

Frauke Schmid

# Hirnschrittmachersysteme – aktueller Stand und Zukunft

mit einem Geleitwort von Prof. Dr. med. Andreas Otte



**ISBN: 978-3-943301-02-1**

© Copyright 2012 Hochschule Offenburg  
Badstraße 24  
77652 Offenburg  
info@hs-offenburg.de  
www.hs-offenburg.de

# **HIRNSCHRITTMACHERSYSTEME – AKTUELLER STAND UND ZUKUNFT**

Frauke Schmid

*mit einem Geleitwort  
von Prof. Dr. med. Andreas Otte*

# GELEITWORT

Hirnschrittmachersysteme, d.h. Systeme zur Tiefen Hirnstimulation, stellen einen wichtigen medizintechnischen Meilenstein bei der Behandlung vielfacher neurologischer und auch psychiatrischer Erkrankungen dar. Durch die Fortschritte sowohl der technischen Systeme als auch der stereotaktischen Operationsmethode können mittlerweile hochgradig einschränkende Erkrankungen, bei denen die Pharmakotherapie versagt, erfolgreich therapiert werden; hierunter zählen z.B. schwere Formen der Epilepsie- oder der Dystonieerkrankung.

Während sich Herzschrittmachersysteme über die letzten Jahrzehnte etabliert haben, stehen Hirnschrittmachersysteme noch am Anfang, und so sollte gerade die Medizintechnik in enger Zusammenarbeit mit den neurowissenschaftlichen Fächern interessante und anspruchsvolle Aufgabenfelder identifizieren und bearbeiten können. Dies umfasst u.a. die intrazerebrale Elektrodenplatzierung, die Signalverarbeitung oder die Auswahl des geeigneten Implantatmaterials. Hier sind der anatomisch limitierte Platz sowie die Blut-Hirn-Schranke eine besondere Herausforderung.

Ziel der vorliegenden Hochschulschrift ist es, den aktuellen Stand und Zukunftsperspektiven von Hirnschrittmachersystemen aufzuzeigen. Die Schrift stellt eine von uns betreute und begutachtete Projektarbeit dar, die heraussticht und ein besonders auch für die interessierte Leserschaft aus Medizin und Medizintechnik wichtiges Thema vorstellt. Diese Projektarbeit entstand im Rahmen des Bachelorstudiengangs Medizintechnik an der Hochschule für Angewandte Wissenschaften Offenburg.

Wir wünschen der Schrift die ihr gebührende Aufmerksamkeit und Anerkennung.

Prof. Dr. med. Andreas Otte,  
im September 2012

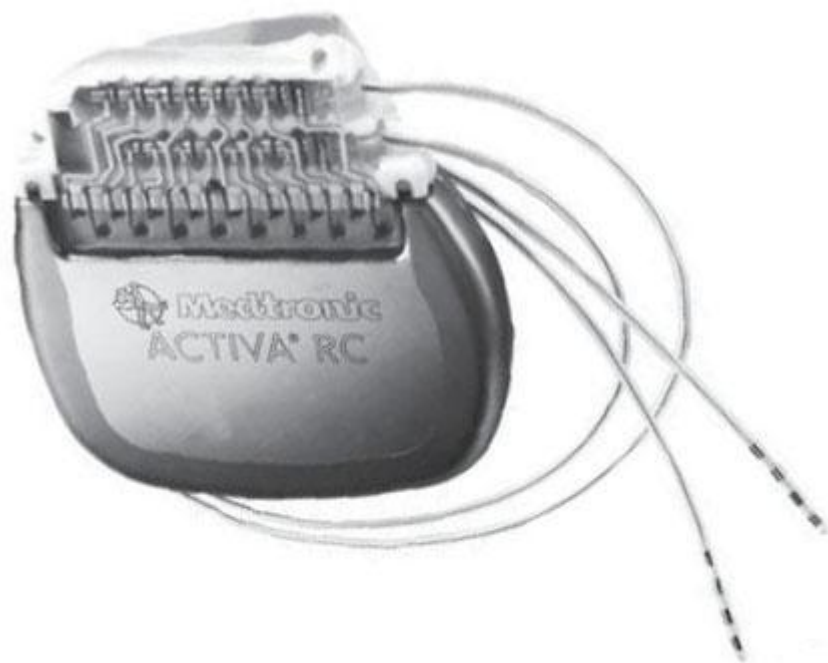
Professor für Biomedizinische Systemtechnik  
Facharzt für Nuklearmedizin

## Hinweis

Da die Medizin einem stetigen Entwicklungsprozess unterworfen ist, entsprechen alle Angaben in dieser Schrift immer nur dem Wissensstand zum Zeitpunkt der Drucklegung. Daher möchten wir die Leserschaft darauf aufmerksam machen, ggf. die Fachinformationen der einschlägigen Hersteller sorgfältig zu lesen.

# HIRNSCHRITTMACHERSYSTEME – AKTUELLER STAND UND ZUKUNFT

---



Hochschule:	Hochschule Offenburg – University of Applied Sciences
Studiengang:	Medizintechnik
Semester:	Sommersemester 2012
Betreuender Dozent:	Prof. Dr. med. Andreas Otte
Name:	Frauke Schmid
E-Mail-Adresse:	fschmid@stud.hs-offenburg.de

## Inhaltsverzeichnis

Anhang I: Abkürzungsverzeichnis .....	6
Anhang II: Abbildungsverzeichnis .....	7
1. Einleitung .....	8
1.1 Der Begriff „Hirnschrittmachersystem“ .....	8
2. Historik der Tiefen Hirnstimulation .....	9
3. Einsatzgebiete der Tiefen Hirnstimulation .....	11
3.1 Neurologische Erkrankungen .....	11
3.2 Psychiatrische Erkrankungen .....	14
4. Methodik der Tiefen Hirnstimulation .....	16
4.1 Funktionsweise .....	16
4.2 Zielstrukturen .....	17
4.3 Operatives Vorgehen .....	20
4.4 Stimulatoreinstellung .....	23
4.4.1 Stimulationsparameter .....	24
4.4.2 Batterie .....	24
4.5 Aktueller Stand .....	25
4.5.1 Technik .....	25
4.5.2 Firmen .....	27
4.5.3 Klinische Studien .....	28
5. Nutzen und Risiken .....	29
5.1 Nutzen .....	29
5.2 Risiken .....	31
5.3 Ethische und soziale Aspekte .....	32
6. Ausblick .....	35
7. Zusammenfassung .....	37
Literaturverzeichnis .....	38

## Anhang I: Abkürzungsverzeichnis

AN	anteriorer Nucleus des Thalamus
BFMDRS	Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale
CT	Computertomographie
DGKN	Deutsche Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung
EEG	Elektroenzephalografie
ELSA-DBS	Ethical, Legal and Social Aspects of Deep Brain Stimulation – Health, Quality of Life and Personal Identity
FDA	Food and Drug Administration
GPI	Globus pallidus internus
HDE	Humanitarian Device Exemption
MRT	Magnetresonanztomographie
NIH	National Institutes of Health
NLM	National Library of Medicine
SANTE	stimulation of the anterior nuclei of thalamus for epilepsy
SN	Substantia nigra
STN	Nucleus subthalamicus
VIM	Nucleus ventralis intermedius



## Anhang II: Abbildungsverzeichnis

Abbildung Deckblatt: Impulsgenerator Medtronic Activa RC: 54 mm hoch, 54 mm breit, 9 mm dick und 40 Gramm leicht Mit freundlicher Genehmigung der Medtronic GmbH .....	4
Abbildung 1: Illustration der Parkinson-Krankheit Quelle: Gowers WR, A Manual of Diseases of the Nervous System, 1886.....	11
Abbildung 2: Graphische Darstellung der Zielstrukturen der Tiefen Hirnstimulation (1) Thalamus, (2) Globus pallidus, (3) Nucleus subthalamicus, (4) Substantia nigra, (5) Hypothalamus Quelle: Sobotta, Atlas der Anatomie des Menschen © Elsevier GmbH, Urban & Fischer, München (grafisch bearbeitet) .....	19
Abbildung 3: Stereotaxie-Basisring mit Zielvorrichtung Mit freundlicher Genehmigung der Precisis AG.....	20
Abbildung 4: Implantierte Elektroden mit Verlängerungskabel zum Anschluss an den Impulsgenerator Quelle: © Prof. Th. Schläpfer, Bonn.....	21
Abbildung 5: System zur Tiefen Hirnstimulation, bestehend aus Elektroden, Verlängerungskabel und Impulsgenerator Mit freundlicher Genehmigung der Medtronic GmbH (grafisch bearbeitet) .....	22
Abbildung 6: Impulsgenerator (links) mit Patienten-Programmiergerät Mit freundlicher Genehmigung der Medtronic GmbH .....	23
Abbildung 7: In Höchstreinräumen werden die Impulsgeneratoren weitgehend in Handarbeit gefertigt. Mit freundlicher Genehmigung der Medtronic GmbH .....	25
Abbildung 8: Impulsgenerator Medtronic Activa RC: 54 mm hoch, 54 mm breit, 9 mm dick und 40 Gramm leicht Mit freundlicher Genehmigung der Medtronic GmbH .....	26
Abbildung 9: Modell einer Closed-Loop-Stimulation.....	35
Tabelle 1: Zulassungsstatus der Tiefen Hirnstimulation bei verschiedenen Erkrankungen	15
Tabelle 2: Zielstrukturen der Tiefen Hirnstimulation bei verschiedenen Erkrankungen ....	18
Tabelle 3: Übersicht der Hersteller für die Systeme zur Tiefen Hirnstimulation .....	27
Tabelle 4: Übersicht über aktuell durchgeführte Studien zur Tiefen Hirnstimulation, registriert in der Datenbank ClinicalTrials.gov .....	28

## 1. Einleitung

Das 20. Jahrhundert ist geprägt von Aufsehen erregenden medizintechnischen Durchbrüchen: Von der ersten erfolgreichen Herztransplantation über die Entdeckung des Penicillins, vom Kampf gegen Infektionskrankheiten bis hin zu ersten Röntgenaufnahmen und Computer-Scans. Die Technologie und die medizinische Forschung haben in der Welt zu umwälzenden Fortschritten geführt. Krankheiten können gelindert oder sogar geheilt werden. Die Entwicklung von künstlichen Hüftgelenken, Cochlea-Implantaten sowie Herzschrittmachern sind in unserer Zeit zu alltäglichen Errungenschaften geworden. Auch die Behandlung neurologischer Bewegungsstörungen ist in den Fokus des technisch-medizinischen Fortschritts gelangt: „Hirnschrittmachersysteme“ – symptomfrei auf Knopfdruck. Ein Eingriff in das Gehirn, um gezielt elektrische Impulse abzugeben, um die Symptome beispielsweise von pharmakoresistenter Parkinsonpatienten effektiv zu behandeln. Dieses Therapieverfahren stellt für viele Patienten die letzte Möglichkeit dar, ein mehr oder weniger beschwerdefreies Leben führen zu können. Gleichzeitig ist dieses Verfahren ethisch heftig umstritten, zumal der Eingriff in das Gehirn gleichbedeutend mit einem Eingriff in den ‚Sitz des Selbst‘, der Persönlichkeit eines Patienten, verbunden ist.

