

Clin Epileptol 2023 · 36:18–25
<https://doi.org/10.1007/s10309-023-00549-5>
 Angenommen: 21. Dezember 2022
 Online publiziert: 2. März 2023
 © Der/die Autor(en) 2023



Vergleich der Wirksamkeit der anterioren thalamischen Stimulation in einer europäischen Registerstudie mit Zulassungsdaten

L. Imbach¹ · E. Kaufmann² · A. Schulze-Bonhage³

¹ Schweizerisches Epilepsiezentrum, Klinik Lengg, Zürich, Schweiz

² Epilepsie Zentrum, Neurologische Klinik und Poliklinik, Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland

³ Epilepsiezentrum, Neurozentrum, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland

Zusammenfassung

Hintergrund: Neben den Zulassungsdaten der SANTE-Studie sind seit Kurzem auch die Ergebnisse der MORE-Registerstudie zur anterioren Thalamusstimulation (ANT-DBS) verfügbar.

Fragestellung: In welchen Aspekten unterscheiden sich die Daten der Zulassungs- und Registerstudie zur ANT-DBS?

Methoden: Es wurde ein literaturbasierter Vergleich der 2-Jahres-Outcomes der prospektiven, randomisierten SANTE-Studie an 110 Patienten und des prospektiven, nicht randomisierten MORE-Registers von 170 Patienten vorgenommen. Die Daten wurden analysiert hinsichtlich Patientenselektion, perioperativem Vorgehen, Stimulationseinstellung, therapeutischen Effekten und Sicherheitsaspekten.

Ergebnisse: Die mediane 2-Jahres-Anfallsfrequenzreduktionsrate bleibt in der europäischen MORE-Studie deutlich hinter den Ergebnissen der SANTE-Studie (33 % vs. 56 %) zurück. Auch in der Subgruppe von Temporallappenepilepsien war die Anfallsreduktion mit 33 % nicht höher. Kognitiv beeinträchtigte Patienten hatten mit einer medianen Anfallsreduktion von 26 % tendenziell ein schlechteres Outcome als Patienten mit normaler Kognition (36 % mediane Anfallsfrequenzreduktion). Zwischen MORE- und SANTE-Studie bestanden einige Unterschiede in der Patientenselektion und Methodik. So wurden in der SANTE-Studie prozentual mehr Patienten mit unifokaler Epilepsie ($p = 0,007$) mit temporalem Anfallsursprung ($p = 0,0005$) und häufigeren fokal zu bilateral tonisch-klonischen Anfällen ($p = 0,02$) eingeschlossen und Patienten mit Intelligenzminderung exkludiert ($p < 0,0001$). In der MORE-Studie wurde nicht nur trans-, sondern teils auch extraventrikulär implantiert, wobei die erzielten therapeutischen Effekte von der Expertise des behandelnden Zentrums abhängig waren. Die Stimulationsparameter und beobachteten Nebenwirkungen waren in beiden Studien vergleichbar.

Schlussfolgerung: Die Registerdaten bestätigen die sichere und effektive Anwendung der ANT-DBS bei pharmakoresistenter Epilepsie. Sie reflektieren den klinischen Alltag der ANT-DBS-Therapie, wobei die Ergebnisse hinter der Zulassungsstudie zurückbleiben, sich aber im Bereich alternativer Neurostimulationsverfahren für Epilepsie bewegen. Mögliche Erklärungsansätze für die beobachteten Unterschiede liegen v. a. in den unterschiedlichen Patientenkollektiven und den unterschiedlichen Implantationsmethoden.

Schlüsselwörter

ANT-DBS · MORE · SANTE · Thalamusstimulation · Tiefenhirnstimulation

Datenverfügbarkeit

Alle relevanten Daten wurden ins Manuskript aufgenommen bzw. sind den entsprechenden Originalarbeiten zu entnehmen.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Hintergrund

Die sog. *SANTE*-Studie („Stimulation of the Anterior Nucleus of the Thalamus for Epilepsy“) ist eine multizentrische, doppelblinde, randomisiert-kontrollierte Studie zur anterioren Thalamusstimulation (ANT-DBS) bei Epilepsie. Sie startete 2003 und hatte zum Ziel, die Sicherheit und Effektivität der ANT-DBS bei Erwachsenen mit pharmakoresistenter Epilepsie zu untersuchen. Ihre Ergebnisse waren Grundlage für die CE-Zertifizierung der ANT-DBS im Jahre 2010 und die FDA-Zulassung im Jahre 2018 [2]. Mittlerweile sind bereits die 10-Jahres-Follow-up-Daten der *SANTE*-Studie verfügbar [23, 24]. Parallel wurde 2012 ein europäisch fokussiertes ANT-DBS-Register („Medtronic Registry for Epilepsy“, *MORE*) gestartet, das Anwendungsdaten aus dem klinischen Alltag inklusive Daten zu Langzeiteffektivität und -sicherheit zusammentragen sollte und deren 2-Jahres-Follow-up-Daten kürzlich publiziert wurden [21]. Beide Studien sollen im Folgenden in ihren methodischen Aspekten, sowie den Ergebnissen zu Sicherheit und Effektivität gegenübergestellt und im Hinblick auf ihre klinische Relevanz bewertet werden.

Patientenselektion

In die Zulassungs- (*SANTE*) als auch die Registerstudie (*MORE*) wurden ausschließlich Erwachsene mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie eingeschlossen. Während in der *SANTE*-Studie für eine Studienteilnahme eine Anfallsfrequenz von ≥ 6 /Monat und maximal 10 am Tag, sowie vorausgehend ein erfolgloser Einsatz von ≥ 3 Anfallsmedikamenten gefordert wurde, so mussten in der Registerstudie entsprechend der Definition der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) für Pharmakoresistenz nur ≥ 2 Anfallsmedikamente erfolglos eingesetzt worden sein, die Anfallsfrequenz wurde nicht begrenzt. Zudem wurden in der *SANTE*-Studie alle Vagus-Nerv-Stimulator (VNS) im Zuge der ANT-DBS-Implantation explantiert und intelligenzgeminderte Patienten mit einem IQ < 70 oder progredienter Grunderkrankung von vornherein ausgeschlossen.

