

Fortbildung Morbus Parkinson

Seit 25 Jahren tiefe Hirnstimulation

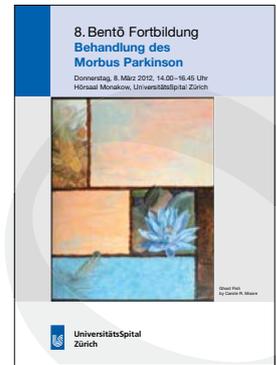
Jeder zehnte Parkinson-Patient ist beim Auftreten der ersten Symptome jünger als vierzig Jahre. Die Erkrankung ist nach wie vor nicht heilbar, umso wichtiger ist es, mit den Patienten eine individuelle und manchmal auch undogmatische Therapie zu diskutieren. Darauf verwies Prof. Jens Volkmann aus Würzburg, der die 8. Bentô Fortbildung am USZ Zürich hielt. Als Pionier der operativen Behandlungsverfahren gab er einen Rück- und Ausblick zur tiefen Hirnstimulation in der Indikation Morbus Parkinson.

Seit ihrer Einführung vor 25 Jahren hat die tiefe Hirnstimulation (THS, Deep brain stimulation DBS) eine zunehmende Bedeutung in immer mehr Indikationen gewonnen. Neben Dyskinesien wie der Idiopathischen Parkinson-Krankheit (ITP), dem Essentiellen Tremor, Dystonie, Tremor bei Multipler Sklerose (MS) wird sie auch bei Epilepsien, Depressionen und in der Schmerztherapie eingesetzt.

Ein Pionier der ersten Stunde bei ITP und schweren Tremorsyndromen ist der Direktor der Universitätsklinik in Würzburg Prof. Jens Volkmann. Ohne seine Arbeiten gelesen zu haben und sein Standardwerk mit in den Operationssaal zu nehmen führen Neurophysiologen und -chirurgen selten Eingriffe durch, führte der Gastgeber PD Dr. Christian Baumann den Referenten ein. Prof. Volkmann schilderte anhand von Patientenbeispielen und seiner eigenen Lernkurve, was gut machbar und was man besser lassen sollte. Vieles, was zu Beginn der THS-Ära möglich schien, habe sich bereits relativiert. So habe man in den 90er Jahren embryonale Mittelhirnzellen transplantiert. Bei Autopsien habe sich nun gezeigt, dass sich auch in diesen Zellen Alpha-Synuklein angesammelt habe. Dieser „Übergriff“ vom Wirt auf die Spenderzellen werfe die Frage auf, ob die ITP nicht doch eine Art Prionenerkrankung sei.

Levodopatest

Die THS kommt in erster Linie für Patienten in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium in Frage, bei denen medikamentös nicht beherrschbare motorische Komplikationen vorliegen [1]. Als wesentliche Indikationskriterien gelten schwere Off-Phasen mit einer ausgeprägten Akinesie (die z. B. das Gehen behindert und die Mobilität erheblich einschränkt), ausgeprägte medikamenteninduzierte Dyskinesien (Überbewegungen) mit einer funktionellen Beeinträchtigung, schwerer hochamplitudiger Parkinsontremor, der die Alltagsverrichtungen behindert. Für die Indikationsstellung zur THS ist von entscheidender Bedeutung, ob sich im „Levodopatest“ nach Gabe einer ausreichenden Levodopa-Dosis die Symptome bessern. „Mit der Tiefen Hirnstimulation können wir die Erkrankung nicht vollständig heilen, aber wesentlich verbessern“, so Prof. Volkmann.



Bei der Methode stimulieren Neurophysiologen über eine elektrische Sonde die betroffenen Zentren im Grosshirn. Der Patient ist wach. Für die dauerhafte elektrische Reizung wird eine Stimulationselektrode in das Zielgebiet implantiert und mit einem Impulsgenerator (Schrittmacheraggregat) verbunden, der unter dem Schlüsselbein eingepflanzt wird. Alle Kabelverbindungen verlaufen unter der Haut. Stärke und Frequenz können Neurophysiologen jederzeit an die Bedürfnisse des Patienten anpassen

Eine Schlüsselrolle nimmt der subthalamische Kern ein, in dem die Aktivität der Nervenzellen abnorm gesteigert ist und der andere hemmende Kerngebiete antreibt, die wie eine „Brems“ auf Bewegungszentren in der Hirnrinde wirken. Hierdurch entstehen die abnorm verlangsamten Bewegungen bei der Parkinsonkrankheit und die Unfähigkeit Bewegungen willentlich zu starten (Akinese). Im Tiermodell der Parkinsonkrankheit konnte gezeigt werden, dass eine Beseitigung der Überaktivität des subthalamischen Kerns durch eine gezielte Zerstörung Parkinsonsymptome lindern kann.

