

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

DISSERTATION

Krankheitsspezifische Lebensdauer der Impulsgeneratoren bei
der tiefen Hirnstimulation und ein Überblick der Literatur

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Georg Tsironis

aus Köln

Datum der Promotion: 25.06.2017

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Basalganglien	1
1.2	Bewegungsstörungen	5
1.2.1	Morbus Parkinson	5
1.2.2	Dystonie	13
1.2.3	Essentieller Tremor	16
1.3	Tiefe Hirnstimulation	17
1.3.1	Geschichte der DBS	17
1.3.2	Bestandteile der DBS.....	19
1.3.3	Prinzipien und Wirkweise	22
1.3.4	Anwendung und Management	24
1.3.5	Komplikationen	26
1.4	Ausblick.....	28
2	Fragestellung	30
3	Material und Methodik	32
4	Ergebnisse	35
4.1	Demographische Daten	35
4.2	Verteilung der Stimulationsmodi	38
4.2.1	Verteilung der Stimulationsmodi im gesamten Kollektiv.....	38
4.2.2	Verteilung der Stimulationsmodi bei den Subtypen des PD.....	39
4.2.3	Verteilung der Stimulationsmodi bei den Subtypen der Dystonie.....	39
4.3	Lebensdauer der Impulsgeneratoren	40
4.3.1	Krankheitsspezifische Lebensdauer der Impulsgeneratoren.....	40
4.3.2	Krankheitsspezifische Lebensdauer der Impulsgeneratoren unter monopolarer Stimulationseinstellung	41
4.3.3	Vergleich der Batterielebensdauer bei den verschiedenen Stimulationseinstellungen	42

4.3.4 Lebensdauer der Impulsgeneratoren beim Morbus Parkinson.....	44
4.3.5 Lebensdauer der Impulsgeneratoren bei der Dystonie	46
4.4 Analyse und Vergleich der Stimationsparameter	48
4.4.1 Frequenz.....	48
4.4.2 Stimulationsamplitude	51
4.4.3 Impulsbreite	53
4.4.4 TEED	56
4.5 Lebensdauer der Impulsstimulatoren bei Patienten mit multiplen Wechseln	59
4.6 Korrelation der ESS und der Batteriebensdauer	61
4.6.1 Korrelation der Frequenz mit der Batteriebensdauer	61
4.6.2 Korrelation der Stimulationsamplitude mit der Batteriebensdauer.....	62
4.6.3 Korrelation der Impulsbreite mit der Batteriebensdauer	62
4.6.4 Korrelation der TEED mit der Batteriebensdauer	63
5 Diskussion.....	65
5.1 Die krankheitsspezifische Lebensdauer der IPG und mögliche Einflüsse.....	65
5.2 Die Batterielaufzeit bei Patienten mit mehrfachen IPG Wechseln im Verlauf	69
5.3 Stärken und Limitationen	70
6 Zusammenfassung	72
Literaturverzeichnis	73
A Abkürzungen.....	84
B Curriculum Vitae	85
C Publikationsliste	87

Abstract

Deep brain stimulation (DBS) represents an established and internationally approved therapy for movement disorders. Within the DBS approach impulse generator (IPG) longevity is an important factor as battery “end of life” (EOL) is associated with deterioration of symptoms and subsequent replacement with morbidity and economic burdens. Furthermore, recent evidence indicates that the rate of hardware infections increases with repeated device replacements.

In the present retrospective analysis we evaluated for the first time disease specific longevity of dual channel IPGs used in different movement disorders and correlated the battery lifetime with electrical stimulation settings (ESS), “total electrical energy delivered” (TEED), stimulation modi (monopolar, double monopolar and bipolar) and targets. Specifically we reviewed longevity and stimulation settings of 464 Patients receiving DBS between 1996 until 2011 in a single university center. Disease entitles comprised Parkinsons disease (PD, n = 259), Dystonia (n = 130) and essential tremor (ET, n = 50). Furthermore subanalyses aimed at investigation differential longevity in different subtypes of PD (tremor-dominant type, akineto-rigid type and equivalence type), Dystonia (generalized type, segmental type, axial type, cervical type, focal type and tardive type). We found that pallidal DBS in dystonia was associated with shorter battery longevity than subthalamic and thalamic DBS (37 vs 51.5 vs 71.9 months). The Tremor dominant type had a significant shorter battery survival than the equivalent type and the akineto-rigid type (38.8 vs 58.8 vs 53.6 months) while there was no significant difference in longevity between the subtypes of dystonia. IPGs with double monopolar modus needed earlier replacement than IPGs stimulated with a monopolar and bipolar modus (39.6 vs 51.2 vs 55.6 months); there was no difference in longevity between the former two modi. Frequency, Amplitude, pulse width and TEED all correlated inversely with battery lifetime. To that effect stimulation parameters were in general higher in movement disorders and subtypes associated with short battery longevity.

In summary, pallidal DBS with dual channel IPG for dystonia is associated with shorter lifetime of impulse generators than DBS for PD and ET. There were target-independent differences in battery longevity between the subtypes of idiopathic parkinson syndrome (IPS). ESS and TEED correlated inversely with battery lifetime, and multiple electrode activation lead to diminished battery survival. The present results may contribute to the rapidly evolving refinement of DBS devices.

Zusammenfassung

Die tiefe Hirnstimulation (DBS) stellt eine etablierte und international anerkannte Therapie für Bewegungsstörungen dar. Die Lebenslänge der Impulsgeneratoren (IPG) spielt bei der Behandlungsmethode der DBS eine wichtige Rolle, da eine Batterieschwäche oder gar versagen zu einer Verschlechterung der krankheitsspezifischen Symptomen führt, und ein anschließender Stimulatorwechsel mit einer erhöhten Morbidität und ökonomischen Lasten assoziiert ist. Neue Studien zeigen zudem eine Zunahme der Infektionsrate des Stimulationssystems mit steigenden IPG Wechseln.

In der vorliegenden retrospektiven Studie haben wir erstmals krankheitsspezifisch die Batterielaufzeit von Zweikanal-Neurostimulatoren in den verschiedenen Bewegungsstörungen analysiert und mit den Einstellungsparametern, der "total electrical energy delivered" (TEED), den Stimulationsmodi (monopolar, double monopolar und bipolar) und den Stimulationslokalisationen korreliert.

Wir haben die Lebenslänge und Stimulationsparameter aller IPGs ausgewertet, welche im Zeitraum von 1996 bis 2011 an einer Universitätsklinik implantiert und gewechselt wurden. Insgesamt wurden 464 mit der DBS behandelte Patienten gefunden, davon 437 mit den Diagnosen Morbus Parkinson (PD, n=259), Dystonie (n=130), Essentieller Tremor (ET, n=50). Andere Krankheitsentitäten wurden ausgeschlossen (z.B. Multiple Sklerose, Depression oder MDS). Zusätzlich war es das Ziel mögliche Unterschiede in der Batterielaufzeit des IPGs in den verschiedenen Subtypen des PD (Tremor-dominanter Typ, akinetisch-rigider Typ und Äquivalenztyp) und der Dystonie (generalisierter Typ, segmentaler Typ, axialer Typ, zervikaler Typ, fokaler Typ und tardiver Typ) zu ermitteln.

Wir konnten zeigen, dass die Stimulation des Pallidums mit einer kürzeren IPG-Lebensdauer assoziiert war als die Stimulation des Ncl. subthalamicus und des Thalamus (37 vs. 51,5 vs. 71,9 Monate). Neurostimulatoren, die bei Tremor-dominanten Parkinson-Patienten implantiert wurden, hatten eine signifikant kürzere Batterielaufzeit als beim Äquivalenztyp und akineto-rigiden Typ (38,8 vs. 58,8 vs. 53,6 Monate), während zwischen den einzelnen Subtypen der Dystonie keine signifikanten Unterschiede bestanden. IPGs mit doppelt monopolaren Stimulationsmodus benötigten einen früheren Wechsel als IPGs mit monopolaren oder bipolaren Modus (39,6 vs. 51,2 vs. 55,6 Monate), zwischen den beiden letzteren Modi bestand kein signifikanter Unterschied. Die Frequenz, die Amplitude, die Pulsweite und die TEED korrelierten invers mit

Batterielaufzeit. Das Intervall bis zum Stimulatorwechsel war beim zuerst implantierten Neurostimulator länger als im Vergleich zu allen folgenden Wechseln.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen Unterschiede in der Lebensdauer von Neurostimulatoren in Abhängigkeit der Bewegungsstörung und damit einhergehend der Stimulationslokalisierung, sowie den Stimulationsmodi. Höhere Stimulationsparameter (Amplitude, Frequenz und Impulsbreite) und eine höhere TEED führen zu einer verkürzten Batterielaufzeit und korrelieren somit invers mit der Batterielaufzeit, die Aktivierung mehrerer Elektrodenkontakte verkürzt die IPG Lebensdauer ebenfalls signifikant. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie könnten der kontinuierlichen Verbesserung der DBS Stimulatoren beitragen.

1. Einleitung

1.1 Basalganglien

Die Basalganglien (BG) sind eine Gruppe miteinander verschalteter, unterhalb der Hirnrinde gelegener (subkortikaler) Kerngebiete, die in Bewegungsprozesse sowie assoziierter kognitiver Leistungen und Gedächtnisfunktionen involviert sind. Führende Wissenschaftler betrachten sie als parallel zur Hirnrinde (Kortex) geschaltete Strukturen, in den die Informationen aus dem Kortex und subkortikalen Hirnarealen gefiltert und verarbeitet werden (Alexander and Crutcher 1990, Bolam et al. 2000). Konsens besteht, dass Basalganglien eine zentrale Rolle bei der Regulation der Motorik spielen. Vom Assoziationskortex entworfene Bewegungsimpulse werden von den Basalganglien entsprechend den Anforderungen der Situationen moduliert. Sie steuern Ausmaß, Richtung und Kraft sowie die Geschwindigkeit einer Bewegung (Turner and Desmurget 2010, Horak and Anderson 1984).

Zu den BG rechnet man jene grauen Kernmassen innerhalb der weißen Substanz des Telencephalons, die aus dem Ganglionhügel des Keimlings hervorgegangen sind und die funktionell zusammen gehören (Duus 1995). Sie umfassen den Nucleus caudatus (Schweifkern), das Putamen (Schalenkern) sowie das Klaustrum und das Corpus amygdaloideum. Der Nucleus caudatus sowie das Putamen werden auch als Neostriatum bezeichnet. Sie werden dem extrapyramidalen System zugerechnet. Hierzu zählt der Globus pallidus, der sich in einen inneren und einen äußeren Teil (pars externus (GPe) und pars internus (GPi)) gliedert. Der Globus pallidus ist phylogenetisch ein älteres Kerngebiet und wird auch als Paleostriatum bezeichnet, dass zumindest teilweise dem Diencephalon zugehört. Putamen und Globus pallidus zusammen werden als Ncl. lentiformis (Linsenkern) bezeichnet. Zum extrapyramidalen System gehören die Kerne des Mesencephalons, insbesondere die Substantia nigra (bestehend aus der pars reticularis (SNr) und der pars compacta (SNc)), der Ncl. ruber, ferner der Ncl. subthalamicus (STN, Diencephalon). Zu den eigentlichen BG werden nach Duus nur der Ncl caudatus, das Putamen sowie der Globus Pallidus gezählt. Insgesamt wird diese anatomische Zuteilung der BG zunehmend durch funktionelle Kategorien ergänzt (Duus 1995, Parent and Hazrati 1995a, Bolam et al. 2000).

Ein- und Ausgangsstrukturen

Haupteingangsstrukturen der BG stellen das Neostriatum und der Nukleus subthalamicus dar. Die in diese Eingangsstrukturen mündenden Fasern sind größtenteils glutamaterg und stammen aus dem Neokortex (aus allen funktionellen Untereinheiten) sowie des Thalamus (Diencephalon). Diese glutamatergen Einflüsse werden ergänzt durch dopaminerge Afferenzen aus der Substantia nigra pars compacta sowie Projektionen aus den im Hirnstamm gelegenen dorsalen Raphe-Kernen. Man vermutet, dass diese Neurotransmittersysteme einen vorrangig modulierenden Einfluss auf die Informationsverarbeitung im Striatum innehaben (Parent and Hazrati 1995a, Bolam et al. 2000).

Zu den wesentlichen Ausgangsstrukturen der Basalganglien werden der GPi und die Substantia nigra pars reticularis gezählt (Hammond, Bergman, and Brown 2007). Sie beeinflussen mit den Neurotransmittern GABA und Dopamin ihre Zielgebiete. Über thalamische Kerngebiete werden erneut frontale kortikale Areale aktiviert, so dass Schleifen entstehen (Bolam et al. 2000, Alexander and Crutcher 1990). Zusammenfassend werden die BG heute als Schnittstelle zwischen Motorik, Kognition und Emotion eingestuft (Alexander, Crutcher, and DeLong 1990).

Modell der basalganglionären-thalamokortikalen Regelkreise

Das Verständnis der Basalganglienorganisation wird durch basalganglionäre-thalamokortikale Regelkreise geprägt. So werden fünf parallele, z. T. überlappende Schaltkreise beschrieben, in welchen die BG Informationen zwischen dem Kortex und dem Thalamus verarbeiten. Dieses Modell wurde anhand tierexperimenteller Arbeiten für hypo- und hyperkinetische Störungen und anatomischen postmortem Präparaten des Menschen erarbeitet (Alexander and Crutcher 1990, Marsden 1982). Dieses neuronale Netzwerk dient heute zur Erklärung der Motorik sowie Verständnis anderer Hirnfunktionen wie Emotion, Kognition und Verhalten, wie z.B. Belohnungsverhalten (Alexander, Crutcher, and DeLong 1990, Parent and Hazrati 1995a). Dieses Modell stellt auch heute trotz großer Schwächen bzw. Paradoxe, eine weltweit akzeptierte Arbeitshypothese dar, um BG besser erforschen zu können (Marsden and Obeso 1994).

Es handelt sich allerdings um eine grobe Vereinfachung der komplexen Verschaltung der Basalganglien. Ein Schwachpunkte dieser Modelle ist z.B. die unzureichende Erfassung

räumlich-zeitlicher Muster von Hemmung und Enthemmung (Joel and Weiner 1997, Bolam et al. 2000). Das Modell ist entwicklungsfähig und wird an neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen zu messen sein. Die Überarbeitung der Basalganglienmodelle wurde wesentlich durch die therapeutische Weiterentwicklung der Tiefenhirnstimulation geprägt (Valls-Solé et al. 2008).