Eingeschlossen und implantiert wurden letztlich in die *SANTE*-Studie 110 und

in die *MORE*-Studie 170 Patienten. Ihre klinischen und demographischen Charakteristika sind in vergleichender Darstellung in **Tab. 1** zusammengefasst. Die Daten wurden den Publikationen einschließlich der zugehörigen Supplements entnommen und mittels χ^2 -Test oder Mann-Whitney-U-Test verglichen. Beide Studien umfassten Patienten ähnlichen Alters und ähnlicher Geschlechtsverteilung mit langjähriger Epilepsie, hoher Anfallsfrequenz, Polytherapie und häufig bereits stattgehabter epilepsiechirurgischer Operation oder Vagusnervstimulation. Hervorzuheben ist hierbei, dass in der *SANTE*-Studie jedoch signifikant mehr Patienten mit unifokalen Epilepsiesyndromen, temporalem Anfallsursprung und fokal zu bilateral tonisch-klonischen Anfällen sowie eine geringere Anzahl an Patienten mit kognitiven Einschränkungen eingeschlossen wurden. Dies hat Einfluss auf die erzielte Anfallsfrequenzreduktionsrate und ist somit von Relevanz bei der Bewertung der Effektstärke beider Studien.

Neurochirurgischer Zugang und Elektrodenlokalisierung bei ANT-DBS

Der anteriore Nucleus des Thalamus (ANT) ist aufgrund seiner geringen Größe sowie der Lokalisation mittelliniennah direkt unterhalb der Seitenventrikel stereotaktisch schwieriger zu erreichen als andere DBS-Zielpunkte [32]. Häufiger als bei anderen Zielgebieten kann es daher vorkommen, dass der ANT durch die implantierten Tiefenelektroden nicht erreicht wird. Gleichzeitig ist aber eine äußerst exakte Elektrodenplatzierung für die antikonvulsive Wirksamkeit der tiefen Hirnstimulation entscheidend. Seit der klinischen Einführung der ANT-DBS in Europa werden mit dem transventrikulären und dem extraventrikulären Zugang zwei unterschiedliche stereotaktische Zugangswege verwendet (**Abb. 1**).

In der *SANTE*-Studie [2] wurde gemäß einem einheitlichen Studienprotokoll ausschließlich mit einem transventrikulären Zugang implantiert, so dass der ANT in einer von kranial nach kaudal verlaufenden Trajektorie erreicht wird. In Abweichung von dieser Herangehensweise wurden bei den Patienten im *MORE*-Register beide Zu-

gangswege (sowohl trans-, als auch extraventrikulär) verwendet [21]. Dieser Unterschied erscheint klinisch sehr relevant, da sowohl die Orientierung der Elektrode im Zielgebiet, wie auch der finale Stimulationspunkt entscheidend von der gewählten Implantationstrajektorie abhängen. In einer vergleichenden Analyse der *MORE*-Registerdaten zeigten Lehtimäki et al. [14], dass der ANT im transventrikulären Ansatz häufiger getroffen wird, als im extraventrikulären. Wang et al. befürworten daher eine neue (posterior extraventrikuläre) Trajektorie, um die Zielgenauigkeit bei einem extraventrikulären Ansatz zu verbessern [32]. Ferner scheint neuroanatomisch bei einem extraventrikulären Zugang der mamillothalamische Trakt (MMT) und nicht der superiore Anteil des ANT das primäre Zielgebiet darzustellen [25].

Prospektive Daten, welche das Therapieansprechen dieser beiden Ansätze vergleichen, sind nicht verfügbar. Es ergeben sich aus der bisherigen Literatur aber einige Hinweise darauf, dass in einem transventrikulären Ansatz gerade die Stimulation in den superioren (kranialen) Anteilen des ANT besonders antikonvulsiv wirksam ist. Dabei scheint der finale Stimulationsort der wesentliche Prädiktor für das Therapieansprechen zu sein: Während in der finnischen Kohorte die Stimulationsamplitude, die Pulsbreite oder die Frequenz kaum Einfluss auf die Anfallsfrequenz hatte, zeigte sich, dass insbesondere bei schlecht ansprechenden Patienten ein Umprogrammieren der Stimulation auf mehr kranial gelegene Kontakte eine deutliche Verbesserung bewirken kann [5]. Entscheidend hierbei ist, dass zur Optimierung der Stimulation individuelle MRT-Daten herangezogen werden, da atlasbasierte Daten in diesem Bereich schlecht mit der individuellen Anatomie übereinstimmen. Weitere Beobachtungsstudien mit transventrikulärem Ansatz unterstützen die Hypothese, dass in diesem Ansatz gerade die superior (kranial) gelegenen Kontakte für die aktive Stimulation am wirksamsten sind [4, 15]. Demgegenüber zeigen Studien mit extraventrikulärem Ansatz [12, 25], dass in diesem Ansatz die am tiefsten gelegenen Elektrodenkontakte nahe am MMT sehr effektiv sein können. Diese Befunde weisen also darauf hin, dass sich die optimalen Stimulationspunkte je nach Trajekto-

