

Als Vorabdruck in ResearchGate DOI: 10.13140/RG.2.2.17406.72009

Transkranielle Pulsstimulation (TPS) mit fokussierten extrakorporalen Stoßwellen. Eine neue vielversprechende nicht-invasive symptomatische Behandlung der Parkinson-Krankheit. Kasuistik und Machbarkeitsstudie.

Lohse-Busch, Henning, Rheintalklinik, D-79189 Bad Krozingen

Abstrakt

Fokussierte extrakorporale Stoßwellen niedriger Energie werden seit 1990 zur Behandlung von neurologischen Erkrankungen eingesetzt, beginnend mit verschiedenen Formen der Spastik. Später folgte die Behandlung von Rückenmarksverletzungen und reaktionslosem Wachzustand und schließlich der Alzheimer-Krankheit. Parallel dazu wurde ein Patient mit Parkinson-Krankheit behandelt und über 8 Jahre beobachtet und 3 Patienten wurden über 40 Monate beobachtet. Alle Patienten erhielten zunächst während zwei Wochen 6 Sitzungen TPS mit je 6000 fokussierten Stoßwellen auf die interessierenden Hirnregionen mit einer Energieflussdichte von 0,20 mJ/mm² (Duolith, später Neurolith Storz Medical AG). Danach erhielten alle Patienten in den folgenden Jahren eine monatliche Erhaltungstherapie mit einer TPS-Sitzung. Darüber hinaus wurde alle zwölf Monate eine Auffrischungsimpfung von 6 Sitzungen mit TPS während 2 Wochen angewendet.

Nach der anfänglichen Behandlungsblockade verbesserten sich die Krankheitssymptome bei allen Patienten um über 50 % (Unified Parkinson Rating Scale). Die symptomatischen Verbesserungen blieben stabil bei diesem Protokoll bisher bei einem Patienten während der Nachbeobachtungszeit für 8 Jahre und bei den 3 anderen Patienten für über 40 Jahre.

Schlüsselwörter: Gehirn, extrakorporale Stoßwellen, transkranielle Pulsstimulation, Parkinson

Einführung

Stoßwellen werden seit über 40 Jahren in der Medizin eingesetzt. Inzwischen haben sich Stoßwellen niedriger Intensität für die Behandlung einer zunehmenden Zahl von Indikationen bewährt, z. B. bei Sehnen- und Muskelschmerzen, Pseudarthrosen, Herzinsuffizienz, erektiler Dysfunktion, chronischen Wunden und anderen Indikationen von der Ästhetik bis zur neurologischen Rehabilitation.

Die Behandlung neurologischer Indikationen mit fokussierten niederenergetischen extrakorporalen Stoßwellen (ESWT) begann sehr früh in den 1990er Jahren mit der Behandlung der Spastik bei Kindern mit Zerebralparese [1]. 2005 wurden die ersten Behandlungen von Rückenmarksverletzungen [2,3] und des Gehirns von Patienten mit nicht reagierender Wachheit [4] 2005 in die Praxis umgesetzt.

Das Arbeitsprinzip der ESWT ist die mechanische Stimulation biologischer Prozesse, die als „Mechanotransduktion“ bezeichnet werden und zu folgenden Effekten führen:

- Freisetzung von Stickoxid (eNO)[5]
- Erhöhte Zellwanddurchlässigkeit, Öffnung der Blut-Hirn-Schranke [6]
- Erhöhter Zellstoffwechsel [7]
- Freisetzung von Wachstumsfaktoren wie VEGF, BMP, TGF- β , GABA, GDNF und BDNF, was zu Angiogenese [22] und Neurogenese [5, 7] führt

- Nervenregeneration bei der Ratte [7,8]
- Entzündungshemmende Wirkung [5]
- Vasodilatation [5]
- Stimulation von Stammzellen (Proliferation, Migration und Differenzierung) [9,10]

Trotz der Vielfalt der verschiedenen systemischen Einflüsse ist es erstaunlich, dass bisher keine unerwünschten Wirkungen bekannt geworden sind.

