

Neurol Rehabil 2010; 16 (4): 186–193

Stimulatorprogrammierung als Teil der stationären Rehabilitation von Dystoniepatienten mit Tiefenhirnstimulation

N. Allert¹, S. Kelm^{1,2}, C. Dohle^{1,3}, P. N. Nolte^{1,4}, J. W. Horn^{1,5}, W. Weirich¹, H. Kirsch¹, H. Karbe¹

¹Neurologisches Rehabilitationszentrum Godeshöhe, Bonn, ²RehaNova Köln, ³Median Klinik Berlin-Kladow, ⁴MediClin Reha-Zentrum Reichshof, Reichshof-Eckenhagen, ⁵Rhein-Mosel-Fachklinik Andernach

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Tiefenhirnstimulation stellt eine wirksame Therapieoption für Patienten mit Dystonien dar. Problematisch ist, dass es keine ausreichenden Prädiktoren für das individuelle Wirkungspotential gibt und die Wirkung häufig erst mit Verzögerung eintritt. Eine wachsende Zahl von Dystoniepatienten mit Tiefenhirnstimulation wird stationär rehabilitativ behandelt. Bisher ist unklar, inwiefern Anpassungen der Stimulationsparameter zur Optimierung der Stimulationswirkung während der Rehabilitation sinnvoll sind.

Patienten und Methoden: Wir haben retrospektiv ein Rehabilitationsprogramm untersucht, bei dem wir systematisch die Wirkung der Tiefenhirnstimulation kontrolliert und eine weitere Optimierung angestrebt haben. Analysiert wurden (1) die vorgenommenen Änderungen der Stimulationsparameter, (2) die Verbesserung auf einer 3-stufigen Klinischen Globalen Einschätzungsskala und (3) der Einfluss auf die mit dem Barthel-Index bestimmte Alltagskompetenz.

Ergebnisse: 66 Patienten wurden 34 ± 13 Tage lang stationär rehabilitativ behandelt. Technische Dysfunktionen fanden sich bei zwei (3,0%) Patienten und eine Elektrodenislokation bei einer Patientin (1,5%). An $13,1 \pm 5,0$ Tagen erfolgten teils mehrfache Änderungen der Stimulationsparameter. Bis zur Entlassung wurden die aktiven Stimulationskontakte von 73,5% der Elektroden (87,9% der Patienten) gegenüber der Aufnahmeeinstellung geändert. Dieses führte bei 20 (30,3%) Patienten zu deutlichen, bei 33 (50,0%) Patienten zu leichten bis moderaten und bei 13 (19,7%) Patienten zu keinen oder vernachlässigbaren Verbesserungen. Der Barthel-Index stieg signifikant um $8,3 \pm 11,8$ Punkte.

Schlussfolgerung: Eine systematische Kontrolle und Optimierung der Tiefenhirnstimulation stellt einen wichtigen Bestandteil der Rehabilitationsbehandlung von Dystoniepatienten mit Tiefenhirnstimulation dar.

Schlüsselwörter: Tiefenhirnstimulation, Globus pallidus internus, Nucleus ventralis intermedius, Dystonie, Rehabilitation

Stimulator programming as part of hospital rehabilitation in dystonia patients with deep brain stimulation

N. Allert, S. Kelm, C. Dohle, P. N. Nolte, J. W. Horn, W. Weirich, H. Kirsch, H. Karbe

Abstract

Background: Deep brain stimulation (DBS) has evolved as a therapeutic option for patients with dystonia. Important limitations are the facts that the individual outcome cannot be satisfactorily predicted and that effects often develop with delay. An increasing number of dystonia patients are referred to hospital rehabilitation. Whether adjustments of stimulation parameters during rehabilitation can improve DBS efficacy, has not been investigated.

Methods: We retrospectively analyzed a hospital rehabilitation program with a systematic algorithm to control and improve DBS efficacy. We analyzed (1) changes of stimulation parameters, (2) improvements on a 3-scaled Clinical Global Impression Scale, and (3) changes in the performance of activities of daily living as measured by the Barthel index.

Results: 66 dystonia patients with DBS were hospitalized for 34 ± 13 days. Technical dysfunctions were found in two (3.0%) patients and a dislocation of one electrode in one patient (1.5%). Stimulation parameters were adjusted on 13.1 ± 5.0 days, sometimes with several adjustments on the same day.

Until discharge, active stimulation contacts were changed in 73.5% of the electrodes (87.9% of the patients). This resulted in marked improvements in 20 (30.3%) patients. Mild to moderate improvements were observed in 33 (50.0%) patients and none or negligible improvements in 13 (19.7%) patients. The Barthel index increased significantly by 8.3 ± 11.8 points.

Conclusion: A systematic control and optimization strategy to improve DBS efficacy is an important goal for hospital rehabilitation of dystonia patients with DBS.

Key words: deep brain stimulation, globus pallidus internus, nucleus ventralis intermedius, dystonia, rehabilitation

© Hippocampus Verlag 2010

Einleitung

Dystone Bewegungsstörungen zeichnen sich nicht nur durch eine Vielzahl unterschiedlicher Ätiologien aus, sondern auch durch ein großes Spektrum an Manifestationsformen. Die Therapie dystoner Bewegungsstörungen stellt noch immer eine Herausforderung dar. Botulinumtoxin hat sich in erster Linie zur Behandlung von fokalen und segmentalen Dystonien bewährt. Bei generalisierten Dystonien können Medikamente mit unterschiedlicher pharmakologischer Wirkung versucht werden, zum Beispiel Levodopa, Anticholinergika, GABA_A- und GABA_B-Agonisten oder Neuroleptika mit Antagonistenwirkung an Dopaminrezeptoren. Abgesehen von Sonderformen wie der Dopa-responsiven Dystonie ist die Wirksamkeit jedoch häufig nur eingeschränkt. Wegen der geringen Evidenz sind rehabilitative Therapieprogramme in der Behandlung von Dystonien bislang nur von untergeordneter Rolle [8].

