

TIEFE HIRNSTIMULATION

Neuronaler Schrittmacher

Überaktive Neurone, die im Gleichtakt feuern, verursachen Morbus Parkinson und andere motorische sowie psychiatrische Störungen. Wo Medikamente nicht greifen, können tief in das Gehirn eingeführte Elektroden den Patienten helfen.

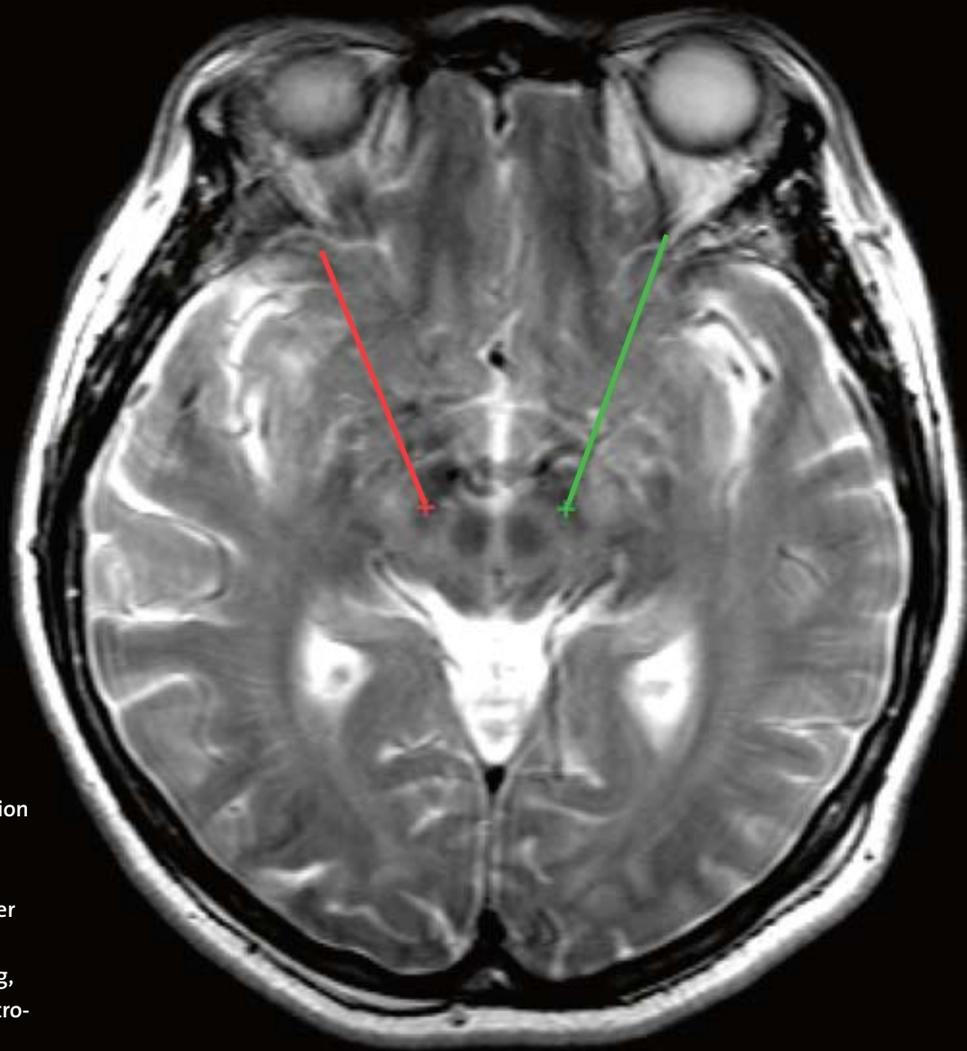
Von Volker Sturm

»**S**haking Palsy«, zu Deutsch Schüttellähmung – so nannte der englische Apotheker James Parkinson (1755–1824) eine Krankheit, die er 1817 erstmals beschrieb. Grund dafür war das auffällige Zittern seiner Patienten. Seine Bezeichnung war jedoch irreführend: Bei dem nach dem Entdecker benannten Morbus Parkinson verarmt vielmehr die gesamte Motorik bis hin zur Bewegungslosigkeit; hinzu gesellen sich Muskelstarre und eine instabile Körperhaltung – neben dem unwillkürlichen Zittern vor allem der Hände. Schuld daran trägt eine aus dem Takt geratene Schaltzentrale im Gehirn. Diese können Neurochirurgen inzwischen mit so genannten Hirnschrittmachern beeinflussen – zumindest bei Patienten mit »idiopathischem Parkinsonsyndrom«, der häufigsten Variante der Erkrankung.