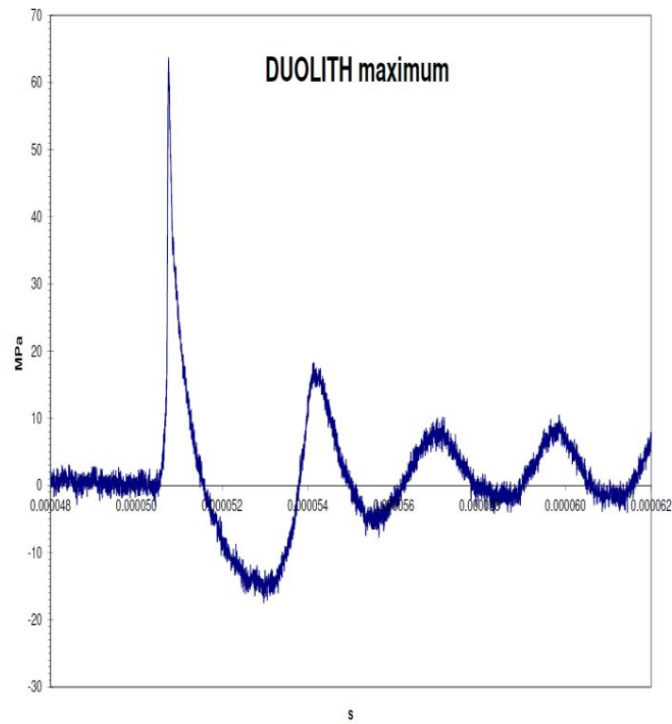
Die Parkinson-Krankheit ist nach der Alzheimer-Krankheit die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung. Typische Symptome sind Zittern, Muskelsteifheit, Verlangsamung der Bewegungen und Schwierigkeiten beim Gehen. Die Symptome der Krankheit sind das Ergebnis eines Dopaminmangels aufgrund des Zelltods hauptsächlich in der Substantia Nigra, der Hauptquelle von Dopamin.

Nach 2005 waren experimentelle transkranielle extrakorporale Stoßwellentherapien von Patienten mit minimalem Bewusstsein (17) sehr erfolgreich. Die experimentelle transkranielle extrakorporale Stoßwellentherapie wird heute als „Transkranielle Pulsstimulation“ (TPS) bezeichnet.

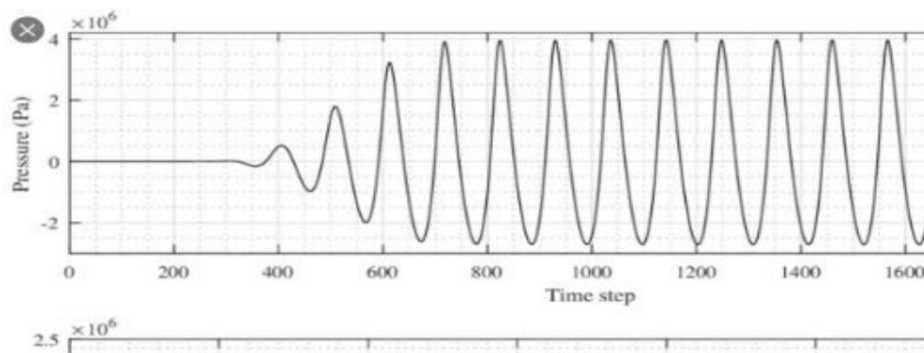
Basierend auf den vielversprechenden Ergebnissen der Patienten mit minimalem Bewusstsein wurden die Studien ausgeweitet, um auch Patienten mit Alzheimer und Parkinson zu behandeln. Am Anfang, die Patienten wurden mit unterschiedlichen Behandlungsrhythmen und unterschiedlicher Dosierung von Stoßwellen behandelt, um ein durchführbares Behandlungsprotokoll zu finden. Im Jahr 2011 wurde dieses Behandlungsprotokoll mit ermutigenden Ergebnissen sowohl für die Alzheimer- als auch für die Parkinson-Krankheit festgelegt. Dann folgte die offizielle Studie mit dem TPS der Alzheimer-Krankheit [11].

