

Tiefenhirnstimulation zur Behandlung des idiopathischen Morbus Parkinson

Universität Leipzig
Medizinische Fakultät

Zusammenfassung

Die Tiefenhirnstimulation zur Behandlung des idiopathischen Morbus Parkinson basiert auf höchster Präzision der verwendeten stereotaktischen Systeme als auch der zugrundegelegten präoperativen Bildgebung. Die Nutzung zusätzlicher technischer Möglichkeiten wie der intraoperativen Mikrostimulation als auch die Verwendung hochauflösender MR-Aufnahmetechniken (3 Tesla, Max-Planck-Institut Leip-

zig) gestatten ein Höchstmass an Genauigkeit und Sicherheit im Rahmen dieser operativen Form der Parkinsontherapie. Inhalt dieses Beitrags soll die Vorstellung der in der Klinik für Neurochirurgie etablierten Methode der Tiefenhirnstimulation sein, die retrospektiv betrachtet von einer erheblichen Verbesserung der Lebensqualität, als auch überdurchschnittlichen Medikamentenreduktion, begleitet ist.

Neue Aspekte in der prä- und intraoperativen Diagnostik im Rahmen der Tiefenhirnstimulation zur Behandlung des idiopathischen Morbus Parkinson

D. Winkler¹, J. Schwarz², J. Helm¹, A. Reupert², C. Preul³, M. Tittgemeyer³, J.P. Schneider⁴, J. Meixensberger¹

¹ Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, Universität Leipzig

² Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universität Leipzig

³ Max-Planck-Institut für Kognition und Neurowissenschaften, Leipzig

⁴ Klinik für Diagnostische Radiologie, Universität Leipzig

Einleitung

Die stereotaktische Behandlung von Bewegungsstörungen erfuhr mit der Anwendung der Tiefenhirnstimulation eine Renaissance der funktionellen Neurochirurgie. Der Erfolg dieser Therapie rückte die operativ-neurochirurgische Versorgung in den Fokus des Interesses, nicht nur unter der Fragestellung der positiven Beeinflussung der Parkinson-typischen Symptomatik, sondern auch unter der Fragestellung der therapeutischen Beeinflussung von Tremorerkrankungen anderer Genese, der Behandlung chronischer Schmerzzustände als auch psychiatrischer Störungen, die medikamentös bisher nur unzureichend beherrschbar waren. Mit der Etablierung der stereotaktischen Neurochirurgie 1947 durch Spiegel und Wycis wurden die technischen Voraussetzungen der sich später entwickelnden „bildgestützten“ funktionellen stereotaktischen Neurochirurgie als eine weniger invasive, dabei aber hochpräzisen Alternative zur offenen Kraniotomie geschaffen (Rosenow, J.M.; Mogilner, A.Y.; Ahmed, A.; et al, 2004). Rasch wurde diese Option der punktgenauen Platzierung von Elektroden im parenchymatösen Organ Gehirn als auch die Möglichkeit der Läsion zentraler Strukturen zur stereotaktischen Beeinflussung von Bewegungsstörungen erkannt und genutzt.

Erste Anfänge der stereotaktisch-funktionellen Neurochirurgie zur Behandlung der Parkinson-

Erkrankung bestanden in der Läsion subcorticaler Strukturen, einschließlich dem Nucleus subthalamicus und des Globus pallidus. Mit der Einführung der Levodopa-Therapie Ende der 60-er Jahre geriet diese Therapieform aufgrund der mit dem damaligen Entwicklungsstand der Technik assoziierten und nicht zu vernachlässigenden Komplikations- und Versagerate in den Hintergrund zugunsten der nichtinvasiven medikamentösen Therapie. Erst die Nebenwirkungen der Langzeitgabe von Levodopa und seiner Analoga und das Versagen des therapeutischen Langzeiteffekts waren Anlass einer Wiederbelebung der funktionellen Neurochirurgie heutigen Profils.

Seit 1990 beginnend, richtete sich erneut das Interesse der chirurgischen Therapie der Parkinson-Erkrankung auf den Nc. subthalamicus (STN) und die Pars interna des Globus pallidus (GPi). Sowohl im Tierexperiment als auch bei der praktischen Umsetzung am Patienten führte die gezielte Stimulation dieser Strukturen zu einer zum Teil abrupten Besserung der typischen Parkinson-Symptomatik. Letztlich gelang mit der genannten STN-deep brain stimulation (STN-DBS) der operative Durchbruch im Rahmen der Tiefenhirnstimulation zur Behandlung der Parkinson-Erkrankung.