Motorische Basalganglienschleife

Die „motorische Schleife“ stellt den am besten erforschten Schaltkreis innerhalb der Basalganglien dar. Die motorische Schleife geht von dem sensomotorischen, dem lateral prämotorischen, dem primär motorischen und dem somatosensorischen Kortex aus. In der motorischen Schleife sollen Planung, Initiierung, Durchführung, Kontrolle und Beendigung von Bewegungen durchgeführt werden (Nelson and Kreitzer 2014).

Die motorischen Impulse der kortikostriatalen Projektionen können hemmend oder fördernd wirken und beinhalten die Integration von weiterer Afferenzen (z.B. STN und SNc) (Parent and Hazrati 1995a, Bolam et al. 2000).

Die vom striatalen Netzwerk verarbeiteten kortikalen Informationen gelangen über ein komplexes Rückkopplungssystem zu den Ausgangsstrukturen der BG. Dieses System besteht aus einem Gleichgewicht zwischen dem „direkten Weg“ zum GPi und zur SNr und dem „indirekten Weg“ über den GPe und den STN zu den Ausgangskomplexen (Parent and Hazrati 1995b, Albin, Young, and Penney 1989). Diese beiden Wege wirken antagonistisch zu einander. Der „direkte Weg“ führt zu einer Hemmung der Ausgangsneurone der BG. Da der GPi und SNr, die Hauptausgangsstrukturen der BG, eine hemmende Wirkung auf ihr Zielgebiet haben, führt dies wiederum zur Enthemmung dieser Zielstrukturen und hat einen bewegungsfördernden Effekt. Der „indirekte Weg“ führt über die Aktivierung des Striatums zur Aktivierung des STN, welcher dann gegensätzlich zum „direkten Weg“ mit seinen glutamatergen Neuronen zu einer Aktivierung des GPi führt und somit zu einer Hemmung der Zielstrukturen der BG führt. Dies ist ein bewegungshemmender Prozess (Bolam et al. 2000).

Zum anderen erhält der STN, neben dem inhibitorischen Input des GPe über den „hyperdirekten Weg“ eine direkte Innervation aus dem Kortex ohne vorherige Filterung durch das Striatum. Die Neurone des Nucleus subthalamicus feuern dementsprechend

bei Innervierung über diese Projektionen gemäß des Erregungszustands des Kortex (Bolam et al. 2000, Alexander and Crutcher 1990).

Zielgebiete der motorischen Schleife sind der Ncl. ventralis lateralis pars oralis und pars medialis sowie der Ncl. centromedialis. Diese thalamischen Kerne projizieren wiederum exzitatorisch zum frontalen Kortex und anderen prämotorischen subkortikalen Regionen (Parent and Hazrati 1995a). Das Konzept der motorischen Schleife ist in modifizierter Form auch auf die vier weiteren Schleifen übertragbar (Alexander, DeLong, and Strick 1986).

Diese als „Feed-Forward“ bezeichnete Organisation der BG unterliegt aber auch einigen Feedback-Mechanismen. Der Haupt-Feedback-Mechanismus wird durch die dopaminergen Projektionen der SNc auf das Striatum geformt, welche den Fluss der kortikalen Informationen durch die Basalganglien vorwiegend inhibitorisch modulieren. Über seine efferenten Bahnen inhibiert das Striatum auch die Substantia nigra, so besteht ein negativer reziproker Rückkopplungsmechanismus zwischen den beiden Zentren (Bolam et al. 2000, Albin, Young, and Penney 1989).

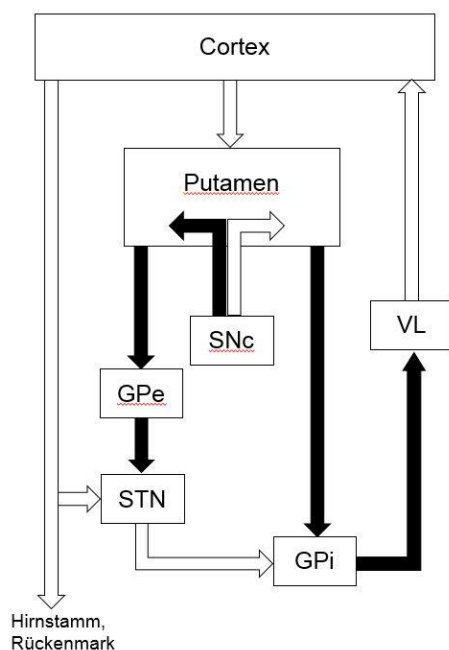


Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung der motorischen Schleife. Weiße Pfeile zeigen exzitatorischen Einfluss, schwarze Pfeile zeigen hemmenden Einfluss (Bergman, Wichmann, and DeLong 1990).

Fallen die dopaminergen Neuronen aus kommt es zum Ungleichgewicht zwischen der Informationsverarbeitung und -weiterleitung in den BG und klinisch zu den motorischen

Symptomen des Morbus Parkinson. (Albin, Young, and Penney 1989, Hammond, Bergman, and Brown 2007).

1.2 Bewegungsstörungen

Als Bewegungsstörung werden alle Störungen der Bewegungs- und Haltereulation verstanden, welche ihren Ursprung im zentralen Nervensystem (ZNS) haben (Ceballos-Baumann and Conrad 2005).

1.2.1 Morbus Parkinson

Der Morbus Parkinson ist eine progredient verlaufende neurodegenerative Erkrankung, welche erstmals 1817 in der Monographie „An essay on the shaking palsy“ von J. Parkinson beschrieben wurde. Sie ist durch motorische und nicht motorische Defizite charakterisiert (Hoehn and Yahr 2001, Bergman and Deuschl 2002).

Pathomechanismus

Das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS) ist durch den progredienten Untergang von Nervenzellen verschiedener Regionen im Gehirn gekennzeichnet. Die Ursache dieser Erkrankung scheint auf einer komplexen Interaktion von genetischen sowie Umweltfaktoren zu beruhen (Calne and Mizuno 2004).

Für die motorischen Komplikation des Morbus Parkinson (PD) ist die Degeneration der dopaminergen Neuronen der Pars compacta der Substantia nigra am bedeutendsten (Bergman and Deuschl 2002). Diese Neuronen projizieren zum Striatum und modifizieren über den Neurotransmitter Dopamin dort die Verarbeitung der aus der Kortex kommenden Informationen. Entfällt dem Striatum die dopaminerge Innervation ändert sich die Verarbeitung des kortikalen Input, und es tritt eine Änderung in der Aktivität und der Entladungsneigung der Neurone der BG ein. Es kommt zu Gunsten des indirekten Wegs zu einer Hyperaktivierung des STNs und in der Folge zu akinetischem Verhalten. Betroffen von der Degeneration sind auch das cholinerge, noradrenerge und serotenerge Transmittersystem (Hammond, Bergman, and Brown 2007, Bergman and Deuschl 2002).

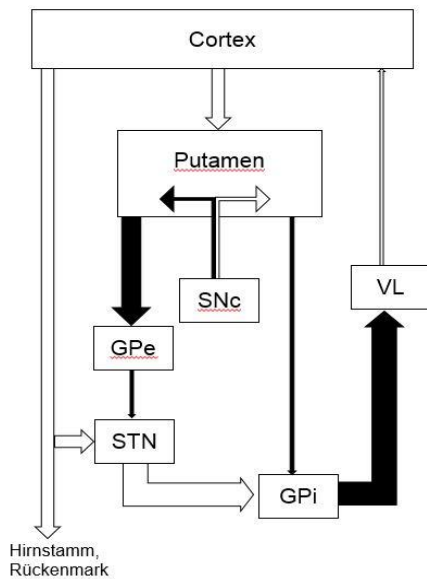


Abbildung 2: Vereinfachung des motorischen Loops beim Morbus Parkinson. Weiße Pfeile zeigen exzitatorischen Einfluss, schwarze Pfeile zeigen hemmenden Einfluss (Bergman, Wichmann, and DeLong 1990).

Klinik

Die Erkrankung ist charakterisiert durch die Kardinalsymptome Ruhetremor, Akinesie, Rigor und Störung der Stellreflexe (posturale Instabilität). Der Ruhetremor, die Akinesie und der Rigor treten in der Regel früh im Verlauf der Erkrankung auf. Im späteren Verlauf der Erkrankung treten die sogenannten axialen Symptome auf, bestehend aus Haltungsinstabilität, Gangunsicherheit, Schluck- und Sprechstörungen (Bergman and Deuschl 2002, Halpern et al. 2007, Siderowf 2001).

Fakultativ kann der Morbus Parkinson mit nicht motorischen Syndromen assoziiert sein, z.B. mit sensorischen Symptomen, wie Dysästhesien und Schmerzen, mit autonomen Syndromen, wie orthostatische Hypotonie, Temperaturdysregulation, Inkontinenz und sexuellen Dysfunktionen, sowie psychischen Symptomen, v.a. Depressionen und kognitiven Symptomen wie frontalen Störungen und in fortgeschrittenen Stadien Demenz (Halpern et al. 2007, Dujardin et al. 2013).

Ein Parkinson-Patient präsentiert meist nicht alle o.g. Symptome und zusätzlich variieren sie in der Gewichtung. Die „Parkinsons UK Brain Bank“ des Londoner Imperial College

hat zur Diagnosestellung der Erkrankung eine Liste klinische Kriterien herausgegeben (Hughes et al. 1992). Sie besteht aus Einschluss- als auch Ausschlusskriterien. Demnach muss zur Stellung der Diagnose Morbus Parkinson mindestens eine Bradykinesie und zusätzlich entweder ein Rigor, ein Ruhetremor mit einer Frequenz von 4-6 Hz oder eine posturale Instabilität vorliegen, welche nicht auf andere Ursachen zurückzuführen sind. Zur definitiven Diagnosestellung sollten noch 3 oder mehr der sogenannten unterstützenden prospektiven Kriterien erfüllt sein, wie zum Beispiel ein unilateraler Beginn, eine Progression der Erkrankung, ein hervorragendes „Ansprechen“ auf Levodopa, und Weiteres. Ausschlusskriterien stellen Schlaganfälle, Kopfverletzungen oder eine Enzephalitis in der Anamnese, eine Neuroleptikaeinnahme bei Beginn der Symptome, anhaltende Remissionen, etc. da.

1.Schritt: Diagnose des Parkinson Syndroms

- Bradykinesie
- Mindestens eines der folgenden Symptome:
 - Muskuläre Rigor
 - 4-6 Hz Ruhetremor
 - Posturale Instabilität nicht verursacht durch visuelle, vestibuläre, zerebelläre oder propriozeptische Störungen

2.Schritt: Ausschlusskriterien

- Anamnestisch rezidivierende zerebrale Ischämien mit schubförmiger Progression von parkinsonoiden Symptome
- Anamnestisch wiederholte Schädeltraumata
- Anamnese einer definitiven Enzephalitis
- Okulogyre Krise (Blickkrämpfe)
- Behandlung mit Neuroleptika bei Symptombeginn
- Mehr als ein betroffener Verwandter
- Anhaltende Remission
- Ausschließlich unilaterale Symptome 3 Jahren nach Erkrankungsbeginn
- Supranukleäre Blickstarre
- Zerebelläre Zeichen
- Früh schwere autonome Dysfunktion
- Früh schwere Demenz mit Störung des Gedächtnisses, der Sprache und Praxie

- Babinski Zeichen
- Diagnose eines zerebralen Tumors oder Hydrozephalus communicans in bildgebenden Untersuchungen
- Negatives Ansprechen auf hohe Dosen von Levodopa in Abwesenheit von Malabsorption
- MPTP Exposition

Stufe 3. Unterstützende prospektive Kriterien für den Morbus Parkinson, drei oder mehr nötig zur Diagnosestellung des Morbus Parkinson in Kombination mit Stufe

1

- Unilateraler Beginn
- Vorhandensein eines Ruhetremors
- Progredienz der Erkrankung
- Persistierende Asymmetrie, bei der die initial betroffene Körperhälfte starker betroffen bleibt
- Hervorragendes Ansprechen (70-100%) auf Levodopa
- Schwere Levodopa-induzierte Chorea
- Positives Ansprechen auf Levodopa für 5 oder mehr Jahre
- Klinischer Verlauf der Erkrankung für 10 oder mehr Jahre

Tabelle 1. Die Diagnosekriterien des Morbus Parkinson nach Hughes et al (Hughes et al. 1992).

Klassifikation

Die Klassifikation orientiert sich an klinischen und pathologischen Kriterien. Das idiopathische Parkinsonsyndrom (IPS), auch Morbus Parkinson macht 75% aller Parkinson Erkrankungen aus (Eggert, Oertel, and Reichmann 2012). Es wird je nach klinischen Symptomen in folgende Verlaufsformen unterteilt: den akinetischen-rigiden Typ, den Äquivalenz Typ, Tremor-dominanten Typ, den seltenen monosymptomatischen Ruhetremor und die Demenz vom Lewy-Körper-Typ (Eggert, Oertel, and Reichmann 2012).

Des Weiteren gibt es familiäre und symptomatische (sekundäre) Formen des Parkinsonsyndroms (häufige Differentialdiagnose) mit verschiedenen Ursachen

(vaskulärer Genese, Normaldruckhydrozephalus, medikamenteninduziert oder tumorbedingt) (Eggert, Oertel, and Reichmann 2012).

Das atypische Parkinsonsyndrom tritt im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen wie Multisystematrophie, progressive supranukleäre Blickparese, kortikobasale Degeneration, spinozerebelläre Atrophie und weitere auf (Eggert, Oertel, and Reichmann 2012).