Methode und Material

Das TPS nutzt fokussierte Stoßwellenimpulse zur Stimulation des Hirngewebes. Fokussierte Stoßwellen unterscheiden sich von fokussierten Ultraschallsignalen (**Abb. 1**). Ultraschall ist eine kontinuierliche Folge von Impulsen mit einer hohen Frequenz von typischerweise 1-5 MHz. Hochintensiver fokussierter Ultraschall kann das Gewebe erwärmen. Schockwellen hingegen sind sehr kurze, etwa 1 μ s lange Pulse mit einer sehr steilen Anstiegsflanke (im Bereich von 10 ns) und einer hohen Amplitude von bis zu 150 MPa. Trotz der hohen Druckamplitude beträgt die mittlere Leistungsdichte nur 0,1 W/cm² aufgrund der relativ niedrigen Pulswiederholrate von 5-10 Hz. Somit gibt es keinen Erwärmungseffekt und es entstehen keine Mikroläsionen.



ein



B

Abb. 1: Stoßwellenimpuls (a) und Ultraschallsignal (b)

Sicherheitsbewertung

Für die intrakranielle Anwendung der Stoßwellen wurde die Dämpfung der Stoßwellen aufgrund der Ausbreitung durch den Schädel in einem Leichenversuch mit und ohne Hirngewebe untersucht. Die Stoßwellendruckamplitude wird auf 35 % (a) und die Energieflussdichte auf 15 % (b) reduziert. (Abb.2).

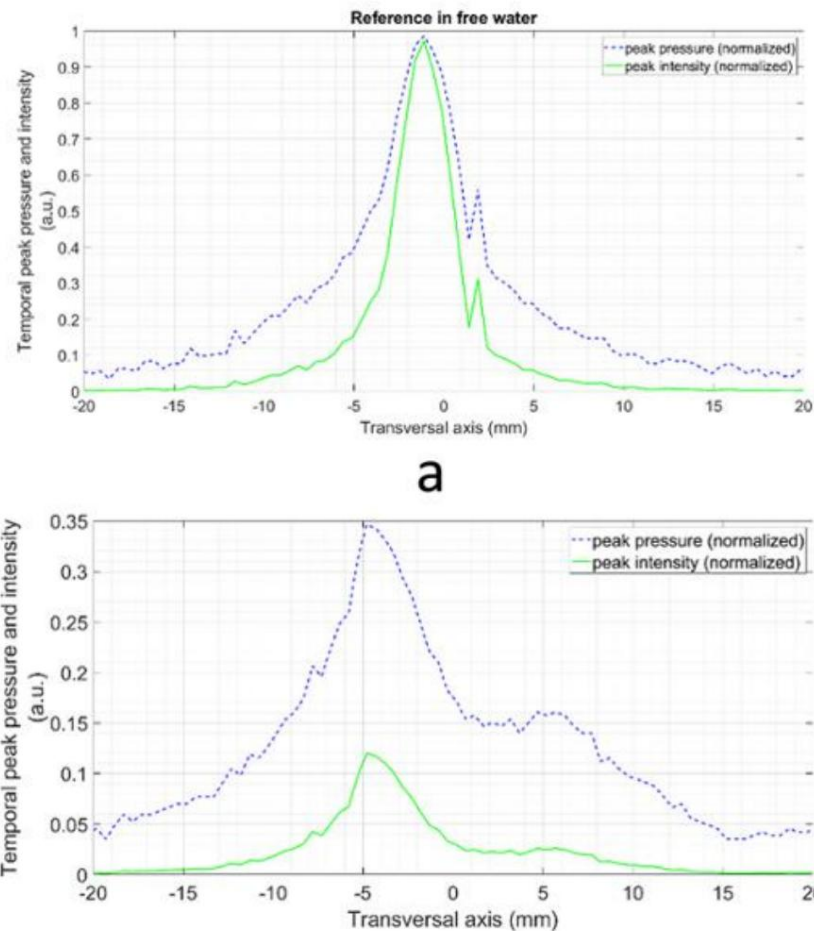


Abb. 2: Stoßwellenimpulsdämpfung durch menschlichen Schädel. Die Druckamplitude wird auf 35 % reduziert (a), die Energieflussdichte wird auf 15 % reduziert (b).