In den letzten Jahren hat sich die Tiefenhirnstimulation (THS) als eine weitere, wirksame Therapieoption sowohl bei generalisierten als auch bei segmentalen Dystonien erwiesen [11, 15, 20, 23, 24]. Primäre Dystonien scheinen dabei besser anzusprechen als sekundäre Dystonien [9]. Ein Hauptproblem für den Einsatz der THS bei Dystonien ist, dass das Ausmaß der Symptomreduktion beim individuellen Patienten nicht vorab bestimmt werden kann. Während etwa bei Morbus Parkinson der Levodopa-Test eine gute Vorhersage der möglichen Symptomverbesserung erlaubt, steht ein solcher individueller Prädiktor bei Dystonien bislang nicht zur Verfügung [10, 19, 21].

Primärer Zielpunkt der THS ist der Globus pallidus internus (GPi). Vor allem bei dystonen Tremores kommt auch der Nucleus ventralis intermedius thalami (Vim) infrage. Die Verbesserung der Dystonie unter der GPi-THS tritt häufig nicht unmittelbar ein, sondern verzögert, mit Besserung über Wochen bis Monate. Es erstaunt daher nicht, dass die Frage optimaler Stimulationsparameter schlechter beantwortet werden kann als bei anderen Applikationen der THS mit kürzeren Wirklatenzen, wie der Parkinson- oder Tremorbehandlung [13, 14, 17, 18, 22]. Diese Unsicherheit führt dazu, dass in verschiedenen THS-Zentren zum Teil sehr unterschiedliche Strategien zur Programmierung verwendet werden. So schwankt die initiale Impulsbreite zwischen Werten von 60 und 450 μ s. Einstellungen, bei denen bereits initial über mehrere Stimulationskontakte

der 4-poligen Stimulationselektroden größere Hirnvolumina stimuliert werden, stehen Einstellungen gegenüber, bei denen mit Einzelkontakten zunächst kleinere Hirnvolumina stimuliert werden. Während sich bei den meisten THS-Anwendungen Frequenzen von mehr als 100 Hz als am effektivsten erwiesen haben, wurde bei einzelnen Dystoniepatienten ein Vorteil deutlich niedrigerer Frequenzen berichtet [5, 6].

Für die Behandlung des individuellen Dystoniepatienten ergibt sich aus den oben genannten Einschränkungen, dass schwer zu beurteilen ist, wann eine Einstellung als optimal angesehen werden kann und wann somit Restsymptome als therapierefraktär akzeptiert werden müssen.

Eine wachsende Zahl von Dystoniepatienten mit Tiefenhirnstimulation wird stationär rehabilitativ behandelt. Da nicht unmittelbar zu bestimmen ist, ob die THS bereits optimal eingestellt ist oder Potential zur Verbesserung besteht, haben wir ein Rehabilitationsprogramm entwickelt, bei dem wir neben der konventionellen rehabilitativen Behandlung eine systematische Austestung und Anpassung der Stimulationsparameter integriert haben. In einem ähnlichen Rehabilitationsprogramm für Parkinsonpatienten mit THS konnten wir bereits zeigen, dass eine systematische Optimierung der THS während der stationären Rehabilitation zur Verbesserung und Stabilisierung der Wirksamkeit sinnvoll war und zu erheblichen Änderungen der Stimulationsparameter führte [1]. In der vorliegenden Arbeit haben wir retrospektiv die während der Rehabilitationsbehandlung von Dystoniepatienten erfolgten Änderungen der Stimulationsparameter, die Beeinflussung dystoner Bewegungen auf einer Klinischen Globalen Einschätzungsskala sowie den Einfluss auf die Alltagskompetenz der Patienten, gemessen am Barthel-Index, analysiert.

Patienten und Methoden

In die Analyse eingeschlossen wurden alle Dystoniepatienten mit Tiefenhirnstimulation, die von Juli 2003 bis Dezember 2008 zur stationären Rehabilitationsbehandlung im Neurologischen Rehabilitationszentrum Godeshöhe aufgenommen wurden. Zunächst wurde eine technische Überprüfung der Stimulatorfunktion durchgeführt. Neben dem Batteriestatus wurden die Impedanzen und der Stromfluss der 4-poligen Stimulationselektroden in monopolarer (Einzelkontakt als Kathode, Impulsgeber als Anode) sowie

bipolarer Schaltung (jeweils ein Kontakt als Kathode, ein anderer Kontakt derselben Elektrode als Anode) überprüft, um mögliche Diskonnektionen oder Kurzschlüsse zu identifizieren. Es folgte eine Überprüfung unmittelbarer Stimulationseffekte durch eine systematische Austestung in monopolarer Schaltung mit Einzelkontakten bei einer Stimulationsfrequenz von 130 Hz und Impulsbreiten von 60 oder 90 μ s. Hierzu wurde die Stimulationsamplitude in Schritten von 0,5 bis 1,0 V bis zum Auftreten von Nebenwirkungen erhöht bzw. bei Beobachtungszeiten von Sekunden bis Minuten bis zum Auftreten signifikanter Änderungen der dystonen Bewegungen. Die Ergebnisse wurden elektronisch ebenso gespeichert wie sämtliche in der Folge vorgenommenen Änderungen der chronischen Stimulationsparameter. Bei unmittelbarer Wirkung auf die Dystonie konnten die identifizierten besten Stimulationskontakte in der Folge zur Optimierung von Stimulationsamplituden und Kontaktkonfigurationen (einzelne oder mehrere aktive Kontakte) herangezogen werden. Bei Ausbleiben unmittelbarer Wirkungen erfolgte ausgehend von der Primäreinstellung eine schrittweise Anpassung der Stimulationsparameter mit Nachbeobachtung über Stunden bis wenige Tage. Um gegenläufige Effekte durch eine gleichzeitige Verän-

