

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR

NEUROCHIRURGIE

Direktor: Prof. Dr. med. Alexander Brawanski

DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER UNIVERSITÄT
REGENSBURG

**Vergleichende Untersuchung zwischen atlasbasierter
und MRT-gestützter Planung bei der tiefen
Hirnstimulation bei der Parkinson-Erkrankung am
Beispiel des Nucleus subthalamicus**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Petra Schödel

2009

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR

NEUROCHIRURGIE

Direktor: Prof. Dr. med. Alexander Brawanski

DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER UNIVERSITÄT
REGENSBURG

**Vergleichende Untersuchung zwischen atlasbasierter
und MRT-gestützter Planung bei der tiefen
Hirnstimulation bei der Parkinson-Erkrankung am
Beispiel des Nucleus subthalamicus**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Petra Schödel

2009

Dekan: Prof. Dr. Bernhard Weber

1. Berichterstatter: PD Dr. Jürgen Schlaier

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Stefan Feuerbach

Tag der mündlichen Prüfung: 04.11.2009

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|--------|---|----|
| 1. | Einleitung | 5 |
| 2. | Die Parkinson-Erkrankung | 5 |
| 2.1. | Epidemiologie | 5 |
| 2.2. | Pathogenese / Pathophysiologie | 6 |
| 2.3. | Klinik | 7 |
| 2.4. | Diagnose und Differentialdiagnose | 8 |
| 2.5. | Therapie | 9 |
| 3. | Tiefe Hirnstimulation | 12 |
| 3.1. | Geschichte der tiefen Hirnstimulation | 12 |
| 3.2. | Funktionsweise der tiefen Hirnstimulation | 13 |
| 3.3. | Operatives Vorgehen bei der tiefen Hirnstimulation | 14 |
| 3.4. | Tiefe Hirnstimulation bei Morbus Parkinson | 18 |
| 4. | Material und Methoden | 18 |
| 4.1. | Probanden | 18 |
| 4.2. | Untersuchungsmaterialien | 19 |
| 4.3. | Praktisches Vorgehen | 20 |
| 5. | Ergebnisse | 23 |
| 5.1. | Vergleich der Planungskoordinaten | 23 |
| 5.1.1. | Lateralität (x-Koordinate) | 23 |
| 5.1.2. | Anterior-posterior Lokalisation (y-Koordinate) | 30 |
| 5.1.3. | Cranio-caudale Lokalisation (z-Koordinate) | 35 |
| 5.2. | Abweichungen der Werte in den verschiedenen Ebenen | 41 |
| 5.2.1. | Abweichungen der x-Werte | 41 |
| 5.2.2. | Abweichungen der y-Werte | 43 |
| 5.2.3. | Abweichungen der z-Werte | 44 |
| 5.3. | Abweichungen der Zielpunkte im dreidimensionalen Raum | 46 |

| | | |
|------|-----------------------|----|
| 6. | Diskussion | 49 |
| 7. | Literaturverzeichnis | 54 |
| 8. | Anhang | 57 |
| 8.1. | Abbildungsnachweis | 57 |
| 8.2. | Abkürzungsverzeichnis | 57 |
| 9. | Lebenslauf | 58 |
| 10. | Danksagung | 59 |

1. Einleitung

Im Rahmen der tiefen Hirnstimulation wird über eine Bohrlochtrepation eine Elektrode zum Teil in Kerngebiete eingebracht, die in der Bildgebung nicht zur Darstellung kommen. Um diese nur wenige Millimeter großen Strukturen zielsicher zu erreichen, wird auf Koordinaten stereotaktischer Atlanten zurückgegriffen. Das Ziel der vorliegenden Studie ist es, die Zuverlässigkeit der atlasbasierten Koordinaten zu untersuchen. Am Beispiel des Nucleus subthalamicus, der Zielstruktur beim Morbus Parkinson, wurde die Genauigkeit der Übertragung von allgemeinen Atlaskoordinaten auf individuelle stereotaktische Koordinaten überprüft. Verschiedene Planungsmodi wurden diesbezüglich verglichen. Im ersten Teil dieser Arbeit erfolgt zunächst eine Einführung in die Parkinson-Erkrankung, die tiefe Hirnstimulation im Allgemeinen und die tiefe Hirnstimulation beim Morbus Parkinson. Der zweite Teil beschäftigt sich mit den Methoden der Studie, den Ergebnissen und deren klinischer Relevanz.

2. Die Parkinson-Erkrankung

2.1. Epidemiologie

Das idiopathische Parkinson-Syndrom ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. In Deutschland liegt die Prävalenz, also die Anzahl der zu einem bestimmten Zeitpunkt erkrankten Personen, bei 100-200/100 000 Einwohner¹. Damit ist bei einer Bevölkerung von ca. 80 Millionen mit etwa 147 000 Erkrankten zu rechnen. Die Prävalenz steigt mit dem Alter; in der Altersgruppe der 85- bis 89-jährigen liegt sie bei 350/100 000. Ebenfalls scheint es Unterschiede zu geben zwischen verschiedenen Bevölkerungsgruppen, so ist z.B. aus China

eine niedrigere Prävalenz berichtet worden. Männer und Frauen hingegen sind wohl gleich häufig betroffen. Auch bei der Neuerkrankungsrate, der Inzidenz, ist ein Anstieg mit zunehmendem Alter zu sehen. Liegt sie bei den 40- bis 49-jährigen noch bei 5,3/100 000 Einwohner, so ist sie bei den 70- bis 79-jährigen auf 254/100 000 Einwohner erhöht.

2.2. Pathogenese / Pathophysiologie

Der Morbus Parkinson ist gekennzeichnet durch einen Verlust pigmentierter, dopaminergener Neurone vor allem in der Substantia nigra, aber auch in anderen pigmentierten Bereichen des Mittelhirns. Ein eindeutiger Auslöser lässt sich in den meisten Fällen nicht finden; selten ist eine Vergiftung mit großen Mengen toxischer Substanzen wie Mangan, Kohlenmonoxid oder MPTP (1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin) oder eine Influenzaerkrankung mit Enzephalitis lethargica in der Anamnese des Parkinsonpatienten bekannt. Die verbleibenden Zellen enthalten so genannte intrazytoplasmatische Lewy-Körperchen, die aus verschiedenen Neurofilamenten und Proteinablagerungen, zum Beispiel Alpha-Synuclein bestehen. Das Alpha-Synuclein führt zu einer Transportstörung der Zelle und somit zum Zelltod. Es hat sich gezeigt, dass erst ab einem Untergang von mehr als 50% der nigralen dopaminergen Zellen und einem damit resultierenden Dopaminrückgang um 70-80% im Striatum ein Auftreten von klinischen Symptomen zu erwarten ist.

Dopamin spielt in den komplexen Regelkreisen zwischen Kortex, Basalganglien und Thalamus zur Bewegungsentstehung und -ausführung eine wichtige Rolle. Bei Gesunden ist der Schaltkreis vereinfacht folgendermaßen zu verstehen: Aus dem prä- und postzentralen sensomotorischen Kortex ziehen topographisch geordnete Bahnen zum Striatum. Als Transmitter fungiert hier das erregend wirkende Glutamat. Von dort aus ist der Regelkreis zweigeteilt in eine direkte und eine indirekte Projektionsbahn. Die direkte Bahn projiziert von den Eingangsstationen der Basalganglien, dem Nucleus caudatus und dem Putamen, glutamaterg zur Ausgangsstation, dem Globus pallidus internus (GPi). Von dort erreichen GABAerge (inhibitorische) Fasern den ventrolateralen und ventroanterioren Kern des Thalamus. Die vom Thalamus zum Kortex ziehenden exzitatorischen Fasern schließen die direkte motorische Schleife. Hingegen verläuft die indirekte Bahn vom Striatum mittels GABAerger Neurone über Globus pallidus externus zum Nucleus subthalamicus. Von dort

ziehen glutamaterge Neurone zum Globus pallidus internus und somit mit der direkten Projektionsschleife wieder über den Thalamus zum Kortex. Diese Regelkreise werden durch die dopaminergen Neurone der Substantia nigra im Bereich des Striatums moduliert.

Beim Parkinson-Erkrankten ist die dopaminerge Modulation im Striatum vermindert. Dadurch kommt es durch eine verstärkte GABAerge Aktivität des Striatums zu einem Überwiegen der indirekten Basalganglienschleife. Der Nucleus subthalamicus ist dabei vermehrt aktiv und verstärkt somit die inhibitorische Wirkung des Globus pallidus internus auf den Thalamus. Es resultiert daraus insgesamt eine Hemmung am Ausgang der Basalganglienschleife und dementsprechend kommt es zu einer Minderinnervation kortikaler Bereiche.²

2.3. Klinik

Der Ausfall des dopaminergen Einflusses auf das Striatum verursacht die drei Kardinalsymptome - Rigor, Tremor und Akinese - des Morbus Parkinson. Dabei werden Rigor und Tremor als Plusssymptome und Akinese als Minussymptom erkannt. Häufig beginnt die Erkrankung an einer Extremität und ist asymmetrisch ausgeprägt.

Unter Rigor versteht man einen dauerhaft erhöhten, wachsartigen Muskeltonus. Es sind dabei alle Muskelgruppen betroffen, jedoch kommt es häufig zu einem Überwiegen der Flexoren von Rumpf und Extremitäten, was zu dem typischen vornübergeneigten Gangbild führt. Als Zahnradphänomen bezeichnet man das ruckartige Nachgeben der Muskelspannung unter passiver Muskeldehnung.

Tremor kann als Ruhetremor mit einer Frequenz von 3-6 Hz und als Halte- bzw. Aktionstremor mit einer höheren Frequenz auftreten. Charakteristisch für den Ruhetremor ist das Vorhandensein bei Entspannung der Extremität. Es tritt dabei eine permanent wechselnde Flexions-Extensions- oder Abduktions-Adduktionsbewegung auf, die sich z.B. als sogenanntes Pillendrehen der Hände äußert.

Akinese bedeutet Bewegungsverlust. Zu Beginn der Erkrankung kommt es zunächst zu einer Bradykinese, also Bewegungsverlangsamung, oder Hypokinese im Sinne von Verminderung der Bewegungsamplitude bei Willkürbewegungen. Die motorische Kraft ist dabei nicht vermindert; es dauert lediglich länger, eine Bewegung zu initiieren und auszuführen. Dies

zeigt sich zum Beispiel in fehlendem Mitschwingen der Arme beim Gehen oder als Maskengesicht durch fehlende Bewegung der mimischen Muskulatur. Erst mit Fortschreiten der Erkrankung wird in der Regel aus der Bradykinese eine Akinese.

Neben diesen Hauptsymptomen können durch das Transmitterungleichgewicht eine Reihe weiterer Symptome vorkommen. Dazu gehören unter anderem Demenz, Depression, Schlafstörungen, autonome Dysfunktionen, sensorische Symptome und Störungen der Okulomotorik.

2.4. Diagnose und Differentialdiagnose

Die Diagnose der Parkinsonkrankheit ist primär klinisch zu stellen, da sie erst post mortem mit dem Nachweis von Zellverlust in der Substantia nigra und dem Vorkommen von Lewy-Körperchen bestätigt werden kann. Es gibt bisher keinen singulären Test der erlaubt, die Diagnose zu Lebzeiten mit hundertprozentiger Sicherheit zu stellen.³

Auch bildgebende Verfahren kommen zum Einsatz. So kann die Anfertigung eines Dopamintransporter-SPECT (Single Photonen Emissions Computer Tomographie; DAT-Scan) die Differentialdiagnose zum essentiellen Tremor erleichtern. Bei der Parkinsonerkrankung ist die Anreicherung des DAT-Tracers in den Basalganglien reduziert.⁴ Die Anfertigung einer cerebralen Magnet Resonanz Tomographie (MRT) dient vor allem zum Ausschluss von traumatischen, vaskulären oder neoplastischen Ursachen des Parkinson-Syndroms.

Das Stadium der Erkrankung kann mittels der von Hoehn und Yahr entwickelten Stadieneinteilung⁵ bestimmt werden. Zusätzlich hat sich die „United Parkinson´s Disease Rating Scale“ (UPDRS) bewährt, womit die motorischen Funktionen beurteilt werden. Anhand des Ergebnisses kann die medikamentöse Therapie eingeschätzt werden und eine Verlaufskontrolle erfolgen.

Das idiopathische Parkinson-Syndrom (Morbus Parkinson), dessen Ursache nicht bekannt ist, ist von den sekundären, symptomatischen Parkinson-Syndromen abzugrenzen. Symptomatische Parkinson-Syndrome können postenzephalitisch, (post)traumatisch, neoplastisch, medikamentös, toxisch, vaskulär oder auch metabolisch verursacht sein. Außerdem kann im Rahmen anderer neurodegenerativer Systemerkrankungen wie z.B.

Morbus Alzheimer, Multisystematrophie, kortikobasale Degeneration oder Lewy-Körper-Demenz ein Parkinsonoid auftreten. Erst wenn die sekundären Auslöser ausgeschlossen sind, kann von einem idiopathischen Parkinson-Syndrom ausgegangen werden. Dies ist in ca. 70-80% der Erkrankungen der Fall.⁶

Ergänzend kommen bei der Differentialdiagnose Laboruntersuchungen des Blutes und genetische Tests zur Anwendung.

2.5. Therapie

Zur Behandlung des Morbus Parkinson sind verschiedene Verfahren etabliert. Eine kausale Therapie ist heute jedoch noch nicht möglich, da die Ursache des idiopathischen Morbus Parkinson ungeklärt ist.

Sobald die Diagnose des Morbus Parkinson gesichert ist, und der Patient durch die Erkrankung in seinem täglichen Leben eingeschränkt ist, sollte mit der Therapie begonnen werden. Als Erstes werden verschiedene Anti-Parkinson-Medikamente verwendet, die je nach Alter, Nebenerkrankungen und Verträglichkeit zum Einsatz kommen. Ist mit den Medikamenten keine Verbesserung des klinischen Zustands mehr zu erreichen oder Überwiegen die Nebenwirkungen, so können chirurgische Verfahren, in erster Linie die tiefe Hirnstimulation (siehe unten), angewandt werden. Diese Basisbehandlungen werden unterstützt durch Krankengymnastik - unter anderem zur Bewegungsförderung und Verhinderung von Gelenkkontrakturen -, Logopädie zur Verbesserung der Sprechstörungen und der verbalen Kommunikation, und auch diätetische Maßnahmen zur Optimierung der Medikamentenresorption im Darm.

Zur Parkinsontherapie werden zur Zeit folgende Medikamente eingesetzt:

L-Dopa. L-Dopa, auch Levodopa genannt, ist die direkte Vorstufe von Dopamin. Es kann, im Gegensatz zu Dopamin, nach oraler Applikation, die Blut-Hirn-Schranke passieren, und wird dann durch die Dopamindecarboxylase in Dopamin umgewandelt. Damit ist L-Dopa das wirksamste Medikament zur Parkinsontherapie. Die Bioverfügbarkeit von L-Dopa ist mit 90-100% hoch. Nach etwa einer Stunde ist die maximale Plasmakonzentration erreicht. Diese kann durch Verabreichung von retardierten oder dispersiblen Präparaten variiert werden. L-Dopa wirkt hauptsächlich auf die Akinese, geringer auf den Rigor und am wenigsten auf den

Tremor. Die gleichzeitige Gabe von L-Dopa mit Decarboxylaseinhibitoren, welche die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden können, vermindert eine unerwünschte periphere Dopaminwirkung im Sinne von Übelkeit, Erbrechen oder orthostatischer Dysregulation. Eine mehrjährige Therapie mit L-Dopa hat fast immer Dyskinesien und andere extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen wie On-Off-Phänomene, Freezing-Episoden oder Peak-Dose-Dyskinesien zur Folge. Diese werden als L-Dopa-Syndrom bezeichnet und treten nach etwa 8 bis 10 Jahren der L-Dopa-Therapie auf.

Dopaminagonisten. Anfänglich wurden die Dopaminagonisten beim fortgeschrittenen Morbus Parkinson zur Ergänzung der L-Dopa-Therapie eingesetzt, inzwischen kommen sie aber immer mehr als Monotherapie und auch zur Erstbehandlung zum Einsatz. Sie wirken überwiegend direkt am postsynaptischen D2-Rezeptor und vermindern dadurch den L-Dopa-Verbrauch. Sie beeinflussen wie Levodopa die Akinese am stärksten, dann den Rigor und am wenigsten den Tremor. Insgesamt ist ihre therapeutische Potenz niedriger als die des L-Dopa, aber mit ihnen soll das Auftreten eines L-Dopa-Spätsyndroms verzögert werden. Zu den häufigsten Nebenwirkungen der Dopaminagonisten zählen wie bei L-Dopa Übelkeit und Erbrechen, orthostatische Dysregulationen und Psychosen. Als Dopaminagonisten werden folgende Medikamente in der Parkinsontherapie verwendet:

- Apomorphin. Ein Aporphinalkaloid, welches subkutan appliziert wird und eine Bioverfügbarkeit von annähernd 100% hat. Es kann auch mittels Apomorphin-Pumpe kontinuierlich gegeben werden und stellt in dieser Darreichungsform zumindest passager eine Alternative zur tiefen Hirnstimulation beim Spätsyndrom der Parkinsonschen Erkrankung dar. Apomorphin wird in erster Linie in Off-Perioden und zur Behandlung der akinetischen Krise angewendet.
- Bromocriptin. Das älteste Ergotaminderivat im Einsatz wirkt vor allem bei Vorhandensein von L-Dopa und wird deswegen überwiegend als Kombinationspräparat mit L-Dopa verabreicht.
- Lisurid. Ebenfalls ein Ergotaminderivat. Sein Wirkspektrum ist dem von Bromocriptin vergleichbar. Es kann sowohl oral als auch subkutan mittels Pumpe eingesetzt werden.
- α -D-Ergocriptin. Hat eine Wirkung analog der von Bromocriptin und Lisurid.
- Pergolid. Aufgrund seiner Affinität zu prä- und postsynaptischen Dopaminrezeptoren hat es die dopaminähnlichste Wirkung und hat verglichen

mit Bromocriptin eine größere Effektivität sowohl in Mono- als auch in Kombinationstherapie.

