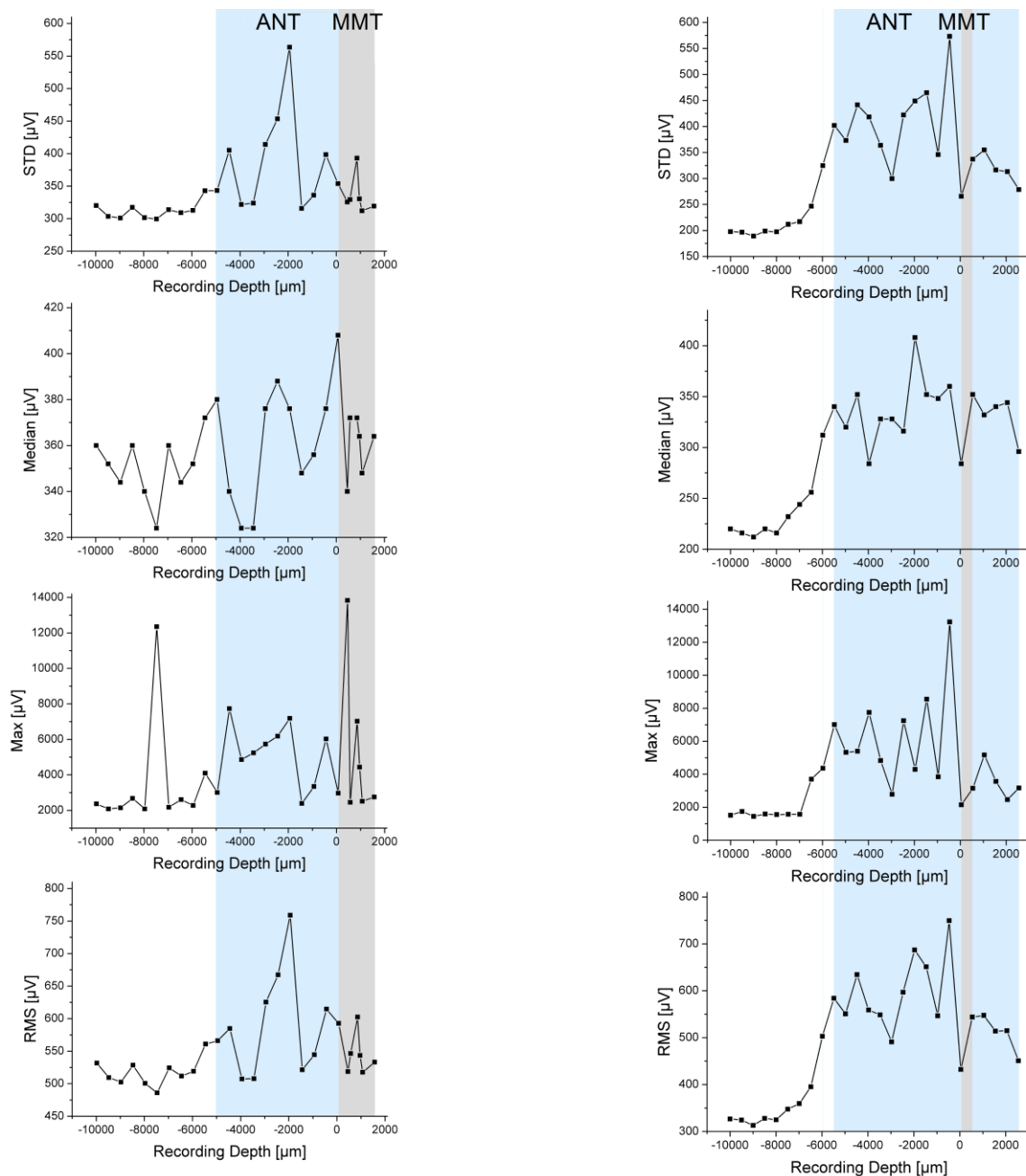


Abb 5-2: Tiefenaktivitätsprofile bei Patient STE

Die Wilcoxon-Rangsummentests der dargestellten Kenngrößen zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen MMT (grau) und dem Teil des ANT oberhalb des MMT (blauer Bereich vor MMT). Das Trajekt verläuft aufgrund der Begrenzung durch den dritten Ventrikel nur bis etwa 2 mm unterhalb des geplanten Zielpunktes.

Zum Abschluss der Auswertung der Gesamtaktivität wurden zwei Wilcoxon-Rangsummentests auf die Gesamtheit der Patienten angewendet. Eine Vergleichbarkeit der Messwerte für unterschiedliche Patienten kann angenommen werden, da für die Ableitungen stets die gleiche Hardware genutzt wurde.

Hierfür wurden drei Stichproben zusammengestellt, wobei die erste Stichprobe (n1_ANT=194) alle Werte enthält, die in den Bereichen zwischen den Kerngrenzen zum Eintritt in den ANT und den Grenzen zum Eintritt in den MMT liegen. Die zweite Stichprobe (n_MMT=97) beinhaltet wiederum alle Werte, die innerhalb der Grenzen des MMT ermittelt wurden. Als dritte, zusätzliche Stichprobe (n2_ANT=119) werden die Werte zusammengefasst, die unterhalb des MMT abgeleitet wurden.

Im ersten Wilcoxon-Rangsummentest wurden die Kenngrößen der Stichproben n1_ANT und n_MMT paarweise verglichen (vgl. Tabelle 7). Im zweiten Wilcoxon-Rangsummentest wurden die Kenngrößen der Stichproben n_MMT und n2_ANT getestet (vgl. Tabelle 8).

Tabelle 7: Ergebnis der Wilcoxon-Rangsummentests für die Stichproben n1_ANT[†] und n_MMT

<i>Kenngröße</i>	<i>N</i>	<i>p-Wert</i>	<i>25.-Perzentil</i>	<i>Median</i>	<i>75.-Perzentil</i>
STD [μV] [†]	194	1,10E-29*	488	635	833
STD [μV]	97		378	405	440
Median [μV] [†]	194	5,36E-15*	456	500	536
Median [μV]	97		408	436	456
Max [μV] [†]	194	7,59E-21*	5994	10690	16470
Max [μV]	97		3192	4364	7060
RMS [μV] [†]	194	1,17E-24*	759	909	1106
RMS [μV]	97		619	669	706

*signifikant auf Signifikanzniveau mit Irrtumswahrscheinlichkeit $p=0,05$

Die obige Tabelle zeigt, dass die Verteilungsfunktionen der Stichproben n1_ANT und n_MMT für alle vier Kenngrößen hoch signifikant verschieden sind. Dabei zeigt sich in der Stichprobe der Gesamtaktivität oberhalb des MMT im Median eine höhere Standardabweichung (635 zu 405 μV), ein höherer Median (500 zu 436 μV), ein höherer Maximalwert (10690 zu 4363 μV) und ein höherer Effektivwert (909 zu 669 μV).