Im Gehirn von Parkinsonpatienten gibt es generell zu wenig Dopamin. Dabei handelt es sich um einen Neurotransmitter, also einen Botenstoff, der Informationen an Synap-

sen von einer Nervenzelle auf eine andere überträgt. Der Grund für diesen chronischen Mangel: In der Substantia nigra, einem etwa erbsengroßen Areal im Mittelhirn, sterben jene Zellen ab, die den Botenstoff produzieren. Eine medikamentöse Behandlung mit L-Dopa, einer Vorstufe des Dopamins, oder mit Dopamin ähnelnden Substanzen kann den Neurotransmitter bis zu einem gewissen Punkt kompensieren und die Beschwerden deshalb über viele Jahre erfolgreich lindern.

Lange Zeit dachte man, der Dopaminmangel verursache seinerseits ein weiteres Zellsterben und damit irreparable Schäden. Ärzte und Wissenschaftler hielten daher bis vor rund 15 Jahren das Schicksal der Patienten für besiegelt, sobald die medikamentöse Behandlung ihre Wirkung verlor und alltägliche Handlungen wie Waschen, Zähneputzen und Ankleiden zur unüberwindlichen Hürde wurden. Heute kennen wir die wahren Mechanismen. Zwar gehen in der Sub-



Eine Ursache des Morbus Parkinson ist die Fehlfunktion des Nervenkerne Nucleus subthalamicus. Die tiefe Hirnstimulation wirkt dieser entgegen. Im Bild eine am Computer erstellte Planung, auf welchem Weg die Elektroden einzuführen sind

stantia nigra von Parkinsonpatienten tatsächlich Dopamin produzierende Zellen zu Grunde, doch das Fortschreiten der Krankheit hat zumindest beim idiopathischen Parkinsonsyndrom seinen Ursprung an einem anderen Ort im Gehirn: dem Nucleus subthalamicus, einem so genannten Nervenkerne, der als Schaltzentrale der Motorik dient.

Bei Gesunden herrscht dort scheinbares Chaos. Die Neurone feuern durcheinander und versenden aktivierende Signale an die nachgeordneten Regionen der Bewegungssteuerung. Fehlt nun aber der Botenstoff Dopamin, wächst die bioelektrische Aktivität in diesem Kern nicht nur, die Zellen beginnen obendrein im Gleichtakt zu arbeiten – sie synchronisieren sich. Schließlich wird das Kerngebiet zum »Störsender«. Es blockiert nachgeschaltete Instanzen und in der Folge auch die für Bewegungen zuständige motorische und prämotorische Hirnrinde. Folge: Die Patienten erstarrten regelrecht.

AUF EINEN BLICK

DEFEKTE REGELKREISE DIMMEN

1 Lange glaubten Forscher, die fortschreitende Bewegungsstörung bei idiopathischer **Parkinsonkrankheit** sei eine Folge zunehmenden **Dopaminmangels**. Inzwischen erwies sich aber der Nervenkerne **Nucleus subthalamicus** als Ursache der Verschlechterung: Seine Zellen feuern synchrone Signale und stören damit nachgeschaltete Gehirnbereiche.

2 Stereotaktisch – minimalinvasiv und hochpräzise – an den defekten Kern geführte Elektroden können dessen Aktivität mit geeigneten elektrischen Impulsen »dimmen« oder ganz ausschalten. Die **tiefe Hirnstimulation** vermag damit schwere Parkinsonsymptome zu lindern oder gar zu beseitigen.

3 Dies zeigt: Gehirnaeale sind oft über **Regelkreise** miteinander verbunden, um bestimmte Funktionen zu erfüllen. Auch bei **Sucht, schwerer Depression** oder **Schizophrenie** könnte die tiefe Hirnstimulation deshalb helfen.

