

6. Diskussion

6.1 Paradigma und Zielsetzung der Studie

Bei dem für die fMRT Untersuchung vorgestellten und eingesetzten Paradigma sollten die Probanden die auf schwarz/weiß Bildvorlagen dargestellten Objekte gedanklich korrekt benennen. Zur neuronalen Aktivierung sensorischer Sprachzentren hat sich das „silent speech“ Paradigma durchgesetzt. Die Probanden wurden deshalb aufgefordert, die Aufgaben durchzuführen, ohne tatsächlich zu sprechen. Bei der Wahl der Bilder wurde darauf geachtet, dass die jeweilige Benennungsaufgabe einfach war und dass zu dem jeweils gezeigten Objekt weitere passende Begriffe, die zu dem entsprechenden Wortfeld gehörten, leicht zu finden waren.

Die Übermittlung der Bildinformation erfolgte über ein Glasfasersystem, das eine artefaktfreie Signalübertragung und methodisch einwandfreie Applikation der neurophysiologischen Reize ermöglichte. Als weiteres wichtiges Kriterium wurde ein Stimulationsprotokoll nach dem „Blockdesign“ festgelegt. Die Aktivierungs- und Ruhebedingungen bildeten „Blöcke“, die in gleichen Intervallen präsentiert wurden. Weiterhin war bei der Konzeption des Paradigmas der Erhalt der Aufmerksamkeit der Probanden für die Gesamtdauer der Präsentation ein wichtiges Kriterium, da bekannt ist, dass für die kortikale Verarbeitung von Sinneseindrücken die kontinuierliche Aufmerksamkeit bedeutsam ist. Um das Paradigma auch in der klinischen Routine anwenden zu können, wurde die Präsentation des Paradigmas mit einer Dauer von nur sechs Minuten kurz gehalten, um die bei Patienten häufig eingeschränkte Aufmerksamkeit zu berücksichtigen.

Das vorgestellte „Benennen“-Paradigma erwies sich als geeignet für die Aktivierung des Thalamus im Sinne der in Kapitel 3 beschriebenen Zielsetzung. Bereits die gedachte Sprache, beziehungsweise die Bereitschaft zu sprechen, führte zu einer Mehrdurchblutung in dem beobachteten Hirnareal.

Die Auswertung der Untersuchung ergab, dass bei 19 von 24 Probanden bei der beschriebenen sprachlichen Aufgabe eine signifikante Aktivierung valide und reliabel

nachgewiesen werden konnte. Die Aktivierung war im Kerngebiet des Nucleus pulvinaris lateralis links nachzuvollziehen.

Dieses Ergebnis lässt zwar keine sichere Aussage über den spezifischen Beitrag zur Sprachentstehung zu, für die neurochirurgische Behandlung von Bewegungsstörungen mit Hilfe von Reizelektroden, die in den Bereich der Basalganglien eingebracht werden, ist das Ergebnis jedoch von Interesse, weil es aufzeigt, dass die Beeinflussung von Sprache im Bereich des Thalamus nachvollziehbar ist. Auch kann die Einzelfallbeobachtung, die diese Untersuchung initiierte, mit dem erzielten Ergebnis letztlich nicht befriedigend erklärt werden, aber die regelhafte Thalamusaktivierung bei der hier verwandten einfachen Sprachaufgabe weist auf das Potential einer gezielten Beeinflussung von Sprachfunktionen durch Neurostimulation hin. Dies gilt sowohl für die nicht erwünschte Beeinträchtigung von Sprachfunktionen als auch für die noch nicht erforschte positive Beeinflussung von Sprachstörungen.

In diesem Zusammenhang ist auch auf eine Untersuchung aus dem Jahr 2004 an der Marquette University, Milwaukee, USA, zu den Auswirkungen einer Thalamusstimulation auf sprachliche Funktionen hinzuweisen (Bhatnagar und Mandybur 2005).