Tabelle 8: Ergebnis der Wilcoxon-Rangsummentests für die Stichproben n_MMT[†] und n2_ANT

<i>Kenngröße</i>	<i>N</i>	<i>p-Wert</i>	<i>25.-Perzentil</i>	<i>Median</i>	<i>75.-Perzentil</i>
STD [μV] [†]	97	2,64E-5*	378	405	440
STD [μV]	119		389	461	565
Median [μV] [†]	97	0,51798	408	436	456
Median [μV]	119		412	436	480
Max [μV] [†]	97	1,39E-6*	3192	4364	7060
Max [μV]	119		4652	7456	11560
RMS [μV] [†]	97	0,0014*	619	669	706
RMS [μV]	119		632	714	832

*signifikant auf Signifikanzniveau mit Irrtumswahrscheinlichkeit $p=0,05$

Die obige Tabelle zeigt, dass die Verteilungsfunktionen der Stichproben n_MMT und n2_ANT für drei der vier Kenngrößen signifikant verschieden sind.

Dabei ist die Gesamtaktivität im ANT unterhalb des MMT im Median deutlich niedriger als im ANT oberhalb des MMT (STD: 461 μV zu 635 μV ; Median: 436 μV zu 500 μV ; Max: 7456 μV zu 10690 μV ; RMS: 714 μV zu 909 μV).

Zur Veranschaulichung dieses Ergebnisses werden die Trajektorien abschließend über alle Patienten gemittelt dargestellt (Grand Average). Berücksichtigt werden muss dabei jedoch, dass der Verlauf der Trajekte in Abhängigkeit von der individuellen Anatomie der Patienten präoperativ geplant wird. Daraus resultiert, dass die Trajekte die Kerngebiete des ANT und den MMT sowohl in unterschiedlicher Eindringtiefe in Relation zum Zielpunkt als auch in unterschiedlicher Länge durchlaufen (vgl. Tabelle 5 auf S. 36).

Für die Mittelung der Trajekte wurde daher die Relation zum Zielpunkt aufgehoben, indem die einzelnen Trajektorien um den Abstand zwischen Zielpunkt und vorderer Grenze des MMT verschoben wurden. Die vordere Grenze des MMT bildet somit bei allen Trajektorien den Nullpunkt.

Da die Absolutwerte der einzelnen Trajektorien aufgrund der Individualität der Patienten auf unterschiedlichen Amplitudenniveaus liegen, wurde für die einzelnen Trajekte eine Baseline festgelegt. Dabei erhält der Mittelwert jeder Kenngröße eines Trajekts den Wert 1 und jeder Messwert einen neuen Wert in Relation zum Mittelwert.

Abb 5-3 zeigt das Ergebnis der Mittelung als sog. Common Average. Als eine Spezialform des Grand Average berücksichtigt dieser, dass die zwölf Trajektorien von unterschiedlicher Länge sind. Es werden also nur aus dem Bereich Messwerte einbezogen, der allen Stichproben gemein ist. Dieser gemeinsame Bereich beginnt 2,4 mm vor der Grenze zum MMT und endet 1,5 mm nach dieser Kerngrenze. Die zwölf Trajekte wurden in diesem Bereich linear interpoliert und in Schritten von 100 μm gemittelt.

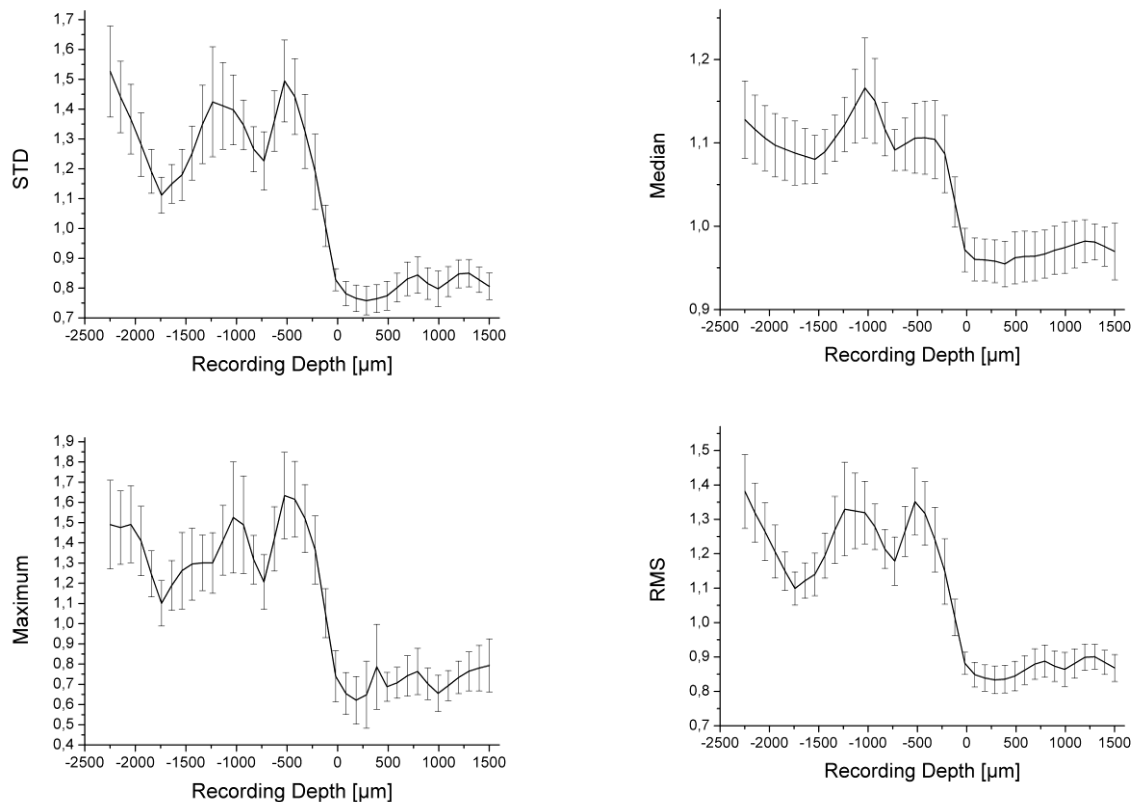


Abb 5-3: Common Averages (n=12) mit Standard Error

Die Tiefenaktivitätsprofile im Common Average verdeutlichen, dass die vier Kenngrößen der Gesamtaktivität beim Übergang vom ANT in den MMT drastisch abfallen. Ein Anstieg von der unteren Grenze des MMT lässt sich im Common Average nicht beobachten, was jedoch in der variierenden Länge der Trajekte durch den MMT begründet ist ($1770 \pm 718 \mu\text{m}$).

Als Zwischenergebnis lässt sich festhalten, dass insbesondere die Standardabweichung und der Effektivwert als diskriminative Merkmale zur Bestimmung der Grenzen des MMT geeignet sind, wobei die dorsale Grenze des MMT mit einer deutlich geringeren Irrtumswahrscheinlichkeit als die ventrale Grenze des MMT differenziert werden kann.

Im nachfolgenden Abschnitt werden die Ergebnisse des Spike Sortings besprochen.