Epidemiologie:

Der Morbus Parkinson ist nach Alzheimer Demenz die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung, welche in der Regel im hohen Lebensalter auftritt. Epidemiologische Daten schwanken je nach Studie. In Industrieländern beträgt die Inzidenz ca. 14 Neuerkrankungen pro 100.000 Personen pro Jahr. In höheren Altersgruppen ist sie jedoch in allen Studien deutlich höher und beträgt bei Personen über dem 65. Lebensjahr 160 Neuerkrankungen pro Jahr (Hirtz et al. 2007). Das durchschnittliche Alter zum Eintritt der Erkrankten beträgt 55,3 Jahre und 2/3 aller Patienten sind im Lebensalter von 50 bis 69 erkrankt (Hoehn and Yahr 2001). Ähnlich verhält sich die Prävalenz. Sie beträgt in Europa und den USA bei Personen älter als 65 Jahren 950 pro 100000 Personen (Hammond, Bergman, and Brown 2007, Wirdefeldt et al. 2011). Das idiopathische Parkinsonsyndrom geht mit erhöhter Mortalität einher (Hoehn and Yahr 2001).

Therapie

Die Therapie vom Morbus Parkinson hat keinen kurativen Ansatz, sondern die symptomatische Therapie steht im Vordergrund. Die Progression des Morbus Parkinson lässt sich nicht aufhalten, die Therapie steigert durch Vermeidung von krankheitsbedingten Komplikationen die Lebenserwartungen der Parkinson-Patienten (Shaw, Lees, and Stern 1980, Hoehn and Yahr 2001). Der Patient durchläuft in der Therapie verschiedene Stadien und bedarf einer kombinierten Therapie, die neben der Pharmakotherapie auch Physiotherapie und psychosoziale Betreuung beinhaltet. Für einige Patienten sind operative Verfahren wie die tiefe Hirnstimulation eine Alternative (Olanow, Stern, and Sethi 2009). Die Einführung neuroprotektiver und krankheitsmodifizierender Therapieansätze, um die Progression der Erkrankung zu verlangsamen oder sogar zu stoppen, blieb bis heute ohne Erfolg (AIDakheel, Kalia, and Lang 2014).

Zunächst steht bei Parkinson-Patienten die medikamentöse Therapie im Vordergrund. Sie besteht vor allem aus einer Dopaminsubstitution und orientiert sich an Alter und Komorbidität des Patienten (Olanow, Stern, and Sethi 2009, Eggert, Oertel, and Reichmann 2012).

Patienten unter dem 70. Lebensjahr ohne wesentliche Komorbidität erhalten als erste Wahl eine Therapieeinleitung eine Monotherapie mit einem Dopaminagonisten (DA) (Rascol et al. 2000, Olanow, Stern, and Sethi 2009, Eggert, Oertel, and Reichmann 2012). Die Wirksamkeit und Verträglichkeit variiert stark individuell. Bei unzureichender Wirkung einer Monotherapie mit einem DA oder Unverträglichkeit, bevor eine ausreichende Dosis erreicht wurde, wird eine Kombination mit L-Dopa eingeleitet (Olanow, Stern, and Sethi 2009). Unter DA treten seltener Dyskinesien auf als unter der L-Dopa Therapie und es konnte gezeigt werden, dass eine initiale Behandlung mit Dopaminagonisten im Vergleich zu einer Monotherapie mit L-Dopa zu seltenerem Auftreten von Dyskinesien im Verlauf von mindestens 3-5 Jahren führt. Allerdings treten unter DA Nebenwirkungen wie Übelkeit, orthostatische Dysregulation und Psychosen auf (Rascol et al. 2000). In seltenen Fällen kann man eine Therapie auch bei junge Patienten mit einer L-Dopa Monotherapie beginnen (Eggert, Oertel, and Reichmann 2012).

Patienten über dem 70. Lebensjahr oder multimorbide Patienten profitieren von einer Therapieeinleitung mit Levodopa als Monotherapie. L-Dopa wird immer in fester Kombination mit Decarboxylase-Inhibitor verabreicht und stellt das wirksamste Medikament für die Behandlung des IPS in allen Stadien dar (Fahn et al. 2004, Rascol et al. 2002, Eggert, Oertel, and Reichmann 2012). L-Dopa ist als Monotherapie anderen Parkinson-Medikamenten (Amantadin, Anticholinergika, Dopaminagonisten, MAO-B-Hemmer (Monoaminoxidase B Hemmer) in seiner symptomatischen Wirkung überlegen (Olanow, Stern, and Sethi 2009, Levine et al. 2003). L-Dopa führt zu einer Erhöhung der Konzentration von Dopamin an den D1 bis D5 Rezeptoren und dies führt zu einer Verbesserung der nigrostriatalen Erregungsübertragung. Eine Stabilisierung des Netzwerks der BGs, wie es unter physiologischen Umständen durch Dopamin geschieht, wird durch L-Dopa nicht erreicht, sondern es entsteht eher eine Destabilisierung der schon instabilen BGs (Olanow, Stern, and Sethi 2009).

Nach aktueller Ansicht resultiert die Wirkung von Levodopa aus einer Kombination aus der endogenen Dopamin Produktion als auch der „short duration response“ (SDR) und der long duration response“ (LDR) des exogenen Levodopa's. Die SDR ist beschrieben

als klinische Verbesserung in den ersten Stunden nach Medikamentengabe und die LDR ist definiert als die Verbesserung, die noch über mehrere Tage nach Absetzen der L-Dopa Therapie anhält und induziert wird durch eine Langzeitgabe von L-Dopa. Die LDR spielt aber wegen täglicher L-Dopa Gabe in Klinik keine Rolle. Die LDR kann die SDR maskieren (Nutt and Holford 1996).

Mit der Progression der Erkrankung ändert sich das Ansprechen auf L-Dopa und die Langzeittherapie führt bei fast 50% der Patienten nach 4-6 Jahren zu motorischen Komplikationen (Ahlskog and Muentner 2001). Diese motorischen Komplikationen sind in zwei große Gruppen unterteilbar, den Dyskinesien, unwillkürliche, typischerweise dystone und choeratiforme Bewegungen, und den Wirkungsfluktuationen, wie z.B. dem sogenannten „wearing off“. Sie entstehen aus der Wechselwirkung zwischen chronischer Medikamentenexposition und dem Fortschreiten der Grunderkrankung (Fox and Lang 2008, Muentner and Tyce 1971, Nutt 1990). Sie werden als Levodopa Langzeitsyndrom bezeichnet. Denn die Stärke der SDR nimmt im Verlauf der Erkrankung zu, während die Dauer der LDR abnimmt und dieser Prozess fördert die Entstehung von motorischen Komplikationen (Zappia et al. 1999, Nutt 1995, Moro, Esselink, Benabid, et al. 2002, Muentner and Tyce 1971, Zappia et al. 1997, Wider et al. 2006).

Die Pathogenese der L-Dopa induzierten Dyskinesien ist sehr komplex und nicht genau geklärt. Es wird vermutet, dass die unphysiologische pulsatile Stimulation der postsynaptischen Rezeptoren striataler Dopaminrezeptoren durch die intermittierende Verabreichung von Levodopa zu Alterationen auf molekularer Ebene in den striatalen Nervenzellen führt und es in der Folge zu Veränderungen der Entladungsmustern der Ausgangsneurone der BGs, in einer Dyskinesie fördernden Art, kommt (Westin et al. 2001, Olanow and Obeso 2000). Unter der kontinuierlichen Gabe von L-Dopa treten Motorkomplikationen seltener auf (Olanow, Obeso, and Stocchi 2006). Auch konnte bei der Peak-dose Dystonieform eine Überaktivität des glutaminergen Systems in den BG nachgewiesen werden (Chase, Bibbiani, and Oh 2003).

Eine Reihe weiterer Präparate finden Anwendung zur Ergänzung oder bei milder Krankheitssymptomatik.

MAO-B-Hemmer können bei milder Symptomatik im frühen Stadium der Erkrankung oder als Ergänzung zu L-Dopa verwendet werden. Sie hemmen den Abbau von Dopamin im

ZNS und erhöhen somit das Dopamin Level im Striatum, bzw. in der Synapse erhöhen (Ives et al. 2004, Eggert, Oertel, and Reichmann 2012).

Amantadin kann als Monotherapie oder in Kombination mit L-Dopa im späten Stadium der Erkrankung verordnet werden. Es schwächt die Überaktivität acetylcholinergere striataler Interneurone und hat einen antidyskinetischen Effekt (Ferreira et al. 2013, Eggert, Oertel, and Reichmann 2012).

Die Catechol-O-methyltransferasehemmer (COMT) hemmen das Enzym, welches L-Dopa zu O-methyl-dopa katalysiert und verlängern somit die Halbwertszeit von L-Dopa. Sie sind in der Kombination mit L-Dopa bei Vorliegen von motorischen Wirkungsfluktuationen zugelassen (Eggert, Oertel, and Reichmann 2012).

Anticholinergika sind die ältesten beim PD eingesetzten Medikamente. Ihre Wirkung beruht auf der Hemmung der Aktivität von Acetylcholin, was in den cholinergen Interneuronen im Striatum bei Parkinson-Patienten auf die motorischen Funktionen einen positiven Effekt hat. Sie spielen heutzutage in der Therapie eine sehr geringe Rolle aufgrund von ausgeprägten Nebenwirkungen (Katzenschlager et al. 2003, Eggert, Oertel, and Reichmann 2012).

Die Entwicklung von motorischen Komplikationen durch die Dopaminersatztherapie, v.a. der pulsatilen Gabe von L-Dopa, korreliert mit der Anwendungshäufigkeit, Anwendungsdauer und Dosierung. Deswegen sollte es das Ziel sein, das Gehirn so wenig L-Dopa auszusetzen wie möglich, allerdings so viel wie nötig (Smith et al. 2003).

Führen Komplikationen dazu, dass die alleinige Dopaminersatztherapie nicht mehr durchführbar ist, müssen Therapiealternativen wie die DBS erwogen werden. Die DBS des STN und GPi führt einer generellen Verbesserung des Tremors, der Akinesie und Steifheit. Zusätzlich bessern sich die Lebensqualität, motorische Scores (UPDRS) sowie L-Dopa induzierte Dyskinesien und Wirkungsfluktuationen (Deuschl, Schade-Brittinger, Krack, Volkmann, Schafer, et al. 2006, Follett et al. 2010a, Weaver et al. 2005). Durch die DBS des STN kann eine Reduktion oder teils sogar der Verzicht auf eine Dopaminersatztherapie erreicht werden. Die DBS des STN beidseits kompensiert vollständig die SDR und LDR von L-Dopa (Moro, Esselink, Benabid, et al. 2002, Molinuevo et al. 2000, Wider et al. 2006, Krack et al. 1999).

1.2.2 Dystonie

Die Dystonie ist eine Bewegungsstörung, charakterisiert durch länger anhaltende unwillkürliche Muskelkontraktionen, welche zu verzerrenden und wiederholenden Bewegungen als auch zu abnormalen Haltungen führt. Als eigenständiges Krankheitsbild wurde sie erstmals von Oppenheim im Jahr 1911 beschrieben (Fahn, Bressman, and Marsden 1998). Die geschätzte Prävalenz beläuft sich auf ca. 40/100.000, allerdings variieren die Angaben je nach Studie teils deutlich (Wenning et al. 2005).

Klassifikation:

Eine Dystonie wird in der Regel nach drei verschiedenen Kriterien eingeteilt.

Zum einen kann sie nach dem Alter des Patienten bei Krankheitsbeginn einteilen. Patienten mit Auftreten der Erkrankung vor dem 26. Lebensjahr haben ein sogenannte „early onset“- Dystonie und in der Regel einen schwereren Krankheitsverlauf als Patienten mit einer sogenannten „late onset“-Dystonie, mit erstmaligem Auftreten der Erkrankung nach dem 26. Lebensjahr (Geyer and Bressman 2006, Fahn, Bressman, and Marsden 1998).

Darüber hinaus kann eine Dystonie auch nach anatomischer Verteilung eingeteilt werden: Die fokale Dystonie beschreibt eine Form, die nur ein Körperteil betrifft (z.B. Blepharospasmus-M. orbicularis oculi, Graphospasmus-Arm und Handmuskulatur). Die Dystonie wird als segmentale bezeichnet, wenn zwei oder mehr aneinander angrenzende Körperregionen betroffen sind (kranial-zervikale Dystonie), als multifokal Form, wenn zwei oder mehr nicht aneinander angrenzende Körperregionen betroffen sind und als generalisierte Dystonie, wenn beide Beine involviert sind und zusätzlich mindestens eine andere Körperregion. Die Hemidystonie ist stets auf eine Körperhälfte begrenzt (Bressman 2004).

Auch eine Einteilung nach der Ätiologie ist möglich. Zunächst gibt es die primäre Form der Dystonie. Meist ist die Dystonie hier das einzige Symptom der Erkrankung, mit Ausnahme von Myoklonien und Tremor, und ihre Ursache ist genetisch oder unbekannt. Die sekundäre Form beschreibt die Dystonien, welche als Begleiterscheinung einer anderen Erkrankung auftreten, wie z.B. perinatale Hypoxie, Encephalitis, Schlaganfall aber auch neurodegenerative Erkrankungen wie Chorea Huntington, juveniles Parkinson Syndrom (Schmidt and Klein 2010, Bressman 2004, Kojovic et al. 2013).

Die Tardive Dystonie, eine Form der sekundären Dystonie, ist eine relativ häufige und sehr einschränkende Bewegungsstörung, verursacht durch Psychopharmaka, wie den klassischen Neuroleptika oder auch Substanzen wie den Antiemetika (z.B. Metoclopramid). Medikamentös ist diese Form der Dystonie meist nur unbefriedigend zu behandeln und stellt auch eine mögliche Indikation für die tiefe Hirnstimulation dar (Browne et al. 1996).

Pathomechanismus

Der genaue Mechanismus, welcher eine Dystonie verursacht, ist nur inkomplett verstanden. Die aktuelle Datenlage deutet daraufhin, dass mehrere Regionen des Gehirns involviert sind. Zum einen spielen die Basalganglien eine wichtige Rolle, hier ist die neuronale Aktivität geprägt durch verstärkte veränderte pathologisch synchronisierte Oszillationen („low frequency“ Band) (Lenz et al. 1998, Vitek et al. 1999, Chen et al. 2006). So werden Dystonien auch als Begleiterscheinungen vom idiopathischen Parkinsonsyndrom beobachtet (Rivest, Quinn, and Marsden 1990, Schneider, Bhatia, and Hardy 2009, Perlmutter and Mink 2004). Zusätzlich zeigten Studien bei bestimmten Dystonieformen (z.B. der fokalen Dystonie des Arms), dass es während Bewegungsabläufen zu einer kortikalen Malplastizität kommt, im Verlauf des motorischen „corticobasal ganglia“ Netzwerks. So kann bei Dystonie-Patienten unter anderem eine erhöhte Aktivität der prämotorischen Kortex beobachtet werden, trotz reduzierter Aktivierung der primären Motorkortex (Koch et al. 2008, Huang et al. 2010, Ceballos-Baumann et al. 1995). In letzter Zeit wird eine Beteiligung des Cerebellums in die Pathophysiologie dieser Erkrankung diskutiert (Filip, Lungu, and Bares 2013).

