Die tiefe Hirnstimulation

Eine Behandlungsoption für Patienten mit M. Parkinson

Die tiefe Hirnstimulation

Die tiefe Hirnstimulation (THS) wird seit Mitte des 20. Jahrhunderts als Therapie von neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen untersucht. In der heutigen Form wurde die THS zur Behandlung des essenziellen Tremors und kurz später des M. Parkinson Ende der 1980er Jahre erstmalig angewandt. Seitdem hat sich das Verfahren durch viele, teilweise kontrollierte-randomisierte Studien als sinnvolle Therapieoption bei Patienten mit Bewegungsstörungen etabliert.

Heute erfolgt die stereotaktische Implantation der Stimulationselektroden und des Stimulationsaggregats durch erfahrene Neurochirurgen auf Basis von hochauflösenden MRT-Bildern. Der erste Schritt der Operation ist die Fixierung eines stereotaktischen Rahmens am Kopf des Patienten und die Durchführung einer erneuten MRT-Bildgebung. Danach wird aus diesen und präoperativen MRT-Bildern das gewünschte Zielgebiet visualisiert und die Koordinaten des Zielpunkts berechnet. Mikroelektroden werden dann über den errechneten Trakt durch ein Bohrloch zu dem Zielpunkt vorgeschoben und dabei die neuronale Aktivität gemessen. Diese Ableitung der Einzelzellaktivität und auch eine intraoperative Teststimulation dienen der Kontrolle und Bestätigung der korrekten Lage des Zielpunkts. Bei Patienten mit Klaustrophobie oder aus anderen Gründen (zum Beispiel schwere zervikale Dystonie) kann auf eine Wachphase während der Operation im Einzelfall verzichtet werden. Nach Implantation der Elektroden werden diese mit dem subkutanen Impulsgeber verbunden.

In der Zeit nach der Implantation muss die richtige Stimulationseinstellung gefunden werden. Einerseits muss von den 4 oder 8 Stimulationskontakten je Elektrode derjenige mit der besten Wirkung und den geringsten Nebenwirkungen gefunden werden. Bei Patienten mit einem Parkinsonsyndrom erfolgt deshalb die Testung anfangs im medikamentösen OFF um die Wirksamkeit besser beurteilen zu können. Im weiteren Verlauf werden dann je nach Wirkung und Nebenwirkungen der Stimulation die weiteren Anpassungen vorgenommen. Es gibt dabei neben der Stromstärke oder Stromspannung auch die Parameter Impulsbreite und Stimulationsfrequenz. Neuere Stimulations-elektroden mit gerichteten Elektroden erlauben die Formung des elektrischen Felds und damit eine weitere Option der Einstellung. Neben der Anpassung der Stimulation erfolgt eine Reduktion der Parkinson-Medikation. Im Durchschnitt benötigen Parkinson-Patienten postoperativ etwa die Hälfte der umgerechneten L-Dopa-Äquivalenzdosis. Durch die reduzierte Parkinson-Medikation kommt es zu einer Besserung von Medikamentennebenwirkungen. Das kann bei starken Nebenwirkungen (z. B. Impulskontrollstörungen bei Einnahme von Dopaminagonisten) auch eine Indikation zu einer THS im Zielpunkt Nucleus subthalamicus darstellen.

Der Wirkmechanismus der tiefen Hirnstimulation

Durch die Stimulation des Nucleus subthalamicus (STN) werden die motorischen Kardinalsymptome Tremor, Rigor, Bradykinesie und auch die Fluk-

