

Diskussionspapier Nr. 39



Hirnschrittmachersysteme oder: Systeme zur tiefen Hirnsimulation

von Kristina Brandt
mit einem Geleitwort von Andreas Otte

Juni 2012

Diskussionspapiere der WHL Wissenschaftlichen Hochschule Lahr

<http://www.whl-lahr.de/diskussionspapiere>

Verfasser:

Kristina Brandt*
mit einem Geleitwort von Andreas Otte**

Herausgeber:

WHL Wissenschaftliche Hochschule Lahr
Hohbergweg 15–17
D-77933 Lahr

Phone +49-(0)7821-9238-50
Fax +49-(0)7821-9238-63

www.whl-lahr.de

- * Kristina Brandt ist Studierende im Masterstudiengang Clinical Research Management an der WHL Wissenschaftliche Hochschule Lahr.
- ** Prof. Dr. med. Andreas Otte ist Honorarprofessor am Lehrstuhl für Volkswirtschaftslehre/Versicherungs- und Gesundheitsökonomik, WHL Wissenschaftliche Hochschule Lahr Hohbergweg 15-17, 77933 Lahr/Schwarzwald Tel.: +49 7821/9238-69, Fax: +49 7821/9238-63

Hirnschrittmachersysteme

oder: Systeme zur tiefen Hirnstimulation

Von Kristina Brandt

mit einem Geleitwort von Andreas Otte

Über die Autoren:

Kristina Brandt

Diplom Soziologin technikwissenschaftlicher Richtung, hat sich bereits während des Studiums in einem DFG-Projekt und in einer eigenen qualitativen Fallstudie mit dem Thema Medizintechnikforschung beschäftigt. 2008 begann sie mit dem Aufbau und der Leitung eines Zentrums für klinische Studien an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein. Seit 2011 ist sie Studierende im Masterstudiengang Clinical Research Management an der WHL Wissenschaftliche Hochschule Lahr.

Andreas Otte

Prof. Dr. med., Facharzt für Nuklearmedizin, seit vielen Jahren in verschiedenen Tätigkeiten in leitenden Positionen der klinischen Forschung tätig, seit 2007 Honorarprofessor am Lehrstuhl für Volkswirtschaftslehre/Versicherungs- und Gesundheitsökonomik der Hochschule Lahr und bis 2010 Studiengangsleiter auf seiten der Medizinischen Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg für den Masterstudiengang Clinical Research Management, einem Studiengang der Hochschule Lahr in Zusammenarbeit mit der Universität Freiburg; seit 2010 Professor für Biomedizinische Systemtechnik sowie seit 2011 Mitglied des Instituts für Angewandte Forschung an der Hochschule Offenburg.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	2
Geleitwort.....	3
A. Abkürzungsverzeichnis	5
B. Abbildungsverzeichnis	5
1. Einführung.....	6
2. Hintergrund	6
2.1 Die Geschichte der tiefen Hirnstimulation.....	7
2.2 Begrifflichkeiten.....	10
2.3 Methodisches Vorgehen.....	11
3. Tiefe Hirnstimulationssysteme heute	11
3.1 Aktueller Stand.....	11
3.1.1 Einsatzgebiete.....	11
3.1.2 Funktionsweise und operatives Vorgehen.....	19
3.1.3 Forschung: Klinische Studien	21
3.2 Ethische und soziale Aspekte	25
4. Fazit.....	29
4.1 Zusammenfassung.....	29
4.2 Ausblick: Die Zukunft der tiefen Hirnsstimulationssysteme	30
5. Literatur.....	31

Geleitwort

zum WHL Diskussionspapier von Kristina Brandt – *Hirnschrittmachersysteme oder: Systeme zur tiefen Hirnstimulation*

Die Erkenntnisse und Entwicklungen auf dem Gebiet der Neurowissenschaften haben sich in den letzten Jahrzehnten auf das Erfreulichste vermehrt. Viele Erkrankungen dieses Gebiets lassen sich dank der Forschungs- und Entwicklungsleistungen der Pharmazeutischen Industrie gut medikamentös therapieren. Bei einigen Erkrankungen versagt die medikamentöse Therapie jedoch zu einem bestimmten Anteil. Beispielsweise tritt bei der Epilepsie eine Pharmakoresistenz zu etwa 30% auf, sodass etwa 110.000 Patienten in Deutschland eine andere Therapie benötigen. Wenn sich diese nicht rein operativ angehen lässt, bietet die tiefe Hirnstimulation mit *open-loop*- bzw. *closed loop*-Stimulationsansätzen bei bestimmten Indikationen ein erfolgversprechendes neues Therapiekonzept.

Für die Einbringung solcher Schrittmachersysteme in das Gehirn sind im Wesentlichen zwei Barrieren überwunden worden: die technischen Herausforderungen und die anatomischen Limitationen unseres Gehirns. Hier haben die beiden jungen Fächer Stereotaxie und Medizintechnik einen entscheidenden Beitrag geleistet, den wir in der Zukunft mit Spannung weiter verfolgen sollten. Eine dritte Barriere besteht weiterhin: die ethische Diskussion, da wir mit Hilfe eines Hirnschrittmachers z.B. auch unsere Stimmung und unser Verhalten beeinflussen können.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Grundlagen und verschiedenen Indikationsgebiete der tiefen Hirnstimulation – wie z.B. Epilepsie, Parkinson'sche Erkrankung oder Dystonie – herauszuarbeiten. Die vorliegende Schrift stellt eine von uns betreute und begutachtete Seminararbeit dar, die heraussticht und – wie wir meinen – ein besonders auch für die interessierte Leserschaft aus Medizin, insbesondere den Neurowissenschaften, und Medizintechnik wichtiges Thema bearbeitet. Diese Seminararbeit entstand im Rahmen des Masterstudiengangs Clinical Research Management, einem Studiengang der AKAD Wissenschaftlichen Hochschule Lahr und der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg. Der modular aufgebaute Studiengang vermittelt fundierte Kenntnisse der klinischen Forschung

und der betriebswirtschaftlichen bzw. gesundheitsökonomischen Zusammenhänge sowie Managementtechniken. Wir wünschen der Schrift die ihr gebührende Aufmerksamkeit.

Prof. Dr. med. Andreas Otte,

im Juni 2012

A. Abkürzungsverzeichnis

CT	Computer Tomographie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DRKS	Deutsches Register für Klinische Studien
Eudamed	European Databank for Medical Devices
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
FDA	Food and Drug Administration
GPI	Globus Pallidus
MPG	Medizinproduktegesetz
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
STN	Subthalamischer Nucleus
THS	Tiefe Hirnstimulation
ZNS	Zentrales Nervensystem

B. Abbildungsverzeichnis

Stereotaxie..... Seite 8

Quelle: <http://www.precisis.de/de/stereotaxie/produkte/ta>; Letzter Zugriff:
31.05.2012. Mit freundlicher Genehmigung der Precisis AG

Zielregionen zur tiefen Hirnstimulation..... Seite 17

Quelle: Ackermans/Temel et al. 2008, S. 18 (grafisch bearbeitet)

1. Einführung

Technischer Fortschritt hat die Menschheit von jeher fasziniert. Besonders mit der rasanten technologischen Entwicklung im 20. Jahrhundert blühte auch die Fantasie in den Medien von fantastischen neuen Möglichkeiten, die sich eröffnen können, bis hin zur Angst von der Beherrschbarkeit des Menschen durch die Technik. Mary Shelly`s Frankenstein, aber auch neuere Bücher und Filme wie z. B. Matrix, spiegeln die Hoffnungen und Ängste der Menschen wider. Mit den großen Entwicklungserfolgen von Arzneimitteln im 20. Jahrhundert konnten viele Erkrankungen geheilt oder Symptome gemildert werden. Doch bei einigen Erkrankungen, zum Beispiel im psychiatrischen Bereich oder bei den Bewegungsstörungen, gibt es z. T. auch pharmakoresistente Patienten, die inzwischen zum Teil sehr erfolgreich mit sogenannten „Hirnschrittmachersystemen“ behandelt werden. Und hiermit wird genau der Nerv getroffen, der in der Gesellschaft zum Teil mit Skepsis verbunden ist: Ein Eingriff in das Gehirn wird vielfach gleichgesetzt mit einem Eingriff in die Persönlichkeit und individueller Freiheit. Dennoch ist sie bei einigen neurologischen Erkrankungen oft die letzte Möglichkeit, ein weithin selbstbestimmtes, freies Leben führen zu können. Genau mit dieser Thematik beschäftigt sich vorliegende Seminararbeit.

Zunächst einmal werden die Grundlagen aufgezeigt, die über Jahrtausende der Menschheitsgeschichte hinweg die Anfänge und den Werdegang der tiefen Hirnstimulation überhaupt erst möglich machten (Kapitel 2). Anschließend wird der aktuelle Stand der tiefen Hirnstimulationssysteme genauer beleuchtet bezüglich seiner Einsatzgebiete, der technischen Funktionsweise und dem Forschungsstand. Aber auch seine ethischen Aspekte werden nicht außer acht gelassen (Kapitel 3). Abschließend werden die zentralen Aspekte der Arbeit resümiert und es wird versucht, ein Blick in die nahe zukünftige Entwicklung zu werfen (Kapitel 4).

2. Hintergrund

In diesem Kapitel erfolgt die Darstellung des Hintergrundes dieser Seminararbeit. Zunächst einmal werden themenbezogen die historischen Anfänge dargestellt, welche die Entwicklung der heutigen tiefen Hirnstimulationssysteme überhaupt erst ermöglicht hat. Im Anschluss daran wird kurz auf diverse Begrifflichkeiten eingegangen und die verschiedenen

Bezeichnungen sowie die in dieser Arbeit verwendeten, geklärt. Abschließend wird kurz das methodische Vorgehen als Grundlage der Arbeit erläutert.

2.1 Die Geschichte der tiefen Hirnstimulation

Der erste Blick auf den Begriff „Hirnschrittmachersysteme“ vermittelt den Eindruck eines komplexen und technisch sensiblen Systems, dessen Einsatz exakte Kenntnis über das menschliche Gehirn und seine Funktion voraussetzt und somit eine neuere Entwicklung aus den letzten Jahrzehnten sein muss.