5.2 Single-Unit Aktivität entlang der Trajektorie

Im zweiten Teil der Auswertung sollte gemäß der Zielsetzung in Kapitel 3 überprüft werden, ob sich mit Hilfe der in Kapitel 4.3.6 beschriebenen statistischen Kenngrößen der Single-Unit Aktivität (SUA) Kerngebiete entlang der zwölf Trajektorien differenzieren lassen. Darüber hinaus wird erstmalig die SUA entlang einer Trajektorie durch ANT und MMT am Patienten unter Vollnarkose quantitativ untersucht.

5.2.1 Datenqualität

Die Kriterien für das Spike Sorting wurden bereits in Abschnitt 4.3.3 erläutert. In dieser Arbeit wurden insgesamt 551 Spike Trains aus 544 Mikroelektrodenableitungen bestimmt, wobei 209 (37,93%) der Spike Trains als SUA (c1) klassifiziert wurden. Multi-Units (c2; n=162; 29,40%) und Cluster ohne klassifizierbare Aktivität (c3; n=180; 32,67%) wurden nicht ausgewertet. Im Mittel (\pm SD) betrug die Anzahl der Spike Trains pro Trajektorie 46 ± 15 , die Anzahl der Mikroelektrodenableitungen 45 ± 13 .

Die Anzahl der Spikes pro Single-Unit betrug 181 ± 111 . 16 der 209 klassifizierten Single-Units wurden von der Auswertung ausgeschlossen, da sie intraoperativ dem MMT zugeordnet worden waren und zudem nur eine sehr geringe Anzahl von Spikes ($n < 20$) generierten.

Abb 5-4 zeigt die Verteilung der Single-Units entlang der Trajektorie. Die Verteilung der Anzahl von Spikes ist in Abb 5-5 dargestellt.

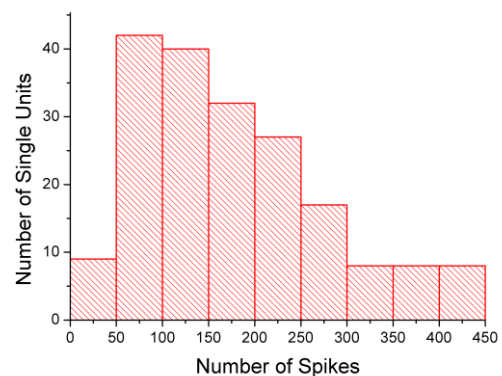
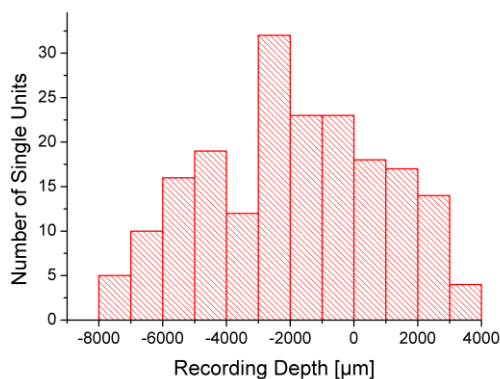


Abb 5-4: Anzahl der Single Units entlang des Trajekts **Abb 5-5: Verteilung der Spikes**

Für die Darstellung der Stichprobe (Abb 5-4) aus 193 Single-Units wurde die Relation zum Zielpunkt aufgehoben, indem für jede der zwölf Trajektorien die intraoperativ bestimmten Grenzen des MMT als Nullpunkt der Ableitungstiefe (Recording Depth) gesetzt wurden. Negative Ableittiefen kennzeichnen somit Positionen oberhalb (dorsal), positive Ableittiefen kennzeichnen Positionen unterhalb des MMT (ventral).

5.2.2 Ergebnisse

Abb 5-6 stellt die sechs Kenngrößen der Single-Unit Aktivität entlang der Trajektorie dar.

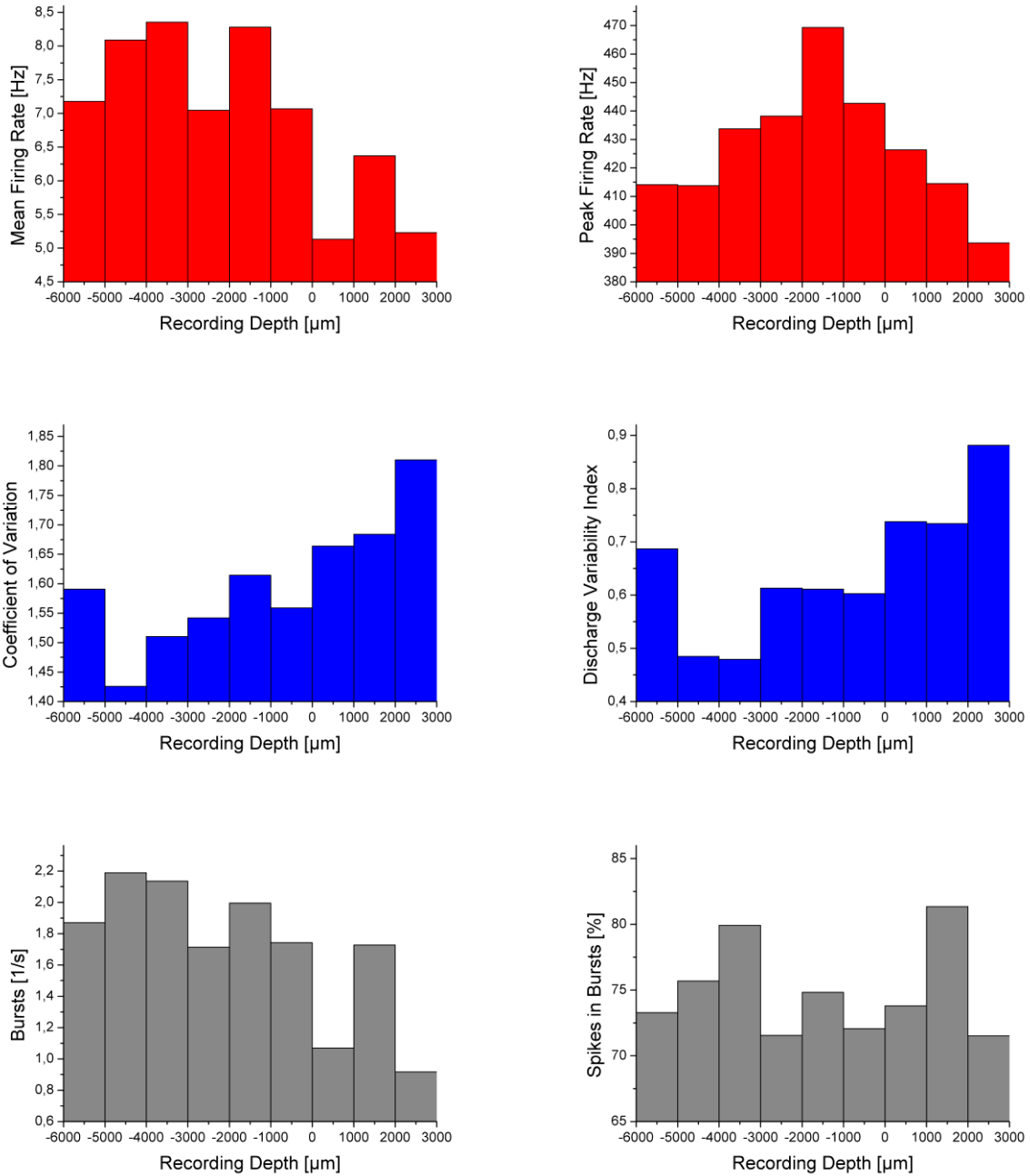


Abb 5-6: Kenngrößen der SUA entlang der Trajektorie

Auf der Abszisse ist die Ableitungstiefe der Sonde aufgetragen. Negative Ableitungstiefen kennzeichnen Positionen oberhalb, positive Ableitungstiefen kennzeichnen Positionen unterhalb des MMT bei 0 µm. Die Klassenbreite beträgt 1 mm, der Stichprobenumfang 193.