tuationen positiv beeinflusst. Andere Beschwerden können sich ebenfalls bessern, vor allem wenn diese durch L-Dopa sistieren (z. B. Freezing, Haltungsstörungen oder Dysarthrie). In Bezug auf die Kontrolle von Fluktuationen und die Off-Zeit-Reduktion ist die THS der rein medikamentösen Therapie überlegen. Die Besserung eines Symptoms durch Levodopa-Gabe hat den höchsten prädiktiven Wert für eine anhaltende postoperative Besserung unter effektiver THS im STN. Eine Ausnahme von dieser Regel bildet der Tremor, welcher auch bei unzureichender Besserung unter dopaminerger Medikation eine gute Suppression unter THS zeigen kann. Verlaufsuntersuchungen zeigen eine langfristig anhaltende Wirksamkeit der STN-Stimulation, auch wenn die Erkrankung selbst weiter progredient ist. Der genaue Wirkmechanismus der THS ist weiterhin nicht restlos geklärt. Initial wurde von einer läsionsähnlichen Wirkung im Bereich des elektrischen Feldes ausgegangen, die einem Depolarisationsblock der Neuronen entspricht, und insgesamt den hemmenden Effekt der Basalganglienschleife auf glutamaterge thalamokortikale Neurone reduziert. Durch Messung der lokalen Feldpotenziale (LFP) weiß man, dass bei Patienten mit M. Parkinson die oszillatorische, neuronale Aktivität im β -Frequenzbereich (ca. 15–30 Hz) eine pathologische Rolle zu spielen scheint. Diese β -Aktivität korreliert mit dem Ausmaß der Bradykinesie der Patienten, wird durch die L-Dopa-Therapie unterdrückt und scheint im Basalgangliennetzwerk eine „antikinetische“ Rolle zu haben. Bei gleichzeitiger Messung der lokalen Feldpotenziale aus dem Nucleus subthalamicus bei Anwendung der tie-

fen Hirnstimulation zeigt sich ebenfalls eine Reduktion dieser pathologischen oszillatorischen Aktivität, während sie bei Pausierung der THS wieder auftritt.

» Die Wirkung der THS könnte durch eine Störung hypersynchroner Netzwerkaktivität zu erklären sein

Es wird deshalb angenommen, dass die Wirkung der THS teilweise durch eine Störung pathologischer, synchroner Netzwerkaktivität zu erklären ist.

Technische Weiterentwicklungen

Während die THS in der momentanen Form bereits vor über 25 Jahren entwickelt wurde, hat es in der Zwischenzeit eine evolutionäre Weiterentwicklung der Geräte gegeben. Bei wiederaufladbaren Batterien der Impulsgeber, die transkutan aufgeladen werden können, sind regelmäßige Wechsel nicht mehr notwendig. Durch die Möglichkeit, benachbarte Kontakte der Stimulationselektrode mit unterschiedlicher Stimulationsamplitude anzusteuern, kann das elektrische Feld besser geformt und an die Bedürfnisse des Patienten angepasst werden. Eine weitere Möglichkeit das elektrische Feld zu formen bieten Elektroden, bei denen die Kontakte segmentiert sind und damit eine direktionale Stimulation erlauben. Dabei kann man bei Patienten, die Nebenwirkungen durch die Stimulation entwickeln durch eine Umstellung versuchen, diese zu vermeiden. Möglicherweise ist bei einer direktionalen Stimulation bereits bei niedrigeren Amplituden der gleiche positive Effekt zu erzielen und die Nutzung der Batterie geringer.

Bisher übliche THS-Systeme geben über die Zeit starr immer die gleichen Stromimpulse ab. Dabei wird der momentane Zustand des Patienten nicht berücksichtigt.

Die Bestrebungen gehen dahin, eine adaptive Stimulation zu entwickeln, die über Rückkopplungsschleifen („closed loops“) die Stimulation über die Zeit

flexibler machen (zum Beispiel bei schlechter Beweglichkeit automatisch höhere Stimulationsamplituden abgeben). Die Hoffnung ist, dass dadurch weniger Nebenwirkungen auftreten und weniger Energie verbraucht wird. Der erste Schritt sind Stimulatoren und Stimulationselektroden, die parallel zur Stimulation auch neurophysiologische Signale in der Form von lokalen Feldpotenzialen registrieren können. Diese sind bereits zugelassen und stehen kurz vor der Markteinführung.