Tab. 1 Gegenüberstellung der Patientencharakteristika der SANTE-Zulassungs- und MORE-Registerstudie			
	SANTE	MORE	p-Wert
Eingeschlossene und implantierte Patienten			
Gesamt	n = 110	n = 170	–
2 Jahre FU	n = 102	n = 157	
5 Jahre FU	n = 83 (61 Monate)	n = 49 (56 Monate)	
Alter			
MW ± SW	36,1 ± 11,2 Jahre	35,6 ± 10,7 Jahre	0,71
Geschlecht			
Frauen	50 %	42,9 %	0,21
Intelligenzminderung			
–	(IQ < 70 exkludiert)	37,6 %	< 0,0001
Krankheitsdauer			
MW ± SW	22,3 ± 13,3 Jahre	23,1 ± 12,1 Jahre	0,60
Anfallsfrequenz			
Median	19,5/Monat	15,8/Monat	–
Min–Max	6–604/Monat	0–610/Monat	
Zuvor eingesetzte Anfallsmedikamente			
Gefordert	≥ 3	≥ 2	–
Median		9	
Anfallsmedikamente bei Implantation			
1	10 % (n = 11)	5,9 % (n = 10)	–
2	50 % (n = 55)	20 % (n = 34)	
3	37,3 % (n = 41)	40 % (n = 68)	
4	2,7 % (n = 3)	31,2 % (n = 53)	
MW ± SW		3 ± 1,1 (0–7)	
Komorbiditäten			
Depression	45,5 % (n = 50)	21,2 % (n = 36)	< 0,0001
Gedächtnisstörung	33,6 % (n = 37)	37,6 % (n = 64)	0,92
Epilepsiefokus			
Unifokal	82 % (n = 90)	67 % (n = 114)	0,007
Multifokal / unklar	9 % (n = 10)	24 % (n = 41)	0,002
Anfallsursprungszone			
Temporal	60 % (n = 66)	39 % (n = 66)	0,0005
Frontal	27,3 % (n = 30)	17,6 % (n = 30)	0,055
Parietal	4,5 % (n = 5)	4,1 % (n = 7)	0,86
Okzipital	3,6 % (n = 4)	5,3 % (n = 9)	0,52
Anfallsart			
Fokal nicht-bewusst	92,7 % (n = 102)	85,9 % (n = 146)	0,079
Fokal zu bilateral	77,3 % (n = 85)	64,1 % (n = 109)	0,020
Tonisch-klonisch	–	–	–
Fokal bewusst	67,3 % (n = 74)	39,4 % (n = 67)	< 0,0001
Andere	5,4 % (n = 6)	2,9 % (n = 5)	0,29
VNS			
Gesamt	44,5 % (n = 49)	42,9 % (n = 73)	0,79
Explantiert	100 % (n = 49)	38 % (n = 28)	
Deaktiviert		29 % (n = 21)	
Weiterhin aktiv		33 % (n = 24)	
Resektive Epilepsieoperation			
Gesamt	24,5 % (n = 27)	20 % (n = 34)	0,61

FU Follow-up, IQ Intelligenzquotient, MW Mittelwert, SW Standardabweichung, VNS Vagusnervstimulator, Min Minimum, Max Maximum

rie unterscheiden. Komplizierend kommt hinzu, dass der superiore Anteil des MMT die neuroanatomische Hauptaffferenz zum ANT darstellt und somit eine Stimulation dieser afferenten Fasern auch einen indirekten Effekt auf neuronale Aktivität im ANT haben könnte. Ein Unterschied in der Wirksamkeit zwischen „afferent-axonaler“ und „lokal-nukleärer“ Stimulation ist denkbar, wurde bislang in den Epilepsiekohorten aber nicht systematisch untersucht.

Welche Implikationen haben diese Befunde nun für die Interpretation der MORE-Registerdaten?

Bei den Implantationen in der MORE-Kohorte wurden mit dem extra- und transventrikulären Ansatz zwei unterschiedliche Zugangswege verwendet und mit dem kranialen ANT und dem MMT möglicherweise zwei unterschiedliche Zielpunkte stimuliert. Diese Variabilität in den Zugangswegen und die daraus resultierenden Differenzen in den aktiven Stimulationspunkten kann sicherlich die höhere Variabilität des Therapieansprechens in der aktuell publizierten MORE-Kohorte erklären. Wenn auch die bisherigen Studien eher dafür sprechen, dass ein transventrikulärer Ansatz mit kranialer Stimulation des ANT im Langzeitverlauf von Vorteil sein könnte, zeigen die MORE-Daten auch, dass in einem extraventrikulären Ansatz ein gutes Therapieansprechen erreicht werden kann. Mit Blick auf die hohe Variabilität des Therapieansprechens im MORE-Register ist es sogar denkbar, dass gewisse Subgruppen eher von einem transventrikulären Ansatz mit ANT-Stimulation, andere Subkohorten eher von einem extraventrikulären Ansatz mit Stimulation des MMT profitieren. Diesbezügliche Subanalysen aus dem Register stehen allerdings noch aus.

Ebenfalls zur Variabilität der Resultate beitragen könnten schließlich auch die unterschiedlichen Ansätze in der Operationsplanung (direktes vs. indirektes Targeting) sowie der nur sporadisch verwendete Einsatz intraoperativer Mikroelektrodenableitungen. Frühere Studien [16, 17] haben gezeigt, dass die direkte Zielpunktplanung, basierend auf individuellen MRT-Bildern, eine bessere Elektrodenlage und somit Therapieansprechen gewährleistet, als eine indirekte Zielpunktplanung basie-

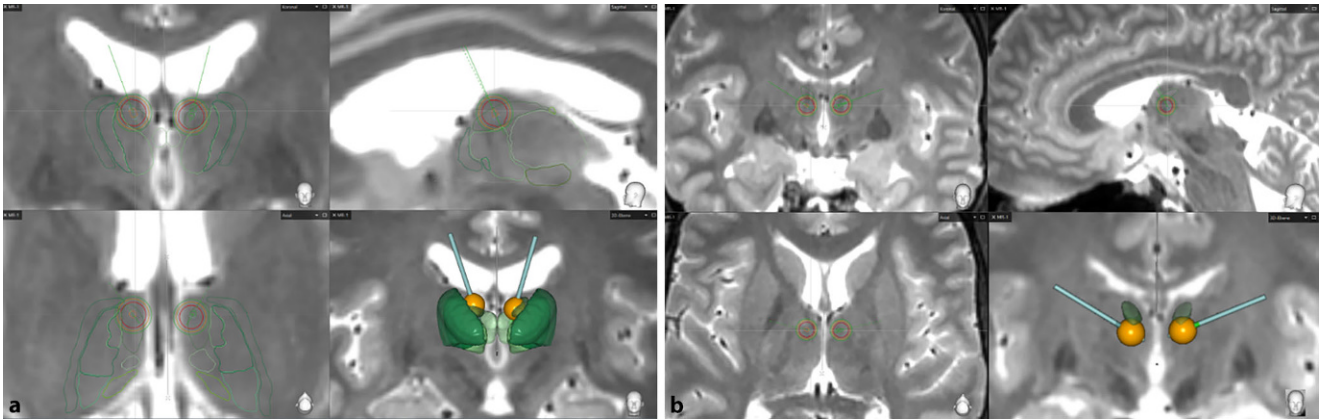


Abb. 1 ▲ Transventrikulärer (a) und extraventriculärer (b) Zugang zum anterioren Nucleus des Thalamus (ANT). (Bilder mit freundl. Genehmigung, ©Lennart Stieglitz [Neurochirurgie, Universitätsspital Zürich], alle Rechte vorbehalten)

