

Aus der Klinik für Neurochirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Vergleichende Untersuchung der klinischen Lebensdauer
von aktuell zur bilateralen tiefen Hirnstimulation genutzten
implantierbaren Pulsgeneratoren**

**A comparative study examining the battery life of
implantable pulse generators currently used for bilateral
deep brain stimulation**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Marcel Niemann

aus Hannover

Datum der Promotion: 23.06.2019

Für meine Eltern.

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Niemann M, Schneider G-H, Kühn A, Vajkoczy P, Faust K. Longevity of Implantable Pulse Generators in Bilateral Deep Brain Stimulation for Movement Disorders. *Neuromodulation*. August 2018;21(6):597–603. DOI:10.1111/ner.12743

Zur besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit auf die gleichzeitige Verwendung weiblicher und männlicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten ausdrücklich für beide Geschlechter. Notwendige geschlechtsspezifische Differenzierungen werden entsprechend vermerkt.

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	6
2. Zusammenfassung.....	7
3. Abstract.....	8
4. Einleitung.....	9
5. Methodik.....	20
5.1 Studienpopulation.....	20
5.2 Datenerhebung.....	20
5.3 Statistische Auswertung	21
6. Ergebnisse	23
6.1 Lebensdauer von Kinetra® und Activa® PC IPGs	23
6.2 IPG-Lebensdauer und TEED nach Implantation eines Pocket Adapters	24
6.3 Einflussfaktoren auf die IPG-Lebensdauer.....	26
7. Zusammenfassung und Ausblick.....	28
8. Literaturverzeichnis	32
9. Eidesstattliche Versicherung.....	37
10. Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation	38
11. Journal Summary List.....	39
12. Ausgewählte Publikation.....	42
13. Curriculum Vitae.....	49
14. Publikationsliste.....	52
15. Danksagung.....	53

1. Abkürzungsverzeichnis

Ah	Amperestunde (<i>ampere hour</i>)
BFMDRS	Burke-Fahn-Marsden Dystonie Beurteilungsskala (<i>Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale</i>)
CC	Konstante Stromstärke (<i>constant current</i>)
CV	Konstante Amplitude (<i>constant voltage</i>)
DBS	Tiefe Hirnstimulation (<i>deep brain stimulation</i>)
EOS	Ende der Stimulation (<i>end of service</i>)
ERI	Elektiver Austauschindikator (<i>elective replacement indicator</i>)
ET	Essentieller Tremor (<i>essential tremor</i>)
GPi	Globus pallidus internus (<i>internal globus pallidus</i>)
ILS	Verschänkte Einstellungen (<i>interleaving settings</i>)
IPG	Implantierbarer Pulsgenerator (<i>implantable pulse generator</i>)
i. v.	intravenös
PD	Morbus Parkinson (<i>Parkinson's disease</i>)
SEM	Standardfehler des Mittelwertes (<i>standard error of the mean</i>)
STN	Nucleus subthalamicus (<i>subthalamic nucleus</i>)
TEED	Übertragene elektrische Energie (<i>total electric energy delivered</i>)
UPDRS-III	Einheitliche Parkinson Beurteilungsskala Teil III (<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale part III</i>)
VIM	Nucleus ventralis intermedius thalami (<i>ventral intermediate nucleus of the thalamus</i>)

2. Zusammenfassung

Der folgende Text entspricht dem Abstract der Originalpublikation [1]:

„Hintergrund: Die tiefe Hirnstimulation (DBS, deep brain stimulation) ist eine erfolgversprechende Therapie für ansonsten schwer zu beherrschende Bewegungsstörungen. Bisher erhalten die meisten Patienten nicht wiederaufladbare implantierbare Pulsgeneratoren (IPG, implantable pulse generator), die aufgrund der begrenzten Lebensdauer zu einem späteren Zeitpunkt operativ ausgetauscht werden müssen.

Ziel: Das Ziel war es, die modellspezifische Lebensdauer von IPGs im Rahmen des elektiven Wechsels zu erfassen. Weiterhin sollte der Einfluss der übertragenen elektrischen Energie (TEED, total electric energy delivered), der Anzahl bisheriger IPG-Wechsel und der Einfluss zurückliegender Modellwechsel auf die Lebensdauer von IPGs untersucht werden.

Methoden: Eingeschlossen wurden 47 Patienten (19 mit Morbus Parkinson, sieben mit essentiellm Tremor, 21 mit Dystonie) mit implantiertem Kinetra® (n = 16) oder Activa® PC (n = 31), Medtronic, zur bilateralen DBS. Die erhobenen Daten wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test und der Rangkorrelation nach Spearman statistisch ausgewertet.

Ergebnisse: Activa® PC hatten eine signifikant kürzere Lebensdauer als Kinetra® IPGs (40,16 ± 15,22 Monate vs. 70,35 ± 24,45 Monate, p < 0,001). Die IPG-Lebensdauer war invers mit der TEED (r = -0,529, p < 0,001) und der Anzahl bisheriger IPG-Wechsel (r = -0,588, p < 0,001) korreliert. Außerdem hatten Patienten mit häufigeren Wechseln eine höhere TEED (r = 0,501, p < 0,001). Nach einem Kinetra® implantierte Activa® PC IPGs wiesen eine kürzere Lebensdauer als primär implantierte Activa® PC IPGs auf (28,36 ± 9,82 Monate vs. 45,78 ± 14,19 Monate, p = 0,006).

Zusammenfassung: Activa® PC wiesen eine signifikant kürzere Lebensdauer als Kinetra® IPGs auf. Weiterhin schienen eine höhere TEED und häufigere IPG-Wechsel die Lebensdauer der IPGs zu reduzieren.“

(Übersetzung durch den Erstautor, Herrn Marcel Niemann)

3. Abstract

Der folgende Text entspricht dem Abstract der Originalpublikation [1]:

„Background: Deep brain stimulation (DBS) is a well-established therapy for otherwise intractable movement disorders. Thus far, most patients receive non-rechargeable implantable pulse generators (IPG). Eventually, another intervention in order to replace the IPG is inevitable.

Objective: We assessed IPG model-specific differences in longevity in patients planned for IPG replacement. Also, we evaluated the influence of the total electric energy delivered (TEED), the amount of previous IPG replacements, and previous IPG model changes on the longevity.

Methods: We collected the demographic data and DBS settings of 47 patients (19 with Parkinson's disease, 7 with essential tremor, and 21 with dystonia) that were treated either with Medtronic's Kinetra® (n = 16) or Activa® PC (n = 31). Statistical analysis was performed using Mann-Whitney U test and Spearman's rank correlation.

Results: Battery longevity was shorter in the Activa® PC than in the Kinetra® (40.16 ± 15.22 vs. 70.35 ± 24.45 months; p < 0.001). Further analysis showed an inverse correlation of the longevity to TEED (r = -0.529; p < 0.001) and the number of previous IPG replacements (r = -0.588; p < 0.001). Furthermore, patients with more frequent replacements had higher TEED (r = 0.501; p < 0.001) and patients, whose Kinetra® was replaced with the Activa® PC before, had shorter IPG longevity (28.36 ± 9.82 vs. 45.78 ± 14.19 months; p = 0.006).

Conclusion: Our findings imply that IPG longevity is shorter in the Activa® PC compared to the Kinetra®. Higher TEED and more frequent IPG replacements might reduce IPG longevity.”

4. Einleitung

Die tiefe Hirnstimulation (DBS, *deep brain stimulation*) ist ein chirurgisches, potentiell reversibles Therapieverfahren. Hierzu werden den Patienten stereotaktisch uni- oder bilateral Elektroden in funktionell zentrale Kerngebiete des Gehirns implantiert. Die Elektroden werden mit je einer Verlängerung verbunden, die subkutan bis zu einem implantierbaren Pulsgenerator (IPG, *implantable pulse generator*) verlaufen. Der IPG wird in einer präparierten anatomischen Tasche im Unterbauch oder subklavikulär implantiert. Die IPG-Implantation und die Verbindung mit den Verlängerungen können einzeitig im Rahmen der Implantation der Elektroden und Verlängerungen oder zweizeitig in einem separaten Eingriff erfolgen [2].

Die Wahl des Stimulationsziels hängt von der zu behandelnden Erkrankung ab. Für Patienten mit essentiellen Tremor (ET, *essential tremor*) wird zumeist der Nucleus ventralis intermedius thalami (VIM, *ventral intermediate nucleus of the thalamus*) als primäres Ziel der DBS gewählt. Zappia et al. empfahlen in einem systematischen Review die DBS des VIM aufgrund der vorhandenen Evidenz zur Tremorreduktion, wobei ebenso die DBS des Nucleus subthalamicus (STN, *subthalamic nucleus*) effektiv sei [3]. Dystonie-Patienten erhalten meist die DBS des Globus pallidus internus (GPi, *internal globus pallidus*). In einer Meta-Analyse von Moro et al. konnte dargelegt werden, dass die Motorik von Dystonie-Patienten durch die DBS des GPi für bis zu 72 Monate postoperativ deutlich verbessert werden kann [4]. Cao et al. konnten jedoch zeigen, dass ebenso die DBS des STN die Symptomatik und die Lebensqualität von Dystonie-Patienten für bis zu zehn Jahre postoperativ signifikant verbessern kann [5]. Zur Bewertung der therapeutischen Überlegenheit eines der Kerngebiete werden in der Zukunft randomisierte kontrollierte, doppelt verblindete Studien benötigt. Beim Morbus Parkinson (PD, *Parkinson's disease*) erfolgt primär die DBS des STN oder des GPi. Die generelle Überlegenheit eines der Zielgebiete gegenüber dem anderen hinsichtlich einer Symptomreduktion, Verbesserung der Lebensqualität und Reduktion der Medikation konnte bisher nicht zweifelsfrei gezeigt werden [6]. Alternativ kann bei PD-Patienten, insbesondere bei Tremordominanz, der VIM als Ziel der DBS gewählt werden. Dies ermöglicht eine signifikante Reduktion des Tremors [7].

Der IPG steuert über die meist quadripolaren Elektroden die DBS. Zweikanal-IPGs ermöglichen die Konnektion von zwei Verlängerungen und damit von zwei Elektroden an

einen IPG. Hierdurch kann im Gegensatz zur Verwendung von Einkanal-IPGs die bilaterale DBS mit nur einem IPG realisiert werden. Für die DBS können üblicherweise die Amplitude, Länge und Frequenz der Impulse sowie der Stimulationsmodus, also die Polung der Elektrodenkontakte, gewählt werden. Bei monopolarer DBS ist ein Elektrodenkontakt der Minus- und der IPG der Pluspol, bei doppelt monopolarer DBS sind zwei Elektrodenkontakte die Minuspole und der IPG der Pluspol. Werden je ein Plus- und ein Minuspol für zwei Kontakte einer Elektrode gewählt, spricht man von bipolarer DBS. Bei tripolarer DBS werden zwei Minuspole und ein Pluspol an einer Elektrode ausgewählt. Bei der bilateralen DBS können die Elektrodeneinstellungen auch bei Verwendung eines Zweikanal-IPGs unabhängig voneinander festgelegt werden [8–10]. Weiterhin können verschränkte Einstellungen (ILS, *interleaving settings*) gewählt werden, wodurch je Elektrode zwei Einstellungsgruppen mit unabhängig voneinander wählbaren Amplituden, Pulslängen und Stimulationsmodi bestimmt werden können. Diese Einstellungsgruppen werden von dem IPG abwechselnd für die DBS genutzt. Mit jenem Therapiekonzept sollen die Symptomkontrolle verbessert und die Nebenwirkungen der DBS reduziert werden [11,12]. Ramirez-Zamora et al. beschrieben eine Kohorte von neun PD-Patienten mit bilateraler DBS des STN, bei denen infolge der DBS Dysarthrien, Dystonien oder Dyskinesien auftraten oder trotz DBS die PD-Symptomatik nicht suffizient beherrscht werden konnte. Die DBS mit ILS ermöglichte eine signifikante Reduktion der einheitlichen Parkinson Beurteilungsskala Teil III Scores (UPDRS-III, *Unified Parkinson's Disease Rating Scale part III*) im Vergleich zu den vorherigen Einstellungen ohne ILS. Ohne ILS betragen die Scores der UPDRS-III $18,9 \pm 7,49$ und mit ILS $8,55 \pm 3,40$, wobei geringere Punktwerte auf dieser Skala eine bessere Motorik implizieren [11]. Eine andere Studiengruppe von zwölf PD-Patienten erhielt bilateral die DBS des STN, wobei die Patienten über eine unzureichende Beschwerdekontrolle oder über motorische Nebenwirkungen der DBS klagten. Mit streng unilateralen ILS konnte die Motorsymptomatik signifikant verbessert werden. Ohne ILS betragen die Scores der UPDRS-III $22,42 \pm 6,04$ und mit ILS $16,42 \pm 4,99$ [12]. Bisher gibt es jedoch keine randomisierten kontrollierten Studien, die die DBS mit und ohne ILS vergleichen, sodass eine abschließende Beurteilung zur optimalen Einstellungswahl aktuell nicht möglich ist. Zuletzt können die DBS mit konstanter Amplitude (CV, *constant voltage*) und konstanter Stromstärke (CC, *constant current*) unterschieden werden. Während bei der DBS mit CV