- Cabergolin. Sein Wirkspektrum ist ähnlich demjenigen von Pergolid. Allerdings hat Cabergolin eine wesentlich längere Plasmahalbwertszeit, so dass eine tägliche Einmalgabe möglich ist.
- Ropinirol. Neuer Dopaminagonist mit großer Affinität zu den D2-Rezeptoren. Dadurch treten im Vergleich zu den Ergotaminderivaten weniger Nebenwirkungen auf und es scheint eine gleich gute Wirkung wie L-Dopa zu haben. Auch in Kombinationstherapie mit L-Dopa konnte eine L-Dopa-Einsparung und eine Verringerung der Off-Phasen erreicht werden.
- Pramipexol. D2-Agonist, welcher zurzeit nur in Kombination mit L-Dopa zugelassen ist.

MAO-B-Hemmer. Sie hemmen irreversibel die Monoaminoxidase und dadurch den Dopaminabbau. Somit kommt es zu einer Verlängerung der Dopaminwirkung und zu einer Verminderung des L-Dopa-Bedarfs. Der wichtigste Vertreter dieser Gruppe ist Selegilin. Durch eine Senkung der freien Radikale wird außerdem ein neuroprotektiver Effekt diskutiert.

COMT-Hemmer. Die COMT-Hemmer Entacapon und Tolcapon wirken auf ein weiteres Enzym, die Catechol-O-Methyltransferase, im Dopaminabbau hemmend. Auch dadurch kommt es zu einer verlängerten L-Dopa-Wirkung. Beide Medikamente sind zur Behandlung des fortgeschrittenen idiopathischen Parkinson Syndroms zugelassen.

Amantadin. Es führt zu einer kompetitiven Hemmung der NMDA-Rezeptoren und wirkt damit der glutamatergen Überstimulation entgegen. Amantadin kann sowohl oral als auch intravenös verabreicht werden und ist somit Mittel der Wahl bei der akinetischen Krise.

Budipin. Wirkt ebenfalls NMDA-antagonistisch und hat einen günstigen Effekt auf den Tremor.

Anticholinergika. Zu dieser Gruppe gehören Biperiden, Metixen und Trihexyphenidyl. Sie sind die ältesten Medikamente zur Parkinsontherapie und wirken insbesondere auf den Ruhetremor. Die Anwendung wird allerdings durch ausgeprägte zentrale und periphere Nebenwirkungen wie z.B. Herzrhythmusstörungen, Schwindel und kognitive Störungen eingeschränkt.⁷

3. Tiefe Hirnstimulation⁸

3.1. Geschichte der tiefen Hirnstimulation

Die tiefe Hirnstimulation entwickelte sich aus läsionellen Eingriffen im Bereich von Thalamus und Mittelhirn. Diese wurden, bevor entsprechende Medikamente entwickelt waren, vorwiegend zur Therapie von Schmerzen eingesetzt. 1947 führten Spiegel und Wycis⁹ die stereotaktische Technik ein und ermöglichten damit eine exaktere, weniger traumatisierende Durchführung entsprechender Eingriffe. Die stereotaktische Läsion relevanter Kerngebiete mittels Thermokoagulation oder Alkoholinjektion war eine häufig angewandte Therapieform zur Behandlung eines Parkinsonismus. Zur Zielidentifikation wurde auch damals schon eine Stimulation durchgeführt, allerdings nur intraoperativ und somit zeitlich begrenzt. Mit der Einführung der L-Dopa-Therapie 1961 durch Birkmayer et al.¹⁰ geriet die Stereotaxie bei Parkinsonpatienten in den Hintergrund. Zur Behandlung anderer zerebraler Erkrankungen wie Bewegungsstörungen, chronischen Schmerzen¹¹ oder infantiler Zerebralparese¹² wurde die stereotaktische Läsionierung aber weiterhin empirisch eingesetzt.

Parallel zur fortschreitenden Entwicklung der tiefen Hirnstimulation wurden im Bereich der Kardiologie immer kleinere, leistungsfähigere und biokompatiblere Herzschrittmacher entwickelt. Die damit gemachten Erfahrungen kamen dem Einsatz im Rahmen der tiefen Hirnstimulation sehr entgegen.

Stereotaktische Eingriffe bei Parkinsonpatienten beschränkten sich zwischen 1965 und 1990 überwiegend auf Thalamotomien bei medikamentös nicht beherrschbarem, einseitigem Tremor. Dadurch konnte häufig ein guter Effekt erzielt werden, der sich allerdings nach einigen Jahren in vielen Fällen deutlich abschwächte. Bei Patienten mit bilateralem Tremor hatte man aufgrund der operativen Risiken und Morbidität keine ausreichende Behandlungsmöglichkeit. Hier wurde meist die dominante Seite stereotaktisch therapiert. Um den bilateralen Tremor ausreichend zu behandeln, entwickelten Benabid und Pollak 1986 zunächst für den essentiellen Tremor, später auch für das idiopathische Parkinsonsyndrom das Konzept einer einseitigen Thalamotomie mit kontralateraler thalamischer Stimulation. Aufgrund der überzeugenden klinischen Ergebnisse im Sinne einer prompten und reversiblen Tremorunterdrückung durch die Stimulation wurde von ihrer Arbeitsgruppe bald die bilaterale

thalamische Stimulation als Therapie der ersten Wahl durchgeführt.¹³ Diese neue Methode wurde mit Interesse und Skepsis aufgenommen, und allmählich etabliert. Allerdings profitierten nur Parkinsonpatienten mit einer überwiegenden Tremorsymptomatik; Akinese und Rigor blieben von der Thalamusstimulation unbeeinflusst.

Durch die klinischen Pallidotomieerfolge durch Laitinen 1992¹⁴ wurde der Globus pallidus internus als stereotaktischer Zielpunkt wieder in Erinnerung gerufen. Eine Läsion desselben führte zu einer Reduktion in erster Linie von Levodopa-induzierten Dyskinesien.

Neue Erkenntnisse im Bereich der Verschaltung der Basalganglien¹⁵ rückten den Nucleus subthalamicus ins Licht der stereotaktischen Neurochirurgie. 1993 wurden erstmals beim Menschen tiefe Hirnstimulationen am Nucleus subthalamicus mit gutem therapeutischem Effekt auf Rigor und Akinese, weniger auch auf Tremor, durchgeführt.¹⁶ Auch im Globus pallidus internus wurden gute Erfolge mit tiefer Hirnstimulation erzielt.¹⁷ Heutzutage wird in den meisten Zentren der Nucleus subthalamicus als Zielpunkt für die Behandlung favorisiert, da nur hier alle 3 Kardinalsymptome des idiopathischen Parkinsonsyndroms ausreichend verbessert werden.

3.2. Funktionsweise der tiefen Hirnstimulation

Im Laufe der Jahre der angewandten tiefen Hirnstimulation erwiesen sich folgende Stimulationsparameter als die Effektivsten mit dem niedrigsten Energieverbrauch: monopolar kathodisch, Frequenz 130Hz, Impulsbreite 60-90ms, Amplitude 1-3,5V.

Verschiedene Arbeitsgruppen haben vier unterschiedliche Hypothesen über die Wirkungsweise der tiefen Hirnstimulation aufgestellt:

Beurrier et al. gehen davon aus, dass eine Hochfrequenzstimulation, wie bei der tiefen Hirnstimulation angewandt, einen Depolarisationsblock auslöst, also zu einer Blockade spannungsabhängiger Ionenkanäle an Nervenzellmembranen nahe der Stimulationselektrode führt.¹⁸ Somit wird also die Fortleitung von Signalen an der entsprechenden Synapse verhindert.

Eine weitere Theorie besagt, dass die Hochfrequenzstimulation durch GABA-Freisetzung und antidromer Erregung inhibitorischer Afferenzen die betroffenen Neurone synaptisch vermittelt hemmt.¹⁹

Als dritte Möglichkeit wird eine Erschöpfung des Neurotransmitterpools mit nachfolgend ausbleibender synaptischer Übertragung diskutiert.²⁰

Und das letzte, neuere Modell geht davon aus, dass es bei der Parkinsonerkrankung zu einer abnormen Dynamik der neuronalen Signale in den Basalganglienkernen kommt und diese Störung durch die Hochfrequenzstimulation ausgeglichen wird.²¹

Letztendlich ist die genaue Wirkungsweise der tiefen Hirnstimulation noch nicht geklärt, zumal auch der Abstand der Elektrode zu den unterschiedlichen Neuronenabschnitten eine Rolle spielt. Vollends komplex wird die Beurteilung des Wirkmechanismus, wenn man bedenkt, dass in der Reichweite der Elektrodenpole so unterschiedliche Strukturen wie afferente und efferente Axone, Dendritenbäume, Soma, Axonhügel und letzten Endes verschiedene Zellpopulationen liegen.

3.3. Operatives Vorgehen bei der tiefen Hirnstimulation

Zunächst erfolgt eine sehr sorgfältige Selektion der Patienten durch mit tiefer Hirnstimulation erfahrene Neurologen, denn nicht jeder Patient profitiert von solch einem Eingriff. Die Indikation zur tiefen Hirnstimulation ist gegeben bei idiopathischem Parkinsonismus mit anderweitig nicht therapierbaren hypo- oder hyperkinetischen Wirkungsfluktuationen, bei medikamentös nicht beherrschbarem Tremor oder bei Gefahr der Psychoseausbildung unter Therapie mit Dopaminergika. Ein positiver klinischer Effekt bei der tiefen Hirnstimulation von Globus pallidus internus oder Nucleus subthalamicus wird bei der Parkinsonerkrankung nur dann erwartet, wenn im standardisierten L-Dopa-Test ein gutes Ansprechen erfolgt. Voraussetzungen für die Operation sind ein positiver L-Dopa-Test, schwere objektive Beeinträchtigungen, das Fehlen schwerer Allgemeinerkrankungen einschließlich Depressionen und Demenz, und allgemeine Operationsfähigkeit. All dies sollte interdisziplinär durch ein erfahrenes neurologisch-neurochirurgisches Behandlungsteam ermittelt werden und dann gegebenenfalls zur Operation führen. Wichtig ist dabei zu wissen, dass nur die Symptome gelindert werden können, die auch auf eine L-Dopa-Behandlung ansprechen.²²

Ist die Indikation zur tiefen Hirnstimulation gestellt, den Behandlungswunsch des Patienten natürlich vorausgesetzt, schließt sich die Phase der Operationsplanung an. In den meisten

Fällen wird der Nucleus subthalamicus als Zielpunkt ausgewählt; Globus pallidus internus oder auch Nucleus ventralis intermedius des Thalamus als Stimulationsorte können bei im Vordergrund stehenden Dyskinesien (Globus pallidus internus) beziehungsweise tremordominantem Parkinsonsyndrom (Nucleus ventralis intermedius) diskutiert werden.

Zur Identifikation des optimalen Zielpunktes muss zunächst eine bildgebende Diagnostik durchgeführt werden. Da die tiefe Hirnstimulation ein stereotaktisches Verfahren ist, ist es notwendig, mit Hilfe eines am Patientenkopf fixierten Stereotaxierahmens während der Bildgebung ein Koordinatensystem für die späteren Zielpunktberechnungen zu erschaffen. Der Stereotaxiering selbst sollte parallel zur AC-PC-Linie, und zur dadurch definierten y-Achse, liegen. Dies wird erreicht, indem der Ring etwas zur Orbitomeatallinie gekippt wird. Weitere Verkippungen entlang der x (rechts-links) - und z (superior-inferior) -Achsen sollten vermieden werden. Da die exakte Anlage des Stereotaxieringes anhand von äußeren anatomischen Landmarken kaum möglich ist, sind zusätzliche Berechnungen zum Verkippungsausgleich notwendig.²³



Bild 1: Fixierung des Stereotaxierahmens am Patientenkopf.

Um die Zielpunkte zu berechnen bzw. zu visualisieren, haben sich zwei Verfahren bewährt: die kraniale Computertomographie und die kraniale Magnetresonanztomographie. Die Vorteile der CT sind die schnelle Datenakquirierung und die verzerrungsfreie Bilddarstellung. Nachteilig an der CT ist, dass die Basalganglienkerne nicht definiert dargestellt und dass letztendlich nur axiale Schichten abgebildet werden können. Im Gegensatz dazu hat die MRT

mit Hilfe spezieller Sequenzen ein hohes Auflösungsvermögen und vermag die Commissura anterior und Commissura posterior und z.B. den Nucleus subthalamicus genau aufzuzeigen. Außerdem können sowohl axiale, als auch koronare und sagittale Datensätze gewonnen werden. Als Nachteile der MRT sind lange Untersuchungszeiten und aufwendige technische Gegebenheiten bezüglich des Stereotaxieringes und seiner MRT-Fähigkeit zu nennen. Dies führt nicht selten aufgrund von Bewegungsartefakten zu schlechter verwertbaren MRT-Bildern. Aus all diesen Gründen erfolgt somit häufig die Durchführung von CT und MRT, und anschließend die Fusion der erhaltenen Datensätze. Damit können die Vorteile beider Verfahren bestmöglich ausgeschöpft sowie Fehler in den Bildern erkannt und berücksichtigt werden. Mit den fusionierten, mit Koordinatensystem versehenen Datensätzen werden dann die Zielpunkte der Stimulationselektroden, die optimalen Elektrodenverläufe und die Bohrlochstellen mit den Elektrodeneintrittsstellen auf der Hirnoberfläche bestimmt. Dabei ist darauf zu achten, dass im Elektrodenverlauf keine Blutgefäße tangiert werden, um eine perioperative intrazerebrale Blutung zu vermeiden. Des Weiteren muss darauf geachtet werden, das Ventrikelsystem und gyrale Sulci zu umgehen.

Sind alle Koordinaten bestimmt, schließt sich die stereotaktische Operation an. Die berechneten Koordinaten werden auf den OP-Situs übertragen, indem intraoperativ auf den am Kopf fixierten Stereotaxie-Basising eine Zielvorrichtung aufgesetzt wird. An dieser können die Koordinaten eingestellt werden und somit die Planung millimetergenau umgesetzt werden. Um intraoperativ das optimale Stimulationsziel herauszufiltern, ist es zwingend erforderlich, die Parkinsonmedikation –je nach Halbwertszeit des Medikaments- in ausreichendem zeitlichen Abstand präoperativ abzusetzen. Die Anpassung des Stereotaxieringes mit nachfolgender Bildgebung zur Planung sowie die Elektrodenimplantation selbst erfolgen meist als Wachoperation im Beisein eines Anästhesisten. Bei Sedierung und Analgesierung ist darauf zu achten, dass keine Medikamente verwendet werden, die die Parkinsonsymptomatik beeinflussen. Perioperativ sollte aufgrund von Operationsdauer und Fremdkörperimplantation eine entsprechende Antibiotikaphylaxe erfolgen.

Im Operationssaal wird der Patient zunächst gelagert. Hierbei müssen mehrere Faktoren berücksichtigt werden. Erstens muss eine Position des Kopfes eingenommen werden, in der der Operateur den bestmöglichen Zugang zum entsprechenden Kerngebiet hat. Anschließend wird der Kopf mittels Stereotaxiesystem am OP-Tisch fixiert. Dabei ist zweitens darauf zu achten, dass der Kopf nicht zu sehr gedreht oder antekliniert wird, um dem Patienten das Atmen und Schlucken problemlos zu ermöglichen. Drittens sollen Gesicht und die zu

prüfenden Extremitäten nicht abgedeckt werden, damit in der zweifelsohne ungewohnten und stressigen Situation Blickkontakt zwischen Patient und OP-Team möglich ist und eine mühelose Testung der Zielsymptome erfolgen kann. Und als Viertes müssen zur Vermeidung von Lagerungsschäden während der langen Liegezeit die üblichen Standardvorgehensweisen zur intraoperativen Patientenlagerung optimiert werden.

Die Operation selbst beginnt mit Hautschnitt und Trepanation – meist in Form eines Bohrloches - an entsprechend berechneter Stelle. Mittels des Stereotaxiesystems werden nun über das Bohrloch zunächst Mikroelektroden platziert. Je nach behandelndem Zentrum werden zwischen einer und fünf Mikroelektroden in das Zielgebiet eingebracht. Über diese Elektroden erfolgt als erstes eine Mikroelektrodenableitung. Dies bedeutet, dass über die Elektroden die neuronalen Entladungsmuster abgeleitet und aufgezeichnet werden. Einige Kerngebiete (wie der STN und etwas weniger auch der GPi) zeigen dabei ein spezifisches Muster, welches zur Identifikation der Elektrodenlage und Festlegung der Elektrodenposition beitragen kann. Daran schließt sich die Teststimulation mit geeigneten Elektroden an. Während des Vorschiebens der Elektroden wird in definierten Abständen stimuliert und eine Testung des Effekts auf Zielsymptome und Nebenwirkungen durch einen Neurologen durchgeführt. Ist die beste Elektrodenposition gefunden, wird die endgültige Stimulationselektrode anstelle der Testelektrode dorthin implantiert. Die anderen Testelektroden werden entfernt. Um eine Dislokation der Elektrode zu vermeiden, muss diese suffizient fixiert werden. Dies ist zum Beispiel mit industriell vorgefertigten Bohrlochkappen oder mit Palacos-Knochenzement und Mini-Plättchen möglich. Die Implantation des Generators mit Anschluss an die Elektroden kann entweder in gleicher Sitzung oder in zeitlichem Abstand nach einigen Tagen erfolgen. Dabei ist der Patient vollnarkotisiert. Der Impulsgenerator wird hierbei in eine subkutane Tasche auf dem Musculus pectoralis oder im Bereich des Abdomens implantiert. Um eine Wanderung oder Drehung des Generators zu vermeiden, sollte dieser mit nichtresorbierbarem Nahtmaterial an der Muskelfaszie fixiert werden.