### 1.1 Der Begriff „Hirnschrittmachersystem“

Der Begriff „Hirnschrittmachersystem“ umfasst ein komplexes System, das aus implantierten Elektroden im Gehirn, Verlängerungskabel und einem Impulsgenerator besteht. In der Fachsprache wird der Begriff der Tiefen Hirnstimulation verwendet. Dabei handelt es sich um ein Therapieverfahren, das mittels eines Impulsgenerators erzeugte elektrische Reize über Elektroden in das Gehirn abgibt. Ein „Hirnschrittmacher“ ist somit ein System zur Tiefen Hirnstimulation.

## 2. Historik der Tiefen Hirnstimulation

Den ersten Hinweis auf die Anwendung von Elektrizität in der Medizin gibt es im ersten Jahrhundert nach Christus im alten Rom. Niedergeschrieben in den *Compositiones Medicae* berichtet der römische Physiker Scribbonius Largus von der Behandlung von Kopfschmerzen und Gichtarthritis durch die Elektrizität des Zitterrochens. Mit der Entwicklung der ersten Batterie im Jahre 1800 durch Alessandro Volta wurde der Grundstein für Experimente und die therapeutische Anwendung der Elektrizität in der Medizin gelegt. Die italienischen Wissenschaftler Luigi Galvani und sein Neffe Giovanni Aldini führten elektrische Experimente an Froschschenkeln und menschlichen Leichen durch und entdeckten dabei die Effekte von Elektrizität auf das Nervensystem. Im Jahre 1874 führte Roberts Bartholow die erste elektrische Stimulation am menschlichen Gehirn durch. Dabei legte er der Patientin Mary Rafferty an Cortex cerebri und Hirnhäuten einen elektrischen Strom an. Dabei konnten bei einer anfangs geringen Stromstärke Muskelbewegungen der Extremitäten beobachtet werden. Diese weiteten sich bei einer Erhöhung der Stromstärke in einen generalisierten Krampfanfall aus. Rafferty fiel daraufhin ins Koma und entwickelte eine rechtsseitige Hemiparese. Einige Tage später verstarb sie [1].

Mit dem Beginn des 20. Jahrhunderts hat sich die Neurochirurgie als eigenständiges medizinisches Fachgebiet innerhalb der Chirurgie entwickelt. Bis 1937 ordnete Wilder Penfield nach systematischen Untersuchungen des Gehirns einzelnen Arealen motorische bzw. sensorische Funktionen zu. Zusätzlich erstellte er eine Projektion der Größe der Hirnregion im Vergleich zum Zielorgan – heute bekannt als der sogenannte Homunculus. Dieses Wissen und weitere Erforschungen der Hirnregionen bezüglich Bewegung, Sinneswahrnehmung und Gedächtnis, bildeten die Grundlage zur Durchführung therapeutischer Anwendungen im Gehirn. Primär im Vordergrund stand in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts die therapeutische ablativ Gehirneingriffe bei psychiatrischen Erkrankungen. Tierversuche mit Ablationen von Arealen des Cortex zeigten Änderungen im Verhalten. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde bei psychisch Kranken eine Lobotomie z.B. des präfrontalen Cortex durchgeführt. Einen weiteren großen Schritt hin zur Tiefen Hirnstimulation machte J. Lawrence Pool mit der Anwendung der elektrischen Hirnstimulation bei psychiatrischen Erkrankungen. Er implantierte einer Patientin, die unter Anorexie und Depressionen litt, während einer neurochirurgischen Eröffnung des Schädels eine Elektrode in den Nucleus caudatus. Über einen Zeitraum

von acht Wochen wurde die Patientin täglich stimuliert, wobei sich eine Verbesserung der Symptome einstellte [1].

Die Entwicklung des Stereotaxie-Apparates im Jahre 1947 durch Spiegel und Wycis bildete den Ausgangspunkt für eine zielgerichtetere Implantation und Stimulation im Gehirn. Mit einem am Kopf des Patienten befestigten Ringes und einem zur Stabilität dienenden Rahmen können die Zielkoordinaten mittels radiographischer Messpunkte bestimmt werden.

Robert Heath berichtete im Jahre 1954 über die erstmalige Implantation einer Elektrode im Gehirn unter Anwendung des stereotaktischen Verfahrens. Das Zeitalter der Tiefen Hirnstimulation war damit eingeläutet. Seit den 1960er Jahren konnte durch verschiedene Forschungen nachgewiesen werden, dass unter hochfrequenter Elektrostimulation bestimmte Symptome wie z.B. Schmerzen und Tremor signifikant abnahmen. 1987 wurde durch Siegfried der erste Tremorpatient mittels der Tiefen Hirnstimulation behandelt, fast zeitgleich wandten Benabid und Pollak das Verfahren bei Patienten mit Parkinson an. Die erzielten Ergebnisse animierten weltweit Ärzte und Forscher, die Methodik der Tiefen Hirnstimulation weiter voranzutreiben und zu optimieren. Die Technologie der ersten voll implantierbaren Impulsgeneratoren für die Tiefe Hirnstimulation lehnte sich an die Herzschrittmacher-Technologie an, die einige Jahre früher entstand. Klinische Studien wurden durchgeführt, um die Effektivität einzelner Zielstrukturen und den Therapieerfolg zu evaluieren. Die Anwendung der Tiefen Hirnstimulation weitete sich von ursprünglich nur neurologischen Erkrankungen auch auf psychiatrische Erkrankungen aus [1, 2].

### 3. Einsatzgebiete der Tiefen Hirnstimulation

Das Verfahren der Tiefen Hirnstimulation findet ein breites Anwendungsspektrum in der Behandlung neurologischer Bewegungsstörungen über Epilepsie bis hin zu psychiatrischen Erkrankungen. Die reversible Therapie setzt dabei an bestimmten Zielpunkten im Gehirn an und beeinflusst durch elektrische Impulse die neuronalen Schaltkreise im Gehirn, sodass die Symptome des Krankheitsbildes reduziert werden können.

Im Folgenden sind verschiedene Krankheitsbilder aufgeführt, bei welchen die Tiefe Hirnstimulation eine Behandlungsmethodik darstellt.

#### 3.1 Neurologische Erkrankungen

##### *Parkinson-Krankheit*

Die Parkinson-Krankheit (Morbus Parkinson) wird auch als Schüttellähmung (Paralysis agitans) oder idiopathisches Parkinson-Syndrom bezeichnet. Bei dieser Erkrankung kommt es zu einer Degeneration dopaminerger Neurone in der Substantia nigra (SN). Die daraus resultierende Verminderung der Transmittersubstanz Dopamin führt zu einer vermehrten Hemmung der thalamofrontalen Bahnen und thalamischen Kerne. Die Parkinson-Krankheit ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen des fortgeschrittenen Lebensalters. Die Prävalenz beträgt bei über 60-Jährigen etwa 1%. Zu den Leitsymptomen zählen Rigor, Brady- bis Akinese, Tremor und Haltungsinstabilität (s. Abb. 1). Die Therapie erfolgt standardgemäß mittels des Pharmazeutikums L-Dopa. Etabliert hat sich die Tiefe Hirnstimulation in Fällen, in welchen eine medikamentöse Therapie keinen Erfolg brachte [3, 4, 5].



**Abbildung 1: Illustration der Parkinson-Krankheit**  
Quelle: Gowers WR, A Manual of Diseases of the Nervous System, 1886

### *Dystonie*

Dystonie bezeichnet die Störung eines natürlichen Spannungszustandes (Tonus). Kennzeichnend sind unwillkürliche Muskelkontraktionen des Kopfes, Rumpfes oder der Extremitäten, die zu unnatürlichen Bewegungen und Fehlhaltungen führen. Die Klassifizierung der Dystonie erfolgt nach der Ätiologie (primär oder symptomatisch), der Topologie (fokal, segmental oder generalisiert) und nach dem Erkrankungsalter. Eine therapeutische Möglichkeit für die Behandlung der Dystonie ist u.a. Botulinumtoxin. Weitaus effektivere Ergebnisse erzielt man mit der Tiefen Hirnstimulation [4, 5, 6].

### *Essentieller Tremor*

Die häufigste Tremorform ist der essentielle Tremor. Dabei handelt es sich um eine Kombination aus Halte- und Aktionszittern, hauptsächlich beider Hände und des Kopfes, mit einer Frequenz von 6-12/s. Bei 50% der Betroffenen ist er erblich bedingt, die Häufigkeitsgipfel liegen um das 20. und das 60. Lebensjahr. Der essentielle Tremor verläuft meist langsam progredient, bei langjährigem Bestehen können die Tremoramplituden signifikant zunehmen, sodass es zu einer Beeinträchtigung der Erwerbstätigkeit kommen kann. Die Ursache lässt sich auf eine abnorme Empfindlichkeit betaadrenerger Rezeptoren zurückführen. Es kann vorkommen, dass der essentielle Tremor als Symptom der Parkinson-Krankheit fehldiagnostiziert wird. Als Standardtherapie werden Medikamente verabreicht. In schwer verlaufenden Fällen ist eine therapeutische Alternative die Tiefe Hirnstimulation [4, 7].

### *Gilles-de-la-Tourette-Syndrom*

Das Tourette-Syndrom ist eine chronisch persistierende Tic-Krankheit. Unter Tics versteht man einfache oder komplexe, blitzartig auftretende, unwillkürliche Bewegungen. Dabei kommt es hauptsächlich zu Zuckungen des Gesichts sowie vokalen Äußerungen in Form von Kopro- und Echolalie<sup>1</sup>. Ursache ist eine Läsion im Bereich des Corpus striatum. Die Therapie erfolgt standardgemäß medikamentös. Erste Studien mit kleinen Fallzahlen belegen die Effektivität der Tiefen Hirnstimulation, wenn eine Pharmakotherapie nicht anspricht [4, 5, 8].