In dieser Untersuchung wurde bei fünfzehn Patienten, bei denen zur Behandlung einer Dyskinesie und chronischer Schmerzen jeweils eine dauerhafte Elektrodenimplantation im linken Nucleus medialis vorgenommen worden war, eine ganze Reihe von neurolinguistischen Funktionen evaluiert. Das Ziel der Studie von Bhatnagar und Mandybur war, die Auswirkung der Stimulation auf Sprache und kognitive Vorgänge zu überprüfen. Die Stimulation des Thalamus konnte von den Patienten über einen Transmitter und einen subkutan eingebrachten Empfänger selbstständig gesteuert werden. Während des Versuchsablaufs wurden die Patienten jeweils vor und nach einer Stimulation umfangreichen neurolinguistischen Tests unterzogen. Die gestellten Aufgaben bezogen sich auf Benennen von Gegenständen, Merkfähigkeit, Gegensatzwörter finden, Satzverständnis, nonverbales Folgern und Umgang mit Zahlen. Um festzustellen, ob die Stimulation des intralaminären Nucleus medialis den Sprachprozess beeinflusst hatte, wurden

die Testergebnisse aller fünfzehn Versuchspersonen jeweils für die Situation vor und nach der Stimulation zusammengefasst und hinsichtlich der richtigen Antworten, der Fehlerzahl und der für die Beantwortung der Fragen benötigte Zeit statistisch verglichen. Die Datenanalyse ergab, dass bei den Patienten die Stimulation des linken Nucleus medialis einen deutlich fördernden Einfluss auf den Verlauf von Sprache hatte. In der Diskussion bezeichneten die Autoren die verbesserte sprachliche Leistung ihrer Patienten nach der Thalamusstimulation als besten Beweis (strongest evidence) für eine neurolinguistische Rolle des Thalamus.

Die Beeinflussung von Sprache im Bereich des Thalamus als auch umgekehrt die Beeinflussung des Thalamus durch Sprache unterstützt überdies die Erkenntnis, dass bei der Prozessualisierung von Sprache ganz unterschiedliche Hirnareale in Anspruch genommen werden.

„ Language is probably located all over the brain, with extensive crosstalk between areas. The discrete areas of Broca and Wernicke may be necessary for language, but they are certainly not sufficient.” (Molavi 1997)

Die lange gepflegte, von den frühen Aphasieforschern Broca und Wernicke ausgehende Idee der starren Zuordnung von Läsion und Funktionsaufall muss angesichts der bildgebenden Verfahren sicherlich weit gehend aufgegeben werden. Mit den neuen Techniken ist es möglich, die von der Aphasieforschung im Gehirn postulierte Sprachregion einerseits zu bestätigen, andererseits aber auch zu erweitern. So sind bei sprachlichen Aufgaben neben der Aktivierung prämotorischer Regionen des linken Frontallappens eben auch, wie in dieser Arbeit untersucht und gezeigt, subkortikale Regionen beteiligt.

6.2 Diskussion der Methode und fMRT

Insgesamt wurden 24 Probanden, die anhand von Bildvorlagen Benennungsaufgaben gedanklich zu lösen hatten, während den Sprachaufgaben mit Hilfe der funktionellen Kernspintomographie untersucht, wobei mit einer auf die

Thalamusregion optimierten fMRT Sequenz die Funktion in diesen Hirnabschnitt in Abhängigkeit von der jeweiligen Aufgabe beobachtet wurde.

Das vorgestellte „Benennen“-Paradigma diente als Stimulus, um eine lokale Hirnaktivität hervorzurufen. Ein solcher Stimulus kann beispielsweise eine motorische oder, wie in dieser Studie, eine sprachliche Aufgabe sein. Bei der Darbietung eines Paradigmas muss berücksichtigt werden, dass die Hämodynamik nicht direkt mit der neuronalen Aktivität auftritt, sondern erst nach einer Latenzzeit von einigen Sekunden und die Wiederholungsfrequenz so gewählt wird, dass eine Beeinflussung durch den so genannten Post-Stimulus-Undershoot der vorhergehenden Aktivierung nicht stattfindet. Zur Errechnung funktioneller Bilder ist es notwendig, den aktivierten Zustand der beobachteten Hirnregion mit einem Ruhezustand zu vergleichen. So wechselten sich in der vorliegenden Studie während der fMRT Messung Perioden, in denen durch das oben genannte Paradigma die Thalamusregion aktiviert wurde, mit Perioden einer Ruhephase (Kieselsteinbild) ab. Die statistische Analyse der funktionellen Daten untersuchte dann für jedes Voxel die Beziehung zwischen den experimentellen Bedingungen. Die Koregistrierung zu anatomischen MRT Bildern ermöglichte eine 1 cm³ große Zuordnung von Aktivierungsforci zur Hirnstruktur.

