

Aus internationalen Fachzeitschriften



Tremor

Nichtinvasiver Ultraschall verringert Symptome

Hintergrund: Etwa jeder Hundertste in der Bevölkerung und nahezu jeder Zwanzigste über 65 Jahre leidet unter essenziellem Tremor. Die Bewegungsstörung geht mit einem Zittern der Hände, des Kopfes sowie der Stimme einher und lässt sich bislang medikamentös oder mittels Tiefenhirnstimulation des Nucleus ventrointermedius internus (Vim) behandeln. Die eingesetzten medikamentösen und invasiven Verfahren führen jedoch nicht in allen Fällen zum therapeutischen Erfolg, bergen Risiken oder gehen mit Nebenwirkungen einher. Eine Machbarkeitsstudie der Forschergruppe um Professor Andres M. Lozano, Toronto, untersuchte jetzt, inwiefern die äußerliche Anwendung von Ultraschallwellen die Beschwerden der Bewegungsstörung lindern kann.

Methode: Die neuartige Methode erfolgt nichtinvasiv. Die vier eingeschlossenen Patienten, bei denen Pharmaka bislang keine Wirkung gezeigt hatten, lagen während der Prozedur wach in einem Magnetresonanztomographen, der das Zielgebiet des Vim darstellte. Gleichzeitig verband man den Kopf der Probanden mit einer stereotaktischen Apparatur, die von 1.024 Positionen aus Ultraschallwellen durch den Schädel sandte, sodass sich im Schnittpunkt dieser Wellen das Gewebe erhitze und inaktiviert wurde. Die Wissenschaftler kontrollierten die Temperatur mit Hilfe des MRTs und steigerten diese von anfänglich 44°C auf bis zu 63°C. Dabei testeten sie die Patienten wiederholt auf Wirkung und Nebenwirkung der Anwendung. Die Patienten erhielten unmittelbar hintereinander zwischen zwölf und 29 Beschallungszyklen, bis das Zittern in dem betroffenen Arm fast vollständig verschwunden war.

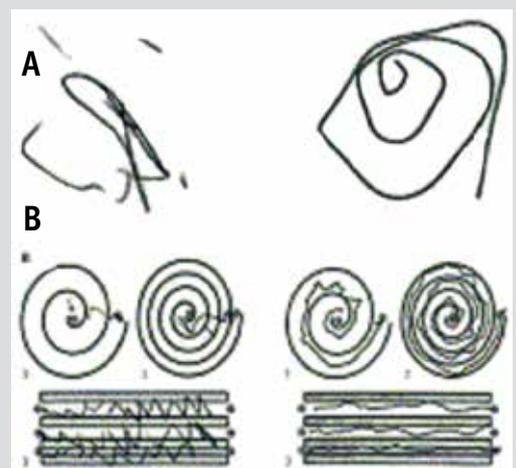
Ergebnisse: Die Patienten zeigten Lozano zufolge eine unmittelbare und anhaltende Verbesserung beim Zittern der dominanten Hand, was sich u. a. durch den Vergleich von vor und nach der Behandlung angefertigten Zeichnungen einer Spirale belegen ließ (s. Abb.). Nach einem Monat hatte sich das Zittern im behandelten Arm um durchschnittlich 89,4 Prozent verringert, nach drei Monaten immer noch um 81,3 Prozent. Auch die Grob- und Feinmotorik der Patienten verbesserte sich: Auf der Skala CRST, Teil B, gingen die Behinderungen nach einem Monat um 45 Prozent, nach drei Monaten um ca. 40 Prozent zurück.

Sogar bereits verlorene Fähigkeiten wie das Schreiben des eigenen Namens oder das Trinken ohne Strohhalm erlangten die Studienteilnehmer nach der Behandlung wieder. Dennoch erwies sich auch das neue Verfahren der MRT-geleiteten Ultraschall-Thalamotomie nicht als frei von Nebenwirkungen: Einer der Studienteilnehmer berichtete über Missempfindungen in Daumen und Zeigefinger, die auch nach drei Monaten nicht verschwanden, ein anderer erlitt während der fast sechsstündigen Prozedur eine tiefe Venenthrombose, die über drei Monate behandlungsbedürftig blieb.

