

Aus der Neurochirurgischen Universitätsklinik, Freiburg/Br.
(Direktor: Prof. Dr. T. RIECHERT)

Ableitungen mit Mikroelektroden in den Stammganglien des Menschen *

Von

W. UMBACH und K. J. EHRHARDT

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 15. Dezember 1964/15. April 1965)

Ableitungen mit Mikroelektroden unternahmen wir zur weiteren Klärung der Zusammenarbeit zwischen den subcorticalen und corticalen Anteilen des extrapyramidal-motorischen Systems sowie ihren peripheren Erfolgsorganen, den Muskeln. Wir leiteten während des stereotaktischen Eingriffes im V. o. thalami, im Pallidum und deren Nachbarschaft ab. Neben der Spontanaktivität von Einzelzellen und kleineren Zellverbänden registrierten wir das neuronale Entladungsmuster in den extrapyramidal-motorischen Kernen während aktiver und passiver Bewegungen verschiedener Muskelgruppen. Da wir gleichzeitig neben den Mikroableitungen die Makropotentiale tiefer Hirnteile und Elektromyogramme der Muskeln aufzeichneten, kann damit die Korrelation zentraler und peripherer elektrophysiologischer Abläufe untersucht werden.

Wegen technischer Schwierigkeiten, Asepsis und zeitlicher Beschränkung während eines therapeutisch-operativen Eingriffes wurden nur wenige Untersuchungen bis jetzt beim Menschen durchgeführt. GUIOT; ALBE-FESSARD; ARFEL haben 1962 und 1963 mit 40 μ starken bipolaren Elektroden über Mikroentladungen und Tremor berichtet. GYBELS 1963 veröffentlichte — neben EEG-Untersuchungen bei extrapyramidal-motorischen Erkrankungen des Menschen (zum Teil basierend auf unseren früheren Angaben: HASSLER et al. 1960) — Mikroableitungen im Cortex und dem Hirnstamm bei Tieren mit experimentellem Tremor. WARD 1959/60; RAYPORT 1961 berichteten über das Zusammentreffen von Spikes-Entladungen und Krampfwellenabläufen bei Epileptikern. JASPER-BERTRAND (1964) fanden in verschiedenen Anteilen des Thalamus spezifische Spitzenentladungen auf somatosensible Reize im VPL und dem Tremor bzw. der Bewegung vorangehende oder (in anderen Zellen) synchrone Spitzenentladungen im VL (ähnlich LI 1964 im Cortex); unspezifische Antworten in Form von Spitzenentladungen bei Anpassung an neue Situationen fanden sie vorerst nur im C. médian.

Material und Methodik

Bei bisher insgesamt 35 mit Mikroelektroden untersuchten Patienten fanden wir bei 13 auswertbare Neuronentladungen mit reproduzierbaren Änderungen während der Innervation verschiedener Muskelgruppen. 28 verschiedene Einzel-

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

neurone zeigten zum Teil über 10 min anhaltende Entladungen, einzelne bis zu 21 vergleichbare Änderungen bei aktiven und passiven Bewegungen.

Die beiden Arten selbstgefertigter Mikroelektroden aus Wolframdraht (HUBEL) hatten entweder an der Spitze $20\ \mu$ oder um $1\ \mu$ Durchmesser. Die Widerstände der Elektroden betrugen zwischen 50 und 200 kOhm. Sie werden mit einem speziell dafür entwickelten Elektrodenführer im Zielgerät nach RIECHERT 1951, 1955 eingeführt. Die Elektrodenführung ist isoliert, sie trägt am vorderen Rand einen Ring zur Registrierung des Tiefen-EEG. Erst im Arbeitspunkt wird die Mikroelektrode frei mit einer hydraulischen Feintriebvorrichtung stufenlos und erschütterungsfrei vorgeführt.