Bereits im vorchristlichen Ägypten und auch im alten Rom soll es erste Nutzungen elektrischen Stroms zur Beeinflussung von Leiden gegeben haben (vgl. Just 2009; Krauss 2004, S. 1). Im ersten Jahrhundert nach Christi nutzte Scribonius Largus, ein römischer Arzt, die Elektrizität des Zitterrochens zur Behandlung von Kopfschmerzen und Arthritis und hält es in seinen Schriften der *Compositiones Medicae* fest (vgl. Butler/Rosenow et al. 2008). Im 17. Jahrhundert wurde mit elektrischer Aktivität bei Behandlung von Schmerzen experimentiert (vgl. Butler/Rosenow et al. 2008; vgl. Just 2009). Mit der Entwicklung der Leidener Flasche 1745 durch den Arzt und Naturwissenschaftler Pieter van Musschebroek wurde der Weg für die erste frühe Form der Batterie (Volta'sche Säule) von Volta 1800 gelegt (vgl. Butler/Rosenow et al. 2008). Der physikalische Fortschritt stellt dabei über die gesamte Geschichte hinweg eine zentrale Komponente für den späteren Einsatz von tiefen Hirnstimulationssystemen dar. Die Experimente des italienischen Physikers Giovanni Aldini mit enthaupteten Straftätern um 1800, bei denen er Muskelzuckungen durch Anlegen von Elektrizität u. a. am Rückenmark hervorrief, wiesen auf die Leitfähigkeit des menschlichen Körpers hin und brachten großes Erstaunen. 1874 schließlich ist ein Fall dokumentiert, in dem der amerikanische Arzt Robert Bartholow bei einer Patientin elektrischen Strom an der äußeren Hirnhaut anlegte. Mary Rafferty verspürte dabei keine Schmerzen, aber es wurden Zuckungen ihrer Gliedmaßen beobachtet. Die anfänglich geringe Spannung erhöhte Bartholow, bis Rafferty ins Koma fiel und später verstarb (vgl. Butler/Rosenow et al. 2008). Ethisch wurde dieser Eingriff zwar gerügt, hatte für Bartholow allerdings keine beruflichen Konsequenzen.

Mit dem Beginn des 20. Jahrhunderts begann sich die Neurochirurgie als ein eigenständiges Spezialgebiet in der chirurgischen Disziplin, hervorzuheben. Im Zuge dieser Entwicklung folgten auch mehrere Studien zu Gehirn und Elektrizität (vgl. Butler/Rosenow et al. 2008). In den 20er Jahren erforscht der Gehirnochirurg Wilder Penfield, der vorwiegend Epilepsiepatienten operiert, die Zuordnung von bestimmten Arealen im Gehirn zu motorischen Funktionen und erstellt daraufhin eine Karte des Gehirns. Seine Arbeiten bilden einen wichtigen Ausgangspunkt für die weitere Erforschung der Gehirnregionen bezüglich des Gedächtnisses, Bewegung und Wahrnehmungen, denn in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts war die Gehirnochirurgie eher ablativ (vgl. Butler/Rosenow et al. 2008). 1947 wurde von Spiegel und Wycis die stereotaktische Methode (s. Abb. 1) eingeführt, welche die Voraussetzung zur Nutzung in tiefen Hirnarealen bildete. Mithilfe der Stereotaxie, einer Art Rahmen, in welchem der Kopf des Patienten fest verschraubt wird, kann eine hohe Zielgenauigkeit in tiefen Hirnarealen erreicht und unnötige Schädigungen von anderen Hirnarealen vermindert werden (vgl. Butler/Rosenow et al. 2008; vgl. Just 2009; vgl. Schödel 2009).

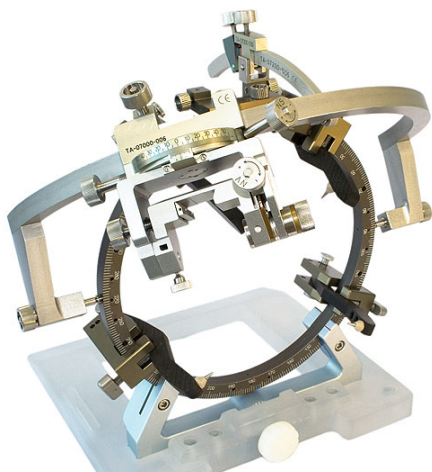


Abb. 1: Stereotaxie

1954 publizierte der Neurochirurg Robert Heath erstmalig die Implantation einer Elektrode zur Stimulation im Gehirn unter Anwendung der stereotaktischen Methode (vgl. Butler/Rosenow et al. 2008). J. L. Pool untersuchte 1948 die Wirkung elektrischer Stimulationen bei psychiatrischen Erkrankungen. Bei einer Patientin mit Depressionen und

Anorexie implantierte er eine Elektrode, über die sie acht Wochen lang täglich stimuliert wurde. Das Resultat war eine Verbesserung von Stimmung und Appetit der Patientin (vgl. Butler/Rosenow et al. 2008). Weitere Forschungen mit elektrischer Stimulation in den 50er und 60er Jahren konnten nachweisen, dass sie in der Lage war, Tremor abzustellen (vgl. Butler/Rosenow et al. 2008). In den 60er und 70er Jahren verlagerte sich der Forschungsschwerpunkt hin zu elektrischer Stimulation im Gehirn bei Schmerzen (vgl. Butler/Rosenow et al. 2008). Für alle Indikationen eine zentrale Grundlage war die zunehmend genauere Kartierung des Gehirns mit seinen (Nerven-)Strukturen zu dieser Zeit, zur Zielbestimmung der elektrischen Stimulation u. a. durch Rolf Hassler (Krauss 2004, S. 5).

Mit den Fortschritten in der Arzneimittelentwicklung verdrängte ab 1961 die L-Dopa-Therapie die Stereotaxie bei der Behandlung von Parkinson, während sie in anderen Bereichen, wie bei chronischen Schmerzen oder Bewegungsstörungen, weiter Einsatz fand. Die L-Dopa-Behandlung schwächte sich aber nach einigen Jahren deutlich ab, sodass auch hier teilweise wieder auf elektrische Stimulation zurückgegriffen wurde (vgl. Schödel 2009). Parallel zu dieser Entwicklung, wurden in der Kardiologie zunehmend kleinere, leistungsfähigere und vollständig implantierbare Herzschrittmacher¹ kreiert (vgl. Schödel 2009). Hierdurch wurde die zentrale Grundlage für die heutigen Hirschrittmachersysteme geschaffen. 1967 wurden erstmalig Rückenmarkselektroden dauerhaft implantiert – die Neurostimulation erfolgt jedoch noch über ein externes Gerät (vgl. Just 2009). Zwei Jahre später folgten Elektrodenimplantationen für Patienten mit Gesichtsschmerz (vgl. Butler/Rosenow et al. 2008; vgl. Just 2009; Krauss 2004, S. 4) und 1973 wurden sie erfolgreich bei Epilepsie eingesetzt. In den 70er und 80er Jahren folgten weitere Experimente zur elektrischen Stimulation bei Epilepsie und Spasmen in unterschiedlichen Gehirnarealen. In diesen Experimenten stellte I. S. Cooper jedoch fest, dass einige Patienten ihre Stimulationen eigenständig steigerten, da sie hierdurch eine Art Hochgefühl erlebten. Diesem wurde durch das Anbringen einer Sicherung entgegengewirkt (Butler/Rosenow et al. 2008, S. 69f). Insbesondere bei Tremor und anderen Bewegungsstörungen verzeichnen die 80er Jahre verschiedene Erfolgsberichte, meist handelt es sich hier aber um Einzelfälle (Butler/Rosenow et al. 2008, S. 69f). Mitte der 70er Jahre beschloss die FDA (Food and Drug Administration) eine Zulassungspflicht für Implantate, was auch das bis dahin verwendete tiefe Hirnstimulationssystem betraf. Die Hersteller scheuten die für eine Zulassung notwendigen und kostenintensiven Studien (Krauss 2004, S. 8).

1984 bringt die Firma Itrel den ersten voll implantierbaren und programmierbaren Impulsgenerator für tiefe Hirnstimulation auf den Markt (Krauss 2004, S. 4). Doch auch in den 80er Jahren kommt es wieder zu einem schleichenden Bedeutungsverlust der Tiefenhirnstimulation aufgrund des medikamentösen Fortschritts und der hohen Morbidität bei neurochirurgischen Eingriffen und fehlenden Studien, die die Wirksamkeit nachweisen (vgl. Just 2009). Die bisher einseitige thalamische Stimulation erfuhr eine Wende, als

¹ Der erste vollständig implantierbare Herzschrittmacher wurde 1958 in Schweden implantiert. In Deutschland 1961 durch den Arzt Heinz-Joachim Sykosch. Die Lebensdauer der damaligen Herzschrittmacher-Batterien betrug in etwa anderthalb Jahre (aerzteblatt.de (08.10.2008). 50 Jahre Herzschrittmacher – vom elektrischen Wiederbelebungsstuhl zum modernen ICD <http://www.aerzteblatt.de/v4/news/news.asp?id=33958>.

Benabid und Pollak 1986 auch die Gegenseite stimulierten und somit eine wirkungsvolle, reversible Unterbrechung eines Tremors erzielen konnten (vgl. Just 2009).

Bis zu diesem Zeitpunkt wurden immer wieder verschiedene Gehirnareale mit unterschiedlichen Intensitäten stimuliert. Mit dem Beginn der 90er Jahre und durch weitere Forschungen etablierten sich zunehmend Art und Region der tiefen Hirnstimulation.

Während Benabid seit 1986 erste große Erfolge bei der Stimulation des Nucleus Ventralis Intermedius (VIM), auch thalamische Stimulation genannt, bei Parkinson-Patienten mit kontra lateraler Thalamie verzeichnen konnte (Butler/Rosenow et al. 2008, S. 70f; Krauss 2004, S. 9), zeigte sich bereits 1990-1995 die STN² Tiefe Hirnstimulation bei Parkinson-Patienten als überlegen (Butler/Rosenow et al. 2008, S. 71). Als Mitte der 90er Jahre die europäische CE-Zulassung für tiefe Hirnstimulationssysteme durch größer angelegte Studien erfolgte, zogen die USA nach und genehmigten den Einsatz für Parkinson und essentiellen Tremor (vgl. AG THS Gründung 2006; vgl. Just 2009; Krauss 2004, S. 8). 1993 wurde die Tiefenhirnstimulation auch erstmalig erfolgreich bei Rigor und Akinese eingesetzt (vgl. Schödel 2009). Multizentrische Studien 1998/99 zeigten allerdings, dass die Tiefenhirnstimulation kein Allheilmittel ist. Zwar konnte eine deutliche Verbesserung des Tremors nachgewiesen werden, dennoch war eine begleitende medikamentöse Behandlung notwendig, da andere Aspekte der Krankheit von der Tiefenhirnstimulation nicht berührt wurden (Butler/Rosenow et al. 2008, S. 71). Die Zulassung der Tiefenhirnstimulation bei Dystonien erfolgte 2003 durch europäische Studien, auch in den USA (Krauss 2004, S. 8).

2.2 Begrifflichkeiten

Krauss (Krauss 2004, S. 9), weist darauf hin, dass der Begriff „Tiefenhirnstimulation“, der auch heute noch in Publikationen Verwendung findet, auf einen Übersetzungsfehler vom englischen „deep brain stimulation“ zurückzuführen ist. Die korrekte Bezeichnung sei: tiefe Hirnstimulation. Ebenso weist er auf den Begriff Hirnschrittmacher hin, den er für „prägnant“ hält, der aber inhaltlich und wissenschaftlich falsch sei. Korrekterweise müsse man folglich von einem Tiefe-Hirnstimulation-System sprechen. An dieser Stelle seien diese Fakten zur

² STN = subthalamic nucleus

Kenntnis genommen. Aus Gründen der Lesbarkeit wird deswegen auf die Begriffe soweit verzichtet und der Begriff Hirnschrittmachersystem durch „System zur tiefen Hirnstimulation“ bzw. als Kurzform THS-System ersetzt.