die Stimulationsparameter wie bereits beschrieben gewählt werden, kann bei der DBS mit CC die gewünschte Stromstärke eingestellt werden. Der IPG passt anschließend in Abhängigkeit von der Therapieimpedanz die Amplitude an, um die eingestellte Stromstärke zu erreichen. Hierdurch soll eine aufgrund sich im Therapieverlauf verändernder Therapieimpedanzen nicht gewollte Reduktion des übertragenen Stroms vermieden werden [13–15]. Lettieri et al. verglichen 13 Patienten mit CV und neun Patienten mit CC hinsichtlich der Veränderungen der Burke-Fahn-Marsden Dystonie Beurteilungsskala (BFMDRS, *Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale*) nach zwölf Monaten bilateraler DBS des GPi. Die Autoren gaben nicht signifikante Unterschiede der Motorik zwischen der CV- und der CC-Gruppe bei Studienbeginn sowie sechs und zwölf Monate nach der Implantation des DBS-Systems an. Die Veränderungen der BFMDRS unterschieden sich jedoch in den letzten sechs Monaten des Beobachtungszeitraums zwischen der CV- und der CC-Gruppe mit signifikant besseren Ergebnissen in der CC-Gruppe [13]. Okun et al. untersuchten multizentrisch, prospektiv, randomisiert kontrolliert, jedoch nicht verblindet das Libra™-System (Abbott Laboratories, vormals St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA) zur bilateralen DBS des STN mit CC bei PD-Patienten. Die 35 Patienten der Kontrollgruppe erhielten ebenso wie die 101 Patienten der Interventionsgruppe die Implantation des Libra™-Systems, jedoch wurde die DBS innerhalb der ersten drei Monate in der Kontrollgruppe nicht aktiviert. Die motorisch beschwerdearme Zeit verlängerte sich bis drei Monate nach der Implantation in der Interventionsgruppe um 4,27 Stunden und in der Kontrollgruppe um 1,77 Stunden. Außerdem zeigte sich zu diesem Zeitpunkt anhand der Scores der UPDRS-III eine signifikante Verbesserung der Motorik der Interventionsgruppe unter DBS und ohne Medikation von 40,8 präoperativ auf 24,8 drei Monate nach der Implantation. Die Motorik der Kontrollgruppe verbesserte sich in diesem Zeitraum weniger ausgeprägt von 44,1 auf 40,4 [14]. In der multizentrischen VANTAGE-Studie erhielten 40 PD-Patienten prospektiv, jedoch nicht randomisiert kontrolliert das Vercise™-System (Boston Scientific, Valencia, CA, USA) zur bilateralen DBS des STN mit CC. Die verwendeten Elektroden waren oktapolar und die IPGs wiederaufladbar. Der primäre Endpunkt war die Veränderung der Motorik der Patienten sechs Monate nach der Implantation im Vergleich zur präoperativen Messung. Hierbei zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Motorik der Patienten mit UPDRS-III-Scores von $13,5 \pm 6,8$ sechs Monate nach der Implantation im Vergleich

zu $37,4 \pm 8,9$ präoperativ [15]. Diese Studienergebnisse deuten zwar an, dass die Motorik von Patienten durch die DBS mit CC grundsätzlich verbessert werden kann, jedoch erlauben sie keinen Rückschluss auf eine mögliche Überlegenheit gegenüber der DBS mit CV. Einzig Lettieri et al. verglichen die Ergebnisse von CC und CV direkt miteinander, jedoch erfolgte dies retrospektiv und nicht randomisiert, sodass ein Selektionsbias bei der Rekrutierung der Studiengruppen nicht auszuschließen ist [13]. Folglich bedarf es zur Beurteilung einer möglichen klinischen Überlegenheit der DBS mit CC gegenüber CV weiterhin prospektiver, randomisierter kontrollierter und doppelt verblindeter Studien.

Einer der größten Hersteller von DBS-Systemen ist Medtronic (Medtronic, Minneapolis, MN, USA). Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung wurden in der Klinik für Neurochirurgie der Charité – Universitätsmedizin Berlin drei Zweikanal-Modelle von Medtronic zur bilateralen DBS genutzt.

Der Kinetra® (Modell 7428) ist ein nicht wiederaufladbarer IPG mit einer 6,4 Amperestunden (Ah, *ampere hour*) umfassenden 3,2 V Silber-Vanadiumoxid Zelle. Die Einstellungen können im Bereich von 0,0 – 10,5 V, 60 – 450 μ s und 3,0 – 250,0 Hz gewählt werden. Es ist keine DBS mit CC möglich [8]. Retrospektive Studien beschrieben eine mittlere Lebensdauer von 19,7 – 66,0 Monaten [5,16–22]. Kinetra® IPGs sind an der Charité – Universitätsmedizin Berlin spätestens seit 2011 nicht mehr erhältlich.

Der Activa® PC (Modell 37601) ist ein nicht wiederaufladbarer IPG mit einer 6,3 Ah umfassenden 3,2 V Hybrid-Silber-Vanadiumoxid Zelle. Die Einstellungen können im Bereich von 0,0 – 10,5 V (CV) bzw. 0,0 – 25,5 mA (CC), 60 – 450 μ s und 2,0 – 250,0 Hz (CV) bzw. 30 – 250 Hz (CC) gewählt werden [9]. Eine bisher veröffentlichte retrospektive Studie schätzte die mittlere Lebensdauer vom Activa® PC auf 53,3 Monate [22].

Der Activa® RC (Modell 37612) ist ein wiederaufladbarer IPG mit einer Lithium-Ionen-Batterie und ermöglicht ebenfalls die DBS mit CV und CC in denselben Einstellungsspektren wie der Activa® PC. Bisher gibt es keine Studiendaten zur IPG-Lebensdauer vom Activa® RC, der Hersteller gibt hierfür jedoch 9 Jahre bei Auslieferung an [10].

Die bisherigen Studiendaten zur IPG-Lebensdauer sind nur eingeschränkt vergleichbar, da die Indikationen zum IPG-Wechsel nicht einheitlich gewählt wurden. Halpern et al. empfahlen generell den Wechsel von Kinetra® IPGs ab einer Restspannung von $\leq 2,50$ V [19]. Stewart et al. hingegen führten IPG-Wechsel erst bei telemetrisch nicht mehr

auslesbaren IPGs durch [17]. Allert et al. wechselten Kinetra® IPGs üblicherweise bei 5 – 15 % Restkapazität der Batterien oder früher, wenn private Veranstaltungen der betroffenen Patienten bevorstanden und hierbei das Risiko eines plötzlichen IPG-Ausfalls bestand [20]. Lumsden et al. führten die Wechsel von Kinetra® IPGs erst bei einem Batterieausfall durch [18]. Die anderen Autoren gaben als Indikation zum Kinetra®-Wechsel eine nicht näher definierte Batterieerschöpfung [5,16] oder eine Restkapazität unter 5 % an [21]. Helmers et al. wechselten Activa® PC IPGs ab der Anzeige des elektiven Austauschindikators (ERI, *elective replacement indicator*) [22]. Tatsächlich empfiehlt Medtronic, Kinetra® frühestens ab 2,44 V und Activa® PC IPGs ab 2,6 V (ERI) Restspannung auszutauschen.

Die Wahl eines möglichst idealen Zeitpunkts zum IPG-Wechsel ist letztlich aufgrund verschiedener Zusammenhänge essentiell. Zu früh angesetzte IPG-Wechsel können zu einer erhöhten Austauschfrequenz der IPGs bei betroffenen Patienten führen. Vermehrte Wechsel sind wiederum möglicherweise mit einer kürzeren IPG-Lebensdauer assoziiert. Lumsden et al. untersuchten eine Kohorte pädiatrischer Patienten mit Dystonie oder Neurodegeneration mit Eisenablagerung im Gehirn, die entweder zwei Medtronic Soletra® (Modell 7426, nicht wiederaufladbarer Einkanal-IPG) oder einen Kinetra® oder Activa® RC als primären IPG erhalten hatten. Bis auf einen Patienten mit unilateraler Elektrodenlokalisierung im GPi und Nucleus ventrooralis anterior thalami erfolgte ansonsten die bilaterale DBS des GPi. Im Studienzeitraum erhielten 15 Patienten jeweils wenigstens einen IPG-Wechsel, wobei die Lebensdauer von primärimplantierten IPGs mit $28,1 \pm 2,6$ Monaten signifikant länger war als die von nachfolgenden IPGs mit $16,7 \pm 1,6$ Monaten. Activa® RC IPGs wurden im Studienzeitraum nicht ausgetauscht [18]. Ähnliche Ergebnisse konnten Halpern et al. für Soletra® IPGs zur DBS von PD, ET und Dystonie-Patienten berichten. Während 249 primärimplantierte IPGs eine mittlere Lebensdauer von $44,2 \pm 11,7$ Monaten aufwiesen, reduzierte sich diese nach dem fünften IPG-Wechsel auf 9 Monate. Letztere Wechselhäufigkeit betraf einen Patienten [19]. Van Riesen et al. untersuchten die Lebensdauer von Kinetra® IPGs für die bilaterale DBS des STN bei PD, des VIM bei ET und des GPi bei Dystonie-Patienten. Hierbei beobachteten sie eine mit zunehmender Anzahl an IPG-Wechseln abnehmende Lebensdauer der Stimulatoren. Während die primärimplantierten IPGs von 32 Patienten eine Lebensdauer von 40,9 Monaten aufwiesen, betrug diese nach dem ersten IPG-Wechsel 33,7 Monate.