Die Säulendiagramme der Kenngrößen in Relation zur Ableitungstiefe zeigen für Neurone unterhalb des MMT im Vergleich zu den oberhalb abgeleiteten Neuronen kleinere mittlere Feuerraten und kleinere Peak-Feuerraten. Zudem scheinen Neurone unterhalb des MMT irregulärer zu feuern, da sowohl der Variationskoeffizient als auch die Entladungsvariabilität ansteigen. Die Neurone unterhalb des MMT zeigen weniger Bursts pro Sekunde, wobei der Anteil der Entladungen in Bursts in Relation zur Gesamtzahl der Entladungen leicht ansteigt und zwischen 1000 und 2000 μm sein Maximum erreicht.

Um zu überprüfen, ob der gerade beschriebene Eindruck, dass die gewählten statistischen Kenngrößen oberhalb des MMT anders verteilt sind als unterhalb, wurden statistische Tests durchgeführt.

Die Nullhypothese H_0 wurde in diesem Fall formuliert als: Die Verteilungsfunktionen einer statistischen Kenngröße X sind für Signale oberhalb und unterhalb des MMT gleich. Die Alternativhypothese H_1 dazu lautet, dass Unterschiede zwischen den Verteilungsfunktionen der Kenngröße X bestehen. Die untersuchte Kenngröße X ist hierbei eine der sechs Kenngrößen *mittlere Feuerrate*, *Peak-Feuerrate*, *Variationskoeffizient*, *Entladungsvariabilität*, *Bursts pro Sekunde* und *Spikes in Bursts*.

Für die statistischen Tests wurden die Werte der Kenngrößen in jeweils zwei Stichproben zusammengefasst. Die erste Stichprobe ($n_{\text{pre}}=78$) beinhaltet die Werte der Kenngrößen, die für Signale in Ableitungspositionen von 0 mm (vordere Grenze des MMT) bis -3 mm dorsal des MMT bestimmt wurden. Die zweite Stichprobe ($n_{\text{post}}=49$) beinhaltet die Messwerte aus dem Bereich von 0 mm (hintere Grenze des MMT) bis +3 mm ventral des MMT.

Mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests konnte auf einem Signifikanzniveau von $p=0,05$ in 10 der 12 Stichproben (83,33%) festgestellt werden, dass die Daten keiner Normalverteilung entstammen. Die Nullhypotesentests wurden daher mit Wilcoxon-Rangsummentests für gepaarte Stichproben durchgeführt.

Die Ergebnisse der Wilcoxon-Rangsummentests sind in Tabelle 9 auf der nachfolgenden Seite dargestellt.

Tabelle 9: Ergebnis der Wilcoxon-Rangsummentests für die Stichproben n_{pre}^{\dagger} und n_{post}

<i>KenngroÙe</i>	<i>N</i>	<i>p-Wert</i>	<i>25-Perzentil</i>	<i>Median</i>	<i>75-Perzentil</i>
Mittlere Feuerrate [Hz]	78 [†]	0,0053*	4,22	6,87	9,59
	49		2,33	3,87	7,86
Peak-Feuerrate [Hz]	78 [†]	0,0136*	387,59	454,93	493,73
	49		361,54	403,26	463,71
Variationskoeffizient	78 [†]	0,03579*	1,27	1,47	1,71
	49		1,35	1,64	1,97
Entladungsvariabilität	78 [†]	2,25E-03*	0,43	0,55	0,74
	49		0,55	0,73	1,01
Bursts pro Sekunde [s ⁻¹]	78 [†]	0,00115*	1,05	1,83	2,34
	49		0,59	0,88	1,75
Spikes in Bursts [%]	78 [†]	0,02963*	62,07	77,08	83,88
	49		67,80	83,93	91,20

*signifikant auf Signifikanzniveau mit Irrtumswahrscheinlichkeit $p=0,05$

Die obige Tabelle zeigt, dass der p-Wert von jeder der sechs KenngroÙen kleiner als die gewählte Irrtumswahrscheinlichkeit von $p=0,05$ ist. Die Nullhypothese H_0 wird somit in allen Fällen verworfen. Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den KenngroÙen der SUA in den Bereichen von 0 bis 3 mm oberhalb und 0 bis 3 mm unterhalb des MMT.

Die mittlere Feuerrate ist im Median im Kerngebiet oberhalb des MMT mit 6,87 Hz deutlich höher als im Kerngebiet unterhalb des MMT (3,87 Hz). Die Aktivitätsmuster sind in beiden Kerngebieten stark von Bursts geprägt (77% zu 83%). Die Quotienten aus Bursts pro Sekunde (1,83 s⁻¹ zu 0,88 s⁻¹) und mittlerer Feuerrate lassen auf Gruppenentladungen von 3-5 Spikes pro Burst schließen (Feuerrate/Bursts = 3,75 oberhalb, 4,39 unterhalb des MMT). Des Weiteren lässt sich eine Zunahme der Variationskoeffizienten (1,47 zu 1,64) und der Entladungsvariabilität (0,55 zu 0,73) beobachten. Der Variationskoeffizient > 1 weist auf einen „suprapoisson“-verteilten Prozess hin, d.h. die Aktivitätsmuster beider Kerngebiete sind durch eine sehr starke Irregularität gekennzeichnet, was wiederum mit dem hohen Burstanteil korrespondiert.

Zum Abschluss der postoperativen Analyse neurophysiologischer Ableitungsdaten wurden die Zusammenhänge zwischen den Kenngrößen mit einer Korrelationsanalyse quantitativ untersucht. Durchgeführt wurde die Korrelationsanalyse mit dem Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten (Spearman-Rho), wobei die Stichproben von 0 bis 3 mm oberhalb des MMT (n_pre=78) und 0 bis 3 mm unterhalb des MMT (n_post=49) separat analysiert wurden. Die Ergebnisse der Spearman-Rhos sind nachfolgend im 6x6-Design dargestellt.

