

Martin Kronenbürger
Dr. med.

Die Hochfrequenzstimulation im Thalamus zur Behandlung des therapieresistenten Tremors.

Geboren am 24.08.70

Reifeprüfung am 20.06.91

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1992/93 bis SS 1999

Physikum am 01.09.94 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg und in Lexington, Kentucky

Praktisches Jahr in Heidelberg und in Chicago, Illinois

Staatsexamen am 04.05.99 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Neurochirurgie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. V. M. Tronnier

Tremor ist medikamentös oft nur unzureichend zu behandeln. Deshalb hat in den letzten Jahren die funktionelle Neurochirurgie bei der Behandlung von Tremor an Bedeutung gewonnen. Besonders die Implantation eines Stimulationssystems mit Zielpunkt Thalamus, Nukleus ventralis intermedius, ist dabei vielversprechend. Über Wirkung, Nebenwirkungen und Komplikationen dieses Verfahrens ist nur wenig bekannt. Deshalb wurde in dieser prospektiven Untersuchung mit Langzeitbeobachtung unter standardisierten Bedingungen die Thalamusstimulation zur Behandlung von Tremor verschiedener Ätiologie untersucht.

Von Mai 1995 bis Dezember 1998 wurden bei 16 Parkinson-Patienten, 9 Patienten mit essentiellen Tremor und 4 Patienten mit cerebellärem Tremor 35 Stimulationselektroden implantiert.

Die Patienten wurden im medikamentösen OFF vor der Operation und in regelmäßigen Abständen danach mit der Clinical Rating Scale for Tremor und der Unified Parkinson Disease Rating Scale untersucht. Die Nebenwirkungen und die Stimulationsparameter wurden in einen Dokumentationsbogen eingetragen. Zusätzlich wurde eine Tremoranalyse mit einem Akzelerometer durchgeführt. Der Nachuntersuchungszeitraum lag im Durchschnitt bei 2 Jahren, der längste bei 4 Jahren.

Für die Operation wurde anhand von Schichtaufnahmen eines MRT der Zielpunkt berechnet. Unter lokaler Anästhesie wurde nach Mikroelektrodenableitungen die Elektrode stereotaktisch in den errechneten Zielpunkt implantiert und gegebenenfalls nach Stimulationseffekt und Nebenwirkungen korrigiert. In einer zweiten Operation wurde unter Vollnarkose ein programmierbarer Impulsgeber subclavikulär implantiert und mit der Stimulationselektrode konnektiert.

Durch die Stimulation konnte Tremor der kontralateralen oberen Extremität vollkommen unterdrückt oder reduziert werden; ipsilateral zeigte sich kein stimulationsabhängiger Effekt. Die funktionelle und die subjektive Behinderung durch Tremor konnten deutlich reduziert werden.

Bedingt durch einen nachlassenden Stimulationseffekt und durch das Fortschreiten der Erkrankung nahm die Tremorstärke im Laufe der Nachuntersuchungen wieder geringfügig zu. Über den langfristigen OP-Erfolg lassen sich anhand der Ergebnisse dieser Untersuchung und der Literatur folgende Aussagen machen: 80% der Parkinson-Patienten und 60% der Patienten mit essentiellen Tremor hatten mit der Stimulation keinen Tremor oder Tremor nur unter Stress, 20% der Parkinson-Patienten und 40% der Patienten mit essentiellen Tremor hatten keinen oder nur mäßigen Nutzen von der Operation. Bei den Patienten mit cerebellärem Tremor ergaben sich schlechtere Ergebnisse; dennoch konnte das Operationsergebnis in der Hälfte der Fälle als positiv bewertet werden. Neben Tremor und Rigor wurde in dieser

Untersuchung durch die Thalamusstimulation keine weitere extrapyramidale Bewegungsstörung gebessert.