---

<sup>1</sup> Koprolalie: zwanghaftes Aussprechen obszöner Worte  
Echolalie: zwanghaftes Nachsprechen von Worten oder Sätzen

### *Epilepsie*

Der Begriff Epilepsie kommt aus dem Griechischen und bedeutet „ergriffen werden“. Synonyme sind Fallsucht oder Morbus sacer (Heilige Krankheit). Unter einer Epilepsie versteht man rezidivierende zerebrale Krampfanfälle in Form von Spontanentladungen zentraler Neurone aufgrund gesteigerter Erregbarkeit zentraler Nervenzellverbände. Zusätzlich verstärkend wirkt sich eine Erniedrigung der Krampfschwelle im motorischen System des Gehirns aus. Die Epilepsie gehört zu den häufigsten schweren neurologischen Erkrankungen, bei einer Inzidenz von 5-12 auf 100 und einer Prävalenz von 0,5 – 1%. Gelegenheitsanfälle, die Ausdruck einer spezifischen Belastung (Alkohol, Fieber, Schlafentzug) sind, werden nicht zur Epilepsie gezählt. Als Ursache für eine Epilepsie liegt meistens eine Hirnschädigung (Entzündung, Stoffwechselstörung, Schädel-Hirn-Trauma, Tumor, Fehlbildung in der Gehirnentwicklung) zugrunde. Die auftretenden Symptome sind epileptische Anfälle mit tonisch-klonischen Krämpfen bis hin zur Bewusstlosigkeit. Die Klassifikation der Epilepsie erfolgt in fokale und generalisierte Anfälle. Abhängig von der Lokalisation des Herdanfalls werden die fokalen Formen in Frontal-, Temporal-, Okzipital- und Parietallappenepilepsie unterteilt. Fokale Anfälle können sekundär generalisieren. Die Therapie der Epilepsie erfolgt zunächst medikamentös durch Antiepileptica. Bei einer Pharmakoresistenz ist die Vagusnerv-Stimulation ein etabliertes Verfahren. Neue effektive Ansätze zur Behandlung der Epilepsie bietet auch hier wieder die Tiefe Hirnstimulation [4, 9].

### *Cluster-Kopfschmerz*

Beim Cluster-Kopfschmerz, auch bekannt als Bing-Horton-Neuralgie, handelt es sich um periodisch gehäuft auftretende Kopfschmerzattacken. Nach wochenlangen Perioden mit stark gehäuften Anfällen schließt sich eine beschwerdefreie Zeit über Monate bis Jahre an. Die Symptome treten streng einseitig im Augen-Stirn-Schläfen-Bereich mit bohrendem oder brennendem Schmerz, Tränenfluss sowie Rötung des Auges und der betroffenen Gesichtshälfte auf. Männer sind 10-mal häufiger betroffen als Frauen. Die Ursache ist ungeklärt. Als Standardtherapie werden Medikamente verabreicht, in seltenen Fällen wird ein chirurgischer Eingriff in Betracht gezogen. Weitere Therapieansätze verspricht die Tiefe Hirnstimulation, die bei Pharmakoresistenz und in besonders schwierigen Fällen zur Anwendung kommen soll. Eine Zulassung ist allerdings aufgrund zu weniger durchgeführter Studien noch nicht erteilt worden [5, 10].

## 3.2 Psychiatrische Erkrankungen

### *Zwangsstörungen*

Eine Zwangsstörung ist eine psychiatrische Erkrankung, die durch zwanghaft wiederkehrende Gedanken, Impulse oder Handlungen gekennzeichnet ist. Hauptsächlich entwickeln sich Zwangsstörungen im Jugend- oder frühen Erwachsenenalter, Frauen sind etwas häufiger betroffen als Männer. Nach psychoanalytischer Auffassung liegt bei Zwangserkrankten eine Störung der Ich-Entwicklung mit überstarkem Streben nach Sicherung zugrunde. Die Entstehung einer Zwangsstörung wird als eine Form der Angstbewältigung angesehen. Beispielsweise haben Betroffene eine krankhafte Angst schmutzige Gegenstände anzufassen, da sie eine ansteckende Krankheit bekommen könnten. Sie bewältigen diese Angst, indem sie sich zwanghaft die Hände waschen. Diese Zwangshandlung ersetzt somit die bestehende krankhafte Angst. Als Therapieverfahren wird eine Kombination von medikamentöser Therapie und Verhaltenstherapie umgesetzt. Erbringt diese Standardtherapie keine Besserung, so besteht die Möglichkeit zur Tiefen Hirnstimulation [11, 12].

### *Depressionen*

Die Depression ist eine psychiatrische Erkrankung und bezeichnet den Zustand psychischer Niedergeschlagenheit. Die Symptome sind vielfältig. Sie reichen von seelischer Verstimmtheit, Traurigkeit, Antriebshemmung, Interessenslosigkeit über Müdigkeit, Appetitverlust, Schlaflosigkeit, negativem Selbstbild bis hin zu Selbsttötungstendenzen. Aus psychiatrischer Sicht wird die Depression in drei Bereiche eingeteilt. Zum einen die somatogene Depression mit Ursache in körperlichen Krankheiten oder Funktionsstörungen, dann die psychogene Depression, die durch psychische Belastungen ausgelöst wurde und schließlich die endogene Depression ohne erkennbare Ursache. Die Therapie erfolgt medikamentös durch die Einnahme von Antidepressiva und durch Psychotherapie. Einen neuen Therapieansatz bei schweren Depressionen erbringt die Tiefe Hirnstimulation. Erste klinische Studien wurden bereits erfolgreich durchgeführt [12, 13].



Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Tiefe Hirnstimulation ein alternatives Therapieverfahren in besonders schwierigen Krankheitsverläufen und in Fällen, in denen sich eine Pharmakoresistenz entwickelt hat, darstellt. Das Anwendungsspektrum der Tiefen Hirnstimulation hat sich im Laufe der Jahre von der Parkinson-Krankheit über Epilepsie bis hin zu psychiatrischen Erkrankungen erweitert. Jedoch sind weitere klinische Studien notwendig, um Zulassungen für die Tiefe Hirnstimulation für das jeweilige Krankheitsbild zu manifestieren.

In Tabelle 1 sind diagnosebezogene Indikationen zur Tiefen Hirnstimulation zusammen mit ihrem Zulassungsstatus aufgeführt. Die Zahlen beruhen hauptsächlich auf Presseberichten der Firma Medtronic, da es kein öffentlich zugängliches Zulassungsregister gibt.

Erkrankung	Zulassung	
	Europa	FDA <sup>2</sup>
Parkinson	1998	2002
Dystonie	2003	In Form einer HDE <sup>3</sup> zugelassen
Essentieller Tremor	1995	1997
Gilles-de-la-Tourette-Syndrom	-	-
Epilepsie	2010	-
Cluster-Kopfschmerz	-	-
Zwangsstörungen	zugelassen	In Form einer HDE zugelassen
Depressionen	-	-

**Tabelle 1: Zulassungsstatus der Tiefen Hirnstimulation bei verschiedenen Erkrankungen**

<sup>2</sup> FDA: *Food and Drug Administration*

<sup>3</sup> HDE: *Humanitarian Device Exemption*: Ausnahmegenehmigung für die Zulassung von Medizinprodukten

## 4. Methodik der Tiefen Hirnstimulation

### 4.1 Funktionsweise

Der Wirkungsmechanismus, der der Tiefen Hirnstimulation zugrunde liegt, ist bis heute noch nicht komplett erforscht und bleibt deshalb Gegenstand intensiver Forschungsarbeit.

Nach aktuellem Wissensstand sind vier Hypothesen aufgestellt worden, die verschiedene Wirkungsmechanismen der Tiefen Hirnstimulation zu erklären versuchen [14, 15]:

#### *Depolarisationsblock*

In vitro als auch in vivo führt eine Hochfrequenzstimulation zu einer Blockade spannungsabhängiger Ionenkanäle ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ) im Bereich der Stimulationselektrode. Die Fortleitung von Aktionspotentialen wird somit unterbunden [16, 17].

#### *Synaptische Inhibierung*

Es wird angenommen, dass die Hochfrequenzstimulation die Axone von Neuronen im Bereich der Stimulationselektrode aktiviert. Durch anschließende GABA-Ausschüttung werden die nachfolgenden Neurone gehemmt [18].

#### *Synaptische Erschöpfung*

Des Weiteren besteht die Möglichkeit einer Erschöpfung des Neurotransmitterpools, sodass die anschließende synaptische Übertragung ausbleibt [19].

#### *Stimulationsinduzierte Modulation der pathologischen Aktivität des neuronalen Netzes*

Es wird angenommen, dass die Hochfrequenzstimulation der pathologischen Aktivität des neuronalen Netzes im Sinne einer Anpassung entgegenwirkt [20].

## 4.2 Zielstrukturen

Die tiefen Hirnstrukturen, hierzu zählen die Basalganglien und der Thalamus, sind die Zielgebiete der Tiefen Hirnstimulation. Die elektrische Reizung findet dabei in den Regionen statt, die eine Dysfunktion aufweisen. Je nach Anwendung variiert die Zielregion der Tiefen Hirnstimulation. Die Effektivität der einzelnen Zielgebiete für die verschiedenen Krankheitsbilder wird in klinischen Studien evaluiert.

Im Folgenden sind die Zielstrukturen verschiedener Krankheitsbilder beschrieben, die sich in klinischen Studien bewährt haben.

1994 berichtete Siegfried von der deutlichen Verbesserung der Symptome bei der Parkinson-Krankheit bei Stimulation des Globus pallidus internus (GPi) [21]. Benabid erweiterte diese Erkenntnisse auf den Nucleus subthalamicus (STN) [22]. Weitere Studien [3, 23] bewiesen die Effektivität der Stimulation in diesen beiden Zielstrukturen, sodass der STN und der GPi die Hauptzielgebiete der Tiefen Hirnstimulation bei der Parkinson-Krankheit wurden.

Die Stimulation des Globus pallidus bei Dystonie-Patienten zeigte eine signifikante Verbesserung der Symptome [6].

Ebenfalls signifikante Verbesserungen der Symptome zeigten sich bei Patienten mit essentiellm Tremor bei einer Stimulation des Nucleus ventralis intermedius (VIM) des Thalamus [7].

Bei Patienten mit Gilles-de-la-Tourette-Syndrom sind die effektivsten Ziele der GPi und der Thalamus [8].

Zur Behandlung der Epilepsie haben Velasco et al. 1987 [24] erfolgreich den Nucleus centromedianus des Thalamus stimuliert. 2002 berichtete Hodaie et al. [25] von der Anfallsfrequenz-Reduktion bei Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie bei Stimulation des anterioren Nucleus des Thalamus (AN). Effektive Ergebnisse zeigte die multizentrische, doppelblinde, randomisierte SANTE-Studie („stimulation of the anterior nuclei of thalamus for epilepsy“) [9] bei Patienten mit partieller Epilepsie. Forscher haben

bei Patienten mit einer progressiven Myoklonus-Epilepsie signifikante Anfallsfrequenz-Reduktionen bei Stimulation der SN/STN herausgefunden [26].

Erste effektive Ergebnisse konnte man bei Patienten mit Cluster-Kopfschmerz durch Stimulation des posterior-lateralen Hypothalamus beobachten [10].

Die Stimulation des ventralen Striatum bei Patienten mit Zwangsstörungen zeigte deutliche Verbesserungen des Verhaltens und der Stimmung [27].