Die bilaterale simultane Stimulation stellt hinsichtlich der Beeinflussung von Akinese, Tremor und Rigor die derzeit zuverlässigste und hinsichtlich der Wirkungsdauer geeignetste Methode im Rahmen der stereotaktischen Neurochirurgie sowohl für Patienten mit bilateraler Symptomatik wie rein asymmetrischer Symptomenmanifestation dar und führt zur Verbesserung von Brady- bzw. Akinese, Tremor, Rigor und Gangstörungen (Spotke, E.A.; Volkmann, J.; Lorenz D.; et al, 2002). Die erfolgreiche Tiefenhirnstimulation ermöglicht zudem die Dosisreduktion von Levodopa und anderer sog. „Antiparkinsonmittel“, so dass eine unilaterale Stimulation zwangsläufig mit einer Demaskierung der bis dahin unterdrückten Parkinsonsymptomatik der nicht stimulierten Seite verbunden wäre. In der Konsequenz dessen bestünde das Risiko darin, dass sowohl die erforderliche Levodopa-Medikation

zur therapeutischen Beeinflussung der durch unilaterale Stimulation nicht erfassten Körperhemisphäre als auch die Stimulation an sich zu einer Potenzierung von Dyskinesien führen könnte. Indikationen, die dennoch eine unilaterale Stimulation rechtfertigen, sind ein hochgradig asymmetrischer tremordominanter Parkinsonismus und die Erfolglosigkeit der unilaterale Stimulation anderer Kerngebiete (Nc. ventralis intermedius thalami-Vim, GPi). Somit wäre, begründet in der Schwierigkeit der Medikation und der Festlegung von Stimulationsparametern die bilaterale Stimulation eine einseitigen vorzuziehen.

Kriterien, die eine STN-Stimulation rechtfertigen, richten sich in erster Linie nach dem gesamtgesundheitlichen Zustand. Nach heutigem Kenntnisstand hat die funktionelle Stereotaxie nur bei idiopathischem Morbus Parkinson Berechtigung. Aus der Erfahrung stellen alle nicht idiopathisch bedingten Parkinsonerkrankungen keine klassische Indikation zur STN-Tiefenhirnstimulation dar.

Einschlusskriterien für die Tiefenhirnstimulation für Patienten mit idiopathischer Parkinson-Erkrankung sind:

- schwere motorische Beeinträchtigungen,
- permanenter, hochamplitudiger Tremor mit funktioneller Beeinträchtigung,
- Akinese,
- gestörtes Gangbild,
- medikamentenabhängige bzw. -unabhängige Dyskinesien,
- verschiedene Formen der medikamentenabhängigen Akinesen und Dystonien als auch Fluktuationen.

Allgemeiner Grundsatz ist, dass Parkinsonpatienten, die nicht von der Gabe von Levodopa profitieren, keine geeigneten Kandidaten für die Tiefenhirnstimulation darstellen; das heißt, potenziell können mittels Stimulation vergleichbare Effekte auf medikamentenfreie, sogenannte „off-Symptome“ erreicht werden wie unter Levodopa- oder Apomorphingaben. Autonome Störungen, wie Konstipation, Blasenfunktionsstörungen, orthostatische Hypertensionen, Thermoregulationsstörungen, Seborrhoe als auch sexuelle Funktionsstörungen

stellen keine Indikation für die Hirnstimulation dar, gefolgt von neuropsychiatrischen Problemen, wie kognitive Störungen, Angst, Halluzinationen und Psychosen. Wenngleich die genannten Störungen für sich keine Indikation der Hirnstimulation bedeuten, ist im Einzelfall dennoch eine Linderung bei durchgeführter Stimulation möglich.

