

# Gemeinsame thalamische<sup>1</sup> Pathophysiologie für sensorische, motorische und limbische<sup>2</sup> positive Symptome beim Menschen

Daniel Jeanmonod, Michel Magnin & Anne Morel, Zürich

## Zusammenfassung

Nach Verletzungen im Nervensystem können positive Symptome entstehen. Die häufigsten sind neurogene Schmerzen, Tinnitus, abnormale Bewegungen, Epilepsie und gewisse neuropsychiatrische Symptome. Während stereotaktischen Operationen im medialen Thalamus bei 104 Patienten mit chronischen, therapieresistenten positiven Symptomen zeigten Einzelzelleitungen mit Mikroelektroden, dass 99% der 2012 Zellen keine Antwort auf sensorische Stimulationen und motorische Aktivität gaben. 45% dieser stummen Zellen hatten salvenartige Aktivitäten mit einem Rhythmus von 3–5 Hz. Die Eigenschaften dieser Salven sind die von «low threshold calcium spike (LTS) bursts», die in Zusammenhang mit einer Hemmung von thalamischen Zellen auftreten. Diese Salven waren identisch bei allen positiven Symptomen. Operationen im medialen Thalamus und im Pallidum<sup>2</sup> erreichen eine Reduktion oder Entlastung der positiven Symptome. Aufgrund dieser elektrophysiologischen und klinischen Daten schlagen wir ein einziges Konzept für alle positiven Symptome vor, zentriert auf eine selbstunterhaltende thalamische Zellhemmung, ähnlich wie sie in allen Stadien des Tiefschlafs beobachtet wird.

## Common thalamic physiopathology for sensory, motor, and limbic positive symptoms in man

Positive symptoms arise after lesions of the nervous system. They include neurogenic pain, tinnitus, abnormal movements, epilepsy and certain neuropsychiatric disorders. Stereotactic medial thalamotomies were performed on 104 patients with chronic, therapy resistant positive symptoms. Peroperative recordings of 2012 single units revealed an overwhelming unresponsiveness (99%) to sensory stimuli or motor activation. Among these unresponsive cells, 45% presented a bursting activity with a rhythm between 3 and 5 Hz. These bursts fulfilled the criteria for «low threshold calcium spike (LTS) bursts», which are strictly related to thalamic cell inhibition. These bursts were identical for all positive symptoms. Operations in the medial thalamus and in the pallidum allow a reduction or relief of the positive symptoms. On the basis of these electrophysiological and clinical results, we propose a unified concept for all positive symptoms, centered on a self-perpetuating thalamic cell membrane hyperpolarization, similar to the one seen in slow wave sleep.

## 1 EINLEITUNG

In der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts trennten englische Neurologen (Übersicht: BERRIOS, 1985) negative von positiven Symptomen des Gehirns. Positive Symptome treten nach einer Beschädigung des Nervensystems auf, egal ob die Beschädigung makroskopisch, histologisch oder bioche-

misch ist. Als positive Symptome wurden neurogene Schmerzen,<sup>2</sup> Tinnitus (Ohrgeräusche), abnormale Bewegungen, Epilepsie und neuropsychiatrische Symptome<sup>2</sup> von diesen Autoren beschrieben. Die Ausdrücke «loss of equilibrium» und «state of overfunction» wurden für neuronale Überaktivität durch Verlust einer afferenten Hemmung («release

<sup>1</sup> Der *Thalamus* umfasst die paarig angelegten grauen Kerngebiete (Nervenzellansammlungen in den Seitenwänden, vgl. Abb. 1) des Zwischenhirns, das den 3. Hirnventrikel umschliesst. Der Thalamus ist die wichtigste Sammel-, Umschalt- und Modulationsstelle aller sensorischen Systeme und ist dazu Teil der motorischen und emotionalen Netzwerke des Gehirns.

<sup>2</sup> Da dieser Artikel sehr viele Fachausdrücke enthält, die für den Nichtmediziner nicht unbedingt verständlich sind, werden alle mit hochgestelltem <sup>2</sup> markierten Begriffe in einem besonderen Abschnitt, 7 GLOSSAR, am Ende des Textes erklärt.

phenomenon») vorgeschlagen. Seither werden Daten gesammelt, die zeigen, dass die Reduktion einer excitatorischen (erregenden) Verbindung als Auslöser positiver Symptome wirken kann, z. B. eine Verletzung der spino-thalamischen<sup>2</sup> Bahn mit resultierenden neurogenen Schmerzen.

Was bewirkt, dass ein Verlust erregender Afferenzen eine Überfunktion verursachen kann? Neulich haben Experimente bei Säugetieren - v.a. Katzen - gezeigt, dass thalamische Neuronen<sup>2</sup> eine spezielle Aktivität in Zusammenhang mit einem gewissen Membranhyperpolarisierungszustand<sup>2</sup> haben (LLINAS & JAHNSEN, 1982). Diese Aktivität entspricht Impulssalven, die durch die Enthemmung von normalerweise inaktivierten Calcium-Kanälen<sup>2</sup> eingeschaltet werden, die sogenannten «*low-threshold calcium spike bursts*» (LTS). Eine Läsion, die eine Membranhyperpolarisierung durch entweder Aktivierungsverlust oder Hemmungsvermehrung produziert, kann somit zur Entwicklung solch salvenartiger Aktivitäten führen. LTS-Salven wurden als Ursprung für parkinsonischen Tremor,<sup>2</sup> Aktionstremor,<sup>2</sup> neurogene Schmerzen und Absenz-Epilepsie<sup>2</sup> (BUSZAKI et al., 1990; ROBERTS et al., 1992; LLINAS & PARE, 1995) vorgeschlagen. Salvenartige («*bursting*») Aktivitäten wurden im Thalamus bei Patienten mit neurogenen Schmerzen (MODESTY & WASZAK, 1975; RINALDI et al., 1991) und abnormalen Bewegungen (RAEVA, 1986) abgeleitet, aber erst durch LENZ et al. (1989) als LTS-Salven im lateralen Thalamus (*Nucleus ventroposterior*) und JEANMONOD et al. (1993) im medialen Thalamus erkannt.