Patientenselektion

Eine konsequente und sorgfältige Indikationsstellung ist besonders bei Parkinson-Patienten zur Minimierung möglicher Operationsrisiken und unerwünschter Wirkungen der THS unabdingbar. Eine THS ist bei Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) indiziert, die durch konservative medikamentöse Behandlung nicht (mehr) ausreichend therapiert werden können, oder wenn die dopaminerge Medikation selbst behandlungsbedürftige unerwünschte Symptome verursacht (z.B. On-off-Fluktuationen oder Dyskinesien). Es wird eine Erkrankungsdauer von mindestens 5 Jahren gefordert, um der möglichen Entwicklung eines atypischen Parkinson-Syndroms nicht mit einer THS vorzugreifen. Patienten mit einem atypischen Parkinson-Syndrom wie einer Multisystem-Atrophie oder einer progressiven supranukleären Blickparese haben einen unzureichenden oder nur kurzfristigen Stimulationseffekt und

häufiger peri- und postoperative Komplikationen als Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom und sollten deshalb nicht mit einer THS behandelt werden. Prinzipiell zeigt sich ein günstigeres Ergebnis bei jüngeren Patienten, deren Alltagskompetenzen nur gering durch eine fortgeschrittene Parkinson-Erkrankung mit kognitiven Defiziten und axialen Störungen beeinträchtigt sind. Ältere Patienten und solche mit schon präoperativ bestehenden kognitiven Einschränkungen zeigten ein schlechteres Operationsergebnis. Eine manifeste Demenz stellt daher eine Kontraindikation zur THS dar. Dopaminergikainduzierte Nebenwirkungen können sich nach einer Stimulation des STN und konsekutiver Medikamentenreduktion zurückbilden, sodass diese per se keine Kontraindikation für die Operation darstellen.

» Impulskontrollstörungen stellen keine Kontraindikation dar

Insbesondere profitieren Patienten mit durch die Medikation ausgelösten Impulskontrollstörungen häufig von einer STN-Stimulation. Postoperativ können Dopaminagonisten ohne Verschlechterung der motorischen Symptomatik abgesetzt werden und die Impulsstörung sich in der Folge bessern.

Hier steht eine Anzeige.

Kasuistik 1

Diese 62-jährige, sportliche Patientin bemerkte mit etwa 52 Jahren erstmals eine Hyposmie und schleichend beginnende Koordinationsstörung der rechten Körperhälfte. In weiterer Folge zeigte sich ein reduziertes Mitschwingen des rechten Arms und Ruhetremor der rechten Hand bei Nervosität. Anfangs sprachen die Symptome gut auf Pramipexol an. Im weiteren Krankheitsverlauf wurde zusätzlich eine Levodopa-Therapie begonnen und wegen zunehmend kürzerer Wirkdauer bis auf eine Tagesdosis von zuletzt 1400 mg in sieben Einzeldosen gesteigert. Dennoch kam es mehrmals täglich zu störenden End-of-dose-Bradysinien, eine weitere Dosissteigerung war limitiert durch ausgeprägte gastrointestinale Beschwerden und Übelkeit. Auch ein Apomorphin-Test musste trotz Begleitmedikation wegen Erbrechen beendet werden. Dyskinesien, Freezing oder Stürze traten nie auf. Bei einem Levodopa-Test im Rahmen der THS-Evaluation verbesserte sich der MDS-UPDRS-III-Score von 34 Punkten im Off auf 12 Punkte im ON, entsprechend einer 64 %igen Verbesserung. Die cMRT war bis auf einzelne mikrovaskuläre Marklagerläsionen unauffällig. Des Weiteren wurde ein unauffälliges neuropsychologisches Profil erhoben. Eine konsiliarische psychiatrische Beurteilung erbrachte ebenfalls keine Kontraindikationen gegen eine THS-Operation. Nach komplikationsloser Implantation von Stimulationselektroden im STN beidseits zeigte sich nach genauer Erstaustestung der Einzelkontakte ein sehr gutes Ansprechen auf die THS, mit einem MDS-UPDRS-III-Punktwert unter Stimulation im Bereich des besten medikamentösen ON. Die Levodopa-Tagesdosis konnte postoperativ deutlich reduziert werden, sodass die Patientin mit 300 mg Levodopa und Pramipexol retard 3,15 mg 1 × tgl. auskam.