Aus dieser Subgruppe erhielten 13 Patienten jeweils bis zu fünf IPG-Wechsel, wobei sich die Lebensdauer von 30,8 Monaten nach dem zweiten, auf 24,2 Monate nach dem dritten und auf 26,8 Monate nach dem vierten IPG-Wechsel reduzierte [21]. Diese signifikante Assoziation zwischen der Lebensdauer und der Anzahl zuvor implantierter IPGs konnten Blahak et al. wiederum nicht bestätigen. Sie untersuchten die Lebensdauer von bilateral implantierten Soletra® IPGs zur DBS des GPi von Dystonie-Patienten. Bei 11 Patienten mit mehrfachen IPG-Wechseln reduzierte sich die Lebensdauer der Stimulatoren zwar von $24,5 \pm 6,2$ Monaten nach der Primärimplantation bis auf $21,3 \pm 3,6$ Monate nach dem ersten IPG-Wechsel, jedoch erreichte diese Differenz nicht das Signifikanzniveau [23]. Ein weiterer Aspekt häufiger IPG-Wechsel sind die mit der Anzahl an Eingriffen zunehmend hohen Infektionsraten. Pepper et al. stellten bei der Analyse von 260 Primärimplantation und 80 IPG-Wechseln eine Infektionsrate von 3,1 % bei Primär- und von 10 % bei Wechseleingriffen fest [24]. Ähnliche Beobachtungen machten Thrane et al. in einer 112 Patienten mit 220 IPG-Wechseln einschließenden Kohorte. Sie beschrieben im Vergleich zu 5 % beim ersten IPG-Wechsel zunehmende Infektionsraten von bis zu 25 % beim vierten Wechsel, was acht Patienten betraf. Die Infektionsrate beim fünften IPG-Wechsel betrug 0 %, jedoch betraf diese Wechselhäufigkeit lediglich zwei Patienten [25]. Frizon et al. konnten in einer Analyse von 1537 IPG-Primärimplantationen und -Wechseln kein erhöhtes Infektionsrisiko infolge mehrfacher IPG-Wechsel feststellen. Während die Infektionsrate bei der Primärimplantation von 696 IPGs 2,01 % betrug, sank diese beim ersten Austausch von 450 IPGs auf 0,44 %. Im Rahmen von 218 IPG-Wechseln, die nach einem stattgehabten ersten Austausch durchgeführt wurden, betrug die Infektionsrate 1,83 % und bei 173 weiteren Wechseln 0 % [26]. In einer multizentrischen Studie von Fytagoridis et al. wurden 808 Patienten mit 1293 IPG-Wechseln analysiert. Die Infektionsrate betrug 2,3 % pro IPG-Wechsel, wobei jeder vorherige IPG-Wechsel das Infektionsrisiko um den Faktor 1,6 erhöhte [27]. Insbesondere die antibiotischen Maßnahmen zur Infektionsprophylaxe unterschieden sich zwischen den Studien. Gemeinhin wurde eine perioperative Antibiotikaprophylaxe verabreicht [24–27], wobei lediglich Pepper et al. mit 1,5 g Cefuroxim intravenös (i. v.) [24] sowie Frizon et al. mit einer gewichtsadaptierten Cefazolin-Dosis ein einheitliches perioperatives Prozedere beschrieben [26]. Einzig die letztgenannten Autoren ergänzten außerdem bei einem positiven präoperativen Screening auf Methicillin-resistente

Staphylococcus aureus Vancomycin perioperativ [26]. Postoperativ wurden alle acht Stunden für 24 Stunden 750 mg Cefuroxim i. v. verabreicht [24]. Frizon et al. nannten eine nicht näher spezifizierte mehrtägige postoperative Antibiotikaprophylaxe nach Wahl des Operateurs [26]. Als möglicher Erklärungsansatz für die ansteigenden Infektionsraten bei mehrfachen IPG-Wechseln wurden eine verminderte lokale Immunabwehr und eine reduzierte Antibiotikapenetranz infolge der Bildung von Narbengewebe und Fibrosierung der anatomischen Tasche, in die die IPGs beim Wechsel reimplantiert werden, postuliert [24,25]. Zusammenfassend scheint somit zunächst trotz teilweise heterogener Studienergebnisse ein negativer Zusammenhang zwischen der Anzahl an IPG-Wechseln und der Lebensdauer der Stimulatoren zu bestehen. Außerdem scheint die Häufigkeit von IPG-Wechseln einen Einfluss auf die Infektionsrate folgender Wechsel zu haben. Dementsprechend sollten IPG-Wechsel möglichst spät angesetzt werden, um einen Circulus vitiosus aus mehrfachen Wechseln, zunehmend kurzer IPG-Lebensdauer und ansteigenden Infektionsraten zu vermeiden.

Andererseits können zu späte IPG-Wechsel infolge einer unzureichenden Restspannung der Stimulatoren zu einem plötzlichen Stimulationsausfall und damit zu einem abrupten Wirkverlust der DBS führen. Allert et al. untersuchten eine Kohorte von 27 PD-Patienten mit bilateraler DBS des STN durch Kinetra® IPGs. Hierbei beobachteten sie eine ungleichmäßige Abnahme der Restspannung der Stimulatoren, welche zunächst innerhalb eines Zeitraums von $14,8 \pm 6,7$ Monaten von 2,64 V auf 2,48 V sank. Während später zum Zeitpunkt der letzten Kontrolluntersuchungen vor dem IPG-Wechsel eine Restspannung von $2,31 \pm 0,09$ V dokumentiert wurde, hatte diese bei 20 Patienten bei der Kontrolluntersuchung drei Monate zuvor $2,53 \pm 0,07$ V betragen [20]. Yianni et al. berichteten von zwei Dystonie-Patienten mit Kinetra® IPGs zur bilateralen DBS des GPi. In beiden Fällen führte ein plötzlicher Wirkverlust der DBS aufgrund einer IPG-Erschöpfung zur klinischen Verschlechterung der Patienten, sodass jeweils notfallmäßig IPG-Wechsel durchgeführt werden mussten [28]. In einem anderen Fallbericht von Chou et al. wurden zwei PD-Patienten mit bilateraler DBS des STN durch bilaterale, nicht näher bezeichnete IPGs beschrieben, bei denen es zu einer plötzlichen unilateralen IPG-Erschöpfung gekommen war. Der resultierende Wirkverlust der DBS führte bei beiden Patienten zu einer akuten Exazerbation der Beschwerden, wobei insbesondere die Rigidität und der Tremor zunahmen und sich die posturale Stabilität verschlechterte. In

beiden Fällen konnte die Symptomatik durch erhöhte Levodopa-Dosen nicht signifikant verbessert werden, sodass zeitnah unilaterale IPG-Wechsel durchgeführt werden mussten [29]. Somit sind die Wechsel der Stimulatoren aufgrund der scheinbar nicht linearen Abnahme der IPG-Restspannung und des damit einhergehenden Risikos eines plötzlichen Wirkverlustes der DBS bei IPG-Erschöpfung möglichst vor der vollständigen Batterieentleerung der IPGs durchzuführen. Hierbei sind jedoch die bereits beschriebenen Risiken infolge frühzeitiger und damit einhergehend häufiger IPG-Wechsel zu beachten.

In Bezug auf die IPG-Lebensdauer wurden bereits verschiedene Einflussfaktoren identifiziert. Wie zuvor beschrieben scheint die Anzahl zurückliegender Wechsel mit einer kürzeren IPG-Lebensdauer assoziiert zu sein [18,19,21]. Weiterhin wurde der Einfluss der Einstellungen der DBS auf die IPG-Lebensdauer in der Literatur diskutiert. Van Riesen et al. verglichen 68 Patienten mit monopolarer, 15 Patienten mit bipolarer und 41 Patienten mit doppelt monopolarer DBS hinsichtlich der Lebensdauer der Pulsgeneratoren. Sie beschrieben eine kürzere Lebensdauer von $51,2 \pm 2,3$ (Mittelwert \pm Standardfehler (SEM, *standard error of the mean*)) im Vergleich zu $55,6 \pm 7,3$ Monaten (Mittelwert \pm SEM), wenn monopolare anstelle von bipolaren DBS-Einstellungen gewählt worden waren. Doppelt monopolare Einstellungen waren jedoch mit $39,6 \pm 3,1$ Monaten (Mittelwert \pm SEM) mit der kürzesten IPG-Lebensdauer assoziiert. Lediglich der Vergleich von monopolarer und doppelt monopolarer Einstellungen erreichte in dieser Studie das Signifikanzniveau [21]. Blahak et al. konnten bei der Analyse von 40 IPGs mit bipolaren und 24 IPGs mit monopolarer Einstellungen ebenfalls keine signifikanten Differenzen hinsichtlich der Lebensdauer der Pulsgeneratoren feststellen. Jene betrug für die IPGs mit bipolaren Einstellungen $24,9 \pm 10,8$ Monate und für die IPGs mit monopolarer Einstellungen $25,4 \pm 9,0$ Monate [23]. Ramirez-Zamora et al. gingen in ihrer Studie darüber hinaus mit Verweis auf Medtronic davon aus, dass ILS die IPG-Lebensdauer reduzieren könnten [11].

Weiterhin beschrieben mehrere Autoren eine Differenz der IPG-Lebensdauer in Abhängigkeit von der Grunderkrankung der Patienten. In einer Kohorte von Fakhar et al., die 279 Solectra[®]- und 32 Kinetra[®]-Wechsel berücksichtigte, war die mittlere IPG-Lebensdauer mit $1.235,92 \pm 54,52$ Tagen (Mittelwert + SEM) am längsten bei Patienten mit PD, gefolgt von $1.231,51 \pm 85,45$ Tagen (Mittelwert + SEM) bei ET- und $1.004,07 \pm$

54,66 Tagen (Mittelwert \pm SEM) bei Dystonie-Patienten. Patienten mit Zwangsstörungen wiesen mit $431,5 \pm 166,42$ Tagen (Mittelwert \pm SEM) die kürzeste IPG-Lebensdauer in dieser Kohorte auf [30]. Van Riesen et al. beschrieben ebenfalls eine signifikant verschiedene IPG-Lebensdauer zwischen den in ihrer Studie eingeschlossenen Erkrankungsgruppen. Während die Lebensdauer der Stimulatoren von 80 Dystonie-Patienten mit $37,0 \pm 2,0$ Monaten (Mittelwert \pm SEM) am kürzesten ausfiel, betrug sie bei 87 PD-Patienten $51,5 \pm 2,3$ Monate (Mittelwert \pm SEM) und bei fünf ET-Patienten $71,9 \pm 6,7$ Monate (Mittelwert \pm SEM) [21]. Auch Rawal et al. beobachteten eine signifikant längere Soletra[®]-Lebensdauer bei PD- und ET- im Vergleich zu Dystonie-Patienten. Diese betrug für 250 IPGs zur DBS des STN bei PD-Patienten $47,2 \pm 1,8$ Monate (Mittelwert \pm SEM), für 129 IPGs zur DBS des VIM bei ET-Patienten $47,8 \pm 2,6$ Monate (Mittelwert \pm SEM) sowie für 49 IPGs zur DBS des GPi bei Dystonie-Patienten $28,1 \pm 2,1$ Monate (Mittelwert \pm SEM) [31]. In diesen Studien unterschieden sich jedoch ebenso die Einstellungsparameter zwischen den Erkrankungsgruppen. Dystonie-Patienten wiesen höhere DBS-Einstellungen als PD- und ET-Patienten auf [21,30,31]. Fakhar et al. untersuchten in ihrer Studienkohorte den Zusammenhang zwischen der IPG-Lebensdauer, der Ladungsdichte (Ladungsdichte [$\mu\text{C}/\text{cm}^2$] = (Amplitude [V] x Impulslänge [μs] / Impedanz [Ω] / Elektrodenoberfläche [cm^2]) und der Leistung (Leistung [μW] = (Amplitude² [V] / Impedanz [Ω]) x Impulslänge [μs] x Frequenz [Hz]). Sowohl die Ladungsdichte als auch die Leistung waren invers mit der IPG-Lebensdauer korreliert [30].

Die am häufigsten in Studien zur Berechnung der vom IPG übertragenen elektrischen Energie (TEED, *total electric energy delivered*) verwendete Formel wurde ursprünglich von Moro et al. als Grundlage dafür veröffentlicht, durch verschiedene Kombinationen der Stimulationsparameter eine möglichst optimale Beschwerdekontrolle zu erreichen: TEED [pA^2] = (Amplitude [V] x Impulslänge [μs] x Frequenz [Hz] / Impedanz [Ω])² [32]. Koss et al. modifizierten die Formel zu der aktuell am häufigsten in Studien verwendeten Form: TEED [μJ] = ((Amplitude² [V] x Impulslänge [μs] x Frequenz [Hz]) / Impedanz [Ω]) x 1s [33]. Ein weiterer Korrekturvorschlag folgte von Blahak et al., die aufgrund ihrer Studiendaten die Anwendbarkeit der TEED bei bipolarer DBS bezweifelten. Sie schlugen die Ergänzung eines Divisors von 1,5 für die bipolare DBS vor [23]. Dies fand bislang keine generelle Anwendung in weiteren Studien. Außerdem konnte ein wie von Moro et

al. vermuteter Zusammenhang zwischen der TEED und der klinischen Wirksamkeit der DBS bisher nicht nachgewiesen werden [32–34]. In verschiedenen retrospektiven Studien konnte jedoch ein statistisch signifikanter, invers korrelierter Zusammenhang zwischen der TEED und der IPG-Lebensdauer sowohl für Ein- als auch für Zweikanal-IPGs gezeigt werden [21,23,34–36].