Behandlungsablauf

Vier Patienten mit Parkinson-Krankheit wurden in einer experimentellen Langzeit-Machbarkeitsstudie mit TPS behandelt. Die Behandlung wurde mit dem Gerät Duolith und später Neurolith (Storz Medical AG) durchgeführt und bestand aus **sechs Sitzungen über zwei Wochen**. Während jeder Sitzung wurden 6000 Pulse mit einer Energieflussdichte von 0,20 mJ/mm² bei 5 Hz homogen über das behandlungsrelevante Hirnareal appliziert, dh Frontobasalregion, Kleinhirn und Hirnstamm, insbesondere Nucleus Niger, Pallidum, Striatum und Hippocampus.

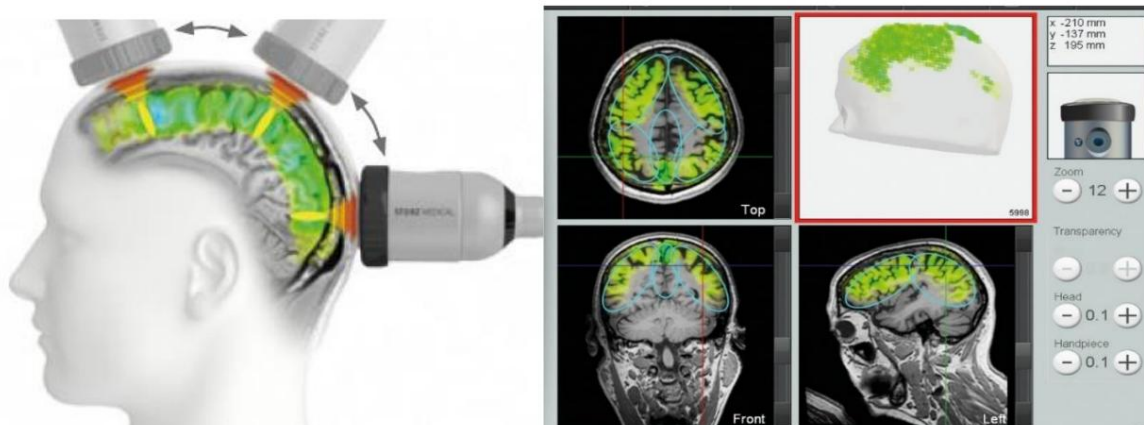


Abb. 3: Aufbau der TPS-Behandlung mit dem BodyTrack-System (Neurolith, Storz Medical). zur Navigation und Dokumentation der TPS-Behandlung. Persönliche MRT/CT-Daten werden zur Visualisierung der an die behandelten Hirnareale abgegebenen Stoßwellenenergie verwendet. Die Overlay-Farbe (gelb grün-blau) zeigt in Echtzeit die Verteilung der abgegebenen Energie. Das Behandlungshandstück wird gleichmäßig über die behandelten Hirnareale bewegt. Dennoch wird durch das glockenförmige Energieprofil auch Energie an tiefere Hirnstrukturen abgegeben.

Während der TPS-Sitzung wird das Applikationshandstück sanft über den Kopf **geführt (Abb. 3)** um eine unangemessene Energiekumulation zu vermeiden. Für eine optimale Stoßwellenübertragung durch das Kopfhair muss das Kopplungs-Ultraschallgel großzügig auf die behandelten Bereiche aufgetragen werden. Es ist nicht notwendig, den Kopf des Patienten zu rasieren. Die Schwächung durch das gelierte Haar bleibt höchstens unter 10 %. Die Fokustiefe beträgt etwa 40 mm für die maximale Energieflussdichte. Durch die glockenförmige Abnahme der Stoßwellenintensität gegenüber dem Brennpunkt reicht die therapeutische Tiefe jedoch noch tiefer ins Gehirn hinein.

