

5. THERAPEUTISCHE ANWENDUNG DER ELEKTRISCHEN MOTORKORTEXSTIMULATION

Obwohl bereits seit den 50er Jahren die tiefe Hirnstimulation mit elektrischer Stimulation vorwiegend des Thalamus zur Therapie stärkster Schmerzen angewendet wurde (Fields & Adams; 1974; Young, 1989), wurde die Stimulation der Hirnrinde zu therapeutischen Zwecken erst um 1991 von Tsubokawa et al. vorgestellt. Die elektrische Stimulation des Motorkortex (MCS = motor cortex stimulation) über implantierte Elektroden als eine Methode zur Kontrolle von Deafferenzierungsschmerzen erwies sich der bis dahin praktizierten Stimulation tiefer Hirnstrukturen in ihrer Wirksamkeit als ebenbürtig und deutlich risikoärmer in der Anwendung. Tsubokawa et al. (1993) beschreibt eine sehr gute Schmerzlinderung bei acht von elf Patienten mit Thalamusschmerz nach elektrischer Stimulation des präzentralen Kortex über ein epidurales Elektrodengerüst. Darüber wurden elektrische Reize einer Stärke von 3–8 Volt mit einer Frequenz von 5–120 Hertz über 5–10 Minuten mehrmals täglich appliziert. Der schmerzlindernde Effekt hielt bei fünf Patienten über zwei Jahre an. In dieser Studie wird herausgehoben, dass die MCS bei thalamischen Schmerzen (im Gegensatz zu peripheren Deafferenzierungsschmerzen) der tiefen Hirnstimulation aufgrund der Aktivierung von vorwiegend rostral (oberhalb) der deafferenzierten Regionen gelegenen, unversehrten Strukturen eindeutig überlegen sei. Es wird angenommen, dass über kortiko-kortikale Verbindungen ausgehend vom motorischen Kortex eine Aktivierung nichtnozizeptiver somatosensorischer Neurone zu einer Hemmung überaktiver nozizeptiver Neurone im somatosensorischen Kortex und damit zu einer Schmerzreduktion führt.

Peyron et al. (1995) erzielten mit dieser Methode ähnliche Ergebnisse an zwei Patienten mit schweren zentralen Schmerzen nach Hirninfarkt. Gleichzeitig wies er in einer PET-Untersuchung des Gehirns während der Stimulation eine regionale Erhöhung des zerebralen Blutflusses nach, welcher eine erhöhte synaptische Aktivität in den entsprechenden Arealen indiziert. Der erhöhte Blutfluss war dabei ausgeprägter und längeranhaltend im Thalamus und den Hirnstammstrukturen des Patienten, der nach der Stimulation langfristig (über 22 Monate) schmerzfrei war. Dagegen wies der andere Patient nur eine vorübergehende Schmerzlinderung (unter zwei Monate) auf und zeigte in der PET-Untersuchung eine stärkere Durchblutungszunahme in den orbitofrontalen und cingulären Regionen.

In einer Untersuchung von Yamamoto et al. (1997) wurden bei 13 von 28 Patienten mit thalamischen oder supratheralischen Schmerzen langfristig befriedigende analgetische Effekte mit der MCS beobachtet. Ein gleichzeitiger Vergleich mit pharmakologischen Untersuchungen

(Sensitivität der Schmerzen auf NMDA-Antagonisten, Barbiturate und Morphin) ergab eine signifikant bessere Wirkung der MCS bei der Patientengruppe, welche ketamin- oder thiamylal-sensibel und morphinresistent war.

In einer Folgestudie von Katayama et al. (1998) wurde bei 15 von 31 Patienten eine gute Schmerzkontrolle durch die MCS gezeigt. Eine Analyse der neurologischen Charakteristika dieser Patienten ergab ein deutlich besseres Ansprechen auf die MCS bei Patienten, die keine oder nur milde motorische Defizite im Schmerzareal aufwiesen und bei denen noch Muskelkontraktionen durch die Stimulation auslösbar waren. Die Ausprägung sensorischer Defizite schien dagegen keinen Einfluss auf den Effekt der MCS zu haben. Diese Ergebnisse geben einen Hinweis darauf, dass die analgetische Wirkung der MCS möglicherweise an die Intaktheit des kortikospinalen Systems ausgehend vom Motorkortex gebunden ist.

Garcia-Larrea et al. (1999) zeigten wiederum an einer PET-Studie an zehn Patienten, dass die MCS den zerebralen Blutfluss vorwiegend im ventrolateralen und medialen Thalamus, im oberen Hirnstamm sowie im orbitofrontalen und cingulären Kortex erhöhte, während der somatosensorische Kortex und der Motorkortex um das Stimulationsareal herum unverändert erschienen. Diese Ergebnisse führten – im Kontrast zur Theorie von Tsubokawa – zu einem anderen Erklärungsmodell für die analgetische Wirkung der MCS. Dabei führt die direkt vom motorischen Kortex über subkortikale Strukturen ausgehende Aktivierung thalamischer Strukturen zu einer Kaskade synaptischer Prozesse in den schmerzleitenden Strukturen, welche Afferenzen aus diesen Kernen erhalten, inklusive des medialen Thalamus, des Gyrus cingulus anterior und des oberen Hirnstammes. Während die Hirnstammaktivierung wahrscheinlich eine absteigende Hemmung von Schmerzreizen fördert (erkennbar an der Veränderung polysynaptischer spinaler Reflexe im Sinne einer verringerten Amplitude), beeinflusst die Aktivierung des orbitofrontalen und cingulären Kortex mehr die affektiv-emotionale Komponente des chronischen Schmerzes.