2.3 Methodisches Vorgehen

Bei dieser Seminararbeit handelt es sich um eine reine Literaturarbeit. Die ihr zugrunde liegenden Quellen stammen aus medizinischer Fachliteratur der Bereiche Neurologie und Neurochirurgie, sowie diversen Veröffentlichungen aus Zeitschriften. Des Weiteren erfolgte eine Internetrecherche, insbesondere bezüglich der Informationen, die für Betroffene im Netz bereitgestellt werden.

3. Tiefe Hirnstimulationssysteme heute

In diesem Kapitel wird der zunächst aktuelle Stand nach der Literaturrecherche behandelt. Hierbei werden die verschiedenen Indikationen vorgestellt, in denen die tiefen Hirnstimulationssysteme zum Einsatz kommen, ebenso wie ihre Funktionsweise, die Methoden der Einpflanzung und aktuelle Studien in der klinischen Forschung. Abschließend werden die ethischen Aspekte dieser Medizintechnik betrachtet.

3.1 Aktueller Stand

3.1.1 Einsatzgebiete

Der aktuelle Stand des Einsatzes von THS-Systemen in verschiedenen Indikationsbereichen neurologischer Erkrankungen zeigt inzwischen deutlich, dass sie zwar keine Heilung bieten, aber durchaus zu lang anhaltenden Symptomverbesserungen beitragen (vgl. AG THS Gründung 2006), wodurch den Patienten eine gesteigerte Lebensqualität ermöglicht wird (Weaver/Follett et al. 2005, S. 961ff). Ein fundamentaler Vorteil der THS-Systeme gegenüber Arzneimitteln wird vor allem darin gesehen, dass sie reversibel sind und keine bleibenden Schäden hinterlassen.

Im Folgenden möchte ich kurz die häufigsten Einsatzgebiete der tiefen Hirnstimulation und ihren aktuellen Stand in den jeweiligen Indikationen skizzieren, um einen Eindruck von der Erkrankung, ihren Behandlungsmöglichkeiten und der aktuellen Bedeutung von tiefer Hirnstimulation im jeweiligen Gebiet zu erhalten. Hierbei lassen sich zwei zentrale Einsatzgebiete voneinander unterscheiden: zum einen neurologische Erkrankungen, die mit verschiedenen Formen von Bewegungsstörungen einhergehen. Zum anderen der Einsatz bei neuropsychiatrischen Indikationen. Zusätzlich möchte ich noch auf die Tiefenhirnstimulation bei Epilepsie und Cluster-Kopfschmerz eingehen, die keiner der vorher genannten Kategorien zugeordnet werden (vgl. AG THS Gründung 2006; vgl. Abshagen 2006; vgl. Krauss 2004; vgl. Tarsy/Vitek et al. 2008). An dieser Stelle sei kurz darauf hingewiesen, dass das Tourette-Syndrom auch zu den neuropsychiatrischen Erkrankungen gezählt werden kann (vgl. Kuhn/Gründler et al. 2010). Die Entscheidung es den Bewegungsstörungen zuzuordnen, geht auf die Einteilungen von „Deep brain stimulation in neurological and psychiatric disorders“ (Tarsy/Vitek et al. 2008) zurück.

Bewegungsstörungen

Essentieller Tremor

Essentieller Tremor ist eine neurologische Erkrankung, die mit einer Prävalenz von 4 % in der älteren Bevölkerung auftritt. Sie ist die am häufigsten vorkommende Bewegungsstörung und äußert sich durch Muskelzittern der Hände, welches übergehen kann auf Kopf, Stimmbänder, Rumpf und alle weiteren Muskelpartien. Frequenz und Stärke können hierbei unterschiedlich sein. Es führt zu funktionalen Behinderungen, die Aktivitäten des täglichen Lebens wie Nahrungsaufnahme etc. erschweren oder gar unmöglich machen können. Als Standardtherapie kommen hier verschiedene Stufen von Arzneimitteln zum Einsatz. Bei der Hälfte der Patienten mit arzneimittelresistentem, essentiellen Tremor ist dieser so schwer, dass er eine signifikante Behinderung darstellt. Hier wurde auf die Thalamotomie als letzte Möglichkeit zurückgegriffen. Ist die Thalamotomie allerdings durch kognitive, psychiatrische oder aus anderen medizinischen Gründen ausgeschlossen, dann wird hier auf die Tiefenhirnstimulation zurückgegriffen (vgl. Lyons/Pahwa 2008, S. 205). Es wird hierbei der ventrale intermediäre Nucleus als Zielregion für die Stimulation genutzt (s. Abb. 2). Seit Mitte der 90er Jahre ist die Tiefenhirnstimulation in Europa und den USA bei essentiellen Tremor zugelassen. Studien, die seitdem auch die Thalamotomie mit der thalamischen Tiefenhirnstimulation vergleichen, zeigen gleich gute Outcomes, aber bei DBS-Stimulationen

einen wesentlich geringeren Anteil unerwünschter Ereignisse (vgl. Lyons/Pahwa 2008, S. 206 und 211ff).

Parkinson

Bei Parkinson handelt es sich um eine neurologische Erkrankung, die insbesondere die Motorik betrifft und durch ein Absterben von Nervenzellen gekennzeichnet ist und langsam voranschreitet. Die Parkinson-Erkrankung äußert sich als Bewegungsstörung durch Starre (Rigor), Zittern (Tremor), langsame Bewegungen bis hin zur Bewegungsunfähigkeit und Haltungsstörungen. Des Weiteren sind auch kognitive und psychische Begleiterkrankungen (z. B. Depressionen) verzeichnet. Die Prävalenz liegt bei 0,002 % und sie tritt vorwiegend in der 2. Lebenshälfte auf. Neben Bewegungstherapien ist die medikamentöse Behandlung von zentraler Bedeutung. Eine Thalamotomie- oder Pallidotomie erfolgt ebenso wie die Tiefenhirnstimulation mit einer begleitenden medikamentösen Behandlung. Es wird entweder der Subthalamus Nucleus oder der Globus Pallidus stimuliert (s. Abb. 2). Seit Mitte der 90er Jahre ist die Tiefenhirnstimulation in Europa und den USA für die Parkinson-Erkrankung zugelassen. (Vgl. Merello 2008; vgl. Weaver/Follett et al. 2008).

Dystonia

Bei Dystonien handelt es sich um eine neurologische Bewegungsstörung, bei der die Bewegungen für den Betroffenen unkontrollierbar sind. Sie äußert sich in meist schmerzhaften Fehlhaltungen oder -bewegungen. Diese Erkrankung ist unabhängig vom Lebensalter und hat eine Prävalenz von 0,034 %. Standardmäßig wird sie medikamentös behandelt. Der Einsatz von THS-Systemen in diesem Bereich zeigt durch diverse Fallstudien, aber auch durch einige wenige kontrollierte klinische Studien gute Ergebnisse in der Behandlung, wenn die medikamentöse Behandlung versagt. Stimuliert wurden hier der Thalamus oder der Subthalamus Nucleus, inzwischen aber meist der Globus Pallidus (s. Abb. 2) (Vgl. Vidailhet/Grabli et al. 2008).

Tourette-Syndrome

Neuropsychiatrische Erkrankung, die durch eine gestörte Bewegungskoordination gekennzeichnet ist. Ihr wohl auffälligstes Merkmal sind die sogenannten Tics, bei denen es sich um unwillkürliche, rasche Bewegungen durch Muskelzuckungen und/oder

Lautäußerungen handelt. Sie variieren in ihrer Häufigkeit, Art und Dauer. Mit zunehmendem Alter können sie abnehmen. Ihre Prävalenz beträgt 0,04 %. Als Standardtherapie wird zunächst eine Verhaltenstherapie angesetzt, haben die Beeinträchtigungen der Tics allerdings eine zu starke soziale Beeinträchtigung für den Betroffenen zur Folge, kommen auch Medikamente zum Einsatz. Als letzte Alternative wurden ablativ chirurgische Eingriffe angewandt, welche jedoch unbefriedigende Ergebnisse lieferten. 1999 wurde zum ersten Mal eine thalamische Tiefenhirnstimulation eingesetzt und derzeit gibt es sechs verschiedene Gehirnregionen, an denen die THS-Systeme angesetzt werden können. Aber auch hier gilt: Der Einsatz eines THS-Systems ist das letzte Mittel. Es muss sich dabei um erwachsene Patienten handeln, die unter einer besonders schweren Form des Tourette-Syndroms leiden und bei denen nachweislich Verhaltens- und Pharmakotherapien fehlgeschlagen sind. Derzeit fehlen noch größere klinische Studien für diese Indikation. Als Stimulationsregionen werden derzeit mindestens sechs verschiedene Regionen im tiefen Hirn ausprobiert (Vgl. Ackermans/Temel et al. 2008).

Neuropsychiatrischen Indikationen

Zwanghafte Störungen

Bei zwanghaften Störungen (engl. obsessive-compulsive-disorder) handelt es sich um eine psychiatrische Erkrankung, deren Merkmal oft chronisch wiederkehrende, unerwünschte Gedanken und zwanghafte Handlungen sind. Durch diese sind die Betroffenen in ihrem sozialen Kontakt stark eingeschränkt und nicht zuletzt erfolgt oft auch durch die zwanghaften Handlungen, wie z. B. beim Waschzwang, eine physische Schädigung. Die Prävalenz liegt bei 2 % (Gabriels/Kuyck et al. 2008, S. 533). Die Standardtherapie besteht aus einer Kombination von Arzneimitteln und Verhaltenstherapie. 7,1 % der Betroffenen sind jedoch resistent gegen diese Form der Behandlung. In diesen Fällen bietet die Kapsulotomie, ein chirurgischer Eingriff, oft eine letzte Möglichkeit. Sie führt in ca. 50 % der Fälle zu einer Besserung. Nachteilig sind hier durch den Eingriff entstehende irreversible Gehirnschäden (Gabriels/Kuyck et al. 2008, S. 533). Bisher wurden THS-Systeme nur in den besonders schweren Fällen eingesetzt, bei denen die herkömmlichen Therapien keine Besserung brachten. Grundsätzlich zeigte eine randomisierte kontrollierte klinische Studie mit (allerdings nur) elf Patienten eine grundsätzliche Verbesserung zur Baseline. Die Tiefenhirnstimulation ist hier allerdings noch keine zugelassene Standardtherapie. Stimuliert wird hier die Region des vorderen Limbus der inneren Kapsel. Forschung auf diesem Gebiet ist noch notwendig (Gabriels/Kuyck et al. 2008, S. 544).