Signifikante Verbesserungen der Symptome bei Patienten mit Depressionen bei Stimulation des Nucleus accumbens bewies eine Forschergruppe der Universitätsklinik Bonn [13].

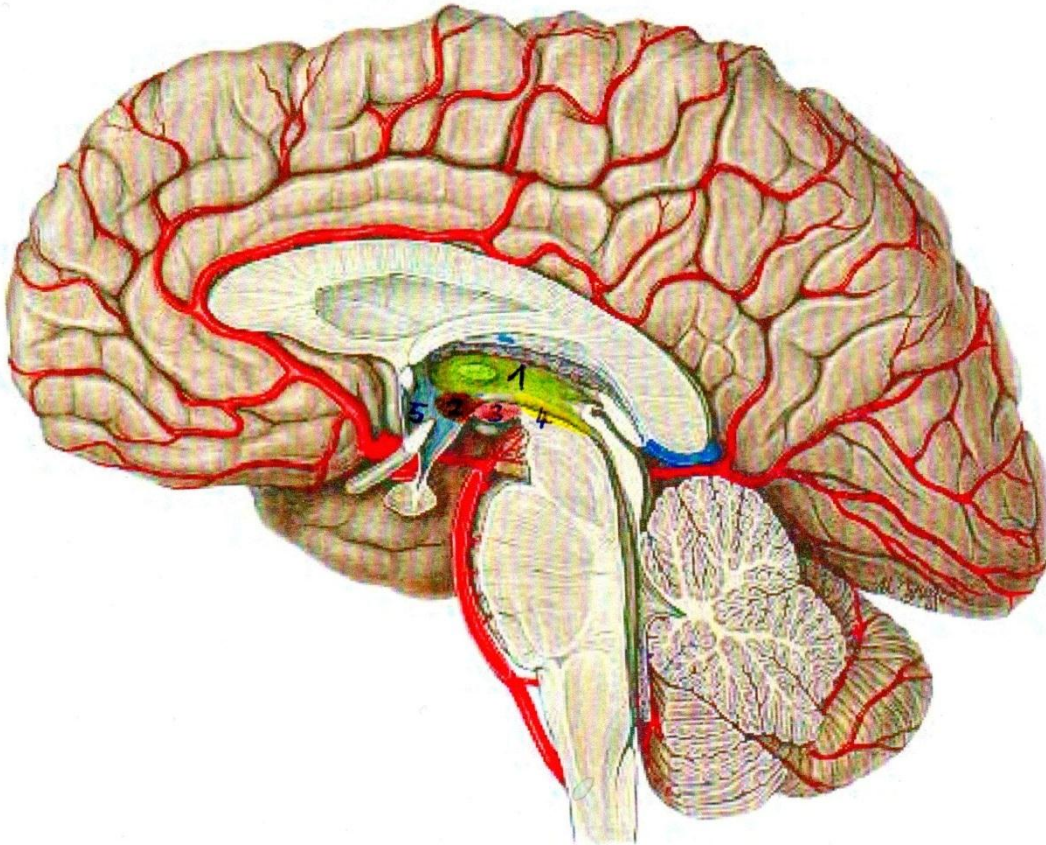
Die Ergebnisse der oben erwähnten Zielstrukturen bei den verschiedenen Erkrankungen beruhen größtenteils auf klinischen Studien mit geringen Probandenzahlen. Vor allem bei den erst kürzlich zugelassenen sowie den noch nicht zugelassenen Indikationen zur Tiefen Hirnstimulation sind diese Studien nicht ausschlaggebend. Langzeit-Studien mit hohen Probandenzahlen sind notwendig, um die Effektivität der Zielstrukturen und der daraus resultierende Therapieerfolg umfassend evaluieren zu können.

In Tabelle 2 ist eine Übersicht zu den anatomischen Zielstrukturen der Tiefen Hirnstimulation für die oben erwähnten Erkrankungen gegeben.

Erkrankung	Anatomische Zielstruktur
Parkinson-Krankheit	Nucleus subthalamicus Globus pallidus internus
Dystonie	Globus pallidus
Essentieller Tremor	Nucleus ventralis intermedius des Thalamus
Gilles-de-la-Tourette-Syndrom	Globus pallidus internus Thalamus
Partielle Epilepsie	Anteriorer Nucleus des Thalamus
Progressive Myoklonus Epilepsie	Substantia nigra / Nucleus subthalamicus
Cluster-Kopfschmerz	Posterior-lateraler Hypothalamus
Zwangsstörungen	Ventrales Striatum
Depressionen	Nucleus accumbens

**Tabelle 2: Zielstrukturen der Tiefen Hirnstimulation bei verschiedenen Erkrankungen**

Zur graphischen Verdeutlichung sind in Abb. 2 die Zielstrukturen der Tiefen Hirnstimulation dargestellt.



**Abbildung 2: Graphische Darstellung der Zielstrukturen der Tiefen Hirnstimulation**

(1) Thalamus, (2) Globus pallidus, (3) Nucleus subthalamicus,

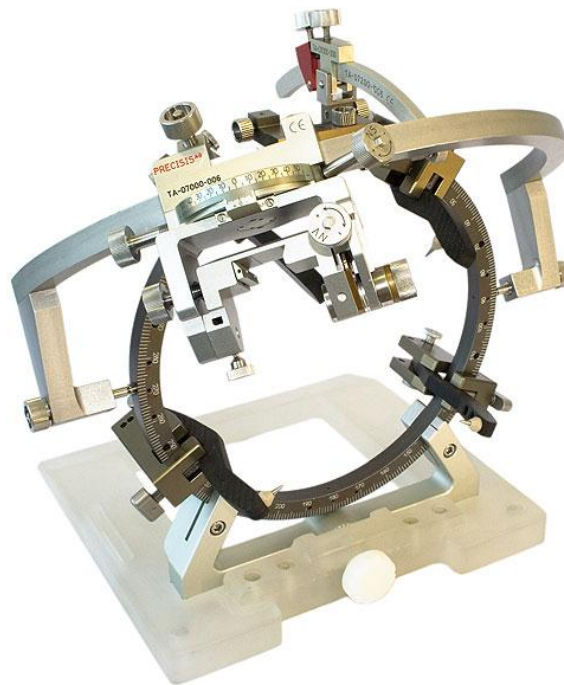
(4) Substantia nigra, (5) Hypothalamus

Quelle: Sobotta Atlas der Anatomie des Menschen © Elsevier GmbH, Urban & Fischer, München (grafisch bearbeitet)

### 4.3 Operatives Vorgehen

Bei dem Verfahren der Tiefen Hirnstimulation handelt es sich um einen reversiblen neurochirurgischen Eingriff. Dabei werden Elektroden über eine stereotaktische Operation uni- oder bilateral im Gehirn implantiert.

Um den Zielpunkt für die Elektroden berechnen und dreidimensional anpeilen zu können, wird am Kopf des Patienten ein stereotaktischer Ring fixiert. Mithilfe eines Computer- (CT) und Magnetresonanztomogramms (MRT) wird das Gehirn des Patienten visualisiert. Aus diesen Datensätzen werden dann die Koordinaten der Zielregion der Stimulationselektroden, „die optimalen Elektrodenverläufe und die Bohrlochstellen mit den Elektrodeneintrittsstellen auf der Hirnoberfläche bestimmt“ (S. 16, [15]). Auf den stereotaktischen Ring wird nun eine Zielvorrichtung aufgesetzt (Abb. 3), mit der die millimetergenaue Umsetzung der zuvor berechneten Koordinaten erfolgt.



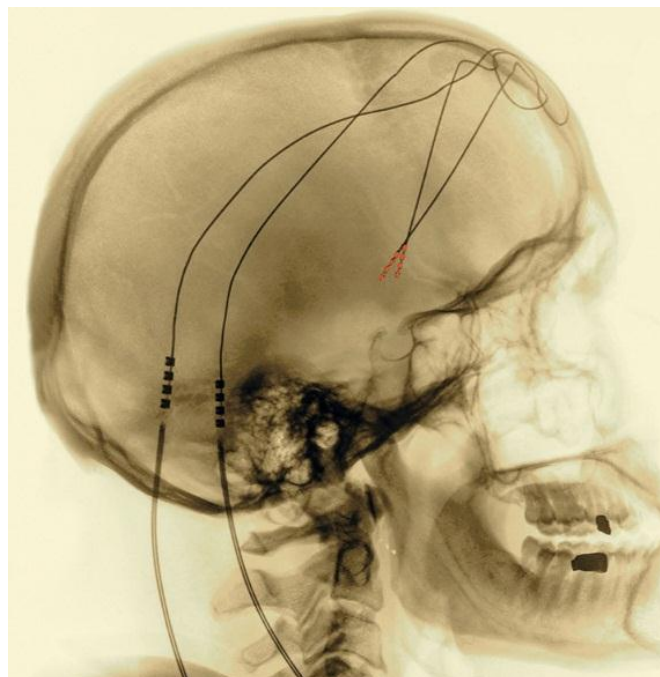
**Abbildung 3: Stereotaxie-Basisring mit Zielvorrichtung  
Mit freundlicher Genehmigung der Precisis AG**

An den berechneten Elektrodeneintrittsstellen wird jeweils ein Loch (ca. 10 mm) in den Schädel gebohrt.<sup>4</sup> Zunächst werden Mikroelektroden, welche als Testelektroden dienen,

<sup>4</sup> Für eine zumeist bilaterale Implantation sind somit zwei Bohrlöcher notwendig.