Auch weitere Gehirnregionen, wie der Thalamus oder der Hirnstamm, sind in die Manifestation einer Dystonie involviert (Neychev et al. 2011). Eine gemeinsame biochemische Funktionsstörung konnte nicht nachgewiesen werden, doch trotz der vielfältigen Ätiologien deuten die ähnlichen Kliniken der Formen auf einen gemeinsamen Pathomechanismus. So konnten in der primären und sekundären Dystonie einige pathophysiologische Gemeinsamkeiten festgestellt werden (Defazio, Berardelli, and Hallett 2007, Breakefield et al. 2008). Die Tatsache, dass Läsionen diverser Strukturen des Gehirns eine sekundäre Dystonie verursachen können und dass Veränderungen in vielen verschiedenen Regionen des ZNS bei der primären Dystonie gefunden werden können, legen es nahe die Dystonien eher als eine Störung des motorischen Systems

(motor circuit disorder) zu verstehen und nicht als ein Funktionsverlust einer bestimmten motorischen Struktur („motor structur“) (Geyer and Bressman 2006, Tanabe et al. 2009).

Therapie

Die medikamentöse Therapie der Dystonie ist häufig unzureichend und unbefriedigend (Halpern et al. 2007). Zusätzlich ist eine gezielte Therapie der primären Dystonie auf Grund einer fehlenden einheitlichen Pathophysiologie erschwert. Lediglich die L-Dopa Sensitive Dystonie (Segawa Syndrom) lässt unter den idiopathischen Dystonien durch L-Dopa ursächlich behandeln, da sie auf einer Störung des Dopaminstoffwechsels beruht (Müller 2009). Antidopaminerge Substanzen finden eine sehr eingegrenzte Anwendung auf Grund von Nebenwirkungen, wie der tardiven Dystonie (Jinnah and Hess 2008).

Die symptomatische Therapie richtet sich nach dem Verteilungsmuster der betroffenen Körperregionen. Bei fokalen Dystonien, wie zum Beispiel Blepharospasmen oder zervikalen Dystonien, ist eine Injektion von Botulinum-Toxin Mittel der ersten Wahl (Volkman 2012). Besonders stark betroffene Muskeln bei der generalisierten Dystonie können auch mit Botulinumtoxin Injektionen behandelt werden (Volkman 2012).

Sind wie bei der Segmentalen oder generalisierten Dystonie mehrere Muskelgruppen betroffen, so tritt eine medikamentöse Therapie in den Vordergrund, am ehesten durch Anticholinergika. Es konnte ein positiver Effekt auf die Intensität auf generalisierte Dystonien nachgewiesen werden. Allerdings ist die Anwendung auch bei diesem Medikament auf Grund der häufig benötigten hohen Dosen und starken Nebenwirkungen eingeschränkt (Bressman and Greene 2000). Gewisse Substanzen der Medikamentengruppe der Muskelrelaxanzien können zur Ergänzung der Therapie von generalisierten Dystonien herangezogen werden (Volkman 2012).

Wenn die medikamentöse Therapie bei schweren Formen der Dystonie unzureichend und die Lebensqualität der Patienten stark eingeschränkt ist, kommen operative Verfahren in Betracht, wie die Denervierung, die intrathekale Baclofengabe und stereotaktische Verfahren (Volkman 2012).

Die Denervierung, bei der die motorische Innervierung einzelner betroffener Muskeln durchtrennt wird, wird heutzutage auf Grund von Komplikationen nur noch bei Patienten mit fokaler Dystonie durchgeführt, welche gegen das Botulinumtoxin resistent sind

(Volkman 2012). Die intrathekale Baclofentherapie hat bei starker Schmerzsymptomatik eher palliativen Charakter (axialer und generalisierte Dystonie) (Schmidt et al. 2008).

Zu den operativen Behandlungsmöglichkeiten einer Dystonie zählen läsionelle Verfahren und die tiefe Hirnstimulation.

Immer mehr in den Vordergrund als Therapieoption für schwere, medikamentös refraktäre Dystonien rückt das Verfahren der tiefen Hirnstimulation. In der Vergangenheit wurden Pallidotomien oder Thalamotomien vorgenommen. Beobachtet wurde ein gutes Ansprechen dystoner Symptome bei Parkinson nach Eingriffen im internen Pallidum und weil nach derzeitiger Meinung eine Beteiligung der Basalganglien in die Dystonie besteht, wird der GPi als Zielgebiet angesteuert. Der Erfolg des DBS des GPi bestärkt diese Annahme (Kupsch, Benecke, Müller, et al. 2006, Diamond and Jankovic 2005, Diamond et al. 2006).

1.2.3 Essentieller Tremor

Der Essentielle Tremor (ET) beschreibt ein eigenständiges Krankheitsbild. Er ist definiert als Zittern der Hände und Unterarme auftretend beim Halten der Arme gegen die Schwerkraft in einer bestimmten Position (Haltetremor) oder bei willkürlichen Bewegungen (kinetischer Tremor) (Deuschl, Bain, and Brin 1998). Bei einem Großteil der Patienten entwickelt sich im Verlauf zusätzlich ein Intentionstremor (Deuschl et al. 2000). Von diesen Patienten entwickelt ein Teil wiederum eine Gangataxie (Singer, Sanchez-Ramos, and Weiner 1994). Von anderen Tremorformen, wie zum Beispiel dem Parkinsontremor, unterscheidet er sich durch auftreten bei Haltebewegungen und durch seine Frequenz (5-10Hz) (Deuschl, Bain, and Brin 1998).

Pathophysiologisch geht man von einer Störung des olivocerebellären Systems, im Mollaret'schen Dreieck (inferiore Olive, Thalamus und Ncl. ruber) sowie im Kleinhirn aus (Deuschl et al. 2000, Deuschl and Elble 2000). Im Thalamus, Nukleus ruber und dem Kleinhirn konnten eine neuronale Hyperaktivität nachgewiesen werden (Boecker and Brooks 1998, Wills et al. 1995). Die medikamentöse Therapie des Essentiellen Tremors ist zurzeit nur rein symptomatisch (Deuschl et al. 2011). Auch in der Therapie des Essentiellen Tremors hat sich die tiefe Hirnstimulation etabliert (Blomstedt et al. 2007, Benabid et al. 1993).

1.3 Tiefe Hirnstimulation (DBS)

Die DBS ist eine etablierte Therapie zur symptomatischen Behandlung von Bewegungsstörungen. In der EU erfolgte die Zulassung 1995 für den essentiellen Tremor, 1998 für den Morbus Parkinson und 2003 für die Dystonie. In kürzerer Zeit wurde die THS ebenfalls für die Behandlung von Zwangsstörungen (2009) und der Epilepsie (2010) zugelassen.

1.3.1 Geschichte der DBS

Bereits im Jahr 1939 begann die operative Behandlung des Morbus Parkinson, nachdem aufgefallen war, dass leichte Schlaganfälle, sogenannte „minor strokes“, in einem bestimmten, bekannten motorischen Zentrum des Gehirns zu einer Besserung eines bestehenden Tremors führen können (Guridi and Lozano 1997).

Die ersten operativen Eingriffe zielten direkt auf das „pyramidale System“ ab, doch wurden häufig von Paralysen und Schwächen der Patienten begleitet (Ferreira et al. 2013, Iskandar and Nashold 1995). Um diese Nebenwirkungen zu verhindern, gerieten die „extrapyramidalen Systeme“ des Gehirns ins Zentrum der Aufmerksamkeit. Dies wurde begünstigt durch die Einführung des stereotaktischen Rahmens im Jahr 1947 (Spiegel et al. 1947).

Beliebte Ziele bei der Ablation zur Beseitigung eines Tremors waren der Globus pallidus internus (GPi) und der Ventromediale Nukleus (VIM) des Thalamus (Halpern et al. 2007).

Mit der Einführung von L-Dopa in den 60er Jahren geriet die stereotaktische Operation bei Parkinson-Patienten für die nächsten zwei Jahrzehnte in den Hintergrund und ist erst wieder belebt worden, als die Nebenwirkungen von L-Dopa bekannt wurden (Cotzias, Van Woert, and Schiffer 1967). Hierzu gehören die Levodopa induzierten Dyskinesien, der „wearing-off“ Effekt, bei dem die Dauer des dienliche Effekts bei der Medikamentengabe kürzer wird, und die „Sudden Offs“, bei dem die Linderung der motorischen Symptome in einen plötzlichen Status der totalen Steifheit und Bewegungsarmut wechseln (Nutt 2001). Die Hauptproblematik der Ablation von Hirnarealen bestand in der Irreversibilität der verursachten Läsion und die fehlende Modifizierbarkeit erreichter Effekte. Wenn eine Ablation zu schweren, ungewünschten Nebenwirkungen führte, waren diese Schädigungen irreversibel (Eller 2011).

Selbst zu Zeiten des Höhepunkts der Thalamotomie bei Parkinson- und ET-Patienten war der therapeutische Effekt limitiert und ging häufig einher mit Wiederauftreten des Tremors und schweren Komplikationen wie Beeinträchtigung der Sprache, kognitiven Defiziten, anhaltenden Behinderungen. Vor allem eine beidseitige Ablation war mit schweren Nebenwirkungen behaftet (Jankovic et al. 1995, KRAYENBUHL, WYSS, and YASARGIL 1961). Die Pallidotomie hatte zwar im optimalen Fall einen guten Einfluss auf die kardinalen Symptome vom Morbus Parkinson und die Dopamin-induzierten Dyskinesien, konnte aber auch zu schwerer Hypophonie oder Dysarthrie führen (Jankovic et al. 1995).

Auch zur Behandlung der Dystonie wurden Thalamotomien und Pallidotomien durchgeführt, mit unvorhersehbarem Nutzen, aber ebenfalls häufig auch auf Kosten von schweren motorischen und Sprachstörungen (Vitek et al. 1998, Andrew, Fowler, and Harrison 1983).

In den 80ern wurde die tiefe Hirnstimulation des VIM genutzt, um intraoperativ die beste Lokalisation zur Ablation zu definieren (Halpern et al. 2007). Es konnte beobachtet werden, dass die intraoperativ verabreichte Stimulation zu einer reversiblen Unterdrückung eines Tremors führen kann. Dies führte dazu, dass Benabid et al im Jahr 1987 eine Studie über die DBS des VIM zur Behandlung vom Morbus Parkinson und in der Folge zur Behandlung vom ET durchführte, mit ermutigenden Ergebnissen (Benabid et al. 1993, Benabid et al. 1987). Bald folgten weitere Studien über die Anwendungsmöglichkeiten der DBS bei weiteren Bewegungsstörungen, wie Dystonien oder für andere Lokalisation, wie dem STN oder dem GPi (Benabid et al. 2000, Bergman, Wichmann, and DeLong 1990, Limousin et al. 1998, Diamond and Jankovic 2005, Kupsch, Benecke, Müller, et al. 2006, Diamond et al. 2006).

Die DBS ermöglicht es einen reversiblen Effekt im Gehirn auszulösen, welcher postoperativ durch Änderungen der Stimulationsparameter angepasst und optimiert werden kann, bei verhältnismäßig geringen Nebenwirkungen im Vergleich zur Ablation. Vor allem aber ist es möglich beide Hirnhälften gleichzeitig zu behandeln, ohne eine deutliche Steigerung des Risikos für permanente und schwere Komplikationen (Volkman 2007, Halpern et al. 2007, Benabid et al. 1993, Schuurman et al. 2000, Esselink et al. 2004).

1.3.2 Bestandteile eines DBS-Systems

Die weltweit meist eingesetzten Stimulationssysteme zur tiefen Hirnstimulation werden von der Firma Medtronic hergestellt. Das System setzt sich aus mehreren Komponenten zusammen: Elektroden, Verbindungskabeln, einem Impulsgenerator und einem Programmierer.

Die Elektrode

Es handelt sich um quadripolare Elektroden, welche in das jeweilige zu stimulierende Gebiet implantiert werden. Es werden zwei Modelle von Medtronic vertrieben, der Typ 3387 und der Typ 3389. Die Länge eines Kontakts beträgt 1,5 mm mit einer Distanz zwischen den Kontakten von 0,5 mm oder 1,5 mm, je nach Elektrodentyp. Der Durchmesser einer Elektrode beträgt 1,27 mm und die Oberfläche beträgt ca. 6 mm². Diese werden über eine stereotaktische Operation mit dem distalen Ende in einen vorher genau errechneten Zielpunkt der Wahl und unter intraoperativer Teststimulation implantiert. Die Lokalisation der Zielpunkte erfolgt mit Hilfe eines stereotaktischen Atlases und bildgebender Verfahren wie der stereotaktischen MRT und elektrophysiologischen Ableitungen mittels Mikroelektroden. Das proximale Ende der Elektrode wird mit einem subkutan verlaufenden Verbindungskabel mit dem Neurostimulator (IPG) verbunden (Medtronic 2010b, a). Neue Elektroden befinden sich in der Entwicklung.

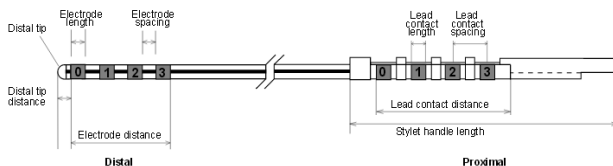


Abbildung 3. Modell einer Elektrode. Am distalen Ende befinden sich die 4 Elektrodenkontakte, welche über den Neurostimulator angesteuert werden können, das proximale Ende wird über das Verbindungskabel mit dem IPG verbunden (Medtronic 2010a).