Die Datenauswertung erfolgte für jeden Probanden einzeln, denn bei jedem Probanden sollten die individuellen Aktivierungsmerkmale bestimmt werden. Aufgrund dessen wurden in der vorgestellten Arbeit für die Lokalisierung und Quantifizierung der räumlichen Ausdehnung der aktivierten Areale alle aktivierten Pixel jeder Schicht auf die T1-gewichteten Spinechosequenzen des jeweiligen Probanden projiziert. Dabei konnten die anatomischen T1-gewichteten Spinechosequenzen genutzt werden, da sie in der gleichen Kopfposition wie die funktionellen Daten aufgenommen wurden. Somit konnten die Stimulationseffekte jedes einzelnen Probanden individuell in Bezug zur anatomischen Struktur gesetzt werden.

Im Gegensatz zur PET Untersuchung handelt es sich bei der fMRT um eine nichtinvasive Methode mit einer relativ hohen räumlichen Auflösung. Die fMRT ist allerdings im Vergleich zur PET wesentlich bewegungsempfindlicher. Die Aufnahmen sind wegen der hohen räumlichen Auflösung besonders empfindlich für

Kopfbewegungen, die sowohl zu einer Verschlechterung des Signal-Rausch-Verhältnisses führen, als auch nicht erwünschte Aktivierungen vor allem am Rand des Gehirns und in den tiefen Fissuren hervorrufen können. Auch niederfrequente Rauschteile durch Kopfbewegung, langsame globale Schwankungen der Sauerstoffsättigung oder physiologische Schwankungen durch Herzschlag und Atmung können während der fMRT Untersuchung entstehen.

Bei der in dieser Arbeit vorgestellten Untersuchung wurde durch den Versuchsaufbau erreicht, dass unnötige Kopfbewegungen bzw. Bewegungsartefakte weit gehend unterblieben. Die benutzte Optik veranlasste die Probanden, den Kopf ruhig zu halten und den Bildausschnitt zu fixieren (sog. Aktive Stabilisierung).

Die durch die fMRT gewonnenen Daten können durch andere physiologische Techniken wie Elektroencephalographie (EEG), Magnetencephalographie (MEG) (Mäkelä 2001) und die transkranielle magnetische Stimulation (TMS) ergänzt werden (Hallett 2000).

Für die Anfertigung der fMRT Bilder ist je nach Fragestellung der Einsatz verschiedener Messsequenzen möglich, die jeweils Vor- und Nachteile aufweisen (Schad 2002). Die in der vorgestellten Studie gewählte FLASH-Sequenz hat den Vorteil, dass die funktionellen Bilder auf die morphologischen, anatomischen MRT Bilder überlagert werden können. Zusätzlich erzielt die eingesetzte FLASH-Sequenz eine hohe räumliche Auflösung und ist relativ verzerrungsfrei. Als Nachteil ist die geringe zeitliche Auflösung anzusehen, sowie die Tatsache, dass die FLASH-Sequenz eine lange Untersuchungsdauer für die Erstellung der funktionellen Bilder benötigt und deshalb nur eine geringe Anzahl von Einzelschichten untersucht werden können. Es besteht also nicht die Möglichkeit, das gesamte Gehirn in einer Untersuchung darzustellen. Für die Untersuchung mussten daher zu Beginn die für die Arbeit relevanten Hirnareale festgelegt werden. Die so gewählte Schichtführung ermöglichte, die für die Untersuchung bedeutsamen Hirnareale im Bereich des Thalamus abzubilden.