Tabelle 10: Korrelationen der Kenngrößen der SUA von 0 bis 3mm oberhalb des MMT (n_pre=78)

Kenngröße	Mittlere Feuerrate	Peak-Feuerrate	Variationskoeffizient	Entladungsvariabilität	Bursts pro Sekunde	Spikes in Bursts
Mittlere Feuerrate	1	0,5790*	0,42207*	-0,58682*	0,91515*	0,47028*
Peak Feuerrate		1	0,46471*	-0,2467*	0,53039*	0,37848*
Variationskoeffizient			1	0,2447*	0,29208*	0,57706*
Entladungsvariabilität				1	-0,68863*	0
Bursts pro Sekunde					1	0,518*
Spikes in Bursts						1

*Korrelation ist signifikant auf Signifikanzniveau $p=0,05$, $Rho > 0,8$ in **fett**

Tabelle 11: Korrelationen der Kenngrößen der SUA von 0 bis 3mm unterhalb des MMT (n_post=49)

Kenngröße	Mittlere Feuerrate	Peak-Feuerrate	Variationskoeffizient	Entladungsvariabilität	Bursts pro Sekunde	Spikes in Bursts
Mittlere Feuerrate	1	0,2961*	0	-0,70576*	0,81999*	0
Peak Feuerrate		1	0,29016*	0	0,35047*	0,3657*
Variationskoeffizient			1	0,46141*	0	0,45315*
Entladungsvariabilität				1	-0,72483*	0
Bursts pro Sekunde					1	0
Spikes in Bursts						1

*Korrelation ist signifikant auf Signifikanzniveau $p=0,05$, $Rho > 0,8$ in **fett**

Beim Vergleich der Korrelationskoeffizienten in den beiden Kerngebieten zeigt sich, dass die Kenngrößen der Single-Unit Aktivität für das Kerngebiet oberhalb des MMT deutlich stärker miteinander korrelieren als die Kenngrößen im Kerngebiet unterhalb des MMT. Dies ist ein Indiz dafür, dass es sich um Ableitungen aus verschiedenen Kerngebieten handelt. Darüber hinaus unterstützt dies den in der Auswertung der Kenngrößen der Gesamtaktivität gewonnenen Eindruck, dass die Diskrimination des Kerngebiets unterhalb des MMT mit einer höheren Irrtumswahrscheinlichkeit behaftet ist. Ursächlich dafür könnte zum einen sein, dass das Trajekt durch die ventrale Begrenzung durch den dritten Ventrikel nur kleinere Stichprobenumfänge ermöglicht und zum anderen, dass in Abhängigkeit zu den lateralen und anterioren Winkeln des Trajekts von Patient zu Patient in verschiedenen ventralen Kerngebieten (unterhalb des MMT) abgeleitet wird.

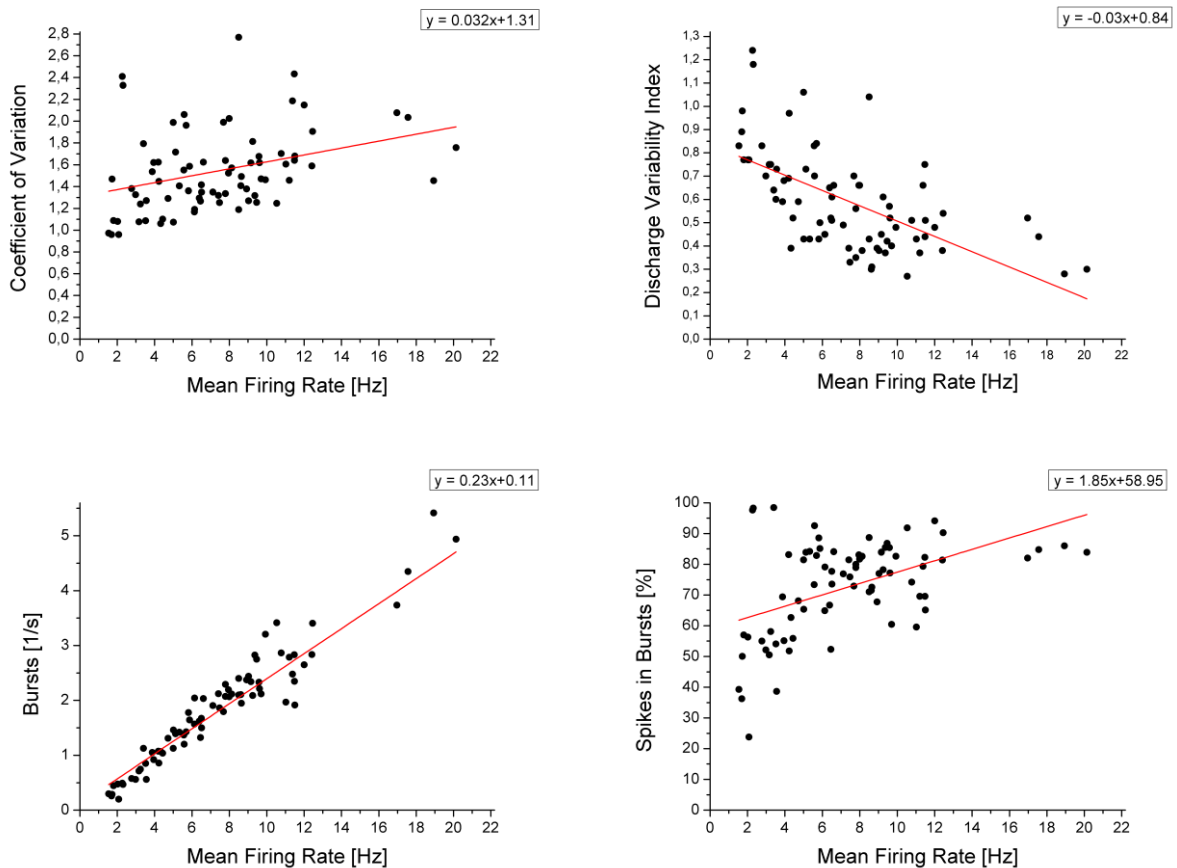


Abb 5-7: Lineare Regression oberhalb des MMT

Die obige Abbildung zeigt die Kenngrößen der Regularität und der Gruppenentladungen in Abhängigkeit von der mittleren Feuerrate für das Kerngebiet oberhalb des MMT. Die positive Korrelation des Variationskoeffizienten mit der mittleren Feuerrate ($\rho = 0,42$) lässt sich in der starken positiven Korrelation der Bursts pro Sekunde mit der Feuerrate begründen ($\rho = 0,92$). Neurone sind im untersuchten Kerngebiet des ANT überwiegend durch Gruppenentladungsverhalten geprägt, wodurch sich grundsätzlich eine höhere Irregularität im Vergleich zu

Neuronen mit Einzelentladungsmodus erklären lässt. Dies deckt sich mit Angaben in der Literatur, in der die thalamische Aktivität im Tiefschlaf bzw. unter Vollnarkose als stark von Bursts geprägt beschrieben ist (Steriade et al., 1993).

