

Tiefe Hirnstimulation bei Dystonie

**Operationstechnik - Klinische Ergebnisse
Neue Hirnschrittmacher**

Marcus Pinsker

**Abteilung Stereotaktische Neurochirurgie
Universitätsklinikum Freiburg**

L. Timmermann¹ · J. Vollmann²¹ Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Köln, Köln² Klinik und Poliklinik für Neurologie, Neurologische Klinik, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel

Tiefe Hirnstimulation zur Behandlung von Dystonie und Tremor

ativen Befunden ableitbare Untersuchungen müssen, ob eine beschriebene Kinder zu erreichte Entwicklung blossen ist.

Klinische Versorgung von Patienten mit Dystonie und THS

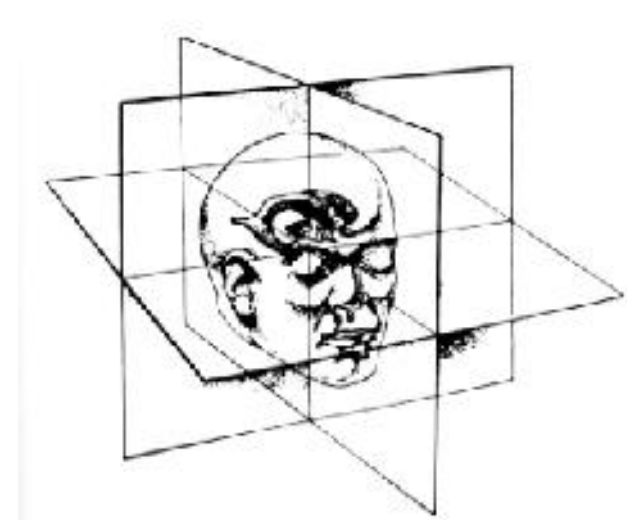
Die THS des Globus pallidus internus ist zweifellos die wichtigste therapeutische Entwicklung im Bereich der Dystonien seit der Einführung der Botulinum-Toxin-Therapie. Schwer betroffene Patienten sollten frühzeitig auf diese Möglichkeit hingewiesen werden und sich in entsprechend spezialisierten Zentren beraten lassen, weil körperliche und psychosoziale Sekundärschäden durch eine rechtzeitige Behandlung vermieden werden können. Da idiopathische Dystonien keine neurodegenerativen Erkrankungen sind, ist, anders als bei der Parkinson-Krankheit, auch mit einer dauerhaften Wirksamkeit dieser symptomatischen Therapie zu rechnen. Entscheidend für den Therapieerfolg ist, bei enger Einbindung des Patienten in die Entwicklung der Therapiekonzepte, die enge Verzahnung zwischen

beschrieben werden [21]. Ähnliche Befunde in einem zerebellothalamokortikalen Netzwerk sind vermutlich Ausdruck pathologischer zerebraler Kopplung bei Patienten mit essenziellem Tremor [22]. Pharmakologische und operative Therapien zielen daher direkt oder indirekt auf eine Suppression oder Antagonisierung zentraler pathologischer oszillatorischer Aktivität.

Bei der medikamentösen Therapie des essenziellen Tremors sollten zunächst Propranolol und Primidon einzeln und in Kombination geprüft werden. Ferner könnten folgende weitere Medikamente Erfolg bringen und damit eine Operation nicht notwendig machen:

1. Propranolol,
2. Primidon,
3. Propranolol und Primidon in Kombination,
4. Gabapentin,
5. ein Therapieversuch mit einer Einzeldosis Clozapin bei Hand- und Kopftremor [12] sowie
6. Botulinum-Toxin bei Kopf- oder Stimmtremor.

Begriffserklärungen



Stereotaktische Neurochirurgie

- Vorausberechnetes Operieren im dreidimensionalen Raum mit Hilfe eines Referenzsystems (Stereotaxie Rahmen)
- Präzisionsgeräte zur Sonden-Führung mit Toleranzen von < 1 mm

Funktionelle Neurochirurgie

- Behandlung, Beeinflussung oder Ausschaltung von Funktionen im Gehirn, die durch einen krankhaften Zustand verändert sind