Eine andere Sequenz, die zur Erstellung von fMRT Bildern eingesetzt werden kann, ist die EPI-Sequenz (echo planar imaging). Bei dieser Sequenz werden die Messparameter, wie die Repetitions- und Echozeit, anders als bei der FLASH-Sequenz gewählt. Die Anzahl der Repetitionen wird bei dieser Frequenz verkürzt, da mehr Datenpunkte pro Messung gesammelt werden können. Die EPI-Sequenz erreicht auf diese Weise eine Mehrschichtuntersuchung, die das gesamte Gehirn erfasst. Zusätzlich ist die höhere zeitliche Auflösung ein Vorteil. Als nachteilig gegenüber der FLASH-Sequenz müssen die schlechtere räumliche Auflösung und die höhere Empfindlichkeit gegenüber Inhomogenitäten des Magnetfelds und damit verbundenen Artefakten genannt werden (Schad 2002).

Wichtig für den späteren klinischen Einsatz ist die Erstellung eines 3D-Datensatzes. Die gemessenen, dreidimensionalen Koordinaten können vor der Operation auf ein Navigationsgerät übertragen werden und auf diese Weise intraoperativ eingesetzt werden.

6.3 Neurochirurgische Bedeutung

Eine Beziehung zwischen Thalamus und kognitiven Funktionen wie Sprache ist schon länger bekannt. Historische Beispiele von Patienten mit hämorrhagischen Blutungen im linken Thalamus und daraus resultierenden Sprachstörungen zeigten, dass es einen Zusammenhang zwischen den klassischen kortikalen Sprachregionen und subkortikalen Zentren geben muss.

Penfield und Roberts (Penfield 1959)machten schon 1959 den Vorschlag, dass der Thalamus, insbesondere das Pulvinar, in erster Linie für die Vermittlung zwischen ant. und post. Spracharealen verantwortlich ist. Ihre Argumente stützten sich darauf, dass es Faserverbindungen zwischen Pulvinar und dem tempero-parietalen Kortex und zwischen Pulvinar und den „Sprach-Kortexen“ gibt.

Was die Operationsplanung betrifft, so gibt es nach dem derzeitigen Wissensstand in der Literatur unter dem Aspekt der fixen anatomisch-funktionellen Zuordnung bisher keine klaren Beziehungen im Gebiet des Thalamus und keine sichere funktionelle Landmarke.

Für die neurochirurgische Therapie ist es jedoch präoperativ von großer Bedeutung, die anatomischen Verhältnisse beispielsweise zwischen Läsion und funktionellen Arealen zu erkennen, um postoperativen Defiziten vorzubeugen. Die fMRT und die PET ermöglichen hier ein erweitertes Verständnis der topographischen und funktionellen Organisation unterschiedlicher Hirnareale. Die präoperativ durch sensorische oder motorische Reize gewonnenen Daten können anhand von somatosensorisch evozierten Potentialen (SSEP) intraoperativ verglichen werden (Puce 1995, Yetkin 1998).

In der vorliegenden Arbeit wurde durch das „Benennen“-Paradigma der Bereich des linken Thalamus zur Funktion angeregt. Damit funktionelle Messungen zur präoperativen Diagnostik verwendet werden können, müssen jedoch folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

1. Die Aufgaben müssen so gestellt sein, dass räumlich lokalisierbare und begrenzte Aktivierungen im fMRT auftreten. Bei den hier verwandten Benennungsaufgaben ist dies der Fall wie auch bei verschiedenen anderen Sprachaufgaben, wie beispielsweise Verben generieren, deren Resultate anderweitig untersucht wurden (Hoell et al 1997; Reulen et al 1996; Damasio et al 1993).

Umgekehrt sind Paradigmen, die zur diffusen, nicht signifikanten und variablen Anreicherung führen, wie beispielsweise Musik hören, prinzipiell wenig geeignet, Aktivierungsmuster zu erzeugen, die für eine Operationsplanung, Indikationsstellung oder Zugangsplanung herangezogen werden können.