Eine entsprechende Untersetzung an der Vortriebeeinrichtung gestattet ein Vorführen um jeweils wenige Tausendstel Millimeter. Zur Abschirmung von Störeinflüssen, wie sie unter Operationssaalbedingungen zahlreich sind, erfolgt die Ableitung über abgeschirmte koaxiale Kabel und eine geerdete aufklappbare Metallhülse (Prinzip des Faradayschen Käfigs). Als Verstärkereinrichtung dienten zwei vierstufige CW-Verstärker mit umschaltbarer Zeitkonstante, imparativer Eingangsstufe in Kathoden-Folge-Schaltung nach TÖNNIES, der Darstellung diente ein 2-Strahl-Kathodenstrahl-Oscillograph mit angeschlossenem Lautsprecher zur optischen und akustischen Kontrolle. Der Anlage parallel geschaltet sind weitere Oscillographen zur fotografischen Registrierung („Portabile“ von TÖNNIES) und ein Oscillograph mit drei Kanälen zur Aufnahme von Einzelpotentialen in schneller Ablenkung (Tectronix).

Die Ableitung der Mikropotentiale erfolgt unipolar. Gleichzeitig mit den Hirnpotentialen und mit gleicher Geschwindigkeit registrierten wir die Muskelaktionsströme verschiedener Muskelgruppen mit einem direktschreibenden (Schwarzer-) Elektrencephalographen und aufgeklebten Hautelektroden.

Aktive Muskelbewegungen wurden in verschiedenen Muskelgruppen nach einem genormten Schema durchgeführt und protokolliert. Hierbei wurden Ankündigung, Aufforderung sowie die Durchführung der Bewegung und der Zeitraum nach dem Bewegungsende in einheitlicher Form registriert und durch Reizmarkierungen auf dem Film bzw. bei der Direktschreibung gekennzeichnet. Zeitraum und Ausmaß der aktiven Bewegung kann anhand der Muskelaktionspotentiale im EMG genau bestimmt werden.

Ergebnisse

Das Entladungsmuster der Einzelneurone und benachbarter Neurone war am besten mit Elektroden von $1-2\ \mu$ Spitzendurchmesser zu verfolgen. In den V. o. a.- und V. o. p.-Kernen des Thalamus zeigten sich Entladungsfrequenzen bei aktiven Bewegungen bis zu 130/sec. Die Grundaktivität wechselte innerhalb der verschiedenen Neurone. Reproduzierbar fanden sich bei verschiedenartigen motorischen Tätigkeiten vergleichbare Aktivitätsmuster. Zum besseren Vergleich zählten wir jeweils für 100 msec die Zahl der Impulse pro Zeiteinheit und stellten sie, fortlaufend aufgetragen, den elektrophysiologischen Kurven gegenüber (Abb. 1 und 2). Somit ergibt sich ein Vergleich der verschiedenen Bewegungsstadien im EMG, des Grundrhythmus im EEG der Tiefe und gleichzeitig der Zahl der Impulse während der verschiedenen Ruhe- und Bewegungsphasen. Bei Bewegungsankündigung tritt oft eine 150 bis 200 msec dauernde Verminderung der Frequenz auf 50–60% der ursprünglichen Impulse auf, bei einigen Neuronen herrschte eine völlige