Die kausale Rolle eines essentiellen medialen Thalamuszentrums für die Pathophysiologie der neurogenen Schmerzen wurde schon von HEAD & HOLMES (1911) erwähnt. Viel später wurde diese Hypothese durch die therapeutische Wirkung von stereotaktisch<sup>3</sup> gelegten medialen thalamischen Läsionen (mediale Thalamotomie) gegen positive Symptome im Menschen unterstützt (ADAMS & RUTKIN, 1965; OJEMANN & WARD, 1975; SANO, 1977; SPIEGEL, 1982). Die therapeutische Wirkung war mit einer bemerkenswerten Schonung aller neurologischen Funktionen verbunden.

Die hier vorgestellte Arbeit bestätigt und erweitert die therapeutischen Möglichkeiten der medialen Thalamotomie gegen alle positiven Symptome. Die Anwesenheit von medialen thalamischen LTS-Salven begründet den Vorschlag einer gemeinsamen Pathophysiologie für alle positiven Sym-

ptome. Die meisten hier enthaltenen Daten wurden neulich veröffentlicht (JEANMONOD et al., 1996).

## 2 TECHNIK

Drei wichtige technische Voraussetzungen müssen erfüllt werden, um eine stereotaktische funktionelle Operation korrekt durchzuführen: (1) Zielpunktvorbereitung auf einem stereotaktischen Atlas des menschlichen Gehirns, (2) Zielpunktbestimmung mit Magnetresonanz-Bildgebung (MRI) und (3) elektrische Mikroelektrodenableitung von einzelnen Zellen während der Penetration.

Die Operation wird unter lokaler Anästhesie durchgeführt, was die Genauigkeit und die Sicherheit der Operation verbessert. Der Patient kann so in der physiologischen Phase an der Operation teilnehmen und sein neurologischer Zustand kann jederzeit kontrolliert werden. Der stereotaktische Ring<sup>4</sup> (Radionics Burlington, Massachusetts USA) ist mit Magnetresonanz vereinbar. Dies ermöglicht die Bestimmung der Zielpunkte auf den MR-Bildern dank Übertragung der Zielpunktkoordinaten vom Atlas auf die Bilder. Unser stereotaktischer Atlas des menschlichen Thalamus und Pallidums<sup>2</sup> wird zur Bestimmung der Koordinaten jedes Zielpunktes benützt sowie für die postoperative Rekonstruktion von Operationsgebieten oder physiologischen Daten. Die Elektrode erreicht den Zielpunkt durch einen präfrontalen Zugang. Mikroelektroden-Einzelzellableitungen werden mit Wolfram-Mikroelektroden (Impedanz 0,5–1 Megohm) gemacht. Zellantworten werden durch motorische Aktivitäten sowie taktile, schmerzhaft, proprioceptive und auditive Stimuli gesucht. Danach wird eine Stimulationssitzung gemacht, bei der sensorische, motorische und emotionale Antworten auf die gegebenen Stimuli analysiert werden. Die Ableitungs- und Stimulationsdaten ermöglichen die Bestimmung der mittels Radiofrequenz-Thermokoagulation durchgeführten Läsion (40–120 mm<sup>3</sup>). Die genaue Position der durchgeführten Läsion wurde bei allen Patienten durch eine postoperative MR-Kontrolle verifiziert.

Als Software für die postoperativ durchgeführte quantitative Datenanalyse stand «Discovery» (Data Wave Technologies) zur Verfügung. Sie liefert «*Interspike interval*»- und «*Autocorrelation*»-Histogramme, klassiert salvenartige Zellaktivitäten in rhythmische und zufällige und andere Zellaktivitäten als sporadisch, mit oder ohne Antwort auf Stimuli.

<sup>3</sup> Unter einer stereotaktischen Operation bzw. stereotaktisch gelegten Läsionen im Gehirn versteht man in der Hirnchirurgie die hochpräzise Einführung von Nadelelektroden durch Schädelbohrlöcher in die Tiefe des Gehirns, um exakt begrenzte Teile durch Thermokoagulation auszuschalten, ohne die darüberliegenden Gehirnregionen zu schädigen.

<sup>4</sup> Vgl. SCHEIB (1996) im letzten Heft dieser Zeitschrift.

### 3 EINZELZELABLEITUNGEN: DIE LTS-SALVEN

Während 189 Penetrationen im medialen Thalamus wurden 2012 Einzelzellaktivitäten elektrisch abgeleitet. Die Mehrzahl (99%) der Zellen gab keine normale Antwort auf sensorische Stimulation oder motorische Aktivität. Unter diesen stummen Zellen gab es 45%, die zufällige oder rhythmische LTS-Salven zeigten und tendenziell im *Nucleus centralis lateralis* konzentriert waren. Abb. 1 zeigt typische Beispiele von rhythmischen LTS-Salven bei Patienten, die unter den verschiedenen positiven Symptomen litten. Diese rhythmischen LTS-Salven waren durch Salvenintervalle von 176 Millisekunden (msec) (2.5 Hz) bis 397 msec (5.6 Hz) charakterisiert (Durchschnitt  $263 \pm 46$  msec,  $3.8 \pm 0.7$  Hz). Eine statistische Analyse dieser Werte für die verschiedenen Patientengruppen ergab keine signifikanten Unterschiede. Die zufälligen LTS-Salven zeigten eine mehr oder weniger starke Tendenz, sich zwischen 3 Hz und 5 Hz zu entladen. Bei allen Salven war der erste Impuls grösser als die nachfolgenden, und die Abstände zwischen Impulsen nahmen während der Salve zu. Je kürzer der erste Abstand in einer Salve, desto grösser die Anzahl Impulse (2–8). Diese Eigenschaften waren für alle positiven Symptome gleich. Eine Zusammenfassung der verschiedenen Zellaktivitäten bei den 5 Patientengruppen ist in Abb. 2 zu finden.

Die abgeleiteten Salven entsprechen LTS-Salven, die in enger Beziehung zur Zellmembranhyperpolarisierung der thalamischen Zellen auftreten. Einige sporadische, stumme Zellen zeigten seltene LTS-Salven, was zeigt, dass sie unter einem kleineren hemmenden Einfluss stehen als Zellen mit zufälligen oder rhythmischen Salven. Experimentelle Daten sprechen für ein Kontinuum von progressiv stärkerer Hemmung der thalamischen Zellen. Zellen mit normalen Antworten auf sensorische Stimuli und motorische Aktivitäten waren sehr selten (14 von 2012 Zellen).