Zu den klinischen, neurochirurgischen, neuropsychologischen und psychiatrischen Ausschlusskriterien einer operativen Versorgung gehören:

- Zeichen der L-Dopa-Resistenz in Form von Dysarthrophonie, Freezing, Fallneigung und Starthemmung,
- Demenz,
- schwere frontale Störungen,
- schwere paranoid-halluzinatorische und medikamentunabhängige Störungen,
- fehlende Kooperationsfähigkeit der Patientin bzw. des Patienten,
- hohes Alter (relativ, ca. > 75 Jahre),
- schwere Hirnatrophie,
- zerebrale Makroangiopathie,
- Antikoagulantientherapie bzw. Immunsuppression.

Kurativ schwer beherrschbare internistische Begleiterkrankungen als auch neurologische Störungen bis hin zur Pseudobulbärparalyse stellen allgemeine Kontraindikationen der neurochirurgischen stereotaktischen Versorgung dar und markieren Grenzen der Methode.

Bildbearbeitung und Zielpunktdefinition unter Berücksichtigung von 3T MR-Daten

Grundlage der stereotaktischen Planung des Eingriffs, wie der nachfolgenden operativen Versorgung ist die Akquisition von Datensätzen, die der Orientierung im dreidimensionalen Raum dienen. Prinzipiell haben dafür die Ventrikulographie, die Computertomographie als auch Magnetresonanztomographie Berechtigung, wobei insbesondere durch die punktgenaue Bildfusion verschiedener Bildgebungsmodalitäten die Aussagekraft und Genauigkeit im Rahmen der Definition von Ziel- und Eintrittskordinaten erhöht werden. In der hier präsentierten Serie erfolgte die stereotaktische Planung unter Nutzung T1- und T2-gewichteter 1,5 und 3T MR-Datensätze, wobei aktuelle Studien belegen konnten, dass die durch das MRT befürchteten „Verzerrungen“ im Zielgebiet vernachlässigbar sind und im Vergleich mit der konventionellen Röntgendiagnostik zur Zielpunktfestlegung

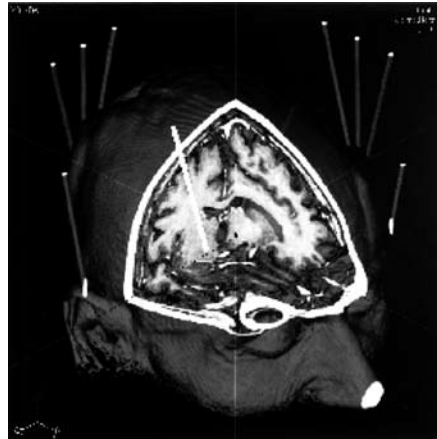


Abb. 1: Definition von Ziel- und Eintrittskordinaten mittels MR-Datenfusion (T1- und T2-gewichteter 3D Sequenzen) und multimodaler Rekonstruktion

< 0.1 mm betragen (Simon, S.L.; Douglas, P.; Baltuch G.H. et al., 2005, Rampini, P.M.; Locatelli, M.; Alimehmeti, R. et al., 2003, Littlechild, P.; Varma, T.R.; Eldridge, P.R. et al., 2003, Alterman, R.L.; Reiter, G.T.; Shils, J. et al., 1999). Der Fixation eines MR-kompatiblen ZD-Stereotaxierahmens (Zamorano-Dujovny, ZD, Fa. Stryker, Howmedica, Leibinger, Germany) in Lokalanästhesie schloss sich im 1,5 T MR die Akquisition multiplanarer T1- und T2-gewichteter Sequenzen an (Abb. 1). Der Visualisierung etwaiger, die Trajektorie der geplanten Elektroden passierender Gefäße dient die Gabe von Kontrastmittel in Standarddosierung. Die T2-Bildakquisition ist Grundlage der Visualisierung des STN und