rend auf Atlasdaten [17]. Da die genaue Elektrodenlage somit von herausragender Bedeutung ist, ist sicherlich auch zur erwägen, intraoperativ die Elektrodenlage durch Mikroelektrodenableitungen zu verifizieren.

Zusammenfassend erscheint es im Studienvergleich wahrscheinlich, dass v. a. die Variabilität der Zugangswege und damit auch die Lokalisation der aktiven Stimulation einen relevanten Anteil am schlechteren Therapieansprechen der MORE-Kohorte im Langzeitverlauf hat. Weitere Folgeanalysen aus dem MORE-Register zur Identifikation des optimalen Stimulationszielpunktes oder hinsichtlich Sicherheit und Effektivität des operativen Zugangs wären für die Interpretation der Resultate von hoher klinischer Relevanz.

Stimulationsparameter

Die Stimulationsparameter wurden in der SANTE-Studie innerhalb des ersten Jahres durch das Studienprotokoll vorgegeben. So wurde die Stimulation erst einen Monat nach der Implantation aktiviert und die Patienten hiernach in eine Placebo- (0V) und eine Verumgruppe (5V) aufgeteilt. In beiden Gruppen lag die Stimulationsfrequenz bei 145 Hz, die Impulsbreite bei 90 μ s und der zyklische Modus wurde mit 1 min ON-Zeit und 5 min OFF-Zeit aktiviert. Erst ab dem 4. Monat nach Implantation erhielten alle Patienten eine Verumstimulation, wobei erst nach dem ersten Jahr eine freie Wahl der Stimulationsparameter gestattet war [2]. Im Gegensatz hierzu wurden in der Beobachtungsstudie (MORE) keiner-

lei Vorgaben zum Beginn der Stimulation und der Wahl der Stimulationsparameter gemacht [21].

Vergleicht man die Stimulationseinstellungen zum Zeitpunkt der 2-Jahres-Visite, unterscheiden sich die gewählten Parameter in der MORE- und SANTE-Studie nur geringfügig (■ Tab. 2). In beiden Studien wurde in den meisten Patienten eine Hochfrequenzstimulation (Median 145 Hz) mit einer medianen Impulsbreite von 90 μ s und zyklischem Stimulationsmodus gewählt. Unterschiede lassen sich primär in der Stimulationsamplitude erkennen, die in der SANTE-Studie mit 7,35V deutlich über den 5V der MORE-Studie lag. Der Unterschied ist möglicherweise auf die klinische Erfahrung in der MORE-Beobachtungsstudie zurückzuführen, dass bei guter Platzierung der Stimulationselektroden bereits mit geringeren Amplituden und somit kleineren Stimulationsvolumina gute klinische Effekte erzielt werden können, bei gleichzeitig geringerem Risiko für Nebenwirkungen und Schonung der Batterielaufzeit [8]. Es bleibt jedoch letztlich offen, weshalb die mittlere Stimulationsintensität in der SANTE-Studie stärker gesteigert worden war als im MORE-Register und ob dies zu der geringeren Anfallsreduktion im MORE-Register beigetragen hat. Darüber hinaus bestand in der MORE-Studie eine größere Variabilität in der gewählten Impulsbreite und der Frequenz. Ein Vergleich der Effektstärke verschiedener Stimulationseinstellungen ist in beiden Studien nicht erfolgt.

Effektivität der ANT-Stimulation

Frühe Untersuchungen an kleinen Patientengruppen erbrachten uneinheitliche Ergebnisse zur Wirksamkeit der ANT-DBS. In einer wesentlichen Untersuchung an 5 bzw. 6 Patienten zeigten Hodaie et al. und Andrade et al. eine unmittelbare Wirkung nach Elektrodenimplantation (von den Autoren als „Mikrothalamotomie“ bezeichnet) [1, 3], während sich im Verlauf der Stimulation über Monate und Jahre hinweg kein Unterschied in Perioden der Stimulation vs. Nicht-Stimulation fand; erhebliche Besserungen fanden auch in Perioden ohne Stimulation statt. Es wird diskutiert, ob Carry-over-Effekte zu diesem negativen Ergebnis beitragen; wichtig erscheint jedenfalls bei Langzeit-Outcome-Analysen neuromodulatorischer Verfahren über Jahre hinweg die Betrachtung auch von Kontrollgruppen.

Andere offene Behandlungsserien zeigten positive Effekte auf Anfallsschwere und Anfallsfrequenz [10, 13]. Eine Studie von Osorio et al. (2005) zeigte bei 4 Patienten einen möglichen Akuteffekt einer Closed-loop-Stimulation der anterioren Thalamuskern mit einer mittleren Anfallsreduktion von 40,8% in dieser kleinen Patientengruppe [18]. Dieser Effekt war jedoch geringer als bei einer anschließenden Untersuchung einer Open-loop-Stimulation [20].