Nach den 2 Wochen der Erstbehandlung erhielten alle Patienten in den folgenden Jahren eine monatliche Erhaltungsbehandlung mit einer TPS-Sitzung. Außerdem wurde alle zwölf Monate eine Auffrischungsimpfung mit 6 Sitzungen mit TPS verabreicht.

Ergebnisse

Der Patient, der seit 8 Jahren in Behandlung ist, ist derzeit 74 Jahre alt. Sein Verlauf der Parkinson-Krankheit wurde mit dem Parkinson-Krankheits-Fragebogen (PDQ 39) unter Verwendung aller Items bewertet. Die anfänglich erreichte Verbesserung von etwa 60 % wurde durch regelmäßige Wiederholungsbehandlungen und jährliche Auffrischungen über 8 Jahre relativ konstant gehalten (**Abb. 4**). Die Medikamenteneinnahme konnte nach 2 Jahren reduziert werden. In den Folgejahren war keine Dosiserhöhung erforderlich.

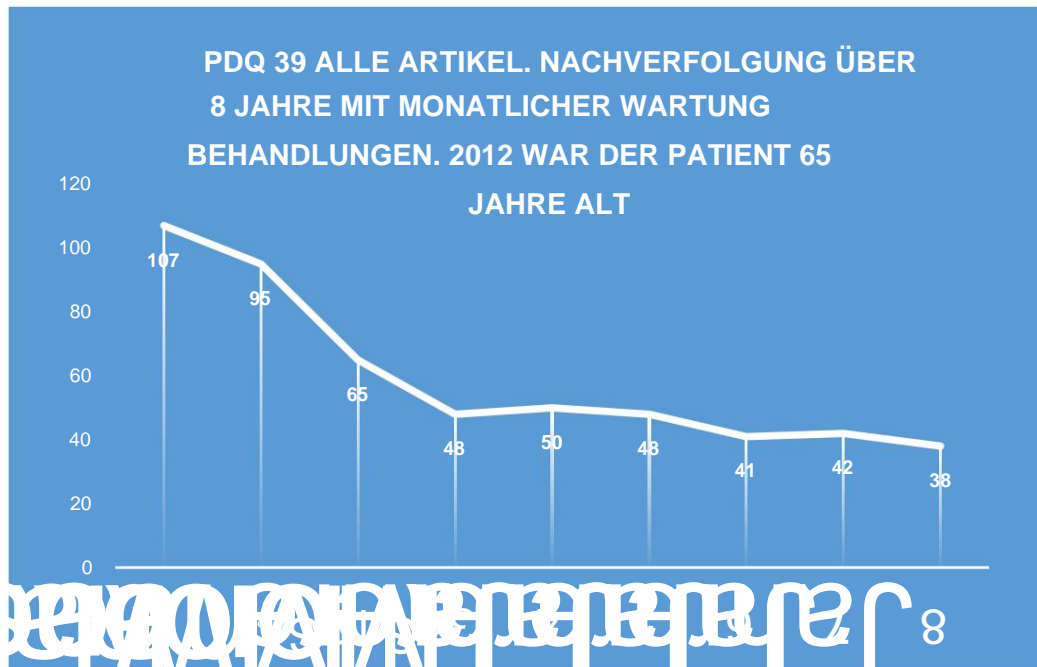


Abb.4: Patient, der 8 Jahre lang mit TPS behandelt wurde. Der Verlauf der Parkinson-Krankheit wurde mit dem Parkinson-Krankheits-Fragebogen (PDQ 39), alle Punkte, bewertet. Die anfänglich erzielte Verbesserung von etwa 60 % wurde durch die regelmäßigen Wiederholungsbehandlungen aufrechterhalten und blieb über die 8 Jahre symptomatisch relativ stabil.