seiner Umgebungsstrukturen (Nc. ruber). Die Festlegung der Ziel- und Eintrittskordinaten erfolgt über eine RSPS-Planungsworkstation (Remote surgical planning software, RSPS, Fa. Stryker, Howmedica, Leibinger, Germany) auf der Basis einer schichtidentischen Bildfusion von T1- und T2-gewichteten MR-Datensätzen unter Beachtung funktioneller Orientierungshilfen wie der Commissura anterior (CA), posterior (CP) und des sog. „Midcommissurenpunktes“ (AC-PC). Eine Steigerung des bildlichen Auflösungsvermögens von Ziel- und Nachbarstrukturen wird hier durch die Nutzung von 3T MR-Datensätzen (T1, T2; gemessen am Max-Planck-Institut für Kognition und Neurowissenschaften, Leipzig) erreicht. Die zusätzliche Fusion von 1.5T und 3T Planungsdaten führt zu einer weiteren Verbesserung des visuellen Eindrucks und trägt entscheidend zur Sicherheit des Neurochirurgen und des operativen Erfolgs bei (Abb. 2). Weltweit stellt die Bildfusion von 1.5 und 3T MRT-Bilddaten in größeren Serien ein Novum dar. Die in der Klinik für Neurochirurgie laufenden Vergleichsstudien zur Effizienz der Methodik sollen helfen, den Vorteil gegenüber herkömmlichen bildgebenden Verfahren (1,5T MR) zu objektivieren.

Intraoperative Mikroableitung und Makrostimulation

Im Operationssaal erfolgt der gesamte Eingriff in Lokalanästhesie sowie leichter Sedierung, um die im Rahmen der ersten Probestimulation erforderliche Kooperativität des Patienten zu garantieren. Dieser schließt die Bohrlochtrepanation im Bereich der Kranznaht als auch

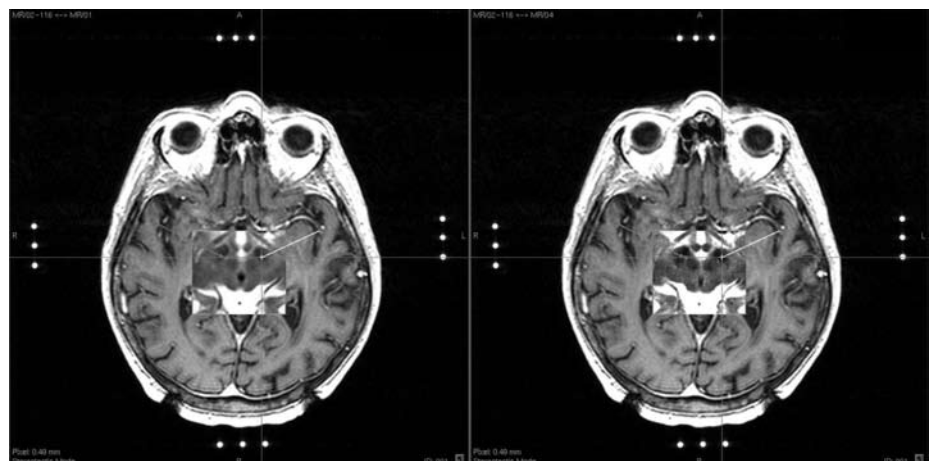


Abb. 2: Fusionsergebnis aus T1- und T2-gewichteter axialen Bildserien unter besonderer Visualisierung anatomischer Landmarken (Nc. ruber). Steigerung des Auflösungsvermögens in T2-gewichteter Darstellung mittels hochauflösendem 3T MR (rechts) im Vergleich zum herkömmlichen 1,5T MR (links).