Die Entladungsvariabilität zeigt dagegen die zu erwartende negative Korrelation mit der Feuerrate ($\rho = -0,59$): Bei höherer Feuerrate steigt zwar durch das Burstverhalten die Zufälligkeit der Entladungen und damit die Standardabweichung der Interspike-Intervalle (ISI) an, jedoch wird im Gegensatz zum Variationskoeffizienten die Entladungsvariabilität über die Standardabweichung fixer Intervalle von einer Sekunde berechnet. In diesen Intervallen ist im Vergleich zur ISI-Verteilung eine deutlich geringere Zunahme der Standardabweichung zu beobachten. Je höher die Feuerrate ist, desto geringer ist die Zeit, die zusätzlich zu den Refraktärzeiten der Neurone in einem Intervall zum Generieren von Aktionspotentialen verfügbar ist. Aus diesem Zusammenhang folgt eine geringere Entladungsvariabilität bei höherer Feuerrate. Im Grenzfall der maximalen Spikes pro Sekunde ($ISI = \text{Refraktärzeit}$) wäre die Entladungsvariabilität somit Null.

Als Ergebnis der Single-Unit-Analyse lässt sich festhalten, dass die Stichproben dorsal und ventral des MMT aus verschiedenen Kerngebieten stammen. Dabei unterscheiden sich die Kerngebiete vor allem durch die Feuerrate, die ventral des MMT mit 3,87 Hz im Vergleich zur Feuerrate dorsal des MMT von 6,87 Hz um 44% gesenkt ist. Im Vergleich zur Arbeit von Hodaie et al. zeigt sich bei den Epilepsie-Patienten unter Vollnarkose ein deutlich höher Anteil von Spikes in Bursts in Relation zur Gesamtzahl der Spikes. Der Anteil der Spikes in Bursts beträgt im Median 77% dorsal und 83% ventral des MMT, während er bei den Patienten der Hodaie-Studie (Wachzustand) für den ANT im Mittel 39-45% betrug. Die mittlere Anzahl der Entladungen pro Burst ist bei Hodaie mit 3,2 nur unwesentlich geringer als die hier beobachteten 3,75 Entladungen pro Burst dorsal und 4,39 ventral des MMT (Hodaie et al., 2006).

Um welche anatomischen Kerngebiete es sich dabei genau handelt, kann an dieser Stelle nur spekulativ beantwortet werden. Anhand der Rekonstruktion der mittleren Trajektorie im Atlas von Morel (vgl. Abb 5-8) könnte es sich dabei dorsal des MMT um Kerngebiete des ANT (Nucleus anteroventralis, AV, Nucleus anteromedialis, AM) und Kerngebiete der ventralen thalamischen Kerngruppen (Nucleus ventralis anterior, VA) handeln. Ventral des MMT durchkreuzt das Trajekt die medialen thalamischen Kerngruppen (Nucleus mediodorsalis, MD, Nucleus zentro-lateralis, CL).

In Abb 5-8 sind jeweils typische Signalabschnitte der Mikroelektrodenableitungen für die drei klassifizierten Gehirnregionen abgebildet.

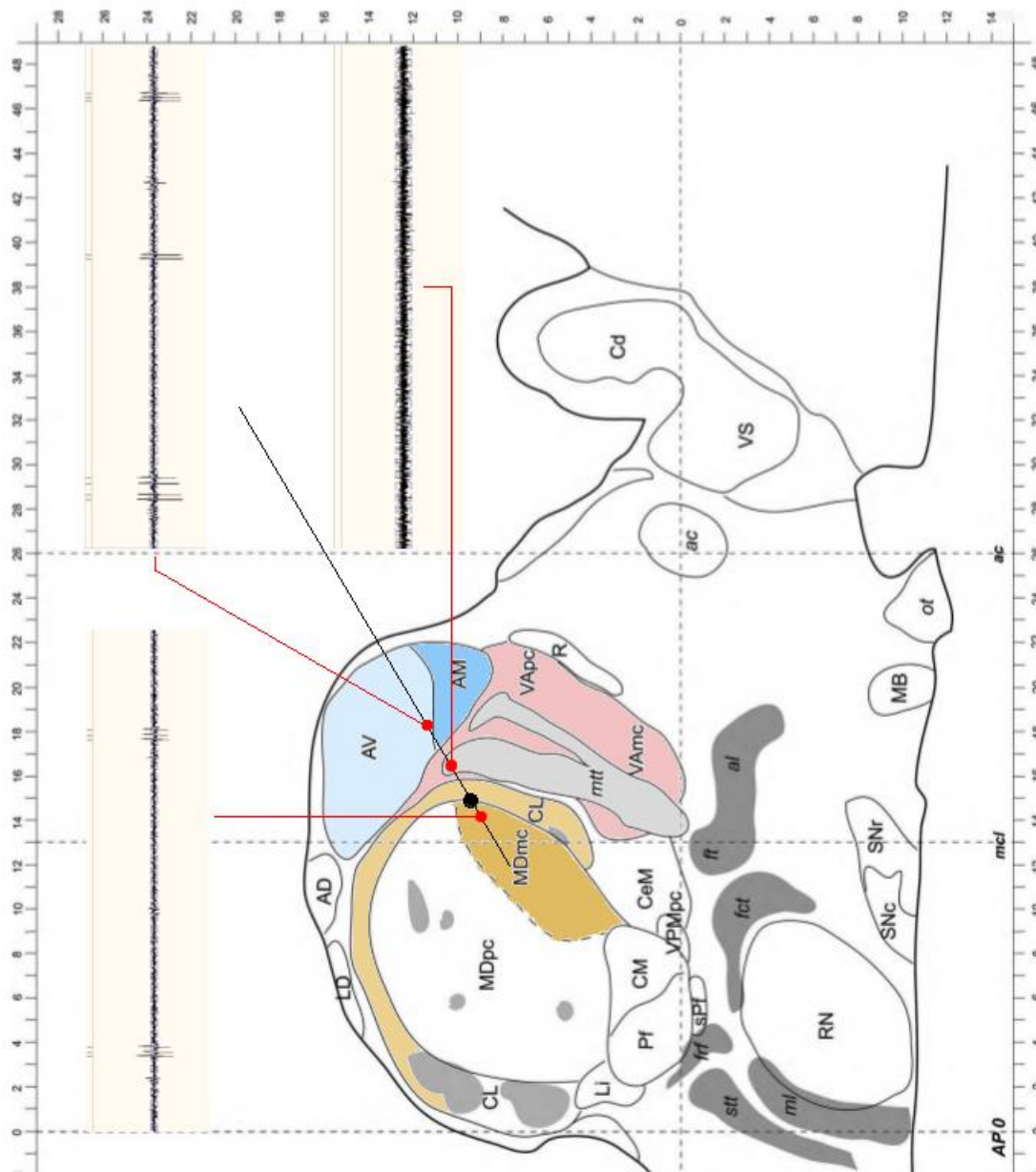


Abb 5-8: Einzelzellaktivität entlang der mittleren Trajektorie

Dargestellt ist eine Sektion aus dem Atlas von Morel (2007) im Sagittalschnitt mit dem mittleren Trajekt der sechs Patienten. Der Eintrittswinkel betrug $58,6 \pm 8,5^\circ$ anterior und $65,0 \pm 7,3^\circ$ lateral. Der Zielpunkt lag ausgehend vom Koordinatenursprung in der Mitte der AC-PC Linie bei $5,7 \pm 0,7$ mm lateral, $1,7 \pm 0,3$ mm anterior und $9,3 \pm 0,6$ mm superior, wobei die Mikroelektrodenableitungen auf einer Teilstrecke des Trajekts in einer der markierten Regionen aufgezeichnet wurden (Nucleus anteroventralis, AV; Nucleus anteromedialis, AM; Nucleus ventralis anterior, VA; Nucleus mediodorsalis, MD; Nucleus zentrolateralis, CL; Tractus mamillothalamicus, MMT). Die Dauer der dargestellten Signalabschnitte beträgt 430 ms. Abgeleitet wurde bei Patient HAB in -4500 , -500 und $+1750 \mu\text{m}$ Tiefe in der linken Hemisphäre. Die Signale zeigen die beschriebenen Aktivitätsmuster auf (dorsal gesteigerte, von Bursts geprägte Aktivität; im MMT keine Spontanaktivität; ventral von Bursts geprägte, niedrigfrequenzere Aktivitätsmuster mit kleinerer Signalamplitude als dorsal)