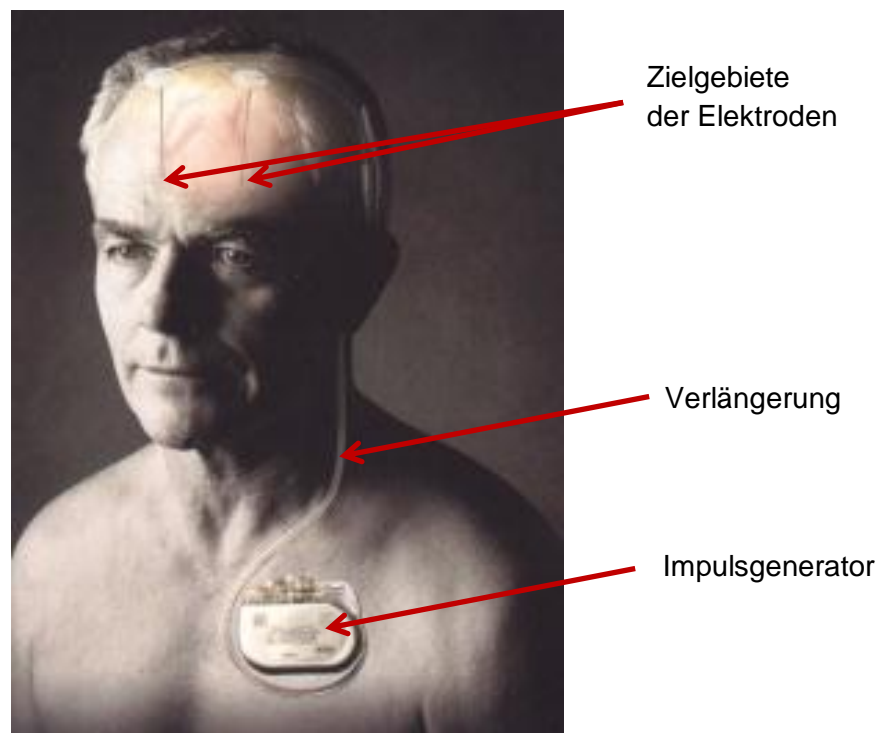
vorgeschoben um Aktionspotentiale ableiten zu können. Aufgrund der Kenntnis der spezifischen Muster der Aktionspotentiale lässt sich somit die Zielregion der Elektrode eingrenzen. Da sich der Patient während des Eingriffes unter Lokalanästhesie befindet, ist eine intraoperative Kommunikation zwischen Operateur und Patient möglich. Dadurch kann der Patient nach evtl. Wirkungen und Nebenwirkungen auf elektrische Impulse befragt werden, sodass der endgültige Zielpunkt festgelegt werden kann. Ist der Zielpunkt definiert, wird anstelle der Mikroelektroden die vierpolige Stimulationselektrode mit einem Durchmesser von ca. 1,3 mm implantiert. Um ein Verrutschen der Elektrode zu vermeiden, wird diese mit einem Sicherungsmechanismus – z.B. vorgefertigte Bohrloch-kappe, Palacos-Knochenzement oder Mini-Plättchen – im Bohrloch fixiert [15, 28, 29].

Nach der Elektrodenimplantation erfolgt die Impulsgeneratorimplantation, die unter Vollnarkose entweder direkt im Anschluss oder erst nach einigen Tagen stattfindet. Der Impulsgenerator wird subkutan rechts oder links unterhalb der Clavicula, in seltenen Fällen im Abdomen-Bereich implantiert. Über Verlängerungskabel, die unter der Kopfhaut hinter dem Ohr verlaufen (s. Abb. 4), wird der Impulsgenerator mit den Elektroden verbunden.



**Abbildung 4: Implantierte Elektroden mit Verlängerungskabel zum Anschluss an den Impulsgenerator**  
Quelle: © Prof. Th. Schläpfer, Bonn

Der Impulsgenerator besteht aus einem Batterieaggregat und elektronischen Schaltkreisen. Auch als „Hirnschrittmacher“ bezeichnet, erzeugt er kontrollierte elektrische Impulse, die über die Verlängerung und die Elektroden im festgelegten Zielgebiet des Gehirns abgegeben werden (Abb. 5). Die Aktivität der krankhaft veränderten Hirnregionen kann somit zum Besseren hin verändert und somit die Symptome der Erkrankung behandelt werden [15, 29].



**Abbildung 5: System zur Tiefen Hirnstimulation, bestehend aus Elektroden, Verlängerungskabel und Impulsgenerator  
Mit freundlicher Genehmigung der Medtronic GmbH  
(grafisch bearbeitet)**



#### 4.4 Stimulatoreinstellung

Die individuelle Einstellung des Impulsgenerators erfolgt einige Tage nach der Operation. Durch Auflegen eines Programmierkopfes auf den implantierten Impulsgenerator können über ein Programmiergerät telemetrisch die Stimulationparameter eingestellt werden. Um eine optimale Stimulatoreinstellung und damit verbunden eine optimale Verbesserung der Symptome zu erzielen, müssen in den Wochen und Monaten nach der Operation die Stimulationparameter nachgestellt und angepasst werden. Durch das Einbringen der Elektroden und die dadurch verursachte Gewebereizung liegt unmittelbar nach der Operation ein sogenannter Operations- oder Setzeffekt vor. Hierbei kommt es aufgrund der Reizung im Bereich der eingebrachten Elektroden zu einer kurzfristigen deutlichen Verbesserung der Symptome. Einige Wochen später kann dieser positive Effekt leicht zurückgehen, da sich die Reizung zurückbildet. Innerhalb des Zeitraumes des Operationseffektes, der bis zu drei Monate anhalten kann, ist somit eine häufigere Anpassung der Stimulationparameter notwendig, um den schwindenden positiven Effekt der Reizung auszugleichen. Nach ca. drei Monaten ist eine stabile Stimulatoreinstellung erreicht. Die Nachsorge erfolgt zweimal jährlich ambulant bei einem Neurologen [30].

Aufgrund der Tiefen Hirnstimulation kann in Zusammenhang mit der Einstellung des Impulsgenerators die zuvor eingenommene Medikation über einen längeren Zeitraum schrittweise auf ein Minimum reduziert werden. Zusätzlich bekommt der Patient ein kleines Programmiergerät in der Größe eines Handys zugewiesen (Abb. 6). Mit diesem Gerät lässt sich der Impulsgenerator im Bedarfsfall ein- und ausschalten und die programmierten Stimulationparameter innerhalb der vom Arzt vorgegebenen Grenzen selbst anpassen. Damit lassen sich situationsabhängig Programme einstellen – z.B. ein sprachbetontes Programm für eine verbesserte Kommunikation oder ein bewegungsbetontes Programm für eine verbesserte Mobilität (vgl. [31]). Außerdem kann der Patient den Zustand des Batterieaggregats überprüfen [30].



**Abbildung 6: Impulsgenerator (links) mit Patienten-Programmiergerät  
Mit freundlicher Genehmigung der Medtronic GmbH**

#### 4.4.1 Stimulationsparameter

Die Stimulationsparameter setzen sich aus der Form des Impulses, der Frequenz, der Impulsbreite und der Amplitude zusammen. Folgende Parameter mit dem niedrigsten Energieverbrauch erwiesen sich im Laufe der Jahre als die Effektivsten: Form monopolar kathodisch, Frequenz 130 Hz, Impulsbreite 60-210 $\mu$ s, Amplitude 1-3,5V [32].

Die Tiefe Hirnstimulation erfolgt im Rahmen einer Open-Loop-Stimulation. Dabei werden nach den eingestellten Stimulationsparametern die Zielgebiete kontinuierlich stimuliert. Eine patientenspezifische Anpassung der Stimulationsparameter auf neuronale Erregungsmuster oder den aktuellen Neurotransmitterspiegel sind hierbei nicht möglich [33].

#### 4.4.2 Batterie

In der Regel beträgt die Lebensdauer eines Batterieaggregats 3-5 Jahre. Die Lebensdauer ist dabei abhängig vom Energieverbrauch. Je stärker die Stimulatoreinstellung, desto höher ist der Energieverbrauch und desto geringer ist die Lebensdauer des Batterieaggregats. Um das Aggregat deshalb nicht alle 3-5 Jahre austauschen zu müssen, sind ab dem Jahr 2009 wiederaufladbare Aggregate eingeführt worden. Dabei muss der Patient ein Ladegerät auf die Haut über seinem Impulsgenerator auflegen. Per Induktionsverfahren lädt sich der Akku auf. Die Lebensdauer des Batterieaggregats wird somit auf bis zu 9 Jahre verlängert. Der Zustand des Batterieaggregats kann mithilfe des Patienten-Programmiergerätes überprüft werden [34].

## 4.5 Aktueller Stand

### 4.5.1 Technik

In Höchstreinräumen (Abb. 7) werden die Impulsgeneratoren in steriler Kleidung, mit Handschuhen und Masken in aufwändiger Handarbeit feinwerktechnisch gefertigt. Jeder Arbeitsschritt wird dabei digital dokumentiert. Pro gefertigtem Gerät werden durchschnittlich über 5000 Produktionsdaten gespeichert und stehen somit jahrzehntelang für Zwecke der Rückverfolgbarkeit zur Verfügung [2].



**Abbildung 7: In Höchstreinräumen werden die Impulsgeneratoren weitgehend in Handarbeit gefertigt. Mit freundlicher Genehmigung der Medtronic GmbH**

Die Technik für die zugelassenen Produkte zur Tiefen Hirnstimulation lehnt sich an die Herzschrittmacher-Technologie an. Die Gehäuse der Impulsgeneratoren bestehen aus Titan und bieten Anschluss für bis zu acht Elektroden (Abb. 8). Die Elektroden werden feinwerktechnisch hergestellt und zeichnen sich durch Robustheit und Langzeitstabilität aus. Jedoch werden aufgrund ihrer Größe stets größere Areale der Zielregion stimuliert.



**Abbildung 8: Impulsgenerator Medtronic Activa RC: 54 mm hoch, 54 mm breit, 9 mm dick und 40 Gramm leicht  
Mit freundlicher Genehmigung der Medtronic GmbH**

Im Jahre 2009 wurden wiederaufladbare Batterieaggregate eingeführt, die die Lebensdauer des Aggregats auf bis zu 9 Jahre erhöht (siehe 4.4.2). Des Weiteren können die Stimulationparameter telemetrisch über ein Programmiergerät vom Arzt eingestellt werden und mittels verschiedener Programme vom Patienten in den vorgegebenen Grenzen situationsabhängig angepasst werden [2, 33].

#### 4.5.2 Firmen

Weltweit gibt es nur eine begrenzte Anzahl an spezialisierten Unternehmen, die sich mit der Entwicklung und Fertigung dieser hochpräzisen Produkte beschäftigen. In Tabelle 3 sind die führenden Hersteller aufgeführt.

Unternehmen	Hauptsitz	Gründung	Website
Medtronic Inc.	Minneapolis, Minnesota	1949	<a href="http://www.medtronic.com/">www.medtronic.com/</a>
St. Jude Medical	Saint Paul, Minnesota	1976	<a href="http://www.sjm.com/">www.sjm.com/</a>
Boston Scientific	Natick, Massachusetts	1979	<a href="http://www.bostonscientific.com/">www.bostonscientific.com/</a>
ANM Adaptive Neuromodulation GmbH	Köln, Deutschland	2005	<a href="http://www.anm-medical.com/">www.anm-medical.com/</a>
Sapiens Steering Brain Stimulation GmbH	Eindhoven, Niederlande	2011	<a href="http://www.sapiensneuro.com/">www.sapiensneuro.com/</a>

Tabelle 3: Übersicht der Hersteller für die Systeme zur Tiefen Hirnstimulation

### 4.5.3 Klinische Studien

Die größte öffentlich zugängliche Datenbank zur Registrierung klinischer Studien ist ClinicalTrials.gov. Eingerichtet von der National Library of Medicine (NLM), die zu den U.S. National Institutes of Health (NIH) gehört, sind derzeit über 128.000 klinische Studien aus den USA und 180 Ländern der Welt registriert.

Aktuell durchgeführte Studien in den vier verschiedenen klinischen Phasen<sup>5</sup> zur Tiefen Hirnstimulation sind in Tabelle 4 aufgeführt (Stand 26. Juni 2012).