derung der Stimulationsparameter an rechts- und linkshemisphärischer Hirnelektrode auszuschließen, wurden die Stimulationsparameter in der Regel nur einer Elektrode geändert. Die Stimulationsamplitude wurde in Intervallen von 0,5 bis 1,0 V bzw. bis zum Auftreten unmittelbarer Nebenwirkungen erhöht. War wegen Nebenwirkungen keine Erhöhung der Stimulationsamplitude möglich, wurde ein Nachbarkontakt mit gleicher Stimulationsamplitude aktiviert. Kam es innerhalb von Stunden bereits zu signifikanten Verschlechterungen, wurde die Einstellung noch am selben Tage korrigiert. Die Veränderungen wurden bei täglichen Visiten durch Ärzte kontrolliert, die in der Programmierung von Neurostimulatoren erfahren sind. Ziel war es, mit den verlängerten Beobachtungszeiten ein Wirksamkeitsprofil der 4 Stimulationskontakte einer Elektrode zu bestimmen, um die vielversprechendsten Kontakte für die langfristige THS zu bestimmen. Der beschriebene Einstellungsalgorithmus ist in Abbildung 1 zusammengefasst. Auf eine systematische Änderung der Frequenzen und Impulsbreiten wurde verzichtet, da wir auch aufgrund langjähriger eigener Erfahrungen bei Dystoniepatienten mit THS differenzierte, günstigere Wirkungen etwa bei kurzen Frequenzen unter 100 Hz nicht beobachten konnten und

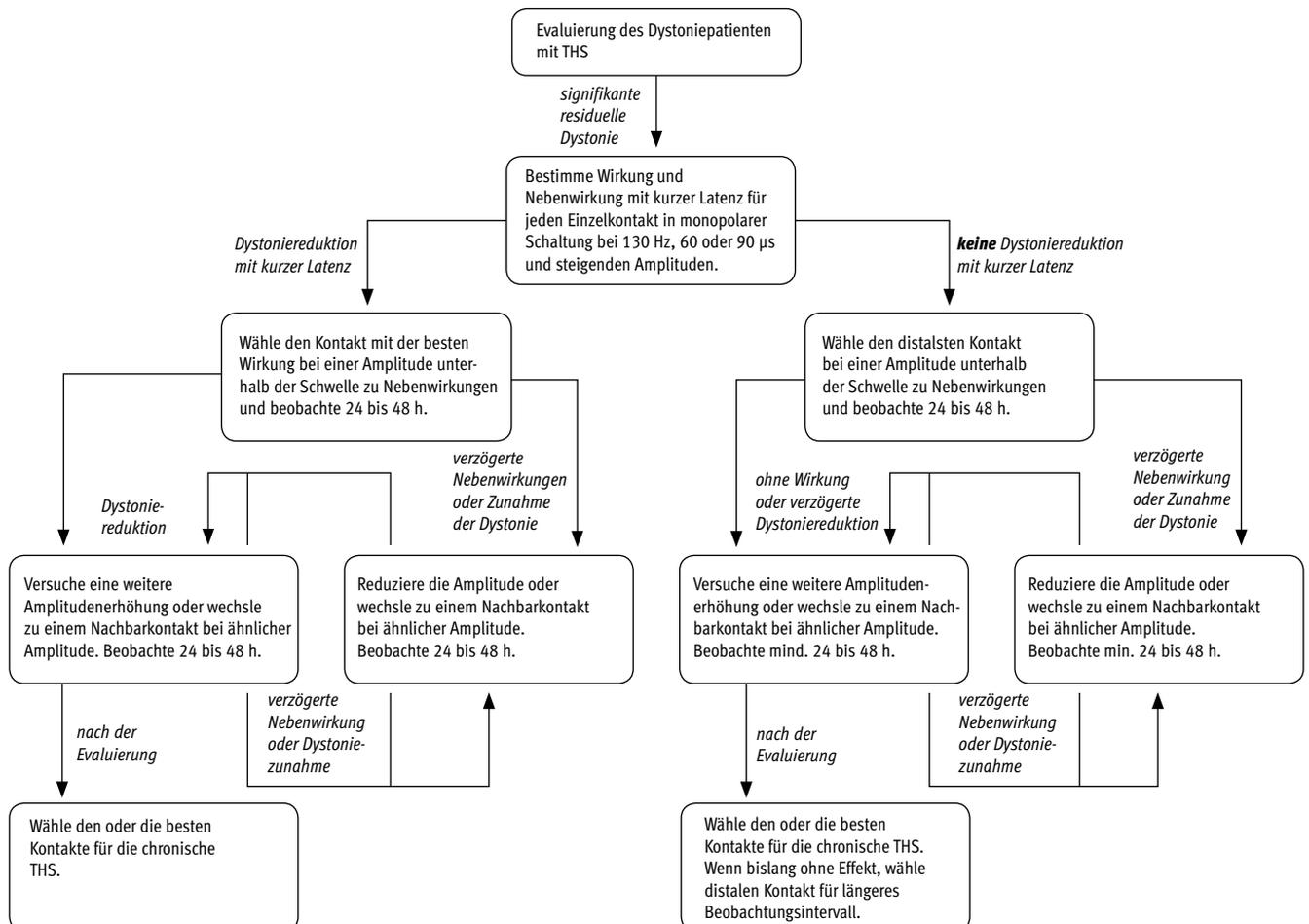


Abb. 1: Algorithmus der Stimulatoranpassung bei Dystoniepatienten mit THS

	primäre generalisierte Dystonie	sekundäre generalisierte Dystonie	zervikale Dystonie	Meige-Syndrom	tardive Dystonie	Gesamt
Anzahl der Patienten (männlich/weiblich)	24 (16/8)	17 (9/8)	15 (10/5)	6 (4/2)	4 (1/3)	66 (40/26)
Alter bei der stereotaktischen OP (Jahre)	41,4 ± 15,0	26,8 ± 8,2	53,4 ± 11,5	63,9 ± 9,9	52,5 ± 15,4	43,1 ± 17,1
Erkrankungsdauer bis zur stereotaktischen OP (Jahre)	15,0 ± 11,9	22,5 ± 11,6	16,1 ± 12,6	14,7 ± 11,3	4,0 ± 2,3	16,5 ± 12,4
Dauer der stationären Rehabilitationsbehandlung (Tage)	32 ± 12	40 ± 15	30 ± 12	41 ± 13	34 ± 7	34 ± 13

Tab. 1: Demographische Daten der Dystoniepatienten mit THS

höhere Impulsbreiten zu einem höheren Energieverbrauch führen. Dieses Vorgehen wird von Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen gestützt, die ebenfalls keine spezifischen Vorteile niedrigerer Frequenzen oder längerer Impulsbreiten bei primärer bzw. zervikaler Dystonie finden konnten [14, 18, 22].