Zuletzt kann möglicherweise die Art der elektrischen Pulsübertragung die IPG-Lebensdauer beeinflussen. Bei dem Vergleich von CV und CC unterschieden sich die von Lettieri et al. nach o. g. Formel [30] berechneten Leistungen nach sechs Monaten DBS signifikant. Zu diesem Zeitpunkt betrug die Leistung in der CV-Gruppe $158,16 \pm 80,4 \mu\text{W}$ und in der CC-Gruppe $355,80 \pm 202,07 \mu\text{W}$ [13]. Die höheren Leistungen bei der Verwendung von CC könnten somit zu einer kürzeren IPG-Lebensdauer führen. Zur Beurteilung dieses möglichen Zusammenhangs bedarf es jedoch prospektiver, randomisierter kontrollierter, doppelt verblindeter Studien.

Wenn das Ende der IPG-Lebensdauer erreicht ist, wird ein operativer Wechsel erforderlich. Generell wird nach scharfer Eröffnung des ursprünglichen Zugangsweges und anschließender Präparation bis auf den zu wechselnden Pulsgenerator dieser manuell aus der anatomischen Tasche gelöst und von den Verlängerungen diskonnektiert [24,25,27]. In der neurochirurgischen Klinik der Charité – Universitätsmedizin Berlin werden die Konnektionsstellen der Verlängerungen standardmäßig feucht gereinigt und anschließend sorgfältig getrocknet. Bei der Konnektion des neuen IPGs müssen die Verlängerungen äquivalent zur vorherigen Konfiguration in die entsprechenden Kanäle des IPGs eingebracht und sicher fixiert werden [8–10]. Soll ein Wechsel vom Modell Kinetra[®] auf einen Activa[®] PC oder Activa[®] RC IPG erfolgen, wird ein Pocket Adapter (Modell 64001/64002) von Medtronic benötigt. Dieser ermöglicht die Konnektion der Verlängerungen (Modell 7482/7483) mit den IPGs der Activa[®]-Modellreihe. Abschließend wird der IPG mit der Verlängerung und, falls vorhanden, dem Pocket Adapter dorsal gelegen wieder in die anatomische Tasche eingebracht [8–10,27,37] und nach einem schichtweisen Wundverschluss [24,25,27] aktiviert. Generelle Komplikationen eines IPG-Wechsels sind neben Infektionen [24–27,38] und der Dysfunktion des implantierten Pulsgenerators [26,27] die iatrogene Beschädigung implantierter Komponenten und die Hämatombildung [27].

Bisher gibt es nur wenige veröffentlichte Daten zu den Auswirkungen der Implantation eines Pocket Adapters. In einem Fallbericht von Chelvarajah et al. wurde die Überlagerung des IPGs durch den Pocket Adapter („*shielded battery syndrom*“) beschrieben, wodurch der IPG telemetrisch nicht mehr auslesbar war. Die Autoren empfahlen die separate Befestigung des Pocket Adapters innerhalb der anatomischen Tasche [37]. Aktuell gibt es keine Studiendaten, die den Einfluss des Pocket Adapters auf die DBS und insbesondere auf die Lebensdauer von IPGs untersuchen.

Das Ziel der vorliegenden Forschungsarbeit war es, die Lebensdauer der aktuell an der Charité – Universitätsmedizin Berlin verwendeten, nicht wiederaufladbaren Zweikanal-IPGs von Medtronic für die DBS von PD-, ET- und Dystonie-Patienten zu vergleichen. Darüber hinaus sollten der Einfluss eines Modellwechsels mit Implantation eines Pocket Adapters, der Stimulationseinstellungen und der Anzahl bisheriger IPG-Wechsel auf die Lebensdauer der Pulsgeneratoren untersucht werden.

5. Methodik

Die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin hat dem vorliegenden Forschungsvorhaben zugestimmt. Die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis wurde in der aktuellen Fassung vom 02.05.2016 beachtet. Alle Studienteilnehmer wurden ausführlich mündlich und schriftlich über die Studie aufgeklärt und erklärten sich schriftlich mit der Studiendurchführung einverstanden.

5.1 Studienpopulation

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgte zwischen Januar 2015 und September 2016 in der Klinik für Neurochirurgie am Campus Virchow-Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Es wurden Patienten kontaktiert, die für einen elektiven IPG-Wechsel stationär aufgenommen worden waren. Der Zeitpunkt der IPG-Wechsel wurde den Herstellerempfehlungen entsprechend gewählt. Hiervon wurde nur in Ausnahmefällen abgewichen, wenn die klinische Symptomatik einen früheren IPG-Wechsel rechtfertigte.

Eingeschlossen wurden volljährige Patienten mit der Indikation zur bilateralen DBS aufgrund einer neurologischen Bewegungsstörung. Zum Zeitpunkt der Studienplanung wurden am Studienzentrum lediglich DBS-Systeme von Medtronic implantiert. Der wiederaufladbare Zweikanal-IPG Activa® RC wurde in den Einschlusskriterien nicht erfasst, da die für den Studienzeitraum erwarteten Fallzahlen als für die geplante statistische Auswertung zu gering eingeschätzt wurden. Somit erfolgte die Fokussierung bei der Datenerhebung auf die nicht wiederaufladbaren Zweikanal-IPGs Kinetra® und Activa® PC von Medtronic. Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie sind in Tabelle 1 dargestellt.

5.2 Datenerhebung

Die Datenerhebung fand jeweils am Vortag der Operation statt. Mit Hilfe der elektronischen Patientenakten wurden die Erkrankung, die die Indikation zur DBS war, das Geschlecht, das Alter, die Anzahl bisheriger IPG-Wechsel, die Elektrodenlokalisationen, das Datum der IPG-Primärimplantation sowie, insofern vorhanden, das Datum des letzten IPG-Wechsels für jeden Patienten erfasst.

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> - Zweikanal-IPG von Medtronic zur bilateralen DBS: Medtronic Kinetra® oder Activa® PC - Elektiver IPG-Wechsel aufgrund von Batterieerschöpfung - Indikation zur DBS durch PD, ET oder Dystonie - ≥ 18 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> - Vollständig batterieerschöpfter IPG (EOS, <i>end of service</i>) - Telemetrisch nicht auslesbarer IPG - Fehlende Einwilligung in die Studienteilnahme

Durch das Arzt-Programmiergerät N'Vision™ (Modell 8840) von Medtronic wurden die Einstellungen der DBS einschließlich der Amplitude [V], der Impulslänge [μ s], der Frequenz [Hz] und des Stimulationsmodus (monopolar, doppelt monopolar, bipolar, tripolar) sowie die Restspannung [V] der IPGs erfasst. Anschließend erfolgte die Messung der Therapieimpedanzen [Ω] je Elektrode.

Die IPG-Lebensdauer wurde als Zeitraum in Monaten zwischen dem aktuellen Operations- und dem letzten Implantationsdatum definiert. Die zurückliegende IPG-Implantation war entweder die Erstimplantation eines DBS-Systems oder ein IPG-Wechsel. Gemäß dem üblichen Vorgehen am Studienzentrum werden primärimplantierte IPGs erst am Folgetag der Operation eingeschaltet, wohingegen gewechselte IPGs direkt postoperativ aktiviert werden. Somit wurde im Fall einer Erstimplantation ein Tag von dem o. g. Zeitraum abgezogen.

Die TEED wurde nach Koss et al. mit Hilfe der Mittelwerte der Einstellungsparameter der bilateralen DBS berechnet [33]. So wurde für alle o. g. Stimulationsmodi verfahren.

5.3 Statistische Auswertung

Die zu untersuchenden Daten wurden visuell mittels Histogrammen und Quantil-Quantil-Diagrammen sowie statistisch mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung geprüft. Zur Analyse nicht normalverteilter Daten wurden der Mann-Whitney-U-Test für nicht verbundene Stichproben sowie Spearman's Rangkorrelationstest verwendet. Alle p -Werte sind zweiseitig. Signifikanz wurde für $p \leq 0,05$ angenommen. Sofern nicht anders

angegeben erfolgen alle Zahlenangaben in dem Format Mittelwert \pm Standardabweichung.

Die statistische Datenauswertung erfolgte mit SPSS (SPSS Statistics für Mac OS, Version 25, IBM Corp., Armonk, NY, USA).

6. Ergebnisse

Von 128 Patienten mit IPG-Wechsel im Studienzeitraum konnten 47 Patienten (24 Frauen, 23 Männer) mit Kinetra® ($n = 16$) oder Activa® PC ($n = 31$) in die Studiauswertung eingeschlossen werden. Für einen Patienten mit implantiertem Kinetra® konnte präoperativ die Restspannung nicht erfasst werden. Der Patient wurde für alle weiteren Auswertungen berücksichtigt.

Das mittlere Alter der Kohorte lag bei $61,79 \pm 14,09$ Jahren (Spannweite 20 – 81 Jahre). Es wurden 19 Patienten mit PD, sieben mit ET und 21 mit Dystonie eingeschlossen. Die Zielgebiete der bilateralen DBS waren der STN ($n = 18$), der GPi ($n = 21$) oder der VIM ($n = 8$). Die Anzahl der bisherigen IPG-Wechsel betrug $0,89 \pm 1,43$ (Spannweite 0 – 8), wobei Dystonie-Patienten die meisten ($1,38 \pm 1,86$, Spannweite 0 – 8) und Patienten mit PD ($0,63 \pm 0,90$, Spannweite 0 – 3) und ET ($0,14 \pm 0,38$, Spannweite 0 – 1) die wenigsten zurückliegenden Wechsel hatten. Vierundfünfzig Elektroden waren monopolar, 27 doppelt monopolar, elf bipolar und zwei tripolar konfiguriert. Alle Patienten hatten eine bilaterale DBS mit CV. Drei Patienten (zwei mit PD, einer mit Dystonie) hatten ILS.

Vor dem IPG-Wechsel betrug die Restspannung aller IPGs $2,44 \pm 0,17$ V (Spannweite 2,08 – 2,69 V), Kinetra® wurden bei $2,25 \pm 0,12$ V (Spannweite 2,08 – 2,52 V) und Activa® PC IPGs bei $2,53 \pm 0,10$ V (Spannweite 2,27 – 2,69 V) Restspannung gewechselt. Die TEED betrug $154,06 \pm 112,53$ μ J (Spannweite 31,42 – 620,36 μ J), wobei die TEED der Kinetra® ($157,37 \pm 107,28$ μ J, Spannweite 35,86 – 392,18 μ J) höher als die der Activa® PC IPGs ($152,36 \pm 116,85$ μ J, Spannweite 31,42 – 620,36 μ J) war. In beiden IPG-Gruppen hatten Dystonie-Patienten eine höhere TEED ($249,91 \pm 144,70$ μ J für Kinetra®, $172,13 \pm 147,74$ μ J für Activa® PC) als Patienten mit ET ($160,65 \pm 110,54$ μ J für Kinetra®, $135,73 \pm 60,52$ μ J für Activa® PC) und PD ($109,46 \pm 54,12$ μ J für Kinetra®, $126,35 \pm 61,77$ μ J für Activa® PC).

6.1 Lebensdauer von Kinetra® und Activa® PC IPGs

Die IPG-Lebensdauer betrug insgesamt $50,44 \pm 23,56$ Monate (Spannweite 10,68 – 120,74 Monate). Kinetra® IPGs hatten eine Lebensdauer von $70,35 \pm 24,45$ Monaten (Spannweite 31,11 – 120,74 Monate). Die Lebensdauer von Activa® PC IPGs betrug $40,16 \pm 15,22$ Monate (Spannweite 10,68 – 73,66 Monate). In beiden IPG-Gruppen war die IPG-Lebensdauer bei Dystonie-Patienten kürzer ($54,82 \pm 11,40$ Monate für Kinetra®,

38,49 ± 17,22 Monate für Activa® PC) als bei Patienten mit ET (64,29 ± 29,57 Monate für Kinetra®, 40,70 ± 10,91 Monate für Activa® PC) und PD (81,15 ± 23,63 Monate für Kinetra®, 42,60 ± 13,62 Monate für Activa® PC).