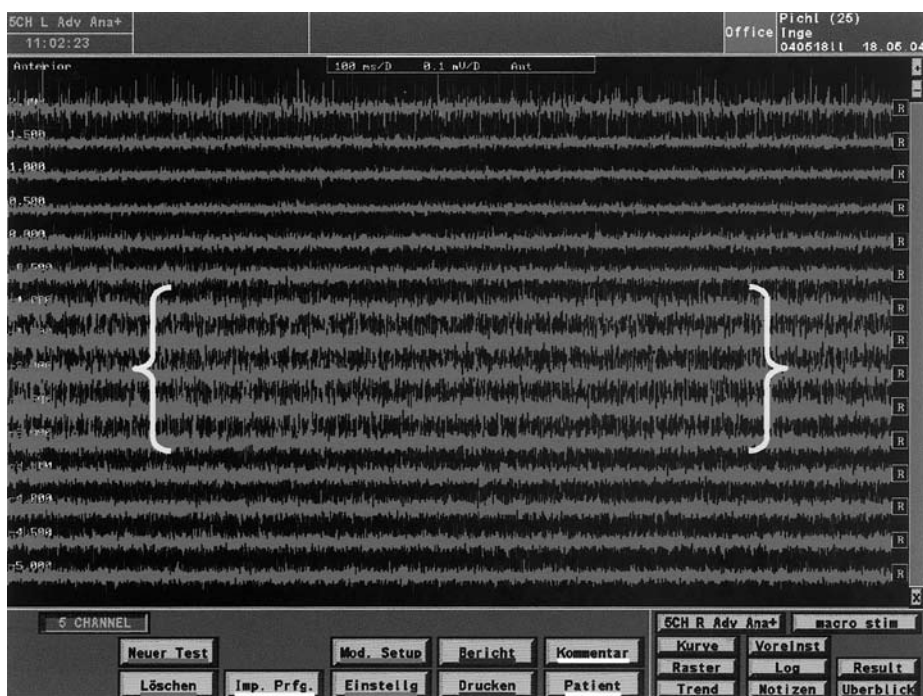


Abb. 3: Elektrophysiologische Detektion des Nc. subthalamicus (STN) mittels Mikroableitung und simultaner Registrierung von fünf Trajektorien (Leadpoint 4, medtronic, USA). Im gezeigten Beispiel gelang die Visualisierung des STN über die anteriore Ableitelektrode im kalkulierten Zielpunkt bis 3 bzw. 3.5 mm kranialwärts (Klammer).

die Insertion von fünf Ableitelektroden über ein sogenanntes Revolver-Vorschubsystem zur Detektion der für die Zielregion des STN typischen Signatur ein (Leadpoint 4, medtronic, USA) (Abb. 3). Insbesondere die Kombi-

nation aus hochauflösender Zielpunkt-darstellung (1.5T, 3T MR) und STN-Mikroableitung erhöht entscheidend die Sicherheit in der Lokalisation des STN für Patienten und Neurochirurgen. Korrespondierend zur Signalinten-

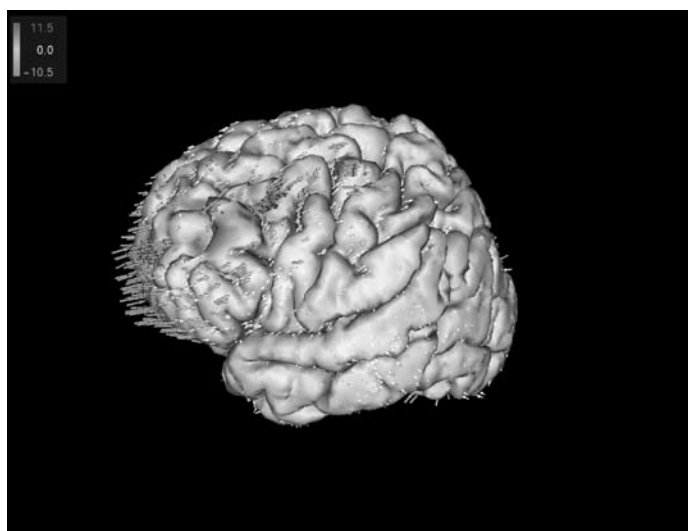


Abb. 4: Demonstration der Deformationsfeldanalyse zur Visualisierung der intraoperativen Brainshift im Verlauf der Elektrodenplatzierung. Die dargestellten Vektorpfeile markieren Richtung und Ausmaß der detektierten Brainshift.

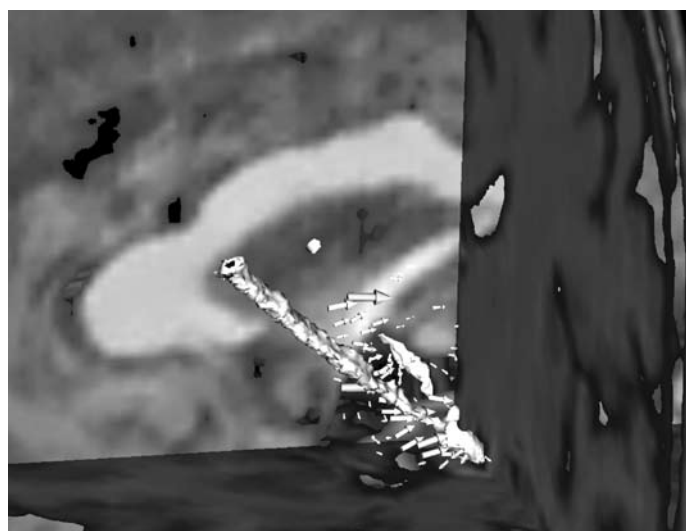


Abb. 5: Vektorgraphische Darstellung der Hirnverlagerung im Verlauf der Elektrodenplatzierung im Bereich der Elektrodenspitze