Erkrankung	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Phase 4	Gesamt
Parkinson-Krankheit	2	0	0	1	3
Epilepsie	0	0	1	0	1
Depressionen	0	0	2	0	2
Huntington-Krankheit	1	0	0	0	1

**Tabelle 4: Übersicht über aktuell durchgeführte Studien zur Tiefen Hirnstimulation, registriert in der Datenbank ClinicalTrials.gov**

<sup>5</sup> Phase 1: Humanpharmakologie; Phase 2: Therapeutische Exploration; Phase 3: Therapeutische Bestätigung; Phase 4: Therapeutische Anwendung

## 5. Nutzen und Risiken

### 5.1 Nutzen

Verschiedene in den letzten Jahren durchgeführte Studien zeigen den klinischen Effekt der Tiefen Hirnstimulation bei unterschiedlichen neurologischen Erkrankungen wie z.B. der Parkinson-Krankheit, dem essentiellen Tremor, der Dystonie oder der Epilepsie. Im Folgenden sind Ergebnisse klinischer Studien für die vier oben genannten Erkrankungen zusammengestellt.

#### *Parkinson-Krankheit*

Bei Patienten, die unter der Parkinson-Krankheit leiden, zeigt die Anwendung der Tiefen Hirnstimulation einen effektiveren Erfolg im Vergleich zu einer rein medikamentösen Behandlung [3]. Insbesondere die Symptome Tremor, Rigor, Brady- bis Akinese und Haltungsinstabilität können effektiv durch die Tiefe Hirnstimulation behandelt werden.

#### *Essentieller Tremor*

Bei Tremor-Patienten zeigt sich eine signifikante Reduktion des Zitterns [35].

#### *Dystonie*

Patienten mit primärer Dystonie profitieren ebenfalls von dem Verfahren der Tiefen Hirnstimulation. Eine im New England Journal of Medicine veröffentlichte Studie [37] berichtet von der bilateralen Stimulation des Globus pallidus bei Patienten mit primärer generalisierter oder segmentaler Dystonie. Bei der Hälfte der Patienten wurde über einen Zeitraum von drei Monaten eine effektive Stimulation eingestellt, während die andere Hälfte der Probanden eine Placebostimulation erhielt (Kontrollgruppe). Anhand von Videoaufnahmen beurteilten zwei unabhängige Experten die Verbesserung der Krankheitssymptome. Die Stimulationsgruppe zeigte nach der Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale (BFMDRS) eine Verbesserung der Krankheitssymptome um 15,8 Punkte (39%), die Kontrollgruppe eine Verbesserung um 1,6 Punkte (4,9%). Die Tiefe Hirnstimulation zeigt somit eine Reduktion der Bewegungsbeeinträchtigung bei Patienten mit primärer Dystonie. Allerdings ist zu beachten, dass sich der Erfolg der Stimulation erst nach einigen Wochen bis Monaten einstellen kann. Langzeit-Studien sind notwendig, um eine langfristige Wirksamkeit der Tiefen Hirnstimulation sicherzustellen.

### *Epilepsie*

Auch Patienten mit pharmakoresistenter partieller Epilepsie bietet die Tiefe Hirnstimulation einen vielversprechenden Therapieansatz. Dies zeigte die im Jahr 2010 veröffentlichte SANTE-Studie [9], die von einer Anfallsfrequenz-Reduktion von mindestens 50% bei einer Stimulation des AN berichtet. An dieser multizentrischen, doppelt-verblindeten, randomisierten Studie nahmen 110 Patienten teil, die an pharmakoresistenter partieller Epilepsie mit sekundärer Generalisation litten. Dabei hatten die zwischen 18 und 65 Jahre alten Patienten trotz drei Medikamenten mindestens sechs Anfälle pro Monat, aber weniger als zehn Anfälle pro Tag. Unter einer stereotaktischen Operation wurden allen Patienten bilateral Elektroden in den AN implantiert. Nach einem Monat wurde bei der Hälfte der Probanden mit der Stimulation begonnen (Frequenz 145 Hz, Impulsbreite 90  $\mu$ s, Amplitude 5 V, 1 min Stimulation, 5 min Pause), während bei der Kontrollgruppe der Impulsgenerator vorläufig ausgeschaltet blieb. Nach Ablauf der dreimonatigen verblindeten Phase reduzierte sich die Anfallsfrequenz in der Stimulationsgruppe um 40,4%, in der Kontrollgruppe um 14,5%. Im Anschluss an die verblindete Phase erhielten alle Probanden über einen Zeitraum von 2 Jahren eine Stimulation des AN. Bei 56% der Probanden ist die Anfallsfrequenz gesunken, bei 54% sogar um mehr als die Hälfte. 14 der 110 Patienten sind seit 6 Monaten anfallsfrei. Die SANTE-Studie hat somit gezeigt, dass die Anwendung der Tiefen Hirnstimulation bei Patienten mit pharmakoresistenter partieller Epilepsie zu einer deutlichen Reduktion der Anfallsfrequenz führt.

### *Fazit*

Allgemein ist das Verfahren der Tiefen Hirnstimulation eine symptomatische Therapie. Die Krankheitssymptome können effektiv behandelt werden, aber nicht die Ursache der Erkrankung. Im Gegensatz zu anderen chirurgischen Behandlungsformen ist die Tiefe Hirnstimulation reversibel. Teile vom Gehirn werden nicht entfernt oder zerstört. Des Weiteren können die Stimulationsparameter an die speziellen Bedürfnisse des Patienten und den Verlauf der Krankheitssymptome angepasst werden. Außerdem lässt sich in fast allen Fällen eine nachhaltige Verbesserung der Lebensqualität erzielen [37].



## 5.2 Risiken

Wie bei allen chirurgischen Verfahren, müssen auch bei einer Tiefen Hirnstimulation die Risiken in Betracht gezogen werden. Prinzipiell können diese in Risiken des operativen Eingriffes, stimulationsbedingte Nebenwirkungen und gerätebedingte Komplikationen eingeteilt werden.

Das Risiko, dass es zu einer schwerwiegenden Komplikation während des operativen Eingriffes kommt, liegt schätzungsweise bei 1% [29]. Mögliche Risiken können hierbei lokale Infektionen, zerebrale Blutungen, allergische Reaktionen auf die implantierten Materialien, Krampfanfälle, Paralyse, Koma und Tod sein.

Zu den stimulationsbedingten Nebenwirkungen zählen Parästhesie (Kribbelgefühl), Dysarthrie (Sprechstörungen), Diplopie (Sehstörungen), Hypoästhesie (Taubheitsgefühle), stromschlagähnliche Stimulationsempfindungen, Gleichgewichtsstörungen und motorische Einschränkungen, wie z.B. Muskelschwäche, Teillähmung, unwillkürliche Bewegungen und Bewegungs- und Koordinationsstörungen. Jedoch kann durch eine Anpassung der Stimulationsparameter möglicherweise auftretenden Nebenwirkungen entgegengewirkt werden [38].

Langfristige gerätebedingte Komplikationen treten in ca. 5-10% der Fälle auf [29]. Hierzu zählen Elektrodenbruch, Verlagerung der Elektroden und Fehlfunktion des Impulsgenerators. Tritt eine dieser Komplikationen ein, ist ein zusätzlicher operativer Eingriff notwendig. Weitere mögliche gerätebedingte Komplikationen sind Hautveränderungen und Infektionen an den Stellen der implantierten Systemkomponenten [39].

### 5.3 Ethische und soziale Aspekte

Betrachtet man den Nutzen im Vergleich zu den Risiken einer Tiefen Hirnstimulation, so scheint eine erste ethische Annäherung kaum bedenklich zu sein. Der effektiven Wirkung stehen minimale, tolerierbare, änderbare Nebenwirkungen gegenüber. Allerdings reicht eine solche Nutzen-Risiken-Kalkulation nicht aus, um die Therapie der Tiefen Hirnstimulation umfassend ethisch bewerten zu können. Vielmehr ist in den Fokus der ethischen Diskussion der Umstand gerückt, dass es aufgrund des Verfahrens der Tiefen Hirnstimulation zu erheblichen Auswirkungen auf die Persönlichkeit kommen kann. Da bisher keine ausreichenden Untersuchungen vorliegen, hat sich die Studie ELSA-DBS (Ethical, Legal and Social Aspects of Deep Brain Stimulation – Health, Quality of Life and Personal Identity) um Projektleiterin Prof. Dr. med. Christiane Woopen zum Ziel gesetzt, die Auswirkungen der Tiefen Hirnstimulation auf die Persönlichkeit ausgiebig zu untersuchen und Aussagen zu möglichen Identitätsänderungen zu treffen. Im Rahmen des Projektes wurden Interviews mit 30 Parkinsonpatienten und deren Angehörigen hinsichtlich einer Persönlichkeitsveränderung geführt. Erste Ergebnisse dieser Studie wurden beim DGKN<sup>6</sup>-Kongress im März 2012 vorgestellt. Dabei stellte jeder dritte Patient Charakterveränderungen an sich fest, jeder zweite Angehörige registrierte eine Veränderung bezüglich der Emotionalität. Die Patienten „sind ausgeglichener oder auch apathischer, euphorischer oder impulsiver“, so Woopen (2012, zitiert bei Vetter, 2012). Die Beziehungen hätten sich bei der Hälfte der Patienten deutlich zum Negativen hin verändert. Ursache hierfür könnten veränderte Rollenmuster innerhalb der Partnerschaft aufgrund einer höheren Selbstständigkeit des Patienten sein. Die Studie ELSA-DBS bestätigt somit Veränderungen der Identität und Emotionalität der Patienten. Die psychischen Veränderungen sollten mit psychosozialer Begleitung abgefangen werden [40].