### 4 REDUKTION DER POSITIVEN SYMPTOME DURCH DIE MEDIALE THALAMOTOMIE

Die stereotaktische mediale Thalamotomie wurde bei 104 Patienten durchgeführt, die an starken, chronischen, therapieresistenten positiven Symptomen litten. Das Alter war zwischen 13 und 82 Jahren und die Symptombdauer zwischen 3 Monaten und 29 Jahren. 74 Patienten hatten neurogene Schmerzen, 22 abnormale Bewegungen (parkinsonsche Krankheit, Dystonie, Spastizität, Aktionstremor),<sup>2</sup> 4 frontale oder parietale Epilepsie,<sup>2</sup> 3 Tinnitus und 2 neuropsychiatrische Symptome. Nur die klinisch relevantesten Symptome

werden erwähnt, da 31% der Patienten ein oder mehrere zusätzliche positive Symptome hatten. Ein Patient hatte abnormale Bewegung, neurogene Schmerzen und Tinnitus.

Klinische Resultate wurden folgendermassen beurteilt: Bewertung nach einer Vergleichsskala bei Schmerz und Tinnitus, Alltagsaktivität, Medikamenteneinnahme, Audiometrie<sup>2</sup> mit Tinnitusbestimmung, Anfallskalender für Epilepsie, 24stündige Aktivitätsmessung und Video-Aufnahmen bei abnormalen Bewegungen (bewertet wurden die Symptome und das Ausmass der Entlastung mit 0 = abwesend bis 4 = sehr stark) sowie nach der «Vereinheitlichte Parkinson-Bewertungsskala» bei parkinsonscher Krankheit. Bei allen Symptomen wurde der Patient über die prozentuale Beurteilung der postoperativen Entlastung gefragt.

Die durchschnittliche postoperative Begleitdauer für neurogene Schmerzen beträgt 25 Monate, für abnormale Bewegungen 18 Monate, für Epilepsie 22 Monate, für Tinnitus 7 Monate und für Neuropsychiatrie 26 Monate.

Bei Patienten mit neurogenen Schmerzen wurde eine bedeutsame Schmerzentlastung (50–100%) bei 67% der Patienten erhalten. Regelmässige spätere Bewertungen der Schmerzentlastung bei dieser Patientengruppe zeigen Schwankungen zwischen 52% und 60%. Ständige Schmerzen resistieren mehr als anfallmässige, tiefe Schmerzqualitäten mehr als oberflächliche. Die Mehrzahl der Patienten (91%) zeigte keine postoperativen somatosensorischen<sup>2</sup> oder andere Defizite. Bei 6 Patienten konnten somatosensorische Defizite als Folge einer unerwünschten Ausdehnung der therapeutischen Läsion durch Blutung bzw. Ödem erklärt werden.

43% der Patienten mit abnormalen Bewegungen erlebten eine 50–100%ige Entlastung. Die klarste Resistenz zur medialen Thalamotomie zeigte der Aktionstremor. Bei Parkinsonschen Patienten war die präoperative Tremorbeurteilung durchschnittlich 3,5 und für Hypobradikinese<sup>2</sup> 2,7. Postoperativ waren diese Werte 2,5 bzw. 1,7. Der Durchschnittswert nach der «Vereinheitlichten Parkinson-Bewertungsskala» betrug präoperativ 47 und postoperativ 37.

Eine bedeutsame (50–100%ige) Entlastung wurde bei 3 von 6 Patienten sowohl bei Tinnitus als auch bei fokaler<sup>2</sup> (frontaler oder parietaler) Epilepsie erreicht. Das eindrücklichste Resultat wurde bei einem Patienten mit sensomotorischer Epilepsie parietalen Ursprungs erreicht, der durchschnittlich 2 Anfälle pro Tag hatte und postoperativ 2 Anfälle pro Monat, mit Verbesserung der Arbeitsfähigkeit von 0% auf 100%.

Der Patient mit neuropsychiatrischen Manifestationen zeigte nach einer einzigen linksseitigen medialen Thalamo-