Die Einstellung des Impulsgenerators erfolgt im Anschluss an die Operation unter gleichzeitiger Reduktion der Medikation durch die betreuenden Neurologen. Dabei ist zu beachten, dass ein optimaler Therapieerfolg auch erst nach einigen Monaten, vor allem bei der Behandlung des Tremors, eintreten kann.

3.4. Tiefe Hirnstimulation bei Morbus Parkinson

Bei Patienten mit idiopathischem Morbus Parkinson erfolgt heute die tiefe Hirnstimulation vor allem in zwei Kerngebieten: dem Nucleus subthalamicus und dem Globus pallidus internus.²⁴ Beide Ziele in den Basalganglien waren schon seit den 50er Jahren des 20. Jahrhunderts als relevante Kerngebiete bei Morbus Parkinson bekannt. Am Globus pallidus wurden über viele Jahre hinweg erfolgreich Pallidotomien vollzogen. Der Nucleus subthalamicus war damals eher ein Gebiet, welches aufgrund der klinischen Nebenwirkungen im Sinne von Hemiballismus gemieden wurde. Nachdem die Läsionen lange Zeit in den Hintergrund gedrängt waren, wurde die stereotaktische Technik ab 1985 mit Einführung der nichtläsionalen Dauerstimulation wieder verstärkt aufgenommen und weiterentwickelt.

Von Siegfried und Lippitz wurde als erstes die tiefe Hirnstimulation im Globus pallidus internus angewendet.²⁵ In den letzten Jahren wurde als Zielgebiet der Nucleus subthalamicus in den meisten Zentren ausgewählt.²⁶

4. Material und Methoden

4.1. Probanden

Es wurden insgesamt 15 gesunde Probanden untersucht. Von diesen 15 Probanden waren 9 Personen weiblich und 6 männlich. Die Altersverteilung lag zwischen 22 und 46 Jahren.

Alle Probanden wurden vorab über das Studienvorhaben informiert und erklärten sich damit schriftlich einverstanden. Die Studie wurde vom Ethikrat der Universität Regensburg genehmigt.

4.2. Untersuchungsmaterialien

Um einen möglichst homogenen Datensatz zu erhalten, wurden bei den Probanden anhand eines standardisierten Protokolls kernspintomographische Untersuchungen des Schädels vorgenommen.

Der eingesetzte Kernspintomograph war bei allen Probanden das gleiche 1,5 Tesla Gerät von Siemens (Siemens Magnetom Vision, Siemens, Erlangen, Deutschland). Zunächst wurden sagittale T1-gewichtete Schichten (Voxel Größe 1mm, TR 11,4ms, TE 4,4ms, 1 Acquisition, Matrix 256x256(100%), FOV 250mm) aufgenommen. Dann erfolgte die Erfassung zweier T2WI-Spin-Echo-MRT-Sequenzen (Schichtdicke 3mm, axial und coronar, TR 3000ms, TS 80ms, 2 Acquisitions, kein Distanz-Faktor, Matrix 256x256(100%), TA 25:40min, 60 Schichten). Die axialen Schichten wurden parallel zur Interkommissural-Linie, welche definiert wird durch die Commissura anterior (AC) und die Commissura posterior (PC), ausgerichtet. Falls auf den kernspintomographischen Bildern Bewegungsartefakte zu sehen waren, wurden die Untersuchungen entweder in derselben oder einer neuen Sitzung wiederholt. Das stereotaktische Ring-Rahmensystem (Stryker, Leibinger, Freiburg, Germany) wurde mittels stark haftender Klebefolien am Kopf fixiert. Der Ring sollte dabei parallel zur orbito-meatalen Linie verlaufen und in der Coronarebene senkrecht zur Mittellinie liegen.

Anschließend wurden die MRT-Datensätze auf einen Computer mit spezieller Software übertragen. Diese Software ist von BrainLab (@-target Software, BrainLab, Heimstetten, Germany) entwickelt worden und dient dazu, verschiedene Datensätze zu fusionieren und Zielpunkte sowie die günstigste Trajektorie bei stereotaktischen Operationen zu simulieren und berechnen. In die Software sind unter anderem Atlastafeln aus dem stereotaktischen Schaltenbrand-Wahren-Atlas²⁷ integriert, welcher ebenfalls in die Berechnungen mit einbezogen werden und auch zur Plausibilitätsüberprüfung dienen kann. Alle MRT-Sequenzen wurden auf den T1-gewichteten MPRage-Datensatz fusioniert und anhand dieser Daten die Auswertungen und Berechnungen vorgenommen.

Drei verschiedene Methoden den Zielpunkt im Nucleus subthalamicus zu definieren wurden miteinander verglichen:

- direkte visuelle Festlegung auf axialen und koronaren T2WI-Spin-Echo-Schichten,

- indirekt mit Hilfe der Atlas-Daten (axial auf Platte LXXVIII Hd -3.5, koronar auf Platte LXVIII Fp 3.0),
- indirekt 12mm lateral, 3mm posterior und 3mm inferior bezüglich des Mittelpunkts der AC-PC-Linie.

Nach Erhalt der Koordinaten wurden diese statistisch mittels Student-t-Test bzw. Mann-Whitney-Rank-Sum-Test ausgewertet.

4.3. Praktisches Vorgehen

Nachdem der Proband auf der MRT-Untersuchungsliege Platz genommen hatte, wurde der Kopf des Probanden fest mit stark haftenden Klebefolien mit dem stereotaktischen MRT-kompatiblen Ring-Rahmen-System verbunden, welches ebenfalls an der Untersuchungsliege fixiert wurde. Dieses Vorgehen sollte Bewegungsartefakte vermeiden. Als Nächstes wurden die MRT-Messungen gestartet. Begonnen wurde hierbei mit sagittalen T2-gewichteten Schichten. Auf diesen wurden dann Commissura anterior und Commissura posterior und somit die Interkommissural-Ebene bestimmt. Im zweiten Schritt erfolgte die Ausrichtung und Erfassung der axialen T2-Bilder parallel zu dieser Intercommisural-Ebene. Anschließend erfolgten die coronaren T2-gewichteten Sequenzen sowie der T1-gewichtete MPRage-Datensatz. Bei zwei Probanden zeigten sich in einer ersten Durchsicht des gewonnen Datensatzes deutliche Bewegungsartefakte, so dass die Messungen nach stärkerem Unterpolstern der Auflagefläche des Kopfes nochmals wiederholt wurden. Nach endgültiger Beendigung der Datenerhebung wurden die Datensätze auf einen Computerarbeitsplatz für die weiteren Berechnungen übertragen.

Hier erfolgte als Erstes eine nochmalige Durchsicht der erhaltenen MRT-Daten. Bis auf die coronaren Schichten zweier Probanden waren alle Datensätze verwertbar. Im zweiten Schritt wurde mit der @target-Software (BrainLab, Heimstetten, Deutschland) anhand des Stereotaxierahmens und der darin enthaltenen so genannten Fiducials ein dreidimensionales Koordinatensystem definiert. Als Drittes erfolgte eine Fusionierung der Datensätze, so dass auf allen Sequenzen eine Bestimmung der genauen stereotaktischen Koordinaten möglich war. Nun konnte mit den oben genannten Methoden die Bestimmung der Zielkoordinaten der rechten und linken Gehirnhälfte in den axialen und koronaren MRT-Schichten durchgeführt

werden. Als x-Achse wurde die rechts-links-Ausdehnung bezeichnet, die y-Achse bestimmte die anterior-posterior-Richtung und die z-Achse legte die superior-inferior-Achsrichtung fest. Bei der visuellen Zielpunktbestimmung wurde mit den axialen T2-gewichteten Datensätzen begonnen. Es wurde die Schicht mit dem größten Durchmesser des Nucleus ruber ausgewählt. Ausgehend vom Vorderrand des Nucleus ruber wurde der Zielpunkt auf den Übergang vom mittleren zum lateralen Drittel des Nucleus subthalamicus gesetzt. Dieser stellt sich in den T2-gewichteten Sequenzen als hypointense Struktur anterolateral des Nucleus ruber dar. Der zweite Zielpunkt wurde auf den coronaren T2-gewichteten Sequenzen direkt bestimmt. Es wurde diejenige Schicht ausgewählt, die unmittelbar am Vorderrand des Nucleus ruber zu liegen kam. Wiederum wurde in dieser Schicht auf Höhe des Äquators des Nucleus ruber der Übergang vom mittleren zum lateralen Drittel des Nucleus subthalamicus als Zielpunkt markiert.



Bild 2: Beispiel der visuellen Zielpunktplanung auf axialen (Bild links) und coronaren MRTs (Bild rechts).

Die Atlas-basierten Zielpunktplanungen wurden wie folgt durchgeführt:

Zunächst wurden auf den sagittalen T2- und T1-Sequenzen die stereotaktischen Koordinaten für AC und PC bestimmt. Anhand dieser Daten wurde der Atlas-Datensatz LXXVIII für die axialen und der Datensatz LXVIII für die coronaren Zielpunktberechnungen mit dem MRT-Datensatz fusioniert. Auf der axialen Tafel LXXVIII Hd-3,5 wurde der Zielpunkt analog zur MRT-Planung auf Höhe des Vorderrands des Nucleus ruber am Übergang vom mittleren zum lateralen Drittel im Nucleus subthalamicus festgesetzt. Coronar wurde der Zielpunkt auf der

Atlastafel LXVIII Fp 3.0 entsprechend der coronaren MRT-Planung gewählt. Schließlich wurde als 5. Planungspunkt eine Zielkoordinate 12mm lateral, 3mm inferior und 3mm posterior des Mittelpunkts der AC-PC-Linie bestimmt.²⁸

Die Software überträgt nun die Koordinaten automatisch auf die axialen und coronaren Datensätze und zeichnet die Zielpunkte entsprechend der gewonnenen Koordinaten ein.

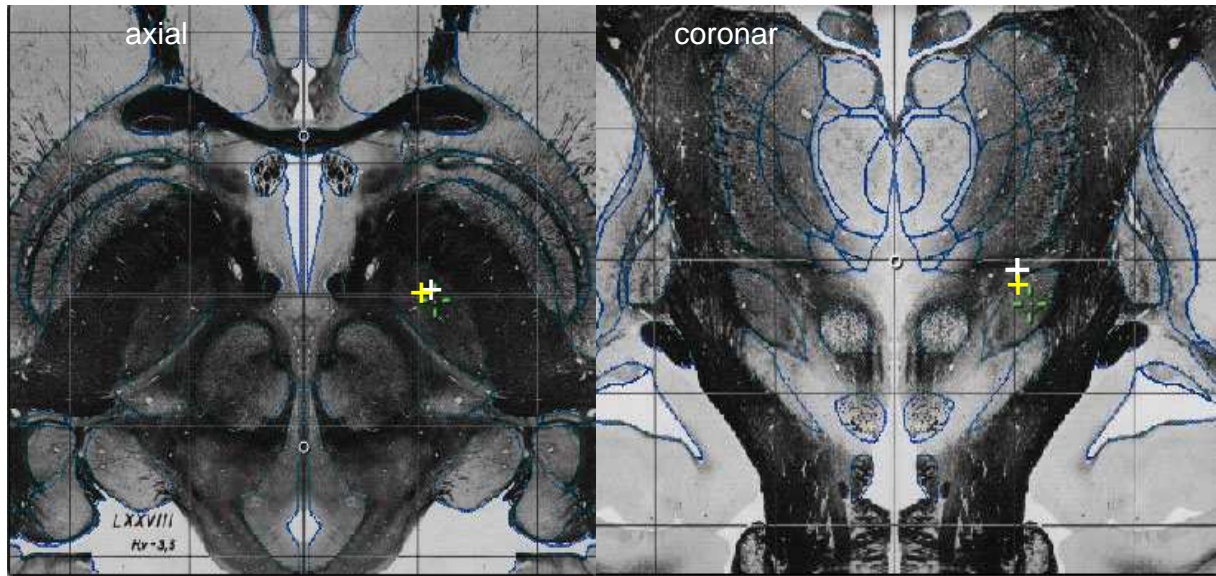


Bild 3: Beispiel für die Zielpunktplanung mittels den axialen (Bild links) und coronaren (Bild rechts)

Atlastafeln. Mit Gelb gekennzeichnet ist jeweils der visuell bestimmte und auf die Atlassichten übertragene Zielpunkt, die grüne Markierung ist der von der Atlassoftware bestimmte Zielpunkt und das weiße Kreuz gibt jeweils die durch die 12/3/3-Methode ermittelten Zielpunkte an.

Alle visuell bestimmten und mit der Software berechneten Koordinaten der rechten und linken Hirnhälften der Probanden wurden gespeichert und anschließend mittels Student-t-Test bzw. mittels Mann-Whitney-Rank-Sum-Test (falls die Stichprobe nicht normalverteilt war) ausgewertet. Als statistisch signifikant wurden Ergebnisse gewertet, die ein $P < 0,05$ aufwiesen.

Um eine interindividuelle Vergleichbarkeit aller gewonnenen Zielpunktkoordinaten unabhängig von der Lage des Stereotaxierendes zu gewährleisten, wurde bei allen Datensätzen ein neues Koordinatensystem ausgehend vom Mittelpunkt der AC – PC – Linie definiert.

5. Ergebnisse

In den 15 Probanden wurden in beiden Nuclei subthalamici insgesamt 116 Zielpunkte bestimmt. Aufgrund von qualitativ unzureichenden coronaren MRT-Schichten standen diese bei zwei Probanden nicht zur weiteren Auswertung zur Verfügung. Somit wurden auf axialen MRT-Schichten 30, auf coronaren MRT-Schichten 26, auf den Schaltenbrand-Wahren-Atlastafeln 30 und nach der 12/3/3-Methode 30 Zielpunkte bestimmt.

Als Erstes wurden die Abweichungen der durch die verschiedenen Methoden erhaltenen Koordinaten jeweils nur in einer Ebene, also x, y oder z, verglichen. Im zweiten Schritt wurde dann der euklidische Abstand der Zielpunkte im dreidimensionalen Raum voneinander in Millimetern berechnet.

5.1. Vergleich der Planungskordinaten

5.1.1. Lateralität (x-Koordinate)

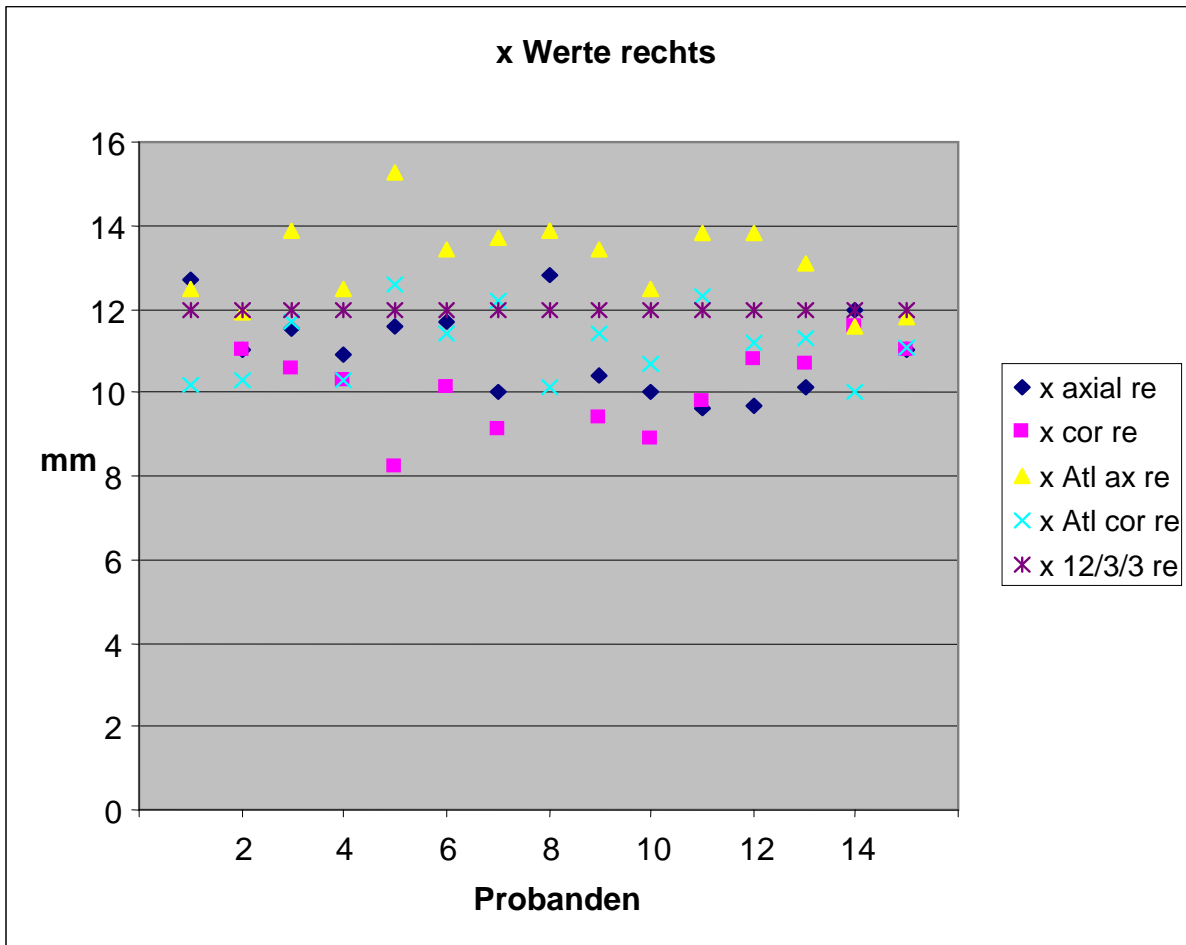
Der x-Wert bestimmt die Lateralität der berechneten Koordinate ausgehend von der Medianen des Koordinatensystems (bezogen auf die AC-PC-Linie) und somit die Seitenzuordnung nach rechts oder links. Die Seitendifferenzierung erfolgt mit einem Minus „-“ vor der x-Koordinate linksseitig der Medianen, während die x-Koordinate rechts der Medianen eine positive Zahl ist.