Von einem anschließenden neurologischen Rehabilitationsaufenthalt konnte die Patientin ebenfalls stark profitieren. Im Rahmen dessen zeigten sich einzig hartnäckige ziehende Muskelschmerzen insbesondere in den Oberschenkeln, welche nicht auf die THS-Stimulation oder

psychopraxis. neuropraxis 2020 · 23:138–141
© Der/die Autor(en) 2020

<https://doi.org/10.1007/s00739-020-00637-5>

M. Treven · C. Brücke

Die tiefe Hirnstimulation. Eine Behandlungsoption für Patienten mit M. Parkinson

Zusammenfassung

Die tiefe Hirnstimulation (THS) ist ein Behandlungsverfahren, bei dem über implantierte Stimulationselektroden im Nervengewebe von tiefer gelegenen Strukturen des Gehirns Stromimpulse abgegeben werden. Über eine Veränderung der Nervenzellaktivität kann damit eine Besserung von Symptomen erzielt werden. Bei weltweit bereits über 160.000 implantierten Aggregaten, in den meisten Fällen zur Behandlung eines M. Parkinson, gibt es mittlerweile gute Evidenz zu den Indikationen, den zu erwartenden klinischen Effekten und den Risiken. Dadurch ergibt sich ein klares Profil von Patienten, die für eine tiefe Hirnstimulation infrage kommen. Auch bei anderen Bewegungsstörungen, wie zum Beispiel Tremor und Dystonien, aber auch bei Patienten mit Epilepsie, kann

eine tiefe Hirnstimulation angewendet werden. Bei anderen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen gibt es Berichte über positive Effekte, wobei das Verfahren je nach Indikation als mehr oder weniger experimentell zu betrachten ist. In dem folgenden Aufsatz soll ein Überblick über das Verfahren, die Wirkmechanismen und die technischen Weiterentwicklungen gegeben werden. Im zweiten Teil werden einzelne Indikationen dar- und beispielhafte Fälle vorgestellt.

Schlüsselwörter

Morbus Parkinson · Bewegungsstörungen · Funktionelle Stereotaxie · Neurostimulation · Patientenselektion

Deep Brain Stimulation. Treatment Option for Patients with Parkinson's Disease

Abstract

In deep brain stimulation (DBS), electrical currents are applied to neuronal tissue of subcortical areas via implanted stimulation electrodes. Resulting changes in neuronal activity can improve symptoms of movement disorders like Parkinson's disease, tremor or dystonia. More than 160,000 patients worldwide have undergone DBS surgery so far, with Parkinson's disease being the most common indication. This combined experience has sharpened knowledge on patient selection, outcomes and risks. Not only movement disorders but also epilepsy and certain neuropsychiatric disorders like Tourette can be treated with DBS. There have

been reports of positive effects in several other neurological and psychiatric disorders. In these cases, the procedure still has to be regarded as more or less experimental. The following essay is intended to give an overview of the process, the mechanisms of action and new technical developments. In the second part exemplary Parkinson's disease cases are presented.

Keywords

Parkinson's disease · Movement disorders · Stereotactic surgery · Neurostimulation · Patient selection

das sportliche Programm zurückgeführt werden konnten und letztlich als Non-motor-Symptom infolge der starken Medikamentenreduktion gewertet wurden. Mittels medikamentöser Anpassung und der zusätzlichen Gabe von Rasagilin 1 mg 1 × tgl. ließ sich eine Besserung erzielen.

Kasuistik 2

Der Patient entwickelte mit 54 Jahren einen Ruhetremor der linken Hand und Schmerzen in der linken Schulter. Nach

orthopädischer Abklärung erfolgte die neurologische Vorstellung und es wurde die Verdachtsdiagnose eines M. Parkinson gestellt. Es erfolgte die probatorische Behandlung mit Ropinirol, unter der es zu einer Besserung der Beschwerden und des Tremors kam. Zur Bestätigung der Diagnose erfolgte ein FP-CIT-SPECT, dass passend zu der Klinik eine rechtsseitige Reduktion der striatalen Traceranreicherung zeigte. Bei gutem Ansprechen wurde die Behandlung mit Ropinirol fortgesetzt und im Verlauf der