Tiefe Hirnstimulation = Deep Brain Stimulation

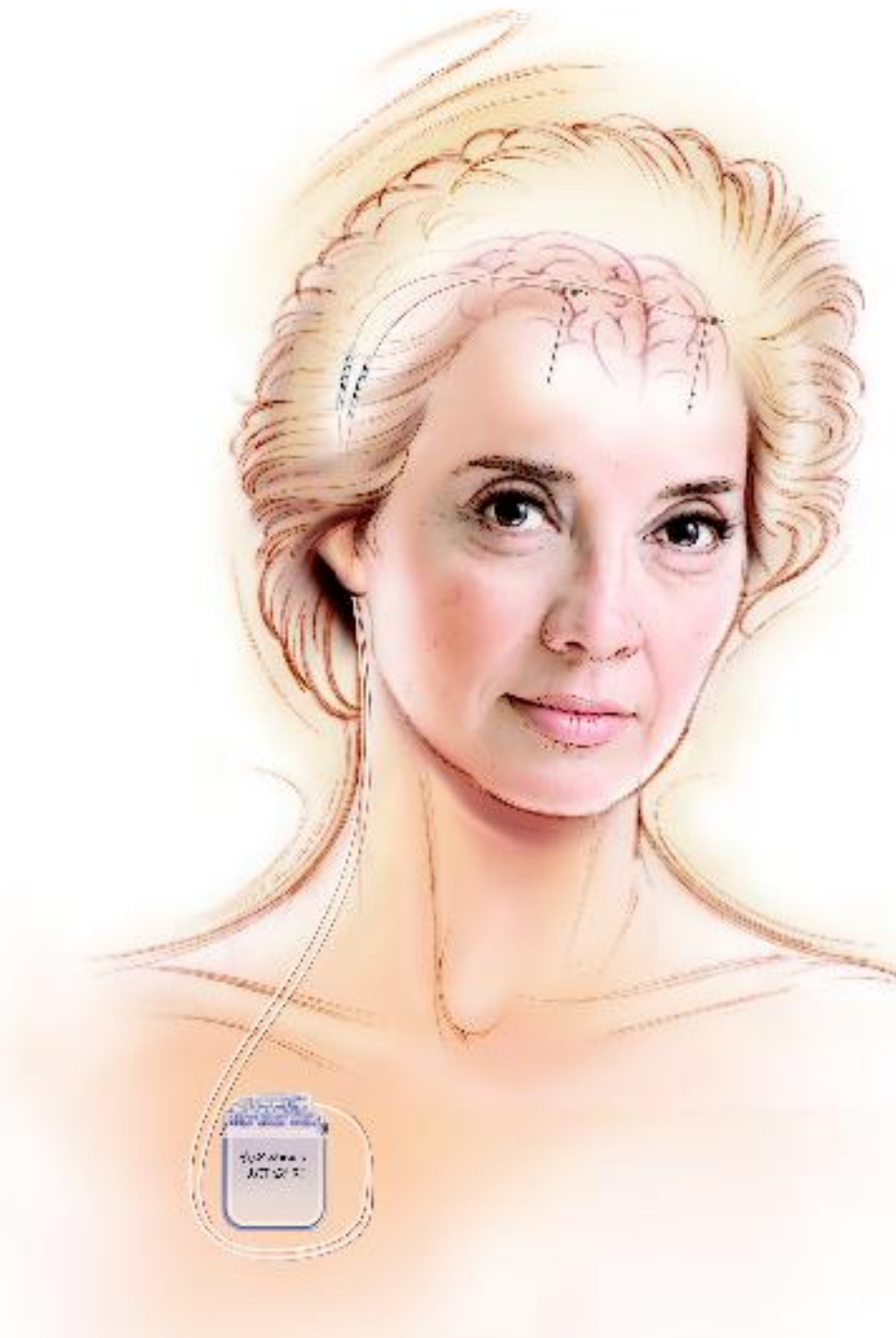
- Abkürzung THS bzw. **DBS**



Spitze der Elektrode mit den 4 Kontakten

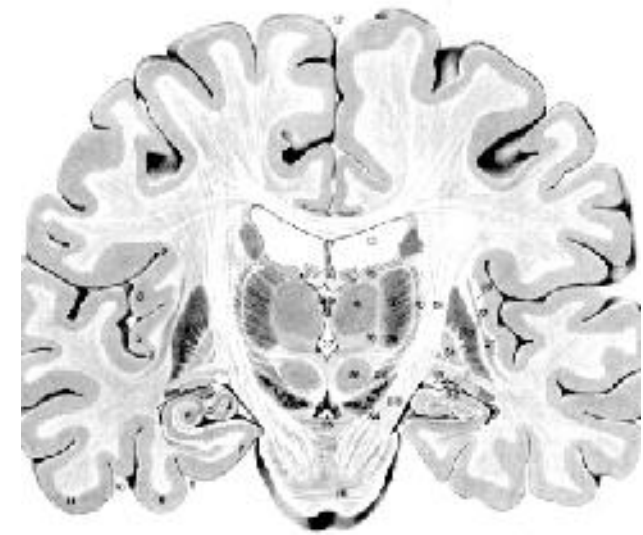


**Verbindung der Elektroden über
Verlängerungskabel
mit dem Schrittmacher**





Indikationen und Zielpunkte



- **Morbus Parkinson**
STN > Gpi > VIM
- **Dystonie**
Gpi
- **Tremor**
VIM

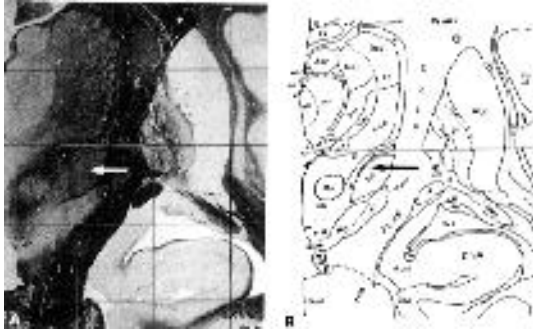
- **M. Parkinson**
 - früherer Zeitpunkt
 - Nucleus pedunculopontinus (PPN)
- **Psychiatrische Indikationen**
 - Depression
 - Zwangserkrankung
 - Gilles de la Tourette Syndrom
- **Epilepsie**
- **Cluster Kopfschmerz**







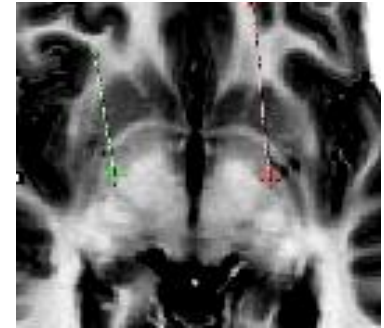
Grundlagen der Elektroden Implantation



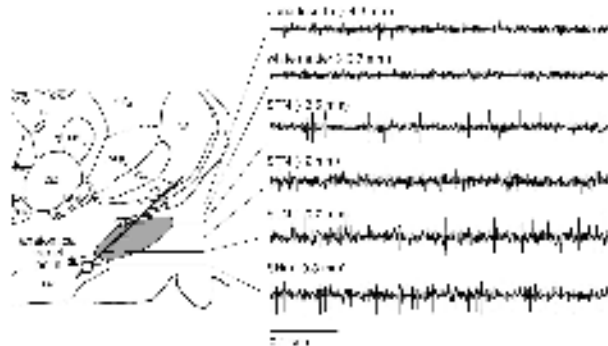
Stereotaxie-Atlas
(Schaltenbrand, Wahren, 2nd Ed.)