Der Unterschied der Lebensdauer von Kinetra® und Activa® PC IPGs war statistisch signifikant ($U = 80,000$, $p < 0,001$) (Abbildung 1).

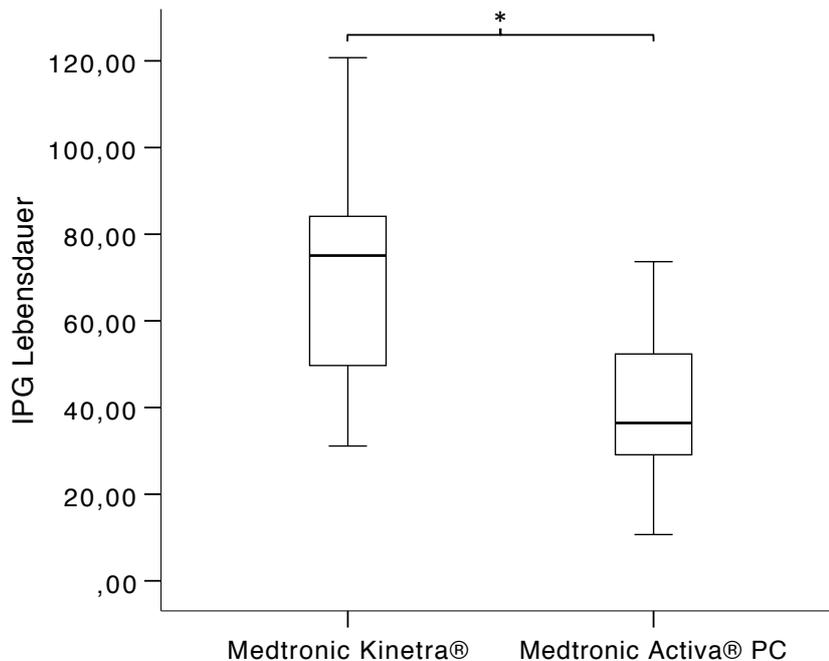


Abbildung 1. Lebensdauer von Kinetra® und Activa® PC IPGs. Die Lebensdauer der Kinetra® IPGs betrug $70,35 \pm 24,45$ Monate, die der Activa® PC IPGs $40,16 \pm 15,22$ Monate ($*U = 80,000$, $p < 0,001$).

6.2 IPG-Lebensdauer und TEED nach Implantation eines Pocket Adapters

Die Lebensdauer von Activa® PC IPGs, die zusammen mit einem Pocket Adapter implantiert waren ($n = 10$), betrug $28,36 \pm 9,82$ Monate (Spannweite 10,68 – 38,70 Monate). Activa® PC IPGs ohne implantierten Pocket Adapter ($n = 21$) hatten eine Lebensdauer von $45,78 \pm 14,19$ Monaten (Spannweite 26,51 – 73,66 Monate). Der Unterschied war statistisch signifikant ($U = 40,500$, $p = 0,006$).

Weiterhin war die TEED bei Activa® PC IPGs ohne Pocket Adapter mit $115,36 \pm 62,10$ μJ (Spannweite 31,42 – 242,53 μJ) niedriger als bei Activa® PC IPGs mit Pocket Adapter ($230,05 \pm 164,45$ μJ , Spannweite 109,00 – 620,36 μJ). Dieser Unterschied war ebenfalls statistisch signifikant ($U = 51,000$, $p = 0,022$) (Abbildung 2).

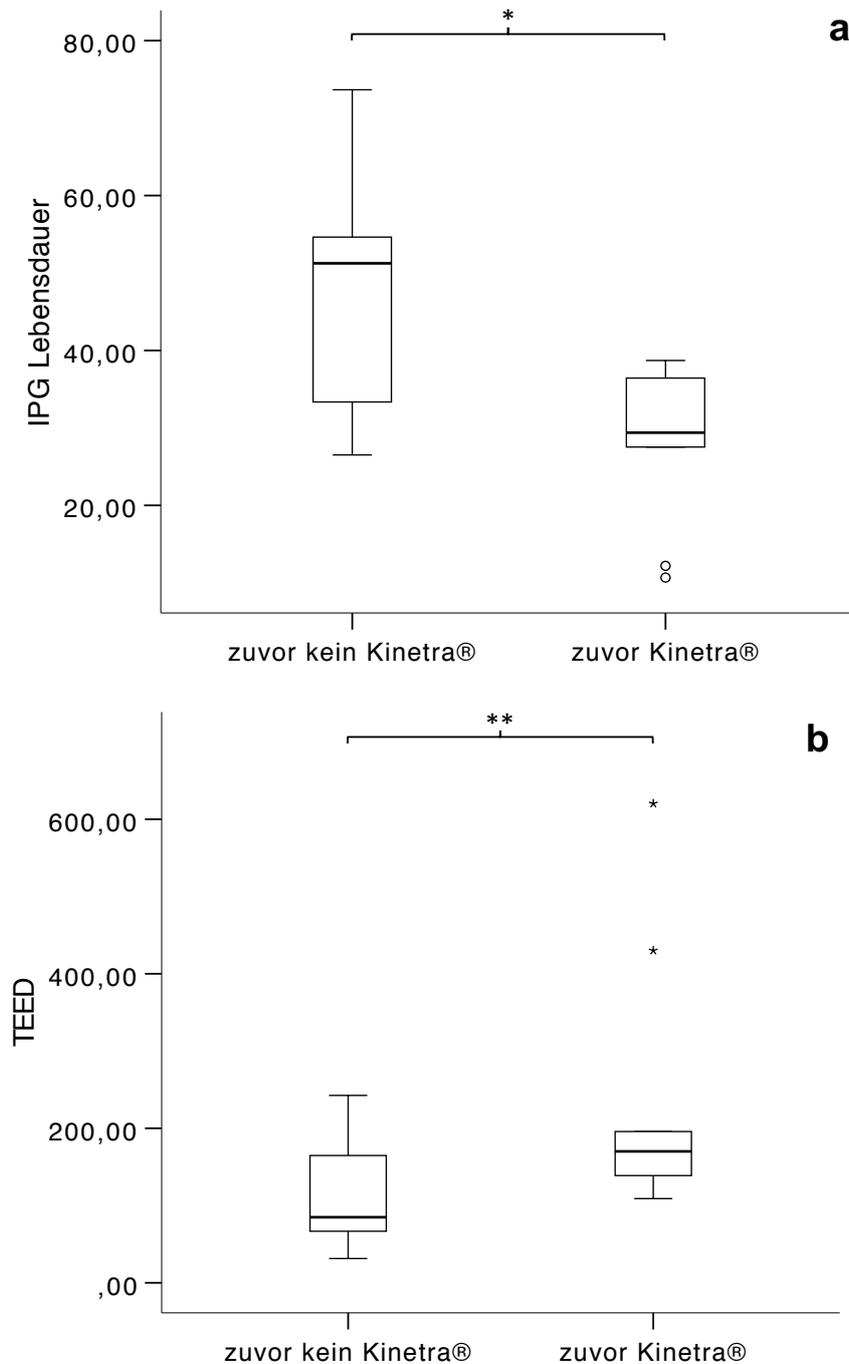


Abbildung 2. Einfluss des Pocket Adapters auf die IPG Lebensdauer und die TEED. **a** stellt Box-Whisker-Plots der IPG Lebensdauer und **b** der TEED dar, jeweils Activa® PC IPGs ohne und mit Pocket Adapter vergleichend. Die IPG Lebensdauer betrug $45,78 \pm 14,19$ Monate für IPGs ohne im Vergleich zu $28,36 \pm 9,82$ Monaten mit Pocket Adapter (* $U = 40,500$, $p = 0,006$). Weiterhin war die TEED signifikant geringer für IPGs ohne im Vergleich zu IPGs mit Pocket Adapter ($115,36 \pm 62,10 \mu\text{J}$ vs. $230,05 \pm 164,45 \mu\text{J}$; ** $U = 51,000$, $p = 0,022$) [1].

© International Neuromodulation Society und Wiley Periodicals, Inc. Beschriftungen und Beschreibung von dem Erstautor, Herrn Marcel Niemann, ins Deutsche übersetzt. Mit freundlicher Genehmigung vom Herausgeber.

6.3 Einflussfaktoren auf die IPG-Lebensdauer

Die Höhe der TEED war invers mit der IPG-Lebensdauer korreliert ($r = -0,529, p < 0,001$). Außerdem war die Anzahl bisheriger IPG-Wechsel mit der IPG-Lebensdauer invers korreliert ($r = -0,588, p < 0,001$).

Die TEED und die Anzahl bisheriger IPG-Wechsel waren wiederum miteinander korreliert ($r = 0,501, p < 0,001$) (Abbildung 3).

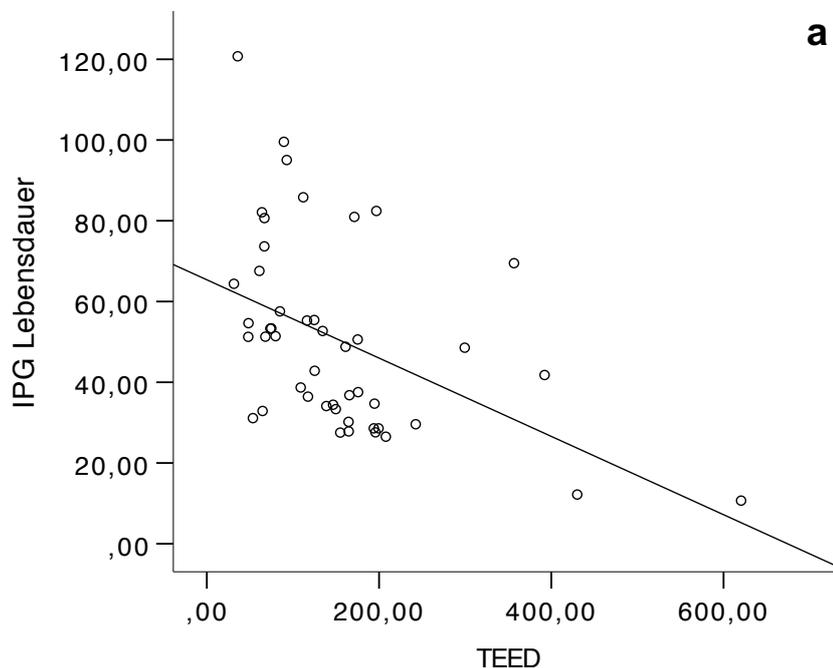


Abbildung 3. Spearman's Rangkorrelation der IPG Lebensdauer, TEED und Anzahl bisheriger IPG Wechsel [1]. *Fortsetzung der Abbildung auf der folgenden Seite.*

© International Neuromodulation Society und Wiley Periodicals, Inc. Beschriftungen und Beschreibung von dem Erstautor, Herrn Marcel Niemann, ins Deutsche übersetzt. Mit freundlicher Genehmigung vom Herausgeber.