Depression

Depression ist eine psychiatrische Erkrankung mit einem hohen Leidensdruck für die Betroffenen. Sie kann sich unter anderem durch folgende Symptome äußern: gedrückte Grundstimmung, Antriebs- und Freudlosigkeit, Entscheidungsunfähigkeit, Konzentrations- und Schlafstörungen, Schuldgefühlen und Minderwertigkeitsempfindungen, Gewichtsänderungen, soziale Einschränkungen bis hin zur Isolierung und Suizid sind einige ihrer Ausprägungen. Sie verläuft in Episoden über verschieden lange Zeiträume und kann wiederkehren bzw. chronisch werden (vgl. Stiftung deutsche Depressionshilfe). Die Prävalenz liegt bei Männern zwischen 2,6 % und 5 %, bei Frauen deutlich höher zwischen 6 % bis 11 %. In über der Hälfte der Fälle ist sie wiederkehrend (vgl. Greenberg 2008, S. 511f). Hier ebenso wie bei den Zwangsstörungen setzt sich die Standardtherapie meist aus einer Kombination von Medikamenten und Psychotherapie zusammen. Bei etwa 10 % der Betroffenen zeigt sich nach ca. 5 Jahren der Behandlung eine schwere Depression, die nicht auf die Standardtherapie anspricht. In diesen Fällen hat sich der Einsatz einer elektrokonvulsiven Therapie als wirksam erwiesen. Hierbei werden den Patienten unter Narkose Elektroden angelegt und ein epileptischer Anfall provoziert (vgl. Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer; Greenberg 2008, S. 512). Bei den meisten Patienten ist diese Behandlung allerdings nur mit einer vorübergehenden Verbesserung verbunden, was nach einer längerfristigen Behandlung verlangt, wofür die Implantation eines THS-Systems geeignet scheint. Hierzu vorliegende Studien, die erfolg versprechend sind, beruhen jedoch zumeist auf Einzelfällen. Ebenso ist ein Fall bekannt, bei dem die Tiefenhirnstimulation eine Depression hervorgerufen haben könnte (Greenberg 2008, S. 519). Für die Anwendung bei Depressionen werden auch hier wie bei den Zwangsstörungen nur Patienten mit Arzneimittelresistenzen ausgewählt, die besonders schwere Formen haben. Als Stimulationsregion unterschiedliche Regionen im Gehirn gewählt, u. a. der unilaterale singuläre Kortex (s. Abb. 2). Ebenso wie bei den Zwangsstörungen liegen hierfür nur wenige Studien vor und Forschung wäre hier von Interesse.

Weitere neurologische Erkrankungen

Epilepsie

Epilepsie wird auch als Fallsucht oder Krampfleiden umgangssprachlich bezeichnet und steht für eine neurologische Erkrankung des Gehirns, die sich durch das Auslösen von spontanen Krampfanfällen bemerkbar macht. Die Anfälle unterscheidet man in drei Kategorien: fokale

Anfälle (elektrische Aktivität in begrenztem Gebiet im Gehirn), generalisierte (nicht normale elektrische Aktivität in der gesamten Gehirnrinde) und nicht klassifizierbare. Die Prävalenz ist schwer zu verallgemeinern, da sie abhängig ist vom Lebensalter und oft auch nur einmalig auftritt. Auch hier besteht die Standardtherapie aus medikamentöser Behandlung. Dabei weisen ca. 30 % der Patienten eine Behandlungsresistenz auf. Als Alternative sind in diesen Fällen noch chirurgische Eingriffe zu erwähnen, die allerdings nicht für jeden Patienten geeignet sind und die eine Besserung von 50 % bis 95 % in einigen Symptomen der Krankheit aufweisen (vgl. Marks 2008, S. 562). Zudem kommen die generellen Risiken chirurgischer Eingriffe am Gehirn, zu tragen. Bezüglich des Einsatzes von Tiefenhirnstimulation werden verschiedene Stimulationsorte und Stimulierungen angewandt (Marks 2008, S. 562f); hierzu zählen u. a. der Thalamus und der Subthalamus Nucleus (s. Abb. 2). Trotz FDA-Zulassung scheint es auch hier weiteren Forschungsbedarf und einen Mangel an RCTs zu geben (Marks 2008, S. 566f).

Kluster-Kopfschmerz

Beim Kluster-Kopfschmerz handelt es sich um einen attackenartig auftretenden, streng einseitigen Kopfschmerz von extremem Ausmaß, dessen Schmerzmaximum sich hinter dem Auge befindet. Die Prävalenz liegt bei 0,2 % (Starr/Ahn 2008, S. 547f). Arzneimittel sind hier die Standardtherapie. Allerdings sind 10 % bis 20 % der Betroffenen durch die Arzneimittel stark behindert in ihrer Lebensführung bzw. gar resistent. Als Alternativen kommen auch hier chirurgische Eingriffe zum Tragen, mit allerdings sehr geringem Erfolg (Starr/Ahn 2008, S. 547ff). Bildgebungsverfahren zeigen eine verstärkte Durchblutung im Hypothalamus während der Attacken. Erstmals wurde in diesem Zusammenhang im Jahre 2000 ein THS-System in Italien implantiert. Mitte 2000 waren insgesamt drei europäische Fallstudien diesbezüglich veröffentlicht (Starr/Ahn 2008, S. 547). Auch hier, wie bei der Epilepsie und den psychiatrischen Indikationen werden strenge Kriterien wie fehlgeschlagene Arzneimittelbehandlungen und eine besondere Schwere der Erkrankung als Kriterium für ein

THS-System angesetzt (Starr/Ahn 2008, S. 549). Es wird hier u. a. der vordere Bereich des Hypothalamus stimuliert. Auch hier ist auf einen Mangel an klinischen Studien zum Nachweis der Wirksamkeit hinzuweisen. Bisher gibt es für die Tiefenhirnstimulation bei Kluster-Kopfschmerz keine Zulassungen.

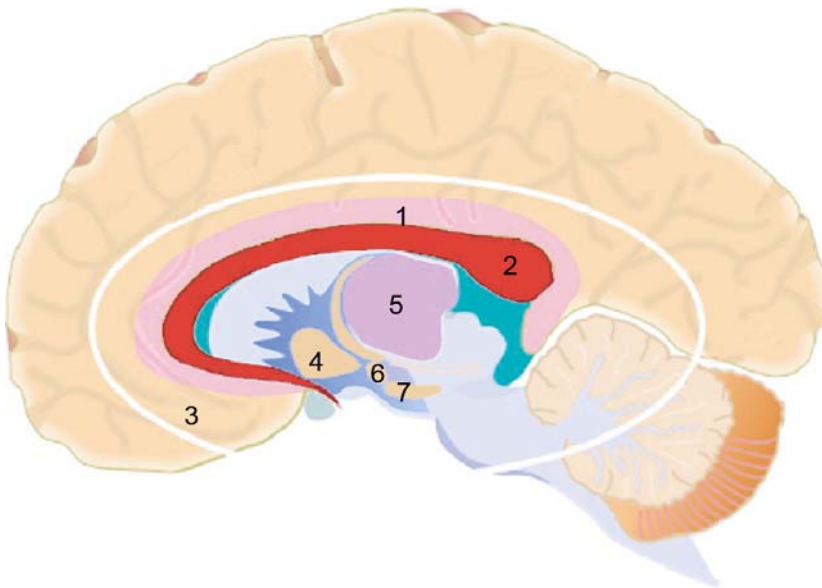


Abb. 2: Zielregionen zur tiefen Hirnstimulation. (1) Singularer Cortex, (2) Corpus Callosum, (3) Frontallappen, (4) Globus Pallidus (GPi), (5) Thalamus, (6) Subthalamischer Nucleus (STN), (7) Substantia Nigra

Zusammengefasst werden kann also Folgendes: Der Einsatz von THS-Systemen erfolgt bei den aufgezählten neurologischen Erkrankungen und als risikoärmere Alternative zu chirurgischen Läsionen/Ablationen nur nach strengen Kriterien. Diese beinhalten bei allen Erkrankungen eine nachweislich besondere Schwere, ein Andauern über einen längeren Zeitraum sowie das Versagen von medikamentösen (und psychologischen) Therapien. Kurzum, die Lebensqualität dieser Betroffenen ist besonders vermindert. Mit dem Einsatz eines THS-Systems werden aber meist nur die zentralen Symptome der jeweiligen Erkrankung gemildert oder beseitigt, z. B. der Tremor bei der Parkinson-Erkrankung. Die medikamentöse Einstellung erfolgt gleich nach dem Einsatz des THS-Systems und seiner Einstellung (vgl. AG THS Gründung 2006; vgl. Müller/Christen 2011). Später auftauchende Begleitsymptome wie z. B. Depressionen werden dann ebenfalls medikamentös behandelt. An dieser Stelle soll jedoch nicht verschwiegen werden, dass auch die THS-Systeme Nebenwirkungen haben. Diese können grob in die folgenden drei Bereiche unterteilt werden (vgl. Kuhn/Gründler et al. 2010, S. 109):

1. Komplikationen durch den chirurgischen Eingriff.
2. Rein technische Komplikationen das THS-System betreffend.
3. Effekte, die auf die elektrische Stimulation zurückzuführen sind.

Punkt eins und zwei sind für alle Indikationen relativ gut abschätzbar, hängen aber jeweils von den Fähigkeiten und Erfahrungen des chirurgischen Teams und dem Einsatz der

entsprechenden tiefen Hirnstimulation ab. Punkt drei ist etwas komplizierter. Aufgrund der ethischen Implikationen wird dieses Thema in Kapitel 3.3 (Ethische Aspekte) behandelt.

In der Praxis

In der Praxis bedeutet ein solcher Eingriff für den Patienten einen Krankenhausaufenthalt von wenigen Tagen bis ein paar Wochen und ein als gering eingeschätztes operatives Risiko von ein bis zwei Prozent. Im Leitungskatalog deutscher gesetzlicher Krankenkassen ist die Tiefenhirnstimulation für Bewegungsstörungen wie Tremor und Parkinson enthalten. In einem Abstand von ungefähr drei bis sechs Monaten erfolgen die Nachsorgeuntersuchungen, bei denen auch eine Feinadjustierung vorgenommen werden kann. Alle drei bis fünf Jahre werden mittels eines ambulanten Eingriffs die Batterien des Impulsgebers unter dem Schlüsselbein ausgetauscht. Die Eigenständigkeit des Patienten ist heutzutage über ein kleines Handgerät gewährleistet, mit dem er das System ein- oder ausschalten kann. Dennoch sollten die Patienten starke Kopferschütterungen und elektromagnetische Felder (z. B. MRTs) ebenso wie Tiefenwärmeanwendungen vollständig meiden. Auch nach dem Einsatz und der Einstellung des THS-Systems erfolgt weiterhin die Einnahme von Medikamenten, die postoperativ neu eingestellt werden muss, da nicht alle Symptome durch die Tiefenhirnstimulation gemindert werden können (vgl. AG THS Gründung 2006).