**Stereotaktischer
Rahmen**



**MR-basierte Planung
der Zielpunkte und
Zugangswege**



**Multitrajektorielle
Mikroelektrodenableitungen**



**Intraoperative
Teststimulation:
klinischer Effekt + NW**



**Implantation der
DBS-Elektrode**

Neue Hirnschrittmacher

- **Kinetra™**

- 51 cc
- 15 mm
- **82 g**

- **ActivaPC™**

- 39 cc
- 15 mm
- **67 g**

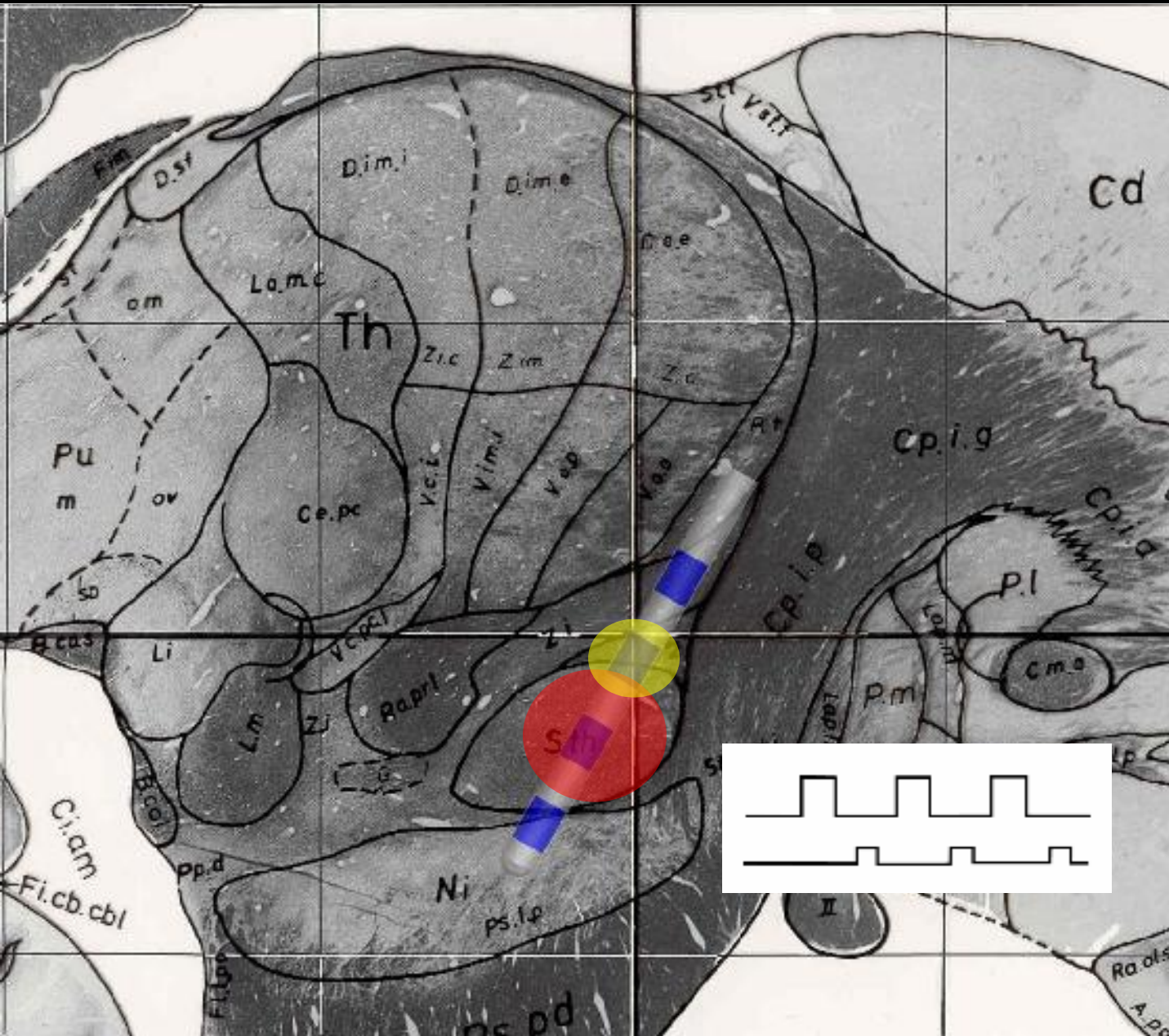
- **ActivaRC™**

- 22 cc
- 9 mm
- 45 g



Interleaved pulses proved finer control of the stimulation field

● Pulse 1 ● Pulse 2



09/23/2008 16:28
Activa RC - A - Demo
Marionette Programm...

Links	Rechts
STH 1	STH 2
STH 2	STH 1
Amplitude (V) <input checked="" type="checkbox"/> 2.00	
Impulsdauer (µs) 20	
Freq. (Hz) 1kHz	
SoftStart/Stop (x) 1	

Löschen ?

 Neu

Screening-Verlauf

Anwählen Anfeuern

Der wiederaufladbare ActivaRC™



Übersicht Studien

Tiefe Hirnstimulation bei Dystonie

- Zwei große kontrollierte Studien bei **primär generalisierten** und **segmentalen Dystonien** (Vidailhet et al, 2005; Kupsch et al, 2006)
- Kontrollierte Pilot-Studie zu Tiefer Hirnstimulation bei **infantiler Zerebralparese** (Vidailhet et al, 2009)
- Kontrollierte Studie zu Tiefer Hirnstimulation bei **cervicaler Dystonie**
- Kontrollierte Studie zu Tiefer Hirnstimulation bei **tardiver Dystonie**
- Studien bezüglich **Wirksamkeit, Zielpunktlokalisierung, OP-Techniken** (Pinsker et al, 2008, 2009)
- Studien zu Tiefer Hirnstimulation bei **primärer Dystonie im Kindes- und Jugendalter** (Haridas et al, 2011)