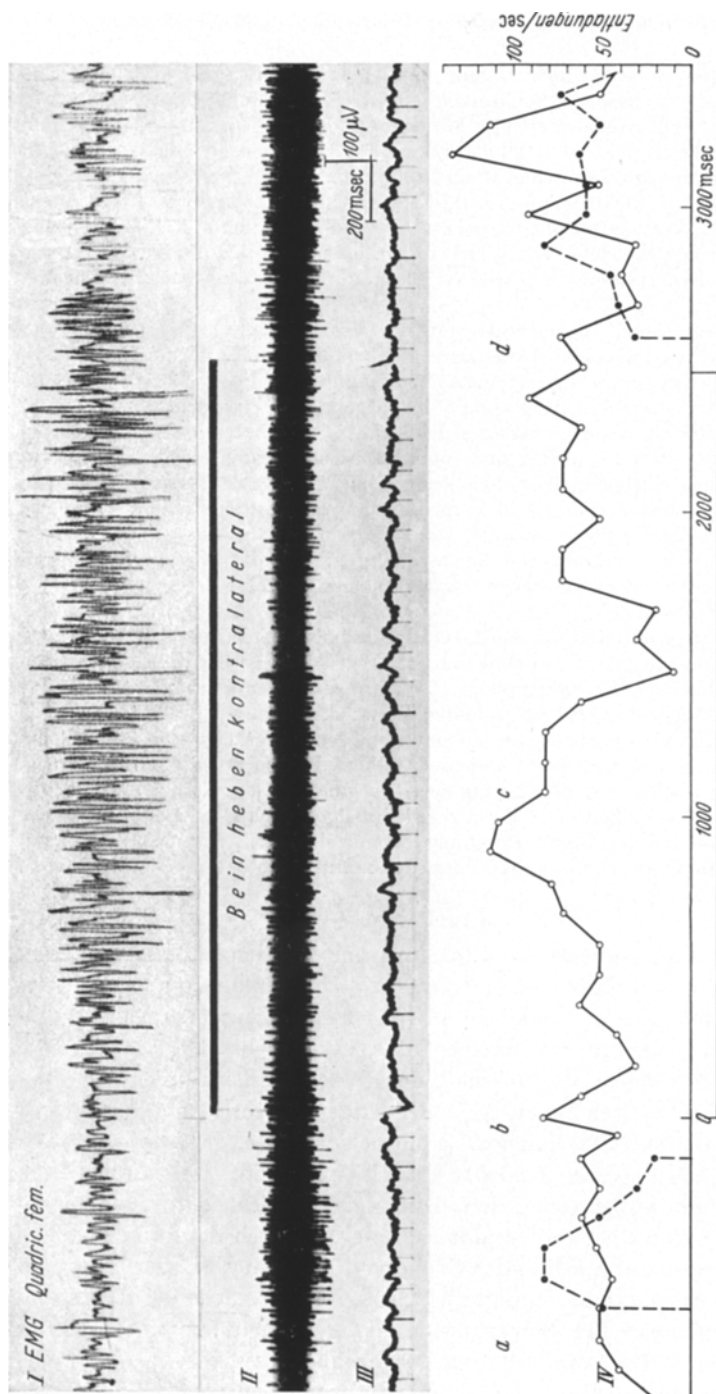


Abb. 1. Entladungsmuster von zwei Einheiten im orden Thalamus bei kommandierter Willkürbewegung (V. o. a./p. thalami, Elektrode 1.5μ Spitzendurchmesser). Spur I: EMG des Quadriceps fem.; Spur II: Neuronentladung; Spur III: Tiefen-EEG; Spur IV: Graphische Darstellung der Entladungsfrequenz (kleine Spikes durchgezogene Linie, große Spikes unterbrochene Linie). Die beiden Neurone zeigen ein unterschiedliches Verhalten vor und während aktiver kontralateraler Bewegungen. Bei der Ankündigung und dem Ablauf der Bewegung verhalten sich die kleinen Spitzen etwa nach dem beschriebenen Muster, dagegen zeigen zwischen a und b die großen Spitzen eine starke Aktivierung (Entladungspunkt), sie sind während der Bewegung nicht mehr nachweisbar und treten sofort nach Bewegungsende wieder auf. Auch während anderer Bewegungen ist diese Entladung der großen Spikes (siehe auch Abb. 2) bis auf wenige Einzelspitzen verschwunden

Entladungsruhe von 100 msec Dauer. Diese initiale Hemmungsphase (Abb.1) war bei aktiven und wachen Patienten deutlicher, bei eingeeengter, schläfrig-inattenter Gesamteinstellung war sie geringer. Einen Anhalt dafür geben uns die gleichzeitig abgeleiteten EEG-Potentiale der Tiefe.