Ein weiterer ethischer Diskussionsansatz stellt der technische Einsatz eines medizintechnischen Gerät im Gehirn dar. „Hirnschrittmacher“ sind keinesfalls vergleichbar mit beispielsweise einem Hüftgelenks- oder einem Cochlea-Implantat. Sie „sind die Pioniere einer Entwicklung, die weit über die medizinische Anwendung hinausgeht“ (S. 115, [31]). Die Tiefe Hirnstimulation setzt im Gehirn an – dem ‚zentralen Steuerorgan des Körpers‘, dem ‚Ort von Bewusstseinsbildung und Identität‘, dem ‚Sitz des Selbst‘ [41]. Durch den Schrittmacher wird das ‚Selbst‘ technisiert, ‚auf Knopfdruck‘ können Emotionen

---

<sup>6</sup> DGKN: Deutsche Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung

beeinflusst, Symptome vermindert oder wieder hervorgerufen werden. Beispielsweise berichtet Dubiel von seiner Erfahrung mit der Tiefen Hirnstimulation, die genau das ethisch diskutierte Problem anspricht:

*„[...] meine Verstandesfähigkeit und die kognitiven Fähigkeiten“ wurden „ - im buchstäblichen Sinne – wieder angeknipst. [...] In den 15 Minuten, in denen wir das Gerät abgeschaltet hatten, war mir, als ob in meinem Kopf ein PC eingeschaltet wurde, dessen Brummen und Klicken mir verhiessen, dass mein Hirn arbeitete. [...] Eine kleine Veränderung der Spannungstärke sowie ein einfaches Umpolen der Sonden in meinem Kopf verbesserten innerhalb einer Sekunde den Zustand einer massiven Depression, unter der ich ein Jahr gelitten hatte. So faszinierend wie erschreckend war vor allem, dass die Depression von mir abfiel, bestätigt durch ein kaum hörbares digitales Piepsen, unterstützt von einer winzigen Leuchtdiode ...“ (S. 142 f., [31])*

Dubiel beschreibt die Tiefe Hirnstimulation als wie eine Art Schalter funktionierenden Mechanismus, bei dem sich die Emotionen ‚auf Knopfdruck‘ verändern lassen. Er empfindet dies als erschreckend bis entfremdet. „Ein neurologisch Erkrankter wird durch langfristige Tabletteneinnahme zum Zombie, durch den Schrittmacher zu Frankensteins Monster.“ (S. 153, [31]). Der Erkrankte wird zu einem technischen Produkt eines anderen Menschen, durch den Eingriff in die Persönlichkeit ist man nicht mehr dieselbe Person.

Der bei Medizinethikern gebräuchliche Begriff des Neuroenhancement durch eine Tiefe Hirnstimulation spielt in der Betrachtung der ethischen Bewertung einer Tiefen Hirnstimulation ebenfalls eine große Rolle. Enhancement bedeutet so viel wie Steigerung oder Verbesserung. Wie Doping im Sport können durch Neuroenhancement die Standards kognitiver Fähigkeiten deutlich verbessert und die Leistungsfähigkeit spezifischer, nicht erkrankter Hirnareale lang andauernd gesteigert werden. Allerdings muss zwischen therapeutischen und nichttherapeutischen Eingriffen unterschieden werden. Medizinethiker diskutieren darüber, wann Neuroenhancement durch eine Tiefe Hirnstimulation eingesetzt werden darf [42]. Dabei ist die Grenze zwischen Gesunden und Erkrankten nicht eindeutig festlegbar. Eine „klare Unterscheidbarkeit zwischen ‚gesund‘ und ‚krank‘, die man bemühen müsste, um ‚Gesunden‘ den Zugang zu Mitteln ihrer Lebensverbesserung zu verwehren, gibt es nicht“ (S. 118, [31]).

Neuroenhancement durch die Tiefe Hirnstimulation ist ein verführerischer Aspekt auch für den Dalai Lama:

*„If there would be a way to get rid of negative emotions by implanting electrodes in the brain – on condition that neither intelligence nor critical reasoning would be impaired – I would be the first patient.” (His Holiness Tenzin Gyatso, the 14<sup>th</sup> Dalai Lama’s addressing the Society of Neuroscience Meeting in Washington D.C. November 13<sup>th</sup> 2005)*

Aber ist es wirklich das, was wir wollen sollten? Denn die Menschheit sollte sich bewusst sein, dass sowohl positive als auch negative Emotionen die Persönlichkeit eines jeden Menschen ausmachen.

## 6. Ausblick

Die Entwicklung der Tiefen Hirnstimulation wird in den nächsten Jahrzehnten extreme technische Fortschritte machen. Hierzu zählen im Allgemeinen die Miniaturisierung sowie die Entwicklung von Dünnschichtelektroden, die eine Feinjustierung im Zielgewebe ermöglichen sollen.

Um die Therapie der Tiefen Hirnstimulation zu optimieren, spielen Erfahrungen der Neurologen, die eng mit den Forschern zusammenarbeiten, eine große Rolle. Ziel ist dabei eine bessere Abstimmung von Medikamenten und eine verbesserte Patientenselektion. Die Optimierung bildgebender Verfahren wird für die zielgerichtetere Implantation der Elektroden von zentraler Bedeutung sein. Um gerätebedingte Komplikationen zu vermeiden, müssen die Impulsgeneratoren technisch optimiert werden, damit sie weniger störanfällig sind.

Ein bereits bestehender Forschungsansatz ist die sogenannte Closed-Loop-Stimulation. Im Gegensatz zur aktuell angewandten Open-Loop-Stimulation, bei der das Gehirn nach den eingestellten Stimulationsparameter kontinuierlich stimuliert wird, handelt es sich bei der Closed-Loop-Stimulation um eine gezielte bedarfsgerechte Stimulation des Gehirns. Dabei wird im Rahmen einer geschlossenen Regelschleife (Abb. 9) die elektrische und chemische Aktivität des Gehirns kontinuierlich gemessen, analysiert und die Stimulationsparameter daraufhin aktivitätsbasierend angepasst [33].

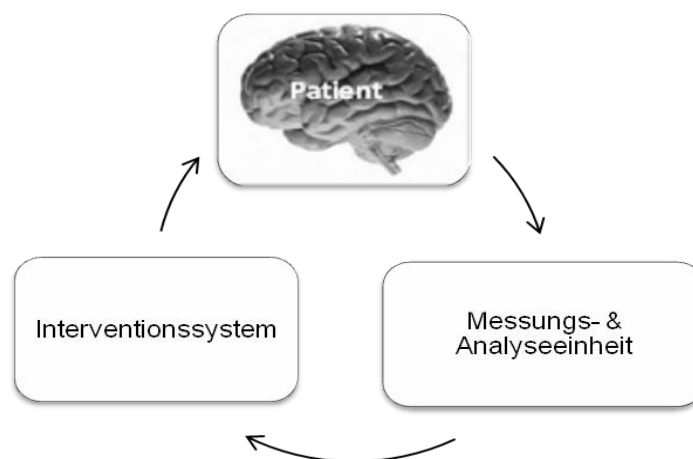


Abbildung 9: Modell einer Closed-Loop-Stimulation

Erste Ansätze der Closed-Loop-Stimulation gibt es in der Epilepsietherapie. Mithilfe eines implantierten EEG-Gerätes wird die elektrische Aktivität des Gehirns aufgezeichnet. Mit einem Algorithmus können epileptische Anfallsaktivitäten detektiert werden und daraufhin zielgerichtete elektrische Reize im entsprechenden Gebiet abgegeben werden. In den USA werden derzeit erste Studien zur Closed-Loop-Stimulation durchgeführt [43].

Des Weiteren wären in Anlehnung an die Herzschrittmacher-Technologie Impulsgeneratoren mit weniger ferromagnetischen Teilen wünschenswert, die ein MRT-Scan ermöglichen.

Mit Blick auf die klinischen Studien sind solche notwendig, die langfristig und mit hohen Probandenzahlen die Effektivität der Tiefen Hirnstimulation evaluieren. Das Anwendungsspektrum wird sich auf den chronischen Schmerz, Sucht, Alzheimer-Krankheit, Anorexia nervosa, Adipositas bis hin zur zentralen Regulierung von Bluthochdruck ausweiten.

## 7. Zusammenfassung

Die Tiefe Hirnstimulation stellt ein etabliertes Therapieverfahren zur Behandlung pharmakoresistenter Parkinsonpatienten dar. Durch elektrische Reizung tiefer Hirnstrukturen (Basalganglien, Thalamus) werden neuronale Schaltkreise im Gehirn gezielt verändert, sodass die Krankheitssymptome vermindert werden. Nachdem in Mitte der 1970er Jahre die Tiefe Hirnstimulation aufkam, weitete sich das Indikationsspektrum auf viele Bereiche aus. Von neurologischen Erkrankungen, der Dystonie und dem essentiellen Tremor, über psychiatrische Erkrankungen (Zwangsstörungen, Depressionen) bis hin zum Gilles-de-la-Tourette-Syndrom und zur Epilepsie. Mittels einer stereotaktischen Operation werden Elektroden im Gehirn implantiert und über Verlängerungskabel mit einem Impulsgeber im Brustbereich verbunden. Die Zielgebiete der Elektroden im Gehirn sind dabei abhängig von dem jeweiligen Krankheitsbild. Beispielsweise haben sich in klinischen Studien bei Parkinsonpatienten die Zielgebiete des Nucleus subthalamicus oder des Globus pallidus internus bewährt. Die effektivsten Stimulationsparameter mit dem niedrigsten Energieverbrauch sind: Frequenz 130 Hz, Impulsbreite 60-210µs, Amplitude 1-3,5V. Als Nebenwirkungen können Sprechstörungen, Gleichgewichtsstörungen bis hin zu Infektionen an den implantierten Systemkomponenten auftreten. Jedoch können die möglicherweise auftretenden Nebenwirkungen durch eine Änderung der Stimulationsparameter angepasst werden. Die Tiefe Hirnstimulation zeigt im Gegensatz zu einer rein medikamentösen Behandlung effektivere Erfolge. In fast allen Fällen bewirkt das Verfahren eine nachhaltige Verbesserung der Lebensqualität. Ethisch ist allerdings zu bedenken, dass die Tiefe Hirnstimulation einen Eingriff in die Persönlichkeit darstellt und ‚auf Knopfdruck‘ Emotionen beeinflussbar sind. Der aktuelle Stand der Technik orientiert sich an der Herzschrittmacher-Technologie. So existieren bereits wiederaufladbare Batterieaggregate sowie die situationsabhängige Anpassung der Stimulationsparameter über ein Patientenprogrammiergerät mit telemetrischer Schnittstelle. Forschungsansätze sind zu einem die Miniaturisierung und die Entwicklung von Dünnschichtelektroden. Ein weiterer Forschungsansatz ist die Closed-Loop-Stimulation, eine gezielte bedarfsgerechte Stimulation des Gehirns. Dabei wird im Rahmen einer geschlossenen Regelschleife die elektrische und chemische Aktivität des Gehirns kontinuierlich gemessen, analysiert und die Stimulationsparameter daraufhin aktivitätsbasierend angepasst.