In der SANTE-Studie fand sich in der Stimulationsgruppe von 55/110 Patienten nach 3 Monaten eine mediane Anfallsreduktion von 40,5% vs. 14,5% in der implantierten, jedoch nicht stimulierten

Tab. 2 Verwendete Stimulationsparameter zum Zeitpunkt der 2-Jahres-Visite		
	SANTE	MORE
Amplitude		
Verfügbare Datensätze	n = 98	n = 122
Min–Max	2,75–10 V	0–8 V
Median	7,35 V	5 V
Impulsbreite		
Verfügbare Datensätze	n = 100	n = 122
Min–Max	60–150 µs	60–180 µs
Median	90 µs	90 µs
Frequenz		
Verfügbare Datensätze	n = 100	n = 122
Min–Max	70–185 Hz	40–180 Hz
Median	145 Hz	145 Hz
Zyklisch		
Verfügbare Datensätze	n = 99	n = 119
ON-time: Min–Max	0,25–4 min	
ON-time: median	1 min	1 min
OFF-time: Min–Max	0,08–5 min	
OFF-time: median	3 min	5 min
<i>MW</i> Mittelwert, <i>SW</i> Standardabweichung, <i>Min</i> Minimum, <i>Max</i> Maximum		

Kontrollgruppe; dies war im letzten analysierten Monat statistisch signifikant, nicht jedoch im Gesamtzeitraum der Analyse. Nach einem Jahr lag die mediane Anfallsreduktion bei 41 % bei 99 Patienten, nach 2 Jahren bei 56 % bei 81 die Behandlung fortführenden Patienten. Nach einem und nach 2 Jahren fanden sich auch signifikante Verbesserungen der Lebensqualität (QOLIE-31, [2]), die über einen Zeitraum von 7 Jahren konstant blieben [23].

Langzeit-Follow-up-Analysen belegen eine weiterbestehende, teils zunehmende Effektivität, sowohl gemessen an der medianen Anfallsfrequenz (69 % Reduktion nach 5 Jahren, 75 % Reduktion nach 7 Jahren) als auch der Responder-Rate (41 % nach 1 Jahr, 56 % nach 2 Jahren, 69 % nach 5 Jahren, 75 % nach 7 Jahren, [23]). Dabei war weder eine frühere Vagusnervstimulation oder epilepsiechirurgische Operation noch eine Änderung der Medikation im Verlauf der Behandlung relevanter Parameter für die Entwicklung der Anfallsfrequenz. Auch monozentrische Langzeitverlaufsuntersuchungen bestätigen einen stabilen Behandlungseffekt [11].

Als Ausdruck der Effektivität der ANT-DBS war in der SANTE-Studie die Zahl anfallsbedingter Verletzungen in der Stimulationsgruppe signifikant geringer (7,4 %

vs. 25,1 %) als in der Kontrollgruppe [2]; die SUDEP-Rate war im Langzeitverlauf mit 2,0/1000 Patientenjahren bezogen auf die Charakteristika der Patientengruppe gering [23].

In der MORE-Registerstudie zeigte sich nach 2 Jahren der Stimulation eine mediane Anfallsreduktion um 33,1 % und eine Responder-Rate von 32,3 % [21]; diese Ergebnisse sind somit deutlich schlechter als in der US-Studie. Jedoch bestätigte sich eine graduelle positive Entwicklung der Anfallsfrequenz im Verlauf der Behandlung, mit zunehmender Anfallsreduktion auf 55,1 % nach 5 Jahren und einer Responder-Rate von 53,2 %, wie auch bei anderen Neurostimulationsverfahren beschrieben [27]. Hierbei ist stets eine mögliche Anreicherung der Responder im Langzeitverlauf und ein bevorzugtes Ausscheiden von Patienten mit geringer Wirksamkeit der Behandlung zu berücksichtigen.

In der Studie fand sich ein tendenziell besseres Behandlungsergebnis nach 2 Jahren bei Patienten mit normaler Kognition im Vergleich zu Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung (mediane Anfallsreduktion: 36,1 % vs. 26,0 %). Die Anfallsreduktion bei temporalem, frontalem und sonstigem Anfallsursprung war nicht signifikant unterschiedlich (32,6 %/34,7 %/24,8 %). Zentren mit hoher

Erfahrung mit Implantationen hatten ein besseres Behandlungsergebnis.

Sicherheitsaspekte

Bei der Beurteilung von Sicherheitsaspekten neuromodulatorischer Verfahren sind zu berücksichtigen die Implantation sowie mögliche unerwünschte Nebenwirkungen, die sich infolge der Stimulation entwickeln. Letztere sind in der Regel abhängig von Stimulationsparametern und reversibel bei einer Inaktivierung der Stimulation. Bei Implantation von Tiefenelektroden zur thalamischen Stimulation besteht grundsätzlich das Risiko einer Gefäßverletzung mit intrazerebraler Blutung, perioperativer Infektionen sowie möglicher unerwünschter Effekte einer Mikrothalamothomie.

In der SANTE-Studie wurden bei 12,7 % der Patienten Infektionen berichtet, 7,3 % im Bereich der Stimulatortasche, 5,5 % der tunnelierten Elektrode und 1,8 % in der Region des Bohrlochs. Es kam zu einer Meningitis, jedoch zu keiner intrazerebralen Infektion [2]. Eine intrazerebrale Blutung trat bei 5/110 Patienten auf und war bei allen klinisch inapparent. Monozentrische Daten legen nahe, dass die Komplikationsrate an erfahrenen Zentren geringer ist als in den multizentrischen Studiendaten (z. B. [9, 11]). Selten können auch Parästhesien und Schmerzen im Elektrodenbereich auftreten [11, 24]. Zu potenziell unerwünschten Effekten der Implantation im ANT selbst gibt es keine publizierten Daten. Angesichts der Einbindung des ANT in das limbische System sowie in den für die Gedächtnisprozesse wichtigen Papez-Kreis sind potenziell unerwünschte Effekte auf Emotionalität und deklaratives Gedächtnis möglich.

Einzelne Patienten hatten sowohl in der SANTE-Studie (9/81, 11 %) und in der MORE-Registerstudie (16 %) unter Stimulationsbehandlung eine Zunahme der Anfallsfrequenz, die teils reversibel war bei Reduktion der Stimulationsintensität [2]. Im Zeitraum der ersten beiden Jahre der SANTE-Studie wurden von 20/110 Patienten 23 neue Anfallstypen berichtet (14 bewusst, 3 nicht bewusst erlebte fokale Anfälle, 6 fokal zu bilateral tonisch-klonische Anfälle). Bei 5/110 Patienten trat ein Status epilepticus auf.