Auf der rechten Seite lagen die auf den axialen MRT-Schichten bestimmten x-Werte zwischen 9,600 und 12,800 bezogen auf die AC-PC-Linie. Der Mittelwert betrug 11,000 und die Standardabweichung 1,037. Die auf den coronaren MRT-Schichten visuell festgelegten x-Werte schwankten zwischen 8,200 und 11,600, wobei der Mittelwert hier bei 10,115 und die Standardabweichung bei 0,985 war. Auf den axialen Atlastafeln wurde als kleinster x-Wert 11,600, als größter 15,300, als Mittelwert 13,140 und als Standardabweichung 1,003 berechnet. Auf den coronaren Atlastafeln rangierten die x-Werte von 10,000 bis 12,600. Der Mittelwert lag bei 11,120 und die Standardabweichung bei 0,843. Die x-Werte der 12/3/3-Methode lagen, da sie immer ausgehend vom Mittelpunkt der AC-PC-Linie bestimmt werden, bei allen Probanden bei 12,000 (siehe Tabelle 1).

| | Minimum/Maximum | Median | Mittelwert | Standardabweichung |
|--------------------------------|-----------------|--------|------------|--------------------|
| x axial (MRT) rechts | 9,600; 12,800 | 11,000 | 11,000 | 1,037 |
| x coronar (MRT) rechts | 8,200; 11,600 | 10,300 | 10,115 | 0,985 |
| x Atlastafel axial rechts | 11,600; 15,300 | 13,400 | 13,140 | 1,003 |
| x Atlastafel coronar rechts | 10,000; 12,600 | 11,200 | 11,120 | 0,843 |
| x 12/3/3 rechts | 12,000; 12,000 | 12,000 | 12,000 | 0 |

Tabelle 1: Auswertung der rechtsseitigen x-Werte.

Die mit den unterschiedlichen Methoden bestimmten rechtsseitigen x-Werte der einzelnen Probanden sind in der folgenden Grafik dargestellt. Es zeigten sich hier deutliche interindividuelle Schwankungen.



Grafik 1: Darstellung der mit den verschiedenen Methoden gemessenen x-Werte der rechten Hirnhälfte der Probanden.

Tendenziell lagen die MRT-basierten Zielpunkte medialer als die Atlas-basierten Zielpunkte. In der statistischen Auswertung mit dem Student-t-Test, bzw. dem Mann-Whitney-Rank-Sum-Test sofern keine Normalverteilung vorlag, zeigte sich, dass lediglich im Vergleich von x axial (MRT) und x coronar (Atlas) kein signifikanter Unterschied der x-Werte der rechten Seite besteht ($P = 0,731$). Bei allen anderen statistischen Berechnungen zeigten sich signifikante Abweichungen bezüglich der verglichenen x-Werte der rechten Seite (vgl. Tabelle 2).

| | |
|---|------------|
| x axial (MRT) rechts : x coronar (MRT) rechts | P = 0,029 |
| x axial (MRT) rechts : x Atlas axial rechts | P < 0,001 |
| x axial (MRT) rechts : x Atlas coronar rechts | P = 0,731 |
| x axial (MRT) rechts : x 12/3/3 rechts | P = 0,002* |
| x coronar (MRT) rechts : x Atlas axial rechts | P < 0,001 |
| x coronar (MRT) rechts : x Atlas coronar rechts | P = 0,007 |
| x coronar (MRT) rechts : x 12/3/3 rechts | P < 0,001* |
| x Atlas axial rechts : x Atlas coronar rechts | P < 0,001 |
| x Atlas axial rechts: x 12/3/3 rechts | P = 0,005* |
| x Atlas coronar rechts: x 12/3/3 rechts | P = 0,005* |

Tabelle 2: Statistische Auswertung der x-Werte der rechten Hirnhälfte

* berechnet mittels Mann-Whitney-Rank-Sum-Test

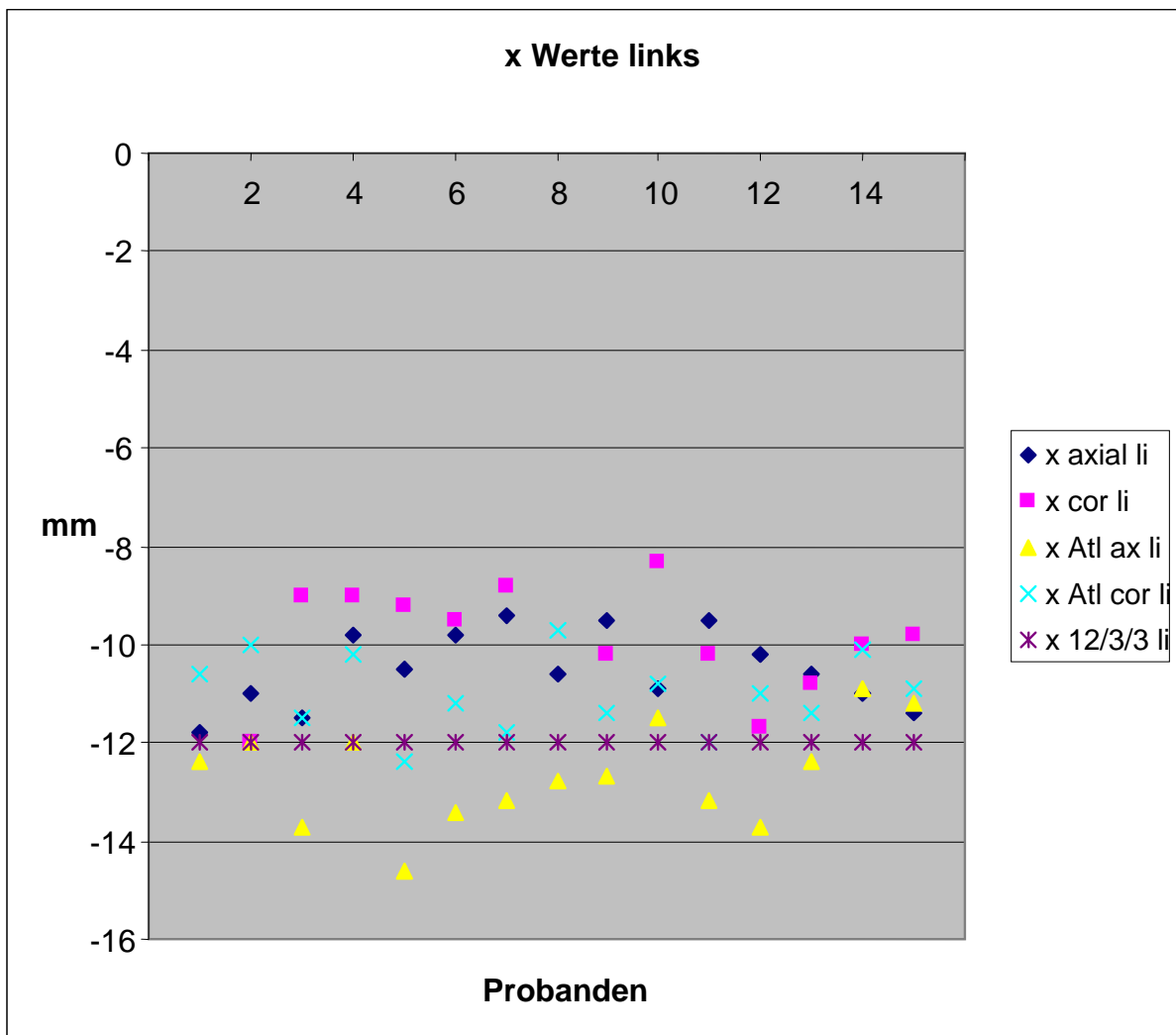
Für die x-Werte der linken Hirnhälfte der Probanden ergaben sich mit den verschiedenen Bestimmungsmethoden nachstehende Minimal- und Maximal-, sowie Mittelwerte (siehe Tabelle 3). Hierbei ist anzumerken, dass je negativer der Wert ist, umso größer ist auch die Entfernung zur AC-PC-Linie. Der tatsächliche Abstand zu dieser Linie entspricht also dem Betrag des Wertes. Somit werden die Werte der linken und rechten Seite vergleichbar.

| | Minimum/Maximum | Median | Mittelwert | Standartabweichung |
|----------------------------|------------------|---------|------------|--------------------|
| x axial (MRT) links | -11,800; -9,400 | -10,600 | -10,500 | 0,777 |
| x coronar (MRT) links | -12,000; -8,300 | -9,800 | -9,885 | 1,107 |
| x Atlastafel axial links | -14,600; -10,900 | -12,700 | -12,647 | 1,023 |
| x Atlastafel coronar links | -12,400; -9,700 | -11,000 | -11,000 | 0,782 |
| x 12/3/3 links | -12,000 | -12,000 | -12,000 | 0 |

Tabelle 3: Auswertung der linksseitigen x-Werte.

Axial rangierten die Werte von minimal -11,800 bis maximal -9,400, das Mittel war bei -10,500 und die Standartabweichung bei 0,777. Der kleinste coronar gemessene Wert lag bei -12,000, der größte Wert bei -8,300. Der Mittelwert wurde hier mit -9,885 sowie die

Standartabweichung mit 1,107 berechnet. Mit dem Schaltenbrand-Wahren-Atlas ergaben sich auf den axialen Abbildungen Schwankungen von -14,600 bis -10,900, wobei der Mittelpunkt hier bei -12,647 angesiedelt ist und sich für die Standartabweichung 1,023 ergibt. Auf den entsprechenden coronaren Atlastafeln lagen die x-Werte der linken Seite von -12,400 bis -9,700, der Mittelwert bei -11,000 und die Standartabweichung bei 0,782. Mit der 12/3/3-Methode lag x immer bei -12,000 (siehe Tabelle 3).



Grafik 2: Darstellung der x-Werte der linken Hirnhälfte. Die Negativität der Werte begründet sich nur in der Zugehörigkeit zur linken Gehirnseite. Umso negativer der x-Wert, desto weiter ist der Punkt von der Medianen entfernt.

In der statistischen Auswertung der x-Werte der linken Hirnhälfte zeigte sich, dass auch hier in der überwiegenden Mehrheit der Fälle ein signifikanter Unterschied zwischen den mit den verschiedenen Methoden bestimmten x-Werten der linken Seite gefunden werden konnte. Lediglich zwischen x axial (MRT) und x coronar (MRT) linksseitig sowie zwischen x axial (MRT) und x Atlas (coronar) der linken Seite konnte keine signifikante Abweichung herausgefunden werden ($P = 0,097$ bzw. $P = 0,090$; vgl. Tabelle 4). Wiederum lagen die visuell mittels MRT ermittelten Zielpunkte im Mittel medialer als die mittels Atlastafeln Bestimmten und medialer als die Standardkoordinaten (12/3/3).

| | |
|---|---------------|
| x axial (MRT) links : x coronar (MRT) links | $P = 0,097$ |
| x axial (MRT) links : x Atlas axial links | $P < 0,001$ |
| x axial (MRT) links : x Atlas coronar links | $P = 0,090$ |
| x axial (MRT) links : x 12/3/3 links | $P < 0,001^*$ |
| x coronar (MRT) links : x Atlas axial links | $P < 0,001$ |
| x coronar (MRT) links : x Atlas coronar links | $P = 0,004$ |
| x coronar (MRT) links : x 12/3/3 links | $P < 0,001^*$ |
| x Atlas axial links : x Atlas coronar links | $P < 0,001$ |
| x Atlas axial links : x 12/3/3 links | $P = 0,031^*$ |
| x Atlas coronar links : x 12/3/3 links | $P < 0,001^*$ |

Tabelle 4: Statistische Auswertung der linksseitigen x-Werte

* berechnet mittels Mann-Whitney-Rank-Sum-Test

Um unabhängig von den Gehirnhälften die Unterschiede zwischen den verschiedenen Methoden darzustellen, wurden die definierten x-Werte zusammengefasst, indem der Betrag des x-Wertes gebildet wurde und hiermit die Berechnungen durchgeführt wurden. Dadurch ergaben sich auf den axialen MRT-Schichten 30 Einzelwerte, auf den coronaren MRT-Schichten aufgrund der oben genannten qualitativen Einschränkung 26 Einzelwerte und für die Bestimmung mittels Atlastafeln und 12/3/3-Methode jeweils wieder 30 Einzelwerte (siehe hierfür Tabelle 5).

| | Minimum/Maximum | Median | Mittelwert | Standardabweichung |
|--------------------------------|-----------------|--------|------------|--------------------|
| x axial (MRT) beidseits | 9,400; 12,800 | 10,750 | 10,750 | 0,936 |
| x coronar (MRT) beidseits | 8,200; 12,000 | 10,050 | 10,000 | 1,033 |
| x Atlastafel axial beidseits | 10,900; 15,300 | 12,950 | 12,893 | 1,027 |
| x Atlastafel coronar beidseits | 9,700; 12,600 | 9,700 | 11,060 | 0,801 |
| x 12/3/3 beidseits | 12,000; 12,000 | 12,000 | 12,000 | 0,000 |

Tabelle 5: Auswertung der x-Werte beider Hirnhälften.

Die statistischen Berechnungen wurden hierfür mit dem Student-t-Test durchgeführt; falls dies aufgrund der fehlenden Normalverteilung der erhobenen Daten nicht möglich war, wurde der Mann-Whitney-Rank-Sum-Test angewendet. Lediglich im Vergleich der axialen x-Werte mit den x-Werten der coronaren Atlasschichten ergab sich kein signifikanter Unterschied. Alle anderen vergleichenden Auswertungen der mit den verschiedenen Methoden erhaltenen x-Werte waren signifikant unterschiedlich (siehe Tabelle 6).

| | |
|---|------------|
| x axial (MRT) bds. : x coronar (MRT) bds. | P = 0,006 |
| x axial (MRT) bds. : x Atlas axial bds. | P < 0,001 |
| x axial (MRT) bds. : x Atlas coronar bds. | P = 0,173 |
| x axial (MRT) bds. : x 12/3/3 bds. | P < 0,001* |
| x coronar (MRT) bds. : x Atlas axial bds. | P < 0,001 |
| x coronar (MRT) bds. : x Atlas coronar bds. | P < 0,001 |
| x coronar (MRT) bds. : x 12/3/3 bds. | P < 0,001* |
| x Atlas axial bds. : x Atlas coronar bds. | P < 0,001 |
| x Atlas axial bds. : x 12/3/3 bds. | P < 0,001* |
| x Atlas coronar bds. : x 12/3/3 bds. | P < 0,001* |

Tabelle 6: Statistische Auswertung der kombinierten x-Werte.

* berechnet mittels Mann-Whitney-Rank-Sum-Test

5.1.2. Anterior-posterior Lokalisation (y-Koordinate)

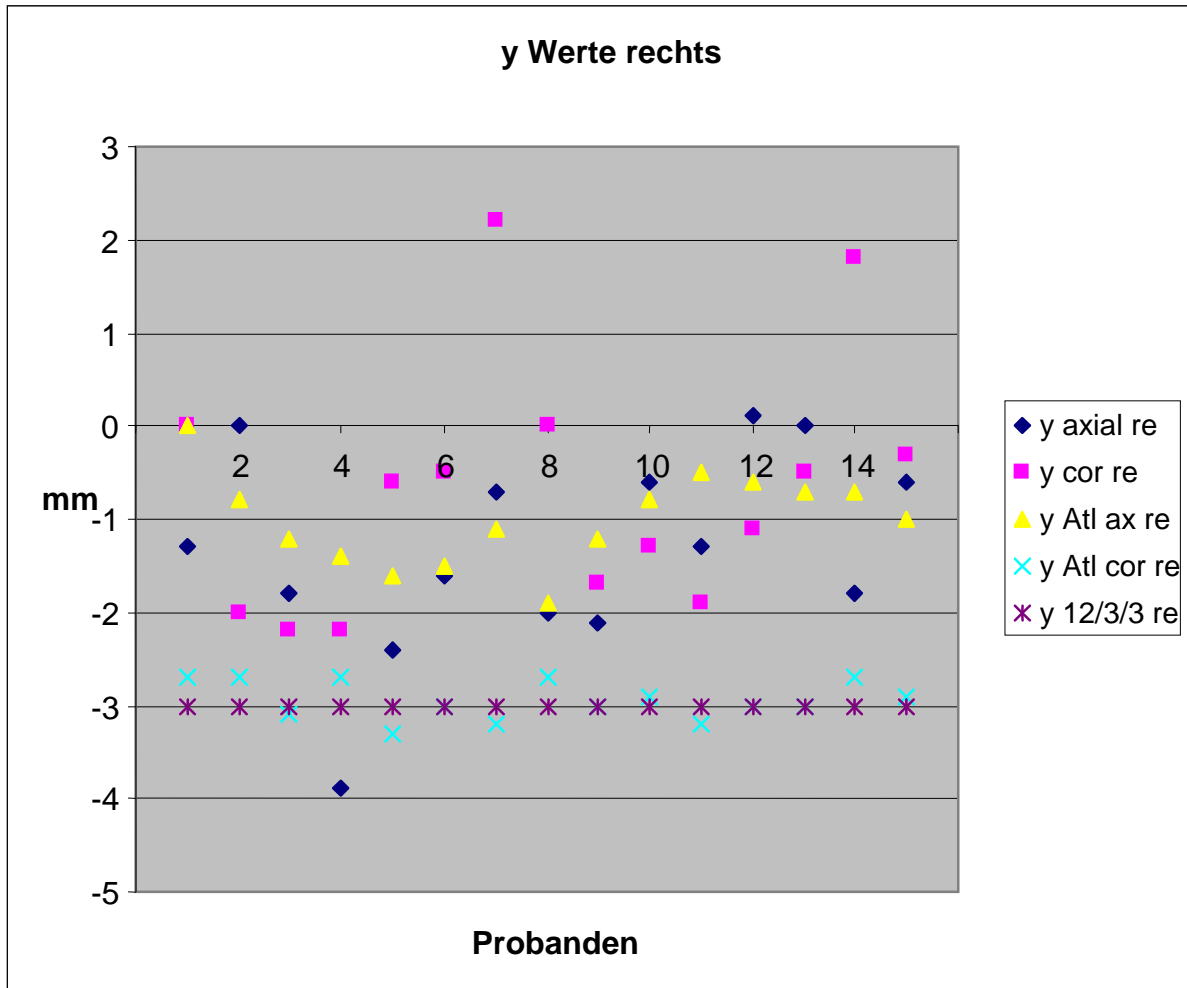
Der y-Wert beschreibt, ob der Zielpunkt anatomisch anterior oder posterior bezüglich des Mittelpunktes der AC-PC-Linie liegt. Ein positiver y-Wert definiert die Zielpunktlage als anterior, ein negativer y-Wert als posterior gegenüber diesem Punkt.