sität erfolgt die Festlegung der zur Probestimulation zu favorisierenden Ableit- bzw. Makroelektrode. Die erste intraoperative Probestimulation (Frequenz: 130 Hz, Amplitude: 0-5.0 mA, Impulsdauer 60µsec) dient der Optimierung des Zielpunktes und der orientierenden Beurteilung des klinischen Effekts der Tiefenhirnstimulation. Erst dann erfolgt die Implantation der Dauerelektrode (DBS electrode, model 3389, Medtronic, USA) und die Wiederholung des Procedere auf der kontralateralen Hirnhälfte. Die Konnektion der Stimulationsdauerelektroden mit dem Impuls-generator (Kinetra Impuls-generator, model 7428, Medtronic, Minneapolis) als auch dessen subkutane Platzierung infraclaviculär oder im Bereich des Abdomens folgt im Laufe der nächsten Tage. Postoperativ schließt sich ein Titrieren der optimalen Stimulationsparameter und Parkinsonmedikation an, um einen für den Patienten individuell festzulegenden Kompromiss zwischen residualen Parkinsonsymptomen und Medikamentennebenwirkungen (Dyskinesie) zu erreichen.

Deformationsfeldanalyse

Dass intraoperative Hirngewebsverlagerungen (Brainshift) als vorrangige Folge des Liquorverlustes erheblichen Einfluss auf die Zielkoordinatenkonstanz während des operativen Eingriffs haben, ist schon verschiedentlich berichtet worden und ist Gegenstand laufender Forschungsprojekte an mehreren neurochirurgischen Kliniken und externer Forschungsin-

stitutionen. Hier konnte erstmalig mittels einer sog. Deformationsfeldanalyse gezeigt werden, dass solche Verlagerungseffekte nicht nur für Koordinaten auf der Hirnoberfläche relevant sind, sondern auch im Rahmen der Elektrodenpositionierung zur Tiefenhirnstimulation (Abb. 4,5). Intraoperative Hirngewebsverlagerungen, wie in eigenen Studien gezeigt, stellen also einen auszuschließenden Risikofaktor für das Versagen der Tiefenhirnstimulation dar, so dass deren genaue Analyse als ganz wesentlich erscheint (Winkler, D.; Tittgemeyer, M.; Schwarz, J.; et al, 2005).

Das Prinzip der sog. Deformationsfeldanalyse beruht zunächst auf dem Vergleich (der sog. Registrierung) der prä- und postoperativ gewonnenen MR- Datensätze. Ziel ist die Quantifizierung der strukturellen Gewebsverlagerung als Folge des Eingriffs. Letztlich ermöglicht dieses Bildvergleichsverfahren, homologe Punkte in zwei unterschiedlichen Bildern zu erfassen und die mathematische Transformation zwischen den beiden Punkten zu berechnen. Eine solche Transformation ist als 3-dimensionaler Vektor an jedem Bildpunkt (Voxel) definiert und kann auch als Deformation aufgefasst werden. Die mathematische Auswertung dieser Deformation wird als Deformationsfeldanalyse bezeichnet. Sie ermöglicht in jedem Voxel den strukturellen Unterschied zwischen den beiden Aufnahmen zu quantifizieren. Resultat der hier durchgeführten Analyse ist, dass es selbst in zentralen Hirnstrukturen zu Gewebsverlagerungen in Folge des Eingriffs kommt, die deutlich außerhalb der Fehlergrenzen des Verfahrens liegen. So ist beispielsweise in unserer Messung die Koordinatenverlagerung im Bereich des STN mit 2 mm anzugeben, und zwar in occipitaler Richtung.