Das Rehabilitationsprogramm, bestehend aus Physiotherapie, Ergotherapie, Sporttherapie, Sprech-/Schlucktherapie, Entspannungstherapien, physikalischer Therapie und psychologischer Therapie, wurde nicht standardisiert durchgeführt, sondern an die sehr heterogenen Bedürfnisse der Patienten angepasst. Therapeuten wurden angehalten, über die ihrerseits beobachteten Veränderungen Rückmeldung zu geben.

Die Verbesserungen der dystonen Bewegungsstörung während der stationären Rehabilitationsbehandlung wurden auf einer Klinischen Globalen Einschätzungsskala mit drei Kategorien bewertet: »deutliche Verbesserung«, »leichte bis mäßige Verbesserung« und »keine bzw. vernachlässigbare Verbesserung«. Fokus dieser Bewertung waren allein die während der Rehabilitation beobachteten Veränderungen. Diese entsprechen nicht der Gesamtwirksamkeit der THS, wie sie in Studien durch einen Vergleich von Langzeitbefunden mit präoperativen Befunden erfasst wurde [11, 15, 23, 24].

Zusätzlich wurden die Fähigkeiten der Patienten bei der Verrichtung von Alltagsaktivitäten von spezialisierten Krankenschwestern bei Aufnahme und Entlassung aus der stationären Rehabilitation mittels des Barthel-Index auf einer Skala von 0 bis 100 Punkten erfasst, wobei 100 Punkte vollständiger Selbstständigkeit bei der Verrichtung von Alltagsaktivitäten entsprechen [16].

Für unsere Analyse wurden die Protokolle der Stimulationsaustestung und die Verlaufsprotokolle über sämtliche Änderungen der chronischen Stimulation sowie die Briefe der zuweisenden Kliniken und die in der Rehabilitationsklinik geführten Patientenakten systematisch ausgewertet.

Datenanalyse

Es wurden Mittelwerte ± Standardabweichungen berechnet. Die Testung der statistischen Signifikanz der Veränderungen von Stimulationsparametern und Barthel-Index erfolgte mittels eines gepaarten Student's t-Test.

Ergebnisse

Patientencharakteristik

Zwischen Juli 2003 und Dezember 2008 wurden 66 Dystoniepatienten mit Tiefenhirnstimulation stationär im Neurologischen Rehabilitationszentrum Godeshöhe behandelt. Die Elektrodenimplantation erfolgte in zehn verschiedenen Neurochirurgischen Kliniken, acht davon universitäre, zwei nicht-universitäre Einrichtungen. 53 Patienten wurden innerhalb von drei Monaten nach der Operation und Ersteinstellung im primären THS-Zentrum überwiesen. Bei 13 Patienten erfolgte die Behandlung nach bereits längerem Zeitintervall unter der chronischen THS. Eine Patientin mit bilateraler Stimulation des Nucleus ventralis intermedius wurde nach batteriebedingtem Wechsel von zwei Einkanalimpulsgebern (Solettra Modell 7426) behandelt, da sich danach eine Symptomverschlechterung und vor allem ein stimulationsabhängiges Stottern entwickelte [2]. Die demographischen Daten sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Neurostimulation

Bei 65 Patienten erfolgte eine bilaterale THS des GPi. Bei einer Patientin mit generalisierter Dystonie und einem signifikanten Tremor erfolgte eine THS des Vim beidseits.

In der technischen Überprüfung fand sich bei zwei Patienten (3,0%) eine Dysfunktion. In beiden Fällen handelte es sich um stabile Kurzschlüsse zwischen zwei Kontakten einer Stimulationselektrode. Im einen Fall erfolgte die chronische Stimulation über einen alternativen Stimulationskontakt, so dass dieser Kurzschluss ohne Bedeutung blieb. Im anderen Fall zeigte sich eine zusätzliche Elektrodendislokation, so dass eine operative Revision erforderlich war. Die Elektrodendislokation zeigte sich auf einem konventionellen Röntgenbild, nachdem in der systematischen Austestung keinerlei zentralnervöse Nebenwirkungen über diese Elektrode ausgelöst werden konnten (siehe Fallbericht weiter unten).

Als einzige weitere Komplikation fand sich in einem Fall ein stärker ausgeprägtes steriles Serom im Bereich des Impulsgebers, das sich nach Nadelaspiration zurückbildete. Bei zwei Patienten erfolgte eine bilaterale THS über zwei implantierte 1-Kanal-Impulsgeber (Solettra Modell 7426). Bei den übrigen 64 Patienten erfolgte die THS über

	primäre generalisierte Dystonie	sekundäre generalisierte Dystonie	zervikale Dystonie	Meige-Syndrom	tardive Dystonie	Gesamt
Stimulationsabhängige Dystoniereduktion mit kurzer Latenz	3/24 (12,5%)	0/17 (0%)	2/15 (13,3%)	1/6 (16,7%)	0/4 (0%)	6/66 (9,1%)
Klinische Globale Einschätzungsskala						
keine oder vernachlässigbare Verbesserung	3 (12,5%)	6 (35,3%)	1 (6,7%)	2 (33,3%)	1 (25,0%)	13/66 (19,7%)
leichte bis mäßige Verbesserung	13 (54,2%)	7 (41,2%)	8 (53,3%)	2 (33,3%)	3 (75,0%)	33/66 (50,0%)
deutliche Verbesserung	8 (33,3%)	4 (23,5%)	6 (40,0%)	2 (33,3%)	0 (0,0%)	20/66 (30,3%)
Barthel-Index						
bei Aufnahme	66,3 ± 21,9	33,2 ± 20,9	81,0 ± 19,3	72,5 ± 17,3	47,5 ± 18,9	60,5 ± 27,2
bei Entlassung	74,6 ± 17,2	41,8 ± 25,8	88,3 ± 16,4	78,3 ± 14,0	62,5 ± 22,8	68,9 ± 26,2
p-Wert	p=0,004	p=0,011	p=0,054	p=0,18	p=0,238	p<0,0001

Tab. 2: Behandlungsergebnisse

einen 2-Kanal-Impulsgeber (Kinetra Modell 7428). In den meisten primären THS-Zentren erfolgte konventionell ein Anschluss der linkshemisphärischen Elektrode an Kanal 1 (Kontakte 0 bis 3) des 2-Kanal-Impulsgebers (Kinetra Modell 7428). Dieses traf bei 55 der 64 Patienten (85,9%) zu, während bei neun Patienten (14,1%) die rechtshemisphärische Elektrode an K1 angeschlossen war.

