

Neurophysiologische Therapie bei M. Parkinson und anderen neurologischen Erkrankungen. Ablauf und Ergebnisse

Von Dr. Ines Goerendt¹, Christian K. E. Moll², Dr. Ulrich Fickel, Prof. Dr. Christian Gerloff³, Dipl.-Psych. Alessandro Gulberti², Dr. Ute Hidding⁴, Dr. Johann-Alexander Köppen³, Dr. Monika Pötter-Nerger¹, Prof. Dr. Andreas K. Engel³, Prof. Dr. Manfred Westphal³, PD Dr. Carsten Buhmann³,

Tiefe Hirnstimulation

Seit Mitte der 1990er Jahre hat sich die Tiefe Hirnstimulation (THS) zu einer etablierten und leitliniengerechten Behandlungsmethode in der Neurologie, insbesondere auf dem Gebiet der Bewegungsstörungen, entwickelt. Es gibt klare Indikationsrichtlinien für den idiopathischen Morbus Parkinson (nicht für die atypischen Parkinson-Syndrome!), den essentiellen Tremor und die Dystonie. Die THS ist für diese Indikationen, ebenso wie für partielle Epilepsien und Zwangserkrankungen, zugelassen. Aber auch zum Beispiel bei Morbus Huntington, dem Tourette-Syndrom oder einem Intentionstremor bei Multipler Sklerose kann die THS als Einzelfallentscheidung bei schweren Krankheitsverläufen indiziert sein.

Seit 1972 werden funktionelle stereotaktische Operationen (früher läsionelle Stereotaxie) am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) durchgeführt. Für die THS (seit 2002) gibt es über die auch andernorts üblichen Arbeitsschwerpunkte in den Kliniken für Neurologie und Neurochirurgie hinaus eine eigene Arbeitsgruppe im Institut für Neurophysiologie. Mit mehr als 275 THS-Patienten gehört das UKE zu den zehn aktivsten Kliniken in Deutschland.

Im Folgenden möchten wir berichten, was sich hinter dieser Behandlungsmethode verbirgt, welche Therapiemöglichkeiten sich durch funktionelle Eingriffe am Gehirn eröffnen, aber auch wo die Grenzen und Risiken liegen. Mit zunehmender Akzeptanz für die THS weitet sich das Indikationsspektrum gegenwärtig aus. Jedoch wird sich erst in Zukunft zeigen, bei welchen Erkrankungen ähnliche Erfolge wie bei neurologischen Bewegungsstörungen erzielt werden können.

Das System

Bei der THS werden umschriebene Hirnregionen durch dauerhaft implantierte Elektroden hochfrequent stimuliert. Die Elektroden werden über subkutane Verlängerungskabel an einen subclaviculär oder abdominal implantierten Impulsgeber angeschlossen, der ärztlicherseits von extern programmiert werden kann. Mit einer Fernbedienung kann der Patient den Batteriestand überprüfen, den

Impulsgeber ein- und ausschalten und, falls freigeschaltet, die Stimulationsamplitude in einem vorgegebenen Bereich variieren. Am UKE werden die zugelassenen Systeme sämtlicher Hersteller implantiert. Ihre Besonderheiten sollten bei der Auswahl für den einzelnen Patienten berücksichtigt werden.

Klinischer Ablauf

Die niedergelassenen Neurologinnen und Neurologen führen häufig die ersten Gespräche über den möglichen Nutzen einer THS. In der THS-Sprechstunde am UKE führen wir eine weitergehende Beratung durch und bei Parkinsonpatienten schließlich eine stationäre Evaluation für drei bis vier Tage. Es werden u. a. ein L-Dopa Test, ausführliche kognitive und neuropsychologische Untersuchungen und ein craniales Magnetresonanztomogramm (MRT) durchgeführt. Die Ergebnisse bilden die Grundlage für die endgültige Indikationsstellung zusammen mit dem Patienten.

Die Operation geht mit einem circa zweiwöchigen stationären Aufenthalt einher. Wenige Tage nach der Elektroden- und Stimulatorimplantation wird der Elektrodenkontakt ermittelt, der die besten klinischen Effekte bei geringsten Nebenwirkungen zeigt. Danach wird die Amplitude schrittweise erhöht und bei Parkinsonpatienten die dopaminerge Medikation reduziert. Im Anschluss an den stationären Aufenthalt erfolgt je nach Erkrankung eine stationäre Rehabilitationsmaßnahme, in der Stimulationsparameter und Medikation weiter optimiert werden. Sechs Monate nach der OP empfehlen wir eine stationäre Kontrolluntersuchung. Danach stellt sich der Patient in der Regel alle drei bis sechs Monate in unserer THS-Sprechstunde vor.