6. Diskussion

6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Post-hoc-Analyse von Mikroelektrodenableitungen durchgeführt, die im Rahmen der intraoperativen Planung zur Implantation von Tiefenhirnstimulatoren bei sechs Patienten mit refraktärer Epilepsie in der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf aufgezeichnet wurden. Ziel der Analyse war es, charakteristische Merkmale in der neuronalen Aktivität entlang der präoperativ geplanten Trajektorien zu identifizieren. Diese Untersuchung war von besonderem Interesse, da die intraoperative Planung bei der Tiefenhirnstimulation (DBS) für Epilepsie-Patienten am UKE unter Vollnarkose (Tiefschlaf) verlief, während dagegen bei Patienten mit schweren Bewegungsstörungen und den bisher in geringer Anzahl dokumentierten Epilepsie-Implantationen im Wachzustand abgeleitet wurde.

Dabei wurde die Aktivität entlang der Trajektorie anhand von zwei Methoden untersucht:

Bei der quantitativen Analyse der Gesamtaktivität zeigten sich die statistischen Kenngrößen Standardabweichung (STD) und Effektivwert (RMS) bei 9 von 12 Trajektorien als geeignete Merkmale, um anhand von 10 s Samples die dorsale Grenze des Tractus mamillothalamicus (MMT) zu bestimmen. In einer Stichprobenerhebung aus der Gesamtheit der Patienten ließ sich die dorsale Grenze des MMT mit einer geringeren Irrtumswahrscheinlichkeit ($p_{\text{std}}=1,10\text{E-}29$, $p_{\text{rms}}=1,17\text{E-}24$, Wilcoxon-Rangsummentest) als die ventrale Grenze bestimmen ($p_{\text{std}}=2,64\text{E-}5$, $p_{\text{rms}}=0,0014$, Wilcoxon-Rangsummentest).

Für die zweite Analyse wurden über eine Spike Detektion (Thresholding-Methode) mit anschließendem Spike Sorting (manuelles Clustering) 193 Spike Trains mit Einzelzellaktivität extrahiert. Dabei konnten über den paarweisen Vergleich von Stichproben aus den Kerngebieten in Ableitungspositionen von 0 mm (vordere Grenze des MMT) bis -3 mm dorsal des MMT und von 0 mm (hintere Grenze des MMT) bis +3 mm ventral des MMT zwei Kerngebiete mit unterschiedlichen Aktivitätsmustern charakterisiert werden. Das dorsal gelegene Kerngebiet unterscheidet sich von dem ventral gelegenen Kerngebiet durch eine gesteigerte Spontanaktivität, die sich primär durch eine höhere Feuerrate erklären lässt (25. Perzentil 4,22 zu 2,33 Hz; Median 6,87 zu 3,87 Hz; 75. Perzentil 9,59 zu 7,86 Hz). Im Vergleich zu dem von Hodaie et al. (2006) ermittelten Anteil der Bursts im ANT im Wachzustand (39-45%) wurde in dieser Arbeit ein unter Vollnarkose deutlich gesteigertes Gruppenentladungsverhalten beobachtet (77-83%), wobei die mittlere Anzahl der Entladungen pro Burst vergleichbar war (Hodaie 3,2; hier 3,75-4,39).

6.2 Bewertung der Ergebnisse

In dieser Arbeit wurden erstmals Aktivitätsmuster einzelner Neurone entlang einer Trajektorie durch den Nucleus anterior thalami (ANT) und den Tractus mamillothalamicus (MMT) im Patienten unter Vollnarkose beschrieben.

Die erhobene Stichprobe (193 Neurone, 12 Trajektorien, 6 Patienten) war dabei vergleichbar mit anderen retrospektiven Studien zur intraoperativen Planung. Hodaie et al. (2006) untersuchten in ihrer Studie das Burstverhalten anhand von 249 Neuronen, die auf 12 Trajektorien (5 Patienten) durch den ANT bestimmt wurden.

Das Ergebnis dieser Arbeit ist von praktischer Relevanz, da die quantitativen Analysen der Gesamtaktivität und der Einzelzellaktivität die rein qualitative intraoperative Klassifizierung der Trajektorie in eine Region ohne Spontanaktivität (MMT) und in Kerngebiete mit gesteigerter neuronaler Spontanaktivität dorsal sowie geringerer Spontanaktivität ventral des MMT bestätigen konnten.

Die Auswertung der Trajektorien des Patienten STE zeigte jedoch auch, dass die neurophysiologische Verifizierung des Zielpunktes erschwert ist, wenn die Trajektorie außerhalb des MMT verläuft. Es erscheint daher sinnvoll, den MMT während der präoperativen Planung nicht nur als Landmarke für das Zielgebiet im ANT zu verwenden, sondern das Durchkreuzen des MMT als weiteres Planungskriterium der Trajektorie aufzunehmen.

In diesem Kontext sollte in zukünftigen Studien untersucht werden, ob die neurophysiologische und radioanatomische Darstellung des MMT ein Prädiktor für das klinische Ergebnis der Tiefenhirnstimulation bei Epilepsie ist.

6.3 Methodik für zukünftige Studien

In Anbetracht des therapeutischen Erfolges sind auch in Zukunft Implantationen von Tiefenhirnstimulatoren für Patienten mit refraktärer Epilepsie zu erwarten. Drei weitere Patienten wurden in 2013 bereits operiert. Damit könnte der Stichprobenumfang der hier durchgeführten Post-hoc-Analyse weiter vergrößert werden.

Darüber hinaus erscheinen aufgrund der hohen Übereinstimmung der qualitativen intraoperativen Bewertung und der quantitativen postoperativen Analyse die in dieser Arbeit untersuchten Kenngrößen der Mikroelektrodenableitungen für eine automatisierte Klassifikation des MMT geeignet. In Post-hoc-Analysen zur automatischen Merkmalsbestimmung bei der Morbus Parkinson-DBS zeigt sich eine hohe Übereinstimmung von Klassifikationsalgorithmen und der als Goldstandard definierten manuellen Klassifikation der Neurophysiologen. Beispielsweise erzielten Cagnan et al. (2011) mit einer automatischen schwellwertbasierten Klassifikation des Hintergrundrauschens und der Feuerrate über 239 Trajekte eine Übereinstimmung von 88% bei der Definition der dorsalen und ventralen Grenze des Nucleus subthalamicus.