Im Rahmen der Stimulation berichteten 8/55 Patienten der SANTE-Stimulationsgruppe (14,5 %) depressive Symptome, auch bei positivem Effekt auf die Stimulation, vs. 1/55 der Sham-Stimulationsgruppe (1,8 %). Dies entspricht Daten des MORE-Registers mit 13 % beklagten depressiven Stimmungslagen [21]. Bei einer Analyse des Langzeit-Outcomes der SANTE-Studie [24] berichteten insgesamt 37 % der Patienten von einer Depressivität, 13/110 stimulierten Patienten (11,8 %) von Suizidgedanken, 77 % hiervon mit einer Vorgeschichte einer Depression; es kam zu einem Suizid, der als nicht Device-bezogen eingestuft wurde. Auch reversible Angstsymptome und eine Psychose wurden im Zusammenhang mit der ANT-DBS berichtet [6].

In der SANTE-Studie berichteten 7/55 Patienten der Stimulationsgruppe von Gedächtnisproblemen vs. 1/55 in der Sham-Stimulationsgruppe [2]. Dies entspricht Daten der MORE-Studie mit 15 % subjektiv berichteten Gedächtnisproblemen [21]. Im Langzeitverlauf wurden Gedächtnisprobleme von 27 % der Patienten berichtet, bei 9 % wurden Gedächtnisverschlechterungen im Vergleich zur Baseline-Untersuchung nachgewiesen [24]. Allerdings war die Korrelation zwischen subjektiv angegebenen Gedächtnisproblemen und objektivierbaren Defiziten in einer Analyse gering [29].

Im MORE-Register traten bei 23 % der Patienten als schwer eingestufte Nebenwirkungen im Zusammenhang mit dem Stimulator auf; zwei Explantationen wurden aufgrund einer Device-Infektion durchgeführt. Bei 6,1 % der Patienten wurde in 2 Jahren ein Kabel ersetzt.

Von den 13 % der Patienten mit Entwicklung einer Depression im MORE-Register kam es zu einer Explantation wegen Suizidgedanken. Unerwünschte psychische Nebenwirkungen umfassten Angst und Reizbarkeit bei je 5 % der Patienten.

Im Zusammenhang Implantation und Stimulation traten im MORE-Register bei 23 % der Patienten unerwünschte Effekte auf.

Negative Auswirkungen der ANT-DBS in Form einer Schlafragmentation, mit einer 3-fach erhöhten Häufigkeit von Arousals während Stimulationsphasen von Voges et al. beobachtet [30], wurden weder in

der SANTE-Studie noch im MORE-Register angeführt.

Insgesamt liegt die Inzidenz relevanter Nebenwirkungen basierend auf den publizierten Daten höher als bei Verfahren der Fokusstimulation (s. Beitrag von A. Schulze-Bonhage in dieser Ausgabe, <https://doi.org/10.1007/s10309-023-00548-6>); Kenntnis charakteristischer Auswirkungen auf Psyche, Schlaf und deklaratives Gedächtnis sind relevant für die Vermeidung von Patienten mit hohem individuellem Risiko (etwa unter Berücksichtigung der individuellen psychiatrischen Vorgeschichte) sowie für eine unmittelbare Anpassung der Stimulationsintensität im Falle ihres Auftretens [28].

Synopsis

Die ANT-DBS-Behandlung von Epilepsien ist als wirksam nachgewiesen, sowohl durch die SANTE-Studie als auch die Daten des MORE-Registers. Überraschend ist eine geringere Wirksamkeit in der offenen Stimulationsbehandlung, bei der eher mit einem zusätzlichen Placeboeffekt zu rechnen gewesen wäre. Verschiedene Faktoren können hierzu beigetragen haben, insbesondere andere Patientencharakteristika und die niedrigeren Rate an erfolgreichen ANT-Implantationen bei Anwendung der extraventrikulären Implantationsmethode [14].

Eine mediane Anfallsreduktion nach zwei Jahren von 32 % und 33 % Responder im MORE-Register zeigt zwar eine Wirksamkeit der Behandlung, jedoch keine besseren Ergebnisse als Studien zur weniger invasiven Vagusnervstimulation und eher einen geringeren Behandlungseffekt als Studien zur in den USA zugelassenen responsiven Fokusstimulation. Einen direkten Vergleich lassen die unterschiedlichen Patientenkohorten jedoch nicht zu; weiterhin wären Head-to-head-Vergleichsstudien wünschenswert für künftige Therapieentscheidungen. Im Gegensatz zur SANTE-Studie zeigte sich im MORE-Register keine Überlegenheit von Partizipanten mit temporalem Anfallsursprung gegenüber einem frontalen Anfallsbeginn; eine Einbeziehung auch frontaler Epilepsien in Behandlungen mittels ANT-DBS erscheint somit berechtigt.

Das tendenziell schlechtere Behandlungsergebnis bei mental retardierten Patienten spiegelt die Erfahrung aus anderen Therapiestudien wider und begründet sich a.e. durch die damit einhergehenden therapieschwierigeren Epilepsien. Zudem ist das Ergebnis angesichts der kleinen Patientenzahlen und den geringen beobachteten Unterschieden nur mit Vorsicht zu bewerten, dennoch kann es eine weitere relevante Information für die Beratung und Auswahl geeigneter Patienten darstellen. Ferner kann eine Reduktion der Anfallsschwere, die in den Studien insuffizient abgebildet wird, dennoch zu einer relevanten Verbesserung der Lebensqualität der Familien beitragen. Aufgrund der aktuellen Datenlage kann somit keine Evidenz abgeleitet werden, in dieser Patientengruppe a priori auf eine ANT-DBS zu verzichten.