Regelmäßig folgt in der etwa 600—800 msec dauernden Phase zwischen Ankündigung (a) und Aufforderung (b) zur Bewegung entweder eine Zunahme der normalen Spitzenentladungen oder das Auftreten besonders hoher Spitzen (Abb.2). Während dieser Aktivierungsphase ist der EEG-Makrorhythmus beschleunigt (Desynchronisation = Aufmerksamkeitsverstärkung). Mit Bewegungsaufforderung (b) kann eine kurze Entladungshemmung (um 100 msec) nachweisbar sein (Abb.1), dann ist eine deutliche Aktivierungsphase von durchschnittlich 700—1000 msec die Regel (Abb.1 und 2). Während dieser individuell verschieden langen Zeitspanne zwischen Aufforderung und aktivem Bewegungsbeginn ist die

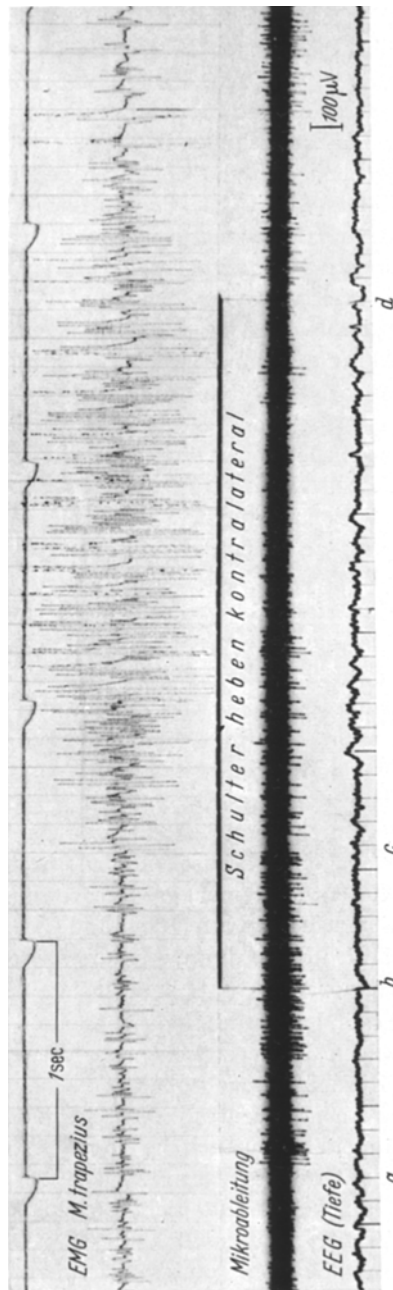


Abb. 2. Das EMG des Trapezius zeigt in Ruhe nur geringe (rhythmische) Entladungen, zwischen Bewegungsankündigung (a) und aktiver Schulterhebung (c) sind sie weitgehend geschwunden. Während dieser Zeitspanne kommt es zur Entladung großer Spitzen, die bis zum aktiven Bewegungsbeginn deutlich zunimmt; mit dem Bewegungsbeginn (600 msec nach Kommando) treten mit zunehmender Zahl und Größe der Muskelaktionspotentiale die Mikrospitzen zurück, sie bleiben während der ganzen Zeit der Bewegung geschwunden und zeigen bei nachlassender Bewegung (d) wieder kleinere, weitere 600 msec später eine deutliche Häufung von Spitzen (Beispiel für das alternierende Verhalten einer Reduzierung der Mikrobursts bei und während der muskulären Tonisierung)