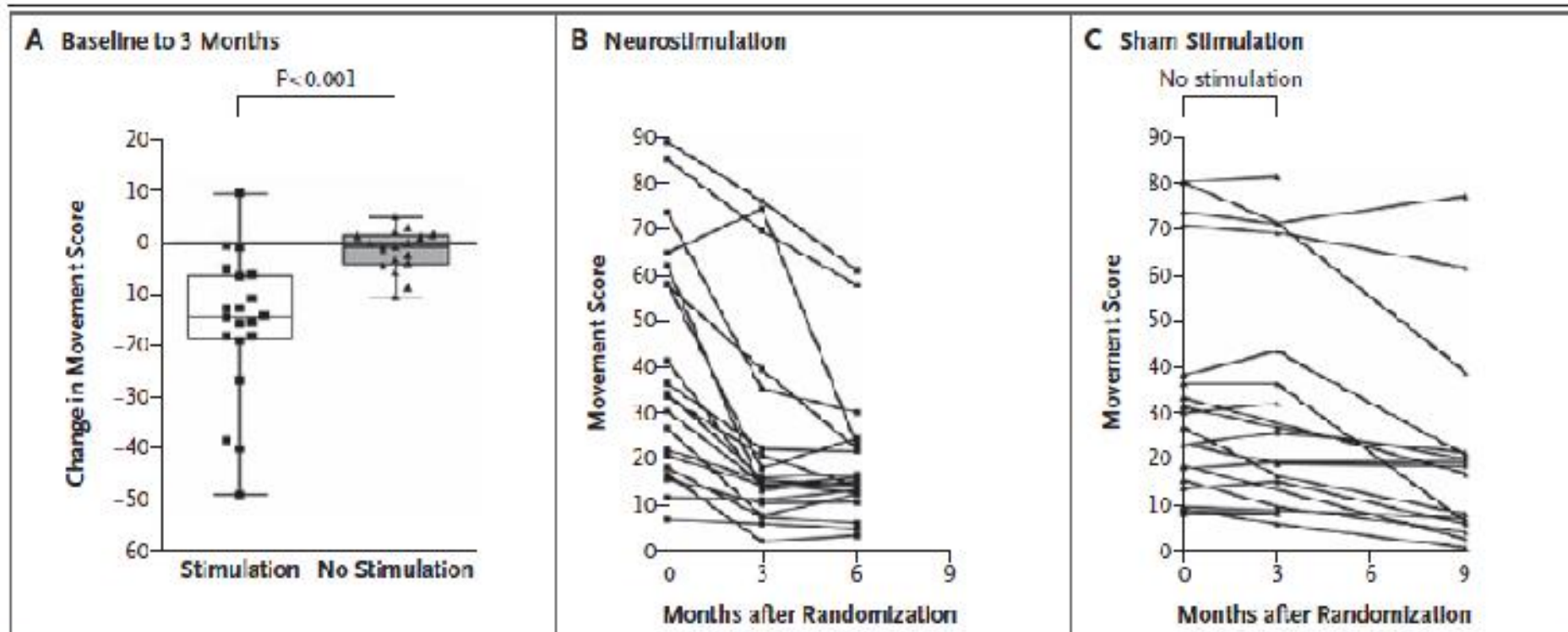


Pallidal Deep-Brain Stimulation in Primary Generalized or Segmental Dystonia

Andreas Kupsch, M.D., Reiner Benecke, M.D., Jörg Müller, M.D., Thomas Trettenberg, M.D., Gerd Holge Schneider, M.D., Werner Poewe, M.D., Wilhelm Eisner, M.D., Alexander Wolters, M.D., Jan-Lew Müller, M.D., Günther Deuschl, M.D., Martin D. Pinski, M.D., Ingrid Maria Stegweil, M.D., Geli Kiss-Rosztin, M.D., Julian Volkmann-Haase, M.D., Angela Hübner, M.D., Martin Krause, M.D., Volker Tassler, M.D., Albert Schnitzler, M.D., Jürgen Voges, M.D., Guido Niklisch, M.D., Ph.D., Jan Vesper, M.D., Marcus Naumann, M.D., and Jens Volkmann, M.D. for the Deep-Brain Stimulation for Dystonia Study Group*

N Engl J Med 2006;355:1978-90.

Dystonie Effekte der THS auf Motorscore nach 3 und 6 Monaten



Pallidal Deep Brain Stimulation Improves Quality of Life in Segmental and Generalized Dystonia: Results from a Prospective, Randomized Sham-Controlled Trial

Joerg Mueller, MD, Inger M. Skogseid, MD,
Reiner Benecke, MD, Andreas Kupsch, MD,
Thomas Truttenberg, MD, Werner Poewe, MD,
Gerd H. Schneider, MD, Wilhelm Lüsner, MD,
Alexander Wolters, MD, J.U. Müller, MD,
Günther Deuschl, MD, Marcus O. Pinski, MD,
Geir K. Roesta, MD, Juliane Vollmer-Haase, MD,
Angela Brentrup, MD, Martin Krause, MD,
Volker Tronnier, MD, Allison Schnitzler, MD,
Istegen Voges, MD, Guido Ninkhah MD, PhD,
Jan Vesper, MD, Markus Naumann, MD, and
Jens Volkmann, MD,* for the Deep-Brain Stimulation for
Dystonia Study Group

Movement Disorders, Vol. 23, No. 1, 2008

- Lebensqualität (Quality of Life)
- SF-36 (Short Form 36)
 - Fragebogen mit 36 Punkten
 - zusammengefasst in 8 Variable
- nach 3 Monaten: signifikante Besserung nur in der Stimulationsgruppe