Die anderen 3 Patienten wurden mit der Unified Parkinson Rating Scale (UPDRS) getestet. Alle 3 Items des UPDRS nahmen innerhalb der Behandlungsdauer und während einer 3-monatigen Nachbeobachtung um mehr als 50 % ab. **(Abb. 5)**

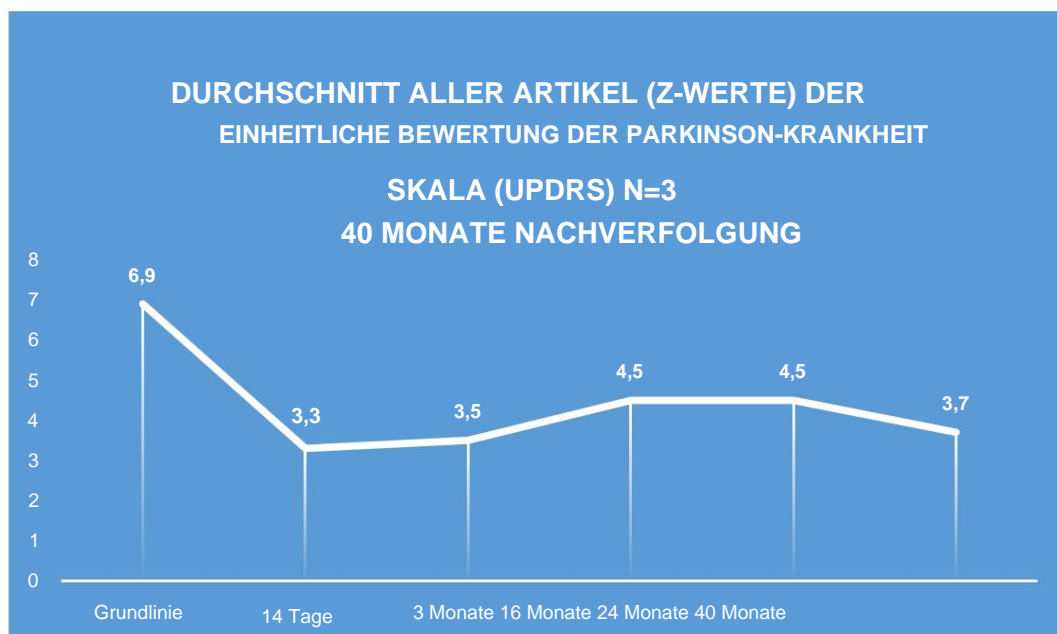


Abb. 5: Drei Patienten wurden über 3 Jahre erfolgreich behandelt. Der Status der Parkinson-Krankheit wurde mit der Unified Parkinson Rating Scale (UPDRS) bewertet. Der motorische Teil, UPDRS, alle 3 Items nahmen im Behandlungszeitraum um mehr als 50 % ab. Die Verbesserung wurde durch regelmäßige Nachbehandlungen aufrechterhalten.

Während dieser Zeit mussten diese Patienten die Dosierung ihrer Medikamente nicht erhöhen. Anschließend wurde die gleichmäßige Verbesserung zwischen etwa 35 % und 45 % mit regelmäßigen Wiederholungsbehandlungen und jährlichen Auffrischungen über einen Zeitraum von mehr als 40 Monaten aufrechterhalten. Die TPS-Behandlung wurde von allen Patienten sehr gut vertragen. Es wurden keine negativen Nebenwirkungen beobachtet.

Diskussion

Die Parkinson-Krankheit ist nicht heilbar, aber die Symptome können gelindert werden. Eine Behandlung mit verschiedenen Arzneimitteln existiert. Nach fortschreitender Krankheitsentwicklung muss die Medikamenteneinnahme erhöht werden. Weitere Optionen sind die tiefe Hirnstimulation (THS) [12] mit chirurgisch platzierten Mikroelektroden (Schrittmacher). Eine andere Möglichkeit ist die Gerinnung der Tremor auslösenden Zellen im Hirnstamm. Beide Methoden sind sehr invasiv.

Heutzutage gibt es auch die nicht-invasive Behandlung durch fokussierten Ultraschall mit MRT-Navigation [13].