Neuronentätigkeit im Muskel oft verringert, der Tremor unterdrückt (Abb. 2). Während der aktiven Bewegungsdauer, erkennbar am EMG, herrscht ein wechselndes Bild der Aktivität (Abb. 2) oder auch eine Blockade der Spikes vor. Die unterschiedliche celluläre Entladung scheint mit dem Grad der muskulären Anspannung zu differieren, beweisende Tonusmessungen liegen bis jetzt nicht vor, wir fanden mehrfach eine deutlichere Reduktion der Entladungen bei starker Tonisierung der Muskulatur (Abb. 2). Bei der Aufforderung zur Entspannung (*d*) und bis zur aktiven Bewegungsbeendigung finden wir häufig ein ähnliches Erregungsmuster wie zwischen den Phasen *a* und *b*. Einige Male (Abb. 1) kam es zu einer Aktivitätszunahme bei der Aufforderung zum Entspannen. Sehr deutlich ist fast immer eine Phase der *Nachaktivierung* zwischen 200 und 600 msec nach Bewegungsende nachweisbar (Abb. 1). Bei 7 Fällen beobachteten wir während der muskulären Ruhe seltene größere Spike-Entladungen (etwa 150 μ Volt) neben durchgehenden kleineren Spitzenentladungen (70–80 μ Volt). Die großen Spitzen zeigen — während die Aktivierung des Muskels selbst eher nachläßt — zwischen *a* und *b* eine deutlich gruppierte Entladung (Abb. 1), bei der Durchführung der Bewegung entweder eine völlige, in einigen Fällen eine durch nur einzelne Spitzen unterbrochene *Entladungspause während der Bewegung* (Abb. 1 und 2). Nach Bewegungsende (*d*) treten sie wieder auf und zeigen eine deutliche Nachaktivierung für durchschnittlich 1–2 sec.

Die im *Pallidum internum* registrierten Neurone zeigten ein ähnliches Entladungsmuster wie in den thalamischen Anteilen. Rhythmische Entladungen einzelner Neurone, synchron mit dem peripheren Tremor, sahen wir in einigen Fällen in Abhängigkeit von der Richtungsänderung des Tremors. Die Entladungsspitzen folgen den Tremorausschlägen mit einer Latenz von durchschnittlich 20 msec bei jeder Phasenänderung. Sie zeigen während einer klinischen Ruhe, z. B. vor und während aktiver Bewegung (latenter Tremor) größere, durchgehende Spitzenentladungen (Abb. 2). JASPER-BERTRAND (1964) und GYBELS (1963 [bei Tieren]) beobachteten ähnlich diskordante Abläufe zwischen den neuronalen Spitzen und dem Tremor.

Eine Verminderung des Spontantrémors während der individuell verschieden langen Phase zwischen der Bewegungsaufforderung und der effektiven Durchführung beobachteten wir bei fünf Patienten. Daß es sich hierbei um eine zentral-nervöse Umstimmung (bisher ungeklärten Ablaufs) handelt, lassen auch die elektromyographischen Beobachtungen von GANGLBERGER 1964 vermuten. Die von uns registrierte Entladungsminderung im Muskel fällt nicht nur zusammen mit einer verstärkten Spitzenentladung, sondern auch mit einer Desynchronisation des Tiefen-EEG. Während der Bewegung selbst sind die Tremorartefakte praktisch immer durch das Aktivitätsmuster der muskulären Entladung überdeckt,

gelegentlich sieht man aber auch dann noch eine unterschiedliche Fluktuation innerhalb der Muskelspannung, etwa im Tremorrhythmus. Auch die relative Tremorpause nach Ende einer aktiven Bewegung geht oft einher mit einer verstärkten Spike-Aktivität (Nachentladung).

GUIOT u. ALBE-FESSARD grenzen anhand des Entladungsmusters (akustisch und optisch) Ventrikel, weiße und graue Substanz gegeneinander ab, sie glauben verschiedene Kerngebiete innerhalb der Basalganglien durch diese Spikesmuster bestimmen zu können; uns war es bis jetzt nicht verlässlich genug (bei unipolarer Ableitung und mit Mikroelektroden zwischen 1 und 20 μ), durch eine derartige Entladungsdifferenzierung reproduzierbar und topistisch brauchbar zu lokalisieren. Uns scheint die Ortsbestimmung mit Mikroelektroden nach unserer Operationstechnik entbehrlich, die klinische Beobachtung der Effekte auf schwache Reize am Zielpunkt (HASSLER et al. 1960) läßt unseres Erachtens individuelle Varianten der subcorticalen Kerne besser erkennen.