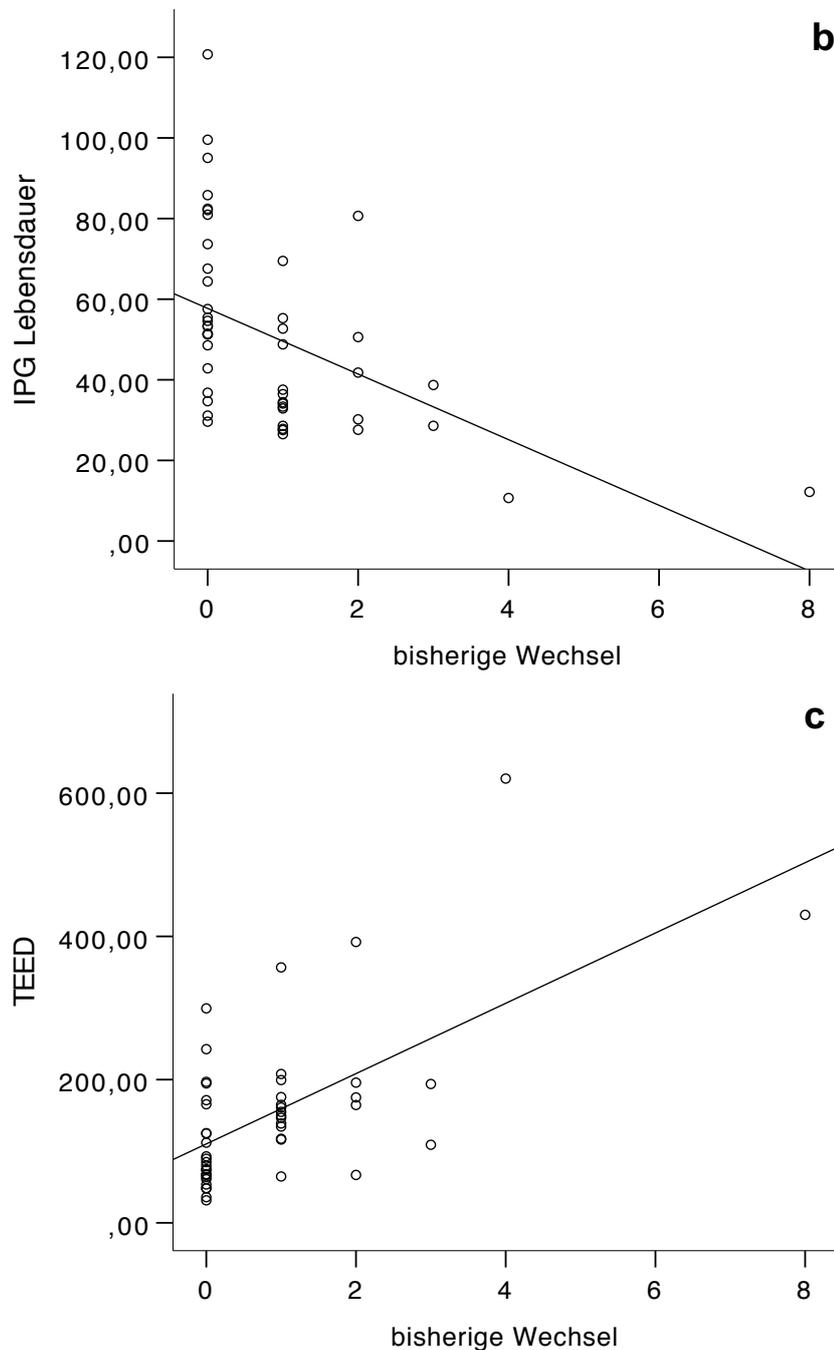


Abbildung 3. Spearman's Rangkorrelation der IPG Lebensdauer, TEED und Anzahl bisheriger IPG Wechsel. **a** IPG Lebensdauer und TEED, $r = -0,529$, $p < 0,001$. **b** IPG Lebensdauer und Anzahl bisheriger IPG Wechsel, $r = -0,588$, $p < 0,001$. **c** TEED und Anzahl bisheriger Wechsel, $r = 0,501$, $p < 0,001$ [1].

© International Neuromodulation Society und Wiley Periodicals, Inc. Beschriftungen und Beschreibung von dem Erstautor, Herrn Marcel Niemann, ins Deutsche übersetzt. Mit freundlicher Genehmigung vom Herausgeber.

7. Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Forschungsarbeit wurde eine Kohorte von 47 Patienten mit bilateraler DBS untersucht, deren IPGs elektiv ausgetauscht wurden. Es konnte gezeigt werden, dass die Lebensdauer der nicht mehr erhältlichen Kinetra® signifikant länger als die der Activa® PC IPGs war. Die Lebensdauer von Activa® PC IPGs war zudem signifikant kürzer, wenn die Patienten zu einem früheren Zeitpunkt einen Kinetra® implantiert hatten. Außerdem war die IPG-Lebensdauer invers mit der TEED und der Anzahl bisheriger IPG-Wechsel korreliert. Die TEED und die Anzahl bisheriger IPG-Wechsel waren wiederum miteinander korreliert.

Die kürzere Laufzeit von Activa® PC im Vergleich zu Kinetra® IPGs hat eine hohe klinische Relevanz, da der Activa® PC spätestens seit 2011 das einzige verfügbare nicht wiederaufladbare Zweikanal-Modell zur bilateralen DBS von Medtronic ist. Aktuell bedarf es zunächst methodisch hochwertiger, prospektiver Studien, um die klinische Lebensdauer von Activa® PC IPGs fundiert abschätzen zu können. Zwar wurde es nicht ausgewertet, jedoch war die zu erwartende Lebensdauer der IPGs ein relevantes Thema während der präoperativen Aufklärungsgespräche der in die vorliegende Studie eingeschlossenen Patienten. Somit sollten schon jetzt Patienten, die einen Modellwechsel von Kinetra® auf Activa® PC erhalten, darüber aufgeklärt werden, dass infolge der zusätzlichen Hardware möglicherweise eine Reduktion der Lebensdauer im Vergleich zum vorherigen IPG zu erwarten ist.

Aus diesem Grund muss ebenso der Einfluss des Pocket Adapters prospektiv sowohl auf die Lebensdauer der IPGs als auch auf die Effektivität der DBS untersucht werden. Sollte hierbei eine signifikant kürzere IPG-Lebensdauer infolge der Implantation zusätzlicher Hardware gezeigt werden können, müsste der primäre Austausch der Verlängerungen im Rahmen des IPG-Wechsels anstelle der Implantation eines Pocket Adapters diskutiert werden. Medtronic bietet eine mit der Activa®-Modellreihe ohne Adapter kompatible Verlängerung (Modell 37086, Stretch-Coil Verlängerung) an. Ein entsprechend umfangreicherer chirurgischer Eingriff müsste einschließlich des damit einhergehenden Komplikationsspektrums ähnlich einer Primärimplantation [14,15,24,34] den mit der Implantation zusätzlicher Hardware assoziierten Folgen gegenübergestellt werden.

Weiterhin bietet die bisher lediglich retrospektiv untersuchte Korrelation der TEED und der IPG-Lebensdauer das Potential, die zu erwartende Lebensdauer von

Pulsgeneratoren in Abhängigkeit von den Einstellungen abschätzen zu können. Hierzu muss jener Zusammenhang jedoch prospektiv untersucht werden, wobei ein grundlegendes Problem darin besteht, dass die Einstellungen der DBS nicht bei jedem Patienten über die gesamte IPG-Lebensdauer konstant bleiben. Somit wäre die Abschätzung der verbleibenden Lebensdauer der Pulsgeneratoren lediglich als Momentaufnahme unter der Annahme konstant bleibender Einstellungen möglich.

Zunehmend rückt die Verwendung von wiederaufladbaren IPGs in den Vordergrund der Forschung. Grundsätzlich bieten diese IPGs den Vorteil, dass die Patienten sie selbstständig aufladen können und IPG-Wechsel hierdurch laut Herstellerangaben im Vergleich zu nicht wiederaufladbaren Modellen erst deutlich später notwendig werden [10]. Gillies et al. analysierten eine Kohorte von 13 Dystonie-Patienten, von denen vier Patienten die bilaterale DBS des GPi durch einen Brio™ von Abbott Laboratories und neun Patienten durch einen Activa® RC IPG erhielten. Die Autoren verglichen die motorischen Beschwerden der Patienten anhand der BFMDRS vor der Implantation eines IPGs, 24 Monate nach der Implantation eines nicht wiederaufladbaren IPGs und frühestens drei Monate nach der Implantation eines wiederaufladbaren IPGs. Vor der Erstimplantation betrug die BFMDRS $62,9 \pm 5,4$ (Mittelwert \pm SEM), nach 24 Monaten $37,9 \pm 5,2$ (Mittelwert \pm SEM) und nach der Implantation eines wiederaufladbaren IPGs $31,0 \pm 4,9$ (Mittelwert \pm SEM). In beiden postoperativen Messungen waren die Ergebnisse der BFMDRS signifikant niedriger als vor der Implantation des DBS-Systems, jedoch unterschieden sie sich postoperativ nicht signifikant zwischen den nicht wiederaufladbaren und den wiederaufladbaren IPGs [38]. Ähnliche Ergebnisse zur Wirksamkeit von wiederaufladbaren IPGs erbrachte wie bereits beschrieben die VANTAGE-Studie für das Vercise™-System [15].

Perez et al. analysierten eine 63 Dystonie-Patienten mit DBS des GPi durch Kinetra®, Solettra® oder Itrel® II (Modell 7424, nicht wiederaufladbarer Einkanal-IPG, Medtronic) IPGs einschließende Kohorte. Hierbei untersuchten die Autoren auf der Grundlage einer angenommenen Lebensdauer der Activa® RC IPGs von neun Jahren die potentielle Kostenersparnis von wiederaufladbaren IPGs gegenüber nicht wiederaufladbaren IPGs. Die Autoren nutzten die Preise des Herstellers von Activa® PC für Kinetra® sowie von Activa® SC (Modell 37602/37603, nicht wiederaufladbarer Einkanal-IPG, Medtronic) für Solettra® und Itrel® II IPGs. Hierdurch errechneten sie eine Kostenreduktion von 50.119€ auf 33.307€ entsprechend einer

Kostensparnis von 34 % pro Patient über neun Jahre, wenn wiederaufladbare anstelle von nicht wiederaufladbaren IPGs implantiert würden [16]. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Rizzi et al. bei der Analyse von 139 Patienten mit nicht wiederaufladbaren IPGs von Medtronic. Unter der Annahme einer verbleibenden Lebenserwartung der Patienten von 47 Jahren errechneten sie eine Kostensparnis von 905 € pro Patient und pro Jahr bei der Wahl von wiederaufladbaren gegenüber nicht wiederaufladbaren IPGs [39]. Eine prospektive, multizentrische, nicht randomisierte kontrollierte Studie von Timmermann et al. untersuchte weiterhin die Zufriedenheit von acht PD-, zwei ET-, zehn Dystonie- und einem Patienten mit Zwangsstörung drei Monate nach der Implantation von Activa® RC IPGs. Die generelle Patientenzufriedenheit betrug $83,3 \pm 18,3$ auf einer Skala von null bis 100 möglichen Punkten, jedoch waren die 14 primärimplantierten Patienten zufriedener als die sieben Patienten, die einen Activa® RC aufgrund der Erschöpfung eines Kinetra® IPGs erhalten hatten. Primärimplantierte Patienten hatten $86,5 \pm 14,6$ und Patienten nach o. g. IPG-Wechsel $75,0 \pm 25,3$ Punkte. Außerdem war die Patientenzufriedenheit invers mit dem Alter korreliert [40].

Eine mögliche Erklärung für die mit zunehmendem Alter geringere Patientenzufriedenheit könnte der notwendige Ladeprozess der IPGs sein. Medtronic weist auf die Notwendigkeit des regelmäßigen Aufladens hin, um die Tiefenentladung der IPGs zu vermeiden. Dreimaliges Tiefenentladen führe endgültig dazu, dass betroffene IPGs auch vor Ablauf der angegebenen Lebensdauer ausgetauscht werden müssen [10]. Es ist prospektiv zu überprüfen, ob der Zusammenhang des Patientenalters und der Therapiezufriedenheit allein auf diese Ladevorgänge zurückzuführen ist. Dies wäre möglicherweise ein limitierender Faktor bei dem für die Implantation von wiederaufladbaren IPGs in Frage kommenden Patientenkollektiv.

Weiterhin ist in zukünftigen Studien zu untersuchen, ob die Verwendung von wiederaufladbaren IPGs als primäre Pulsgeneratoren in allen Patientensubgruppen gleichermaßen erfolgversprechend möglich ist. Hierbei ist beispielsweise zu evaluieren, ob und inwiefern bei residual bestehenden motorischen Beschwerden trotz DBS [11,12] die Verwendung des zum Aufladen des IPGs notwendigen Zubehörs [10] sicher möglich ist. Auch sollten künftige Studien untersuchen, ob die regelmäßige Durchführung der bei wiederaufladbaren IPGs notwendigen Ladevorgänge [10] bei bestehenden psychiatrischen Komorbiditäten gesichert ist. Sofern nicht abschließend geklärt ist, für

welche Patientenkohorten wiederaufladbare IPGs sicher verwendbar sind, wird die klinische Relevanz von nicht wiederaufladbaren IPGs und deren Einstellungsoptimierung hoch bleiben. Nur so können sowohl ein bestmögliches klinisches Ergebnis als auch eine möglichst lange Lebensdauer erzielt und dabei die aus einer eingeschränkten Lebensdauer resultierenden Komplikationen reduziert werden.