Berücksichtigt man weitere Literatur, so wurden bislang folgende prädiktive Faktoren für eine gute Wirksamkeit einer ANT-DBS beschrieben:

- temporaler Anfallsursprung (möglicherweise zu relativieren; [2]),
- Elektrodenposition anterior innerhalb des ANT oder in der ANT-MMT-Junction [12, 15],
- gute exekutive Hirnfunktionen [7],
- hochamplitudige evozierte Potenziale in den Hippocampi bei thalamischer Stimulation [31],
- Anfallsursprung in Strukturen des Papez-Kreises [19, 22],
- Fehlen einer relevanten kognitiven Beeinträchtigung [21].

Die im MORE-Register berichteten Nebenwirkungen der Behandlung sind weitgehend identisch zu den bereits in der SANTE-Studie berichteten Beeinträchtigungen v.a. von Gedächtnisleistungen und der Stimmung, die sich v.a. bei Patienten mit entsprechenden Vorerkrankungen manifestierten. Dies ist wichtig zur Auswahl, Beratung und v.a. auch für klinische Kontrolluntersuchungen einer gewählten Behandlung mittels ANT-DBS.

Fazit für die Praxis

- Die ANT-DBS hat sich auch im Klinikalltag als effektive und sichere Behandlungsoption für Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie etabliert.

- Die beobachteten Unterschiede im Therapieansprechen können zukünftig zu einer Optimierung der Kandidatenauswahl und des Therapiemanagements beitragen.
- Es bleibt abzuwarten, ob die ANT-DBS trotz der etwas ungünstigeren Registerdaten zukünftig einen höheren Stellenwert gewinnen kann.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. E. Kaufmann

Epilepsie Zentrum, Neurologische Klinik und Poliklinik, Ludwig-Maximilians-Universität Marchioninistr. 15, 81377 München, Deutschland
elisabeth.kaufmann@med.lmu.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. L. Imbach hat für das Europäische Konsensusprojekt zur ANT-DBS von der Firma Medtronic ein Vortragshonorar erhalten. E. Kaufmann war als Studienärztin an der MORE-Studie beteiligt und erhielt Vortrags- und Beraterhonorare der Firma Medtronic. A. Schulze-Bonhage fungierte als Leiter zweier multizentrischer Studien zur transkraniellen Fokusstimulation und erhielt Forschungsförderung von PRECISIS und vom BMBF in diesem Kontext; ASB erhielt institutionelle Mittel für Beiträge zum MORE-Register.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Comparison of the effectiveness of anterior thalamic stimulation in a European registry and a phase III study

Background: Besides the data of the phase III study (SANTE), the results of the MORE registry on the use of anterior thalamic deep brain stimulation (ANT-DBS) have recently become available.

Objectives: In which aspects do the phase III study and the MORE registry differ?

Methods: A literature-based comparison was performed for the 2-year outcomes of the prospective, randomized-controlled SANTE trial which included 110 patients and the prospective (nonrandomized, nonstandardized) MORE registry of 170 patients. The data analysis was focused on patient selection, surgical management, stimulation setting, therapeutic effects, and safety aspects.

Results: The median 2-year seizure frequency reduction rate in the MORE registry remained clearly behind that of the SANTE trial (33% vs. 56%). Also in the subgroup of temporal lobe epilepsies, the seizure frequency reduction was not higher than 33%. Patients with cognitive impairment tended to have a poorer outcome compared to patients without cognitive impairment (26% vs. 36% median seizure frequency reduction rate). The MORE registry and the SANTE trial differed in several methodological aspects and patient selection: The SANTE trial included a higher percentage of patients with unifocal epilepsy ($p = 0.007$), temporal seizure onset ($p = 0.0005$), more frequent focal to bilateral tonic-clonic seizures ($p = 0.02$), and excluded patients with cognitive impairment ($p < 0.0001$). In the MORE registry, not only the trans- but also an extraventricular implantation approach was used and the achieved therapeutic effects were associated with the treating center's level of expertise. The stimulation parameters and observed side-effects in the two studies were comparable.

Conclusions: The registry data confirm the safe and effective use of ANT-DBS in drug-resistant epilepsy. They reflect the clinical routine use of the ANT-DBS therapy. While the results remained behind the outcomes of the phase III trial, they are within the effectiveness range of other neurostimulation therapies for epilepsy. The observed differences might be mainly due to differences in the cohort characteristics and differences in the implantation techniques.

Keywords

ANT-DBS · MORE · SANTE · Thalamic stimulation · Deep brain stimulation

Literatur

1. Andrade DM, Zumsteg D, Hamani C et al (2006) Long-term follow-up of patients with thalamic deep brain stimulation for epilepsy. *Neurology* 66:1571–1573. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000206364.19772.39>
2. Fisher R, Salanova V, Witt T et al (2010) Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 51:899–908. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02536.x>
3. Hodaie M, Wennberg RA, Dostrovsky JO, Lozano AM (2002) Chronic anterior thalamus stimulation for intractable epilepsy. *Epilepsia* 43:603–608
4. Imbach LL, Baumann CR, Poryazova R et al (2019) Anticonvulsive effect of anterior thalamic deep brain stimulation in super-refractory status epilepticus crucially depends on active stimulation zone—A single case observation. *Seizure* 71:286–288. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.08.015>
5. Järvenpää S, Lehtimäki K, Rainesalo S et al (2020) Improving the effectiveness of ANT-DBS therapy for epilepsy with optimal current targeting. *Epilepsia* Open 5:406–417. <https://doi.org/10.1002/epi4.12407>
6. Järvenpää S, Peltola J, Rainesalo S et al (2018) Reversible psychiatric adverse effects related to deep brain stimulation of the anterior thalamus in patients with refractory epilepsy. *Epilepsy Behav* 88:373–379. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.09.006>
7. Järvenpää S, Rosti-Otajarvi E, Rainesalo S et al (2018) Executive functions may predict outcome in deep brain stimulation of anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Front Neurol* 9:1–8. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00324>
8. Kaufmann E, Bartolomei F, Boon P et al (2020) European Expert Opinion on ANT-DBS therapy for patients with drug-resistant epilepsy (a Delphi consensus). *Seizure* 81:201–209. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.08.015>
9. Kaufmann E, Bötzel K, Vollmar C et al (2020) What have we learned from 8 years of deep brain stimulation of the anterior thalamic nucleus? Experiences and insights of a single center. *J Neurosurg*. <https://doi.org/10.3171/2020.6.JNS20695>