Der französische Neurochirurg Alim-Louis Benabid in Grenoble zog 2004 die logische Konsequenz: Er pflanzte feine Elektroden in den gestörten Nucleus subthalamicus eines Parkinsonpatienten. Über dünne, unter der Haut verlaufende Kabel verband Benabid sie mit einem Impulsgeber, den er – ähnlich einem Herzschrittmacher – zwischen Brustmuskel und Haut positionierte. Auf diese Weise stimulierten schwache elektrische Impulse die Zellen des Nervenkerne und veränderten so deren krank machende elektrische Aktivität. Fachleute bezeichnen das als tiefe Hirnstimulation. Spannung, Dauer und Frequenz der Impulse lassen sich je nach Patient variieren, um die überschießende, gleichgeschaltete Aktivität der Neurone zu blockieren und so den Störsender abzuschalten oder zumindest herunterzufahren. Bei erfolgreichem Einsatz funktionieren die übergeordneten Instanzen wieder, die Regelkreise arbeiten normal, und die Beweglichkeit der Patienten verbessert sich deutlich. Im optimalen Fall verschwinden die Symptome während der Stimulation nahezu vollständig. Sorgfältige Planung der Eingriffe ist geboten, denn der Nervenkerne besteht aus drei Regionen mit unterschiedlicher Funktion. Die Elektroden sollten nur den motorischen Teil erreichen, nicht aber den assoziativen oder den limbischen, die in kognitive beziehungsweise emotionale Regelkreise eingebunden sind. Sonst sind Nebenwirkungen wie Sprachstörungen möglich.

Minimalinvasiv ins Gehirn

Je eine Elektrode mit vier Stimulationskontakten wird in den Nucleus subthalamicus beider Hirnhälften implantiert. Die Operation ist komplex und verläuft dennoch minimalinvasiv. Durch ein nur acht Millimeter großes Loch führt der Neurochirurg die Elektroden über Katheter ein. Bildgesteuerte, computerunterstützte Berechnungen helfen, sie punktgenau zu platzieren und dabei andere Hirnareale und kritische Stellen wie Blutgefäße nicht zu verletzen. Der Eingriff läuft unter lokaler Betäubung ab, also bei vollem Bewusstsein des Patienten. Der Grund dafür: Bereits während der Operation muss der Chirurg Tests durchführen, um die Impulse für die Stimulation richtig einzustellen, so dass die Parkinsonsymptome verschwinden, aber keine unerwünschten Nebenwirkungen entstehen. Dafür braucht er die Rückmeldung des Patienten. Die Stimulation erfolgt mit sehr schwachen elektrischen Impulsen, die dieser nicht wahrnimmt.

Die implantierte Elektronik lässt sich auch nach dem Einsetzen noch programmieren und so individuell anpassen. Und während es bei den ersten Hirnschrittmachern noch notwendig war, alle vier Jahre Batterien operativ auszutauschen, werden sie heute durch Induktion aufgeladen. Dazu muss der Patient ein Ladegerät über den im Brustbereich eingesetzten Impulsgeber halten; man spricht

hier von Hirnschrittmachern der zweiten Generation. Eine Operation erfolgt erst wieder nach neun Jahren – der meist verwendete Impulsgeber des Unternehmens Medtronic schaltet sich nach dieser Zeit automatisch ab, weil die Firma nur für diesen Zeitraum die korrekte Funktion garantiert.

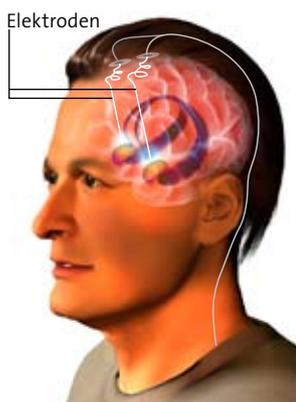
Bisher fanden sich auch nach langjähriger Behandlung bei der Untersuchung der stimulierten Hirnareale verstorbener Patienten keinerlei Zellschäden. Sollten stimulationsbedingte Funktionseinschränkungen auftreten, lassen sie sich durch Neuprogrammierung oder im Extremfall durch vollständiges Abschalten des Schrittmachers jederzeit rückgängig machen.