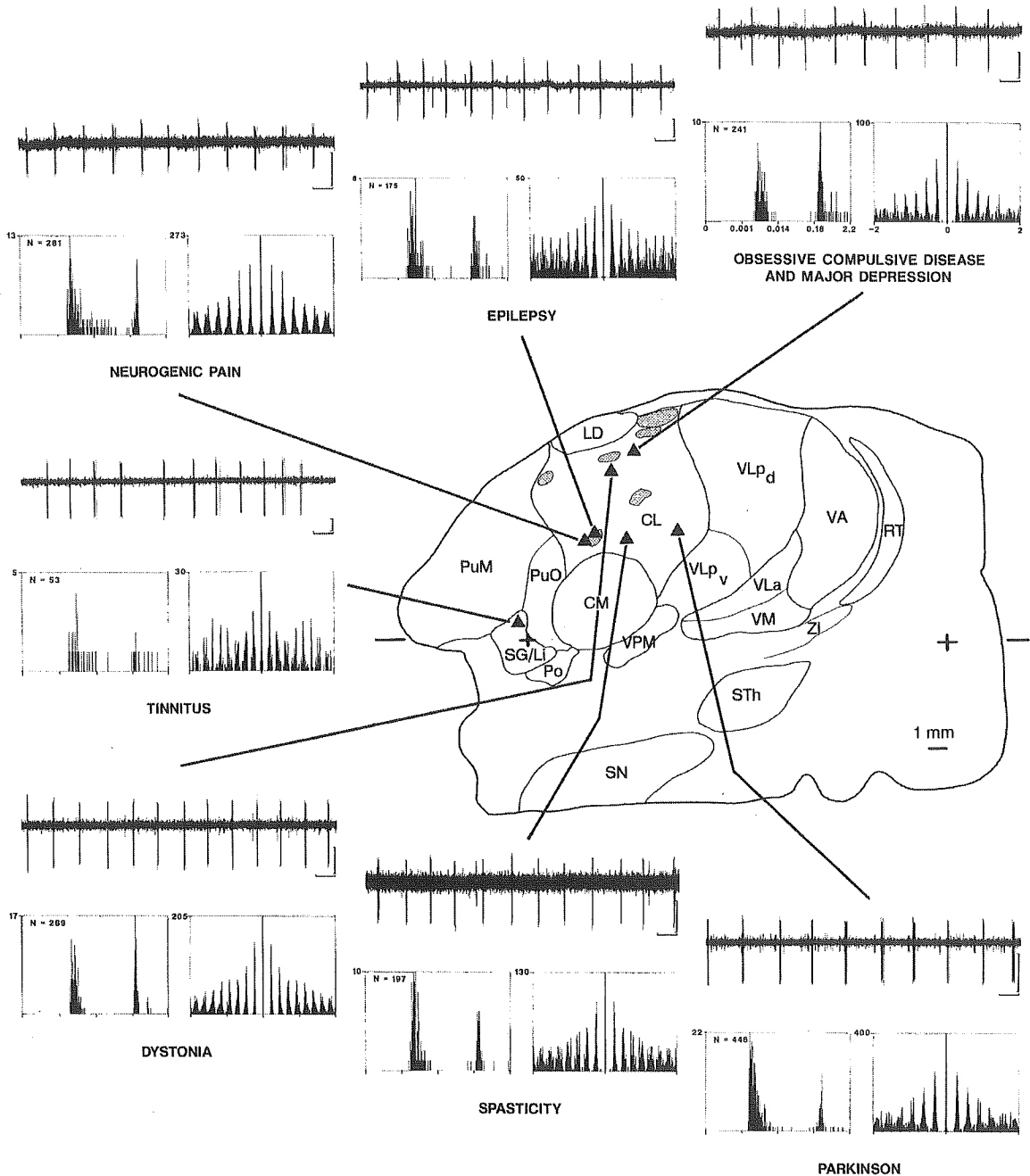


Abb. 1. Beispiele von Einzelzellaktivitäten im medialen Thalamus (CL und SG/Li) bei 7 positiven Symptomen. Diese Aktivitäten, durch «interspike interval» (links) und «autocorrelation histograms» (rechts) analysiert, werden durch rhythmische Salven mit Frequenzen zwischen 3 und 5 Hz gekennzeichnet. Der Standort jeder Zellaktivität wird auf einem sagittalen Schnitt unseres stereotaktischen Atlases des menschlichen Thalamus gezeigt, 7 mm vom medialen Rand des Thalamus entfernt. Die zwei Kreuze zeigen die Position der anterioren (rechts) und der posterioren (links) Kommissur. Horizontaler und vertikaler Stab für Einheitsaktivitäten sind 200 ms und 100 mV. PO = Posterior Nucleus, SG/Li = Suprageniculatus-limitans Komplex, VLP<sub>d/v</sub> = Nucleus ventrolateralis pars posterior, dorsaler und ventraler Anteil; VM = Nucleus ventromedialis; LD = Nucleus lateralis dorsalis; PuM = Pulvinar medialis; PuO = Pulvinar oralis; CM = Centrum medianum; VPM = Nucleus ventroposterior pars medialis; CL = Nucleus centralis lateralis; VA = Nucleus ventralis anterior; VLa = Nucleus ventrolateralis pars anterior; RT = Nucleus reticularis thalami; SN = Substantia nigra; STh = Nucleus subthalamicus; ZI = Zona incerta. Diese und die beiden folgenden Abb. werden mit Erlaubnis von Oxford University Press aus Referenz JEANMONOD et al. 1996 publiziert.

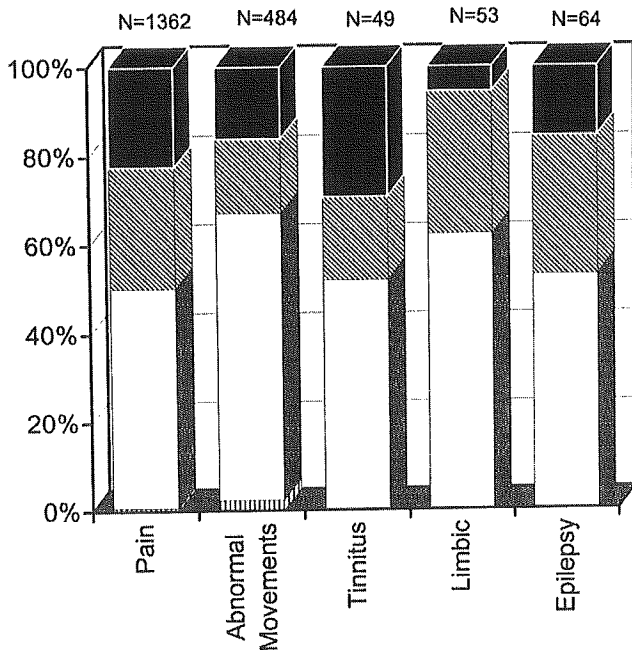


Abb. 2. Relative Verteilung der 4 beschriebenen Einzelzellaktivitäten bei den 5 studierten positiven Symptomen: rhythmische Salven (schwarz), zufällige Salven (schattiert), sporadisch (weiss) und sporadisch mit evozierten Antworten (vertikale Linien). n = Anzahl abgeleiteter Einzelzellaktivitäten für jede Kategorie.

Fig. 2. Relative distribution of the four defined types of unit activities in the five positive symptoms studied: rhythmic bursting (black), random bursting (obliquely hatched), sporadic (white) and sporadic with evoked response (vertically hatched). n = number of recorded units in each category.

tomie vorerst ein ausgezeichnetes Resultat, gefolgt von einem Rückfall zu nur 30% Besserung. Die chirurgische Behandlung wurde jedoch bis heute nicht auf der Gegenseite vervollständigt. Die Patientin erwarb, nach einer beidseitigen stereotaktischen Behandlung, Kontrolle über Zwangs- und Angstmanifestationen und eine bedeutende Reduktion von endogenen depressiven Elementen.

Diese klinischen Resultate sind nicht definitiv. Besserungen und Rückfälle werden mit der Zeit noch beobachtet werden, und eine signifikante Anzahl der Patienten hatten noch nicht die vollständige – oft beidseitig notwendige – Behandlung erhalten. Kein Patient zeigte relevante iatrogene<sup>2</sup>

Fortsetzung der Legende von Abbildung 1

Fig. 1. Examples of unit activities recorded in medial thalamus (CL and SG/Li, see below) in seven positive symptoms. This activity, analysed by interspike interval (left) and autocorrelation histograms (right), is characterized by rhythmic bursts with frequencies between 3 and 5 Hz. They all correspond to the rhythmic bursting category defined in the text. The localization of each unit is shown on a sagittal section of our stereotaxic atlas of the human thalamus, 7 mm from the medial border of the thalamus. The two plus signs correspond to the position of the anterior (right) and posterior (left) commissures. Horizontal and vertical scale bars for unit activities are 200 ms and 100 mV, respectively.