Dystonie Effekte der THS auf Lebensqualität nach 3 und 6 Monaten

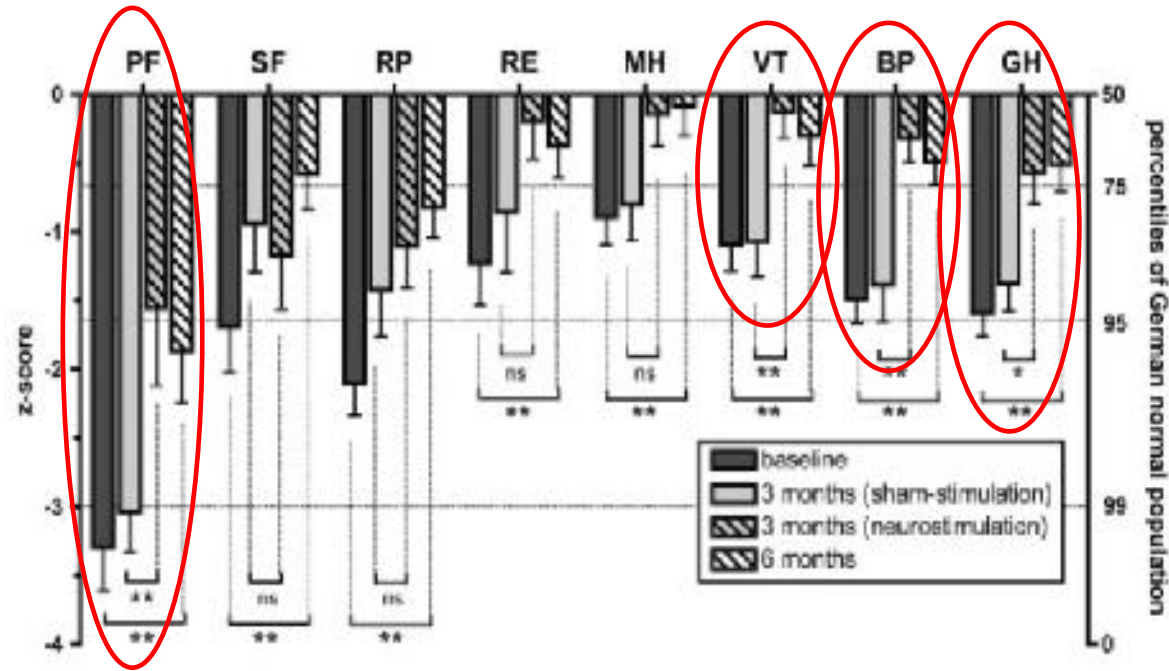


FIG. 1. SF 36 domain scores of individual patients were z transformed and related to the percentile level of the age-matched German normal population. Differences are considered relevant if they exceed one SD ($z = \pm 1$). PF, physical function; SF, social function; RP, role limitations due to physical problems; RE, role limitations due to emotional problems; MH, mental health; VT, vitality; BP, bodily pain; GH, general health. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

Deep brain stimulation of the internal globus pallidus in dystonia: target localisation under general anaesthesia

M. O. Plücker • J. Volkmann • D. Falk • J. Herzog •
E. Steigerwald • G. Deuschl • H. M. Mehdorn

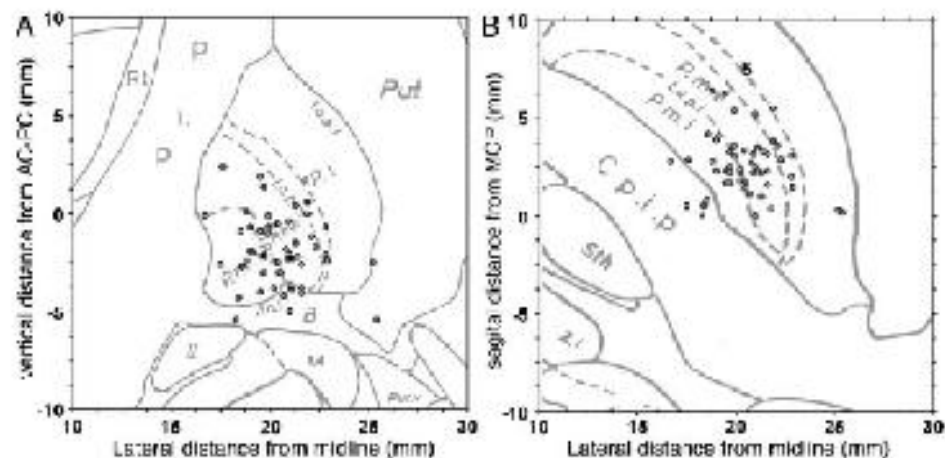
42 Patienten

idiopathisch n=38; sekundär n=4

generalisiert n=24; fokal n=6; segmental n=12

Gesamt Outcome **64,72%**

Kinder/Jugendliche **68,86%**



Deep brain stimulation of the internal globus pallidus in dystonia: target localisation under general anaesthesia

M. O. Pinski^a · J. Volkmann · D. Falk · J. Herzog ·
 F. Steigerwald · G. Denscht · H. M. Mehdorn

Gesamt Kinder/Jugendl.

>75%	15 (36%)	3 (27%)
>50%	13 (31%)	5 (46%)
>25%	8 (19%)	2 (18%)
<25%	3 (7%)	1 (9%)
n.a.	3 (7%)	

Verbesserung zum Ausgangswert

64,72% **68,86%**

Table 1 Clinical characteristics of the patients

Pat. No.	Sex	Age	Type	DBS site	DBS VES prep	DBS VES act	DBS VES post	DBS VES lat	DBS VES test	DBS VES final	% improvement from baseline
1	m	56	gen	pac	47,5	11				48	77,01%
2	m	33	gen	aa	100	32				5	-20,39%
3	m	37	gen	aa	27	17				12	-40,00%
4	w	44	gen	pac	71,5	55				55	100,00%
5	w	47	gen	pac	71	7				36	-90,48%
6	w	79	gen	aa	67,5	1				71	-98,57%
7	m	25	gen	pac	42,5	5				35	82,24%
8	w	37	gen	pac	24,5	8				35	67,35%
9	w	43	gen	pac	70	15				17	77,08%
10	m	39	gen	pac	33,5	13,2				12	-25,70%
11	w	57	gen	pac	71	55				71	-67,38%
12	m	14	gen	pac	101,5	77				26	24,14%
13	m	59	pac	pac	26,5	22				24	94,29%
14	w	71	pac	pac	56,5	11				17	-67,76%
15	m	28	gen	pac	65	33,5				24	62,08%
16	m	38	pac	pac	14	1				24	92,86%
17	w	63	pac	aa	54	77				5	68,75%
18	w	37	pac	pac	77	15				17	-40,76%
19	w	19	gen	pac	96	55,5				37	-47,19%
20	m	14	gen	pac	112	75				26	34,82%
21	m	62	pac	aa	22,5	52				5	79,45%
22	w	33	pac	pac	74	117				17	-70,00%
23	w	34	pac	aa	18	2				5	-88,89%
24	w	33	gen	aa	29	6				5	-79,31%
25	m	67	pac	aa	14	55				55	50%
26	w	57	pac	aa				77	7	17	-68,89%
27	w	47	pac	aa	54	14				17	-68,18%
28	w	65	pac	aa	11	6				12	45,45%
29	m	44	gen	aa	67,5	47				5	30,37%
30	w	54	pac	aa	71	11				17	64,76%
31	w	9	gen	pac	80	16				12	-80%
32	w	68	pac	aa	18	3,5				5	-65,44%
33	w	33	gen	pac	110	76				7	77,27%
34	w	37	gen	pac	71	55				55	50%
35	w	55	pac	aa	70	15				5	-77,5%
36	m	47	gen	pac	24	6				5	75,00%
37	m	25	gen	pac	118,5	33,5				5	25,32%
38	w	51	pac	aa				70	7	7	84,76%
39	w	55	pac	aa				74	7	7	-70,33%
40	w	78	gen	aa	57,5	45				5	-61,43%
41	w	44	pac	aa				76	5	5	14,65%
42	w	23	gen	pac	86	65				5	20,95%