In der unteren Tabelle 1 finden sich noch einmal zusammengefasst die Zulassungen der THS-Systeme für einzelne Indikationen in Europa und den USA. Diese Recherche hierfür hat sich etwas schwierig gestaltet, da hierfür keine öffentlichen Datenbanken mit den Zulassungen existieren. Im Bereich der Zwangsstörungen kann die Zulassung von THS-Systemen nur für den Hersteller „medtronic“ im Jahre 2009 festgestellt werden. Das Gleiche gilt für die Behandlung von Epilepsie: Auch hier konnte nur auf die Angaben des oben genannten Herstellers zurückgegriffen werden. Für das Tourette-Syndrom, Depression und Cluster-Kopfschmerz scheint es derzeit noch keine Zulassungen zu geben.

Indikation	FDA-Zulassung	EMA
Tremor	Mitte 90er	Mitte 90er
Parkinson	Mitte 90er	Mitte 90er
Dystonie	2003	2003
Tourette-Syndrom		
Zwangsstörungen	2009	2009
Depressionen		
Epilepsie	2010	2010
Kluster-Kopfschmerz		

Tabelle 1: Zulassungen der THS-Systeme für einzelne Indikationen in Europa und den USA.

3.1.2 Funktionsweise und operatives Vorgehen

Funktionsweise Mechanismen

Heutzutage sind für die Tiefenhirnstimulation die effektivsten Stimulationsparameter nachgewiesen, die je nach Patient und Erkrankung eingestellt werden (Just 2009, S. 25; Schödel 2009, S. 13):

- Monopolar kathodisch
- Frequenz 130 Hz (über 100)
- Impulsbreite 60-90ms
- Amplitude 1-3,5 V.

Kurzum, bei einer elektrischen Stimulation kann grundlegend davon ausgegangen werden, dass sie Reizantworten auslöst bzw. die durch sie herbeigeführte Depolarisation des

Ruhepotenzials Aktionspotenziale auslöst. Hierbei muss die Stimulationsfrequenz bei mindestens 100 Hz liegen. Schwierig sind konkrete Aussagen zur Funktionsweise der Tiefenhirnstimulation, insbesondere durch die Komplexität des zentralen Nervensystems (ZNS). Hier erschweren die Lage der Fasern zur Stimulationselektrode (parallele leiten besser als die quer zur Elektrode), die Parameter der Stimulation (Axone leiten an Kathoden besser als an Anoden) sowie die Membraneigenschaften der jeweiligen Axone (dick-myellisierte leiten besser als dünn-myellisierte Axone) konkrete Vorhersagen. Ebenso kann es zu Verzerrungen elektrischer Felder in den Grenzregionen von grauer und weißer Hirnsubstanz kommen (Just 2009, S. 25ff).

Während die grundlegenden Aspekte hinreichend wissenschaftlich erklärt werden, ist die genaue Wirkungsweise der Tiefenhirnstimulation immer noch ungeklärt. Es gibt verschiedene Erklärungsansätze, von denen ich die vier verbreitetsten im Folgenden vorstellen möchte (Just 2009, S. 26; Schödel 2009, S. 13f):

1. Die GABAerge Hemmung: Diese Theorie betrifft die synaptische Vermittlung. Die elektrische Stimulation hemmt die betroffenen Neuronen durch GABA-Freisetzung.
2. Der Depolarisationsblock: Die elektrische Stimulation führt, nach dieser Theorie, zur Blockade spannungsabhängiger Ionenkanäle an Nervenzellmembranen, die sich in näherer Umgebung der Stimulationselektrode befinden. Hierdurch wird die Weiterleitung von Signalen verhindert.
3. Die Synaptische Depression: Hierbei wird von einer Erschöpfung des Neurotransmitterpools durch die elektrische Stimulation ausgegangen, die das Ausbleiben synaptischer Übertragung zur Folge haben soll.
4. Jamming: Ausgangspunkt bildet hier die Annahme, dass die jeweiligen Erkrankungen zu einer abnormen Dynamik neuronaler Signale führen, kurzum, die Nervenzellen defekt sind. Diese Störung wird durch die elektrische Stimulation ausgeglichen.

2008 wurde erstmals an der Universitätsklinik zu Köln ein THS-System implantiert, welches zwei Elektroden besitzt, die unabhängig voneinander eingestellt werden können. Hierdurch ist eine effektivere Behandlung bei Bewegungsstörungen möglich. (Vgl. Siegmund-Schultze 2008)

Operatives Vorgehen:

Die Veröffentlichung der Arbeitsgemeinschaft „Tiefe Hirnstimulation“ unter Vorsitz von Professor Günther Deuschl, beschreibt das operative Vorgehen zum Einsatz eines THS-Systems folgendermaßen (vgl. AG THS Gründung 2006; Schödel 2009, S. 14ff):

Zunächst erfolgen Voruntersuchungen bezüglich des Allgemeinzustandes und der Psyche des Patienten. Erfolgen hieraus keine Einwände gegen ein tiefes Hirnstimulationssystem, so werden mittels bildgebender Verfahren (z. B. MRT oder CT) die Zielpunkte für die Elektroden im Gehirn bestimmt. Für den Einsatz der Elektroden wird der Kopf des Patienten in einen stereotaktischen Rahmen gespannt. Je nach Einsatz werden ein oder zwei kleine Löcher unter lokaler Betäubung in die Schädeldecke gebohrt. Über diese wird eine vierpolige Elektrode mit einem Durchmesser von ca. 1,3 mm eingeführt. Mit einer Testsimulation, die unter Mitarbeit des Patienten erfolgen kann, soll die optimale Einstellung sowie der optimale Stimulationspunkt gefunden werden. Schließlich erfolgt die Platzierung der Elektroden unter Röntgenkontrolle.

Zu diesem Verfahren sei gesagt, dass es inzwischen auch neuere Methoden gibt, wie z. B. die bildgeleitete Implantation oder intraoperative Bildgebung, die weitestgehend auf den Einsatz eines stereotaktischen Rahmens verzichten und somit dem Operateur mehr Bewegungsfreiheit als auch dem Patienten mehr Kopffreiheit erlauben (vgl. Larson 2008).

Anschließend wird unter Vollnarkose der Impulsgeber unter dem Schlüsselbein implantiert und dünne Verbindungskabel zu den Elektroden unter der Haut verlegt. Die tiefe Hirnstimulation kann über Funk von außen programmiert werden, sodass hier Feineinstellungen bei Nachsorgeterminen möglich sind. Des Weiteren hat der Patient auch die Möglichkeit über ein externes, handyartiges Gerät sein THS-System selber ein- bzw. auszuschalten.

3.1.3 Forschung: Klinische Studien

Der aktuelle Stand der klinischen Forschung im Bereich der THS-Systeme ist relativ schwer zu fassen, da die Studien meist erst nach ihrer Beendigung publiziert werden. Im Gegensatz zu Arzneimittelstudien, die einer Registrierungspflicht in der europäischen Datenbank

EudraCT³ unterliegen, bzw. im klinischen Studienregister des amerikanischen Gesundheitsministeriums⁴ (clinicaltrials.gov), ist dies für Medizinprodukte, zu denen auch die THS-Systeme als aktive Implantate zählen, derzeit nicht der Fall. Das nationale Institut DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information) registriert zwar seit 1997 alle klinischen Studien mit Medizinprodukten in Deutschland, es ist jedoch nicht öffentlich zugänglich. In 2004 wurde eine europäische Datenbank für Medizinprodukte, EUDAMED⁵, freigegeben – jedoch nur für die zuständigen Behörden. Nach einem Beschluss der Europäischen Kommission vom 19.04.2010 sind aber ab Mai 2011 alle EU-Mitgliedstaaten verpflichtet, die EUDAMED zu nutzen (Europäische Kommission 2010). Diese ist jedoch weiterhin nicht öffentlich. Insofern ist damit zu rechnen, dass nur ein Bruchteil der Medizinproduktstudien in öffentlich zugänglichen Registern zu finden ist und die Angaben zu klinischen Prüfungen mit THS-Systemen als ein kleiner Auszug zu betrachten sind.

Für die Recherche wurden die drei größten Datenbanken für klinische Studien gewählt. Hierzu zählen das amerikanische Studienregister clinicaltrials.gov, das nationale WHO-Studienregister mit Sitz in Freiburg, DRKS⁶, sowie das vor wenigen Monaten ebenfalls als WHO-Register anerkannte Europäische Studienregister (EU CTR), welches seine Daten aus der europäischen Datenbank für klinische Studien (EudraCT) speist. Die Recherche erfolgte im Oktober 2011. Es wurde ausschließlich nach aktiven und interventionellen Studien gesucht, um die aktuelle klinische Forschung abzubilden. Es fand ein Abgleich der Studien statt, um Mehrfacheinträge herauszufiltern. Für die Suche wurden folgende Stichworte in allen drei Registern verwendet: deep brain stimulation, cerebral pacemaker, Hirnschrittmacher, Hirnschrittmachersystem, tiefe Hirnstimulation, Tiefenhirnstimulation. Aufgelistete in Tabelle 2 sind nur die Suchbegriffe, zu denen entsprechende Ergebnisse gefunden wurden.

³ European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials

⁴ US National Institutes of Health

Register	Stichworte	Anzahl
Clinicaltrials.gov	Deep brain stimulation	23
	Cerebral pacemaker	0
DRKS	Deep brain stimulation	2
	Cerebral pacemaker	0
	Tiefe Hirnstimulation	4
	Hirnschrittmachersystem	0
EU CTR	Deep brain stimulation	3
	Cerebral pacemaker	0
	Tiefe Hirnstimulation	0
Überschneidungen		-2
Gesamt		30

Tabelle 2: Anzahl der in öffentlichen Studienregistern registrierten klinischen Studien zu THS-Systemen.

Die meisten Einträge wurden im amerikanischen Register gefunden. Insgesamt ließen sich 30 klinische, interventionelle Studien im Bereich der THS finden, die im Oktober 2011 noch aktiv waren (s. Tabelle 1).

Die Betrachtung der Studien ergab den Einsatz in folgenden Indikationen: Die meisten Studien wurden im Bereich der Bewegungsstörungen gefunden. Hierzu zählen unter anderem Parkinson und der essenzielle Tremor, für den die THS-Systeme in den USA und Europa bereits zugelassen sind. Dem folgen die klinischen Studien im Bereich der psychiatrischen Indikationen, für die es nach meinem Kenntnisstand derzeit noch keine Zulassungen in Europa und den USA gibt. Dem folgen drei Studien im Bereich der Epilepsie sowie zwei Studien zum Tourette-Syndrom. Schlusslichter bilden THS-Systeme bei Schmerz und

⁵ European Databank on Medical Devices

⁶ Deutsches Register für Klinische Studien

kognitiven Störungen (s. Tabelle 3). Unter der Kategorie „Sonstige“ sind auch Studien zu chronischem Schmerz zu finden, die aufgrund mangelnder aktueller Literatur in der Arbeit bisher nicht berücksichtigt wurde. Es handelt sich größtenteils um multizentrische Studien, insbesondere bei psychiatrischen Indikationen mit Kontrolle. Die Hauptziele sind sowohl Wirksamkeit (vorwiegend bei psychiatrischen Indikationen und Dystonia), aber auch unterschiedliche Stimulationsregionen bzw. -arten.