Diskussion: Ähnliche Erfolge ließen sich bislang nur mit der Tiefen Hirnstimulation oder der invasiven Thermoakoagulation erzielen. Allerdings lassen sich mögliche Nebenwirkungen wie lokale Blutungen oder sich ausdehnende Läsionen nach nur vier Patienten noch nicht einschätzen. Die neue Methode hat zudem den Nachteil, dass eine Inaktivierung des Gewebes, wie sie bei der Tiefen Hirnstimulation möglich ist, hier irreversibel erfolgt, und die Zielgenauigkeit des Verfahrens noch unbekannt ist. Die weitere Entwicklung des Therapieprinzips lohnt jedoch, aufmerksam verfolgt zu werden.

Lipsman N et al. MR-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. a proof-of-concept study. *Lancet Neurol* 2013 May; 12 (5) 462-468.

Abb.: Zeichnungen eines Patienten (Linkshänder) vor und nach der rechtsseitigen MRT-geleiteten Ultraschall-Thalamotomie. A: freihändige Zeichnung einer Spirale durch den Patienten unmittelbar vor (links) und direkt nach (rechts) der Thalamotomie. Der Vergleich der Zeichnungen zeigt die Entwicklung von den anfänglichen Schwierigkeiten, den Stift auf dem Papier zu kontrollieren, hin zu einer verbesserten Zeichnungsfähigkeit. B: Teil der klinischen Rating-Skala für Tremor (CRST) war es auch, verschiedene Linien zu vervollständigen. Links abgebildet sind die Zeichnungen zu Beginn, rechts die drei Monate nach der Behandlung.



Multiple Sklerose

Daclizumab HYP reduziert Schubwahrscheinlichkeit um die Hälfte

Hintergrund: Daclizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der die Interleukin-2-Signalübertragung verändert, indem er die α -Subeinheit (CD25) des Interleukin-2-Rezeptors blockiert. Die Multicenter-Studie SELECT unter Leitung von Prof. Ralf Gold, Bochum, untersuchte nun, inwieweit sich Daclizumab HYP (high-yield process) bei Patienten mit einer schubförmig remittierenden MS auf das Auftreten und die Häufigkeit erneuter Erkrankungsperioden auswirkt.

Methode: An der randomisierten doppelblinden placebo-kontrollierten Untersuchung nahmen insgesamt 621 Patienten mit schubförmig remittierender MS im Alter zwischen 18 und 55 Jahren in neun verschiedenen Ländern teil. Je nach Studiengruppe erhielten die Probanden ein Scheinmedikament, 150 mg oder 300 mg Daclizumab HYP alle vier Wochen als subkutane Injektion über den Zeitraum von einem Jahr. Um den Erfolg des Medikaments zu messen, verglichen Gold und sein Team zunächst, wie häufig Patienten während der Behandlung einen neuen Schub erlitten.

Ergebnisse: Im Vergleich zu Patienten, die nur ein Scheinmedikament erhalten hatten, verringerte sich die Schubrate unter der Behandlung mit 150 mg des Antikörpers um 54 Prozent, unter 300 mg um die Hälfte. Die SELECT-Studie zeigte zudem, dass unter Daclizumab HYP deutlich mehr Patienten eine erneute Episode ihrer MS erspart blieb: Während 64 Prozent der Placebo-Patienten schubfrei blieben, waren es unter dem monoklonalen Antikörper etwa 80 Prozent. Die Nebenwirkungsrate fiel zudem vergleichbar aus.

Diskussion: Die zulassungsrelevante Untersuchung zeigt zum ersten Mal die Wirksamkeit und Verträglichkeit des monoklonalen Antikörpers in der Einzeltherapie. Auf dem Weg zu einer Zulassung der Substanz ist eine weitere Studie notwendig, die derzeit unter der Bezeichnung DECIDE Daclizumab HYP mit dem Basistherapeutikum Interferon-Beta vergleicht.

Gold R et al. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet, Early Online Publication, 4 April 2013; doi:10.1016/S0140-6736(12)62190-4.