In 41% der Implantate traten eine oder mehrere Nebenwirkungen auf. Diese wurden mehrheitlich gut toleriert und verschwanden nach Ausschalten der Stimulation. Im einzelnen wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet: 26% äschweres BeinÖ, 6% Dysarthrie, 6% Schwindel, 6% cerebelläre Dysmetrie, 3% anhaltende Parästhesien, 3% Dysequilibrium und 3% Dyskinesien. Durch Optimierung der Stimulationsparameter konnten Nebenwirkungen oftmals vermieden werden. Für ein gutes Stimulationsergebnis war jedoch besonders die intraoperative Teststimulation eine entscheidende Voraussetzung.

In dieser Untersuchung kam es in 3% der Fälle zu einer intrakraniellen Blutung, die zu einer vorübergehenden Hemiparese führte. In 6 % der Fälle mußte das Stimulationssystem wegen Infektion explantiert werden.

Bei den stimulationsabhängigen Komplikationen sind das Tremorrebound und das Tremorrezidiv zu nennen. Das Tremorrebound wurde nach Ausschalten der Stimulation in 63% der Parkinson-Patienten und in 30% der Patienten mit essentiellen Tremor beobachtet. Bei Morbus Parkinson war es durch eine Zunahme von Ruhe- und Haltetremor und durch das Auftreten von Aktions-/Intentionstremor gekennzeichnet; bei essentiellen Tremor durch eine ungewöhnliche Zunahme der intentionalen Komponente des Aktionstremors. Die Tremoranalyse des Ruhetremors zeigte eine Frequenzzunahme von 2 Hertz und eine Amplitudenzunahme von 29%, die sich nach einer Stunde zurückbildete.

Ein Tremorrezidiv wurde bei 3 Parkinson-Patienten beobachtet. Es trat nach zunächst guter Tremorunterdrückung Monate nach der Operation auf und ist durch einen Haltetremor und Aktionstremor mit langsam kreisendem Charakter gekennzeichnet. Die Ursache für das Tremorrezidiv ist noch nicht abschließend geklärt. Über diese stimulationsabhängigen Komplikationen müssen die Patienten vor der Operation aufgeklärt werden.

Bei der Wahl der Impulsbreite sind schmale Impulsbreiten den breiten Impulsbreiten vorzuziehen, weil bei vergleichbarem klinischem Effekt die Batterie geschont werden kann. Möglicherweise hat die Impulsbreite Auswirkungen auf die Häufigkeit des Tremorrebound. Zur Klärung dieser Frage sind jedoch weitere Langzeituntersuchungen notwendig.

Besonders in den ersten Monaten nach der Operation mußte wegen der Ausbildung einer Mikroglione um die Elektrode und des Nachlassens des Mikrothalamotomieeffekts die Stimulationsamplitude erhöht werden. Deshalb ist die Verfügbarkeit der Patienten zu regelmäßigen Kontrollen eine wichtige Voraussetzung für die Operationsindikation.

Die genaue Funktionsweise der Thalamusstimulation wie auch die Ursache von Tremor ist noch nicht abschließend geklärt. Es gibt jedoch verschiedene Theorien, denen gemeinsam ist, daß Tremor durch eine neuronale Überaktivität verursacht wird, welche durch die Stimulation gehemmt werden kann.

Die Thalamusstimulation ist wegen der Kosten der implantierten Komponenten, dem Operationsrisiko und der Komplikationen nur bei therapieresistentem Tremor indiziert. Besonders Patienten mit essentiellen Tremor oder cerebellärem Tremor sind geeignete Operationskandidaten. Auch ältere Parkinson-Patienten mit dominierender und langjähriger Tremorsymptomatik können von der Operation profitieren. Bei der Mehrzahl der Patienten mit Morbus Parkinson hingegen ist die Stimulation des Nucleus subthalamicus zu bevorzugen, da hierbei neben Tremor und Rigor vor allem die Bradykinese und Wirkungsfluktuationen von L-Dopa positiv beeinflusst werden, die im Verlauf der Erkrankung auftreten können.