Das Verfahren hat sich dank seines großen Erfolgs recht schnell durchgesetzt. Weltweit behandelten Neurochirurgen bereits gut 90 000 Patienten mit tiefer Hirnstimulation. Allein in unserem Zentrum in der Kölner Universitätsklinik verpflanzten wir mehr als 1200 Hirnschrittmacher, zumeist bei Morbus Parkinson. Damit verfügen wir über die größte Erfahrung auf diesem Gebiet weltweit.

Schnell zeigte sich, dass diese Therapieform auch bei anderen Bewegungsstörungen von Erfolg gekrönt ist. Dazu zählen der schwere Tremor – ein massives Muskelzittern, das erblich oder durch Krankheiten wie multiple Sklerose bedingt sein kann – sowie verschiedene Formen der Dystonie, also neurologische Bewegungsstörungen. Doch die Neuromodulation tief im Gehirn hat nicht nur große praktische Bedeutung, weil sie Patienten, die noch vor wenigen Jahren als nicht mehr behandelbar galten, jahrelanges Leid ersparen kann. Sie brachte zudem einen erheblichen Erkenntnisgewinn über verschiedene Hirnfunktionen. Insbesondere setzen einige davon offenbar eine intakte Kommunikation zwischen funktionellen Arealen voraus, die über Schleifen der Erregung – fachlich: kortikobasale Loops – verbunden sind und sich wechselseitig beeinflussen.

Immer mehr Neurowissenschaftler sind deshalb davon überzeugt, dass eine Störung solcher Regulations Schleifen nicht nur bei motorischen, sondern auch bei psychiatrischen Erkrankungen eine zentrale Rolle spielt. Tatsächlich haben beide Krankheitstypen trotz ihrer unterschiedlichen Symptome einen gemeinsamen Nenner: Die bioelektrische Aktivität von Neuronen ist in betroffenen Gebieten des Gehirns in pathologischer Weise synchron geschaltet. Die Ursache hierfür kann in genetischen Fehlern liegen. Oftmals gesellen sich weitere schädigende Faktoren hinzu, etwa während der Embryonalentwicklung durch Sauerstoffmangel oder als Nebenwirkung von Medikamenten. Meist ist das Störzentrum, in dem Hirnzellen absterben, so winzig, dass es sich mit bildgebenden Verfahren nicht ausmachen lässt.

Im weiteren Krankheitsverlauf werden die betroffenen Zellverbände immer leichter erregbar. Mehr und mehr Neurone beginnen



Über zwei Elektroden wird der Nucleus accumbens stimuliert – eine mögliche Therapie für Patienten mit schwerer Depression.



MIT FROHGEN VON VOLKER STURM, UNIKLINIK KÖLN

Stereotaktische Operationen sind punktgenaue Eingriffe in das Gehirn. Sie setzen eine computergestützte Planung sowie ein mechanisches Zielgerät voraus.

im Gleichtakt zu feuern. Sie stören damit neuronale Regelkreise und hemmen die darüber verknüpften Regionen in der Hirnrinde. Je nachdem, welche Regulationsschleifen und Bereiche betroffen sind, leiden die Patienten beispielsweise unter Depressionen, Zwangserkrankungen, dem Tourette-Syndrom, Schizophrenie oder Autismus.

Tatsächlich hat unsere Forschungsgruppe große Erfolge in der Therapie von Patienten mit Zwangsstörungen, bei denen wir den Nucleus accumbens, eine wichtige Schaltstelle des neuronalen Belohnungssystems, über Elektroden reizen. Unseren holländischen Kollegen um den Psychiater Damiaan Denys von der Universität Amsterdam gelang dies 2010 ebenfalls, wobei sie den Kern gleich von zwei Seiten behandelten. Das Ergebnis: Bei 9 der 14 Freiwilligen ging das krankhafte Wiederholen immer gleicher Handlungen und Gedanken kontinuierlich zurück, und zwar bereits innerhalb der ersten Woche nach Implantation.