Im Vergleich zu diesen teilweise sehr invasiven Behandlungsmethoden ist die TPS eine völlig nicht-invasive und zerstörungsfreie Behandlungsmethode. Es stimuliert mechanisch größere Hirnareale, was zu einem breiten Spektrum biologischer Wirkungen führt (siehe Einleitung). Damit scheint der Krankheitsverlauf teilweise rückgängig gemacht und vorübergehend gestoppt zu werden.

Heute sehen wir eine sehr positive Entwicklung bezüglich der Gehirnbehandlung mit TPS. In den Anfängen der Gehirnbehandlung mit Stoßwellen erforderte eine präzise Behandlung sehr fortgeschrittene topographisch-anatomische Kenntnisse. Für eine solche Behandlung wird heute ein neu entwickeltes Navigationssystem (BodyTrack, Storz Medical AG) verwendet (Abb. 3). Es ist in den erwähnten Stoßwellengenerator Duolith integriert und trägt den Namen Neurolith (Storz Medical AG). Es ist seit 2018 (CE-Kennzeichnung) für die Behandlung des zentralen Nervensystems von Patienten mit Alzheimer-Krankheit zugelassen. Das System kann den Kopf des Patienten und die Bewegung des Handstücks in Echtzeit verfolgen und ein 3D-Überlagerungsbild für die MRT- oder CT-Daten des Patienten erstellen, das den Ort und die Intensität (farbkodiert) der angelegten Stoßwelle (TPS) zeigt und dokumentiert. Mit diesem Gerät können auch Parkinson-Patienten anatomisch präzise behandelt werden.

Die hier vorgestellte Kasuistik beschränkt sich ausschließlich auf TPS als Behandlungsform des zentralen Nervensystems. Um die Wirksamkeit der Behandlung besser einschätzen zu können, wurde die Zahl der Einflussgrößen so gering wie möglich gehalten. Daher wurden nur die Gehirne der Patienten behandelt. Allerdings ist darauf hinzuweisen, dass die Behandlungsergebnisse deutlich besser sind, wenn auch die sehr dicht innervierten Fußsohlen und die interossäre und lumbrikale Muskulatur der Füße mit in die Behandlung einbezogen werden. Erfahrungsgemäß hat sich die Behandlung der Fußsohlen mit ESWT von plantar mit 1500 Impulsen und einer Energieflussdichte zwischen 0,10 bis maximal 0,15 mJ/mm² bewährt. Es gibt den Patienten einen besseren Sohlen-Boden-Kontakt und hilft bemerkenswert gegen die muskuläre Steifheit der unteren Gliedmaßen.

In jedem Fall muss, wie bei jeder medizinischen Behandlung, bei der Wahl der Energieflussdichte die individuelle Schmerzgrenze des Patienten berücksichtigt werden.

Unsere Patienten waren nur leicht bis mittelschwer von der Erkrankung betroffen. Weitere Forschung ist notwendig, um mögliche Wirkungen des TPS bei schwer betroffenen Patienten zu beobachten.

Schlussfolgerungen

Die Behandlung der Parkinson-Krankheit mit TPS ist sicher und wirksam. Dennoch ist eine regelmäßige Erhaltungstherapie notwendig, um die symptomatische Besserung aufrechtzuerhalten nach der ersten Behandlungsserie von zwei Wochen. Dann scheint der Krankheitsverlauf zumindest verlangsamt oder sogar über Jahre stabil zu sein. Das breite Spektrum der durch Stoßwellen stimulierten Wirkungen im Gehirn scheint eine interessante und vielversprechende Erweiterung zu sein traditionelle Behandlung.