Vermehrung des positiven Symptoms, und die Schonung aller neurologischen Funktionen wurde auch nach beidseitiger medialer Thalamotomie beobachtet. 47% der Patienten mit neurogenen Schmerzen erlebten sogar eine Besserung der somatosensorischen Funktionen. Schliesslich indizieren Daten, die noch in Bearbeitung sind, dass bei ca. 1/3 der Patienten neuropsychologische Verbesserungen eintreten.

### 5 GEMEINSAMES KONZEPT FÜR ALLE POSITIVEN SYMPTOME

Bei fünf Patientengruppen mit scheinbar sehr unterschiedlichen Symptomen gaben mediale thalamische Zellen keine Antworten auf Stimuli und identische LTS-Salven. Wir schlagen deshalb ein gemeinsames Konzept für die Pathophysiologie aller positiven Symptome vor. Folgende anatomico-physiologischen Elemente (JONES, 1985; STERIADE et al., 1984; VELAYOS et al., 1989) müssen beachtet werden (Abb. 3A):

1. Der mediale (MT) und der laterale oder spezifische Thalamus (ST) sowie der *Nucleus reticularis thalami* (RT) sind gegenseitig durch hemmende (gabaergische)<sup>2</sup> reticulo-thalamische und reizende thalamo-reticuläre Bahnen verbunden.

2. Der MT hat breitere Verbindungen mit dem RT und dem Cortex (Grosshirnrinde) als der ST; dieser hat dichte lokale und topologisch organisierte Verbindungen.

Das notwendige kausale Ereignis zur Entwicklung eines positiven Symptoms ist die Veränderung der normalen Eintritte in den ST. Irgendeine Reduktion der reizenden oder Vermehrung der hemmenden Eintritte beeinflusst den ST mehr als den MT (Abb. 3B). In beiden Situationen schickt ein Teil des ST weniger excitatorische Informationen zum entsprechenden Teil des RT (Abb. 3B). Die Desaktivierung des MT ist vergleichsweise viel schwächer. Die Zellmembranen des RT (dunkel in Abb. 3C) sind wegen der Verminderung der excitatorischen Impulse vom ST hyperpolarisiert. Dadurch schalten excitatorische postsynaptische Potentiale, die vom MT oder dem Cortex kommen, LTS-Salven ein, wie experimentell gezeigt wurde (PARE et al., 1990; BAL & MCCORMICK, 1993; LLINAS & PARE, 1995). Diese Salven werden zum MT und zum ST zurückgeschickt (Abb. 3C), wo

sich eine starke gabaergische Hemmung entwickelt. Zellen in beiden Thalami werden dadurch hyperpolarisiert (dunkel in Abb. 3D) und schicken LTS-Salven zum RT zurück, was den Teufelskreis der LTS-Aktivitäten schliesst. Dieser Teufelskreis kann durch die ausgedehnten Verbindungen des MT zum RT unterhalten und verstärkt werden, was durch die besondere Rolle des MT bei «rekrutierenden» oder «synchronisierenden» Antworten unterstützt wird (MORISON & DEMPSEY, 1942; STERIADE et al., 1971).

Obwohl dieses Szenario auf thalamische Mechanismen fokussiert ist, sollte die mögliche pathophysiologische Relevanz von thalamo-kortiko-thalamischen synchronisierenden Schleifen nicht unterschätzt werden (STERIADE & CONTRERAS, 1995).

Das Konzept erinnert an frühere Hypothesen über den Ursprung von neurogenen Schmerzen und Tremor (ROBERTS et al., 1992; LLINAS & PARE, 1995). Diese Hypothesen konzentrieren sich auf die Präsenz von LTS-Salven im *Nucleus ventroposterior* oder *Nucleus ventrolateralis pars posterior*. Sie beinhalten nur die gegenseitigen Verbindungen dieser Strukturen mit dem *Nucleus reticularis thalami*, erklären aber nicht die therapeutische Wirkung der medialen Thalamotomie.

Die thalamischen LTS-Salven erreichen den Cortex, wo sie die positiven Symptome einschalten. Eine Blockierung kortikaler Funktionen<sup>2</sup> kommt offensichtlich bei gewissen Patienten vor, da die mediale Thalamotomie manchmal eine Besserung der somatosensorischen und/oder neuropsychologischen Funktionen bringt. Die breiten kortikalen Verbindungen von medialen thalamischen Kernen erklärt dieses Phänomen, das sich auf mehrere Hirnfunktionen ausdehnt. Diesbezüglich erwähnenswert ist, dass mit der medialen Thalamotomie, durch eine Enthemmung von kortikalen Funktionen, auch die Hypobradikinese des parkinsonschen Syndroms und die endogene Depression reduziert werden können.

Das gemeinsame Konzept für alle positiven Symptome, das hier vorgestellt wird, ruft nach neuen Ansichten über viele Gebiete in der Neurologie und Psychiatrie. Es wird ein zentraler Mechanismus für neurogene Schmerzen und Tinnitus vorgeschlagen, obwohl die meisten Hypothesen sich bis jetzt auf Nerven- und Rückenmarksegmente konzentrieren. Die zentrale Rolle der Pathophysiologie des Thalamus bei abnormalen Bewegungen und neuropsychiatrischen Symptomen stellt mehrere aktuelle Interpretationen in Frage, die auf Basalkerne und den Cortex konzentriert sind. Unser Zugang zum Problem liegt auf systemischer Ebene, wo Peripherie,