¹Klinik für Neurologie;

²Institut für Neurophysiologie und Pathophysiologie;

³Klinik für Neurochirurgie,

⁴Ambulanzzentrum – Bereich Neurologie

alle: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

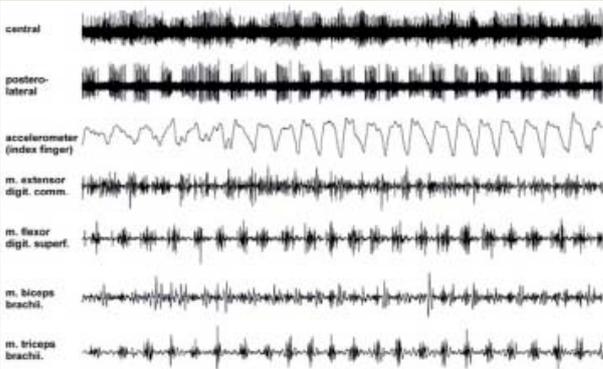


Abb. 1: Bild oben: Intraoperative Mikroelektrodenableitungen (MER) über vier Trajekte. Bild unten: neben den MER (Spuren „central“ und „posterolateral“) erfolgt ein aufwendiges neurophysiologisches Monitoring. Die Aufzeichnungen erlauben spätere „Off-line“-Untersuchungen, um z. B. Übereinstimmungen zwischen Nervenzell- und Muskelaktivität feststellen und näher analysieren zu können. Die „sliding gantry“ des intraoperativen Computertomografen lässt sich auf Schienen kopf- und fußwärts fahren

Symptombesserung unter L-Dopa und THS

Besserung	L-Dopa	THS
Tremor	(+) bis +++	+++
Rigor	+++	+++
Akinese	+++	+++
posturale Instabilität	0 / (+)	0 / (+)
Demenz	0	- ¹
Dysarthrophonie	(+)	- ¹
Depression	+	(+)
Off-Dystonien	+++	++
On- / Off-Fluktuationen	- ²	+++ ³
Dyskinesien	- ²	+++ ³
Impulskontrollstörungen	- ²	++ ³
Halluzinationen	- ²	++ ³
Punding	- ²	++ ³
Psychotische Symptome	- ²	++ ³
Dopaminerges Dysreg.-Syndrom	- ²	+
On Freezing	0	0
Camptocormie (<1-2 Jahre)	(+) / 0	+

Tab.: +: Besserung; -: Verschlechterung; 0: kein Effekt; 1: Es besteht das Risiko einer Verschlechterung unter THS; 2: L-Dopa bzw. eine dopaminerge Behandlung ist die Ursache und die weitere Gabe führt zur Verschlimmerung; 3: indirekter Effekt über die Reduktion der dopaminergen Medikation. Impulskontrollstörungen (Spielsucht, Kaufsucht, Hypersexualität, unkontrolliertes Essen) werden meist durch Dopaminrezeptoragonisten ausgelöst; Punding sind exzessive, oft ziellose, stereotype Beschäftigungen (z. B. Hin- und Herräumen); Dopaminerges Dysregulationsyndrom beschreibt eine vom Patienten initiierte Steigerung des L-Dopadosis über das für motorische Besserungen erforderliche Maß. Für die psychiatrischen Nebenwirkungen sind die psychotropen Wirkungen von L-Dopa auf z. B. das mesolimbische (Belohnungs-)System verantwortlich

Die Einstellung der Stimulationsparameter erfolgt immer individuell und im weiteren Verlauf sind Anpassungen, z. B. bei progredienten Symptomen, möglich. Die allgemeine neurologische Betreuung sollte in der niedergelassenen Praxis fortgeführt werden.

Operationsablauf

Eine erfolgreiche Operation beruht auf einer präzisen stereotaktischen Planung und Implantationstechnik sowie sorgfältigen neurophysiologischen und klinischen Untersuchungen. Die Zielpunktplanung wird von zwei Neurochirurgen mit langjähriger Erfahrung in der stereotaktischen Neurochirurgie durchgeführt. Sie basiert auf Erfahrungswerten und der individuellen Darstellung der Zielregion in der Planungs-MRT. Mit Kontrastmitteln angereicherte Sequenzen erlauben eine dreidimensionale Planung der Zugangswege (Trajekte) unter Vermeidung von Gefäßen.

Die Zielgebiete weisen nur eine Ausdehnung von wenigen Millimetern auf. Wenngleich es Fortschritte in der MRT-Diagnostik gibt, bietet sie weder die submillimetrische Auflösung noch die funktionellen Informationen der Mikroelektrodenableitungen (MER; Abb. 1). Hierzu werden haarfeine Sonden in das Hirngewebe vorgeschoben. Damit lassen sich (i) Kerngrenzen anatomisch kartieren und (ii) sowohl funktionelle (z. B. motorisch) als auch somatotopische (z. B. Arm) Kernregionen definieren.

Für die anatomische Kartierung werden die Kerngebiete anhand ihrer spontanen Nervenzellentladungen unterschieden, die jeweils charakteristische Signaturen aufweisen. Fasermassen, wie z. B. die benachbarte Pyramidenbahn, sind hingegen elektrisch gesehen „ruhig“. Bei parallelem Verschieben von bis zu fünf Mikroelektroden lässt sich für jede Sonde feststellen, ob bzw. über welche Strecke sie das Zielgebiet durchquert. In der Zusammenschau ergibt sich ein räumliches Bild von der individuellen Lage und Ausdehnung des Zielgebietes.