In den Darstellungen der rechten Hirnhälfte ergaben sich auf den axialen MRT-Schichten y-Werte von -3,900 bis 0,100 mit einem Mittelwert von -1,333 und einer Standardabweichung von 1,081. Die y-Werte der coronaren MRT-Schichten reichen von -2,200 bis 2,200 bei einem statistischen Mittelwert von -0,792 und einer Standardabweichung von 1,413. Als Ergebnisse für y mit der Atlas-Methode sind als geringster Wert axial -1,900 und als Größter 0,000 , coronar als kleinster Wert -3,300 sowie als maximaler Wert -2,700 bestimmt worden. Der Mittelwert lag hier auf den axialen Atlasafeln bei -1,000, auf den coronaren Atlasafeln bei -3,000. Die Standardabweichung beträgt auf den axialen Atlasafeln 0,488, auf den coronaren Atlasafeln 0,206. Bei der 12/3/3-Methode gab es keinerlei Abweichung vom y-Wert 3,000. (siehe Tabelle 7)

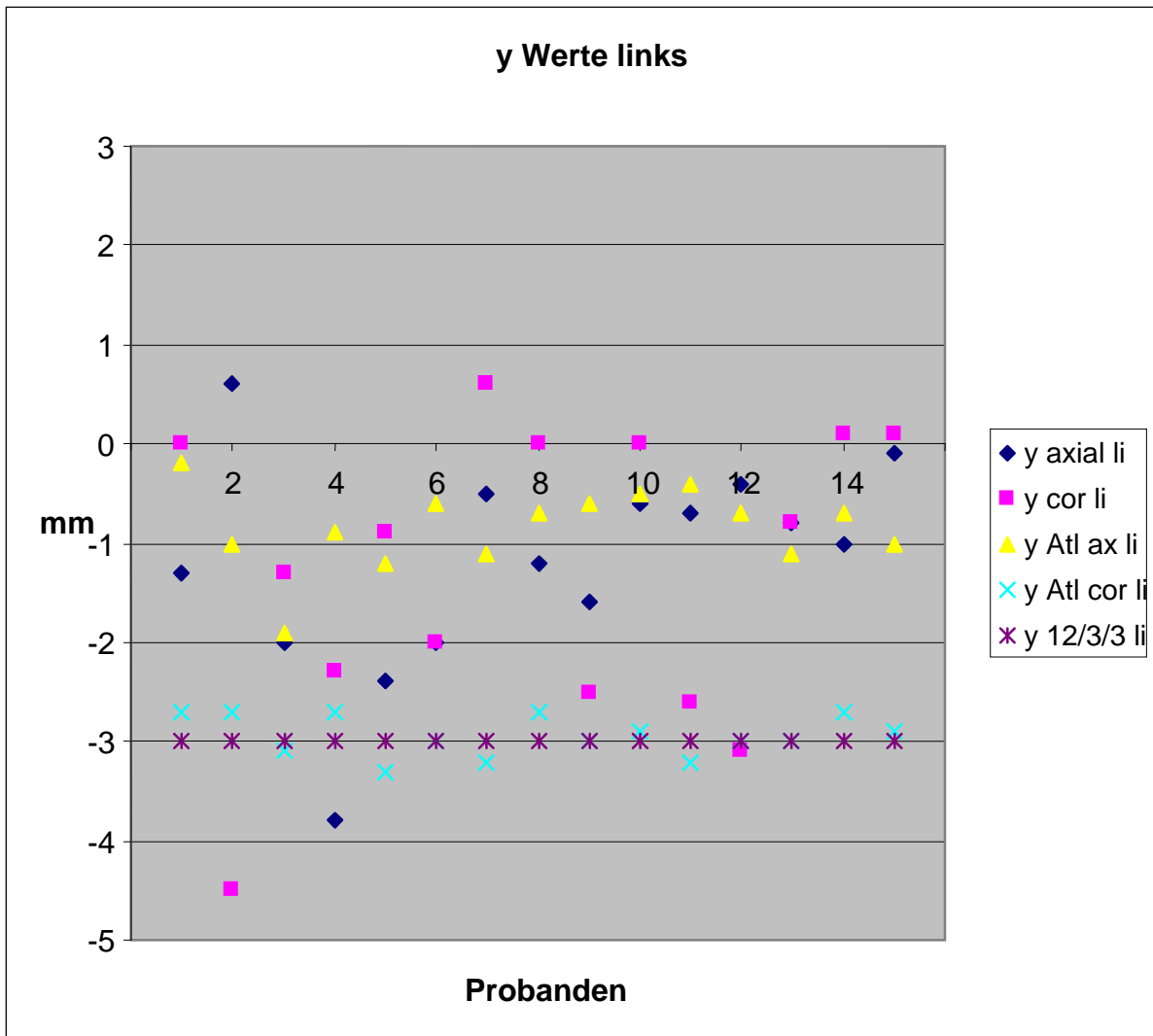
| | Minimum/Maximum | Median | Mittelwert | Standardabweichung |
|------------------------|-----------------|--------|------------|--------------------|
| y axial (MRT) rechts | -3,900; 0,100 | -1,300 | -1,333 | 1,081 |
| y coronar (MRT) rechts | -2,200; 2,200 | -1,100 | -0,792 | 1,413 |
| y Atlas axial rechts | -1,900; 0,000 | -1,000 | -1,000 | 0,488 |
| y Atlas coronar rechts | -3,300; -2,700 | -2,940 | -3,000 | 0,206 |
| y 12/3/3 rechts | -3,000 | -3,000 | -3,000 | 0 |

Tabelle 7: Auswertung der y-Werte der rechten Hirnhälfte.

Die folgenden beiden Grafiken zeigen die y-Werte der Probanden der rechten und linken Hirnhälfte.



Grafik 3: Darstellung der y-Werte der rechten Hirnhälfte der Probanden.



Grafik 4: Darstellung der linksseitigen y-Werte.

Für die y-Koordinaten der linken Seite ergeben sich mit den vier verschiedenen Methoden folgende Minimal- und Maximalwerte sowie Mittelwerte: auf den axialen MRT-Schichten -3,800 bis 0,600 mit einem Mittelwert von -1,187 und einer Standardabweichung von 1,070, auf den coronaren MRT's -4,500 bis 0,600 mit -1,477 als Mittelwert und 1,509 als Standardabweichung, die Atlas-Methode ergibt y-Werte auf den axialen Atlastafeln von -1,900 bis -0,200 mit einem Mittelwert von -0,840 und einer Standardabweichung von 0,408, sowie auf den coronaren Atlastafeln y-Werte von -3,300 bis -2,700 mit -2,940 als Mittelwert und 0,206 als Standardabweichung. Und schließlich erbringt die 12/3/3-Methode einen y-Wert von -3,000 (siehe Tabelle 8).

| | Minimum/Maximum | Median | Mittelwert | Standartabweichung |
|-----------------------|-----------------|--------|------------|--------------------|
| y axial links (MRT) | -3,800; 0,600 | -1,000 | -1,187 | 1,070 |
| y coronar links (MRT) | -4,500; 0,600 | -1,300 | -1,477 | 1,509 |
| y Atlas axial links | -1,900; -0,200 | -0,700 | -0,840 | 0,408 |
| y Atlas coronar links | -3,300; -2,700 | -3,000 | -2,940 | 0,206 |
| y 12/3/3 links | -3,000 | -3,000 | -3,000 | 0 |

Tabelle 8: Auswertung der linksseitigen y-Werte.

Die statistische Auswertung mit dem Student-t-Test beziehungsweise mit dem Mann-Whitney-Rank-Sum-Test ergab jeweils für die Vergleiche der y-Werte beider Seiten signifikante Abweichungen. Nicht signifikant waren sowohl bei den Berechnungen der rechten als auch der linken Hirnhälfte die Vergleiche von y axial (MRT) mit y coronar (MRT), y axial (MRT) mit y Atlas (axial), y coronar (MRT) mit y Atlas (axial) und y Atlas (coronar) mit y 12/3/3. Alle anderen statistischen Vergleiche waren auf beiden Seiten signifikant (siehe hierzu Tabellen 9 und 10).

| | |
|---|------------|
| y axial (MRT) rechts : y coronar (MRT) rechts | P = 0,262 |
| y axial (MRT) rechts : y Atlas (axial) rechts | P = 0,395* |
| y axial (MRT) rechts : y Atlas (coronar) rechts | P < 0,001* |
| y axial (MRT) rechts : y 12/3/3 rechts | P < 0,001* |
| y coronar (MRT) rechts : y Atlas (axial) rechts | P = 0,945* |
| y coronar (MRT) rechts : y Atlas (coronar) rechts | P < 0,001* |
| y coronar (MRT) rechts : y 12/3/3 rechts | P < 0,001* |
| y Atlas (axial) rechts : y Atlas (coronar) rechts | P < 0,001 |
| y Atlas (axial) rechts : y 12/3/3 rechts | P < 0,001* |
| y Atlas (coronar) rechts : y 12/3/3 rechts | P = 0,359* |

Tabelle 9: Statistische Auswertung der y Werte der rechten Hirnhälfte.

* berechnet mittels Mann-Whitney-Rank-Sum-Test

| | |
|---|------------|
| y axial (MRT) links : y coronar (MRT) links | P = 0,558 |
| y axial (MRT) links : y Atlas (axial) links | P = 0,251 |
| y axial (MRT) links : y Atlas (coronar) links | P < 0,001* |
| y axial (MRT) links : y 12/3/3 links | P < 0,001* |
| y coronar (MRT) links : y Atlas (axial) links | P = 0,300* |
| y coronar (MRT) links : y Atlas (coronar) links | P = 0,001* |
| y coronar (MRT) links : y 12/3/3 links | P = 0,002* |
| y Atlas (axial) links : y Atlas (coronar) links | P < 0,001 |
| y Atlas (axial) links : y 12/3/3 links | P < 0,001* |
| y Atlas (coronar) links : y 12/3/3 links | P = 0,359* |

Tabelle 10: Statistische Auswertung der linksseitigen y-Werte.

* berechnet mittels Mann-Whitney-Rank-Sum-Test

Auch für die y-Werte beider Hirnhälfte wurden die Beträge berechnet und so eine zusammenfassende Vergleichbarkeit geschaffen (vgl. Tabelle 11).

| | Minimum/Maximum | Median | Mittelwert | Standartabweichung |
|---------------------------|-----------------|--------|------------|--------------------|
| y axial (MRT) dseitsbei | -3,900; 0,600 | -1,250 | -1,260 | 0,193 |
| y coronar (MRT) beidseits | -4,500; 2,200 | -1,200 | -1,135 | 1,474 |
| y Atlas axial beidseits | -1,900; 0,000 | -0,850 | -0,920 | 0,450 |
| y Atlas coronar beidseits | -3,300; -2,700 | -3,000 | -2,940 | 0,203 |
| y 12/3/3 beidseits | -3,000; -3,000 | -3,000 | -3,000 | 0,000 |

Tabelle 11: Auswertung der y-Werte beider Seiten.

Die statistische Auswertung der kombinierten y-Werte von rechter und linker Gehirnhälfte zeigte in der Mehrheit der Vergleiche der Methoden statistisch signifikante Unterschiede. MRT- und Atlaszielpunkte lagen in der Regel weiter anterior als die Standartzielkoordinate mit $y = -3$.

Nicht signifikant waren die Vergleiche der visuell bestimmten y-Werte auf axialen und coronaren MRT-Schichten, der Vergleich der y-Werte der axialen MRT-Schichten mit den auf den axialen Atlasschichten bestimmten y-Werte, der Vergleich y-Werte der coronaren MRT-Schichten mit denen der axialen Atlasschichten sowie die y-Werte der coronaren Atlasschichten im Vergleich zu den y-Werten, welche mit der 12/3/3-Methode erhalten wurden. Die ausführliche Auswertung entnehmen Sie bitte Tabelle 12.

| | |
|---|------------|
| y axial (MRT) bds. : y coronar (MRT) bds. | P = 0,714 |
| y axial (MRT) bds. : y Atlas axial bds. | P = 0,240* |
| y axial (MRT) bds. : y Atlas coronar bds. | P < 0,001* |
| y axial (MRT) bds. : y 12/3/3 bds. | P < 0,001* |
| y coronar (MRT) bds. : y Atlas axial bds. | P = 0,379* |
| y coronar (MRT) bds. : y Atlas coronar bds. | P < 0,001* |
| y coronar (MRT) bds. : y 12/3/3 bds. | P < 0,001* |
| y Atlas axial bds. : y Atlas coronar bds. | P < 0,001* |
| y Atlas axial bds. : y 12/3/3 bds. | P < 0,001* |
| y Atlas coronar bds. : y 12/3/3 bds. | P = 0,185 |

Tabelle 12: Statistische Auswertung der rechts-links-kombinierten y-Werte

* berechnet mittels Mann-Whitney-Rank-Sum-Test

5.1.3. Cranio-caudale Lokalisation (z-Koordinate)

Der z-Wert beschreibt, ob der Zielpunkt ober- oder unterhalb der AC-PC-Linie liegt. Im Rahmen unserer Berechnungen lagen alle Punkte unterhalb dieser Achse; dies ist durch das negative Vorzeichen erkennbar.

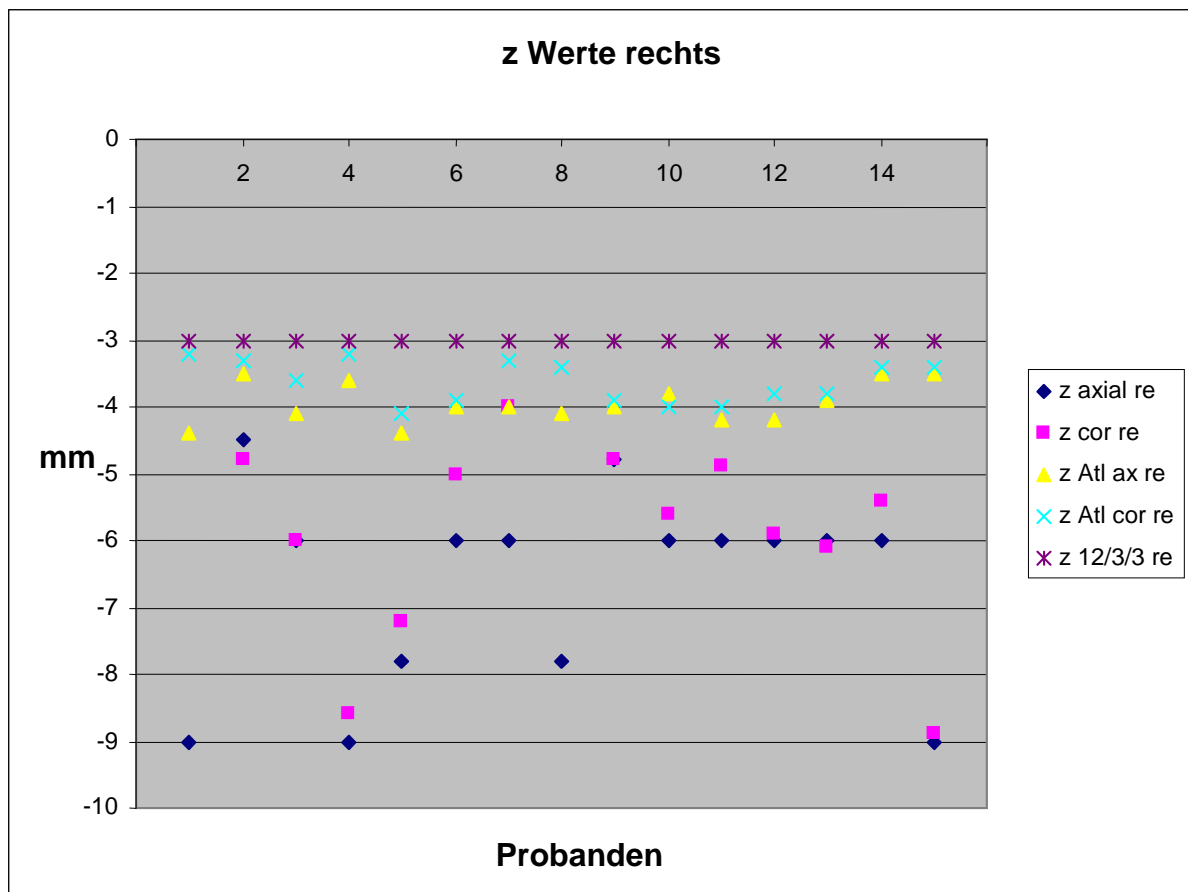
In der rechten Hirnhälfte lagen die z-Werte der axialen MRT-Schichten zwischen -9,000 und -4,500 mit einem Mittelwert von -6,660 und einer Standardabweichung von 1,479. Auf den coronaren MRT-Bildern war der z-Wert von -8,900 bis -4,000 gestreut. Als Mittelwert wurde hier -5,938 und als Standardabweichung 1,477 berechnet. Der Schaltenbrand-Wahren-Atlas gab auf den axialen Schichten z-Werte von -4,400 bis -3,500 sowie einen Mittelwert von -3,947 und eine Standardabweichung von 0,309 an. Auf den entsprechenden coronaren

Atlatafeln ergaben sich für z Schwankungen von minimal -4,100 bis maximal -3,200, wobei der Mittelwert hierbei bei -3,620 und die Standartabweichung bei 0,321 berechnet wurde. Mit der 12/3/3-Methode lagen die Werte für z durch die Methode bedingt auf der rechten Seite immer bei -3,000 (siehe Tabelle 13).

| | Minimum/Maximum | Median | Mittelwert | Standartabweichung |
|----------------------------|-----------------|--------|------------|--------------------|
| z axial (MRT) rechts | -9,000; -4,500 | -6,000 | -6,660 | 1,479 |
| z coronar (MRT) rechts | -8,900; -4,000 | -5,600 | -5,938 | 1,477 |
| z Atlatafel axial rechts | -4,400; -3,500 | -4,000 | -3,947 | 0,309 |
| z Atlatafel coronar rechts | -4,100; -3,200 | -3,600 | -3,620 | 0,321 |
| z 12/3/3 rechts | -3,000 | -3,000 | -3,000 | 0 |

Tabelle 13: Statistische Auswertung der z-Werte der rechten Seite

Die Verteilung der einzelnen z-Werte der rechten Seite aller Probanden ist in Grafik 5 dargestellt.