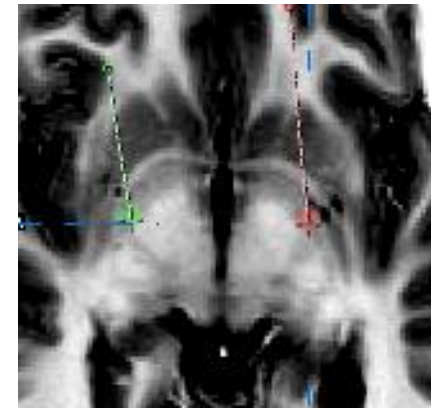
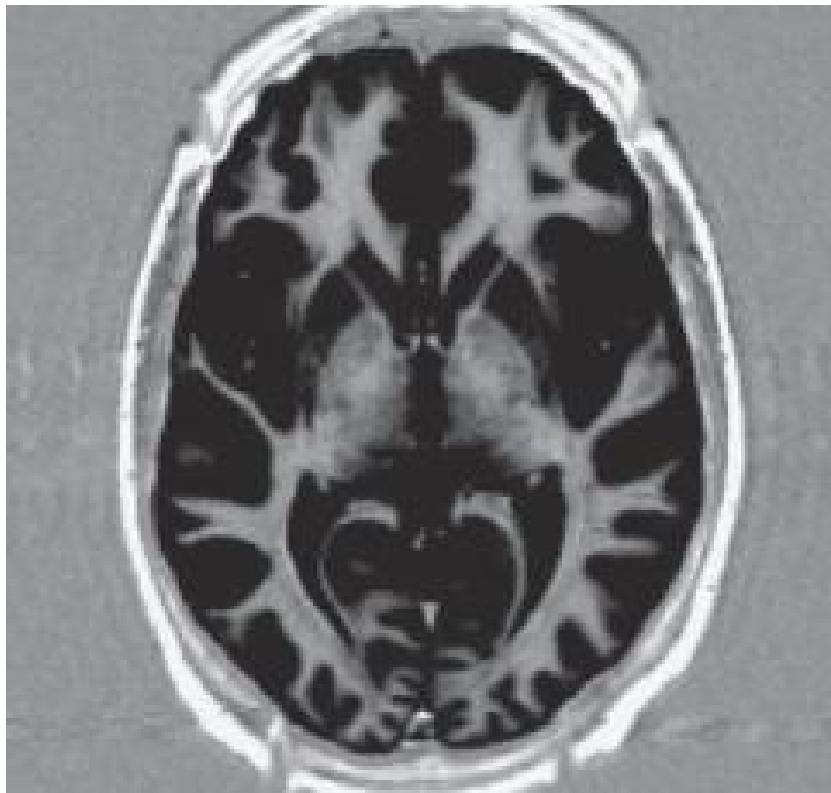
gen: generalised, pac: focal, pac: segmental, aa: not available, aa: no follow-up available

Electrode Implantation for Deep Brain Stimulation in Dystonia: A Fast Spin-Echo Inversion-Recovery Sequence Technique for Direct Stereotactic Targeting of the Gpi

Elektrodenimplantation zur tiefen Hirnstimulation bei Dystonie: eine inversion-recovery MR-Sequenz für die direkte stereotaktische Zielpunkt Darstellung des Gpi

Authors: M. O. Rasche¹, J. Winkler², D. Falk³, J. Hennig⁴, E. A. W. S. F. Seidenbusch⁵, G. Dreyer⁶, M. Mehdorn¹

Zentralbl Neurochir 2018;
69: 71-75



lateral	18.5 mm	20.0 mm
anterior	2.0 mm	3.0 mm
inferior	2.0 mm	2.0 mm

Änderung des Zielpunktes aufgrund MR
10 / 23 Patienten (43%)
 (bilateral 7, unilateral 3)

18.5mm bis 23.5mm lateral (MW 20.8mm)
 1.0 bis 7.0mm anterior (MW 2.8mm)
 1.0 bis 2.0mm inferior (MW 1.9mm)

Pallidal Deep Brain Stimulation for Primary Dystonia in Children

Neurosurgery 68:738–743, 2011

738 | VOLUME 68 | NUMBER 3 | MARCH 2011

Abileah Haridas, MD¹
 Michele Tagliati, MD²
 Irene Osborn, MD³
 Ioannis Isalas, MD⁴
 Yakev Gelogorsky, MD⁵
 Susan B. Brassman, MD⁶
 Donald Welsz, PhD⁷
 Ron L. Aherman, MD⁸

¹Department of Neurosurgery, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY;
²Department of Neurology, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY;
³Department of Neurosurgery, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY;
⁴Department of Neurology, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY;
⁵Department of Neurology, Beth Israel Medical Center, New York, NY

TABLE 1. Patient Demographics^{1,2}

No.	Sex	Age at Onset, y	Age at Surgery, y	Duration Dystonia, y	DYT3	Baseline BFMDRS M (Range, 0-120)	Baseline BFMDRS D (Range, 0-30)
1	F	7	12	5	+	67	15
2	M	8	16	8	+	62	14
3	M	3	16	12	DYT3	22	10
4	M	6	15	7	+	28	3
5	M	6	12	4	+	24	10
6	M	10	14	4	+	24	3
7	F	9	14	5	+	18	0
8	M	11	16	5	+	64	17
9	F	6	10	4	+	41	10
10	M	6	10	2	+	72.5	15
11	M	9	12	3	+	21	10
12	M	6	12	4	+	25	6
13	M	12	17	5	+	24	24
14	M	7	12	5	+	66.5	12
15	F	12	20	8	+	20	4
16	M	12	17	5	—	42	3
17	M	6	11	5	+	28	17
18	M	7	5	2	+	42	12
19	M	11	12	2	+	12	4
20	F	8	16	8	—	18	11
21	M	7	12	5	+	41	9
22	F	11	10	1	+	76	12
Mean ± SD		6.5 ± 2.5	14.1 ± 2.2	5.1 ± 2.7		41.1 ± 35.5	10.0 ± 5.8