Bei der funktionellen Kartierung werden bei Bewegungsstörungen die sensomotorischen Anteile der Zielregion identifiziert. Nicht sen-

somotorische Kernbereiche haben Verbindungen zu assoziativen und limbischen Hirnregionen, und eine akzidentelle Mit-Stimulation kann Nebenwirkungen zur Folge haben, wie etwa Störungen der Impulskontrolle, des Gedächtnisses, oder des Affektes. Zur Darstellung pathologischer Nervenzellaktivität werden die krankheitsspezifischen Symptome provoziert. Spürt man zum Beispiel Nervenzellen auf, die im Gleichtakt mit dem Zittern aktiv sind (sogenannte Tremorzellen), erhält man einen direkten Hinweis auf die Lokalisation des sensomotorischen Kernanteils. Nicht immer gelingt es intraoperativ, solch pathologische Aktivitätsmuster darzustellen (z. B. bei akinetisch-rigidem M. Parkinson). Dann kann die sensomotorische Kernregion durch Hervorrufen sensibler und motorischer Zellantworten abgegrenzt werden. Zum Beispiel beim Öffnen und Schließen der Faust „belauscht“ man die Nervenzellen.

Nach den Ableitungen werden von den Neurologinnen und Neurologen die klinischen Effekte einer fokussierten Stimulation an ausgesuchten Lokalisationen am wachen Patienten untersucht. Neben der Verbesserung von Zielsymptomen (z. B. Rigor oder Tremor) wird insbesondere die Schwelle für Nebenwirkungen (z. B. tonische Kontraktionen durch Reizung der inneren Kapsel) ermittelt. Auf Grundlage sowohl dieser klinischen als auch der elektrophysiologischen Ergebnisse wird entschieden, welche der Testsonden gegen die permanente Elektrode ausgetauscht wird. Bei einigen Indikationen (z. B. Epilepsie, bestimmte Dystonien) bzw. in begründeten Fällen auch beim M. Parkinson werden die Eingriffe in Intubationsnarkose vorgenommen.

Morbus Parkinson

Die THS wird am häufigsten beim M. Parkinson indiziert (zwei Drittel unseres THS-Kollektivs). Ein großes Problem nach langjähriger dopaminergem Behandlung sind motorische Komplikationen in Form von Wirkungsfluktuationen (On- und Off-Phasen) und Dyskinesien (s. Tab.). Seit nunmehr fast 20 Jahren sind die enormen motorischen Verbesserungen unter THS bekannt. Die Stimulation des Nucleus

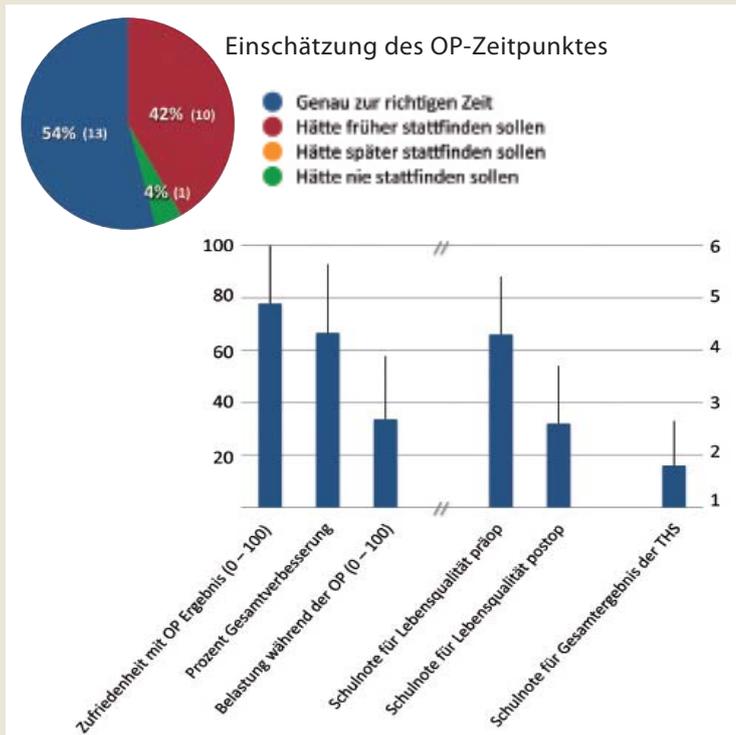


Abb. 2: Zwischenanalyse einer laufenden Untersuchung zu postoperativer Zufriedenheit, intraoperativer Belastung und Lebensqualität (Mittelwert, Standardabweichung), Befragung von 24 Parkinsonpatienten neun Monate nach der Operation

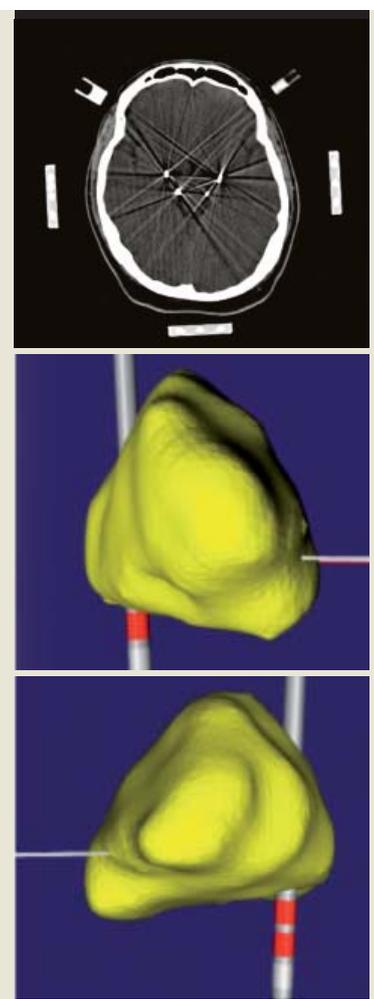


Abb. 3: Intraoperative Computertomografie zum Ausschluss einer Einblutung und zur Dokumentation der stereotaktischen Position der vier Elektroden (hyperdense Artefakte). Bei cervicaler Dystonie mit Myoklonien wurden Elektroden bilateral in das Pallidum (GPI) und den Thalamus (VIM) implantiert. 3D-Darstellung der Elektrodenlage im Pallidum. Die Pallida wurden anhand der präoperativen MRT segmentiert (Dissertationsarbeit H. Gloor)