Der Neurostimulator

Der Neurostimulator wird subkutan in einer subklavikularen oder abdominalen Tasche platziert. Er versorgt die im Gehirn platzierte Elektrode mit Strom und reguliert Polarität, Stimulationsfrequenz, Impulsweite und Amplitude der im Hirn platzierten Kontakte. Diese Parameter beeinflussen das von den Elektroden gebildete „elektrische Feld“ und können somit neurale Elemente auch in erhöhter Distanz stimulieren (Benabid et al. 1998, Volkmann 2004). Dabei kann die Polarität zwei Modalitäten aufweisen: monopolar oder bipolar. Bei der monopolaren Einstellung dient die Elektrode als Kathode und der Pulsgenerator als Anode. Ist die Polarität auf bipolar eingestellt, werden Anode und Kathode durch die Kontakte der Elektroden gebildet. Die Einstellungsparameter variieren innerhalb der verschiedenen Erkrankungen und befinden sich zum Beispiel beim PD typischerweise zwischen folgenden Intervallen: Amplitude/elektrisches Potential 2,5-3,5V, Pulsweite 60-120 µsec und Frequenz von 130 bis 185Hz (Medtronic 2010c).

Zu Beginn der DBS wurden sogenannte „Single-Channel“ IPG verwendet, welche jeweils nur Anschluss für eine Elektrode bieten, z.B. der I-Trell oder der Soletra 7426. Modernere Zweikanal (dual-channel) Geräte wie der Kinetra 7428 und auch die neuere Generation der Impulsstimulatoren, der Activa PC, RC und SC, besitzen die Möglichkeit zwei Elektroden mit Strom zu versorgen und erlauben somit eine bilaterale Stimulation bei Implantation von nur einem Pulsgenerator. Die Steuerung des IPG erfolgt über einen Programmierer (8840 & 8870 Medtronic) telemetrisch und die jeweiligen Elektroden können unabhängig voneinander programmiert werden. Ein weiterer Vorteil des Kinetras und der neueren Activa ist die Möglichkeit des selbst Programmierens der Stimulationsparameter über den Patientenkontroller. Ältere IPGs waren lediglich über die Spannungsstärke kontrolliert (Soletra, Kinetra), neuere Modelle (Activa) zusätzlich über die Stromstärke (Allert et al. 2009, Halpern et al. 2011, Allert et al. 2011, Medtronic 2014).

Eine der wichtigsten Eigenschaften der IPG ist ihre Lebensdauer. Die Lebensdauer kann Monate oder Jahre betragen und hängt von dem Energieverbrauch der Stimulation (Amplitude, Frequenz, Pulsweite, Anzahl der aktivierten Elektrodenkontakte), der Impedanz (Wechselstromwiderstand) und der Dauer der Stimulation am Tag ab (Medtronic 2010d). Der Stromfluss und das Volumen des aktivierten Gewebes während der Stimulation resultiert aus der Impedanz des Gewebes und des Geräts nach Ohms Gesetz. Genaue technische Details über die IPG und deren Batterien gibt der Hersteller

nicht bekannt, allerdings ist die Lebensdauer anhand von durch Medtronic veröffentlichte Tabellen und Formeln grob kalkulierbar (Halpern et al. 2011). Der Patientenkontroller des Kinetras ermöglicht es über Tests den bereits erfolgten Batterieverbrauch in verbliebene Prozent der ursprünglichen Kapazität, über Kapazität in Volt, über einen Batteriestatus (OK, Low oder „end of life“) und über den „battery current“ (in microamps) zu schätzen (Allert et al. 2009, Medtronic 2010d). Die Programmierer der neueren Activa Modelle (PC, RC, SC) schätzen die verbleibende Batterieleistung des IPG zusätzlich in einer konkreten Zeitangabe ein (Medtronic Manual N'Vision). Zudem gibt es von Arbeitsgruppen entwickelte „web based battery estimators“, welche dem Management der IPG Lebensdauer dienen sollen und anhand der verschiedenen Stimulationseinstellungen die verbleibende Lebensdauer errechnet. Diese Angaben und Berechnungen sind für den Klinikalltag zu ungenau und würden zu verfrühten Batteriewechseln oder unerwartetem Ausfall der IPGs (Montuno et al. 2013, Stewart and Eljamel 2011). Ondo et al. zeigten bei einer Auswertung des Neurostimulators Soletra 7426 (Medtronic, USA), dass die vom Hersteller vorhergesagte Lebensdauer der Batterien in der Realität zu hoch angesetzt ist (Ondo, Meilak, and Vuong 2007). Eine progrediente Verschlechterung der unterdrückten Symptome kann ein Hinweis für eine Batterieschwäche sein. Allerdings resultiert eine komplette Batterieentleerung in einer rasch eintretenden und schweren Verschärfung der unterdrückten Parkinsonsymptome und kann zu schweren Begleiterkrankungen, wie zum Beispiel einer Aspirationspneumonien oder Halluzinationen führen (Anheim et al. 2007, Fakhar et al. 2013).

Der geeignetste Zeitpunkt für einen Batteriewechsel ist nicht genau festsetzbar, jedoch sollte er frühzeitig vor der kompletten Entleerung der Batterie erfolgen, um eine plötzliche Verschlechterung der unterdrückten Symptomatik zu verhindern. Deswegen sollten v.a. Patienten mit einer stark ausgeprägten Grundkrankheit engmaschig kontrolliert werden (Chou et al. 2004, Anheim et al. 2007, Allert et al. 2009). Die Batterie des Kinetragers, eine Sibir Vanadium Oxid Batterie, ist nicht wieder aufladbar und somit muss der IPG regelmäßig ersetzt werden. Halpern et. al. empfiehlt beim Kinetra 7428 einen Wechsel bei einer Voltzahl von 2,5V oder kleiner durchzuführen, ein Wert so gewählt, dass die Batterie noch mindestens 3 Monate funktioniert bevor eine Erschöpfung eintritt (Halpern et al. 2011, Allert et al. 2009, Medtronic 2010b). Ein Maß für den Verbrauch der Batterie durch die Einstellungsparameter kann die „total electrical energy delivered“ (TEED) geben, eine von Moro et al entwickelte Maßgröße (Moro et al. 2004). Die TEED beschreibt eine

bestimmte Menge an Energie, die über einen beliebigen Zeitraum von einem elektrischen System abgegeben wird und errechnet sich an den Einstellungsparametern und der System Impedanz. Die Formel ist nach Überarbeitung durch Koss et al.:

$$\text{TEED} = (\text{Volt}^2 \times \text{Impulsweite} \times \text{Frequenz}) / \text{Impedanz} \times 1 \text{ Sekunde}$$

(Koss et al. 2005, Moro, Esselink, Xie, et al. 2002).

Es wurde gezeigt, umso höher die TEED ist, desto kürzer ist die Lebensdauer der Batterien der Neurostimulatoren (Bin-Mahfoodh et al. 2003). Dementsprechend sollte es bei der Einstellung der Parameter das Ziel sein bei möglichst tiefer TEED ein möglichst gutes klinisches Stimulationsergebnis zu erreichen, um stimulationsbedingte Komplikationen und eine schnelle Batterieentleerung zu verhindern (Koss et al. 2005). Häufig kommt es nach IPG Wechseln zu einer Abnahme der Effektivität und der Patient benötigt eine Re-Programmierung des Stimulators (Allert et al. 2009).

Der Kinetra wird seit 2011 nicht mehr produziert, er ist ersetzt worden durch eine neuere Generation von Neurostimulatoren.

1.3.3 Prinzipien und Wirkungsweise

Das Prinzip der DBS besteht darin, eine Elektrode in den extrazellulären Raum eines ausgesuchten Zielgebiets im Gehirn zu implantieren und über einen verbundenen Impulsgenerator ein elektrisches Feld aufzubauen. Das elektrische Feld führt zu einer Änderung der transmembranen Spannung der stimulierten Neuronen, entweder durch eine Hyper- oder Depolarisierung. Die Effizienz der Methode ist bewiesen, der zelluläre Wirkmechanismus der DBS ist bisher weitgehend unbekannt. Die elektrische Stimulation, welche ursprünglich zur Erregung von Neuronen genutzt wurde, kann ähnliche Effekte wie eine Läsion, bzw. Ablation der betroffenen Neuronen hervorrufen (Bergman, Wichmann, and DeLong 1990). Frühe Hypothesen beschreiben die DBS als eine funktionale Ablation, verursacht durch eine Unterdrückung der Aktivität der hyperaktiven Zielneuronen (Dostrovsky et al. 2000). Generell wird das „Resetting“ der „Oszillationsmuster“ als „jamming“ der neuronalen Aktivität bezeichnet und wurde erstmals 1996 von Benabid beschrieben (Benabid et al. 1996).

Die Hemmung der betroffenen Neurone, bzw. der neuronalen Aktivität durch die DBS könnte geschehen durch a) einen Depolarisationsblock durch die Inaktivierung der Spannungsabhängigen Ionenkanäle (Bikson et al. 2001), b) die Erschöpfung von

Neurotransmittern in der Synapse (Llinas, Leznik, and Urbano 2002) oder c) eine Stimulation der zur Zielstruktur führenden inhibitorischen Afferenzen (Dostrovsky et al. 2000). Allerdings scheint der durch DBS vermittelte Mechanismus wesentlich komplexer zu sein, als lediglich im Ausschalten bzw. Hemmen bestimmter Neuronen oder Hirnregion zu bestehen. Einige Effekte scheinen sogar gegensätzlich zu sein (Krack et al. 1998, Vitek 2002). Beobachtet wurde ebenfalls ein unterschiedlicher Einfluss der DBS auf das Soma und das Axon eines Neurons, so dass eine Entkopplung der Aktivität des Somas und des Axons diskutiert wird (McIntyre et al. 2004).

Neuere Untersuchungen der Funktionsweise der tiefen Hirnstimulation beschreiben eine Unterbrechung der pathologischen Netzwerkaktivität (Exzessive beta-Synchronisation) durch Einfluss auf die „Entladungsraten und -muster“ der Neurone und die synchronisierte oszillierende Aktivität („synchronized oscillatory activity“) des neuronalen Netzwerks (Garcia et al. 2003, Hashimoto et al. 2003). Elektrophysiologische Aufzeichnungen zeigen, dass Neurone während der DBS feuern können und die tiefe Hirnstimulation multiphasische Entladungsmuster in den Neuronen der stimulierten Lokalisation induziert (Bar-Gad et al. 2004, Carlson et al. 2010). Durch das Stimulationstiming ändert das pathologische unregelmäßige Aktivitätsmuster („activity pattern“) der involvierten Basalganglien zu einem regelmäßigen und organisierteren hin, bzw. findet eine Modulation der überhöhten oszillierenden neuronalen Aktivität statt. Dies kann im STN als auch in den Projektionszielen erfolgen (Hahn et al. 2008, Hahn and McIntyre 2010). So kann z.B. bei der DBS des STN in der Folge eine erhöhte neuronale Aktivität im Pallidum sowie in der SNr nachgewiesen werden (Hashimoto et al. 2003, Brown et al. 2004, Galati et al. 2006). Neben der sogenannten veränderten „downstream“ Aktivität der stimulierten Struktur, muss man auch die „antidromische/upstream“ Stimulation der afferenten Axons berücksichtigen, welche die neuronale Aktivität und in der Folge die neuronale Verarbeitung der Zielstruktur beeinflusst (Gradinaru et al. 2009). Diese Ergebnisse weisen auf eine Beeinflussung der gesamten Dynamik des kortiko-basalganglionären motorischen Schaltkreises hin und dass der Einfluss der DBS nicht auf das Zielgebiet beschränkt bleibt (Eusebio, Cagnan, and Brown 2012, Hahn and McIntyre 2010).

Weitere Phänomene beobachtet bei der DBS des STN sind ein erhöhter Blutfluss, Stoffwechsel und Blutoxygenierung im GPe, Thalamus oder anderen Hirnregionen (Perlmutter and Mink 2006). Auch dies legt nahe, dass der DBS Effekt über die stimulierte

Lokalisation hinausgeht. Andere Studien zeigten in Tierexperimenten eine Erhöhung der Dopaminfreisetzung im Striatum (Bruet et al. 2001).

Die erzielten Wirkungen durch die DBS beruhen womöglich auf mehreren verschiedenen neuronalen Mechanismen.

1.3.4 Anwendung und Management

DBS bei Parkinson

Die DBS ist fester Therapiebestandteil bei Morbus Parkinson-Patienten im fortgeschrittenen Stadium, mit medikamentös schwer einstellbaren Krankheitssymptomen und Medikamenten assoziierten motorischen Fluktuation und Dyskinesien. Diese als Levodopa Langzeitsyndrom (siehe oben) bezeichneten Nebenwirkungen führen zu einer massiven Einschränkung der Alltagsaktivität und Lebensqualität. Als geeignete Angriffspunkte für die Stimulation haben sich zwei Strukturen der Basalganglien herausgestellt, der STN und der GPi (Deuschl, Schade-Brittinger, Krack, Volkmann, Schäfer, et al. 2006, Albin, Young, and Penney 1989, Bergman, Wichmann, and DeLong 1990). Die Stimulation der Strukturen erfolgt in der Regel beidseitig. Trotz vergleichbar gutem Effekt auf die Parkinson-assoziierten motorischen Defizite und L-Dopa induzierten Nebenwirkungen, ist der STN seit Anfang der 90er Jahre der präferierte Angriffsort (Benabid et al. 1993, Limousin et al. 1998, Bergman, Wichmann, and DeLong 1990). Die beidseitige Stimulation des STN ermöglicht die Reduktion der L-Dopa Dosis in einem deutlich höheren Maß als die Stimulation des GPi und reduziert somit deutlich die L-Dopa-induzierten Dyskinesien (Moro, Esselink, Benabid, et al. 2002, Anderson et al. 2005). Zudem wird beobachtet, dass der Nutzen bei der beidseitigen Stimulation des GPi schneller nachlässt und durch erhöhte Stimulationseinstellungen einen höheren Batterieverbrauch aufweist (Charles et al. 2004, Volkmann et al. 1998, Volkmann et al. 2004, Follett et al. 2010b). Nebenwirkungen, vor allem kognitiver und psychischer Art, treten häufiger bei der Stimulation des STN auf (Anderson et al. 2005, Burchiel et al. 1999). Unilaterale Stimulation des STN wird nur in seltenen Fällen angewandt, z.B. bei stark asymmetrischen Symptomen (Halpern et al. 2007).