In der intensiven Austestung der THS-Wirkung zeigten nur 6 der 66 Patienten (9,1%) ein kurzfristiges Ansprechen der Dystonie mit einer Latenz von Sekunden bis Minuten (Tab. 2 und Abb. 3). Bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten (90,9%) konnten abgesehen von Nebenwirkungen keine so kurzfristigen Wirkungen auf die Dystonie beobachtet werden. Erst mit längeren Beobachtungsintervallen von Stunden bis wenigen Tagen zeigte sich auch unter diesen Patienten ein zunehmender Anteil mit signifikantem Ansprechen auf Änderungen der Stimulationsparameter. Ein Zeitintervall von ein bis zwei Tagen erwies sich zumeist als hilfreich, um abschätzen zu können, ob sich eine Einstellung eher vorteilhaft, gleichwertig oder nachteilig auswirkte.

Stimulator eingeschaltet:

Die Hand ist aufgezogen.
Die Hand ist aufgezogen.

Stimulator ausgeschaltet:

Die Hand ist aufgezogen.
Die Hand ist aufgezogen.

Abb. 2: Stimulationsabhängige Mikrographie bei Stimulationsparametern, die zu einer guten Reduktion einer Rumpfdystonie führen (beide gleiche Größenskala)

Unerwünschte Nebenwirkungen der THS traten teils unmittelbar, teils verzögert auf. Zu den unmittelbaren Nebenwirkungen gehörten Phosphene, Dyaesthesia, Dysarthrie und tetanische Muskelkontraktionen. Zu den verzögert beobachteten Nebenwirkungen gehörten insbesondere eine Zunahme der dystonen Bewegungsstörung sowie das Auftreten einer Parkinson-ähnlichen Akinese. Abbildung 2 zeigt eine stimulationsabhängige Mikrographie bei einer Einstellung zur bilateralen GPi-THS, die darüber hinaus zu einer wirksamen Abnahme einer schmerzhaften, dystonen Rumpfreklination führte.

Während der Rehabilitationsbehandlung erfolgten an durchschnittlich 13,1 ± 5,0 Tagen teils mehrmalige Anpassungen der Stimulationsparameter. Verglichen mit der Aufnahmeeinstellung wurden bei Entlassung die aktiven Stimulationskontakte von 97 der 132 Elektroden (73,5%) bzw. von 58 Patienten (87,9%) geändert. Dabei wurden an 58 Elektroden (59,8%) weiter dorsal gelegene Stimulationskontakte als Kathode verwendet und bei 39 Elektroden (40,2%) weiter ventral gelegene. Werden nur diejenigen Patienten mit einer mindestens leichten Besserung der Dystonie betrachtet, so wurden auch bei diesen die aktiven Stimulationskontakte von 76 der 106 Elektroden (71,7%) bzw. 46 der 53 Patienten (86,8%) gewechselt (s. Tab. 3). Während bei Aufnahme 20 Elektroden (15,2%) einen bipolaren Stimulationsmodus aufwiesen, erfolgte die Entlassung durchweg mit monopolarer Stimulationsmodus. Von den vier Stimulationskontakten wurden bei Entlassung als Kathode genutzt: Kontakt 0 oder 4 an 49 Elektroden (37,1%), Kontakt 1 oder 5 an 61 Elektroden (46,2%), Kontakt 2 oder 6 an 37 Elektroden (28,0%) und Kontakt 3 oder 7 an 12 Elektroden (9,1%). Signifikant verändert wurden zudem die Stimulationsamplituden, die von 2,5 ± 1,0 auf 3,3 ± 1,1 V (p < 0,0001) erhöht wurden, und die Impulsbreiten, die von 123,2 ± 91,0 auf 90,0 ± 52,9 (p < 0,0001) reduziert wurden. Die Stimulationsfrequenz änderte sich dagegen nur geringfügig von 132,7 ± 10,8 auf 130,0 ± 0,0 (p = 0,045).

	Elektroden mit geänderten aktiven Stimulationskontakten	Patienten mit geänderten aktiven Stimulationskontakten
keine oder vernachlässigbare Verbesserung	21/26 (80,8%)	12/13 (92,3%)
leichte bis mäßige Verbesserung	47/66 (71,2%)	30/33 (90,9%)
deutliche Verbesserung	29/40 (72,5%)	16/20 (80,0%)
gesamt	97/132 (73,5%)	58/66 (87,9%)

Tab. 3: Abhängigkeit von Behandlungsergebnis und Wechsel der aktiven Stimulationskontakte