subthalamicus (STN) führt zu einer starken Reduktion der Off-Phasen-Symptomatik um bis zu 60 Prozent. Der mit der THS erreichbare Effekt ist mit dem besten On-Zustand nach Gabe von L-Dopa (präoperativer L-Dopa-Test) vergleichbar, wenngleich unterschiedliche Mechanismen eine Rolle spielen dürften. Dyskinesien reduzieren sich um bis zu 60 Prozent. Die STN-Stimulation ermöglicht eine durchschnittliche Reduktion der Medikation um mehr als 50 Prozent. Damit lassen sich auch zahlreiche psychiatrische Komplikationen infolge der langjährigen dopaminergen Behandlung bessern (s. Tab.). Besonders effektiv bessert die THS den oft medikamentös nur insuffizient therapierbaren Tremor.

Parkinsonpatienten leiden oft an weiteren schwer therapierbaren Symptomen (s. Tab.). Das sind einerseits die sogenannten axialen Störungen, zu denen die posturale Instabilität mit Sturzneigung und die Dysarthrophonie (Sprechstörung, Artikulationsstörung) gehören. Andererseits besteht oft eine leichte bis mittelschwere Depression und interindividuell sehr variable kognitive Störungen bis hin zur Demenz. Weder die dopaminerge Behandlung noch die THS kann diese Symptome wirksam bessern. Diese therapieresistenten Probleme haben jedoch einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität und sind deshalb von großer Bedeutung bei der Indikationsstellung und Beratung der Patienten. Nichtsdestotrotz steigert die STN-Stimulation bei richtiger Patientenauswahl die Lebensqualität deutlich.

Zur besseren Einschätzung der Operationsergebnisse aus Patientensicht und zur Überprüfung der Behandlungsqualität führen wir über die üblichen „rating scales“ hinaus eine differenzierte Befragung mit psychologischer Expertise durch (Abb. 2). Das Behandlungsergebnis wird von den 24 befragten Patienten neun Monate nach der Operation insgesamt positiv eingeschätzt. In Schulnoten ausgedrückt stieg eine präoperativ gerade noch ausreichende Lebensqualität (Note 4-) auf ein langfristig befriedigendes Niveau (Note 3). Die krankheitsbezogene Lebensqualität bei M. Parkinson (PDQ-39-Fragebogen) hat sich etwas stärker verbessert als in den großen randomisierten Studien. Das nicht selektierte Kollektiv enthält einen 70-jährigen Patienten

mit einer striatalen Hämorrhagie (1,5 Zentimeter Durchmesser) mit latenter Armparese für eine Woche, verzögerter postoperativer Mobilisation und bei Entlassung noch reduzierter Sprachflüssigkeit. Die Aussage, die Operation „hätte nie stattfinden sollen“, machte ein 58-jähriger Patient zum Zeitpunkt einer Vorstellung zur Anpassung der Stimulationsparameter mit anschließend deutlich besserer Tremorsuppression jedoch persistierender Dysarthrophonie.

Bis Mitte der 2000er Jahre wurde die THS meist nur bei weitgehend austerapierten Parkinsonpatienten indiziert. Nach wenigen Jahren nehmen jedoch bei diesen, häufig älteren Patienten die axialen Probleme zu und relativieren den Gewinn durch die THS. Dagegen schienen jüngere Patienten mit bislang geringen motorischen und psychiatrischen Nebenwirkungen durch die Medikation und ohne axiale Probleme am nachhaltigsten zu profitieren. Seit 2006 haben wir deshalb in Einzelfallentscheidungen und bei ausdrücklichem Wunsch der Patienten die Indikation zur THS auch gestellt, wenn erste Fluktuationen unter optimierter Medikation die Lebensqualität beeinflusst haben. Inzwischen wurde die Überlegenheit der THS gegenüber einer optimierten Medikation bei dieser Patientengruppe in einer binationalen, randomisierten und kontrollierten Studie (EARLYSTIM) bestätigt.

Ein Problem, das in den letzten Jahren vermehrte Aufmerksamkeit erfahren hat, ist die Camptocormie (vorgebeugter, krummer Rücken) und das PISA-Syndrom (Seitverbiegung der Wirbelsäule). Diese axialen Symptome können sich unter THS bessern, insbesondere wenn diese Störungen noch nicht länger als ein bis zwei Jahre bestehen und nicht fixiert sind.