TAB. 1 Fragen zur Entscheidungsfindung THS

- ▶ Ist das Zielsymptom des stereotaktischen Eingriffs die Hauptursache für die Behinderung des Patienten?
- ▶ Welche anderen Quellen tragen wesentlich zur Behinderung des Patienten bei?
- ▶ Wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit für eine relevante Linderung des Zielsymptoms durch die tiefe Hirnstimulation?
- ▶ Wie hoch ist das individuelle Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen?
- ▶ Welche Ziele können in der Rehabilitation des Patienten erreicht werden?
- ▶ Hat der Patient realistische Einschätzungen im Hinblick auf die zu erwartende Beschwerdelinderung?
- ▶ Wurde der Patient ausführlich über das persönliche Risiko/Nutzen-Verhältnis und Behandlungsalternativen aufgeklärt?
- ▶ Wurden die zur Verfügung stehenden Medikamente ausreichend lange in ausreichend hoher Dosis eingenommen?
- ▶ Welchen natürlichen Verlauf hat die zugrunde liegende Bewegungsstörung?
- ▶ Bestehen neurochirurgische Kontraindikationen (unkontrollierter Hypertonus, Antikoagulation, Herzschrittmacher, relevante Hirnathrophie)?
- ▶ Leidet der Patient an einer Demenz, einer schweren Depression, Zwangs-, Angst- oder Wahnstörungen als Kontraindikation?
- ▶ Ist die Lebenserwartung des Patienten durch eine Zweiterkrankung mit ungünstiger Prognose reduziert?

Die wichtigsten Ausschlusskriterien für eine Operation sind eine schwere Gleichgewichts- oder Gangstörung trotz optimaler Medikamentenwirkung, eine Demenz, eine deutliche Hirnatrophie (Aufweitung der Hirnwindungen) in der Kernspintomographie des Schädels, eine Blutungs- oder Infektneigung und ein reduzierter Allgemeinzustand. Ein hohes Lebensalter allein stellt bei gutem Allgemeinzustand nicht unbedingt eine Kontraindikation für die Operation dar. Der zu erwartende symptomatische Nutzen ist bei Patienten über 70 Jahren aber geringer als bei jüngeren Patienten und das Risiko, insbesondere einer Verschlechterung des Gehens oder der geistigen Leistungsfähigkeit, ist höher.

Gerade in diesem Punkt ist Prof. Volkmann heute kritischer. Vorrang habe die Lebensqualität des Patienten und welche Wünsche er sich noch erfüllen möchte. Durch eine Befragung von Patienten wisse man nun auch, was für die meisten Vorrang habe in Bezug auf die Therapie. Sie wünschen sich, dass die Tagesmüdigkeit und die Depressionen gebessert werden. Motorische Symptome stören sie zwar auch, es sind vor allem aber die Angehörigen, die massiv darunter leiden.

Zu jung, zu alt für THS?

Egal in welchem Lebensalter die Erkrankung anfängt, das Lebensalter ist bestimmend für die klinische Endphase. Zwischen dem 70 und 75. Lebensjahr kommt es zu einer Akzeleration, weil natürliches Altern und Erkrankung sich bestärken. Zur Frage, wann mit einer Therapie angefangen werden sollte sagt Prof. Volkmann seinen Patienten: „Die Parkinson-Krankheit ist kein Sparbuch, man kann sich gute Zeiten nicht aufheben für später“. Zu langes Warten fördern Apathie und Depression, so sein Erfahrung.

Je jünger ein Patient, umso mehr treffen ihn die Nebenwirkungen von Medikamenten, daher würde Prof. Volkmann schon früh über eine THS nachdenken, noch vor dem Verlust der Erwerbsfähigkeit, gesellschaftlicher Ausgrenzung oder Verlust von Freunden und Familie kommt. Erste klinische Fallbeispiele sprechen dafür, dass durch einen früheren Einsatz der THS diese Krankheitsfolgen auf der psychosozialen Ebene gemindert oder vermieden werden können. Ein weiteres Argument sei, so Prof. Volkmann, dass ein krankheitsmodifizierender Effekt einer Frühtherapie bislang nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte. Man habe sogar ein eigenes Studiendesign entwickelt, um symptomatische und krankheitsmodifizierende Effekte trennen zu können (delayed start design), der Nachweis gelang nur für Rasagilin, wobei die Frage offen bleibt, warum keine Dosisabhängigkeit besteht.