Einzelfallbeschreibung

Da individuelle Prädiktoren zum Ausmaß der erreichbaren Symptomreduktion fehlen, kann es im Verlauf schwierig sein zu entscheiden, ab wann das THS-Potential ausgeschöpft ist und somit Restsymptome akzeptiert werden müssen. Dieses Problem wird an dem folgenden Fallbeispiel deutlich, das eine der Patientinnen unserer Analyse betrifft. Bei dieser Patientin erfolgte im Alter von 41 Jahren eine Elektrodenimplantation in den GPi beidseits zur Behandlung einer medikamentös und mit Botulinumtoxin unbefriedigend kontrollierten zervikalen Dystonie. Unmittelbar nach der Operation kam es als Folge der Mikroläsion nach Elektrodenimplantation zu einer deutlichen Symptomreduktion. Im Laufe der folgenden sechs Wochen kehrte die dystone Symptomatik trotz wiederholter Anpassungen der THS im Primärzentrum zurück. Auch nach Entlassung und unter der chronischen Stimulation gelang es trotz mehrfacher Einstellungsversuche in den folgenden 12 Monaten nicht, den Zustand nachhaltig zu verbessern. Wegen einer zunehmenden depressiven Entwicklung wurde eine psychologische Mitbetreuung empfohlen. Bei Aufnahme zur stationären Rehabilitationsbehandlung 12 Monate nach der OP fand sich einerseits ein Kurzschluss von 2 Kontakten der rechtshemisphärischen GPi-Elektrode. Wichtiger aber war, dass bis zur maximalen Ladungsdichte keine zentralen Stimulationseffekte hervorgerufen werden konnten. Eine konventionelle Röntgen-Aufnahme des Schädels bestätigte den Verdacht auf eine Dislokation der Elektrode um mehr als 2 cm nach dorsal. Es erfolgte die Verlegung ins primäre THS-Zentrum zur Elektrodenrevision. Nach dieser Revision zeigte sich eine hervorragende Symptomreduktion mit raschem Ansprechen der Dystonie innerhalb von Sekunden (Abb. 3). Die dann bereits gut wirksame Einstellung des Primärzentrums wurde während der Rehabilitation insofern geändert, als die Frequenz von 140 Hz auf 130 Hz reduziert wurde und an der linken GPi-Elektrode von 2,5 V und 450 µs auf 4,5 V und 90 µs sowie an der rechten GPi-Elektrode von 2,5 V und 450 µs auf 4,2 V und 90 µs umgestellt wurde. Hierdurch verringerte sich bei gleicher Wirksamkeit der Energieverbrauch deutlich, so dass mit einer längeren Lebensdauer der Batterie zu rechnen war. Die Stimulationskontakte (beidseits die beiden distalen Kontakte als Katho-



Abb. 3: Patientin mit zervikaler Dystonie und GPi-THS. Oben: Stimulation EIN. Unten: 15 Sekunden nach Ausschalten der THS.

de) blieben unverändert. In diesem Fall wurde das schlechte Ansprechen der Dystonie auf die THS fälschlich missdeutet als ein individuell vermindertes Wirksamkeitspotential. Erst der Nachweis der Dislokation und die nachfolgende operative Revision führte zur erheblichen und anhaltenden Befundbesserung.

Behandlungsergebnisse

Auf der Klinischen Globalen Einschätzungsskala führte die Rehabilitationsbehandlung und Stimulatoranpassung bei fast einem Drittel der Patienten zu deutlichen Verbesserungen der Dystonie, bei der Hälfte der Patienten fanden sich leichte bis mäßige Verbesserungen und bei einem Fünftel der Patienten zeigten sich keine oder nur vernachlässigbare Veränderungen (Tab. 2). Insgesamt konnten bei Patienten mit generalisierter Dystonie oder zervikaler Dystonie häufiger Verbesserungen erzielt werden als bei Patienten mit sekundärer Dystonie oder Meige-Syndrom, bei denen ein Drittel der Patienten keine relevanten Verbesserungen während der Rehabilitation erkennen ließen. Die Alltagskompetenz gemessen am Barthel-Index verschlechterte sich bei keinem Patienten, blieb bei 36 Patienten unverändert und besserte sich bei 30 Patienten. Insgesamt

kam es zu einem Anstieg um $8,3 \pm 11,8$ Punkte (95% Konfidenz-Intervall 5,4 bis 11,3 Punkte, $p < 0,0001$). In Abhängigkeit von der Dystonieform erreichte der Anstieg im Barthel-Index nur in der Gruppe der generalisierten Dystonien Signifikanzniveau.

Diskussion

Wir haben retrospektiv ein stationäres Rehabilitationsprogramm für Dystoniepatienten mit THS analysiert, dessen Besonderheit eine intensive Austestung und Anpassung der Stimulationsparameter mit dem Ziel einer optimierten THS-Wirkung war. Das wichtigste Ergebnis dieser Untersuchung ist, dass die systematische THS-Programmierung während einer 4- bis 5-wöchigen Rehabilitationsbehandlung bei ca. 80% der Patienten zu einer zumindest leichten Besserung der Dystonie führte. Dieses war besonders in der Gruppe der generalisierten Dystonien auch mit einer signifikanten Verbesserung der Alltagskompetenz verbunden. Besonders hervorzuheben ist der große Anteil von 73,5% der Elektroden bzw. 87,9% der Patienten, bei denen die aktiven Stimulationskontakte geändert wurden. Das bedeutet, dass bei vielen Patienten nach der Einstellung im primären THS-Zentrum das Potential der THS noch nicht ausgeschöpft war und weiter verbessert werden konnte.

Insbesondere der Wechsel des aktiven Stimulationskontaktes stellt eine relevante Änderung der THS-Einstellung dar. Es ist von anderen THS-Applikationen bekannt, dass die Bestimmung des oder der bestwirksamen Kontakte entscheidend für den Therapieerfolg ist, da die Stimulation über Nachbarkontakte zu einer deutlich verminderten Wirkung führen kann. Abhängig von der verwendeten Stimulationselektrode besteht ein Abstand zwischen den Kontakten von 0,5 mm (Modell 3389) oder 1,5 mm (Modell 3387), so dass topographisch unterschiedliche Hirnvolumina stimuliert werden. Differenzierte THS-Effekte innerhalb des GPi sind besonders von der GPi-THS bei Morbus Parkinson bekannt. Hier kann die Stimulation eng benachbarter Kernareale sogar zu gegensätzlichen Wirkungen führen. So können bei Stimulation eines ventralen GPi-Anteils Dopa-induzierte Dyskinesien reduziert, aber die Akinese im Off verstärkt werden, während umgekehrt die Stimulation eines weiter dorsalen GPi-Anteils die Akinese verbessert, aber Dyskinesien auslösen kann [9]. Solche differenzierten Stimulationseffekte müssen auch bei Dystonien berücksichtigt werden, und in der Tat können eine stimulationsabhängige Akinese (Abb. 2 und [7]) sowie eine Zunahme dystoner Bewegungen beobachtet werden. Der Bestimmung des optimalen Stimulationsortes kommt somit nicht nur durch eine optimale stereotaktische Elektrodenpositionierung eine große Bedeutung zu, sondern auch durch die Wahl der optimalen Stimulationskontakte.