Andere Indikationen und Zielgebiete

Die THS bei generalisierten und segmentalen (z. B. Torticollis oder dystoner Kopftremor) Dystonien bildet einen weiteren Schwerpunkt unserer Arbeit. Dystonien gehören zu den am wirksamsten mit der THS behandelbaren Erkrankungen. Schwierig ist die Zielpunktwahl,

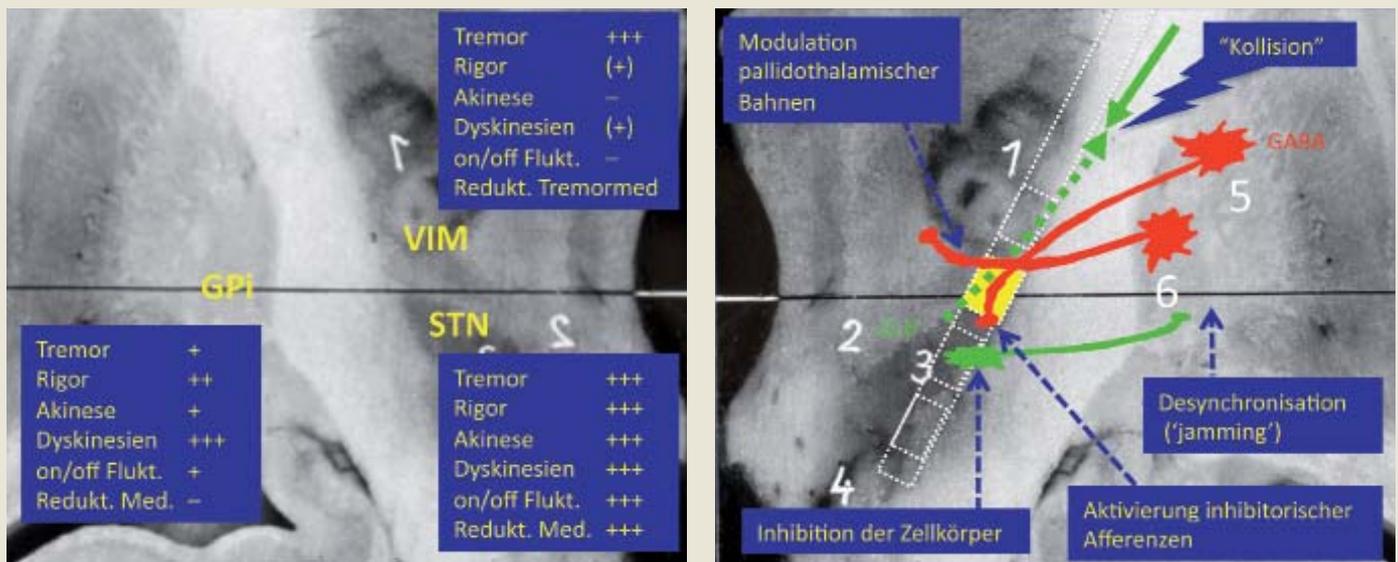


Abb. 4: Linkes Bild: Ansprechen verschiedener Parkinsonsymptome in unterschiedlichen Zielpunkten. Die größere Wirksamkeit des STN bei M. Parkinson ist offensichtlich, jedoch wird das Risiko für psychische Nebenwirkungen und einer Verschlechterung der Kognition höher eingeschätzt. Der VIM ist Zielpunkt der Wahl beim essentiellen Tremor und ggf. auch bei stark Tremor-lastigen Parkinsonsyndromen bei älteren Patienten. Der GPI ist Zielpunkt der Wahl bei Dystonien und unter bestimmten Voraussetzungen bei M. Parkinson, wenn Kontraindikationen für den STN bestehen.

Rechtes Bild: Der aktive Kontakt (gelb) einer 4-poligen Elektrode befindet sich in typischer Position am Oberrand des STN (3). Die Wirkmechanismen werden im Text beschrieben. Der Hirnschnitt zeigt eine in Perfektion ausgeführte Thalamotomie (1; Roeder und Orthner, Göttingen). Im Gegensatz zu läsionellen Eingriffen erlaubt die THS postoperative Anpassungen der klinischen Effekte über Änderungen der Stimulationsparameter, eine Variation des Stimulationsorts durch Kontaktwechsel, sie ist bedingt reversibel und kann bilateral durchgeführt werden.

wenn sowohl dystone Symptome als auch ein Tremor bzw. Myoklonien bestehen. Wohingegen nach Stimulation im Pallidum (GPI; Globus pallidus internus) ein Resttremor verbleiben kann, ist nach Stimulation im Thalamus (VIM; Nucleus ventralis intermedius) die Besserung der Dystonie schwer abschätzbar. Ein neues europäisches THS-System (unabhängige Programmierung eines 4-Elektrodensystems) ermöglicht eine unabhängige, bilaterale Stimulation von zwei Zielgebieten und wurde vor zwei Jahren weltweit erstmals im UKE implantiert (Abb. 3). Ähnlich wie bei anderen Zielgebieten (vgl. Abb. 4) liegen die wirksamsten Stimulationsorte am Rand der Kerne bzw. in den unmittelbar benachbarten Faserarealen.

Stimulationen des Nucleus anterior thalami (ANT-Stimulation) bei partiellen Epilepsien führen wir in Zusammenarbeit mit dem Epilepsiezentrum Hamburg (Ev. Krankenhaus Alsterdorf) durch. Bei weltweit circa 200 operierten Patienten gehören wir mit inzwischen 11 Patienten zu den aktivsten europäischen Zentren. Nach unseren bisherigen Erfahrungen sind die Ergebnisse ermutigend.

Bezüglich anderer neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen können wir aus eigener Erfahrung bestätigen, dass ausgewählte von der Huntington'schen Erkrankung oder vom Gilles-de-la-Tourette-Syndrom betroffene Patienten erheblich profitieren können.