1. DYT3, DYT3 gene; 2. DYT3, DYT3 gene; 3. DYT3, DYT3 gene; 4. DYT3, DYT3 gene; 5. DYT3, DYT3 gene; 6. DYT3, DYT3 gene; 7. DYT3, DYT3 gene; 8. DYT3, DYT3 gene; 9. DYT3, DYT3 gene; 10. DYT3, DYT3 gene; 11. DYT3, DYT3 gene; 12. DYT3, DYT3 gene; 13. DYT3, DYT3 gene; 14. DYT3, DYT3 gene; 15. DYT3, DYT3 gene; 16. DYT3, DYT3 gene; 17. DYT3, DYT3 gene; 18. DYT3, DYT3 gene; 19. DYT3, DYT3 gene; 20. DYT3, DYT3 gene; 21. DYT3, DYT3 gene; 22. DYT3, DYT3 gene.

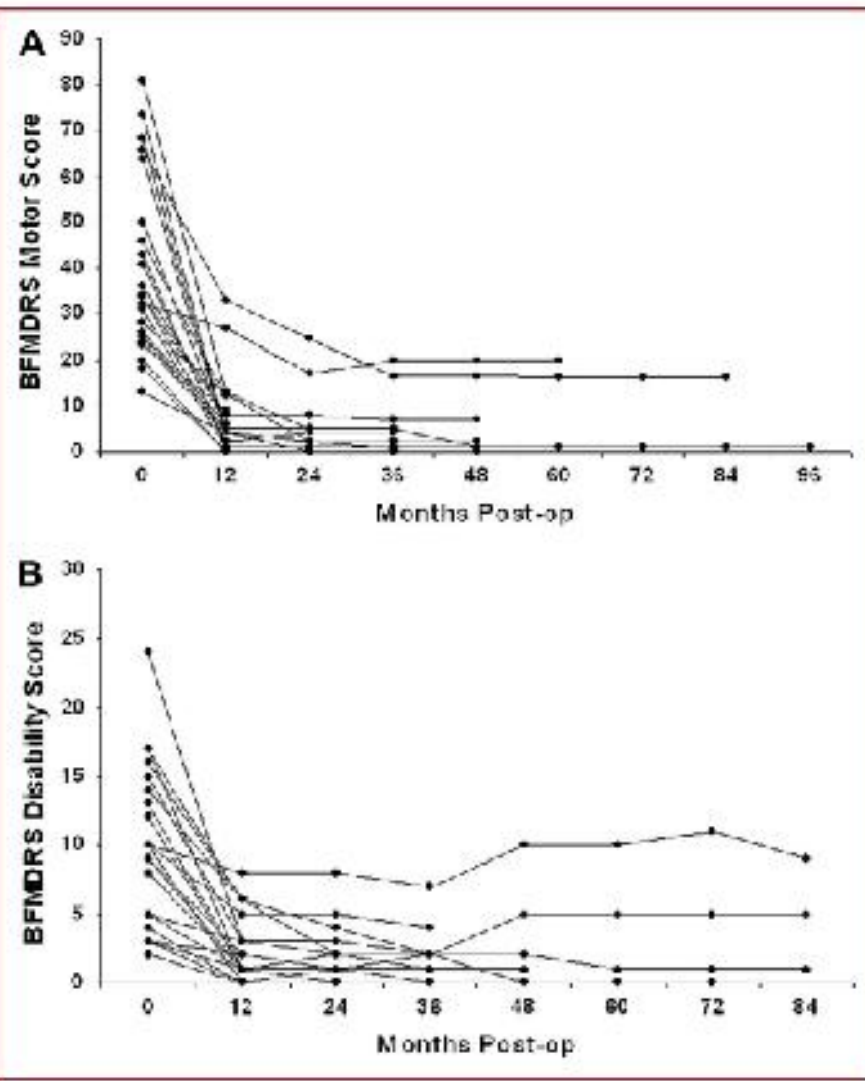


FIGURE 2. Clinical response to pallidal DBS. The BFMDRS motor (A) and disability (B) subscores for each of the 22 patients are provided with follow-up of up to 8 years. BFMDRS, Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale; DBS, deep brain stimulation.