Drouot et. al.(2002) untersuchten die Reizschwelle für nichtnozizeptive Reize innerhalb des schmerzenden Areals als prädiktiven Parameter für eine erfolgreiche Anwendung der MCS bei neuropathischen Schmerzen. Dabei fanden sie heraus, dass nur diejenigen Patienten von der MCS profitierten, die entweder eine normale Reizschwelle aufwiesen oder solche, deren Reizschwelle sich unter der Motorkortexstimulation normalisierte. Die Autoren schlussfolgern daraus, dass die MCS auf Strukturen des sensorischen Systems einwirkt und damit möglicherweise die Transmission von Schmerzreizen verändert.

Nguyen et al. (1999) beschreiben eine Schmerzreduktion bei 24 von 32 Patienten mit zentralen Schmerzen, Trigeminusneuralgien und nach Plexusausrissen. Dass in dieser Studie ein größerer Anteil der Patienten (etwa 75%) als in den Vorgängerstudien (45-50%) profitiert, wird auf die präoperativ exaktere Lokalisation der entsprechenden kortikalen Regionen mit Hilfe einer cerebralen Computertomographie unter spezieller Berücksichtigung der kortikalen Reorganisation infolge nervaler Läsionen zurückgeführt.

Saitoh et al. (1999) beschreiben die Anwendung der MCS bei einem Patienten mit schweren, seit Jahren anhaltenden Phantomschmerzen, welche durch Medikamente, Ganglionblockade und Rückenmarksstimulation nicht zu beherrschen waren. Die Implantation von Stimulationselektroden über dem assoziierten Motorkortexareal führt zu einer Schmerzlinderung von 7/10 auf der visuellen Analogskala (VAS) die auch nach einem Jahr noch anhält.

Ebenfalls positive Ergebnisse bei Phantomschmerzpatienten beschreiben Carroll et al. (2000), der bei 50% einer sehr heterogenen Patientengruppe (Phantomschmerz, zentrale Schmerzen nach Infarkt oder traumatischer Läsion) eine Schmerzreduktion beobachten konnte. Dabei thematisiert er in dieser Studie besonders das Problem der fehlenden Vorhersagbarkeit des analgetischen Effektes.

Die von Yamamoto et al. (1997) beschriebene Korrelation von erfolgreicher MCS mit dem Ansprechen auf bestimmte Pharmaka konnte in der Untersuchung von Saitoh et al. (2000) nicht reproduziert werden. Dort wurde bei sechs von acht Patienten mit zentralem und peripherem Deafferenzierungsschmerz die MCS erfolgreich eingesetzt.

Roux et al. (2001) erzielten bei einem Phantomschmerzpatienten eine Schmerzreduktion um 70% und konnten unter Stimulation im funktionellen MRT inhibitorische Effekte im primären sensomotorischen und im kontralateralen primär-motorischen Kortex nachweisen. Diese Ergebnisse stützen die These von Tsubokawa et al. (1993), nach der die kortikale Stimulation zu einer Inhibition hyperaktiver nozizeptiver Neurone im sensomotorischen Kortex führt.

Demgegenüber konnten Katayama et al. (2001) an 19 Phantomschmerzpatienten keine Überlegenheit der MCS gegenüber der tiefen Hirnstimulation des thalamischen Nucleus ventralis caudalis und der Rückenmarksstimulation nachweisen.

Saitoh et al. (2004) berichten von einem Fall, wo eine MCS der zur Läsion kontralateralen Hirnhälfte eine Schmerzreduktion bei einer Patientin mit zentralem Schmerz nach Hirnblutung herbeiführt. Die Tatsache, dass eine Erhöhung des regionalen Blutflusses im kontralateralen Thalamus nachweisbar war, führt zu der Annahme, dass möglicherweise eine Reorganisation des

Thalamus in die gegenüberliegende Seite stattgefunden hat. Die Autoren spekulieren, dass ein Teil der Patienten, die nicht auf die MCS ansprechen, vielleicht aufgrund dieses Phänomens keinen Erfolg aufweisen.

Tani et al. (2004) berichten erstmals über die erfolgreiche Anwendung einer bilateralen MCS zur Therapie eines zentralen Schmerzsyndroms nach Rückenmarksverletzung.

Trotz dieser vielen positiven Behandlungsberichte muss berücksichtigt werden, dass es sich bei der MCS um ein invasives Verfahren handelt und etwa 30% der operierten Patienten nicht erfolgreich auf die Therapie ansprechen (Mertens et al., 1999; Nguyen et al., 1999). Man wünscht sich daher eine zuverlässige Vorhersagbarkeit der positiven Wirkung dieser aufwändigen Behandlungsmethode.

Migita et al. (1995) nutzte erstmals die transkranielle magnetische Kortexstimulation an Patienten mit zentralen Schmerzen, um die analgetischen Effekte der MCS zu reproduzieren. Dabei beobachtete er, dass ein positives Ansprechen auf die Magnetstimulation mit einer guten analgetischen Wirkung der später durchgeführten MCS einherging und eine bessere Vorhersagbarkeit des Therapieerfolgs lieferte, als die bis dahin üblichen pharmakologischen Tests. Zu diesem Zeitpunkt war die magnetische Kortexstimulation als modernes nicht-invasives Stimulationswerkzeug schon länger Gegenstand intensiver Forschung.