2. Die bei den funktionellen Messungen entstandenen Aktivierungsareale müssen in hohem Maße reliabel sein, das heißt, sie sollen bei einer hohen Anzahl von Probanden in statistisch signifikantem Ausmaß nachweisbar sein. Hinsichtlich der Repräsentativität der Studie ist auf die Teilnehmerquote von 24 hinzuweisen. Die 15 Männer und 9 Frauen, die sich alle als Rechtshänder bezeichneten, waren zwischen 19 und 44 Jahre alt. Bei 19 dieser Probanden war eine deutliche Aktivierung zu erkennen. Fünf Probanden, bei denen sich keine signifikante Aktivierung ergeben hatte, berichteten von Platzangst im Kernspintomographen sowie von

Aufmerksamkeits- und Konzentrationsdefiziten. Demographische Auffälligkeiten bei der Datenauswertung gab es nicht.

3. Die Aufgabenstellung muss zu einer Aktivierung führen, die sich signifikant von der Hintergrundaktivierung abhebt. Auch in dieser Hinsicht war das in dieser Arbeit vorgestellte „Benennen“- Paradigma erfolgreich. Paradigmen, die nicht regelhaft bei verschiedenen Patienten zu einer Aktivierung führen, sollten nicht verwendet werden.

Nicht signifikante Aktivierungen wurden in dieser Arbeit nicht untersucht, weil ihr praktischer Wert für die klinische Neurochirurgie nicht gegeben ist. Insignifikante, in ihrer Lokalisation aber stationäre Aktivierungen werden grundsätzlich nicht zur Auswertung herangezogen. Zwar sind solche Aktivierungen durchaus für wissenschaftliche Untersuchungen geeignet, es liegen aber keine hinreichend gesicherten Daten vor, ob insignifikante Aktivierungsspotspots bei chirurgischen Eingriffen erhalten werden müssen. Einer der Gründe für diese Unsicherheit war die Tatsache, dass das messbare Korrelat einer kognitiven Aktivität für verschiedene Hirnregionen unterschiedlich stark ausgeprägt ist.

Wann immer die oben genannten Anforderungen erfüllt sind, können funktionelle Messungen für die Operationsplanung verwendet werden. So betrachtet, kann die in der vorliegenden Studie nachgewiesene konstant signifikante Aktivierung im Bereich des linken Thalamus durchaus als Orientierungshilfe im Sinne einer Landmarke dienen und beispielsweise helfen, im Rahmen der stereotaktischen Thalamusstimulation bei Parkinsonpatienten die anatomischen Strukturen einzuordnen.

Für die klinische Verwertbarkeit funktioneller Bildgebung ist es sekundär, welche kognitive Funktion mit einem entsprechenden Paradigma angesprochen wird. Unter den obigen Anforderungen dient das jeweilige Paradigma lediglich als Mittel, kognitive Funktionen anatomischen Strukturen zuzuordnen beziehungsweise lokalisierbare anatomisch-funktionelle Markierungen zu erhalten.

In den letzten fünf Jahren berücksichtigt man in der neurochirurgischen Operationsplanung zunehmend nicht nur morphologische und anatomische, sondern auch funktionelle Messungen. „Neuroimaging“-Methoden werden bei der Testung

höherer Hirnfunktionen, wie zum Beispiel der Sprache, verwendet und sind inzwischen Standard am Universitätsklinikum Charite Campus Benjamin Franklin zur Vorbereitung von Operationen in den spracheloquenten Arealen (Villringer et al 2003).

Für die klinische Tätigkeit ergibt sich aus der Anwendung dieses Verfahrens der Vorteil, einen individuellen Zugang für den neurochirurgischen Eingriff so planen zu können, dass er an bekannten Funktionszentren vorbeiführt. Dies wurde in den Folgejahren mehrfach von Oltmanns und Hoell gezeigt. Die Entscheidung, ob ein Funktionszentrum wichtig ist oder nicht, soll mit dem einzelnen Patienten aufgrund dessen individueller kognitiver Leistungsmerkmale getroffen werden.