Ambulante Behandlung

Signifikante Reduktion der Symptome über Jahre

- Schmerzfrei, keine Nebenwirkungen
- Es ist nicht erforderlich, den Kopf des Patienten zu rasieren
- Sehr gute Verträglichkeit durch die Patienten

Verweise

- [1] Lohse-Busch H, Kraemer M, Reime U. Eine Pilotuntersuchung zu den Auswirkungen extrakorporaler Stoßwellen auf muskuläre Dysfunktionen bei Kindern mit spastischen Bewegungsstörungen. *Schmerzen* 1997; 18: 108-112
- [2] Lohse-Busch H, Fan C Fokussierte extrakorporale Stoßwellen verbessern Paresen in 3 Fällen von Myelomenigozele 2020 *Forschungstor* 2020 DOI: 10.13140/RG.2.2.32004.88966
- [3] Lohse-Busch H, Fan C Fokussierte extrakorporale Stoßwellen verbessern Paresen in 3 Fällen Fokussierte extrakorporale Stoßwellen verbessern die Symptome einer Querschnittslähmung aufgrund einer Rückenmarksverletzung: Ein Bericht über 5 Fälle. Januar 2020. *ResearchGate* DOI: 10.13140/RG.2.2.32063.87205
- [4] Lohse-Busch H, Reime U, Falland R. Symptomatische Behandlung von Nichtansprechen Wachheitssyndrom mit transkranial fokussierten extrakorporalen Stoßwellen. *Neurorehabilitation* 35(2014) 235-244
- [5] Mariotto S. et al. Extarkorporale Stoßwellen: Von der Lithotripsie bis zur entzündungshemmenden Wirkung durch NO-Produktion. *Stickoxid* 2005;15:89-96
- [6] Kung Y, Lan Ch, Ming-Yen Hsiao MY, Sun MK, Hsu YH, Huang APH, Liao WH, Liu HL, Inserra C, Chen WS. Durch fokussierte Stoßwellen induzierte Öffnung und Transfektion der Blut-Hirn-Schranke. *Wissenschaftliche Berichte* 2018;8:2218-229
- [7] Widenfalk J, Lipson A, Jubran M, Hofstetter C, Ebendal T, Cao Y, Olsen L. Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor verbessert das funktionelle Ergebnis und verringert die sekundäre Degeneration bei experimenteller Rückenmarksquetschung. *Neurowissenschaften* 2003;120(4):951-60
- [8] Mense S, Hoheisel U. Stoßwellenbehandlung verbessert die Nervenregeneration bei der Ratte. *Muskel&Nerv* 2013;1-9

- [9] Aicher A., Heeschen Ch., Sasaki KI, MD; Urbich C, Zeiher AM, Dimmeler S. Niedrigenergie-Stoßwelle zur Verbesserung der Rekrutierung von Endothel-Vorläuferzellen. *Verkehr*. 2006;114:2823-2830
- [10] Johannes Holfeld J, Tepeköylü C, Kozaryn R, Urbschat A, Zacharowski K, Grimm M, Patrick Paulus P. Stosswellentherapie stimuliert Endothelzellen differentiell: Auswirkungen auf die Kontrolle der Entzündung über den Toll-Like-Rezeptor 3. *Entzündung* 2013
- [11] Beisteiner R, Matt E, Fan C, Baldysiak H, Schönfeld M, Philippi Novak T, Amini A, Aslan T, Reinecke R, Lehrne J, Weber A, Reime U, Goldenstedt C, Marlinghaus E, Hallett M, Lohse-Busch H. Transkranielle Pulsstimulation mit Ultraschall bei der Alzheimer-Krankheit – eine neue navigierte fokale Gehirntherapie. *Adv Sci (Weinh)* 2019 Dez. 23;7(3):1902583. doi: 10.1002/adv.201902583.
- [12] Dayal V, Limousin P, Foltynie T. Subthalamische Kern-Tiefenhirnstimulation bei der Parkinson-Krankheit: Die Wirkung variierender Stimulationsparameter. *J of Parkinson's Disease* 2017;7:235–245
- [13] Moosa S, Martínez-Fernández R, Elias WJ, del Alamo M, Eisenberg HM, Fishman PS. Die Rolle von hochintensivem fokussiertem Ultraschall als symptomatische Behandlung der Parkinson-Krankheit. *Bewegungsstörungen* 2019; 34(9):1243-51