nächsten drei Jahre auf 16 mg am Tag erhöht. Bei dann zunehmenden Beschwerden mit Bradykinesie links wurde eine zusätzliche Therapie mit L-Dopa 400 mg am Tag, auf 4 Einzeldosen verteilt, begonnen. Unter dieser Kombination gab der Patient in den nächsten Visiten eine Zufriedenheit mit seinem Zustand an. Etwa eineinhalb Jahre später berichtete der Patient von neuen Problemen. Sein Interesse an sexuellen Handlungen sei schon länger gesteigert. Bisher habe er das nicht berichtet, da er sich dadurch nicht belastet gefühlt hat. Jetzt sei die Ehe des Patienten gefährdet, da er eine Obsession mit der Nachbarin entwickelt habe und es zu Annäherungsversuchen vom ihm kam. Er hat sogar den Versuch unternommen eine Überwachungskamera in der Wohnung der Nachbarin zu montieren, um diese beobachten zu können. Die Kamera wurde von der Nachbarin entdeckt und bei der Polizei zur Anzeige gebracht. Aufgrund der Hypersexualität wurde Ropinirol abgesetzt und L-Dopa auf bis 1200 mg am Tag erhöht. Der Patient wurde leicht depressiv und der Antrieb nahm ab. Die Hypersexualität ging ebenfalls deutlich zurück und die Anzeige wurde nach Aufklärung der Angehörigen und Gesprächen der Angehörigen mit der Nachbarin zurückgezogen.

Motorisch war der Zustand des Patienten jedoch durch zunehmende Fluktuationen, wearing OFF und auch plötzliche OFF-Episoden geprägt. Eine gute Beweglichkeit war nur noch die Hälfte der Wachzeit erreichbar. Es wurden nach den präoperativen Untersuchungen, die keine Kontraindikation für einen Eingriff erbrachten, Stimulationselektroden in den Nucleus subthalamicus implantiert. Nach Initiierung der Stimulation und Anpassung der Parameter zeigte sich eine gute Wirksamkeit auf die Bradykinesie des Patienten und auch auf den Tremor. Gelegentlich kam es zu Dyskinesien. Es konnte die Tagesdosis von L-Dopa deutlich auf 500 mg reduziert werden. Aufgrund der anhaltenden depressiven Symptomatik wurde eine Therapie mit Escitalopram begonnen. Ein halbes Jahr nach Beginn der THS zeigte der Patient über den Tag die meiste Zeit eine gute Beweglichkeit.

Kasuistik 3

Die 74-jährige Patientin leidet seit etwa 13 Jahren an einem doparesponsiven Parkinson-Syndrom. Momentan würden Dyskinesien am Vormittag und die Unterbeweglichkeit am Nachmittag sehr störend sein. Nachts werde die Patientin unruhig und schreie im Schlaf fast jede Nacht. Abends komme es zu Unruhe und zu häufigeren Verkennungen. Sie sieht Personen in der Ecke des Zimmers oder vermeint, dass Personen hinter ihr stehen würden. Aufgrund der visuellen Halluzinationen wurden bereits Amantadin und auch der Dopaminagonist Pramipexol abgesetzt und die L-Dopa-Dosis erhöht. Im MMSE erreichte die Patientin 23/30 Punkten. In der ausführlichen neuropsychologischen Testung bestätigten sich leichte bis mittelgradige kognitive Defizite. Es wurde zur Enttäuschung der Angehörigen eine Therapie mit einer tiefen Hirnstimulation aufgrund des perioperativen Risikos bei der beginnenden Demenz abgelehnt. Als alternative Therapie wurde eine Versorgung mit einer duodenalen Sonde zur intestinalen Applikation von L-Dopa empfohlen (in Form von Carbidopa/Levodopa-Gel).

Fazit für Praxis

- **Patienten mit einem M. Parkinson, die unter einer medikamentösen Therapie Komplikationen wie Dyskinesien oder Fluktuationen entwickeln, können für eine tiefe Hirnstimulation (THS) infrage kommen.**
- **Patienten können bereits 5 Jahre nach Erkrankungsbeginn für eine THS in Betracht kommen. Impulskontrollstörungen stellen keine Kontraindikation dar und können im Einzelfall sogar eine Indikation für eine THS darstellen.**

Korrespondenzadresse

© Privat

Dr. Marco Treven
Universitätsklinik für
Neurologie, Medizinische
Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20,
1090 Wien, Österreich
marco.treven@
meduniwien.ac.at

Dr. Christof Brücke
Universitätsklinik für
Neurologie, Medizinische
Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20,
1090 Wien, Österreich
christof.bruecke@
meduniwien.ac.at

Funding. Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Treven und C. Brücke geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.