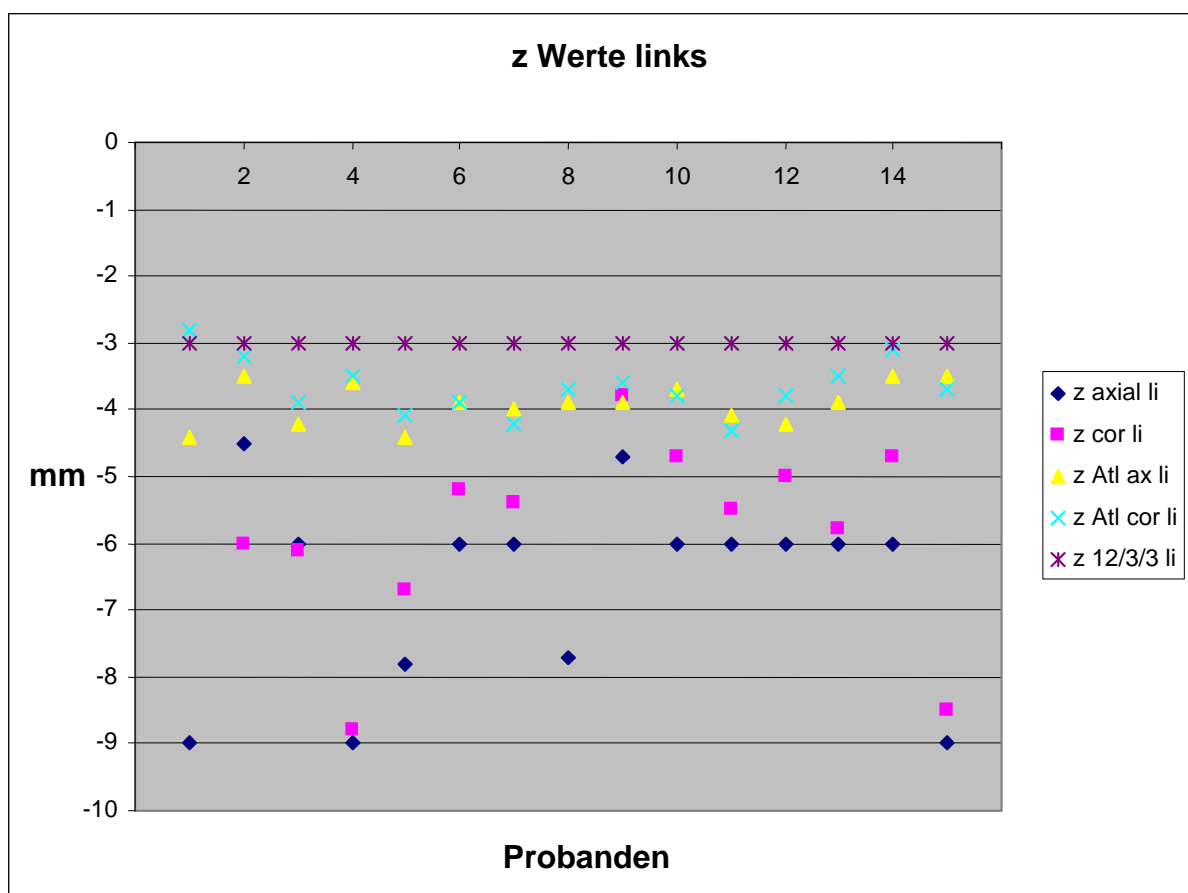
Grafik 5: Darstellung der mit den verschiedenen Methoden bestimmten z-Werte der rechten Seite.

Mit den z-Werten der linken Hirnseite verhält es sich ähnlich. Auf den axialen MRT-Schichten wurden z-Werte von -9,000 bis -4,500 mit einem Mittelwert von -6,647 und einer Standartabweichung von 1,483 bestimmt. Die Werte für z auf den coronaren MRT-Schichten schwankten zwischen -8,800 bis -3,800 bei einem Mittelwert von -5,862 und einer Standartabweichung von 1,439. Mit dem Atlas ergaben sich auf den axialen Tafeln für z Werte von -4,400 bis -3,500, für den statistischen Mittelwert -3,913 und eine Standartabweichung von 0,309. Auf den coronaren Atlastafeln wurden für z Werte zwischen -4,300 und -2,800 bestimmt. Der Mittelwert beträgt hierbei -3,673 und die Standartabweichung 0,411. Mit der 12/3/3-Methode lagen die z-Werte konstant bei -3,000 (siehe Tabelle 14).

| | Minimum/Maximum | Median | Mittelwert | Standartabweichung |
|----------------------------|-----------------|--------|------------|--------------------|
| z axial (MRT) links | -9,000; -4,500 | -6,000 | -6,647 | 1,483 |
| z coronar (MRT) links | -8,800; -3,800 | -5,500 | -5,862 | 1,439 |
| z Atlastafel axial links | -4,400; -3,500 | -3,900 | -3,913 | 0,309 |
| z Atlastafel coronar links | -4,300; -2,800 | -3,700 | -3,673 | 0,411 |
| z 12/3/3 links | -3,000 | -3,000 | -3,000 | 0 |

Tabelle 14: Statistische Auswertung der linksseitigen z-Werte.

Die genaue Verteilung der z-Werte der linken Seite aller Probanden ist in Grafik 6 abgebildet.



Grafik 6: Darstellung der z-Werte der linken Hirnhälfte der Probanden.

Auffällig groß ist der Unterschied zwischen den Mittelwerten der auf den axialen und coronaren MRT-Schichten visuell bestimmten z-Werten beider Seiten im Vergleich zum Mittelwert der 12/3/3-Methode. Es liegen Unterschiede bis zu 3,66mm vor. Es fiel außerdem auf, dass alle Atlas und MRT-basierten z-Koordinaten inferior der mit der 12/3/3-Methode bestimmten Werte lagen.

In der statistischen Auswertung der mit den verschiedenen Methoden ermittelten z-Werte zeigte sich lediglich im Vergleich der auf den MRTs visuell bestimmten axialen z-Werten mit den ebenfalls visuell bestimmten coronaren z-Werten beider Hirnhälften kein signifikanter Unterschied ($P = 0,117$). Ebenfalls nicht signifikant waren die Unterschiede der mit den axialen und coronaren Atlastafeln bestimmten z-Werte der linken Seite ($P = 0,082$).

Alle anderen statistischen Vergleiche der z-Werte beider Seiten waren signifikant unterschiedlich (vgl. Tabellen 9 und 10).

| | |
|---|---------------|
| z axial (MRT) rechts : z coronar (MRT) rechts | $P = 0,117^*$ |
| z axial (MRT) rechts : z Atlas axial rechts | $P < 0,001^*$ |
| z axial (MRT) rechts : z Atlas coronar rechts | $P < 0,001^*$ |
| z axial (MRT) rechts : z 12/3/3 rechts | $P < 0,001^*$ |
| z coronar (MRT) rechts : z Atlas axial rechts | $P < 0,001^*$ |
| z coronar (MRT) rechts : z Atlas coronar rechts | $P < 0,001^*$ |
| z coronar (MRT) rechts : z 12/3/3 rechts | $P < 0,001^*$ |
| z Atlas axial rechts : z Atlas coronar rechts | $P = 0,008$ |
| z Atlas axial rechts : z 12/3/3 rechts | $P < 0,001^*$ |
| z Atlas coronar rechts : z 12/3/3 rechts | $P < 0,001^*$ |

Tabelle 15: Statistische Auswertung der z-Werte rechtsseitig.

* berechnet mittels Mann-Whitney-Rank-Sum-Test

| | |
|---|------------|
| z axial (MRT) links : z coronar (MRT) links | P = 0,117* |
| z axial (MRT) links : z Atlas axial links | P < 0,001* |
| z axial (MRT) links : z Atlas coronar links | P < 0,001* |
| z axial (MRT) links : z 12/3/3 links | P < 0,001* |
| z coronar (MRT) links : z Atlas axial links | P < 0,001* |
| z coronar (MRT) links : z Atlas coronar links | P < 0,001* |
| z coronar (MRT) links : z 12/3/3 links | P < 0,001* |
| z Atlas axial links : z Atlas coronar links | P = 0,082 |
| z Atlas axial links : z 12/3/3 links | P < 0,001* |
| z Atlas coronar links : z 12/3/3 links | P < 0,001* |

Tabelle 16: Statistische Auswertung der z-Werte der linken Seite.

* berechnet mittels Mann-Whitney-Rank-Sum-Test

Auch für alle z-Werte beider Seiten wurden gemeinsame Berechnungen durchgeführt.

| | Minimum/Maximum | Median | Mittelwert | Standartabweichung |
|--------------------------------|-----------------|--------|------------|--------------------|
| z axial (MRT) beidseits | -9,000; -4,500 | -6,000 | -6,653 | 1,455 |
| z coronar (MRT) beidseits | -8,900; -3,800 | -5,550 | -5,900 | 1,429 |
| z Atlastafel axial beidseits | -4,400; 3,500 | -3,950 | -3,930 | 0,304 |
| z Atlastafel coronar beidseits | -4,300; -2,800 | -3,700 | -3,647 | 0,364 |
| z 12/3/3 beidseits | -3,000; -3,000 | -3,000 | -3,000 | 0 |

Tabelle 17: Auswertung der z-Werte beider Seiten.

Es zeigte sich hierbei in den statistischen Auswertungen, welche mehrheitlich mit dem Mann-Whitney-Rank-Sum-Test durchgeführt wurden, dass alle Vergleiche der mit den unterschiedlichen Methoden bestimmten z-Werte statistisch signifikant waren (vergleiche Tabelle 18).

| | |
|---|------------|
| z axial (MRT) bds. : z coronar (MRT) bds. | P = 0,024* |
| z axial (MRT) bds. : z Atlas axial bds. | P < 0,001* |
| z axial (MRT) bds. : z Atlas coronar bds. | P < 0,001* |
| z axial (MRT) bds. : z 12/3/3 bds. | P < 0,001* |
| z coronar (MRT) bds. : z Atlas axial bds. | P < 0,001* |
| z coronar (MRT) bds. : z Atlas coronar bds. | P < 0,001* |
| z coronar (MRT) bds. : z 12/3/3 bds. | P < 0,001* |
| z Atlas axial bds. : z Atlas coronar bds. | P = 0,002 |
| z Atlas axial bds. : z 12/3/3 bds. | P < 0,001* |
| z Atlas coronar bds. : z 12/3/3 bds. | P < 0,001* |

Tabelle 18: Statistische Auswertung für die kombinierten z-Werte

* berechnet mit Mann-Whitney-Rank-Sum-Test

5.2. Abweichungen der Koordinaten in den verschiedenen Ebenen

Um die Abweichungen der einzelnen, mit den verschiedenen Methoden berechneten Koordinaten jeweils in den drei Ebenen zu erhalten, wurden die Differenzen der Werte gebildet. Als Bezugspunkt galt dabei der auf den axialen MRT-Schichten visuell bestimmte Wert für x, y oder z.

5.2.1. Abweichungen der x-Werte

Dies bedeutet für die x-Werte der rechten Seite, dass der Subtrahend lateral des Minuenden liegt, wenn die Differenz aus Minuend und Subtrahend einen negativen Wert ergibt. Ist der berechnete Wert positiv, liegt der Subtrahend medial des Minuenden und somit näher an der Medianen.

Im Bereich der rechten Hirnhälfte liegen die auf den coronaren MRT-Schichten bestimmten x-Werte im Mittel medialer (Mittelwert 0,615) als die auf den axialen MRT-Schichten visuell bestimmten x-Werte. Hingegen ergeben die auf den axialen und coronaren Atlasschichten festgelegten und die mit der 12/3/3-Methode berechneten x-Werte im Mittel negative Werte

und liegen somit durchschnittlich lateraler als die entsprechenden x-Werte auf den axialen MRT-Schichten (vgl. Tabelle 19).

| Differenz | Minimum/Maximum | Median | Mittelwert | Standartabweichung |
|---|-----------------|--------|------------|--------------------|
| x axial (MRT) rechts – x coronar (MRT) rechts | -1,10; 3,40 | 0,60 | 0,615 | 1,124 |
| x axial (MRT) rechts – x Atlas axial rechts | -4,20; 0,40 | -2,40 | -2,140 | 1,499 |
| x axial (MRT) rechts – x Atlas coronar rechts | -2,70; 2,70 | -0,20 | -0,120 | 1,617 |
| x axial (MRT) rechts – x 12/3/3 rechts | -2,40; 0,80 | -1,00 | -1,000 | 1,037 |

Tabelle 19: Abweichungen der x-Werte rechts.

Für die x-Werte der linken Seite zeigte sich ein entsprechendes Verhalten, nur dass hier eine stärkere Abweichung nach lateral mit einem positiven Zahlenwert gekennzeichnet ist und ein in Bezug auf den entsprechenden x-Wert der axialen Schicht näher zur Medianen gelegener Wert mit einem negativen Vorzeichen versehen ist. Im Mittel liegen die auf den coronaren MRT-Schichten linksseitigen x-Werte geringfügig medialer (Mittelwert -0,508) als die entsprechenden x-Werte der axialen MRT-Schichten. Die mit den axialen und coronaren Schichten des Schaltenbrand-Wahren-Atlas (Mittelwert 1,947 bzw. 0,500) und mit der 12/3/3-Methode (Mittelwert 1,500) bestimmten x-Werte liegen dahingegen lateraler als die zu vergleichenden x-Werte auf den axialen MRT-Schichten (siehe auch Tabelle 20).

| | Minimum/ Maximum | Median | Mittelwert | Standartabweichung |
|---|---------------------|--------|------------|--------------------|
| x axial (MRT) links – x coronar (MRT) links | -2,60; 1,50 | -0,60 | -0,508 | 1,300 |
| x axial (MRT) links – x Atlas axial links | -0,20; 3,80 | 2,10 | 1,947 | 1,396 |
| x axial (MRT) links – x Atlas coronar links | -1,20; 2,50 | 0,40 | 0,500 | 1,287 |
| x axial (MRT) links – x 12/3/3 links | 0,20; 2,60 | 1,40 | 1,500 | 0,777 |

Tabelle 20: Abweichungen der x-Werte links.

5.2.2. Abweichungen der y-Werte

Der y-Wert beschreibt, ob der Zielpunkt vor -anterior- oder hinter -posterior- der Querachse durch den Mittelpunkt der AC-PC-Linie liegt. Ein positiver Wert für y bedeutet also, dass dieser Punkt vor der Koordinatenachse liegt, ein negativer y-Wert liegt hinter der Achse. Für die Abweichungen der y-Werte bedeutet dies, dass umso größer der reine Zahlenwert des Ergebnisses der Differenz der zu vergleichenden y-Werte ist, desto größer ist der Abstand zwischen Minuend und Subtrahend, unabhängig vom Vorzeichen. Weiterhin gilt, dass der Subtrahend posterior des Minuenden liegt, wenn die Differenz der y-Werte zweier Methoden positiv ist und umgekehrt.

Die größten Abweichungen zeigten sich sowohl auf linker und rechter Hirnhälfte im Vergleich der y-Werte der axialen MRT-Schichten mit den y-Werten der coronaren Atlasschichten und auch den y-Werten der 12/3/3-Methode. Im Mittel lagen hierbei die axialen (MRT) y-Werte deutlich anterior im Vergleich zu den mit den beiden anderen Methoden ermittelten y-Werten.

| | Minimum/Maximum | Median | Mittelwert | Standartabweichung |
|---|-----------------|--------|------------|--------------------|
| y axial (MRT) rechts – y coronar (MRT) rechts | -2,90; 2,00 | 0 | -0,215 | 1,357 |
| y axial (MRT) rechts – y Atlas axial rechts | -2,50; 1,10 | -0,10 | -0,187 | 0,966 |
| y axial (MRT) rechts – y Atlas coronar rechts | -1,20; 3,10 | 1,40 | 1,607 | 1,121 |
| y axial (MRT) rechts – y 12/3/3 rechts | -0,90; 3,10 | 1,70 | 1,667 | 1,081 |
| y axial (MRT) links – y coronar (MRT) links | -1,50; 5,10 | -0,20 | 0,300 | 1,923 |
| y axial (MRT) links – y Atlas axial links | -2,90; 1,60 | -0,30 | -0,347 | 1,088 |
| y axial (MRT) links – y Atlas coronar links | -1,10; 3,30 | 1,70 | 1,753 | 1,080 |
| y axial (MRT) links – y 12/3/3 links | -0,80; 3,60 | 2,00 | 1,813 | 1,070 |

Tabelle 21: Abweichungen der y-Werte jeweils von rechter und linker Hirnhälfte.