Zusammenfassend ermöglicht die DBS eine effektive Therapie von Bewegungsstörungen, wobei sie durch die Lebensdauer der verwendeten IPGs zeitlich limitiert ist. Während die DBS-Einstellungen einen Einfluss auf die IPG-Lebensdauer haben, scheint ebenso die Verwendung von zusätzlicher Hardware die Lebensdauer der Pulsgeneratoren zu reduzieren. Neben einer Optimierung der Einstellungen zum Erreichen einer möglichst langen IPG-Lebensdauer bei gleichzeitig möglichst suffizienter Symptomreduktion kann sich langfristig die Verwendung von wiederaufladbaren IPGs anbieten. Die Langzeitergebnisse zur klinischen Wirksamkeit und tatsächlichen Lebensdauer von wiederaufladbaren IPGs stehen aktuell noch aus.

8. Literaturverzeichnis

1. Niemann M, Schneider G-H, Kühn A, Vajkoczy P, Faust K. Longevity of Implantable Pulse Generators in Bilateral Deep Brain Stimulation for Movement Disorders. *Neuromodulation*. August 2018;21(6):597–603.
2. Machado A, Rezai AR, Kopell BH, Gross RE, Sharan AD, Benabid A-L. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: surgical technique and perioperative management. *Mov Disord*. Juni 2006;21 Suppl 14:S247-258.
3. Zappia M, Albanese A, Bruno E, Colosimo C, Filippini G, Martinelli P, Nicoletti A, Quattrocchi G, Abbruzzese G, Berardelli A, Allegra R, Aniello MS, Elia AE, Martino D, Murgia D, Picillo M, Squintani G. Treatment of essential tremor: a systematic review of evidence and recommendations from the Italian Movement Disorders Association. *J Neurol*. März 2013;260(3):714–40.
4. Moro E, LeReun C, Krauss JK, Albanese A, Lin J-P, Walleser Autiero S, Brionne TC, Vidailhet M. Efficacy of pallidal stimulation in isolated dystonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. April 2017;24(4):552–60.
5. Cao C, Pan Y, Li D, Zhan S, Zhang J, Sun B. Subthalamus deep brain stimulation for primary dystonia patients: a long-term follow-up study. *Mov Disord*. November 2013;28(13):1877–82.
6. Xie C-L, Shao B, Chen J, Zhou Y, Lin S-Y, Wang W-W. Effects of neurostimulation for advanced Parkinson's disease patients on motor symptoms: A multiple-treatments meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep*. 4. Mai 2016;6:25285.
7. Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, Perret JE, de Rougemont J. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet*. 16. Februar 1991;337(8738):403–6.
8. Medtronic, Inc. Kinetra® 7428 Dual-program neurostimulator for deep brain stimulation, Implant manual [Internet]. 2010 [abgerufen am 4. Februar 2018 um 15:53 Uhr (MEZ)]. Verfügbar unter: http://manuals.medtronic.com/content/dam/emanuals/neuro/WCM_PROD064643.pdf
9. Medtronic, Inc. Activa® PC 37601 Multi-program neurostimulator, Implant manual [Internet]. 2016 [abgerufen am 4. Februar 2018 um 15:58 Uhr (MEZ)]. Verfügbar

unter:

http://manuals.medtronic.com/content/dam/emanuals/neuro/CONTRIB_250128.pdf

10. Medtronic, Inc. Activa® RC 37612 Multi-program rechargeable neurostimulator, Implant manual [Internet]. 2017 [abgerufen am 4. Februar 2018 um 15:59 Uhr (MEZ)]. Verfügbar unter:
http://manuals.medtronic.com/content/dam/emanuals/neuro/CONTRIB_259009.pdf
11. Ramirez-Zamora A, Kahn M, Campbell J, DeLaCruz P, Pilitsis JG. Interleaved programming of subthalamic deep brain stimulation to avoid adverse effects and preserve motor benefit in Parkinson's disease. *J Neurol*. März 2015;262(3):578–84.
12. Zhang S, Zhou P, Jiang S, Wang W, Li P. Interleaving subthalamic nucleus deep brain stimulation to avoid side effects while achieving satisfactory motor benefits in Parkinson disease: A report of 12 cases. *Medicine (Baltimore)*. Dezember 2016;95(49):e5575.
13. Lettieri C, Rinaldo S, Devigili G, Pisa F, Mucchiut M, Belgrado E, Mondani M, D'Auria S, Ius T, Skrap M, Eleopra R. Clinical outcome of deep brain stimulation for dystonia: constant-current or constant-voltage stimulation? A non-randomized study. *Eur J Neurol*. Juni 2015;22(6):919–26.
14. Okun MS, Gallo BV, Mandybur G, Jagid J, Foote KD, Revilla FJ, Alterman R, Jankovic J, Simpson R, Junn F, Verhagen L, Arle JE, Ford B, Goodman RR, Stewart RM, Horn S, Baltuch GH, Kopell BH, Marshall F, Peichel D, Pahwa R, Lyons KE, Tröster AI, Vitek JL, Tagliati M, SJM DBS Study Group. Subthalamic deep brain stimulation with a constant-current device in Parkinson's disease: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. Februar 2012;11(2):140–9.
15. Timmermann L, Jain R, Chen L, Maarouf M, Barbe MT, Allert N, Brücke T, Kaiser I, Beirer S, Sejio F, Suarez E, Lozano B, Haegelen C, Vérin M, Porta M, Servello D, Gill S, Whone A, Van Dyck N, Alesch F. Multiple-source current steering in subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease (the VANTAGE study): a non-randomised, prospective, multicentre, open-label study. *Lancet Neurol*. Juli 2015;14(7):693–701.
16. Perez J, Gonzalez V, Cif L, Cyprien F, Chan-Seng E, Coubes P. Rechargeable or Nonrechargeable Deep Brain Stimulation in Dystonia: A Cost Analysis. *Neuromodulation*. April 2017;20(3):243–7.

17. Stewart CDM, Eljamel S. Prediction of implantable pulse generator longevity in deep brain stimulation: limitations and possible solutions in clinical practice. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2011;89(5):299–304.
18. Lumsden DE, Kaminska M, Tustin K, Gimeno H, Baker L, Ashkan K, Selway R, Lin J-P. Battery life following pallidal deep brain stimulation (DBS) in children and young people with severe primary and secondary dystonia. *Childs Nerv Syst.* Juli 2012;28(7):1091–7.
19. Halpern CH, McGill KR, Baltuch GH, Jaggi JL. Longevity analysis of currently available deep brain stimulation devices. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2011;89(1):1–5.
20. Allert N, Mehnert C, Lehrke R, Maarouf M, Sturm V. Is a patient controller for Parkinson's disease patients with subthalamic nucleus deep brain stimulation reasonable? *Stereotact Funct Neurosurg.* 2011;89(5):305–10.
21. van Riesen C, Tsironis G, Gruber D, Klostermann F, Krause P, Schneider GH, Kupsch A. Disease-specific longevity of impulse generators in deep brain stimulation and review of the literature. *J Neural Transm (Vienna).* Juni 2016;123(6):621–30.
22. Helmers A-K, Lübbling I, Deuschl G, Witt K, Synowitz M, Mehdorn HM, Falk D. Comparison of the Battery Life of Nonrechargeable Generators for Deep Brain Stimulation. *Neuromodulation.* August 2018;21(6):593–6.
23. Blahak C, Capelle H-H, Baezner H, Kiefe TM, Hennerici MG, Krauss JK. Battery lifetime in pallidal deep brain stimulation for dystonia. *Eur J Neurol.* Juni 2011;18(6):872–5.
24. Pepper J, Zrinzo L, Mirza B, Foltynie T, Limousin P, Hariz M. The risk of hardware infection in deep brain stimulation surgery is greater at impulse generator replacement than at the primary procedure. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2013;91(1):56–65.
25. Thrane JF, Sunde NA, Bergholt B, Rosendal F. Increasing infection rate in multiple implanted pulse generator changes in movement disorder patients treated with deep brain stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2014;92(6):360–4.
26. Frizon LA, Hogue O, Wathen C, Yamamoto E, Sabharwal NC, Jones J, Volovetz J, Maldonado-Naranjo AL, Lobel DA, Machado AG, Nagel SJ. Subsequent Pulse Generator Replacement Surgery Does Not Increase the Infection Rate in Patients

- With Deep Brain Stimulator Systems: A Review of 1537 Unique Implants at a Single Center. *Neuromodulation*. Juli 2017;20(5):444–9.
27. Fytagoridis A, Heard T, Samuelsson J, Zsigmond P, Jiltsova E, Skyrman S, Skoglund T, Coyne T, Silburn P, Blomstedt P. Surgical Replacement of Implantable Pulse Generators in Deep Brain Stimulation: Adverse Events and Risk Factors in a Multicenter Cohort. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2016;94(4):235–9.
 28. Yianni J, Nandi D, Ch M, Hyam J, Elliott V, Bain P, Gregory R, Aziz T. Failure of chronic pallidal stimulation in dystonic patients is a medical emergency. *Neuromodulation*. Januar 2004;7(1):9–12.
 29. Chou KL, Siderowf AD, Jaggi JL, Liang GS, Baltuch GH. Unilateral battery depletion in Parkinson's disease patients treated with bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation may require urgent surgical replacement. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2004;82(4):153–5.
 30. Fakhar K, Hastings E, Butson CR, Foote KD, Zeilman P, Okun MS. Management of deep brain stimulator battery failure: battery estimators, charge density, and importance of clinical symptoms. *PLoS ONE*. 2013;8(3):e58665.
 31. Rawal PV, Almeida L, Smelser LB, Huang H, Guthrie BL, Walker HC. Shorter pulse generator longevity and more frequent stimulator adjustments with pallidal DBS for dystonia versus other movement disorders. *Brain Stimul*. Mai-Juni 2014;7(3):345–9.
 32. Moro E, Esselink RJA, Xie J, Hommel M, Benabid AL, Pollak P. The impact on Parkinson's disease of electrical parameter settings in STN stimulation. *Neurology*. 10. September 2002;59(5):706–13.
 33. Koss AM, Alterman RL, Tagliati M, Shils JL. Calculating total electrical energy delivered by deep brain stimulation systems. *Ann Neurol*. Juli 2005;58(1):168; author reply 168-169.
 34. Isaias IU, Alterman RL, Tagliati M. Deep brain stimulation for primary generalized dystonia: long-term outcomes. *Arch Neurol*. April 2009;66(4):465–70.
 35. Anheim M, Fraix V, Chabardès S, Krack P, Benabid A-L, Pollak P. Lifetime of Itrel II pulse generators for subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord*. Dezember 2007;22(16):2436–9.

36. Bin-Mahfoodh M, Hamani C, Sime E, Lozano AM. Longevity of batteries in internal pulse generators used for deep brain stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2003;80(1–4):56–60.
37. Chelvarajah R, Lumsden D, Kaminska M, Samuel M, Hulse N, Selway RP, Lin J-P, Ashkan K. Shielded battery syndrome: a new hardware complication of deep brain stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2012;90(2):113–7.
38. Gillies MJ, Joint C, Forrow B, Fletcher C, Green AL, Aziz TZ. Rechargeable vs. nonrechargeable internal pulse generators in the management of dystonia. *Neuromodulation.* Juni 2013;16(3):226–9; discussion 229.
39. Rizzi M, Messina G, Penner F, D’Ammando A, Muratorio F, Franzini A. Internal Pulse Generators in Deep Brain Stimulation: Rechargeable or Not? *World Neurosurg.* Oktober 2015;84(4):1020–9.
40. Timmermann L, Schüpbach M, Hertel F, Wolf E, Eleopra R, Franzini A, Servello D, Skogseid I-M, Rumia J, Aliaga AS, Barbe MT, Pauls KAM, Lin J-P, Moro E, Lloyd A, Maarouf M. A new rechargeable device for deep brain stimulation: a prospective patient satisfaction survey. *Eur Neurol.* 2013;69(4):193–9.

9. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Marcel Niemann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Vergleichende Untersuchung der klinischen Lebensdauer von aktuell zur bilateralen tiefen Hirnstimulation genutzten implantierbaren Pulsgeneratoren - A comparative study examining the battery life of implantable pulse generators currently used for bilateral deep brain stimulation“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Ort, Datum

Marcel Niemann

10. Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Herr Marcel Niemann hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Niemann M, Schneider G-H, Kühn A, Vajkoczy P, Faust K. Longevity of Implantable Pulse Generators in Bilateral Deep Brain Stimulation for Movement Disorders. *Neuromodulation*. August 2018;21(6):597–603. DOI: 10.1111/ner.12743

Herr Marcel Niemann war in Zusammenarbeit mit den Dres. med. Schneider und Faust maßgeblich an der Planung des Studiendesigns beteiligt. Die Professoren Dres. med. Kühn und Vajkoczy haben Herrn Niemann bei der Rekrutierung der Studienkohorte unterstützt. Herr Niemann hat eigenständig die gesamte Datenerhebung durchgeführt und einen SPSS-Datensatz generiert. Die Auswertung der Daten fand eigenständig durch Herrn Niemann statt, ebenso hat er alle Grafiken und Tabellen für die Publikation erstellt. In gemeinsamen Gesprächen mit Frau Dr. med. Faust wurden die Daten gemeinschaftlich interpretiert und Herrn Dr. med. Schneider und Herrn Prof. Dr. med. Vajkoczy im Rahmen des klinikinternen Labmeetings in regelmäßigen Abständen vorgestellt. Herr Marcel Niemann hat das initiale Manuskript eigenständig erstellt und gemeinschaftlich mit Frau Dr. med. Faust die Fragen der Reviewer beantwortet sowie das Manuskript entsprechend ergänzt.

Alle Autoren hatten vor dem endgültigen Einreichen des Manuskripts gleichberechtigt die Möglichkeit, Änderungsvorschläge anzumerken.

Ort, Datum

Prof. Dr. med. Peter Vajkoczy

Dr. med. Katharina Faust

Klinikstempel

Marcel Niemann

11. Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"CLINICAL NEUROLOGY"** Selected Category
 Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 197 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	LANCET NEUROLOGY	28,671	27.138	0.069040
2	Nature Reviews Neurology	8,095	19.819	0.028090
3	ACTA NEUROPATHOLOGICA	18,783	15.872	0.041490
4	Alzheimers & Dementia	10,423	12.740	0.030040
5	JAMA Neurology	6,885	11.460	0.035270
6	BRAIN	52,061	10.840	0.075170
7	SLEEP MEDICINE REVIEWS	6,080	10.602	0.010720
8	ANNALS OF NEUROLOGY	37,251	10.244	0.053390
9	NEURO-ONCOLOGY	10,930	9.384	0.030350
10	Epilepsy Currents	790	9.333	0.001600
11	MOVEMENT DISORDERS	26,511	8.324	0.037980
12	Translational Stroke Research	2,202	8.266	0.005260
13	NEUROLOGY	88,493	7.609	0.115530
14	NEUROSCIENTIST	4,738	7.461	0.008730
15	JOURNAL OF NEUROLOGY NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY	29,695	7.144	0.032980
16	STROKE	65,854	6.239	0.088520
17	BRAIN PATHOLOGY	4,952	6.187	0.007750
18	Brain Stimulation	4,263	6.120	0.014510
19	NEUROPATHOLOGY AND APPLIED NEUROBIOLOGY	3,654	6.059	0.006350
20	Neurotherapeutics	3,973	5.719	0.008980
21	PAIN	36,132	5.559	0.038000
22	Multiple Sclerosis Journal	10,675	5.280	0.021890
23	SLEEP	20,547	5.135	0.025870
24	EPILEPSIA	26,301	5.067	0.032490
25	Alzheimers Research & Therapy	2,192	5.015	0.008470
26	JOURNAL OF NEUROTRAUMA	14,508	5.002	0.021130
27	JOURNAL OF PAIN	9,264	4.859	0.016890
28	Journal of Stroke	694	4.750	0.002880
28	Therapeutic Advances in Neurological Disorders	1,004	4.750	0.002800
30	JOURNAL OF PSYCHOPHARMACOLOGY	5,808	4.738	0.010900
31	PARKINSONISM & RELATED DISORDERS	8,967	4.721	0.019910
32	NEUROREHABILITATION AND NEURAL REPAIR	5,032	4.711	0.009850
33	Annals of Clinical and Translational Neurology	1,377	4.649	0.006450
34	EUROPEAN JOURNAL OF NEUROLOGY	10,206	4.621	0.019350
35	BIPOLAR DISORDERS	5,070	4.490	0.007870

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
36	NEUROSURGERY	28,592	4.475	0.025930
37	JOURNAL OF NEUROSURGERY	34,561	4.318	0.030750
38	CNS DRUGS	4,364	4.206	0.007540
39	PROGRESS IN NEURO- PSYCHOPHARMACOLOGY & BIOLOGICAL PSYCHIATRY	9,823	4.185	0.013170
40	EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	6,920	4.129	0.015110
41	CURRENT OPINION IN NEUROLOGY	5,344	4.010	0.010200
42	INTERNATIONAL JOURNAL OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY	6,259	3.981	0.014550
43	CEPHALALGIA	8,721	3.882	0.013940
44	International Journal of Stroke	3,825	3.859	0.014880
45	NEUROGASTROENTEROLOGY AND MOTILITY	7,401	3.842	0.014960
46	JOURNAL OF AFFECTIVE DISORDERS	26,957	3.786	0.053380
47	JOURNAL OF NEUROLOGY	14,359	3.783	0.025160
48	NEUROEPIDEMIOLOGY	3,261	3.697	0.005640
49	Expert Review of Neurotherapeutics	3,888	3.692	0.006910
50	AMERICAN JOURNAL OF NEURORADIOLOGY	22,667	3.653	0.029840
51	Journal of Neurologic Physical Therapy	964	3.633	0.001530
52	EUROPEAN ARCHIVES OF PSYCHIATRY AND CLINICAL NEUROSCIENCE	3,837	3.617	0.005400
53	CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY	18,399	3.614	0.023070
54	Frontiers in Neurology	4,272	3.508	0.015580
55	CNS SPECTRUMS	2,200	3.504	0.003180
56	Journal of Neurodevelopmental Disorders	1,106	3.500	0.003410
57	JOURNAL OF NEUROPATHOLOGY AND EXPERIMENTAL NEUROLOGY	9,252	3.490	0.008680
58	Current Neurology and Neuroscience Reports	2,770	3.478	0.007410
59	Journal of Neurogastroenterology and Motility	1,207	3.438	0.002930
60	JOURNAL OF SLEEP RESEARCH	5,092	3.433	0.007460
61	JOURNAL OF HEAD TRAUMA REHABILITATION	4,282	3.406	0.005540
62	JOURNAL OF HEADACHE AND PAIN	2,624	3.403	0.005510
63	Journal of Clinical Sleep Medicine	5,329	3.396	0.011800
64	SLEEP MEDICINE	9,130	3.395	0.016270
65	Current Alzheimer Research	3,740	3.289	0.007910
65	DEVELOPMENTAL MEDICINE AND CHILD NEUROLOGY	11,671	3.289	0.013680
67	JOURNAL OF PAIN AND SYMPTOM MANAGEMENT	9,734	3.249	0.013980

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
68	JOURNAL OF NEUROSURGICAL ANESTHESIOLOGY	1,607	3.238	0.002370
69	CLINICAL JOURNAL OF PAIN	6,585	3.209	0.010350
70	Multiple Sclerosis and Related Disorders	1,238	3.199	0.004440
70	PSYCHIATRY AND CLINICAL NEUROSCIENCES	3,259	3.199	0.003780
72	Neurocritical Care	4,237	3.163	0.008630
73	ACTA NEUROLOGICA SCANDINAVICA	6,943	3.126	0.007770
74	Spine Journal	8,564	3.119	0.019380
75	HEADACHE	6,864	3.091	0.009690
76	NEUROGENETICS	1,199	3.090	0.002770
77	NEUROLOGIC CLINICS	2,130	3.072	0.003120
78	JOURNAL OF NEURO-ONCOLOGY	10,858	3.060	0.017330
79	EUROPEAN JOURNAL OF PAIN	6,537	2.991	0.010320
80	Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration	3,312	2.982	0.006140
81	CEREBROVASCULAR DISEASES	5,911	2.931	0.009520
82	DEMENTIA AND GERIATRIC COGNITIVE DISORDERS	4,507	2.886	0.004780
83	Behavioral Sleep Medicine	1,007	2.871	0.002420
84	Journal of Clinical Neurology	1,145	2.851	0.003080
85	SEIZURE-EUROPEAN JOURNAL OF EPILEPSY	5,113	2.839	0.008250
86	HUMAN PSYCHOPHARMACOLOGY-CLINICAL AND EXPERIMENTAL	2,238	2.806	0.003070
87	SPINE	46,984	2.792	0.035050
88	Clinical Neuroradiology	630	2.790	0.002090
89	Neurodegenerative Diseases	1,538	2.785	0.003400
90	JOURNAL OF THE INTERNATIONAL NEUROPSYCHOLOGICAL SOCIETY	6,711	2.777	0.007740
69	CLINICAL JOURNAL OF PAIN	6,585	3.209	0.010350
70	Multiple Sclerosis and Related Disorders	1,238	3.199	0.004440
70	PSYCHIATRY AND CLINICAL NEUROSCIENCES	3,259	3.199	0.003780
72	Neurocritical Care	4,237	3.163	0.008630
73	ACTA NEUROLOGICA SCANDINAVICA	6,943	3.126	0.007770
74	Spine Journal	8,564	3.119	0.019380
75	HEADACHE	6,864	3.091	0.009690
76	NEUROGENETICS	1,199	3.090	0.002770
77	NEUROLOGIC CLINICS	2,130	3.072	0.003120
91	JOURNAL OF NEURAL TRANSMISSION	6,623	2.776	0.008870
92	NEUROMODULATION	2,148	2.774	0.004860
93	JOURNAL OF NEUROSURGERY-SPINE	7,059	2.761	0.014050

12. Ausgewählte Publikation

Niemann M, Schneider G-H, Kühn A, Vajkoczy P, Faust K. Longevity of Implantable Pulse Generators in Bilateral Deep Brain Stimulation for Movement Disorders. *Neuromodulation*. August 2018;21(6):597–603.

<https://doi.org/10.1111/ner.12743>

13. Curriculum Vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

14. Publikationsliste

Peer-reviewed Originalarbeiten

1. **Niemann M**, Schneider G-H, Kühn A, Vajkoczy P, Faust K. Longevity of Implantable Pulse Generators in Bilateral Deep Brain Stimulation for Movement Disorders. *Neuromodulation*. August 2018;21(6):597–603. DOI: 10.1111/ner.12743

Kongressbeiträge

1. **Niemann M**, Schneider G-H, Vajkoczy P, Faust K. Does clinical efficiency of bilateral DBS change after IPG replacement? [Vortrag] Jahrestagung der Sektion Stereotaxie und Radiochirurgie der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie e.V., März 2018.

15. Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Peter Vajkoczy für das Überlassen dieses Themas und die Betreuung der Forschungsarbeit bedanken.

Besonders möchte ich mich weiterhin bei Frau Dr. med Katharina Faust für die kontinuierliche und professionelle Betreuung sowie das entgegengebrachte Vertrauen bedanken.

Auch gebührt mein Dank Herrn Dr. med. Gerd-Helge Schneider, der mir bei etwaigen Rückfragen stets mit Ratschlägen zur Seite stand.

Zuletzt bin ich meinen Eltern zu tiefstem Dank verpflichtet, da sie mich stets unterstützt und mir mein Studium und damit erst diese Promotion ermöglicht haben.