Eine wichtige Rolle für das Outcome spielt neben dem Stimulationsort die genaue Patientenauswahl, denn nicht jeder Patient spricht gut auf die DBS an (Krack et al. 2003).

Eine sorgfältige Selektion der Patienten ist wichtig. Eine Studie schätzt, dass nur 1,6% bis 4,5% aller Parkinson-Patienten geeignet seien für STN DBS (Morgante et al. 2007). Es konnten beim Morbus Parkinson einige Faktoren ermittelt werden, anhand welcher der Erfolg einer DBS Therapie vorausgesagt werden kann. Vor allem die Faktoren Alter und präoperatives Ansprechen auf L-Dopa spielen eine Schlüsselrolle als Prädiktoren auf das Outcome bei STN und GPi DBS. So profitieren besonders junge, weitgehend gesunde Patienten mit einem, mit vor Auftreten der Nebenwirkungen gutem Ansprechen auf die L-Dopa Therapie, von der DBS (Krack et al. 2003, Charles et al. 2002, Benabid 2003, Smith et al. 2003).

Weitere Prädiktoren sind das Vorhandensein von Tremor, Bradykinesie, Steifheit, wiederkehrender „On-off“ Fluktuationen, Verkürzungen der „functional on times“ und Progression der Erkrankung (Charles et al. 2002, Lang et al. 2006). Eine hohe Komorbidität, schwere kognitive Dysfunktionen als auch schwere neuropsychiatrische Erkrankungen, die die Compliance verschlechtern, sollten als Kontraindikation angesehen werden (Lang et al. 2006, Voon et al. 2006). Die Patientenzufriedenheit leidet des Weiteren an zu großen Erwartungshaltungen der Patienten. Eine gute Aufklärung und eine gute soziale und psychologische perioperative Begleitung des Patienten sind wichtig (Agid et al. 2006). Eine Studie ergab, dass bis zu 51% der untersuchten Patienten, die die DBS als fehlgeschlagen bezeichneten, eigentlich ein gutes Outcome hatten (Okun et al. 2005).

DBS bei Dystonie:

Die chronisch Hochfrequenzstimulation des posteroventralen GPi hat sich als vielversprechende Therapiealternative bei verschiedenen Formen der Dystonie, wie der generalisierten, zervikalen, segmentalen Form bewiesen (Kupsch, Benecke, Müller, et al. 2006, Krauss 2010, Vidailhet et al. 2005). Der Nutzen der DBS bei der Dystonie zeigt sich im Gegensatz zur DBS beim PD manchmal erst nach mehreren Monaten nach der Implantation (Diamond et al. 2006). Eine neuere Studie beschreibt, dass die DBS des Pallidum pathologische Oszillationen („low frequency activity“) bei der Dystonie unterdrückt (Barow et al. 2014). Klinische Merkmale der phasischen Dystonie (schnelle mobile Bewegungsanteile, einschließlich eines dystonischen Tremors) reagieren am schnellsten auf die Hochfrequenzstimulation und könnten somit direkt auf eine Modulation der pathologischen Basalganglien Aktivität zurückzuführen sein. Eine

Besserungen der tonischen Dystonie Features (andauernde Muskelkontraktionen in festen abnormalen Haltungen) könnte auf Langzeit Veränderungen des motorischen kortiko-basalganglionärem Netzwerks beruhen, da sie in der Regel erst im Verlauf einsetzen (Barow et al. 2014). Patienten sollten vor Anwendung des Verfahrens einer kognitiven und neuropsychiatrischen Untersuchung unterzogen werden.

DBS bei ET:

Die pharmakologische Therapie ist häufig limitiert durch begleitende dosislimitierende Nebenwirkungen (Deuschl et al. 2011). Die tiefe Hirnstimulation kann bei Pharmakotherapie-resistentem Tremor eingesetzt werden. Zur symptomatischen Therapie hat sich die DBS des VIM herausgestellt (Blomstedt et al. 2007). Die beidseitige Stimulation des VIM kann allerdings eine Dysarthrie verursachen (Deuschl et al. 2000). Beim ET spielt neben dem Alter des Patienten die Art des Tremors eine Rolle. So werden bevorzugt der kinetische Tremor beider Arme oder Hände oder ein isolierter Kopftremor ohne Anzeichen einer Dystonie durch die DBS behandelt. Auch hier sollten kognitive und neuropsychiatrische Evaluationen präoperativ erfolgen (Shah et al. 2016).

Postoperativ:

Postoperativ muss man die Stimulationsparameter anpassen um einen möglichst effizienten Stimulationseffekt zu erreichen, denn häufig kommt es nach IPG Wechseln zu einer Abnahme der Effektivität (Allert et al. 2009).

1.3.5 Komplikationen

Die Zahlen über Komplikationen durch die DBS in der Literatur variieren je nach Definition, Operationstechnik und der Dauer der „Follow-Up“ Zeit zwischen 3,2% bis 8,4% (Baizabal Carvallo, Simpson, and Jankovic 2011). Komplikationen können mit der Operation, der Stimulation, der Elektrodenlage intra- und extrakranial, dem Verbindungskabel, dem Stimulationsgerät und der postoperativen medikamentösen Anpassung assoziiert sein.

Intraoperativ kann es zu Hirnblutungen, Schlaganfällen kommen, postoperativ zu Verwirrung und vasovagalen Reaktionen. Ein alleiniger Wechsel des Stimulationsgeräts geht selten mit Schwierigkeiten einher. Das Anschlusskabel kann zu Hautinfektionen

führen oder brechen. Elektroden können dislozieren oder schlecht positioniert sein (Baizabal Carvallo, Simpson, and Jankovic 2011).

Komplikationen basierend auf dem Versagen des Stimulationsgeräts sind selten, doch wenn sie auftreten, können sie zu Notfällen führen und müssen schnell erkannt und behandelt werden (Guridi et al. 2012). Ein Versagen des Stimulationsgeräts äußert sich in plötzlichem Verlust der Stimulationswirkung und führt zu signifikanter Morbidität und einem „Rebound“ der unterdrückten Symptome. Bei Patienten mit einer generalisierten Dystonie oder einem essentiellen Tremor können die Symptome sogar stärker ausgeprägt sein, als vor Beginn der Stimulation, was zu wiederholt in der Literatur beschriebenen lebensbedrohlichen Komplikationen führen kann. Ein Beispiel ist der Zustand des „dystonic storms“, eine Episode mit besonders schwer ausgeprägten generalisierten Dystoniesymptomen, bei denen die Patienten bei vollem Bewusstsein sind (Jech et al. 2009, Mariotti et al. 2007). Bereits der Verlust einer einseitigen Stimulation kann zur akuten Verschlechterung der Parkinsonsymptomatik führen und mit Komplikationen wie Psychosen, rezidivierenden Stürzen oder Aspirationspneumonien einhergehen. Daher tragen besonders die Zweikanal IPG wie der Kinetra ein hohes Risiko für „End of Life“ (EOL) Komplikationen, da bei einem Geräteversagen die Stimulation beidseits entfällt (Anheim et al. 2007). Der Eintritt dieses Szenarios erfordert eine erneute Hospitalisierung und verursacht hohe Therapiekosten (Chou et al. 2004, Guridi et al. 2012, Hariz and Johansson 2001). Eine plötzliche Entleerung der Batterie muss ausgeschlossen und im Falle schnellstmöglich ersetzt sowie medikamentös behandelt werden. Auch ein unabsichtlich ausgeschalteter Neurostimulator kann zu plötzlich auftretender Morbidität führen, dies kann durch elektromagnetische Interferenzen, Magneten oder den Controller des Patienten geschehen. Neuere IPGs, wie auch der Kinetra, sind geschützt gegen magnetische Felder, können allerdings mit anderen IPGs oder Herzschrittmachern interagieren (Baizabal Carvallo, Simpson, and Jankovic 2011).

Tritt nach ordnungsgemäßer Implantation des Systems bei den o.g. Erkrankungen keine Besserung der Symptomatik ein oder kommt es im Verlauf zum Wirkungsverlust der DBS, hängt dies häufig mit der Patientenselektion (v. a. korrekte Diagnosestellung), ungenauer Platzierung der Elektroden und Hardwareversagen zusammen (Baizabal Carvallo, Simpson, and Jankovic 2011).

1.4 Ausblick der DBS

Die tiefe Hirnstimulation (DBS) ist eine anerkannte Therapie beim fortgeschrittenen Morbus Parkinson (PD), der Therapie refraktären Dystonie und dem Essentiellen Tremor (ET) (Deuschl, Schade-Brittinger, Krack, Volkmann, Schafer, et al. 2006, Kupsch, Benecke, Muller, et al. 2006, Blomstedt et al. 2007, Schuepbach et al. 2013). Kürzlich ist die DBS auch als Behandlung bei schweren Zwangsstörungen und der Epilepsie zugelassen worden (Fisher and Velasco 2014, Alonso et al. 2015, Mallet et al. 2008). Zusätzlich besteht ein wachsendes Interesse zur Nutzung der DBS zur Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen wie die Depression (Mayberg et al. 2005). Weitere Entwicklungen, eine sogenannte „closed loop Stimulation“, soll ermöglichen die regionale Aktivität des Gehirn aufzunehmen und zu interpretieren, um die Stimulationsparameter entsprechend anzupassen (Larson 2014). Erste Ansätze hierfür gibt es zur Behandlung das Morbus Parkinson. Die sogenannte adaptive tiefe Hirnstimulation (aDBS) basiert darauf, dass eine während der DBS messbare, physiologische Variable Veränderungen des Zustands des Patienten reflektiert. Ein spezieller „intelligenter“ Neurostimulator kann diese Variable, welche eine pathologische Veränderung des klinischen Zustands des Patienten widerspiegelt, messen und analysieren, und neue Stimulationsparameter individuell für diesen Patienten produzieren. Eine solche Variable könnten neuronale Oszillationen des STN darstellen, welche in „local field potentials“ (LFP) gemessen werden. Für die Variable LFPs sprechen mehrere Gründe: es existieren standardisierte Analysetechniken, sie können durch Makroelektroden implantiert für die DBS gemessen werden, sie korrelieren mit dem klinische Zustand des Patienten („motorisch und nicht-motorisch“), sie werden durch die DBS moduliert, sie sind noch lange nach Implantation der DBS Elektroden messbar und verändern sich fortschreitend mit und durch die DBS (Priori et al. 2013). Man verspricht sich durch die aDBS ein besseres Management der Stimulationsparameter, welches sich in den ersten Monaten nach der Implantation eines IPG häufig als schwierig erweist und die Lebensqualitäten der Patienten beeinträchtigt. Durch ein personalisiertes, individuelleres Anpassen der Stimulationsparameter erhofft man sich eine besseres DBS Outcome erreichen zu können. Ebenfalls geht man von einer optimierten Leistung des Stimulators aus, was langfristig zu einem verlängerten Batterieüberleben führen kann. Ein weiterer Vorteil ergibt sich daraus, dass die LFPs auch kognitive Funktionen und Verhalten erfassen. Die aDBS kann hier ungewollte Oszillationen verhindern und somit kognitiven Komplikationen verringert. Ein Problem

welches es noch zu beheben gibt, bis dieses System endgültig entwickelt werden kann, stellt vor allem die gewählte Variable der LFPs da. Auch wenn bewiesenermaßen ein deutliches Verhältnissen zwischen der „beta“ Aktivität und dem motorischen Zustand des Patienten gibt, so konnte keine Korrelation zwischen der Amplitude des „beta Bands“ und dem „motor Score“ UPDRS III (Unified Parkinson`s Disease Rating Scale part III) gefunden werden. Zudem könnte ein Problem daraus resultieren, dass sich das beim M. Parkinson auftretende „beta Band“ nicht bei allen Patienten einfach aufspüren lässt und man vermutet, dass dieses aus zwei sub-Bändern bestehen könnte. Ein finales Problem besteht darin, dass ein direkte Beweise welche einen kausalen Zusammenhang zwischen PD bedingten Störungen und abnormalen LFP Oszillationen dokumentiert fehlt, abnormalen Oszillationen könnten nur eine Begleiterscheinung darstellen. Es sollte dennoch bemerkt sein, dass ein kausaler Zusammenhang nicht Grundvoraussetzung für die aDBS unter Verwendung der LFPs ist. Die aDBS gilt trotz noch bestehender Hindernisse und dem Bedarf an weiterer Forschung als ein vielversprechendes System, welches an parkinsonkranken Affen schon bessere Outcomes bezüglich der Verbesserung von Parkinsonsymptomen zeigte als die bisher verwendete „open-loop“ DBS. Darüber hinaus wird die aDBS auch bei anderen Erkrankung erforscht, in welchen LFPs eine Rolle spielen, wie z.B. dem Tourette Syndrom (Priori et al. 2013).

2. Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung der Lebensdauer von Impulsgeneratoren (IPG), welche für die Therapie der tiefen Hirnstimulation (DBS) bei Patienten mit idiopathischem Parkinson Syndrom (IPS), Dystonie und Essentiellen Tremor (ET) verwandt werden. Die DBS repräsentiert einen festen Bestandteil der Behandlung dieser und weiterer Erkrankungen (Halpern et al. 2007). Die Lebensdauer der Batterien der verwendeten IPGs ist begrenzt und der Stimulator muss deswegen im Laufe der Behandlung ersetzt werden. Zusätzlich haben wir die jeweiligen Stimulationsparameter und -modi ausgewertet und ihren Einfluss auf den Batterieverbrauch untersucht. Von uns wurde die Lebensdauer des IPG Kinetra 7428 (Medtronic, USA) bei den oben genannten Erkrankungen untersucht.

Das primäre Ziel unserer Studie war es die Lebensdauer des Kinetra 7428 beim IPS, dem ET und den verschiedenen Formen der Dystonie auszuwerten und miteinander zu vergleichen. Zusätzlich wurden die Stimulationseinstellungen und -parameter analysiert und verglichen. Ein erhöhtes Verständnis vom Einfluss der jeweiligen Erkrankung, der Stimulationsparameter und -lokalisation auf die IPG Lebensdauer bei der DBS ermöglicht ein besseres Management und erleichtern im klinischen Alltag das Treffen von therapiebezogenen Entscheidungen.