5.2.3. Abweichungen der z-Werte

Die z-Achse definiert, ob ein Punkt kranial oder kaudal bezüglich des durch die AC-PC-Linie definierten Koordinatensystems gelegen ist. Alle hierfür gemessenen z-Werte waren negativ und somit unterhalb der Achse befindlich.

Für alle ermittelten Abweichungen der z-Werte gilt, dass der Abstand zwischen Minuend und Subtrahend umso größer ist, umso größer der Zahlenwert der Differenz ist, unabhängig vom jeweiligen Vorzeichen. Ist das Ergebnis der Differenz positiv, liegt der Subtrahend kaudal des Minuenden. Umgekehrt befindet sich der Subtrahend kranial des Minuenden, falls die Differenz einen negativen Wert ergibt.

Im Bereich der rechten Hirnhälfte lagen im Mittel alle mit den verschiedenen Methoden (visuell auf coronaren MRT-Schichten, mittels Schaltenbrand-Wahren-Atlas axial oder coronar und mit 12/3/3-Methode bestimmt) berechneten z-Werte kranialer als die mit den axialen MRT-Schichten ermittelten z-Werte.

Die Abweichungen zwischen den z-Werten waren am geringsten zwischen den auf axialen und coronaren MRT-Schichten visuell bestimmten z-Werten (Mittelwert -0,454). Bei allen anderen Methoden zeigte sich eine sehr deutliche Abweichungstendenz.

| | Minimum/Maximum | Median | Mittelwert | Standartabweichung |
|---|-----------------|--------|------------|--------------------|
| z axial (MRT) rechts – z coronar (MRT) rechts | -2,00; 0,30 | -0,40 | -0,454 | 0,625 |
| z axial (MRT) rechts – z Atlas axial rechts | -5,50; -0,80 | -2,10 | -2,713 | 1,479 |
| z axial (MRT) rechts – z Atlas coronar rechts | -5,80; -0,90 | -2,40 | -3,033 | 1,625 |
| z axial (MRT) rechts – z 12/3/3 rechts | -6,00; -1,50 | -3,00 | -3,660 | 1,479 |

Tabelle 22: Abweichungen der rechtsseitigen z-Werte.

Die z-Werte der linken Hirnhälfte zeigten ein vergleichbares Verhalten bezüglich der Abweichung von den auf den axialen MRT-Schichten visuell bestimmten z-Werten. Die verglichenen z-Werte lagen im Mittel alle kranial der Vergleichswerte auf den axialen MRT-Schichten. Auch hier war der Unterschied am geringsten zwischen den beiden visuell (axial und coronar) bestimmten z-Werten, bei den anderen Methoden zeigten sich starke Abweichungen (vgl. Tabelle 23). Die größte durchschnittliche Abweichung nach kranial ergab sich zu den mit der 12/3/3-Methode ermittelten z-Werten mit -3,647.

| | Minimum/Maximum | Median | Mittelwert | Standartabweichung |
|---|-----------------|--------|------------|--------------------|
| z axial (MRT) links – z coronar (MRT) links | -6,00; 1,50 | -0,80 | -0,938 | 1,694 |
| z axial (MRT) links – z Atlas axial links | -5,50; -0,80 | -2,10 | -2,733 | 1,478 |
| z axial (MRT) links – z Atlas coronar links | -6,20; -1,10 | -2,20 | -2,973 | 1,605 |
| z axial (MRT) links – z 12/3/3 links | -6,00; -1,50 | -3,00 | -3,647 | 1,483 |

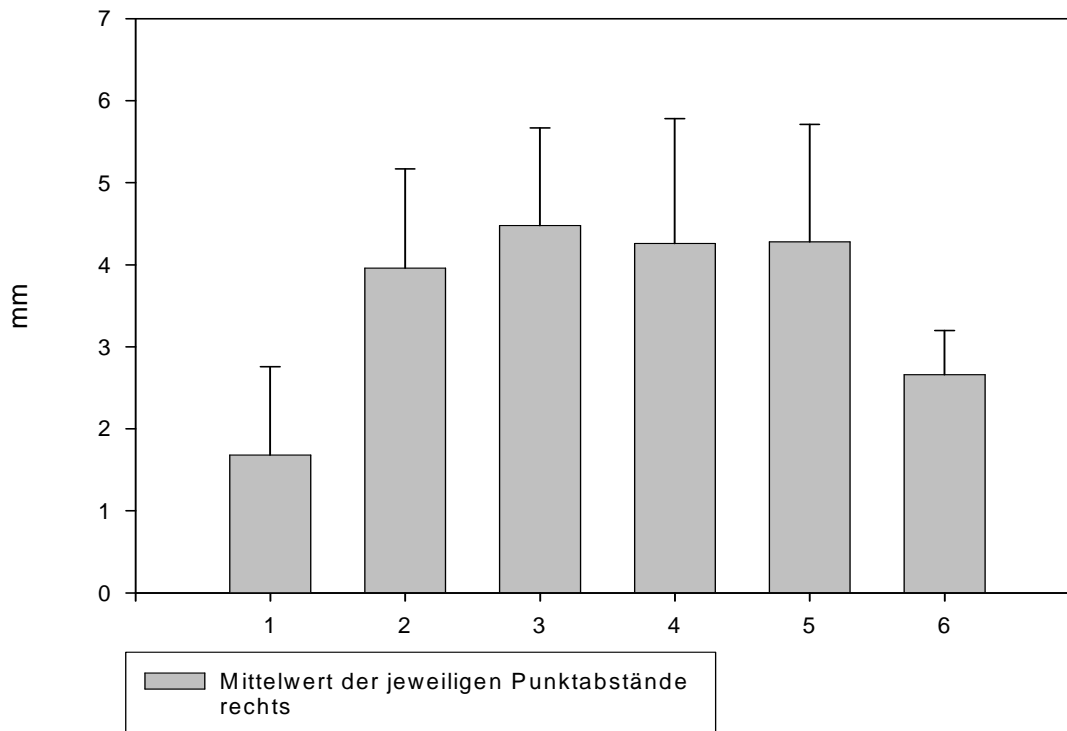
Tabelle 23: Abweichungen der linksseitigen z-Werte.

5.3. Abweichung der Punkte im dreidimensionalen Raum

Da die Zielpunkte in einem dreidimensionalen Raum bestimmt wurden, ist es nicht nur möglich sondern notwendig, den tatsächlichen Abstand in Millimetern zwischen den mit den verschiedenen Methoden erhaltenen Punkten zu bestimmen. Dafür wurde die nach dem griechischen Mathematiker Euklid benannte Formel $d = \sqrt{(\Delta x)^2 + (\Delta y)^2 + (\Delta z)^2}$ zur Berechnung des Abstands zwischen 2 Punkten verwendet. Die Richtung der Abweichung wird damit jedoch nicht dargestellt.

Auf den Magnetresonanztomogrammen der rechten Hirnhälfte zeigten sich dabei die geringsten Abstände der Zielpunkte im dreidimensionalen Raum mit einem Mittelwert von 1,68mm zwischen den auf axialen und coronaren MRT-Aufnahmen visuell bestimmten Punkten. Im Vergleich der visuell bestimmten Punkte, sowohl auf axialen wie auch auf coronaren Schichten, mit den anderen standardisierten Methoden (axiale Atlas-Schichten, 12/3/3-Methode) fielen mehr als doppelt so große Abweichungen auf. Die größte Abweichung zeigte sich mit einem Mittelwert von 4,48mm zwischen den auf den axialen MRT-Schichten bestimmten Punkten und den mit der 12/3/3-Methode ermittelten Punkten. Lediglich zwischen axialen Atlas-Schichten und 12/3/3-Methode war die Abweichung im Mittel 2,66mm und damit am zweitkleinsten.

Punktabstände rechts

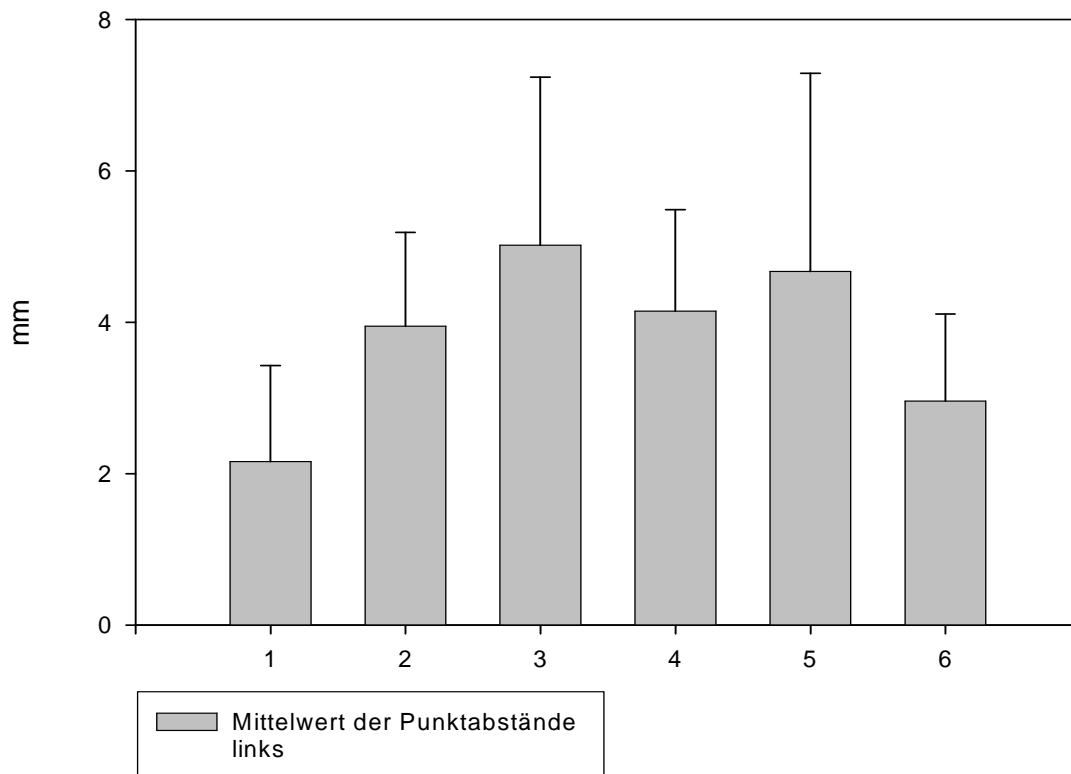


Grafik 7: Tatsächliche Abstände der ermittelten Zielpunkte der rechten Hirnhälfte im dreidimensionalen Raum. Dargestellt sind die Mittelwerte mit den entsprechenden Standardabweichungen.

- 1: Punktabstand zwischen auf axialen (MRT) und coronaren (MRT) Schichten bestimmten Zielpunkten
- 2: Punktabstand zwischen auf axialen (MRT) und axialen Atlas -Schichten bestimmten Zielpunkten
- 3: Punktabstand zwischen auf axialen (MRT) Schichten und mit 12/3/3 bestimmten Zielpunkten
- 4: Punktabstand zwischen auf coronaren (MRT) und axialen Atlas -Schichten bestimmten Zielpunkten
- 5: Punktabstand zwischen auf coronaren (MRT) Schichten und mit 12/3/3 bestimmten Zielpunkten
- 6: Punktabstand zwischen axialen Atlas -Schichten und mit 12/3/3 bestimmten Zielpunkten

Bezüglich der Abweichungen der bestimmten Zielpunkte im dreidimensionalen Raum in der linken Gehirnhälfte zeigte sich ein vergleichbares Verteilungsmuster. Auch hier waren die Abstände im Mittel mit 2,16mm am geringsten zwischen den beiden visuell auf axialen und coronaren MRT-Schichten bestimmten Zielpunkten. Die zweitkleinste Abweichung ergab sich mit einem Mittelwert der Punktabstände von 2,96mm zwischen axialen Atlas-Schichten und 12/3/3-Methode. Die größten Abweichungen ließen sich bei den auf den axialen MRT-Schichten visuell bestimmten und den mit der 12/3/3-Methode berechneten Punkten sehen, im Mittelwert 5,02mm.

Punktabstände links



Grafik 8: Tatsächliche Zielpunktabstände der linken Hirnhälfte im dreidimensionalen Raum. Dargestellt sind die Mittelwerte mit den jeweiligen Standardabweichungen.

- 1: Punktabstand zwischen auf axialen (MRT) und coronaren (MRT) Schichten bestimmten Zielpunkten
- 2: Punktabstand zwischen auf axialen (MRT) und axialen Atlas -Schichten bestimmten Zielpunkten
- 3: Punktabstand zwischen auf axialen (MRT) Schichten und mit 12/3/3 bestimmten Zielpunkten
- 4: Punktabstand zwischen auf coronaren (MRT) und axialen Atlas -Schichten bestimmten Zielpunkten
- 5: Punktabstand zwischen auf coronaren (MRT) Schichten und mit 12/3/3 bestimmten Zielpunkten
- 6: Punktabstand zwischen axialen Atlas -Schichten und mit 12/3/3 bestimmten Zielpunkten

6. Diskussion

Die Wahl der Bestimmungsmethode der Zielpunktberechnung bei der tiefen Hirnstimulation bei Parkinsonpatienten führt in der Fachwelt zu großen Diskussionen. Während manche Neurochirurgen die Zielpunktplanung mittels Atlas oder 12/3/3-Methode durchführen, sind Andere davon überzeugt, dass die direkte visuelle Planung mittels MRT klare Vorteile hat.^{29/30/31}

In der von uns genutzten Stereotaxie-Software ist ein anatomischer Stereotaxie-Atlas von Schaltenbrand und Wahren integriert, welcher zur Zielfestlegung benutzt werden kann. Die Software bezieht sich auf Fotografien, die von makroskopischen Schnitten dreier verschiedener Gehirne gemacht wurden. Je ein Gehirn wurde dabei mit axialen, coronaren oder sagittalen Schnitten versehen. Ausgehend von diesen Gehirnen wurden Schnitte erarbeitet, mit welchen die verschiedenen Hirnstrukturen auf die Verbindungslinie der Commissura anterior und posterior bezogen werden können. Die von uns verwendete Software (iPlan Stereotaxy, BrainLab, Heimstetten, Germany) erlaubt nun eine Fusion dieser Schnittbild-Fotografien auf die Schädel-MRT's oder CTs der Probanden bzw. Patienten. Zur besseren Fusion können die Atlas-Schnittbilder in anterior-posteriorer und in lateraler Richtung gestaucht oder gestreckt werden. Das bedeutet, dass anhand je eines Gehirns alle zu bestimmenden Zielpunkte mit dem Schaltenberg-Wahren-Atlas berechnet werden. Es erfolgt zwar eine Anpassung des Atlas-Gehirns an die Größenverhältnisse des Patienten-Gehirns (siehe oben), nicht-lineare Anpassungen, die z.B. intraindividuelle Hirnasymmetrien oder interindividuelle Ventrikel-Konfigurationen ausgleichen könnten, sind nicht möglich.

Die Schichtdicke der verwendeten Atlas-Gehirne sollte bei 5mm liegen. Dieser Wert wurde bei der Präparation mit dem Makrotom allerdings nicht durchgehend erreicht; es sind Abweichungen bis zu 4mm vorhanden. Auch durch Schrumpfung und Verzerrung während der Präparation des Hirngewebes kann es zu Veränderungen gegenüber dem physiologischen Zustand kommen. Dadurch sind manche Strukturen nur auf wenigen, gelegentlich auch nur auf einer Schicht abgebildet.²⁷ Dies kann zu Verzerrungen der Abbildung führen, wenn zum Beispiel eine Hirnstruktur auf einer Schicht mit abgebildet ist, auf der sie normalerweise nicht mehr vorhanden ist und dies dann mit der Software auf Patientendaten übertragen wird.

Bereits die Koordinaten für AC und PC der drei verwendeten Gehirne entsprechen auf den jeweils anderen Serien nicht exakt der gleichen anatomischen Stelle. 3-D-Rekonstruktionen haben gezeigt, dass bereits zwischen verschiedenen anatomischen Regionen der 3 Gehirne des Schaltenbrand-Wahren-Atlas große Abweichungen vorhanden sind. So ist z.B. der Thalamus auf den sagittalen Schnitten etwa 10% größer als auf den coronaren Schichten und 40% größer als auf den axialen Schnittbildern.³²

Bekannterweise bestehen individuelle Asymmetrien und Seitenunterschiede in der Ausprägung der Gehirnhälften. So sind zum Beispiel bei Rechtshändern häufig der anteriore Teil der rechten Hemisphäre und der posteriore Anteil der linken Hemisphäre größer als die entsprechenden Hirnabschnitte der Gegenseite.³² Auch dies kann zu einem Lageunterschied der Strukturen zwischen Atlas-Gehirn und Proband führen.

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass sich im Laufe eines Lebens Veränderungen des Gehirns im Sinne von Volumenveränderungen ergeben. Diese betreffen nicht alle Regionen des Gehirns in gleichem Ausmaß. Zunächst kommt es bei jungen Erwachsenen zu einer Volumenzunahme, dann stagniert das Hirnvolumen im mittleren Erwachsenenalter und letztlich kommt es zur Schrumpfung bestimmter Hirnregionen mit zunehmendem Alter. Beim Gesunden schrumpfen bestimmte Anteile des Gehirns wie z.B. Caudatum und Cerebellum am stärksten, wohingegen im primären visuellen Cortex das Hirnvolumen stabil bleibt. Auch hier kann es individuell unterschiedliche Ausprägungen geben.³³ Durch diese Volumenveränderungen des Gehirns und dadurch bedingte Verschiebungen der Hirnstrukturen und Veränderungen der Ausdehnung der inneren und äußeren Liquorräume können Hirnstrukturen bei jungen und alten Menschen in veränderter Position zur Darstellung kommen. So ist bei jungen Menschen mit durchschnittlich schmalerem Ventrikelsystem und insbesondere engerem dritten Ventrikel die Lage des Nucleus subthalamicus medialer als bei älteren Personen.³⁴ Dadurch kann es gegebenenfalls zu Abweichungen bei Lage-Berechnungen mittels des in die Software integrierten Schaltenbrand-Wahren-Atlas kommen. Innerhalb des typischen Parkinson-Patientengutes treten diese Effekte weniger auf.³⁵ Es ist jedoch zu bedenken, dass natürlich auch an jungen Patienten Operationen, zum Beispiel bei der Dystonie mit Stimulation im Globus pallidus pars interna, mittels des integrierten Atlas geplant werden und hier ebendiese Abweichungen relevant werden können und demzufolge berücksichtigt werden müssen.