Morbus Parkinson

Frühe tiefe Hirnstimulation ermöglicht zweiten »Honeymoon«

Hintergrund: Die tiefe Hirnstimulation (THS) des Nucleus subthalamicus kann bei Patienten mit fortgeschrittenem Morbus Parkinson und schweren Levodopa-induzierten motorischen Komplikationen die Bewegungsstörungen verringern und die Lebensqualität verbessern. Eine deutsch-französische Studiengruppe um Leiter Prof. Günther Deuschl, Kiel, untersuchte kürzlich, ob der Einsatz der Neurostimulation auch in einem früheren Stadium der Erkrankung positive Effekte zeigt.

Methode: Die zweijährige EARLYSTIM-Studie schloss insgesamt 251 Patienten mit Parkinson-Erkrankung und frühen motorischen Komplikationen ein (mittleres Alter 52 Jahre, durchschnittlich seit 7,5 Jahren erkrankt). Diese wurden randomisiert auf zwei Studienarme verteilt: Eine Gruppe erhielt Neurostimulation in Kombination mit Pharmakotherapie, die andere wurde allein medikamentös behandelt. Als primären Endpunkt definierten die Autoren der EARLYSTIM-Gruppe die Lebensqualität der Teilnehmer, die sie mit Hilfe des Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) erfassten. Zu den wichtigsten sekundären Studienendpunkten zählten Parkinson-assoziierte Bewegungseinschränkungen, die Alltagstauglichkeit, Levodopa-induzierte motorische Komplikationen (erfasst mittels Unified Parkinson's Disease Rating Scale Teil III, II und IV) sowie die Zeit mit guter Beweglichkeit und ohne Dyskinesien.

Ergebnisse: Während Patienten, die nur medikamentös behandelt wurden, keine Verbesserung ihrer krankheitsbezogenen Lebensqualität zeigten, steigerten Studienteilnehmer unter der Kombination von Neurostimulation und Medikation ihre Befindlichkeit um durchschnittlich 7,8 Punkte. Noch deutlichere Effekte zeigten sich hinsichtlich der motorischen Fähigkeiten: Patienten der Stimulationsgruppe erwiesen sich hinsichtlich ihrer Beweglichkeit ($P < 0,001$), der Alltagsfähigkeiten ($P < 0,001$), Levodopa-induzierten motorischen Komplikationen ($P < 0,001$) und der Zeit mit guter Beweglichkeit und ohne Dyskinesien ($P = 0,01$) der rein medikamentös behandelten Gruppe als überlegen. Schwerwiegende unerwünschte Effekte traten bei rund 55 Prozent der Patienten in der Stimulationsgruppe und bei etwa 44 Prozent der rein medikamentös behandelten Teilnehmer auf.

Diskussion: Die tiefe Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus erwies sich im Rahmen der EARLYSTIM-Studie gegenüber einer rein medikamentösen Therapie bei Parkinson-Patienten mit frühen motorischen Fluktuationen als überlegen. Auch wenn ein Aufhalten der neurodegenerativen Erkrankung nach wie vor nicht möglich ist, sprechen die bessere Beweglichkeit und die insgesamt verzögerte Progression für einen krankheitsmodifizierenden Effekt des Verfahrens. Ein laufendes 8-Jahres-Follow-up der Studie soll künftig weitere Aufschlüsse zu diesem Aspekt liefern.

Schuepbach WMM et al. Neurostimulation for Parkinson's Disease with Early Motor Complications. N Engl J Med 2013; 368: 610-622.

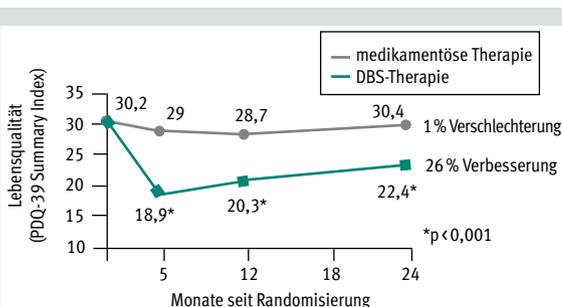


Abb.: Werte für die Lebensqualität unter THS-Therapie vs. medikamentöser Therapie – PDQ-39 Summary Index, Studienbeginn bis Monat 24 (niedrigere Werte stehen für Verbesserung)