Bei dem Einstellungsalgorithmus der GPi-THS bei Dystonien ist jedoch zu beachten, dass Änderungen der Stimulationsparameter zumeist erst mit längeren Latenzen zu klinischen Veränderungen führen. In unserer Untersuchung traten bei weniger als 10% der Patienten kurzfristige Wir-

kungen auf. Auch Nebenwirkungen wie eine Akinese bzw. eine Verstärkung von dystonen Überbewegungen traten häufig erst verzögert auf. Das bedeutet, dass eine systematische Austestung von Stimulationsparametern erheblich zeitintensiver ist als bei anderen THS-Anwendungen mit kurzen Wirklatenzen. So setzt etwa die antidyskinetische Wirkung der GPi-THS bei Parkinsonpatienten innerhalb von Sekunden bis Minuten ein [3, 9]. Auch das übrige Nebenwirkungsspektrum der THS im GPi ist weniger hilfreich zur Bestimmung des optimalen Stimulationsortes als bei anderen THS-Applikationen wie der THS des Nucleus subthalamicus (STN) bei Morbus Parkinson. Lediglich das Auslösen von Phosphenen gibt wegen der gewünschten Nähe zum Tractus opticus einen spezifischen Hinweis. Insgesamt ist somit der Einstellungsalgorithmus der GPi-THS bei Dystonien schlechter definiert als etwa der Einstellungsalgorithmus der STN-THS bei Morbus Parkinson [1].

Ein weiteres Problem der THS bei Dystonien ist das Fehlen von individuellen Prädiktoren für das Ausmaß der zu erreichenden Symptomreduktion. Im Einstellungsprozess der THS gilt es daher zu entscheiden, ab wann eine Einstellung als optimal angesehen werden kann und somit die dann bestehenden Restsymptome als therapierefraktär anzusehen sind. Die Ergebnisse unserer Untersuchung legen nahe, dass bei einer großen Zahl von Patienten in der Tat noch Potential zur Optimierung der THS bestanden hat. Insbesondere bei Patienten mit geringer Symptomreduktion ist es zudem wichtig, technische Dysfunktionen oder Fehlplatzierungen der Elektroden auszuschließen. Dieses wird durch unsere Einzelfallbeschreibung eindrucksvoll demonstriert, da in diesem Fall über ein Jahr hinweg die Fehllage der Elektrode übersehen und von einer individuell verminderten THS-Wirkung ausgegangen wurde. Hier gab das Fehlen von zentralnervösen Stimulationseffekten bei Ausschluss technischer Defekte den entscheidenden Hinweis auf die Elektrodendislokation. Da aber, wie oben dargelegt, das übrige Nebenwirkungsspektrum der THS im GPi nur eine eingeschränkte Kontrolle der Elektrodenlage erlaubt, halten wir eine routinemäßige Dokumentation der postoperativen Elektrodenlage bei Dystoniepatienten für besonders sinnvoll.

Nebenbefundlich beobachteten wir, dass die Konvention zum Anschluss der linkshemisphärischen Stimulationselektrode an den Kanal 1 des 2-Kanal-Impulsgebers (Kinera® Model 7428) auch innerhalb einzelner THS-Zentren nicht stringent eingehalten wurde. Dies ist angesichts der Beobachtung einer rezenter Studie kritisch zu bewerten, dass beim routinemäßigen Generatorwechsel nach oder bei drohendem Batterieausfall ein irrtümliches Vertauschen der Kanäle und damit ein Wirksamkeitsverlust in 14% der Fälle beobachtet wurde [4]. Eine strengere Konvention erscheint uns im Sinne einer verbesserten Patientensicherheit ratsam. Die Ergebnisse unserer Untersuchung erlauben keine Aussage über die langfristige Wirksamkeit der THS bei Dystonien. Zu berücksichtigen ist insbesondere, dass es sich bei den eingeschlossenen Patienten um eine Auswahl von Patienten handelt, da nicht alle Dystoniepatienten mit THS

einer stationären Rehabilitationsbehandlung zugeführt werden. Es ist möglich, dass es sich um stärker betroffene Patienten mit geringerem Ansprechen auf die Ersteinstellung handelte. Andererseits konnten nur die während der Rehabilitation beobachteten Veränderungen beurteilt werden, so dass bei noch längeren Beobachtungszeiten von Monaten Verbesserungen auch bei den Patienten möglich sind, bei denen im Verlauf der Rehabilitation keine Veränderungen registriert wurden.

Schlussfolgerung

Die systematische Optimierung der THS bei Dystoniepatienten ist zeitaufwendiger als bei anderen THS-Applikationen. Eine stationäre Rehabilitationsbehandlung bietet eine gute Möglichkeit, im Rahmen eines strukturierten Vorgehens die verzögerten Stimulationseffekte zu beurteilen und so zur THS-Programmierung beizutragen. Hierdurch kann die THS-Wirksamkeit bei einem relevanten Anteil der Patienten optimiert und zudem bei einem Teil der Patienten die Alltagskompetenz verbessert werden.