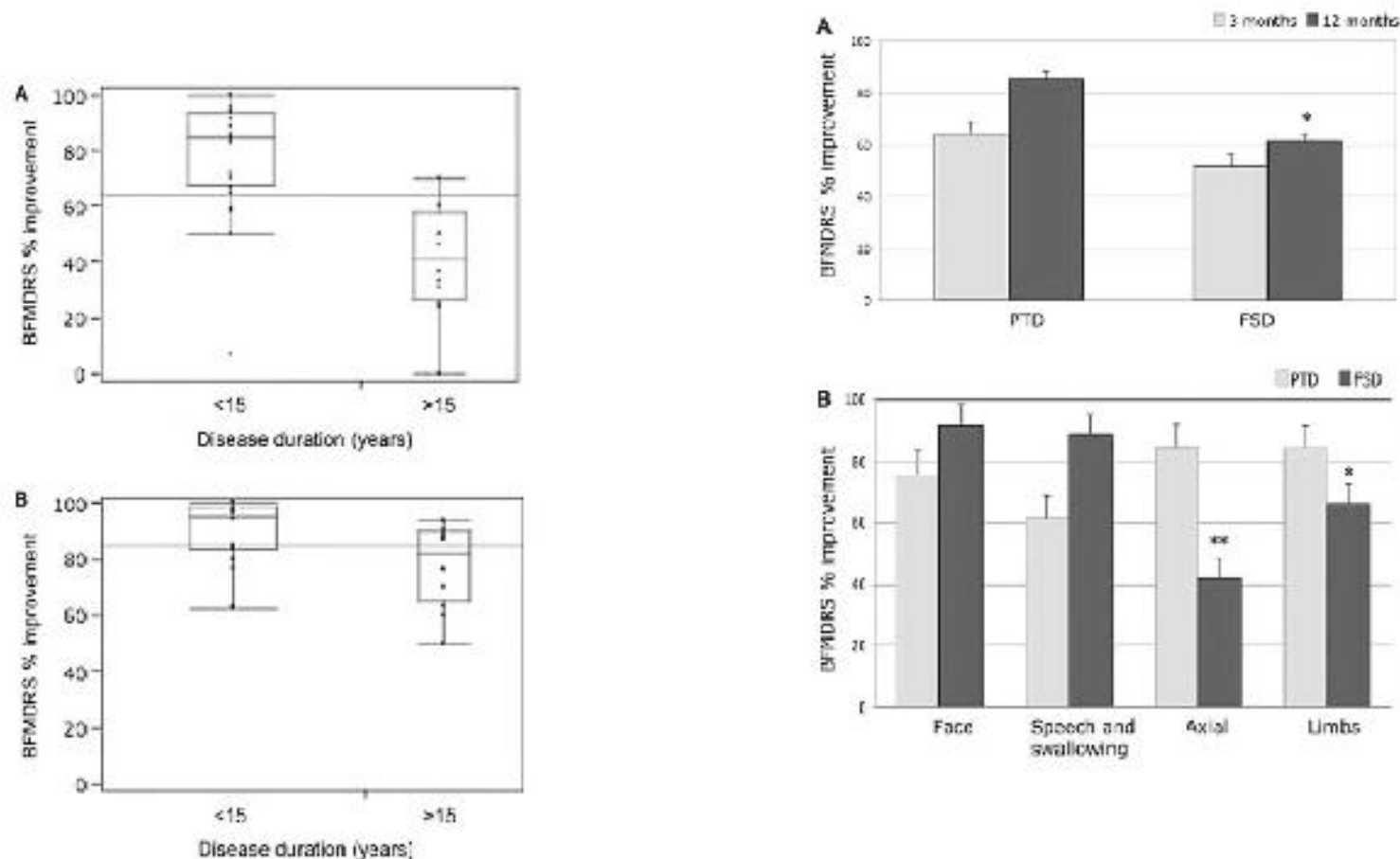
Outcome predictors of pallidal stimulation in patients with primary dystonia: the role of disease duration

Ioannis U. Isaacs,¹ Ron L. Alterman² and Michele Tagliai¹

¹Department of Neurology and ²Department of Neurosurgery, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY 10029, USA

Correspondence to: Michele Tagliai, MD, Associate Professor of Neurology, Mount Sinai School of Medicine, 5 East 98th Street, Box 109, New York, NY 10029, USA.

E-mail: michele.tagliai@mountsina.edu



Bilateral pallidal deep brain stimulation for the treatment of patients with dystonia-choreoathetosis cerebral palsy: a prospective pilot study

Maria Valdehite, Jerome Palnik, Christelle Lagrange, Valerie Kratochwill, David Lenoir, Stéphane Thibault, Pierre Burbaud, Marie-Laure Walter, Jia-Xie Brustolin, Maria-Claudia Coelho Braga, Claire Ardouin, Virginie Czerniecki, Hélène Klingler, Stephan Charabaud, Eric Seigneuret, Patrick Morfens, Emmanuel Hing, Soledad Navarro, Philippe Gans, Wim Louis-Benoit, Jean-Emmanuel Bor, Hakim Djouant, Marc Henneric, Estly Duqueno, Szepe Róza, Piotr Kpakowski, Alain Desrie, Fabrice Riviere, Yves Ajaja, Paul Brack, Emmanuel Broussolle, Pierre Pollak, for the French SPDR-2 Study Group

www.thelancet.com/neurology Published online July 2, 2009

- n=12
- BFM-Motorscore von 44.2 auf 34.7 verbessert (1 Jahr postop)
- **24.4%**
- statistisch signifikant p=0.009
- Verbessert: Grad der Behinderung, Schmerz, Lebensqualität, soziale Kontakte
- Keine Verschlechterung der Kognition und der Stimmung

Erwachsene einer Untergruppe der ZP – geringe Spastik und keine

kognitive Einschränkung – können von der Gpi-DBS bezüglich der Choreoathetose profitieren.

Einschränkung: kleine Fallzahl, heterogenes Outcome

Zusammenfassung aktueller Studien (2005 – 2011)



- **Erstmals prospektive, randomisierte Multicenter-Studien für funktionelle neurochirurgische Eingriffe**
- **Primäre Dystonie**
 - Guter Effekt auf die **motorischen Symptome**
 - Stabiler Effekt der Stimulation im **Langzeitverlauf** (> 5 Jahre)
 - Statistisch signifikante **Verbesserung der Lebensqualität** im Vergleich zur Schein-Stimulation
 - Sehr **niedrige operative Komplikationsrate** (in Zentren mit hoher OP-Frequenz)
- **Sekundäre Dystonie**
 - sprechen **weniger konstant** auf DBS an
 - im Einzelfall (?Subgruppen) jedoch sehr gutes Ergebnis
 - Weitere Studien, zur Klärung welche Patienten profitieren
 - Optimaler Zielpunkt?

Fazit für die Praxis

- „Tiefe Hirnstimulation bei ausgeprägten fokalen, segmentalen oder generalisierten Dystonien eine **sichere** und **sehr gute Therapieoption**“ (Timmermann L, Volkmann J, 2010)
- Für die Operation in Frage kommen grundsätzlich Patienten:
 - Medikamentöse Therapie nicht ausreichend wirksam
 - Lebensqualität durch die Erkrankung deutlich eingeschränkt
- Sorgfältige individuelle Abwägung von **möglichen Risiken** des Eingriffs und den **Chancen auf Verbesserung** der Beschwerden in einem erfahrenen interdisziplinären Zentrum für Tiefe Hirnstimulation

Arbeitsgruppe Tiefe Hirnstimulation Neurozentrum Freiburg

Abt. Stereotaktische NCH

PD Dr. Marcus Pinsker

Dr. T. Reithmeier

Dr. K. Shariat

Dr. Thomas Prokop

Abt. Neurologie

PD Dr. Christian Winkler

Dr. Florian Amtage

Abt. Psychiatrie

Prof. Dr. L. Tebartz van Elst

Dr. A. Wellnitz



Nicolas de Fer (1646-1720) um 1693
„Introduction a la Fortification“