## Literaturverzeichnis

1. Butler MA, Rosenow JM, Okun MS (2008) History of the Therapeutic Use of Electricity on the Brain and the Development of Deep Brain Stimulation. In: Tarsy D, Vitek JL, Starr PA, Okun MS, Deep Brain Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders. Humana Press, Totowa, S. 63-82
2. Hirnschrittmacher: Hightech aus der Schweiz. *Parkinson*, 94/2009:16-17
3. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, Daniels C, Deuschländer A, Dillmann U, Eisner W, Gruber D, Hamel W, Herzog J, Hilker R, Klebe S, Kloß M, Koy J, Krause M, Kupsch A, Lorenz D, Lorenzl S, Mehdorn M, Moriglane JR, Oertel W, Pinski MO, Reichmann H, Reuß A, Schneider GH, Schnitzler A, Steude U, Sturm V, Timmermann L, Tronnier V, Trottenberg T, Wojtecki L, Wolf E, Poewe W, Voges J (2006) A Randomized Trial of Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *The New England Journal of Medicine*, 355:896-908
4. Hacke W. Neurologie. Springer Heidelberg, 2010
5. Beise U, Heimes S, Schwarz W. Gesundheits- und Krankheitslehre. Springer Heidelberg, 2009
6. Timmermann L, Pauls KA, Wieland K, Jech R, Kurlemann G, Sharma N, Gill SS, Haenggeli CA, Hayflick SJ, Hogarth P, Leenders KL, Limousin P, Malanga CJ, Moro E, Ostrem JL, Revila FJ, Santens P, Schnitzler A, Tisch S, Valdeoriolo F, Vesper J, Volkmann J, Woitalla D, Paker S (2010) Dystonia in neurodegeneration with brain iron accumulation: outcome of bilateral pallidal stimulation. *Brain*, 133(3):701-712
7. Barbe MT, Liebhart L, Runge M, Pauls KA, Wojtecki L, Schnitzler A, Allert N, Fink GR, Sturm V, Maarouf M, Timmermann L (2011) Deep brain stimulation in the nucleus ventralis intermedius in patients with essential tremor: habituation of tremor suppression. *Journal of Neurology*, 258(3):434-439
8. Pansaon Piedad JC, Rickards HE, Cavanna AE (2012) What Patients with Gilles de la Tourette Syndrome Should be Treated with Deep Brain Stimulation and What is the Best Target? *Neurosurgery*, 71(1):173-192
9. Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R, Oommen K, Osorio I, Nazzaro J, Labar D, Kaplitt M, Sperling M, Sandok E, Neal J, Handforth A, Stern J, DeSalles A, Chung S, Shetter A, Bergen D, Bakay R, Henderson J, French J, Baltuch G, Rosenfeld W, Youkilis A, Marks W, Garcia P, Barbaro N, Fountain N, Bazil C, Goodman R, McKhann G, Babu Krishnamurthy B, Papavassiliou S, Epstein C, Pollard J, Tonder L, Grebin J, Coffey R, Graves N; SANTE Study Group (2010) Electrical Stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*, 51(5):899-908



10. Seijo F, Saiz A, Lozano B, Santamarta E, Alvarez-Vega M, Seijo E, Fernández de León R, Fernández-González F, Pascual J (2011) Neuromodulation of the posterolateral hypothalamus for the treatment of chronic refractory cluster headache: Experience in five patients with a modified anatomical target. *Cephalalgia*, 31(16):1634-1641
11. Bourne SK, Eckhardt CA, Sheth SA, Eskandar EN (2012) Mechanisms of deep brain stimulation for obsessive compulsive disorder: effects upon cells and circuits. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 6:29
12. Gehlen W, Delank HW. Neurologie. Thieme Stuttgart, New York, 2010
13. Bewernick BH, Kayser S, Sturm V, Schlaepfer TE (2012) Long-Term Effects of Nucleus Accumbens Deep Brain Stimulation in Treatment-Resistant Depression: Evidence for Sustained Efficiency. *Neuropsychopharmacology*, doi: 10.1038/npp.2012.44
14. McIntyre CC, Savasta M, Kerkerian-Le Goff L, Vitek JL (2004) Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both. *Clinical neurophysiology*, 115(6):1239-1248
15. Schödel P (2009) Vergleichende Untersuchung zwischen atlasbasierter und MRT-gestützter Planung bei der tiefen Hirnstimulation bei der Parkinson-Erkrankung am Beispiel des Nucleus subthalamicus. Inauguraldissertation, Universität Regensburg
16. Beurrier C, Bioulac B, Audin J, Hammond C (2001) High-frequency stimulation produces a transient blockade of voltage-gated currents in subthalamic neurons. *Journal of Neurophysiology*, 85(4):1351-1356
17. Welter ML, Houeto JL, Bonnet AM, Bejjani PB, Mesnage V, Dormont D, Navarro S, Cornu P, Agid Y, Pidoux B (2004) Effects of high-frequency stimulation on subthalamic neuronal activity in parkinsonian patients. *Archives of Neurology*, 61(1):89-96
18. Dostrovsky JO, Levy R, Wu JP, Hutchison WD, Tasker RR, Lozano AM (2000) Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus. *Journal of Neurophysiology*, 84(1):570-574
19. Wang LY, Kaczmarek LK (1998) High-frequency firing helps replenish the readily releasable pool of synaptic vesicles. *Nature*, 394(6691):384-388
20. Asanuma K, Tang C, Ma Y, Dhawan V, Mattis P, Edwards C, Kaplitt MG, Feigin A, Eidelberg D (2006) Network modulation in the treatment of Parkinson's disease. *Brain*, 129(10):2667-2678

21. Siegfried J, Lippitz B (1994) Chronic electrical stimulation of the VL-VPL complex and of the pallidum in the treatment of movement disorders: personal experience since 1982. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 62(1-4):71-75
22. Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Broussolle E, Perret JE, Benabid AL (1995) Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet*, 345(8942):91-95
23. The Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group (2001) Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *The New England Journal of Medicine*, 345(13):956-963
24. Velasco F, Velasco M, Ogarrio C, Fanghanel G (1987) Electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus in the treatment of convulsive seizures: a preliminary report. *Epilepsia*, 28(4):421-430
25. Hodaie M, Wennberg RA, Dostrovsky JO, Lozano AM (2002) Chronic anterior thalamus stimulation for intractable epilepsy. *Epilepsia*, 43(6):603-608
26. Wille C, Steinhoff BJ, Altenmüller DM, Staack A, Bilic S, Nikkhah G, Vesper J (2011) Chronic high-frequency deep brain stimulation in progressive myoclonic epilepsy in adulthood – Report of five cases. *Epilepsia*, 52(3):489-496
27. Tsai HC, Chang CH, Pan JI, Hsieh HJ, Tsai ST, Hung HY, Chen SY (2012) Pilot study of deep brain stimulation in refractory obsessive-compulsive disorder ethnic Chinese patients. *Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 66(4):303-312.
28. Deutsche Dystonie Gesellschaft e.V. Hirnschrittmacher Die Tiefe Hirnstimulation bei Dystonie. (Online).  
  
Erreichbar unter: <http://www.dystonie.de/behandlungen/tiefe-hirnstimulation.html>  
[letzter Zugriff: 07.06.2012]
29. Lozano AM (2012) Deep brain stimulation therapy: Effectively treats movement disorders and could work in neuropsychiatric conditions. *British Medical Journal*, 344:e1100 doi: 10.1136/bmj.e1100
30. [http://www.medizin.uni-tuebingen.de/Patienten/Kliniken/Neurologie/Klinische+Schwerpunkte/Tiefe+Hirnstimulation/Informationen+f%C3%BCr+Patienten/H%C3%A4ufige+Fragen\\_+Stimulatoreinstellung.html](http://www.medizin.uni-tuebingen.de/Patienten/Kliniken/Neurologie/Klinische+Schwerpunkte/Tiefe+Hirnstimulation/Informationen+f%C3%BCr+Patienten/H%C3%A4ufige+Fragen_+Stimulatoreinstellung.html) [letzter Zugriff: 30.04.2012]
31. Dubiel H. Tief im Hirn: Mein Leben mit Parkinson. Goldmann München, 2008
32. Volkmann J, Kupsch A (2004) Mechanismen der tiefen Hirnstimulation. In: Krauss JK, Volkmann J, Tiefe Hirnstimulation, Steinkopff Darmstadt, S. 82-96

33. VDE-Positionspapier Theranostische Implantate DGBMT-Fachausschuss Mikro- und Nanosysteme, November 2011
34. <http://www.medizin.uni-tuebingen.de/Patienten/Kliniken/Neurologie/Klinische+Schwerpunkte/Tiefe+Hirnstimulation/Informationen+f%C3%BCr+Patienten/Batterie.html> [letzter Zugriff: 30.04.2012]
35. Koller W, Pahwa R, Busenbark K, Hubble J, Wilkinson S, Lang A, Tuite P, Sime E, Lazano A, Hauser R, Malapira T, Smith D, Tarsy D, Miyawaki E, Norregaard T, Kormos T, Olanow CW (1997) High-frequency unilateral thalamic stimulation in the treatment of essential and parkinsonian tremor. *Annals of Neurology*, 42(3):292-299
36. Kupsch A, Benecke R, Müller J, Trottenberg T, Schneider GH, Poewe W, Eisner W, Wolters A, Müller JU, Deuschl G, Pinski MO, Skogseid IM, Roeste GK, Vollmer-Haase J, Brentrup A, Krause M, Tronnier V, Schnitzler A, Voges J, Ninkovic G, Vesper J, Naumann M, Volkmann J, Deep-Brain Stimulation for Dystonia Study Group (2006) Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *The New England Journal of Medicine*, 355(19):1978-1990
37. <http://www.medizin.uni-tuebingen.de/Patienten/Kliniken/Neurologie/Klinische+Schwerpunkte/Tiefe+Hirnstimulation/Informationen+f%C3%BCr+Patienten/Nutzen+und+Grenzen+der+Tiefen+Hirnstimulation.html> [letzter Zugriff: 30.04.2012]
38. <http://www.medtronic.de/erkrankungen/parkinson-krankheit/produkt/nutzen-der-therapie/index.htm> [letzter Zugriff: 30.04.2012]
39. Doshi PK (2011) Long-term surgical and hardware-related complications of deep brain stimulation. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 89(2):89-95
40. Vetter C (2012) Verbesserte Motorik, verändertes Wesen. *Deutsches Ärzteblatt*, 15:758-759
41. Müller O, Bittner U, Krug H (2010) Narrative Identität bei Therapie mit „Hirnschrittmacher“: Zur Integration von Patienten-Selbstbeschreibungen in die ethische Bewertung der tiefen Hirnstimulation. In: Richter G, Ethik in der Medizin. Springer, S. 303-315
42. Schläpfer T, Sturm V (2009) Schnittstelle Mensch/Maschine: Tiefe Hirnstimulation. (Online). Erreichbar unter [http://www.ethikrat.org/dateien/pdf/JT\\_2009-05-28\\_Praesentation\\_Schlaepfer.pdf](http://www.ethikrat.org/dateien/pdf/JT_2009-05-28_Praesentation_Schlaepfer.pdf) [letzter Zugriff: 20.06.2012]
43. Schulze-Bonhage A (2007) Der Hirnschrittmacher – neue Wege der Therapie durch Hirnstimulation. (Online). Erreichbar unter <http://www.uniklinik-freiburg.de/epilepsie/live/infos/stimulations-behandlung/hirnschrittmacher.pdf> [letzter Zugriff: 07.06.2012]

ISBN: 978-3-943301-02-1  
Schriften der Hochschule Offenburg

---