Wirkmechanismus

Hinsichtlich der Wirkmechanismen der THS ist weiterhin vieles unklar (Abb. 4). Man bezeichnet die THS meist nach einem bestimmten Kerngebiet (z. B. STN-Stimulation). Es wird angenommen, dass die hochfrequente Stimulation eine funktionelle „Ausschaltung“ oder Inhibition hervorruft, da der klinische Effekt der THS dem einer Läsion gleicht. Innerhalb des Kerngebiets führt die THS tatsächlich zu einer direkten Inhibition der Zellkörper der STN-Neurone (z. B. über spannungsabhängige Ionenkanäle). Jedoch scheint dies eine weniger wichtige Rolle zu spielen, als die Aktivierung von (leichter erregbaren) Axonen. Darauf deutet indirekt auch die Tasche hin, dass die

wirksamsten Kontakte meist am Rand der angezielten Kerngebiete gefunden werden. Wie kann eine Aktivierung von Nervenzellbestandteilen zu einer funktionellen Inhibition führen?

Die afferenten Faserbündel zum STN sind größtenteils inhibitorische (GABAerge) Nervenbahnen vom externen Pallidum (Nr. 5 in Abb. 4). Deren Aktivierung führt zu einer Hemmung von Neuronen des Zielgebietes (indirekte Hemmung). Trotz dieser Inhibition von STN-Neuronen führt die THS im Sinne eines dualen, abgekoppelten Effekts zu einer Aktivierung der efferenten Fasern vom STN zum nachgeschalteten Kernareal. Dies ist das innere Pallidum, eine Hauptausgangstation aus den Basalganglien (Nr. 6 in Abb. 4). Eine solche „Aktivierung“ des inneren Pallidums ist insofern paradox, als das innere Pallidum bei M. Parkinson bereits gesteigerte Entladungsraten aufweist und Pallidumzerstörungen (Pallidotomien) zu einer Symptombesserung führen. Man erklärt sich die funktionelle Inhibition durch die Superposition eines unphysiologischen, hochfrequenten, „starrten“ Entladungsmusters (z. B. THS mit 130 Hz) über ein pathologisches, oszillierendes Signalmuster („jamming“; De-Synchronisierung pathologischer Synchronisationsmuster). Nach unserem heutigen Verständnis wird also pathologische Aktivität überschrieben und das Pallidum verliert seine pathologische Relaisfunktion.

Darüber hinaus diskutiert man in letzter Zeit vermehrt die Hypothese, dass eine antidrome Aktivierung von cortico-subthalamischen Bahnen („hyperdirect pathway“) vom Cortex eingehende Signale blockiert bzw. auslöscht („Kollision“). Unklar ist, inwieweit am Oberrand des STN liegende Kontakte eine Wirkung auf Faserverbindungen (Forelsche Felder) vom inneren Pallidum (GPI) zum Thalamus (Nr. 1 in Abb. 4) haben, zumindest wird einer Stimulation dieser Region eine direkt antidyskinetische Wirkung zugeschrieben.

Diese Modelle berücksichtigen nicht, dass sich die meisten therapeutischen Effekte (auf z. B. Dystonie oder Akinese) bzw. Nebenwirkungen (z. B. Dysarthrie) erst nach Tagen bis Monaten zeigen. Diese Verzögerungen sprechen für bislang unverstandene „neuroplastische“ Veränderungen. Die Wirkung einer Stimulation im Thalamus (VIM)

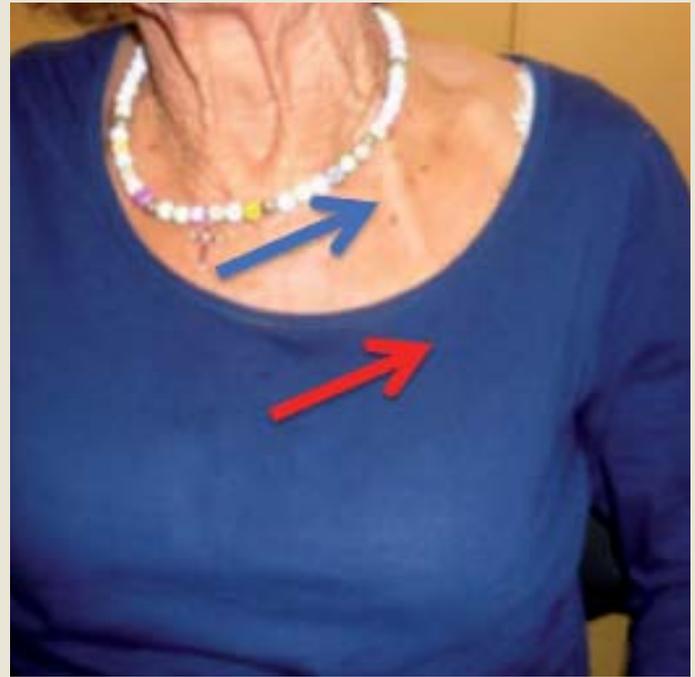


Abb. 5: Kosmetisches Ergebnis drei Monate postoperativ. Auf eine Ganzkopfrasur wurde auf Wunsch der Patientin verzichtet. Mit den inzwischen verfügbaren kleineren Implantaten (roter Pfeil) und einer verdeckten Schnittführung außerhalb des Dekolletes ist das Implantat weitgehend unsichtbar. Die Verlängerungskabel zeichnen sich bei der sehr schlanken Patientin bei leichter Kopfdrehung ab (blauer Pfeil)

auf den Tremor ist dagegen unmittelbar zu sehen. Es gibt bisher keine eindeutigen Belege für die Vermutung, daß die STN Stimulation zu einer günstigen Beeinflussung des Krankheitsverlaufs (z. B. Neuroprotektion) führt.