Diskussion

Unsere Beobachtungen erbrachten — verständlich unter Operationsaalbedingungen und der Kürze der zur Verfügung stehenden Zeit — beim Menschen bisher keine mit dem Tierexperiment vergleichbaren Ergebnisse über afferente Neuronentladungen. Doch sind auch beim Tier bisher nur wenige Mikroableitungen von cerebralen Neuronen-Systemen bei motorischen Leistungen bekannt. Solche Korrelationen sind durch Willkürbewegungen beim Menschen besser zu untersuchen. Unsere Ergebnisse sollen Ausgang für weitere Untersuchungen werden. Die hier abgeleiteten Kerngebiete des extrapyramidal-motorischen Systems regulieren und koordinieren höchst komplexe Bewegungsabläufe, deren Aufgabe eine synergistische Steuerung der Koordination ist. Systematische Studien über Mikroableitungen aus den Stammganglien können vielleicht beim Menschen die neurophysiologischen Regulationen der cerebralen Bewegungssteuerung genauer analysieren.

In dieser Arbeit wurden wesentliche Teile der Dissertation von EHRHARDT (Freiburg 1965) mitverwandt.

Zusammenfassung

Bei bisher 35 Patienten mit Erkrankungen des extrapyramidal-motorischen Systems wurden *während stereotaktischen Operationen unipolare Ableitungen mit Mikroelektroden* (zwischen 1—20 μ) gewonnen. Die Technik wird beschrieben. Untersucht wurde die Änderung des Erregungsmusters einzelner Neurone während aktiver Bewegung und beim Spontan-tremor anhand der Einzelzellaktivität, des Tiefen-EEG und des Elektromyogramms.

28 der im V. o. thalami und im Pallidum registrierten Neurone zeigten bei aktiven und passiven Bewegungen verschiedener Muskel-

gruppen eine Änderung der neuronalen Entladung in vergleichbarer Sequenz. Zur Auswertung zählten wir die Spikes für jeweils 100 msec aus und stellten sie graphisch den Entladungskurven gegenüber. Meist reagierte die Einheit bereits auf die Ankündigung und die *Aufforderung zur Bewegung jeweils mit einer vermehrten Entladung*; das Entladungsmuster des Muskels und der Tremor zeigten währenddessen Phasen *verminderter* Aktivität. *Während der aktiven Innervation war die neuronale Entladung vermindert bis unterbrochen*. Eine verstärkte Neuronentladung fand sich bei und *nach Bewegungsende*. Verschiedene Einzelneurone, im gleichen Kerngebiet registriert, zeigten ein vergleichbares Verhalten bei Innervation differenter Muskelgruppen. Sichere Beziehungen zwischen dem spontanen *Tremor* und (mit etwa 20 msec Latenz folgenden) rhythmischen Entladungen der Einzelneurone konnten wir nur in wenigen Fällen feststellen. Eine Verstärkung der Mikroentladungen war in der latenten Phase bis zur aktiven Bewegung — erkennbar am Muskelaktionsmuster — regelmäßiger als eine Verminderung der Einzelzell-Aktivität bei der Bewegung selbst. Doch war in einigen Fällen die Zahl der Neuronentladungen bei starker muskulärer Tonisierung am deutlichsten verändert. Zeigten sich neben kleinen Spitzen auch größere vor Bewegungsbeginn gruppiert auftretende Entladungen, so waren sie während der aktiven Innervierung meist gehemmt.