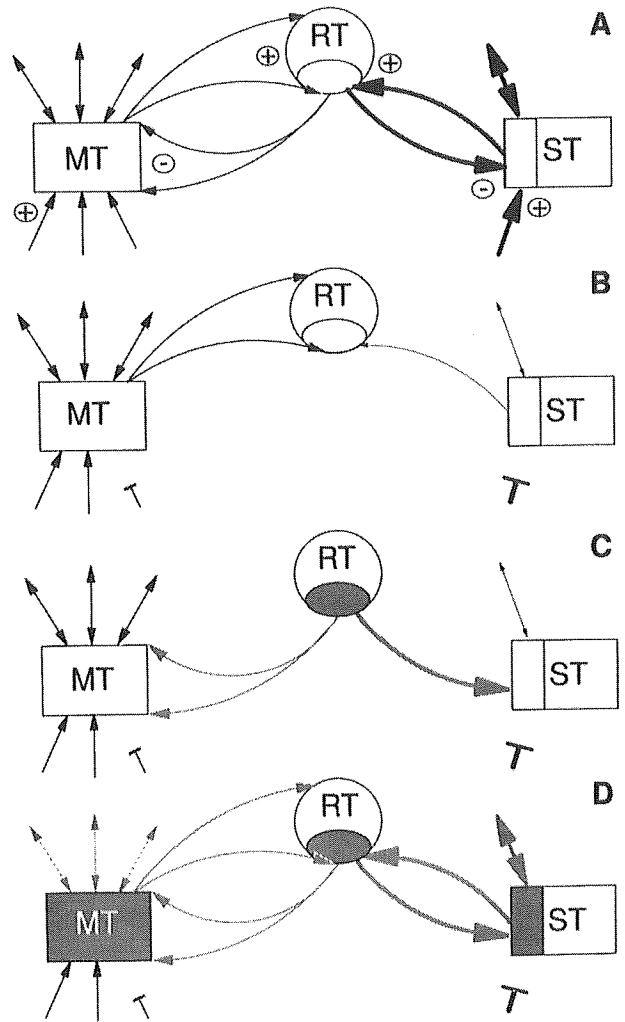


Abb. 3. Schema des zentralen thalamischen Netzwerkes und dessen sequentiellen Veränderungen, die zur Entwicklung positiver Symptome führen, in einem Fall mit thalamischer Deafferenzierung. A: fette Pfeile = dichtere Verbindungen. B & C: Reduktion der Verbindung wird durch feine Pfeile dargestellt. Schattierte Pfeile und Gebiete stellen LTS-Salven dar. Die kausale anatomische und funktionelle Desaktivierung oder vermehrte Hemmung im Netzwerk wird durch unterbrochene Pfeile dargestellt. Für die Beschreibung der Stufen von A bis D s. Text. - ST = spezifischer Thalamus. MT = medialer Thalamus. RT = Nucleus reticularis thalami.

Fig. 3. Display of the central thalamic network and its sequential alterations leading to the appearance of a positive symptom in a case of thalamic deafferentation. In A, thicker arrows represent denser projections. In B and C, the decrease of a projection is represented by a thinner arrow. Shading (arrows and areas) represent LTS bursts. The causal change in the network is represented by the interrupted arrows, whether an anatomical or functional deactivation or an increase of inhibition of ST is relevant. See text for the description of steps A to D. ST = specific thalamus; MT = medial thalamus; RT = thalamic reticular nucleus.

Rückenmark, Basalkerne, Kleinhirn und Cortex alle in den betroffenen Netzwerken integriert sind, wobei ursprüngliche Läsionen nur der ausschlaggebende Faktor für die Entwicklung der Pathophysiologie darstellen. Auf dem Gebiet der Epilepsie, mit der Trennung zwischen fokalen (oder kortikalen) und generalisierten (oder subkortikalen)<sup>2</sup> Epilepsien, muss man, im Licht der hier vorgestellten Daten, eine einzige kausale kortiko-thalamo-kortikale Pathophysiologie für beide betrachten: Die LTS-Salven im Thalamus unserer Patienten mit fokaler Epilepsie beweisen eine thalamische Hyperpolarisierung, genau wie in experimentellen Modellen von Absenzepilepsie, die eine bekannte Form der generalisierten Epilepsie ist (GLOOR & FARIELLO, 1988).

Positive Symptome treten nicht systematisch nach allen Läsionen im peripheren oder zentralen Nervensystem auf, was auf einen abnorm-anlagebedingten, wahrscheinlich genetischen Faktor deutet. Die Entwicklung positiver Symptome bei mehreren Familienmitgliedern unterstützt die Theorie einer solchen vererbten Prädisposition. Ein extremes Beispiel zeigte sich in der Familie eines unserer Patienten, wo über zwei Generationen 9 Personen an einem oder 2 der 3 positiven Symptome litten, d. h. parkinsonsche Krankheit, endogene Depression und Epilepsie. Experimentelle Daten von SELZER et al. (1993) zeigten, dass die Mechanismen hinter neurogenen Schmerzen und Epilepsie auf den gleichen genetischen Faktoren beruhen, zentriert auf gabaergische Hemmung im zentralen Nervensystem. Unseren Daten entsprechend läge diese genetisch kodierte Dysfunktion auf dem Niveau der reticulo-thalamischen Bahn.

Im Gegensatz zu den Resultaten im medialen Thalamus von Tieren (WILLIS, 1985) und Menschen (ISCHIJIMA et al., 1975) ohne positive Symptome, indiziert die Seltenheit der evozierten Antworten von Zellen in dieser Studie eine thalamische Zellhemmung, die spezifisch durch LTS-Salven bestätigt wird. Reduzierte Antworten auf Stimuli und thalamische rhythmische LTS-Aktivitäten sind die Hauptmerkmale von Tiefschlaf. Da unsere Patienten während der ganzen Ableitung wach sind, muss man annehmen, dass ein Teil ihres thalamischen Netzwerkes die Funktion übernommen hat, die man im Tiefschlaf im Thalamus findet. Neue Studien mit PET<sup>5</sup> zeigten bei Patienten mit neurogenen Schmerzen den gleichen thalamischen Hypometabolismus<sup>2</sup> (DI PIERO et al., 1991) wie im Tiefschlaf (MADSEN & VORSTRUP, 1991). Für ein thalamisches Netzwerk des Schlafes sprechen experimentelle und klinische Daten über Schlafinduktion und Suppression, wobei der *Nucleus centralis lateralis*, Mittellinien

Nuclei und der *Nucleus mediodorsalis pars magnocellularis* als mögliche Kandidaten gelten (AKERT, 1965; LUGARESI et al., 1993). Solche Parallelen zwischen positiven Symptomen und Tiefschlaf werden durch das narkoleptische Syndrom verstärkt, welches man als wahres positives Symptom betrachten kann, d. h. eine pathologische Veränderung des normalen Tiefschlafs. Obwohl bis jetzt keine kausale Läsion in der häufigsten idiopathischen Form gezeigt wurde, werden Läsionen im posterioren Hypothalamus mit einer symptomatischen Narkolepsie<sup>2</sup> verbunden (CASTAIGNE & ESCOUROLLE, 1967).