Risiken und Nebenwirkungen (UKE-Daten)

Komplikationen und unerwünschte Ereignisse haben bei den in der Regel elektiven funktionellen Eingriffen eine besondere Bedeutung, da bei der Bilanzierung des Ergebnisses schon wenig schwerwiegende Ereignisse von Verbesserungen abzuziehen sind. Nach vorheriger auswärtiger Erfahrung mit der THS und stereotaktischen Operationen haben wir während der Durchführung am UKE (seit 2002) keine Abnahme von Komplikationshäufigkeiten, insbesondere keine sogenannte Lernkurve feststellen können. Wir müssen davon ausgehen, dass es sich um aktuell nicht weiter zu senkende Restrisiken handelt. Das Risiko für intrakranielle Blutungen in unserem Patientenkollektiv beträgt 1,8 Prozent (5 von 278 Patienten; davon ein Epiduralhämatom; mit der intraoperativen Computertomographie werden sämtliche Blutungen erfasst). Vier Patienten haben sich von transienten neurologischen Verschlechterungen infolge der meist umschriebenen intracerebralen Einblutungen erholt. Eine 69-jährige Parkinsonpatientin ist wenige Wochen nach dem Ereignis verstorben (0,4 Prozent). Die Einnahme von ASS (das unsere Patienten zwei Wochen vor der Operation pausieren müssen) und das Patientenalter sind Risikofaktoren.

Bei 8 Patienten (2,9 Prozent) mussten aufgrund von Infektionen, die mehrere Monate bis Jahre nach der THS-Operation aufgetreten sind, Systemkomponenten explantiert werden (in der Regel Reimplantation nach wenigen Monaten). Wir raten allen Patienten zu einer Antibiotikaprophylaxe bei aufwendigen Zahnbehandlungen. Wir haben weder Elektrodendislokationen noch Elektrodenbrüche gesehen. Zu kleineren Revisionsoperationen gehörten prophylaktische Rückverlagerungen von Kabeln hinter den Stimulator bzw. submuskuläre Verlagerungen zur Prävention einer Ulzeration. Wir haben nur einmal nach vielen Monaten die Position einer Elektrode revidiert, danach

jedoch keinen besseren Effekt auf eine Dystonie feststellen können. Häufiger als chirurgische Komplikationen sind neurologische und psychiatrische Nebenwirkungen. Eine retrospektive Auswertung unserer Krankenunterlagen ergab, dass Gangstörungen (26 Prozent) und Dysarthrien (21 Prozent) zu den häufigsten Problemen gehören (105 konsekutive Patienten; Dissertationsarbeit K. Engel). Hierbei ist im Einklang mit Studiendaten regelhaft nur schwer einschätzbar, ob die Symptomatik eine Folge der Operation, des progredienten Krankheitsbildes oder eine Mischung aus beidem ist. Oft handelt es sich um präexistente und progrediente (axiale) Probleme, die postoperativ bei Verbesserung anderer motorischer Funktionen in Relation deutlicher imponieren. Eine mögliche Verstärkung der Artikulationsstörung unter STN-Stimulation stellt sich bei Parkinsonpatienten fast immer mit einer Latenz ein. Somit schließen regelrechte Testergebnisse während der Operation und ein unmittelbar postoperativ unverändertes Sprechvermögen keine spätere Verschlechterung nach Beginn der permanenten Stimulation aus. Neben der Krankheitsprogression kann eine Nebenwirkung als Resultat der chronischen Stimulation nicht ausgeschlossen werden.

Langfristig führt die STN-Stimulation bei den meisten Parkinsonpatienten zu einer leichten Besserung depressiver Symptome. Direkt postoperativ wird bedingt durch die Reduktion der dopaminergen Medikation eine erhöhte Inzidenz der Depression beobachtet. Bei einigen Patienten wird eine Antriebsstörung und Abflachung des Affekts gesehen. Beides ist in der Regel transient und als multifaktoriell anzusehen, bedingt u. a. durch die dopaminerge Medikamentenreduktion und den Wegfall von Krankheitsgewinn durch zunehmende Selbstständigkeit. Aber auch eine anhaltende Apathie ist beschrieben. Postoperativ kann ebenso ein hypomanischer Zustand eintreten. Auch dieser ist in der Regel transient und kann vor allem durch eine rasche Reduktion der Dopaminergika und einer sehr vorsichtigen Einstellung der THS behandelt werden.

Kognitive Verschlechterungen und Störungen der Wortflüssigkeit nach STN-Stimulation wurden bei 3 Prozent unserer THS-Patienten festgestellt. Als Auslöser kommt nicht nur die durch die Elektrodenimplantation verursachte Mikroläsion infrage, sondern auch eine

Narkosefolge, da sowohl beginnende Demenzen als auch Parkinsonsyndrome sich generell nach operativen Eingriffen verschlechtern können.