Literatur

- ALBE-FESSARD, D., G. ARFEL, G. GUIOT, P. DEROME, J. DE LA HERRAN, H. KORN, E. HERTZOG, G. VOURC'H et P. ALONARD: Activités électriques caractéristiques de quelques structures cérébrales chez l'homme. *Ann. Chir.* **17**, 1185—1214 (1963).
- — J. HARDY, G. VOURC'H, E. HERTZOG, P. ALONARD et P. DEROME: Dérivations d'activités spontanées et évoquées dans les structures cérébrales profondes de l'homme. *Rev. neurol.* **106**, 89—105 (1962).
- ARFEL, G., D. ALBE-FESSARD, G. GUIOT, P. DEROME, J. DE LA HERRAN, E. HERTZOG et G. VOURC'H: Activités permettant de caractériser certaines structures profondes chez l'homme. *Rev. neurol.* **109**, 307—308 (1963).
- EHRHARDT, K. J.: Ableitungen mit Mikroelektroden in den Basalganglien des Menschen. Inaug.-Diss., Freiburg 1965.
- GANGLBERGER, J. A.: Wirkungen umschriebener Reizungen im menschlichen Zwischenhirn auf das EMG. *Progress in Brain-Research*, Vol. 5, p. 33—45 (BARGMANN-SCHADÉ, ed.). Amsterdam: Elsevier 1964.
- GUIOT, G., J. HARDY, D. ALBE-FESSARD, G. ARFEL, G. VOURC'H, E. HERTZOG et P. ALONARD: Délimitation précise des structures souscorticales et identification de noyaux thalamiques chez l'homme par l'électrophysiologie stéréotaxique. *Neurochirurgia* (Stuttg.) **5**, 1—18 (1962).
- GYBELS, J. M.: The neural mechanism of parkinsonian tremor. Bruxelles: Arscia 1963.
- HASSLER, R., T. RIECHERT, W. UMBACH, F. MUNDINGER, and J. GANGLBERGER: Physiological observations in stereotaxic operations in extrapyramidal motor disturbances. *Brain* **83**, 337—350 (1960).

- HUBEL, D. H.: Tungsten microelectrode for recording from single units. *Science* **125**, 549—550 (1957).
- JASPER, H., and G. BERTRAND: Exploration of the human thalamus with microelectrodes. *Physiologist* **7**, 3 (1964).
- — Stereotaxic microelectrode studies of single thalamic cells and fibres in patients with dyskinesia. *Trans. Amer. neurol. Ass.* **79**—82 (1964).
- JUNG, R.: Hirnpotentialwellen, Neuronentladungen und Gleichspannungsphänomene. In: *Jenenser EEG-Symposium* (Hrsg. R. WERNER). Berlin: VEB-Verlag Volk und Gesundheit 1962.
- LI, CH., W. FRIAUF, G. COHEN, and J. M. TE: A method of recording single cell discharges in the cerebral cortex of man. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **18**, 187—190 (1965).
- RAYPORT, M., and J. H. WALLER: Microelectrode analysis of the human epileptiform Spike. *Exc. med. Int. Congr. Ser.* **37**, 17 (1961).
- RIECHERT, T., u. F. MUNDINGER: Beschreibung und Anwendung eines Zielgerätes für stereotaktische Hirnoperationen (II. Modell). *Acta neurochir. (Wien)* Suppl. III, 308—337 (1955).
- , u. M. WOLFF: Über ein neues Zielgerät zur intrakraniellen elektrischen Ableitung und Ausschaltung. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **186**, 225—230 (1951).
- UMBACH, W.: *Elektrophysiologische und vegetative Phänomene bei stereotaktischen Hirneingriffen*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer (erscheint 1965).
- WARD, A. A., and L. B. THOMAS: The electrical activity of single units in the cerebral cortex of man. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **7**, 135—136 (1955).

Prof. Dr. W. UMBACH,
Neurochirurg. Univ.-Klinik, 78 Freiburg/Br., Hugstetterstr. 55