Literatur

- Allert N, Dohle C, Horn JW, Kelm S, Kirsch H, Nolte PN, Weirich W, Karbe H. Rehabilitation von Parkinsonpatienten mit Tiefenhirnstimulation – Erfahrungen des Neurologischen Rehabilitationszentrums Godeshöhe. *Nervenarzt* 2010; [epub ahead of print].
- Allert N, Kelm D, Blahak C, Capelle H-H, Krauss JK. Stuttering induced by thalamic deep brain stimulation for dystonia. *J Neural Transm* 2010; 117: 617-620.
- Allert N, Lehrke R, Sturm V, Volkmann J. Secondary failure after ten years of pallidal neurostimulation in a patient with advanced Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2010; 117: 349-351.
- Allert N, Kirsch H, Weirich W, Karbe H. Stability of symptom control after replacement of impulse generators for deep brain stimulation. *J Neurosurg* 2010; 110: 1274-1277.
- Alterman RL, Miravite J, Weisz D, Shils JL, Bressman SB, Tagliati M. Sixty hertz pallidal deep brain stimulation for primary torsion dystonia. *Neurology* 2007; 69: 681-688.
- Alterman RL, Shils JL, Miravite J, Tagliati M. Lower stimulation frequency can enhance tolerability and efficacy of pallidal deep brain stimulation for dystonia. *Mov Disord* 2007; 22: 366-368.
- Berman BD, Starr PA, Marks WJ Jr, Ostrem JL. Induction of bradykinesia with pallidal deep brain stimulation in patients with cranial-cervical dystonia. *Stereotact Funct Neurosurg* 2009; 87: 37-44.
- Bogey RA, Elovic EP, Bryant PR, Geis CC, Moroz A, O'Neill BJ. Rehabilitation of movement disorders. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85: S41-45.
- Eltahawy HA, Saint-Cyr J, Giladi N, Lang AE, Lozano AM. Primary dystonia is more responsive than secondary dystonia to pallidal interventions: outcome after pallidotomy or pallidal deep brain stimulation. *Neurosurgery* 2004; 54: 613-619.
- Isaias IU, Alterman RL, Tagliati M. Outcome predictors of pallidal stimulation in patients with primary dystonia: the role of disease duration. *Brain* 2008; 131: 1895-1902.
- Kiss ZH, Doig-Beyaert K, Eliasziw M, Tsui J, Haffenden A, Suchowersky O. Functional and Stereotactic Section of the Canadian Neurosurgical Society; Canadian Movement Disorders Group: The Canadian multicentre study of deep brain stimulation for cervical dystonia. *Brain* 2007; 130: 2879-2886.
- Krack P, Pollak P, Limousin P, Hoffmann D, Benazzouz A, Le Bas JJ, Koudsie A, Benabid AL. Opposite motor effects of pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998; 43: 180-192.
- Kuncel AM, Cooper SE, Wolgamuth BR, Clyde MA, Snyder SA, Montgomery EB Jr, Rezaei AR, Grill WM. Clinical response to varying the stimulus parameters in deep brain stimulation for essential tremor. *Mov Disord* 2006; 21: 1920-1928.
- Kupsch A, Klaffke S, Kühn AA, Meissner W, Arnold G, Schneider GH, Maier-Hauff K, Trottenberg T. The effects of frequency in pallidal deep brain stimulation for primary dystonia. *J Neurol* 2003; 250: 1201-1205.
- Kupsch A, Benecke R, Müller J, Trottenberg T, Schneider GH, Poewe W, Eisner W, Wolters A, Müller JU, Deuschl G, Pinsker MP, Skogseid IM, Roeste GK, Vollmer-Haase J, Brentrup A, Krause M, Tronnier V, Schnitzler A, Voges J, Ninkhah G, Vesper J, Naumann M, Volkmann J. Deep-Brain Stimulation for Dystonia Study Group: Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med* 2006; 355: 1978-1990.
- Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J* 1965; 14: 61-65.
- Moro E, Esselink RJ, Xie J, Hommel M, Benabid AL, Pollak P. The impact on Parkinson's disease of electrical parameter settings in STN stimulation. *Neurology* 2002; 59: 706-713.
- Moro E, Piboolnurak P, Arenovich T, Hung SW, Poon YY, Lozano AM. Pallidal stimulation in cervical dystonia: clinical implications of acute changes in stimulation parameters. *Eur J Neurol* 2009; 16: 506-512.
- Pahwa R, Wilkinson SB, Overman J, Lyons KE. Preoperative clinical predictors of response to bilateral subthalamic stimulation in patients with Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 2005; 83: 80-83.
- Sako W, Goto S, Shimazu H, Murase N, Matsuzaki K, Tamura T, Mure H, Tomogane Y, Arita N, Yoshikawa H, Nagahiro S, Kaji R. Bilateral deep brain stimulation of the globus pallidus internus in tardive dystonia. *Mov Disord* 2008; 23: 1929-1931.
- Vasques X, Cif L, Gonzalez V, Nicholson C, Coubes P. Factors predicting improvement in primary generalized dystonia treated by pallidal deep brain stimulation. *Mov Disord* 2009; 24: 846-853.
- Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, Lagrange C, Cassim F, Benazzouz A, Pidoux B, Destée A, Agid Y, Cornu P, Blond S, Benabid AL, Pollak P, Vidailhet M; Spidy GROUP (French Pallidal stimulation Group for dystonia). Effects of pulse width variations in pallidal stimulation for primary generalized dystonia. *J Neurol* 2007; 254: 1533-1537.
- Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, Lagrange C, Yelnik J, Bardinet E, Benabid AL, Navarro S, Dormont D, Grand S, Blond S, Ardouin C, Pillon B, Dujardin K, Hahn-Barma V, Agid Y, Destée A, Pollak P; French SPIDY Study Group. Bilateral, pallidal, deep-brain stimulation in primary generalised dystonia: a prospective 3 year follow-up study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 223-229.
- Vidailhet M, Yelnik J, Lagrange C, Fraix V, Grabi D, Thobois S, Burbaud P, Welter ML, Xie-Brustolin J, Braga MC, Ardouin C, Czernecki V, Klinger H, Chabardes S, Seigneuret E, Mertens P, Cuny P, Navarro S, Cornu P, Benabid AL, Le Bas JF, Dormont D, Hermier M, Dujardin K, Blond S, Krystkowiak P, Destée A, Bardinet E, Agid Y, Krack P, Broussolle E, Pollak P; French SPIDY-2 Study Group. Bilateral pallidal deep brain stimulation for the treatment of patients with dystonia-choreoathetosis cerebral palsy: a prospective pilot study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 709-717.

Interessenvermerk:

Dr. Niels Allert, Dr. Christian Dohle, Dr. Jens Wilhelm Horn, Dr. Stefan Kelm und Dr. Peter Nikolaus Nolte erhielten Vortragshonorare der Firma Medtronic. Dr. Holger Kirsch, Waldemar Weirich und Professor Dr. Hans Karbe geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Korrespondenzadressen:

Dr. med. Niels Allert
Neurologisches Rehabilitationszentrum Godeshöhe
Waldstrasse 2-10
D-53177 Bonn
E-Mail: allert@godeshoeche.de