Der Kinetra 7428 wird seit 2011 nicht mehr produziert, dennoch gibt es viele Patienten, welche ihn implantiert haben, bzw. bei denen noch kein Wechsel auf ein anderes Gerät erfolgt ist. Darüber hinaus können die Daten helfen, den Kinetra 7428 mit neueren IPG zu vergleichen. Derzeit auf dem Markt erhältlich sind Neurostimulatoren der neueren Generation von Medtronic, der Activa PR, RC und SC. Letzterer enthält eine wieder aufladbare Batterie, hiervon verspricht man sich einen Vorteil im Management des IPG im Klinikalltag. Der Stellenwert der Energieversorgung wird widerspiegelt durch das Erscheinen von neuen Firmen (Boston scientific & St. Jude) mit eigenen Impulsgeneratoren auf dem Absatzmarkt.

Die o.g. Ausführungen geben einen groben Überblick über das Gebiet der tiefen Hirnstimulation und heben ihren wichtigen Stellenwert in der Therapie vieler neurologischer Erkrankungen hervor. Es gilt daher möglichst viele Daten über die tiefe Hirnstimulation, das damit verbundene perioperative als auch dem langfristigen

Management zu sammeln. Auch ist belegt, dass das Outcome der tiefen Hirnstimulation stark an die Erwartungshaltung der Patienten geknüpft ist, deswegen sollte es das Bestreben sein den Patienten mit möglichst vielen Informationen in Vorfeld der DBS zu versorgen. Die Planbarkeit der eintretenden Ereignisse, wie in diesem Fall Batteriewechsel und die damit verbundenen Risiken und Folgen, spielen für den Patienten und den Arzt eine wichtige Rolle. Darüber hinaus stellt eine plötzliche Batterieerschöpfung eine gefährliche Komplikation da, welche für den Patienten mit erhöhter Morbidität und Kosten verbunden ist. Studien zeigten zudem, dass mehrfache Stimulatorwechsel mit erhöhten Infektionsraten einhergehen. Es gilt durch Erfahrungen mögliche Risiken zu minimieren und man sollte anstreben den perfekten Zeitpunkt für den Batteriewechsel zu bestimmen. Auch dies setzt Erfahrungen der Batterieleistungen und Lebensdauer voraus, über welche aktuell nicht viel bekannt ist.

3. Methodik und Material

Die Studie enthält eine retrospektive Auswertung aller Patienten, welche im Zeitraum 01.03.1996 bis zum 31.12.2010 in der Charité Universitätsmedizin Berlin mit einer tiefen Hirnstimulation behandelt worden sind.

Die für die Auswertung genutzten Daten wurden aus Patientenakten und aus von der Charité im o.g. Zeitraum angelegten Datenbanken gewonnen. Sie enthalten unter anderem Informationen über alle an der Klinik behandelten oder für die Behandlung in Erwägung gezogenen Patienten sowie Ergebnisse aus regelmäßigen postoperativen „follow up“ Untersuchungen.

Um das Ziel der Studie, die Lebensdauer der Neurostimulatoren (Medtronic, Inc., Minneapolis, MN) in verschiedenen Bewegungsstörungen zu untersuchen und zu vergleichen sowie mögliche Ursachen und Einflüsse zu formulieren, wurden neben demographischen Daten Folgendes erfasst:

1. Patienten behandelt mit DBS
2. Die Indikation für die Implantation eines Neurostimulators
3. Die Lokalisation(en) der Elektroden
4. Der Zeitpunkt der Implantation
5. Der Zeitpunkt des Wechsels des IPG und deren Ursachen
6. Die Einstellungen der Stimulationsparameter (Frequenz, Pulsamplitude und Pulsweite), die Impedanz und Einstellungsmodi (Polarität und Anzahl der aktivierten Elektroden) über den Verlauf des gesamten Lebens der Batterie aus den Visiten und Akten. Die Einstellungen variierten im Laufe der Behandlung. Wir haben jeweils die in einem Intervall längst angewandten Parameter ausgewählt. Die Impedanz war nicht in allen Visiten bzw. Datenbankdateien festgehalten, deswegen konnte sie bei einigen wenigen Patienten nicht dokumentiert werden.
7. Model-Typ des implantierten Neurostimulators. Alle Stimulatoren verwandt (I-Trell, Soletra 7246, Kinetra 7248 und Activa RC/PC) wurden von Metronic® (Minnesota, USA) produziert, dem damals einzigen Hersteller.

Bei Patienten mit dokumentierter Impedanz konnte die TEED nach folgender Formel errechnet werden:

Voltage² x frequency x pulse width / *impedance* (Koss et al. 2005).

Anhand der gewonnenen Daten wurde die Lebensdauer der Batterien zwischen der Implantation und dem ersten und weiteren Wechseln bestimmt. Routinemäßig wurden Wechsel vor der kompletten Entleerung der Batterie durchgeführt, um unerwartete Verschlechterung der Symptome zu verhindern. Komplette Entleerungen und Infektionen des Neurostimulators wurden außerdem beobachtet und führten zu Wechseln der Aggregate.

Nach Sichtung aller Daten entschieden wir uns in diese Studie hauptsächlich auf die Daten aller im o.g. Zeitraum implantierten Neurostimulatoren vom Typ Kinetra 7428 (Medtronic®, Inc., Minneapolis, MN) zu konzentrieren und uns auf die Bewegungsstörungen IPS, Dystonie und ET zu beschränken. Andere Neurostimulatoren und Erkrankungen, die mit der DBS behandelt worden, bestanden aus zu kleinen Kollektiven, um statistische relevante Ergebnisse zu liefern.

Einschlusskriterien

1. Patienten mit der Diagnose: IPS, Dystonie oder Essentieller Tremor
2. Implantation oder Wechsel eines Kinetra 7428 (Medtronic®, Inc., Minneapolis, MN)
3. PD-Patienten mit bilateraler Stimulation des STN
4. Dystonie-Patienten mit bilateraler Stimulation des GPi
5. ET-Patienten mit bilateraler Stimulation des VIM
6. Wechsel auf Grund von Batterieerschöpfung oder –schwäche (EOL < 5% der ursprünglichen Kapazität).

Ausschluss Kriterien

1. Wechsel des IPG aus einem anderen Grund als eine Batterieerschöpfung, wie z.B. eine Infektion
2. Das Vorliegen von mehreren neurologischen Erkrankungen
3. Stimulation nur einer Hemisphäre
4. Das Vorliegen von mehreren Stimulatoren gleichzeitig, bzw. der Implantation von Elektroden in mehr als einer Hirnstruktur pro Hemisphäre.
5. Implantation eines anderen Neurostimulators als dem Kinetra 7428

Einschlusskriterien für Morbus Parkinson bestehen aus den klinischen Diagnosestandards von Hughes et al (Hughes et al. 1992), bei der Dystonie entsprechend der Klassifikation von Fahn et al (Fahn, Bressman, and Marsden 1998). Der Essentielle Tremor wurde definiert entsprechend des Konsens für Diagnosekriterien von Chouinard et al (Chouinard, Louis, and Fahn 1997).

Statistische Auswertung:

Zur statistischen Auswertung der Daten wurde die Software SPSS (Version x für Windows; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) verwendet. Um die Batterielebenslänge der IPG und die elektronischen Einstellungsparameter (ESS) der eingeschlossenen Erkrankungen, der jeweiligen Subtypen sowie Stimulationsmodi, miteinander zu vergleichen wurde der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Um die Korrelation der Stimulationsparameter, der Stimulationsmodi und der TEED mit der IPG Lebensdauer zu prüfen nutzten wir den Spearman Rang Korrelation Test. Mit dem Ziel zu untersuchen ob die Batterielebensdauer mit jedem erfolgten Stimulatorwechsel bei einem Patienten abnimmt, haben wir die im Verlauf einer Erkrankung erhobenen Lebensdauern durch den nichtparametrischen Wilcoxon-Rang-Test miteinander verglichen. Zusätzlich wurde, ausgehend von der Annahme einer Normalverteilung der IPG Lebensdauer in den jeweiligen Erkrankungen, eine Analyse der Varianz (ANOVA-Test) der Subtypen vorgenommen. Bei allen Test wurde eine statistische Signifikanz ab einem Wert von $p \leq 0,05$ angenommen.

4. Ergebnisse

4.1. Demographische Daten:

Die Studie enthält die respektive Auswertung von insgesamt 464 Patienten, welche im Zeitraum vom 01.03.1996 bis zum 31.12.2010 am Universitätsklinikum Berlin Charité mit der tiefen Hirnstimulation behandelt worden sind. Die 464 Patienten verteilen sich auf 259 Parkinson-Patienten, 130 Dystonie-Patienten, 50 Essentieller Tremor-Patienten und 25 mit weiteren neurologische Erkrankungen (7x Multiple Sklerose, 1x Tourette Syndrom, 3x Choreatische Erkrankungen, 9x verschiedene andere Tremor Formen, 1x Depression, 1x infantile Zerebralparese, 1x Myoklonus Dystonie Syndrom, 2x Multiple System Atrophy (MSA)).

Dreihundertsiebenundfünfzig der 464 Patienten erhielten primär den „dual-channel“ Kinetra 7428. Die übrigen 107 Patienten wurden mit anderen Modellen behandelt, den älteren I-Trell Modellen, dem Soletra 7426 und in kürzerer Vergangenheit mit den neueren Activa IPGs. 17 der 357 Patienten bekamen zwei Kinetra Geräte überlappend implantiert zur Stimulation von mehr als zwei Zielgebieten. Es erfolgten zusätzlich 8 Umstellungen von einem Soletra 7426 oder einem I-Trell-Modell auf einen Kinetra 7428. Sechs Patienten erhielten eine Umstellung eines Kinetra 7428 auf einen Neurostimulator einer neueren Generation.

Von den 357 Patienten, welche mit einem Kinetra 7428 behandelt worden sind, entsprachen 324 Patienten dem Design der Studie im Sinne der Erkrankung und der Stimulationsart, 148 Frauen und 176 Männer. 320 dieser Patienten erhielten ihre Implantation an dem Universitätsklinikum Charité Berlin, vier weitere an externen Kliniken (1x Augsburg, 1x Frankfurt /Oder, 1x München, 1x in Köln). Die Zahl setzte sich aus 204 Parkinson-Patienten, 86 Dystonie-Patienten und 34 ET-Patienten zusammen.

Insgesamt fanden bei allen 464 mit DBS behandelten Patienten 319 Wechsel der Geräte statt, 207mal wurde ein Kinetra 7428 Gerät gewechselt. Die Ursache war in 298 Fällen Batterieerschöpfung (unabhängig von akut und nicht akut), 19 Mal erfolgte ein Stimulator Austausch wegen einer Infektion, 2 Mal wegen einer Malfunktion des Stimulators. In dem untersuchten Zeitraum wurden 13 Geräte ausgebaut und nicht mehr ersetzt, 8 Mal auf Grund einer Infektion, 7 Mal auf Grund einer anderen Komplikation, meist da keine

Besserung der Symptome durch die DBS eintrat. Ob nach dem untersuchten Zeitraum eine erneute IPG Implantation stattfand wurde nicht erfasst.

In dem Zeitraum der Untersuchung konnte bei den 324 für die Studie in Frage kommenden Patienten insgesamt 172 Wechsel beobachtet werden. 171 dieser Wechsel fanden an dem Universitätsklinikum Charité statt, einer erfolgte am Uniklinikum Greifswald. Diese Wechsel wurden an insgesamt 116 Patienten durchgeführt, bestehend aus 45 Frauen und 71 Männern. Das Kollektiv setzt sich zusammen aus 64 Parkinson-Patienten, 47 Dystonie-Patienten und 5 ET-Patienten. Die durchgeführten Wechsel des Neurostimulators wiederum verteilen sich auf 87 an Parkinson-Patienten, 80 an Dystonie-Patienten und 5 an ET-Patienten.

Variable	n	MW	SD	Spannweite
Patienten gesamt	116			
Frauen	45			
Männer	71			
Alter gesamt bei Implantation	116	56,2	13,3	12,00 - 76,00
Alter gesamt bei 1. Wechsel	116	60,6	13,8	16,00 - 83,00
PD mit DBS des STN bds	64			
Alter bei Implantation	64	61,5	8,1	45,00 - 75,00
Alter bei 1. Wechsel	64	66,3	8,4	48,00 - 81,00
Dystonie mit DBS des GPi bds	47			
Alter bei Implantation	47	47,8	15	12,00 - 75,00
Alter bei 1. Wechsel	47	51,5	15,1	16,00 - 78,00
ET mit DBS der VIM bds	5			
Alter bei Implantation	5	68,2	5	64,00 - 76,00
Alter bei 1. Wechsel	5	74	5,9	69,00 - 83,00
Anzahl der Wechsel gesamt	172			
Anzahl der Wechsel bei STN TSH	87			
Anzahl der Wechsel bei GPi TSH	80			
Anzahl der Wechsel bei VIM TSH	5			

Tabelle 1. Übersicht der demographischen Daten von in die Studie eingeschlossenen Patienten.

Das Durchschnittsalter des gesamten Kollektivs bei Implantation des DBS Systems lag bei $56,2 \pm 13,3$ Jahren (Spannweite 12-76). Die Dystonie-Patienten waren im Schnitt

am jüngsten, mit einem Durchschnittsalter von $47,8 \pm 15$ Jahren (Spannweite 12-75) und die Patienten mit einem Essentiellen Tremor waren bei Implantation am ältesten mit einem Alter von $68,2 \pm 5$ Jahren im Schnitt (Spannweite 64-76). Die Gruppe der Parkinson-Patienten lag zwischen den beiden anderen Patientenkollektiven mit einem Altersdurchschnitt von $61,5 \pm 8,1$ Jahren zum Zeitpunkt der Implantation (Spannweite 45-75). Die gesamten demographischen Daten sind in Tabelle 1 dargestellt. Einen Überblick über Wechsel und Explantationen der Neurostimulatoren auf Grund von Infektionen und anderen Komplikationen zeigt Tabelle 2.