10. Kerrigan JF, Litt B, Fisher RS et al (2004) Electrical stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for the treatment of intractable epilepsy. *Epilepsia* 45:346–354. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.01304.x>
11. Kim SH, Lim SC, Kim J et al (2017) Long-term follow-up of anterior thalamic deep brain stimulation in epilepsy: a 11-year, single center experience. *Seizure* 52:154–161. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.10.009>
12. Krishna V, King NKK, Sammartino F et al (2016) Anterior nucleus deep brain stimulation for refractory epilepsy: insights into patterns of seizure control and efficacious target. *Neurosurgery* 78:802–811. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001197>
13. Lee KJ, Jang KS, Shon YM (2006) Chronic deep brain stimulation of subthalamic and anterior thalamic nuclei for controlling refractory partial epilepsy. *Acta Neurochir Suppl* 99:87–91
14. Lehtimäki K, Coenen VA, Gonçalves Ferreira A et al (2019) The surgical approach to the anterior nucleus of thalamus in patients with refractory epilepsy: experience from the international multi-center registry (MORE). *Neurosurgery* 84:141–150. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy023>
15. Lehtimäki K, Möttönen T, Järventaus K et al (2016) Outcome based definition of the anterior thalamic deep brain stimulation target in refractory epilepsy. *Brain Stimul* 9:268–275. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.09.014>
16. Möttönen T, Katisko J, Haapasalo J et al (2015) Defining the anterior nucleus of the thalamus (ANT) as a deep brain stimulation target in refractory epilepsy: Delineation using 3 T MRI and intraoperative microelectrode recording. *Neuroimage Clin* 7:823–829. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.03.001>
17. Nome T, Herrman H, Lehtimäki K et al (2020) Direct visual targeting versus preset coordinates for ANT-DBS in epilepsy. *Acta Neurol Scand* 142:23–29. <https://doi.org/10.1111/ane.13233>
18. Osorio I, Frei MG, Sunderam S et al (2005) Automated seizure abatement in humans using electrical stimulation. *Ann Neurol*. <https://doi.org/10.1002/ana.20377>
19. Osorio I, Giftakis J, Stypulkowski P, Tonder L (2021) Anatomical connectivity and efficacy of electrotherapy for seizure control: a SANTE's single-center regression analyses. *Epilepsy Behav* 115:107709. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107709>
20. Osorio I, Overman J, Giftakis J, Wilkinson SB (2007) High frequency thalamic stimulation for inoperable mesial temporal epilepsy. *Epilepsia* 48:1561–1571. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01044.x>
21. Peltola J, Colon A, Pimental J et al (2022) Deep brain stimulation of the anterior nucleus of the thalamus in drug resistant epilepsy in the MORE multicenter patient registry. *Neurology*
22. Piacentino M, Durisotti C, Garofalo PG et al (2015) Anterior thalamic nucleus deep brain Stimulation (DBS) for drug-resistant complex partial seizures (CPS) with or without generalization: long-term evaluation and predictive outcome. *Acta Neurochir* 157:1525–1532. <https://doi.org/10.1007/s00701-015-2498-1>
23. Salanova V, Vollhaber JA, Sperling MR et al (2021) The SANTE study at 10 years of follow-up : effectiveness , safety , and sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia*. <https://doi.org/10.1111/epi.16895>
24. Salanova V, Witt T, Worth R et al (2015) Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology* 84:1017–1025. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001334>
25. Schaper FLWVJ, Plantinga BR, Colon AJ et al (2020) Deep brain stimulation in epilepsy: a role for modulation of the mammillothalamic tract in seizure control? *Neurosurgery* 87:602–610. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyaa141>
26. Schaper FLWVJ, Zhao Y, Janssen MLF et al (2019) Single-cell recordings to target the anterior nucleus of the thalamus in deep brain stimulation for patients with refractory epilepsy. *Int J Neural Syst*. <https://doi.org/10.1142/S0129065718500120>
27. Schulze-Bonhage A (2019) Long-term outcome in neurostimulation of epilepsy. *Epilepsy Behav* 91:25–29. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.06.011>
28. Simpson HD, Schulze-Bonhage A, Cascino GC et al (2022) Practical considerations in epilepsy neurostimulation. *Epilepsia*. <https://doi.org/10.1111/epi.17329>
29. Tröster AI, Meador KJ, Irwin CP, Fisher RS (2017) Memory and mood outcomes after anterior thalamic stimulation for refractory partial epilepsy. *Seizure* 45:133–141. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.12.014>
30. Voges BR, Schmitt FC, Hamel W et al (2015) Deep brain stimulation of anterior nucleus thalami disrupts sleep in epilepsy patients. *Epilepsia* 56:e99–e103. <https://doi.org/10.1111/epi.13045>
31. Wang Y, Kremen V, Brinkmann BH et al (2020) Probing circuit of Papez with stimulation of anterior nucleus of the thalamus and hippocampal evoked potentials. *Epilepsy Res* 159:106248. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2019.106248>
32. Wang YC, Grewal SS, Middlebrooks EH et al (2019) Targeting analysis of a novel parietal approach for deep brain stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for epilepsy. *Epilepsy Res* 153:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2019.03.010>



Dank an die Gutachter*innen

Für die Qualität und Objektivität der Beiträge sind neben den engagierten Autorinnen und Autoren auch die vielen qualifizierten Gutachterinnen und Gutachter maßgeblich, die im Rahmen des Peer-Review-Prozesses die Manuskripte inhaltlich-wissenschaftlich prüfen und Empfehlungen zur konkreten Verbesserung äußern. Allen Gutachterinnen und Gutachtern, die im vergangenen Jahr Manuskripte für diese Zeitschrift begutachtet haben, danken wir herzlich für die konstruktive und gewissenhafte Arbeit.

Die Redaktion

danke!

© treenabeena / stock.adobe.com