Literaturverzeichnis

- Anderson, C. T., Davis, K., & Baltuch, G. (2009). An update on brain stimulation for epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 9(4), 327-332.
- Baltuch, G., & Villemure, J. G. (2008). *Operative Techniques in Epilepsy Surgery* (1st ed.). New York: Thieme.
- Cagnan, H., Dolan, K., He, X., Contarino, M. F., Schuurman, R., van den Munckhof, P., . . . Martens, H. C. (2011). Automatic subthalamic nucleus detection from microelectrode recordings based on noise level and neuronal activity. *J Neural Eng*, 8(4), 046006. doi: 10.1088/1741-2560/8/4/046006
- Englot, D. J., Chang, E. F., & Auguste, K. I. (2011). Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response. *J Neurosurg*, 115(6), 1248-1255.
- Falkenberg, J. H., McNames, J., Favre, J., & Burchiel, K. J. (2006). Automatic analysis and visualization of microelectrode recording trajectories to the subthalamic nucleus: preliminary results. *Stereotact Funct Neurosurg*, 84(1), 35-44; discussion 44-35. doi: 10.1159/000093721
- Feddersen, B. (2009). *Control of epileptic seizures by the basal ganglia: clinical and experimental approaches*. Universite Joseph Fourier Grenoble.
- Fisher, R., Salanova, V., Witt, T., Worth, R., Henry, T., Gross, R., . . . Group, S. S. (2010). Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*, 51(5), 899-908. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02536.x
- Fisher, R. S. (2012). Therapeutic devices for epilepsy. *Ann Neurol*, 71(2), 157-168. doi: 10.1002/ana.22621
- Gabbiani, F., & Koch, C. (1998). Principles of spike train analysis *Methods in neuronal modeling: from synapses to networks* (pp. 313-360): MIT Press.
- Goldberg, J. H., & Fee, M. S. (2010). Singing-related neural activity distinguishes four classes of putative striatal neurons in the songbird basal ganglia. *J Neurophysiol*, 103(4), 2002-2014. doi: 10.1152/jn.01038.2009
- Hodaie, M., Cordella, R., Lozano, A. M., Wennberg, R., & Dostrovsky, J. O. (2006). Bursting activity of neurons in the human anterior thalamic nucleus. *Brain Res*, 1115(1), 1-8. doi: 10.1016/j.brainres.2006.07.085
- Hutchison, W. D., Allan, R. J., Opitz, H., Levy, R., Dostrovsky, J. O., Lang, A. E., & Lozano, A. M. (1998). Neurophysiological identification of the subthalamic nucleus in surgery for Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 44(4), 622-628. doi: 10.1002/ana.410440407
- ILAE. (1981). Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 22(4), 489-501.

- ILAE. (1997). A global survey on epilepsy surgery, 1980-1990: a report by the Commission on Neurosurgery of Epilepsy, the International League Against Epilepsy *Epilepsia* (Vol. 38, pp. 249-255).
- Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A. T., Brodie, M. J., Allen Hauser, W., Mathern, G., . . . French, J. (2010). Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, *51*(6), 1069-1077. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x
- Lewicki, M. S. (1998). A review of methods for spike sorting: the detection and classification of neural action potentials. *Network*, *9*(4), R53-78.
- Llinas, R. R., & Steriade, M. (2006). Bursting of thalamic neurons and states of vigilance. *J Neurophysiol*, *95*(6), 3297-3308. doi: 10.1152/jn.00166.2006
- Magnin, M., Morel, A., & Jeanmonod, D. (2000). Single-unit analysis of the pallidum, thalamus and subthalamic nucleus in parkinsonian patients. *Neuroscience*, *96*(3), 549-564.
- Mai, J. K., Paxinos, G., & Voss, T. (1997). *Atlas of the Human Brain* (1st ed.). London: Elsevier Academic Press.
- Menne, K. (2005). *Computerassistenz zur Implantation von Tiefenhirnstimulatoren*. (Dissertation), Lübeck.
- Moll, C. K. E., Struppeler, A., & Engel, A. K. (2005). Intraoperative Mikroelektrodenableitungen in den Basalganglien des Menschen. *Neuroforum*, *1/05*, 14-24.
- Morel, A. (2007). *Stereotactic Atlas of the Human Thalamus and Basal Ganglia* (1st ed.). New York: Informa Healthcare.
- Morrell, M. J., & Group, R. N. S. i. E. S. (2011). Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. *Neurology*, *77*(13), 1295-1304. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182302056
- Novak, P., Przybyszewski, A. W., Barborica, A., Ravin, P., Margolin, L., & Pilitsis, J. G. (2011). Localization of the subthalamic nucleus in Parkinson disease using multiunit activity. *J Neurol Sci*, *310*(1-2), 44-49. doi: 10.1016/j.jns.2011.07.027
- Penry, J. K., & Dean, J. C. (1990). Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. *Epilepsia*, *31 Suppl 2*, S40-43.
- Ranck, J. B., Jr. (1973). Studies on single neurons in dorsal hippocampal formation and septum in unrestrained rats. I. Behavioral correlates and firing repertoires. *Exp Neurol*, *41*(2), 461-531.
- Schlaier, J., Janzen, A., & Winkler, J. (2006). Neurochirurgischer Fahrplan der tiefen Hirnstimulation. *NeuroTransmitter*(5/06), 62-70.

- Snellings, A., Sagher, O., Anderson, D. J., & Aldridge, J. W. (2009). Identification of the subthalamic nucleus in deep brain stimulation surgery with a novel wavelet-derived measure of neural background activity. *J Neurosurg*, *111*(4), 767-774. doi: 10.3171/2008.11.JNS08392
- Steriade, M., McCormick, D. A., & Sejnowski, T. J. (1993). Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science*, *262*(5134), 679-685.
- Tovar-Spinoza, Z., Carter, D., Ferrone, D., Eksioglu, Y., & Huckins, S. (2013). The use of MRI-guided laser-induced thermal ablation for epilepsy. *Childs Nerv Syst*. doi: 10.1007/s00381-013-2169-6
- Velasco, A. L., Velasco, F., Velasco, M., Trejo, D., Castro, G., & Carrillo-Ruiz, J. D. (2007). Electrical stimulation of the hippocampal epileptic foci for seizure control: a double-blind, long-term follow-up study. *Epilepsia*, *48*(10), 1895-1903. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01181.x
- Wichmann, T., Kliem, M. A., & Soares, J. (2002). Slow oscillatory discharge in the primate basal ganglia. *J Neurophysiol*, *87*(2), 1145-1148.
- Wyckhuys, T., Geerts, P. J., Raedt, R., Vonck, K., Wadman, W., & Boon, P. (2009). Deep brain stimulation for epilepsy: knowledge gained from experimental animal models. *Acta Neurol Belg*, *109*(2), 63-80.
- Zeiler, K., & Auff, E. (2007). *Klinische Neurologie II: Die wichtigsten neurologischen Erkrankungen für Human- und Zahnmediziner* (2nd ed.). Wien: facultas.wuv.