## 6 ANDERE CHIRURGISCHE BEHANDLUNGEN POSITIVER SYMPTOME

Positive Symptome sind das Resultat eines im Thalamus zentrierten, durch extrathalamische Einflüsse verursachten Netzwerk-Ungleichgewichts. Zusätzlich zu Operationen im medialen Thalamus, die hier beschrieben wurden, zeigen Eingriffe auf dem Niveau des spezifischen Thalamus, des Cortex und des Pallidums therapeutische Wirkung. Läsionen im spezifischen Thalamus wurden mit einem gewissen Erfolg durchgeführt (COOPER, 1969; OJEMANN & WARD, 1975; SPIEGEL, 1982), jedoch mit mehr oder weniger starken Ausfällen und dem Risiko einer Vermehrung der Pathophysiologie. Entfernung von Teilen der Grosshirnrinde bei Epilepsie und subkortikale limbische Läsionen bei neuropsychiatrischen Symptomen zeigen ihren Wert, sind aber auch mit einem ernstzunehmenden Risiko für postoperative Defizite behaftet.

Chronische Stimulation des spezifischen Thalamus mittels Elektroden hat eine therapeutische Wirkung (CAPARROSLÉFEBVRE et al., 1993). Mit der Zeit wurde die Wirkung dieser Methode jedoch eingeschränkt, wahrscheinlich aus topographischen, zeitlichen und technischen Gründen. Eine therapeutische Läsion im medialen Pallidum kann die thalamische Zellmembranhyperpolarisierung und damit die Ursache für parkinsonsche Symptome reduzieren. Solche Operationen verringern Tremor, Rigor<sup>2</sup> und Hypobradokyne bei Patienten mit Parkinson (LAITINEN et al., 1992).

## 7 GLOSSAR

*Absenz-Epilepsie*: Petit mal = epileptischer Anfall mit kurzer Bewusstseinspause. – *Aktionstremor*: Zittern nur bei Bewegung (Gegensatz Ruhetremor). – *Audiometrie*: Gehörmessung. – *Calcium-Kanäle*: Ionenkanäle in der Zellmembran, die für den Durchtritt von Ca-Ionen zuständig sind (vgl. Membranpotential). – *Cortex*: Grosshirnrinde. – *Dystonie*:

<sup>5</sup> Abk. für Positronenemissionstomographie.

Störung des Spannungszustandes der Muskeln. – *fokale Epilepsie*: von einem begrenzten Herd (im Gehirn) ausgehende Epilepsie, z. B. frontale oder parietale, im Gegensatz zu einer generellen. – *frontale Epilepsie*: vom Frontallappen (Stirn-lappen) des Grosshirns ausgehende Epilepsie. – *gabaergisch*: von GABA = Gamma-Aminobuttersäure, eine Neurotransmittersubstanz, die Synapsen hemmt. – *Hypobradylkinese*: zu langsame und zu kurze Willkürbewegungen. – *Hypometabolismus*: Unterfunktion. – *iatrogen*: durch die ärztliche Heilkunst verursacht. – *kortikal*: hat mit dem Cortex zu tun. – *limbische Symptome*: neuropsychiatrische Symptome; haben mit dem limbischen System, Teilen des Grosshirns und in subkortikalen Strukturen zu tun; auf Vorgängen im limbischen System beruhen Emotionen und gefühlsmässige Reaktionen. – *Membranhyperpolarisierungszustand*: Bei jeder Zelle bewirken Ionenungleichgewichte zwischen innen und aussen ein Membranpotential (bei Nervenzellen das Ruhepotential), das durch Öffnen und Schliessen von Ionenkanälen in der Zellmembran (K-, Na-, Ca-Kanäle) verändert werden kann, man spricht von De- und Hyperpolarisierung, was in Nervenzellen zur Auslösung bzw. Hemmung von Impulsen führt. – *neurogen*: nervösen Ursprungs. – *Narkolepsie*: Schlafanfälle. – *Neuron*: Nervenzelle. – *Neuropsychiatrische Symptome*: Zwangserkrankung, endogene Depression und Psychose. – *Pallidum*: Teil der Basalkerne des Grosshirns. – *parietale Epilepsie*: vom Parietal- oder Scheitellappen des Grosshirns ausgehende Epilepsie. – *parkinsonscher Tremor*: durch Parkinsonkrankheit hervorgerufenes Ruhezittern. – *post- und präsynaptisch*: nach bzw. vor der Synapse. – *Rigor*: Versteifung, Muskelverhärtung. – *somatosensorische Defizite*: Ausfälle des Körpergefühls. – *Spastizität*: Muskeltonuserhöhung und Krämpfe. – *spino-thalamisch*: vom Rückenmark zum Thalamus. – *subkortikale Epilepsie*: generelle Epilepsie aus unter dem Cortex liegenden Hirnbereichen. – *Synapse*: Übertragungsstelle von Nervenimpulsen von einer präsynaptischen (PRSZ) auf eine postsynaptische Nervenzelle (POSZ), deren Membranen nur durch einen engen Spalt getrennt sind; Impulse, die die PRSZ-Membran erreichen, bewirken die Ausschüttung einer Überträgersubstanz (Neurotransmitter) in den Synapsenspalt, von wo sie an Rezeptormoleküle von Ionenkanälen in der Membran der POSZ binden, diese aktivieren und dadurch neue Impulse generieren.

## 8 LITERATUR

ADAMS, J.E. & RUTKIN, B.B. 1965. Lesions of the centrum medianum in the treatment of movement disorders. – *Confin. Neurol.* 26, 231–236.

AKERT, K. 1965. The anatomical substrate of sleep. – *Prog. Brain Res.* 18, 9–18.

BAL, T. & MCCORMICK, D.A. 1993. Mechanisms of oscillatory activity in guinea-pig nucleus reticularis thalami in vitro: a mammalian pacemaker. – *J. Physiol. (London)* 468, 669–691.

BERRIOS, G.E. 1985. Positive and negative symptoms and Jackson: a conceptual history. – *Arch. Gen. Psychiatry* 42, 95–97.

BUZSAKI, G., SMITH, A., BERGER, S., FISHER, L.J. & GAGE, F.H. 1990. Petit mal epilepsy and Parkinsonian tremor: hypothesis of a common pacemaker. – *Neuroscience* 36, 1–14.

CAPARROS-LEFEBVRE, D., BLOND, S., VERMERSCH, P., PÉCHEUX, N., GUIEU, J.-D. & PETIT, H. 1993. Chronic thalamic stimulation improves tremor and levodopa induced dyskinesias in Parkinson's disease. – *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 56, 268–273.