Bei der Bildbearbeitung mittels des in die Software integrierten Schaltenbrand-Wahren-Atlas wird das Probanden-MRT auf die vorgegebenen Gehirnschnitte fusioniert. Die

Berechnungsgrundlage hierfür ist die AC-PC-Linie. Es wird davon ausgegangen, dass der Probandenkopf während des MRTs genau parallel zur z-Achse liegt. Jedoch haben mathematische Berechnungen von Schlaier et al. gezeigt, dass hierbei schon geringste Achs-Abweichungen von nur 3° zu Fehlern bei der Zielpunktberechnung um 1mm führen können.³⁶ Kommt es während des Schädel-MRTs zu Verkippungen entsprechend einer der drei Achsen, kann dies bei visueller Bestimmung der Zielpunkte einkalkuliert werden. Wohingegen diese Verkippungsfehler dann bei Übertragung und Fusion auf eines der Schaltenbrand-Wahren-Gehirne zu relevanten Abweichungen des Zielpunktes, gemeinsam mit den anderen Ursachen der Ungenauigkeit der Atlas-Gehirne, akkumulieren können.

Insgesamt gehen wir aufgrund der oben angeführten Gründe davon aus, dass die mit dem Atlas berechneten Zielpunkte einer größeren Ungenauigkeit unterliegen als mittels visueller Bestimmung erreicht werden kann. In den Berechnungen ergeben sich überwiegend signifikante Unterschiede zwischen den direkt visuell MRT-basierten Werten und den durch die Atlas-Software vorgegebenen Werten. Zu beachten ist hierbei jedoch, dass schon eine geringste Abweichung vom Zielpunkt, auch wenn sie nicht signifikant ist, zu suboptimalen Ergebnissen bei der tiefen Hirnstimulation führen kann.

Mit Hilfe der 12/3/3-Methode wird versucht, einen einfachen Algorithmus zur Bestimmung des Zielpunktes zu finden. Die rechnerische Grundlage dieser Bestimmungsmethode ist der Mittelpunkt der Strecke zwischen Commisura anterior und Commisura posterior. Diese Strecke und somit der Mittelpunkt sind individuell unterschiedlich. In unserer statistischen Auswertung waren bis auf den Vergleich der y-Werte, welche mit den coronaren Atlas-Schichten und der 12/3/3-Methode ermittelt wurden, alle Abweichungen statistisch signifikant. Es ergaben sich darüberhinaus interindividuelle Abweichungen von bis zu 6,2mm, was für den einzelnen Patienten enorme Auswirkungen hinsichtlich Wirksamkeit der tiefen Hirnstimulation und Erhöhung des operativen Risikos haben kann.

Die Probanden unterzogen sich alle freiwillig der kernspintomographischen Untersuchung. Sowohl die Altersgruppe als auch die Geschlechtsverteilung entsprechen nicht einer typischen Gruppe Parkinsonerkrankter. Aufgrund oben angeführter Veränderung des Hirnvolumens und der Schrumpfungsvorgänge könnten innerhalb einer jungen Probandengruppe wie der hier Untersuchten die Unterschiede zwischen den Zielpunkt-Bestimmungsmethoden größer als bei reellen Parkinsonpatienten sein.

Ein weiterer Kritikpunkt an der Durchführung der kernspintomographischen Aufnahmen der Probanden liegt in der Fixierung des Probandenkopfes mittels Tape. Hierdurch ist der Kopf nicht so fest in der Kopfspule befestigt wie bei einer reellen Stereotaxie-Planung, bei welcher der Kopf mittels Schrauben fest im Stereotaxie-Ring verankert ist. Eine solche MRT-Aufnahmesituation war bei den Probanden aus ethischen Gründen nicht durchführbar. Deswegen wurden die MRT-Sequenzen so gewählt, dass Bewegungsartefakte problemlos entdeckt und gegebenenfalls die Aufnahmen wiederholt werden konnten. Zum Beispiel betrug die Aufnahmezeit der T2WI spin echo – Sequenzen 25 Minuten, wodurch Bewegungsartefakte einfach identifiziert werden konnten. Bei zwei Probanden war auch durch Wiederholung der verwackelten MRT-Sequenz keine ausreichende Bildgenauigkeit zu erzielen und die entsprechenden coronaren T2-gewichteten Sequenzen wurden in der weiteren Auswertung nicht berücksichtigt. Auf allen anderen MRT-Aufnahmen zeigte sich keine Bildunschärfe, welche in Bewegungsartefakten begründet gewesen wäre.

Um eine optimale Darstellung der untersuchten Hirnregionen zu erreichen, wählten wir mit 3mm eine relativ große Schichtdicke aus. Hierdurch ist die räumliche Genauigkeit in der z-Achse etwas reduziert, aber das Signal/Rausch-Verhältnis wird dadurch verbessert und die Zielstrukturen kontrastreicher dargestellt. Außerdem können im Zielgebiet des Nucleus subthalamicus Suszeptibilitätsartefakte durch die nahe Hirnstamm/Liquor-Grenze auftreten. Eine signifikante Abweichung zwischen den visuell bestimmten Zielpunkten auf coronaren und axialen MRTs hat sich in unseren Berechnungen jedoch nicht ergeben. Damit bei der OP-Planung durch die 3mm-Schichten keine Ungenauigkeiten entstehen, verwenden wir zur Bestimmung von x und y die axialen Schichten. Der z-Wert wird hingegen auf den coronaren Schichten bestimmt.

Auch bei der direkten visuellen Zielpunktplanung mittels MRT muss man sich klar machen, dass der Nucleus subthalamicus und damit ebenfalls der Zielpunkt nicht als klar abzugrenzende Struktur sichtbar ist. Die vordere Grenze des Nucleus subthalamicus zur Substantia nigra hin ist zum Beispiel unscharf. Außerdem kommt der posteriore Anteil des Nucleus subthalamicus aufgrund seines geringeren Eisen-Gehaltes im MRT nicht zur Darstellung. Diese beiden Tatsachen muss man sich bei der Zielpunktplanung bewusst vor Augen halten und den Zielpunkt mit Bedacht auswählen.

Klinische Stimulationsergebnisse von Patienten, welche in unserer Klinik aufgrund eines fortgeschrittenen Morbus Parkinson einen Stimulator zur tiefen Hirnstimulation im Bereich des Nucleus subthalamicus nach vorhergehender direkter visueller MRT-Zielpunktplanung

implantiert bekommen haben, lassen die Vermutung äußern, dass der, aufgrund der bisherigen Erfahrungen und in der Literatur veröffentlichte, im MRT gewählte Zielpunkt im Nucleus subthalamicus zu tief liegt. Die Patienten, bei denen die Stimulationselektrode letztendlich an diesem anhand des Patienten-MRTs gewählten, tiefen Zielpunkt zu liegen kam, zeigten bei der intraoperativen Testung vermehrt psychotische Veränderungen. Ein besseres Stimulationsergebnis mit weniger Nebenwirkungen ließ sich etwas kranial des visuell festgelegten Zielpunktes erzielen, so dass die endgültige Stimulationselektrode an diesen Punkt eingebracht wurde. Dies sind bislang jedoch lediglich klinische Beobachtungen, welche noch genauer in Studien untersucht werden müssen. Die Frage, die dadurch aufgeworfen wird ist, ob das dorsolaterale Drittel des Nucleus subthalamicus, welches bislang als optimaler Zielpunkt bei der tiefen Hirnstimulation von Parkinsonpatienten gewählt wird, tatsächlich der ideale Zielpunkt ist; oder ob die erfolgreichere Stimulation in den Forel'schen Feldern H1 und H2 (H1 dorsomedial zum STN, H2 anterodorsal zum STN) oder auch in der Zona incerta liegt. Zona incerta und die Forel'schen Felder sind ebenfalls Teile des Subthalamus und befinden sich in unmittelbarer Umgebung superior des Nucleus subthalamicus. Die Zona incerta ist die rostrale Fortsetzung der Formatio reticularis, dorsal des Nucleus subthalamicus gelegen und in das motorische System mit Afferenzen zum Nucleus subthalamicus hin eingebunden. Die Forel'schen Felder sind Faserbündel, welche verschiedene Anteile des Subthalamus miteinander verbinden.

Weiterhin fehlen prospektive, randomisierte Studien mit Parkinsonpatienten, um die klinischen Ergebnisse zwischen direkt visuell auf MRT-Schichten geplanten Zielpunkten mit den Ergebnissen der 12/3/3-Methode und der Atlas-Planungsmethode zu vergleichen. Dies soll in weiteren Studien untersucht werden.

Zusammenfassend ist zu berichten, dass sich ein deutlicher, statistisch messbarer Unterschied zwischen der visuellen Zielpunktbestimmung auf axialen und coronaren MRT-Schichten gegenüber den mit der atlasbasierten Methode (axial und coronar) sowie mit der 12/3/3-Methode ermittelten Zielpunkte darstellen lässt. Wir gehen davon aus, dass die visuelle Bestimmung die Genauigkeit der Zielpunktplanung erhöht, indem statistische Werte auf den individuellen Patienten angepasst werden. Unerwünschte Nebenwirkungen können somit vermindert und das Risiko für suboptimale Stimulationsergebnisse der tiefen Hirnstimulation gesenkt werden. Für die Patienten bedeutet dies, dass durch einen geringen Mehraufwand klare Vorteile entstehen und die Operationen sicherer werden.

7. Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2005) Leitlinien Extrapiramidal-motorische Erkrankungen. <http://www.dgn.org/fileadmin/leitl05/Parkinson.pdf>
2. Bähr M, Frotscher M (2003) Duus' Neurologisch-topische Diagnostik, Thieme Verlag, S. 332-342
3. Wöhrle JC, Hennerici MG, Tiefe Hirnstimulation, Steinkopff Verlag Darmstadt 2004, S. 207
4. Scherfler C, Schwarz J, Antonini A et al. (2007), Role of DAT-SPECT in the diagnostic work up of parkinsonism. *Movement Disorders* 22(9):1229-1238
5. Hoehn MM, Yahr MD (1967) Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology* 2001; 57 (10 Suppl 3):11-26
6. Winkler J, Ludolph AC (2004), Neurodegenerative Erkrankungen des Alters, Thieme Verlag, S. 139-144 & 156f
7. Winkler J, Ludolph AC (2004), Neurodegenerative Erkrankungen des Alters, Thieme Verlag, S. 166-175
8. Krauss JK, Volkmann J (Herausgeber) Tiefe Hirnstimulation, Steinkopff Verlag Darmstadt 2004
9. Spiegel EA, Wycis HT, Marks M, Lee AJ (1947) Stereotaxic apparatus for operations of the human brain. *Science* 106:349-350
10. Birkmayer W, Hornykiewicz O (1961) The L-3,4-dioxyphenylalanine (DOPA)-effect in Parkinson-akinesia. *Wiener klinische Wochenschrift* 73:787-788
11. Munding F, Neumuller H (1982) Programmed stimulation for control of chronic pain and motor diseases. *Applied Neurophysiology* 45:102-111
12. Cooper IS (1973) Effect of stimulation of posterior cerebellum on neurological disease. *Lancet* 1:1321
13. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J (1987) Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Applied Neurophysiology* 50:344-346
14. Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI (1992) Ventroposterolateral pallidotomy can abolish all parkinsonian symptoms. *Stereotactic and Functional Neurosurgery* 58:14-21
15. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL (1986) Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience* 9:357-381

16. Pollak P et al. (1993) Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease. *Revue neurologique* 149(3):175-176
17. Siegfried J, Lippitz B (1994) Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: a new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms. *Neurosurgery* 35:1126-1129; discussion 1129-1130
18. Beurrier C, Bioulac B, Audin J, Hammond C (2001) Highfrequency stimulation produces a transient blockade of voltage-gated currents in subthalamic neurons. *Journal of Neurophysiology* 85:1351-1356
19. Dostrovsky JO, Levy R, Wu JP, Hutchison WD, Tasker RR, Lozano AM (2000) Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus. *Journal of Neurophysiology* 84:570-574
20. Wang LY, Kaczmarek LK (1998) High-frequency firing helps replenish the readily releasable pool of synaptic vesicles. *Nature* 394:384-388
21. Montgomery EB Jr, Baker KB (2000) Mechanisms of deep brain stimulation and future technical developments. *Neurological Research* 22:259-266
22. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2005) Leitlinien Extrapiramidal-motorische Erkrankungen. <http://www.dgn.org/fileadmin/leit05/Parkinson.pdf>
23. Krauss JK, Volkmann J (Herausgeber) Tiefe Hirnstimulation. Steinkopff Verlag Darmstadt 2004, S. 112
24. Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group (2001), Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in parkinson disease. *New England Journal of Medicine* 345:956-963
25. Siegfried J, Lippitz B (1994) Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: a new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms. *Neurosurgery* 35:1126-1130
26. Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group (2001), Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in parkinson disease. *New England Journal of Medicine* 345:956-963
27. Schaltenbrand G, Wahren W (1977), Atlas for stereotaxy of the human brain. Georg Thieme Verlag, New York
28. Voges J, Volkmann J, Allert N, Lehrke R, Koulousakis A, Freund HJ, Sturm V (2002), Bilateral high-frequency stimulation in the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson disease: correlation of therapeutic effect with anatomical electrode position. *Journal of Neurosurgery* 96(2): 269-79
29. Castro FJ, Pollo C, Meuli R et al (2006), A cross validation study of deep brain stimulation target: from experts to atlas-based, segmentation-based and automatic algorithms. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 25(11): 1440-50

30. Acar F, Miller JP, Berk MC, Anderson G, Burchiel KJ (2007), Safety of anterior commissure – posterior commissure – based target calculation of the subthalamic nucleus in frontal stereotactic procedures. *Stereotactic and Functional Neurosurgery* 85(6): 287-91
31. Zonenshayn M, Rezai AR, Mogilner AY, Beric A, Sterio D, Kelly PJ (2000), Comparison of anatomic and neurophysiological methods for subthalamic nucleus targeting. *Neurosurgery* 47(2): 282-92
32. Niemann K, van Nieuwenhofen I (1999), One atlas – three anatomies: Relationship of the Schaltenbrand and Wahren microscopic data. *Acta Neurochirurgica* 141: 1025-1038
33. Raz N, Lindenberger U, Rodrigue KM et al (2005), Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cerebral Cortex* 15:1676-1689
34. LeMay M (1984), Radiologic changes of the aging brain and skull. *American Journal of Roentgenology* 143(2): 383-9
35. Schlaier J, Schoedel P, Lange M et al (2005), Reliability of atlas-derived coordinates in deep brain stimulation. *Acta Neurochirurgica* 147:1175-1180
36. Schlaier J, Herzog P, Schoedel P et al (2006), Relevance of correction for rotational error in functional neurosurgery. *Computer Aided Surgery* 11(1):37-41

8. Anhang

8.1. Abbildungsnachweis

Bild 1: Fotografien aufgenommen von PD Dr. med. J. Schlaier

Bild 2: MRT-Aufnahmen mittels Siemens Magnetom Vision, bearbeitet mit @target-Software von BrainLab

Bild 3: Axiale und coronare Bildtafel des Schaltenbrand-Wahren-Atlas, bearbeitet mit @target-Software von BrainLab

8.2. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------|---|
| AC | Commissura anterior |
| AC-PC-Linie | Gerade, welche Commissura anterior und Commissura posterior verbindet |
| CT | Computertomographie |
| GABA | γ -Aminobuttersäure |
| GPi | Globus pallidus internus |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| PC | Commissura posterior |
| STN | Nucleus subthalamicus |

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

| | |
|---------------|---|
| Name | Petra Ursula Schödel |
| Geburtstag | 13.10.1979 |
| Geburtsort | Passau |
| Familienstand | Ledig |
| Adresse | Lederergasse 29, 93047 Regensburg |
| Telefon | 0941-5861397 |
| e-Mail | petra.schoedel@klinik.uni-regensburg.de |

Schulbildung

Volksschule Ortenburg 1986-1990
Gymnasium Vilshofen 1990-1999, Abitur 1999

Hochschulausbildung

Praktisches Jahr

Studium der Humanmedizin an der Universität
Regensburg 1999-2005
Neurochirurgie, Universitätsklinikum Regensburg
Innere Medizin, Universitätsklinikum Regensburg
Chirurgie, Nambour Hospital, University of
Brisbane/Australien und Universitätsklinikum
Regensburg

Approbation

27.10.2005

Assistenzärztin

Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie der Universität
Regensburg
seit 01.01.2006

10. Danksagung

Mein Dank gilt in erster Linie Herrn PD Dr. med. Jürgen Schlaier für die Überlassung des Dissertationsthemas, für seine kontinuierliche und prompte Unterstützung sowie für die konstruktive Kritik bei der Durchführung dieser Arbeit.

Weiterhin danke ich Herrn Professor Dr. med. Alexander Brawanski dafür, dass er mir die Durchführung meiner Arbeit ermöglicht und dabei viel Geduld bewiesen hat.

Meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, möchte ich für den unvoreingenommenen Rückhalt und die Unterstützung während meines Studiums sowie bei der Durchführung dieser Arbeit danken.

Zu guter Letzt danke ich all jenen Kollegen, Studienfreunden und Freunden, die mir durch Tipps, Kritik, Anregungen und Motivation den Weg hierhin ermöglicht haben.