Diese Möglichkeit, durch funktionelle Methoden eine anatomische Lokalisation bei tumorösen oder hämorrhagischen Raumforderungen besser zu verstehen, wird bei Tumoren im Bereich des motorischen Kortex angewandt. Um zu erkennen, ob der Tumor post- oder präcentral lokalisiert ist, kann zum Beispiel die Lokalisation des motorischen Handareals zur Hilfe genommen werden (Yousri 1996/97).

6.4 Bedeutung der präoperativen funktionellen Bildgebung – ein Ausblick

Die Neuronavigation sowie die funktionelle Bildgebung sind Verfahren zur Verbesserung der Operationssicherheit in eloquenten Hirnarealen. Die fMRT stellt eine in der klinischen Routine zunehmend einsetzbare, präoperative Untersuchung mit vielen Vorteilen dar. Sie kann an den meisten konventionellen 1,5 Tesla Kernspintomographen ohne großen technischen Aufwand durchgeführt werden. Im klinischen Einsatz der fMRT müssen allerdings verschiedene Einschränkungen, unter anderem die Untersuchungsdauer, die Lautstärke der gewählten Sequenzen und die neurologischen Ausfälle der Patienten, verbunden mit verminderter Aufmerksamkeit, bedacht werden.

Die mit der Kernspintomographie gewonnenen Daten werden sowohl auf die anatomischen Schichten in der 2D Darstellung übertragen als auch auf der individuell rekonstruierten 3D-Oberfläche des Hirns superpositioniert.

Der Einsatz dieser Verfahren zur präoperativen Planung wurde bisher vor allem für Operationen am motorischen Kortex und in der Sprachregion verwandt (Tan et al 1993; Foley und Smith 1996; Buchholz und Grece 1996; Enislidis et al 1997; Melzer et al 1997; Hoell et al 1999). Voraussetzung für eine erfolgreiche Anwendung ist die Korrelierbarkeit der präoperativ erhaltenen funktionellen Bildgebung und der intraoperativen kortikalen Elektrostimulation (Puce 1995; Pujol 1996,1998).

Im Rahmen der Entwicklung, eloquente Hirnareale durch präoperative Bildgebungsverfahren und die sich daran fortsetzende Neuronavigation zu schützen, ist es Voraussetzung, Landmarken zu schaffen und damit anatomische Strukturen und deren funktionelle Korrelate, die sich bei allen Patienten wiederfinden und so als Orientierungshilfe dienen können.

Es besteht die Vorstellung, anhand derartiger Fixpunkte eine Orientierungshilfe besonders bei pathologisch veränderten Gehirnen zu schaffen. Besonders größere Raumforderungen können durch Massenverschiebungsprozesse die natürliche Morphologie des Gehirns stark verändern.

So könnte bei derartig tumorös veränderten Gehirnen durch ein fMRT präoperativ festgestellt werden, welche Funktionen durch das Tumorwachstum bereits verschoben sind. Aus den bekannten funktionell-anatomischen Korrelationen könnte dann ein Anhalt für die räumliche Ausdehnung der Raumforderung gegeben werden und so eine optimalere Operations- und Zugangsplanung erfolgen.

Selbst wenn bei einem tumorös veränderten Gehirn noch keine funktionellen Ausfälle zu verzeichnen sind, könnte anhand einer eventuellen Lokalisationsänderung bekannter Aktivierungspunkte durch entsprechende Massenverschiebungsprozesse ein Hinweis auf die Wachstumsrichtung eines Tumors gegeben werden.

Grundvoraussetzung für die klinische Verwertbarkeit funktioneller Bildgebung zur präoperativen Planung ist die Sicherheit und hohe Reliabilität des entsprechenden Paradigmas. Welcher Stimulus für die gewünschte Aktivierung verwandt wird, ist

dabei sekundär. Entscheidend ist die bei einer repräsentativ großen Anzahl von Probanden nachgewiesene konstant signifikante Aktivierung.