Unabhängig von der Stimulationsparameterwahl kann es bei der STN-Stimulation zu Gewichtszunahmen kommen, auch bedingt durch die Reduktion der Dyskinesien und den damit verminderten Kalorienverbrauch. Unmittelbare Nebenwirkungen durch die THS, wie z. B. Parästhesien, sind entweder nur transient vorhanden oder lassen sich durch Änderung der Stimulationsparameter vermeiden.

Technische Entwicklungen

Die gute Wirksamkeit der THS ist trotz technischer Optimierungen der Hardware in den letzten Jahren nicht weiter gesteigert worden. Die neurologische Indikationsstellung und eine sorgfältige Operationsdurchführung (vor allem Vermeidung von Komplikationen) haben derzeit den größten Einfluss auf eine erfolgreiche Anwendung der THS.

Für viele Patienten sind kosmetische Gesichtspunkte ein entscheidender Aspekt, da nicht nur die Erkrankung, sondern auch die THS zur Stigmatisierung führen kann und es einer Akzeptanz der Fremdkörper bedarf (Abb. 5). Erst seit wenigen Jahren stehen kleinere und wiederaufladbare Stimulatoren für die THS zur Verfügung. Ihre Lebensdauer kann je nach Hersteller begrenzt (neun Jahre) oder unbegrenzt sein. Die Batterieleistung und Haltbarkeit der nicht wiederaufladbaren Stimulatoren schwankt zwischen zwei und fünf Jahren. Es muss dann nur der implantierte Impulsgeber, nicht jedoch das Elektroden- und Kabelsystem gewechselt werden.

Inzwischen bieten die angebotenen Systeme die Möglichkeit einer stormkonstanten Stimulation. Neue Stimulatoren, die für jeden Elektrodenkontakt eine eigene Stromquelle vorhalten, lassen sich Stimulationsfelder kontinuierlich verschieben. Ferner befinden sich segmentierte Elektroden in Entwicklung. Damit soll das sich normalerweise zirkulär ausbreitende Stromfeld in eine bestimmte Richtung gelenkt werden, um z. B. Nebenwirkungen zu minimieren.

Was muss der Arzt wissen?

Wie bei einer Herzschrittmachertherapie muss man auch bei THS-Systemen einige Vorsichtsmaßnahmen beachten. Das THS-System kann mit dem Patientensteuergerät kurzzeitig für EKG- und EEG-Untersuchungen ausgeschaltet werden. Elektromagnetische Felder, z. B. hervorgerufen durch einen Elektrokauter, können prinzipiell zu Schäden oder einer Fehlprogrammierung des Stimulators führen,

wenngleich elektromagnetische Interferenz mit den aktuellen Systemen sehr selten geworden ist. Der Strompfad sollte möglichst weit entfernt vom den Implantaten verlaufen, und es muß bipolar kauderisiert werden. Es wird zwar empfohlen, den Neurostimulator vor jeder Operation auszuschalten, jedoch sollte dies mit dem Implantationszentrum abgesprochen werden. Bei bestimmten Erkrankungen kann möglicherweise durch Abschalten der Stimulation der klinische Langzeiteffekt gefährdet werden. Bedarf der Patient einer Strahlentherapie, muss der Impulsgeber mit einem Bleischirm abgedeckt werden.

MRT-Untersuchungen sind je nach Hersteller nur unter bestimmten Voraussetzungen möglich. Ein craniales MRT kann unter Einhaltung bestimmter Vorschriften (Energie, Spulentyp) in hierauf spezialisierten Zentren angefertigt werden. Vom Einsatz von Hochleistungs-Ultraschallgeräten (z. B. elektrohydraulischen Lithotriptoren) wird bei THS-Patienten abgeraten. Ultraschall zur Zahnreinigung sollte unterlassen werden.

Wie nach anderen Hirnoperationen besteht auch nach einer THS Operation ein Fahrverbot für drei Monate. Generell sollte die Beratung zur Fahreignung bei Patienten mit THS aber nicht restriktiver erfolgen als bei übrigen Parkinsonerkrankten. Eine weltweit erste Studie aus dem UKE zeigt sogar ein leicht verbessertes Fahrverhalten von Parkinsonpatienten unter Stimulation und Medikation als unter alleiniger Medikation.

Für viele unserer Patienten war der Kontakt zu anderen Betroffenen entscheidend für den Entschluss zur THS. Alljährlich führen wir eine große Patienteninformationsveranstaltung durch. Neben ärztlichen Vorträgen und Diskussionen können sich hier interessierte Patienten mit bereits operierten Patienten austauschen. Darüber hinaus hat die Deutsche Parkinsonvereinigung (dPV) ein „THS-Patientencafé“ ins Leben gerufen, das im UKE stattfindet und ebenfalls individuelle Informationen von Patient zu Patient bietet.

Literatur bei den Verfassern.

Dr. Ines Goerendt

Klinik für Neurologie

E-Mail: igoerendt@uke.de

PD Dr. Wolfgang Hamel

Klinik für Neurochirurgie

E-Mail: whamel@uke.uni-hamburg.de

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf



Interdisziplinäre Zusammenarbeit. Mitarbeiter des THS-Teams am UKE (v.l.): Dr. Monika Pötter-Nerger, Christian K. E. Moll, Dr. Ute Hidding, PD Dr. Carsten Buhmann, PD Dr. Wolfgang Hamel, Dr. Ines Goerendt, Dr. Ulrich Fickel, Dipl.-Psych. Alessandro Gulberti