CASTAIGNE, P. & ESCOUROLLE, R. 1967. Etude topographique des lésions anatomiques dans les hypersomnies. – *Rev. Neurol.* 116, 547–584.

COOPER, I.S. 1969. Involuntary movement disorders. – Harper & Row Publ., New York, 410 pp.

DI PIERO, V., JONES, A.K.P., IANNOTTI, F., POWELL, M., PERANI, D., LENZI, G.L. & FRACKOWIAK, R.S.J. 1991. Chronic pain: a PET study of the central effects of percutaneous high cervical cordotomy. – *Pain* 46, 9–12.

GLOOR, P. & FARIELLO, R.G. 1988. Generalized epilepsy: some of its cellular mechanisms differ from those of focal epilepsy. – *Trends Neurosci.* 11, 63–68.

HEAD, H. & HOLMES, G. 1911. Sensory disturbances from cerebral lesions. – *Brain* 34, 102–254.

ISHIJIMA, B., YOSHIMASU, N., FUKUSHIMA, T., HORI, T., SEKINO, H. & SANO, K. 1975. Nociceptive neurons in the human thalamus. – *Confin. Neurol.* 37, 99–106.

JEANMONOD, D., MAGNIN, M. & MOREL, A. 1993. Thalamus and neurogenic pain: physiological, anatomical and clinical data. – *Neuroreport* 4, 475–478.

JEANMONOD, D., MAGNIN, M. & MOREL, A. 1996. Low-threshold calcium spike bursts in the human thalamus: Common physiopathology for sensory, motor and limbic positive symptoms. – *Brain* 119, 363–375.

JONES, E.G. 1985. The Thalamus. – Plenum Press, New York, 935 pp.

LAITINEN, L.V., BERGENHEIM, A.T. & HARIZ, M.I. 1992. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. – *J. Neurosurg.* 76, 53–61.

LENZ, F.A., KWAN, H.C., DOSTROVSKY, J.O. & TASKER, R. 1989. Characteristics of the bursting pattern of action potentials that occurs in the thalamus of patients with central pain. – *Brain Res.* 496, 357–360.

LLINÁS, R. & JAHNSEN, H. 1982. Electrophysiology of mammalian thalamic neurones in vitro. – *Nature* 297, 406–408.



- LLINAS, R.R. & PARÉ, D. 1995. Role of intrinsic neuronal oscillations and network ensembles in the genesis of normal and pathological tremors. In: «Handbook of Tremor Disorders», L.J. FINDLEY & W.C. KOLLER (eds.), pp. 7–36. – Marcel Dekker Inc., New York, 618 pp.
- LUGARESI, E., MONTAGNA, P. & GAMBETTI, P. 1993. The thalamus regulates the sleep-wake cycle and autonomic and endocrine functions. In: «Thalamic Networks for Relay and Modulation», D. MINCIACCHI et al. (eds.), pp. 395–400. – Pergamon Press, Oxford, 437 pp.
- MADSEN, P.L. & VORSTRUP, S. 1991. Cerebral blood flow and metabolism during sleep. – *Cerebrovas. Brain. Metab. Rev.* 3, 281–296.
- MODESTI, M.L. & WASZAK, M. 1975. Firing pattern of cells in human thalamus during dorsal column stimulation. – *Appl. Neurophysiol.* 38, 251–258.
- MORISON, R.S. & DEMPSEY, E.W. 1942. A study of thalamocortical relations. – *Am. J. Physiol.* 135, 281–292.
- OJEMANN, G.A. & WARD, A.A.Jr. 1975. Stereotactic and other procedures for epilepsy. – *Adv. Neurol.* 8, 241–263.
- RAEVA, S. 1986. Localization in human thalamus of units triggered during «verbal commands», voluntary movements and tremor. – *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 63, 160–173.
- RINALDI, P.C., YOUNG, R.F., ALBE-FESSARD, D.J. & CHODAKIEWITZ, J. 1991. Spontaneous neuronal hyperactivity in the medial and intralaminar thalamic nuclei of patients with deafferentation pain. – *Neurosurgery* 74, 415–421.
- ROBERTS, W.A., EATON, S.A. & SALT, T.E. 1992. Widely distributed GABA-mediated afferent inhibition processes within the ventrobasal thalamus of rat and their possible relevance to pathological pain states and somatotopic plasticity. – *Exp. Brain Res.* 89, 363–372.
- SANO, K. 1977. Intralaminar thalamotomy (thalamolaminotomy) and postero-medial hypothalamotomy in the treatment of intractable pain. – *Prog. Neurol. Surg.* 8, 50–103.
- SELTZER, Z., ATTAL, U., DEVOR, M., LEVI, Z., NEUMAN, S. & SHAVIT, Y. 1993. Neuropathic pain-related behaviour and epileptogenesis are co-inherited in rats. – *Proc. 7th world congr. on pain. Seattle, 1993*, p. 513.
- SPIEGEL, E.A. 1982. *Guided Brain Operations*. – Karger Basel, 246 pp.
- STERIADE, M. & CONTRERAS, D. 1995. Relation between cortical and thalamic cellular events during transition from sleep patterns to paroxysmal activity. – *J. Neurosci.* 15, 623–642.
- STERIADE, M., APOSTOL, V. & OAKSON, G. 1971. Control of unitary activities in cerebellothalamic pathway during wakefulness and synchronized sleep. – *J. Neurophysiol.* 34, 384–413.
- STERIADE, M., PARENT, A. & HADA, J. 1984. Thalamic projections of nucleus reticularis thalami of cat: A study using retrograde transport of horseradish peroxidase and double fluorescent tracers. – *J. Comp. Neurol.* 229, 531–547.
- VELAYOS, J.L., JIMENEZ-CASTELLANOS, J.Jr. & REINOSO-SUAREZ, F. 1989. Topographical organization of the projections from the reticular thalamic nucleus to the intralaminar and medial thalamic nuclei in the cat. – *J. Comp. Neurol.* 279, 457–469.
- WILLIS, D.W. 1985. *The Pain System*. – Karger, Basel, 346 pp.

PD Dr. Daniel Jeanmonod, Dr. Michel Magnin und Dr. Anne Morel, Universitätsspital Zürich, Neurochirurgische Klinik, Labor für Funktionelle Neurochirurgie, Rämistrasse 100, 8091 Zürich