Register	Clinical-trials.gov	DRKS	EU CTR	Gesamt
Bewegungsstörung	9	3	2	14
Psychiatr. Indikation	8	0	0	8
Epilepsie	2	1	0	3
Tourette-Syndrom	1	0	1	2
Kluster-Kopfschmerz	0	0	0	0
Kognitive Störungen	1	0	0	1
Sonstiges	2	0	0	2

Tabelle 3: Verteilung der Indikationen auf die klinischen Studien mit THS-Systemen.

Auch wenn die Aussagekraft der hier abgebildeten Studien bezüglich ihrer Repräsentativität für alle nicht registrierten Studien in diesem Gebiet eher gering ist, so zeigt sich doch die Tendenz, dass insbesondere im Bereich der noch nicht zugelassenen Anwendung bei psychiatrischen Indikationen derzeit aktiv geforscht wird. Dies deckt sich mit den Publikationen, die insbesondere bei Depressionen den Einsatz von THS-Systemen als vielversprechend werten (vgl. Kuhn/Gründler et al. 2010; vgl. Tarsy/Vitek et al. 2008).

3.2 Ethische und soziale Aspekte

Bisher wurden in dieser Arbeit nur die harten Aspekte von tiefer Hirnstimulation behandelt, wie ihre Funktionsweise, Einsatzgebiete, etc. In diesem Kapitel sollen durch die Betrachtung ethischer Aspekte dieser Thematik auch die bisher kaum beachteten langfristigen Effekte mit sozialen Implikationen und persönlichen Eindrücken berücksichtigt werden.

Bei der Betrachtung der ethischen Aspekte von THS-Systemen stellt sich zunächst einmal die Frage, was die ethischen Aspekte und Thematiken dieses Medizinproduktes sind? Grundsätzlich sind ethische Bewertungen immer in ihrem zeitlichen und kulturellen Kontext zu betrachten. In unserer heutigen auf Individualität und Selbstbestimmung ausgerichteten Gesellschaft dienen ethische Bewertungen als Orientierung im Umgang mit Neuerungen, die Einfluss auf eben diese Aspekte der Individuen haben können, aber auch langfristig auf die Gesellschaft. Der wohl wichtigste Aspekt der ethischen Bewertungen in der klinischen Forschung liegt im Schutz der Patienten, die neuen Behandlungen, Arzneimitteln oder Medizinprodukten ausgesetzt werden. Hierbei kommt es darauf an, eine entsprechende Nutzen-Risiko-Abwägung im Kontext der jeweiligen Erkrankung zu treffen. Ethische Aspekte im Hinblick auf die THS-Systeme betreffen also sowohl die erwünschten Effekte, die sie durch Verbesserung der Symptomatik stiften, als auch die unerwünschten Effekte und deren Auswirkungen auf das Leben der Betroffenen. Die größte Angst im Umgang mit dieser Technik liegt vermutlich im menschlichen Selbstbestimmungsbedürfnis begründet, denn: „Intervention in the brain, which like no other organ represents humanity itself, can lead to changes in personality.“ (Kuhn/Gründler et al. 2010, S. 111).

Die Diskussion des Ethikrates von 2009 zum Thema „Der steuerbare Mensch? Einblicke und Eingriffe in das menschliche Gehirn“ (Ethikrat 2009) zeigt deutlich die Brisanz dieser Thematik. Unbestritten ist auf jeden Fall, dass bei diesen neurologischen Erkrankungen bislang keine Heilung möglich ist, und dass therapeutische Optionen eingeschlossen der THS, nur eine Symptomverbesserung bringen können. Wie bereits in Kapitel 3.1.1 gezeigt, wird die tiefe Hirnstimulation bei den aufgelisteten Erkrankungen nur in besonders schweren und pharmakoresistenten Fällen verwendet. Es kann also im Allgemeinen von einer Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen ausgegangen werden, insbesondere im Bereich der Bewegungsstörungen (Weaver/Follett et al. 2005, S. 961ff). Auch eine deutliche Reduktion der Medikamente nach dem Einsatz des THS-Systems und der damit einhergehenden Reduktion ihrer Nebenwirkungen (Müller/Christen 2010, S. 779) bietet aus ethischer

Perspektive einen deutlichen Vorteil für die Betroffenen. Für den Bereich der Bewegungsstörungen, welcher in Zusammenhang mit THS-Systemen bisher am besten untersucht worden ist, kann folgende Einteilung von unerwünschten Nebenwirkungen resümiert werden:

- a) Chirurgische Komplikationen: Hiermit sind Komplikationen gemeint, die aus dem chirurgischen Eingriff selbst während oder nach der Operation resultieren. Sie beinhalten u. a. Gewebe- oder Gefäßverletzungen, Infektionen und Ähnliches. Ihr Risiko liegt zwischen 0,2 – 5 % (Kuhn/Gründler et al. 2010, S.109) oder nach der Arbeitsgemeinschaft Tiefe Hirnstimulation zwischen 1 – 3 % und wird als relativ gering eingestuft. Hierbei spielt natürlich auch die Expertise der Chirurgen eine nicht unbedeutende Rolle.
- b) Technische Probleme des THS-Systems: 2002 lagen sie bei THS-Systemen noch bei 8 %, aufgrund des rasanten technischen Fortschritts ist hier jedoch inzwischen eine Verringerung zu erwarten (Kuhn/Gründler et al. 2010, S.109).
- c) Effekte der Stimulation: Sie sind wesentlich schwieriger einzuordnen, da man hier sicher sein muss, dass sie auf die elektrische Stimulation und nicht auf andere Faktoren zurückzuführen sind (Kuhn/Gründler et al. 2010, S.109).

Während die ersten beiden unerwünschten Nebenwirkungskategorien relativ gut abschätzbar und auch beherrschbar sind, sind es besonders die (langfristigen) Effekte der elektrischen Stimulation, auf die von ethischer Seite her ein besonderes Augenmerk gelegt wird (vgl. Kuhn/Gründler et al. 2010; vgl. Müller/Christen 2010; vgl. Müller/Christen 2011), da sie nicht nur funktionelle Effekte mit sich bringen können, sondern auch kognitive oder psychologische.

Wie bereits erwähnt, liegen Langzeitergebnisse bisher vorwiegend im Bereich der Bewegungsstörungen vor, insbesondere für die Parkinson-Erkrankung (Kuhn/Gründler et al. 2010, S. 109). Die Effekte können unterteilt werden in Nebenwirkungen direkt nach dem operativen Eingriff, nach der Stimulation und langfristigen Nebenwirkungen.

Zum einen gibt es Nebenwirkungen, die *nach dem operativen Eingriff* auftreten, sich aber meist innerhalb weniger Stunden, Tage oder Wochen wieder zurückbilden können oder durch Einstellung von Stimulation oder Medikamenten regulierbar sind. Hierzu zählt unter anderem enthemmtes Verhalten; dies ist bei knapp 10 % der Parkinson-Patienten der Fall. Psychotische

Symptome tauchen ebenfalls bei 10 % der Patienten auf, zum Teil bilden sie sich wieder zurück, teilweise tauchen sie aber auch später wieder auf. Auch Verwirrtheit (Delir) bildet sich meist nach wenigen Tagen wieder zurück; kognitive Störungen, die bei 10 % auftreten, sind bei der Hälfte der Patienten irreversibel. (vgl. Abshagen 2006; vgl. Müller/Christen 2010).

Zu den kurzfristigen Nebenwirkungen, die jeweils *nach der Stimulation* auftreten und sich dann wieder zurückbilden, wird vor allem Apathie beobachtet, obwohl die Aussagen hierzu recht uneinheitlich sind (vgl. Müller/Christen 2010; Müller/Christen 2011, S. 7).

Die *langfristigen Nebenwirkungen* der THS sind breit gefächert. Hierzu zählen unter anderem kognitive Störungen mit einem Anteil von 41 %. Des Weiteren Beeinträchtigungen in den Bereichen Lernfähigkeit, verbaler Gesprächsfluss, Gedächtnis aber auch Semantik (Müller/Christen 2011, S. 7). Die Verminderung intellektueller Fähigkeiten ist ein weiterer Punkt, ebenso wie Depressionen, die aber durch entsprechende Medikamenteneinstellungen meist behoben werden können (Müller/Christen 2011, S. 7). Zu Depression als unerwünschte Nebenwirkung existieren verschiedene Möglichkeiten: Sie können sich nach Einsatz eines THS-Systems entweder verschlechtern oder erstmalig auftreten, sie können sich verbessern oder aber sie bleiben (wenn bereits vorhanden) gleich (vgl. Abshagen 2006). Wie bereits erwähnt, können auch psychotische Symptome auftreten. Wesentlich schwieriger aus ethischer Perspektive sind die Fälle, in denen es um Selbstmord oder Persönlichkeitsveränderungen geht. Persönlichkeitsveränderungen können sowohl positiver als auch negativer Art sein. Es wird von Patienten berichtet, die nach langer Zeit nun doch ein Studium abschließen können, genauso können aber auch die Fähigkeit zu arbeiten oder komplexe Gedanken zu ordnen und die Beziehungsfähigkeit negativ betroffen sein (Müller/Christen 2010, S. 780; 2011, S. 6f). Eine Metaanalyse zu Selbstmord bei Patienten mit THS-Systemen ergab ein insgesamt geringeres Risiko als in der Normalbevölkerung (0,45 % anstatt 0,85 %). Die Anzahl der Selbstmordversuche liegt allerdings mit 0,9 % über dem Durchschnitt (Müller/Christen 2011, S. 6f).

Im Bereich psychiatrischer Erkrankungen wie Depressionen oder Zwangsstörungen wurde die Tiefenhirnstimulation bisher nur experimentell in kleinen Studien behandelt (vgl. Kuhn/Gründler et al. 2010, S. 105) und eine Zulassung hierfür fehlt derzeit. Insofern sind die Aussagen zu Nebenwirkungen, seien sie erwünscht oder unerwünscht, weniger verlässlich. 50 – 75 % der Patienten mit Zwangsstörung, die ein THS-System erhielten, haben nicht darauf angesprochen (Synofzik/Schlaepfer 2008, S. 4). Im Bereich der Depressionen sprachen 25 –

50 % nicht darauf an. Problematisch sind hier das Fehlen aussagekräftiger klinischer Studien und auch fehlende Langzeitbeobachtungen, auch wenn bisherige Ergebnisse als vielversprechend interpretiert werden (Kuhn/Gründler et al. 2010, S. 112; Synofzik/Schlaepfer 2008, S. 7).