Langzeitrisiken der THS

Mittlerweile liegen auch zahlreiche Studien zu Langzeitdaten vor. Einmal sicher implantiert, gehen von Elektroden zur Hirnstimulation kaum Gefahren aus. Auch jahrelange Stimulation scheint das Gewebe im Zielgebiet nicht zu schädigen. Das zeigt auch eine aktuelle Langzeitstudie. In der Studie untersuchten Ärzte 18 Patienten ein, fünf und zehn Jahre nach der Implantation des Gerätes. Um die Wirkung der Tiefen Hirnstimulation zu testen, wurde das Steuergerät probeweise ab- und angeschaltet. Auch zehn Jahre nach der Operation seien Zittern und Langsamkeit durch den Hirnschrittmacher fast so gut therapiert wie im ersten Jahr nach der Implantation [2].

Verhaltensveränderungen wie Depressionen, obsessives Verhalten wie Spielsucht oder Hypersexualität als Folge einer tiefen Hirn-

Geschichte der Hirnstimulation

- | | |
|---------|--|
| 1986 | Zur Behandlung eines Tremors führten die Neuromediziner Alim-Louis Benabid und Pierre Pollak von der Universität Grenoble erstmals eine tiefe Hirnstimulation (THS) im Thalamus durch. |
| 1993 | Erste Tiefenhirnstimulation im Nucleus subthalamicus (STN) zur Therapie von Parkinsonsymptomen (Rigor und Akinese) durch die Arbeitsgruppe Benabid/Pollak. |
| 1995/96 | Erste Tiefenhirnstimulation in Deutschland (Prof. Dr. Volker Sturm, Universitätsklinikum Köln) und Zulassung zur Therapie des Tremors in Europa. |
| 1997 | Erstzulassung der Tiefenhirnstimulation zur Behandlung des Tremors in den USA. |
| 1998 | Erstzulassung der Tiefenhirnstimulation des N. subthalamicus (STNTHS) in Europa. |
| 2002 | Erstzulassung der STN-THS in den USA. |

stimulation treten häufiger auf als bislang vermutet. Das legt eine Studie von Dr. Markus Christen vom Institut für biomedizinische Ethik der Universität Zürich nahe. Die Probleme sind immerhin so häufig, dass die Patienten und deren Familien mittlerweile genauestens aufgeklärt werden [3].

Man muss genau abwägen: Werden unerwünschte Effekte der tiefen Hirnstimulation durch positive Wirkungen ausgeglichen oder sogar überkompensiert, so ergibt sich unterm Strich ein Benefit für den Patienten. Natürlich gilt es auch zu bedenken, welche Effekte die möglichen Alternativen auf den Betroffenen ausüben können. So können auch Impulskontrollstörungen unter dopaminergener Therapie auftreten.

Das Risiko einer Infektion der Wunden und eine Hirnblutung mit ernsthaften Folgen sind die am meisten gefürchtete Komplikation. Das Risiko einen dauerhaften Schaden durch die Operation zu erleiden, liegt bei etwa 1-2 Prozent je nach Art der stereotaktischen Operation. Die Tiefe Hirnstimulation ist prinzipiell reversibel, weil kein Gewebe zerstört wird [1] und lässt daher alle Optionen für eventuelle zukünftige Behandlungsverfahren offen, die eine intakte Hirnstruktur voraussetzen. Bei Nebenwirkungen oder Fortschreiten der Symptome im Krankheitsverlauf können die Einstellungen angepasst werden. An technischen und methodischen Verbesserungen wird laufend gearbeitet [4, 5].

▼ SMS

Quelle: 8. Bentō Fortbildung, 8. März 2012, Zürich

Literatur:

1. Bronstein JM et al.: Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues. Arch Neurol. 2011 Feb;68(2):165. Epub 2010 Oct 11.
2. Castrioto A et al. Ten-Year Outcome of Subthalamic Stimulation in Parkinson Disease: A Blinded Evaluation. Arch Neurol. 2011; doi: 10.1001/archneurol.2011.182
3. Müller S., Christen M. Deep brain stimulation in Parkinsonian patients – ethical evaluation of cognitive, affective and behavioral sequelae. AJOB Neurosci. 2011. 2, 3–13. doi: 10.1080/21507740.2010.533151
4. Volkmann J.: Deep brain stimulation in Parkinson's disease: opening up the race towards better technology. Lancet Neurol. 2012 Feb;11(2):121-3. doi: 10.1016/S1474-422(12)70002-9. Epub 2012 Jan 11.
5. Witt K.: Factors associated with neuropsychiatric side effects after STN-DBS in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2012 Jan;18 Suppl 1:S168-70.