Ergebnisse und Diskussion

Im Zeitraum von 09/2002 bis 04/2004 wurden insgesamt 16 Parkinson-Patienten mittels bilateraler STN-DBS operativ versorgt. Das Durchschnittsalter der operierten Patienten betrug 62,4 Jahre (39 bis 74 Jahre), wobei die Erkrankungsdauer durchschnittlich 15 Jahre (5 bis 40 Jahre) einnahm. In der von uns operierten Gruppe konnte mittels STN-DBS ein überzeugender Effekt hinsichtlich der Reduktion sog. „Off“-Phasen Symptome wie Aki-

Tab. 1: Klinische, neurochirurgische und wirtschaftliche Daten zur bilateralen Tiefenhirnstimulation bei Parkinson-Patienten.

Parkinsonpatienten	Durchschnitt	min-max
Patientenalter (Jahre)	62,4	39-74
Erkrankungsdauer (Jahre)	15,1	5-40
OP-Dauer Elektrodenplatzierung (min)	256	205-313
Medikationseffekte	Prozent	min-max
Reduktion L-Dopa	67,6	25 - 100
Reduktion Parkinsonmedikamente	88,4	55 - 100

nese, Rigor, Ruhe- und Aktionstremor als auch Gangstörungen erreicht werden, was sich in der unmittelbaren Minderung der Levodopa-Medikation um ca. 67,6 Prozent (25 bis 100 Prozent) und folglich einer Kostenreduktion der Levodopa-Medikation auf 32,4 Prozent der präoperativen niederschlug. Bei einer Gesamtbeobachtungszeit von durchschnittlich 341 Tage (85 bis 741 Tage) konnte eine Reduktion der Gesamtkosten sämtlicher „Parkinsonmedikamente“ um 88,4 Prozent bilanziert werden (Tab. 1). Gleichzeitig wurde eine entscheidende Steigerung der Lebensqualität des Patienten, verbunden mit einer Verbesserung der Feinmotorik und der Wiedererlangung der Selbständigkeit des Patienten im Alltag, einschließlich einer Verbesserung der Bewegungsgeschwindigkeit und Kraftentwicklung erreicht. Repräsentativ für eine Steigerung der feinmotorischen Leistungsfähigkeit war eine Besserung der Sprache und des Schriftbildes. Andere Gruppen berichten zudem eine Minimierung von Gedächtnisdefiziten, was aufgrund der verhältnismäßig kurzen Nachbeobachtungszeit nicht sicher bestätigt werden konnte. Etwaige Stimulationseffekte umgebender Strukturen, die sich in neu aufgetretenen Sprachstörungen, Apraxie oder einem gestörten Lidschluß äußern könnten, wurden nicht beobachtet. In der präsentierten Serie von 16 Patienten war keine OP-assoziierte Morbidität in Form intrakranieller Blutungen, sowohl intraparenchymatös entlang des Stichelkanals als auch epi- bzw. subdural oder Mortalität aufgetreten. In nur einem Fall kam es Brainshift-bedingt zu einer Fehllage einer Hirnelektrode, die am Folgetag mittels Re-

Positionierung behoben werden konnte (Abb. 4,5). Postoperativ waren bei keinem Patienten zusätzliche neurologische Defizite registrierbar. Ebenso war bis dato kein Fall von OP-assoziierten Infektionen, Materialermüdungen und Leitungsbrüchen und technischer Betriebsstörungen des Impulsgenerators aufgetreten.

Schlussfolgerung

Technische Weiterentwicklungen sowohl hinsichtlich von Hard- und Software als auch hinsichtlich der elektrophysiologischen intraoperativen Diagnostik erhöhen wesentlich die operative Sicherheit im Rahmen der STN-DBS für Patienten, Neurochirurgen und Neurologen.

Mittels bilateraler STN-Stimulation ist eine Verbesserung der präoperativ auf Levodopa ansprechenden Symptomenkomplexe sicher möglich. Diese trägt in entscheidendem Masse zur Steigerung der Lebensqualität von Parkinsonpatienten bei.

Ungeachtet möglicher Anwendungen der Tiefenhirnstimulation bei chronischen Schmerzen, Epilepsie und anderer neurologisch-psychiatrischer Erkrankungen, bleibt die Bewegungsstörung eine Hauptindikation der Neurostimulationstechnik.

Korrespondenzanschrift:
Dr. med. Dirk Winkler
Universität Leipzig
Klinik für Neurochirurgie
Liebigstraße 20
04103 Leipzig
Tel.: 0341 9717500
E-Mail: wird@medizin.uni-leipzig.de