Die unerwünschten Effekte, die hier hauptsächlich für die Bewegungsstörungen aufgeführt werden konnten, sind jedoch nicht ohne Weiteres auf psychiatrische Indikationen oder andere Bereiche übertragbar, da hier nicht immer die gleichen Regionen im Gehirn von der Stimulation betroffen sind. Viele Nebenwirkungen können aber auch durch Medikamente oder entsprechende Einstellungen der Stimulation unter Kontrolle gebracht werden. Auch sind hier generell für alle Indikationen für valide Ergebnisse dringend kontrollierte Langzeitstudien notwendig. Im Endeffekt ist es jedoch wichtig, dass für schwere Formen dieser Erkrankungen eine Möglichkeit der Symptomverbesserung durch die THS-Systeme gefunden wurde.

Grundsätzlich wird aber deutlich: Die Einschränkung in der selbstständigen Lebensführung, sozialen Kontakten und der Lebensqualität im Allgemeinen, unter denen die Patienten mit THS-Systemem vor dem Eingriff leiden, kann durch den Einsatz eines solchen Systems zum Teil erheblich gemildert werden. Auch wenn ein solcher Eingriff aus psychologischer Sicht die Ängste vor einem Eingriff in die Persönlichkeit und individuelle Freiheit nahelegt, so ist doch nachgewiesen, dass die Patienten hierdurch mehr Freiheiten wieder gewinnen können. Zudem sind die aktuellen THS-Systeme auch vom Patienten selber und damit selbstbestimmt einsetzbar. Dennoch bleibt es nicht ausgeschlossen, dass auch hierbei Nebenwirkungen, wie oben geschildert, auftreten und diese auch für den Patienten langfristig als unangenehm empfunden werden – ebenso wie das Gefühl fremdbestimmt zu sein. Dies wird insbesondere von Dubiel, einem Parkinson-Patienten mit THS-System, in seiner Autobiografie „Tief im Hirn“ (Dubiel 2006) eindrucksvoll geschildert. Aus diesen Gründen ist es wichtig, dass die Patienten vor dem Einsatz auch über die komplexen Folgen, die sich für ihr soziales Leben, aber auch ihre Persönlichkeit langfristig ergeben könnten, sorgfältig und offen aufgeklärt werden (vgl. Müller/Christen 2010, S. 780). Mit zunehmender Zahl insbesondere von Studien zu Langzeitfolgen wird dies auch besser möglich werden. Ebenso ist es aber auch denkbar, dass mit zunehmendem technischen Fortschritt die Einstellungen und die Berücksichtigung von Persönlichkeitsveränderungen sowie weitere soziale Effekte in Zukunft möglich sein werden und auch Berücksichtigung in der Forschung finden (vgl. Müller/Christen 2011, S.

11). Es ist auch davon auszugehen, dass mit zunehmendem Einsatz von THS-Systemen und deren Ausweitungen auf andere Indikationen auch die bisher noch wenigen publizierten ethischen und sozialen Aspekte der THS mehr Interesse finden werden (vgl. Müller/Christen 2011, S. 10f). Wichtig bleibt allerdings auch die Unterscheidung, ob es sich um gewünschte Nebenwirkungen handelt oder um unerwünschte.

Neben der Notwendigkeit von Studien die Wirksamkeit nachweisen und Langzeitfolgen untersuchen bleibt abschließend noch folgendes anzumerken: „Die Nutzen-Risiko-Abwägungen sind extrem individuell zu treffen, da wir nicht nur von Eingriffen in einzelne körperliche Funktionen sprechen, sondern von Eingriffen in die Persönlichkeit.“ (Wahl 2008).

4. Fazit

4.1 Zusammenfassung

Die Faszination der Nutzung elektrischer Stimulation zur Behandlung von diversen Krankheiten hat eine lange Geschichte und reicht bis in das alte Ägypten zurück. Die Anwendung elektrischer Stimulation im tiefen Hirn und als dauerhaft implantierbares System reicht hingegen erst wenige Jahrzehnte zurück. Die aktuellen Einsatzgebiete von THS-Systemen reichen inzwischen auch weit über die Behandlungen von Schmerzen und psychiatrischen Erkrankungen hinaus und schließt diverse Bewegungsstörungen, aber auch Epilepsie mit ein. Dies ist nicht zuletzt auch dem Fortschritt der bildgebenden Verfahren zu verdanken, die Funktionen im Gehirn sichtbar machen, aber auch gleichzeitig ein zentrales Hilfsmittel für die Lokalisierung in der Neurochirurgie sind. Die THS-Systeme sind inzwischen in den meisten Gebieten der Bewegungsstörungen in Europa und den USA zugelassen, ebenso wie für die psychiatrische Erkrankung der Zwangsstörung. Der Einsatz ist relativ unkompliziert, vom Patienten selbst steuerbar und frei von Nebenwirkungen, wie sie Arzneimittel mit sich bringen. Dennoch wurden in ersten Langzeitbeobachtungen auch Nebenwirkungen beobachtet, die eine Veränderung der Persönlichkeit mit sich bringen. Hier ist aus ethischer Sicht, ebenso wie für das Gefühl der Fremdbestimmung eine gute Aufklärung der Patienten eine unabdingbare Voraussetzung. Im Allgemeinen werden THS-Systeme auch

nur als letzte Lösung eingesetzt, um die Lebensqualität der Betroffenen wieder zu erhöhen und ihr Leiden zu mindern.

4.2 Ausblick: Die Zukunft der tiefen Hirnsstimulationssysteme

Für die Zukunft der THS-Systeme kann Folgendes festgehalten werden: Zunächst einmal ist durch andauernde technische Optimierung inkrementelle Verbesserung der THS-Systeme, wie Miniaturisierung, Feinadjustierung, weniger störungsanfällige Technik und länger haltende Batterien, zu vermuten. Auch zunehmende Erfahrungen der Neurologen und Neurochirurgen legen eine bessere Abstimmung von **Medikamenten** und elektrischer Behandlung nahe. Zudem werden auch weitere **Studien**, insbesondere in der dauerhaften Anwendung nicht nur zum besseren Einsatz der Systeme beitragen können, sondern auch bezüglich einer verbesserten Patientenselektion. Auch der Fortschritt im Bereich der unterstützenden Techniken wie den bildgebenden Verfahren wird für die Zielverfeinerung von großer Bedeutung sein. Des Weiteren finden auch unterstützende Techniken im Bereich des operativen Verfahrens statt. Hier wurde neben stereotaktischem Rahmen, der einen zielgerichteten Eingriff ermöglicht, den Patienten aber starr hielten und auch dem Operateur wenig Bewegungsfreiheiten erlaubten, neue Methoden entwickelt. Dazu zählen bildgeleitete Implantationen, die mithilfe bildgebender Verfahren und entsprechender Software auch ohne den klassischen stereotaktischen Rahmen auskommt. (vgl. Larson 2008; vgl. Pilitsis/Bakay 2008).

Auch die zunehmend schärferen Gesetze, wie z. B. durch die MPG-Novellierung in Deutschland 2010, die klinische Studien als Grundlage für die Zulassung von Medizintechniken vorsehen, werden zu einem vermehrten Studienaufkommen beitragen und somit mehr gesicherte Ergebnisse liefern, die in den letzten Jahrzehnten oft aus Einzelfallberichten oder kleinen und wenig aussagekräftigen Fallserien bestanden.

5. Literatur

Arbeitsgemeinschaft Tiefe Hirnstimulation e.V. (AG THS Gründung 2006). *Vorsitzender: G. Deuschl* Web Page: www.tiefehirnstimulation.de. *Letzter Zugriff: 28.10.2011*

Arbeitsgemeinschaft Tiefe Hirnstimulation e. V. (AG THS Gründung 2006). *Vorsitzender: G. Deuschl* Web Page: www.tiefehirnstimulation.de. *Letzter Zugriff: 28.10.2011*

Europäische Kommission: BESCHLUSS DER KOMMISSION vom 19.4.2010 über die Europäische Datenbank für Medizinprodukte (Eudamed). K. 2363, Brüssel

Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer: Stellungnahme zur Elektrokrampftherapie (EKT) als psychiatrische Behandlungsmaßnahme. www.bundesaerztekammer.de/downloads/ekt.pdf, Bundesärztekammer

Abshagen, C. (2006). Psychiatrische Folgen der Tiefenhirnstimulation bei Parkinson-Patienten unter Einbezug ethischer Aspekte. Freiburg, Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Freiburg.

Ackermans, L., Y. Temel, et al. (2008). Deep brain stimulations in tourette`s syndrome. *In: Deep brain stimulation in neurological and psychiatric disorder*. D. Tarsy, J. L. vitek, P. A. Starr and M. S. Okun. Totowa (USA), Humana Press: 321 - 332.

aerzteblatt.de (08.10.2008). 50 Jahre Herzschrittmacher – vom elektrischen Wiederbelebungsstuhl zum modernen ICD <http://www.aerzteblatt.de/v4/news/news.asp?id=33958>.

Butler, M. A., O. M. Rosenow, et al. (2008). History of the therapeutic use of electricity on the brain and the development of deep brain stimulation. *In: Deep brain stimulation in neurological and psychiatric disorders*. D. Tarsy, J. L. Vitek, P. A. Starr and M. S. Okun. Totowa (USA), Humana Press: 63 - 82.

Dubiel, H. (2006). *Tiefl im Hirn*. München, Kunstmann Verlag.

Ethikrat, D. (2009). *Der steuerbare Mensch? Über Einblicke und Eingriffe in unser Gehirn*. In: Niederschrift über die Jahrestagung des Deutschen Ethikrates am 28. Mai 2009. Berlin.

Gabriels, L., K. v. Kuyck, et al. (2008). Deep brain stimulation in obsessive-compulsive disorder. In: *Deep brain stimulation in neurological and psychiatric disorders*. D. Tarsy, J. L. Vitek, P. A. Starr and M. S. Okun. Totowa (USA), Human Press: 532 - 546.

Greenberg, B. D. (2008). Deep brain stimulation in depression: Background, progress, and key issues. In: *Deep brain stimulation in neurological and psychiatric disorders*. D. Tarsy, J. L. Vitek, P. A. Starr and M. S. Okun. Totowa (USA), Human Press: 511 - 529.

Just, V. R. (2009). *Auswirkungen der Elektrostimulation subkortikaler Hirnstrukturen auf die Phonation und Artikulation bei Patienten mit multipler Sklerose* (Dissertation). Homburg/Saar, Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes. Bereich Neurochirurgie.

Krauss, J. K. (2004). *Tiefe Hirnstimulation*. Darmstadt, Steinkopff Verlag.

Kuhn, J., T. O. J. Gründler, et al. (2010). "Deep brain stimulation for psychiatric disorders." In: *Deutsches Ärzteblatt International* **107**(7): 105 - 113.

Larson, P. S. (2008). Technical alternatives in performing deep brain stimulator implantation. In: *Deep brain stimulation in neurological and psychiatric disorders*. D. Tarsy, J. L. Vitek, P. A. Starr and M. S. Okun. Totowa (USA), Human Press: 100 - 110.

Lyons, K. E. and R. Pahwa (2008). Thalamic deep brain stimulation in essential tremor. *In: Deep brain stimulation in neurological and psychiatric disorders*. D. Tarsy, J. L. Vitek, P. A. Starr and M. S. Okun. Totowa (USA), Humana Press: 205 - 214.