Erste Erfolge bei Depressionen

Den Nucleus accumbens steuern wir in Zusammenarbeit mit Thomas Schlaepfer von der Uniklinik Bonn auch zur Behandlung schwerer Depressionen an (siehe Bild links). Offenbar führen hier aber mehrere Wege zum Ziel. Helen Mayberg etwa, die heute an der Emory University in Atlanta (Georgia) forscht, und ihre Mitarbeiter reizten nicht diesen Nervenkern, sondern einen speziellen Teil des zingulären Kortex. Diese Hirnregion steht beispielsweise in Zusammenhang mit dem Körpergefühl. Letztlich drehen alle Teams wohl an ein und demselben Regelkreis – nur eben an unterschiedlichen Stellschrauben. Welcher Weg langfristig am wirkungsvollsten ist, wird sich in den nächsten Jahren zeigen. Möglicherweise bedürfen auch verschiedene Krankheitstypen jeweils unterschiedlicher Stimulation.

Derzeit erproben wir – gemeinsam mit unseren Kooperationspartnern Jens Kuhn, Oberarzt an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsklinik Köln, sowie

dem Neurologen Hans-Joachim Freund, Emeritus der Universität Düsseldorf –, ob sich die tiefe Hirnstimulation auch zur Behandlung leichter bis mittelschwerer Alzheimerdemenz eignet. Im Visier haben wir dabei den Nucleus basalis Meynert, einen Kern im Bereich des basalen Vorderhirns, der einer flachen Scheibe ähnelt. Im gesunden Denkgorgan versorgen Zellen dort viele Bereiche der Hirnrinde mit dem Botenstoff Acetylcholin. Und genau diese Regionen funktionieren bei Alzheimerpatienten nicht mehr richtig, so dass die Betroffenen selbst einfachste Tätigkeiten wie Essen und Zähneputzen kaum bewältigen können.

Hier arbeitet die tiefe Hirnstimulation ein wenig anders: Wir dimmen keinen Störsender, sondern aktivieren vielmehr den geschädigten Kern, um so die Reizweiterleitung durch Acetylcholin wieder anzukurbeln. Möglicherweise – so unsere Hoffnung – sorgt die Stimulation zudem dafür, dass Schutz- und Wachstumsfaktoren für die Nervenzellen ausgeschüttet werden, was den Fortbestand von neuronalen Verbindungen stabilisieren und den weiteren Verfall des Gehirns aufhalten könnte. Wir haben zwar erst kürzlich Patienten die Elektroden implantiert, das Konzept scheint aber aufzugehen.

Sicher ist: Die tiefe Hirnstimulation bietet die einzigartige Möglichkeit, gestörte Regelkreise im Denkgorgan höchst selektiv zu beeinflussen und so die immer stärker werdende pathologische Synchronisation zu unterbrechen. Damit erzielen wir zwar noch keine Heilung – schaltet man den Schrittmacher aus, geht das Problem von vorne los –, doch wir sorgen für eine deutliche Linderung der Symptome und können sie im Idealfall sogar ganz »abstellen«.

Die Herausforderung für die Zukunft lautet, die krankheitsspezifischen Regelkreise noch genauer zu identifizieren, um noch exakter stimulieren zu können. Und wir hoffen auf verbesserte Techniken. So hat unser Kooperationspartner im Forschungszentrum Jülich, der Mathematiker Peter Tass, Algorithmen für die Impulsfolge entwickelt, mit denen sich Störsender im Hirn gezielt desynchronisieren lassen. Der krank machende Gleichtakt der Neurone wird damit also nicht nur unterdrückt, sondern tatsächlich behoben. Noch gilt es, diese Hirnschrittmacher der dritten Generation eingehend zu prüfen, bevor sie tatsächlich am Menschen zum Einsatz kommen. Doch wir sind zuversichtlich, dass damit große therapeutische Erfolge zu erreichen sind. ~

DER AUTOR



Volker Sturm leitet die Klinik für Stereotaxie und Funktionelle Neurochirurgie der Universität Köln. Er operiert zudem am International Neuroscience Institute in Hannover.

WEBLINK

Diesen Artikel sowie weiterführende Informationen finden Sie im Internet: www.spektrum.de/artikel/1117215