Marks, W. J. (2008). Deep brain stimulation in epilepsy. *In: Deep brain stimulation in neurological and psychiatric disorders*. D. Tarsy, J. L. Vitek, P. A. Starr and M. S. Okun. Totowa (USA), Human Press: 562 - 569.

Merello, M. (2008). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of parkinson disease. *In: Deep brain stimulation in neurological and psychiatric disorders*. D. Tarsy, J. L. Vitek, P. A. Starr and M. S. Okun. Totowa (USA), Humana Press: 253 - 277.

Müller, S. and M. Christen (2010). "Tiefe Hirnstimulation. Mögliche Persönlichkeitsveränderungen bei Parkinson-Patienten." *In: Neuroethik & Neurophilosophie* **29**: 779 - 783.

Müller, S. and M. Christen (2011). "Deep Brain Stimulation in parkinsonian patients - Ethical evaluation of cognitive, affective, and behavioral sequelae." *In: AJOB Neuroscience* **2**(1): 3 - 13.

Pilitsis, J. G. and R. A. E. Bakay (2008). The future of deep brain stimulation. *In: Deep brain stimulation in neurological and psychiatric disorders*. D. Tarsy, J. L. Vitek, P. A. Starr and M. S. Okun. Totowa (USA), Human Press: 572 - 591.

Schödel, P. (2009). Vergleichende Untersuchung zwischen altbasierter und MRT-gestützter Planung bei der tiefen Hirnstimulation bei der Parkinson-Erkrankung am Beispiel des Nucleus subthalamicus (Dissertation). Regensburg, Medizinische Fakultät der Universität Regensburg. Lehrstuhl für Neurochirurgie.

Siegmund-Schultze, N. (2008). Neue Generation von Parkinson-Hirnschrittmachern, <http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?src=heft&id=62185>. **105**.

Starr, P. A. and A. Ahn (2008). Deep brain stimulation for medically intractable cluster headache. *In: Deep brain stimulation in neurological and psychiatric disorders*. D. Tarsy, J. L. Vitek, P. A. Starr and M. S. s. Okun. Totowa (USA), Human Press: 548 - 560.

Synofzik, M. and T. E. Schlaepfer (2008). "Stimulating personality: ethical criteria for deep brain stimulation in psychiatric patients and for enhancement purposes." *In: Biotechnology Journal* **12**(8): 1 - 10.

Tarsy, D., J. L. Vitek, et al. (2008). Deep brain stimulation in neurological and psychiatric disorders. Totowa (USA), Humana Press.

Vidailhet, M., D. Grabli, et al. (2008). Deep brain stimulation in dystonia. *In: Deep brain stimulation in neurological and psychiatric disorders*. D. Tarsy, J. L. Vitek, P. A. Starr and M. S. Okun. Totowa (USA), Humana Press: 305 - 320.

Wahl, I. (2008). "Tiefe Hirnstimulation - Ein heilsamer Stachel fürs kranke Gehirn?" *In: Frankfurter Allgemeine Zeitung* **02.12.2008**(Faz.net).

Weaver, F., K. Follett, et al. (2005). "Deep brain stimulation in Parkinson disease: a metaanalysis of patient outcomes." *In: Journal of Neurosurgery* **103**: 956 - 967.

Weaver, F., K. Follett, et al. (2008). Globus pallidus deep brain stimulation for parkinson disease. *In: Deep brain stimulation in neurological and psychatric disorders*. D. Tarsy, J. L. Vitek, P. A. Starr and M. S. Okun. Totowa (USA), Humana Press: 243 - 253.

Diskussionspapiere der WHL Wissenschaftliche Hochschule Lahr

- 1 Dirk Sauerland: *Medizinische Dienstleistungen und Qualitätswettbewerb*, 2004.
- 2 Günther Seeber, Sabine Boerner, Helmut Keller und Peter Beinborn: *Strategien selbstorganisierten Lernens bei berufstätigen Studierenden. Ausgewählte Ergebnisse einer empirischen Untersuchung*, 2004.
- 3 Dirk Sauerland: *Strategien zur Sicherung und Verbesserung der Qualität in der medizinischen Versorgung – GKV und PKV im Vergleich*, 2005.
- 4 Ansgar Wübker: *Beurteilung der Qualität eines Gesundheitssystems – Die Entwicklung und Prüfung eines Bewertungsrahmens am Beispiel des Krankheitsbildes der koronaren Herzkrankheit*, 2005.
- 5 Dirk Sauerland: *Gesundheitsreformgesetze und ihre Auswirkungen auf Ausgaben und Beitragssätze der Gesetzlichen Krankenversicherung*, 2005.
- 6 Dirk Sauerland: *Künftige Herausforderungen der Langzeitpflege in Deutschland: Ordnungspolitische Anmerkungen*, 2006.
- 7 Günther Seeber: *Ökonomische Bildung in der Schule – Notwendigkeit und Handlungsbedarfe*, 2006.
- 8 Robert J. Zaugg: *Fallstudien als Forschungsdesign der Betriebswirtschaftslehre – Anleitung zur Erarbeitung von Fallstudien*, 2006.
- 9 Robert J. Zaugg: *Work-Life Balance. Ansatzpunkte für den Ausgleich zwischen Erwerbs- und Privatleben aus individueller, organisationaler und gesellschaftlicher Sicht*, 2006.
- 10 Björn A. Kuchinke, Ansgar Wübker: *Defizite öffentlicher Krankenhäuser in Deutschland: Empirische Befunde 1998 – 2004*, 2007.
- 11 Dirk Sauerland, Björn A. Kuchinke, Ansgar Wübker: *Warten gesetzlich Versicherte länger? Zum Einfluss des Versichertenstatus auf den Zugang zu medizinischen Leistungen im stationären Sektor*, 2008.
- 12 Mirko Heinke, Jürgen Keil, Marc Lenge, Michael Schneider, Jana Wendt: *Mobilisierung interner Ratings*, 2007 im Rahmen des Postbank Finance Award 2006/2007.
- 13 Clemens Böcher, Jörg Eisele, Dominik Hartmann-Springorum, Sebastian Hirsch, Heimo Tübel: *Asymmetrische Informationsverteilung im Kapitalmarkt – Wie und wann interne und externe Ratings zur Problemlösung beitragen können*, 2007, Wettbewerbsbeitrag im Rahmen des Postbank Finance Award 2006/2007.
- 14 Christoph Schwierz, Ansgar Wübker: *Regionale Leistungsunterschiede im deutschen Gesundheitswesen – Ausmaße und Ursachen für die Diagnosegruppe der ischämischen Herzkrankheiten*, 2008.
- 15 Ansgar Wübker, Dirk Sauerland, Achim Wübker: *Wie Qualitätsinformationen die Krankenhauswahl beeinflussen – eine empirische Untersuchung*, 2008.
- 16 Günther Seeber, Bernd Remmele: *Does Economic Competence Indicate the Individual Level of Agreement with Market Economy?*, 2008.
- 17 Bernd Remmele, Günther Seeber: *Exams To Go – Open Learning Motivation Through Accreditation*, 2008.
- 18 Tristan Nguyen, Wolfgang Bach: *Prinzipienbasierte Aufsicht am Beispiel des Proportionalitätsgrundsatzes von Solvency II*, 2009.

- 19 Tristan Nguyen, Natalie Djodat: *Empirical Evidence of Corporate Governance Disclosure in Brazil, China, India, Korea and Russia*, 2009.
- 20 Robert D. Molinari: *Der Richtlinienentwurf zum neuen Solvabilitätssystem für die Versicherungsbranche – Ein Zwischenfazit*, 2009.
- 21 Tristan Nguyen: *Versicherbarkeit von Katastrophenrisiken und staatliche Risikoübernahme*, 2009.
- 22 Andreas Otte: *Funktionelles Neuroimaging beim HWS-Schleudertrauma*, 2009.
- 23 Konrad Wink, Andreas Otte: *Die Bedeutung der klinischen Forschung an kardiovaskulären Erkrankungen für die Gesundheitsforschung*, 2009.
- 24 Tristan Nguyen, Philipp Molinari: *Fair Value-Bewertung von Versicherungsverträgen im Spannungsfeld zwischen Relevanz und Verlässlichkeit*, 2009.
- 25 Stephan Schöning, *Zur Bedeutung regionaler Marktstrukturen im Kreditwesen für Bankkreditfinanzierungen von (kleinen) KMU in Deutschland*, 2009.
- 26 Marian Pollmann, Stephan Schöning: *Modifikation der 1. Säule von Basel II: Zusätzliche Anforderungen im Bereich der Marktrisiken*, 2010.
- 27 Tristan Nguyen, Robert Danilo Molinari: *Solvency II – Considering Risk Dependencies*, 2010.
- 28 Gerhard Wörtche, Tristan Nguyen: *How did different Investment Strategies perform when applied to an International Portfolio?*, 2010.
- 29 Gerhard Wörtche and Tristan Nguyen: *M&A Transactions by Private Equity and Hedge-Fundes – Some Empirical Evidence for Financial Regulation*, 2010.
- 30 Tristan Nguyen und Jonathan Ben Shlomo: *Hat ein Reverse Mortgage mit Wohn-Riester eine Zukunft in Deutschland?*, 2010.
- 31 Marguérite M. Menonides-Harsema (mit einem Geleitwort von Andreas Otte): *Regulation (EC) No 1901/2006 and 1902/2006, Development of Pharmaceuticals for the Pediatric Population, The Pediatric Investigation Plan (PIP)*, 2010.
- 32 Tristan Nguyen and Philipp Molinari: *Accounting of Insurance Contracts According to IASB Exposure Draft IFRS 4*, 2011.
- 33 Tristan Nguyen und Alexander Schübler: *Behavioral Finance als neuer Erklärungsansatz für „irrationales“ Anlegerverhalten*, 2010.
- 34 Tristan Nguyen und Jörg Lindenmeier: *Individuelles Gesundheitsverhalten bei Moral Hazard – Theoretische Grundlagen und der Einsatz mobiler Endgeräte als Lösungsmöglichkeit*, 2011
- 35 Martin Reckenfelderbäumer und Christian Arnold: *Impulsgeber Informatisierung: Zukunftsperspektiven der Dienstleistungswirtschaft*, 2012
- 36 Tristan Nguyen und Jonathan Ben Shlomo: *Auf dem Weg zu einem neuen Ansatz der Finanzmarktregulierung*, 2012
- 37 Tristan Nguyen und Karsten Rohlf: *Die Rolle der PKV für die Qualität der Medikamentenversorgung – Eine spieltheoretische Analyse*, 2012
- 38 Tristan Nguyen und Mathias Pfeleiderer: *Internationaler empirischer Befund über den Erfolg der Bildungs- und Schulpolitik*, 2012
- 39 Kristina Brandt (mit einem Geleitwort von Andreas Otte): *Hirnschrittmachersysteme oder: Systeme zur tiefen Hirnsimulation*, 2012

Abrufbar unter:

<http://www.akad.de/WHL-Diskussionspapiere.191.0.html>