Variable	N
Wechsel wegen Infektion des IPGs	12
Infektionen in der Gruppe der PD-Patienten	7
Infektionen in der Gruppe der Dystonie-Patienten	4
Infektionen in der Gruppe der ET-Patienten	1
Wechsel wg. Malfunktion des IPGs	2
Explantation wg. Infektionen des IPGs	3
Explantation wg. anderen Komplikationen	3
Revisionseingriffe an dem IPG (Lage /Infekt)	9 (2/7)

Tabelle 2. Revisionen, Wechsel und Ausbau eines Neurostimulators auf Grund von Komplikationen im eingeschlossenen Kollektiv

Von den insgesamt 64 Parkinson-Patienten erhielten 49 insgesamt einen Wechsel, 10 zwei Wechsel, 3 drei Wechsel, 1 vier Wechsel und 1 fünf Wechsel. Bei den 47 Dystonie-Patienten wurden bei 30 ein Wechsel, bei 9 zwei Wechsel, bei 5 drei Wechsel, bei einem vier Wechsel, bei einem sechs Wechsel und bei einem sieben Wechsel durchgeführt. Die fünf ET-Patienten erhielten jeweils einen Wechsel. Übersicht in Tabelle 3.

Patienten-Kollektiv	N = 1 Wechsel	N = 2 Wechsel	N = 3 Wechsel	N = 4 Wechsel	N = 5 Wechsel	N = 6 Wechsel	N = 7 Wechsel
IPS (n= 64)	49	10	3	1	1		
Dystonie (n=47)	30	9	5	1	0	1	1
ET (n=5)	5						

Tabelle 3: Die Verteilung der Anzahl der Wechsel pro Patient in den einzelnen Erkrankungen.

4.2 Verteilung der Stimulationsmodi

Der Stimulationsmodus konnte bei 83 der 87 Parkinson-Patienten, 71 der 80 Dystonie-Patienten und bei allen 5 Patienten mit ET dokumentiert werden. Im folgenden Abschnitt folgt die Auswertung.

4.2.1 Verteilung der Stimulationsmodi in gesamten Kollektiv

	IPS	Dystonie	ET
Monopolar	44 (53%)	22 (31%)	2 (40%)
Doppelt monopolar	14 (16,9%)	26 (36,6%)	1 (20%)
Doppelt bipolar	2 (2,4%)	5 (7%)	0
Bipolar	10 (12%)	5 (7%)	0
Gemischt	13 (15,7%)	12 (16,9%)	2 (40%)
Tripple monopolar	0	1 (1,4%)	0
Unbekannt	4	9	0
Total	83 (100%)	71 (100%)	5 (100%)

Tabelle 4. Die Verteilung der Stimulationsmodi in den verschiedenen Erkrankungen

Der Stimulationsmodus variierte von Patient zu Patient und konnte sich auch im Verlauf der Behandlung ändern. Der monopolare Stimulationsmodus über einen Kontakt pro Hemisphäre war der am meisten angewandte beim Morbus Parkinson (53%) und beim ET (40%). Die bilaterale Stimulation des GPi bei Dystonie-Patienten erforderte in unserem Kollektiv hingegen häufig die Aktivierung mehrerer Elektrodenkontakte und die häufigste Einstellung war dementsprechend der doppelt monopolare Modus (36,6%). Wir dokumentierten bei 31% der Dystonie-Patienten einen einfachen monopolaren Stimulationsmodus. Ein Dystonie-Patient benötigte über einen längeren Zeitraum sogar die bilaterale Aktivierung von 3 Kontakten der Elektroden. In unserem Patientenkollektiv betrug der Anteil mit bipolarer Einstellung beim IPS 12% und bei der Dystonie 7% der Patienten. Beim ET war diese Einstellung nicht vertreten. 2,4% der Parkinson- und 7% der Dystonie-Patienten bedurften bei der bipolaren Stimulation beider Hemisphären der Hinzunahme eines zusätzlichen Elektrodenkontakts. Bei einigen Patienten unterscheidet

sich der Stimulationsmodus zwischen den jeweiligen stimulierten Hirnhälften. So wiesen 15,7% der Parkinson-, 16,9% der Dystonie- und 40% der Tremor-Patienten verschiedene Modi pro Hemisphäre auf.

4.2.2 Verteilung der Stimulationsmodi bei den Subtypen des PD

Wie sich auch schon bei der Verteilung der Stimulationsmodi ungeachtet des Parkinson Subtyps zeigte, war auch in den jeweiligen Untergruppen der monopolare Modus der meist vertretene. Prozentual war der Anteil der Patienten mit doppelt monopolarer Stimulationsmodus bei den Patienten vom Tremor-dominanten Typ am höchsten, der einfache Modus, sei es bipolar oder monopolar wurde am häufigsten beim Akinetisch-rigiden Typ verwandt. Ein nicht unbedeutender Anteil jeder Subgruppe hatte einen gemischten Einstellungsmodus, dies bedeutet er unterschied sich zwischen den beiden Hemisphären.

	Tremor-dominanter Typ	Akinet.-Rigider Typ	Äquivalenztyp
Monopolar	11 (50%)	21 (63,6%)	12 (42,9%)
Doppelt monopolar	6 (27,3%)	5 (15,2%)	3 (10,7%)
Doppelt bipolar	0	0	2 (7,1%)
Bipolar	0	5 (15,2%)	5 (17,9%)
Gemischt	5 (22,7%)	2 (6%)	6 (21,4%)
Unbekannt	0	4	0
Total	22 (100%)	33 (100%)	28 (100%)

Tabelle 5. Verteilung der Stimulationsmodi in den Subtypen des Morbus Parkinson

4.2.3 Verteilung der Stimulationsmodi bei den Subtypen der Dystonie

Der doppelte Stimulationsmodus war in der Gruppe der zervikalen/fokalen Dystonie, der segmental/axialen Dystonie und der tardiven Dystonie der am häufigsten vertretene. Bei der generalisierten Dystonie war der Anteil der einfachen und der doppelten Stimulation fast ausgeglichen. Einige Patienten bei der generalisierten Form hatten pro Hemisphäre einen unterschiedlichen Modus. Ein Patient dieser Gruppe wies über einen längeren Zeitraum sogar eine dreifach monopolare Stimulation auf.

	Generalisiert	Zervikal-fokal	Segmental-axial	Tardiv
Monopolar	10 (27%)	4 (33,4%)	8 (44,4%)	0
Doppelt monopolar	9 (24,4%)	6 (50%)	8 (44,4%)	3 (75%)
Doppelt bipolar	2 (5,4%)	0	2 (11,2%)	1 (25%)
Bipolar	4 (10,8%)	1 (8,3%)	0	0
Gemischt	11 (29,7%)	1 (8,3%)	0	0
Trippel monopolar	1 (2,7%)	0	0	0
Unbekannt	6	0	3	0
Total	37 (100%)	12 (100%)	18 (100%)	4(100%)

Tabelle 6. Verteilung der Stimulationsmodi in den verschiedenen Subtypen der Dystonie

4.3 Lebensdauer der Impulsgeneratoren

4.3.1 Krankheitsspezifische Lebensdauer der Impulsgeneratoren

Vergleicht man die Lebensdauer der IPG in den untersuchten Krankheitsbildern unabhängig des Stimulationsmodus, so währte die Batterie des Kinetra bei ET-Patienten mit $71,9 \pm 6,7$ (Spannweite 48,8-83,2) Monaten am längsten und bei der Dystonie mit 37 ± 2 (Spannweite 8,5-103,3) Monaten am kürzesten. Die IPG-Lebensdauer bei Parkinson-Patienten lag durchschnittlich bei $51,5 \pm 2,3$ (Spannweite 16,5-110,5) Monaten. Aus diesen Daten ergab sich eine Signifikanz zwischen der Dystonie und dem PD ($p < 0,001$) als auch zwischen der Dystonie und dem ET ($p = 0,002$). Eine statistische Varianz ergab sich im Vergleich zwischen dem PD und dem ET ($p = 0,036$).

	Durchschnitt in Monaten	SEM	Spannweite	n
IPS	51,5	2,3	16,5 – 110,5	87
Dystonie	37	2	8,5 – 103,3	80
ET	71,9	6,7	48,8 – 83,2	5

Tabelle 7. Die Batterielebenslänge des Kinetras in Monaten im gesamten Kollektiv unabhängig des Stimulationsmodus, n=Anzahl der Wechsel

4.3.2 Krankheitsspezifische Lebensdauer der Impulsstimulatoren unter monopolarer Stimulationseinstellung

Um mögliche Einflüsse der Stimulationsmodi und deren Verteilung auf die Batterielebenslänge innerhalb der Erkrankungen, bzw. Subtypen zu reduzieren, haben wir die Werte unter ausschließlich monopolarer Stimulation verglichen. Hierdurch erhofften wir uns Werte für die IPG-Lebenslänge, welche mehr durch die Erkrankung und die Stimulationslokalisierung als durch den Modus geprägt wurden.

Beim Vergleich der Batterielebenslänge der untersuchten Bewegungsstörungen unter ausschließlich monopolarer Stimulationsmodus ergab sich ein ähnliches Bild wie zuvor. Die längste Lebenslänge hatten die IPG von Patienten mit ET mit $82,4 \pm 0,9$ (Spannweite 81-83) Monaten, gefolgt vom Patienten mit PD mit $53,9 \pm 2,9$ (Spannweite 23,7-98) Monaten. Die kürzeste Lebensdauer hatten die Batterien der Dystonie-Patienten mit $43 \pm 3,5$ (Spannweite 21-63,5) Monate. Es ergab sich auch hier eine Signifikanz im Unterschied der Lebensdauer der Batterien der Neurostimulator bei der Dystonie im Vergleich zum IPS ($p < 0,024$) und zum ET ($p < 0,037$).

	Durchschnitt in Monaten	SEM	Spannweite	n
IPS	53,9	2,9	23,7 – 98	44
Dystonie	43	3,5	21 – 63,5	22
ET	82,4	0,9	81 - 83	2

Tabelle 7. Die Batterielebenslänge des Kinetras in Monaten aller Patienten mit ausschließlich monopolarer Stimulation, n=Anzahl der Wechsel

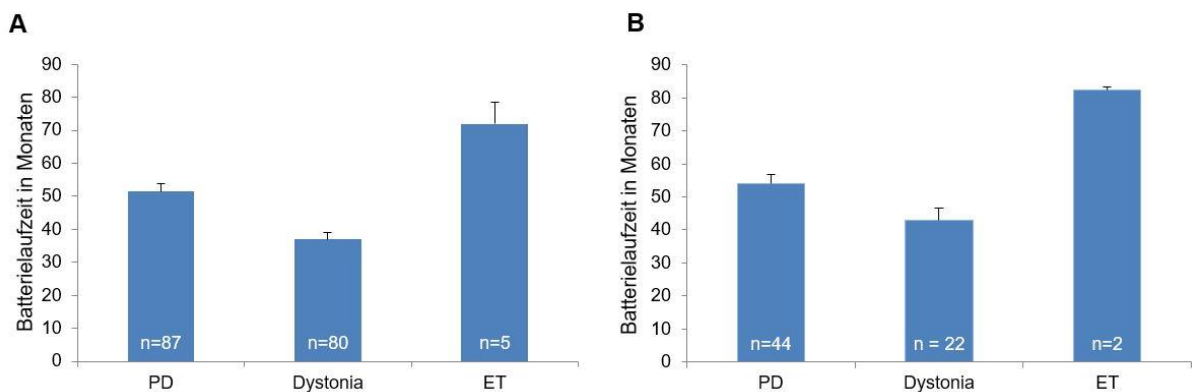


Abbildung 4. Vergleich der Batterielebensdauer in den verschiedenen Bewegungsstörungen A) unabhängig des Stimulationsmodus und B) unter ausschließlich monopolarer Stimulation, n=Anzahl der Wechsel

4.3.3 Vergleich der Batterielebensdauer bei den verschiedenen Stimulationsmodi

4.3.3.1 Vergleich der Batterielebensdauer bei den verschiedenen Stimulationsmodi unabhängig der Erkrankung

Die Auswertung des Einflusses des Stimulationsmodus auf die Lebensdauer der Batterie ungeachtet der Erkrankung zeigte, dass sie sich unter bipolarer Stimulation mit $55,6 \pm 7,3$ (16-110,5) Monaten und unter monopolarer Stimulation mit $51,2 \pm 2,3$ (21-98) Monaten kaum unterschied ($p=0,7$). Wurde nun ein weiterer Elektrodenkontakt hinzugefügt, wie in unserer Analyse bei der monopolarer Stimulation mit zwei aktivierten Elektrodenkontakten, nahm die Lebensdauer der Batterie mit einer Lebenslänge von $39,6 \pm 3,1$ (12,5-103,3) Monaten ab. Die IPG Lebensdauer bei doppelt monopolar stimulierten Patienten unterschied sich signifikant zu der unter monopolarer Einstellung ($p=0,002$). In Bezug auf den Einfluss der Stimulationsmodi auf die IPG Lebensdauer lag in weiteren Vergleichen keine signifikanten Unterschiede vor, auch wenn sich ein Trend abzeichnete, dass doppelt monopolare Stimulation mit einer kürzeren Batterielaufzeit assoziiert ist als der bipolare Modus ($p= 0,063$).

	Durchschnitt in Monaten	SEM	Spannweite	n
Monopolar	51,2	2,3	21 - 98	68
Monopolar doppelt	39,6	3,1	12,5 – 103,3	41
Bi	55,6	7,3	16 – 110,5	15

Tabelle 8. Die Batterielebenslänge des Kinetras in Monaten in Abhängigkeit der verschiedenen Stimulationsmodi, n=Anzahl der Wechsel

4.3.3.2 Der Vergleich der Batterielebensdauer unter den verschiedenen Stimulationsmodi beim PD

Im Vergleich des Einflusses des Stimulationsmodus auf die Dauer der Batterie bei ausschließlich Parkinson-Patienten ergaben sich weitere signifikante Unterschiede. Die monopolare Einstellung mit einer Batterielebensdauer von $53,9 \pm 2,9$ (22,7-98) Monaten und der bipolare Modus mit $69,2 \pm 7,6$ (36-110,5) Monaten unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Allerdings lag ein signifikanter Unterschied in der Lebensdauer der IPG bei beiden o.g. Stimulationsmodi im Vergleich zum doppelt monopolarer Stimulationsmodus mit $35,9 \pm 7,6$ (16,5-74,5) Monaten vor (jeweils $p < 0,003$).

	Durchschnitt in Monaten	SEM	Spannweite	n
Monopolar	53,9	2,9	22,7 - 98	44
Monopolar doppelt	35,9	7,6	16,5 – 74,5	14
Bipolar	69,2	7,6	36 – 110,5	10

Tabelle 9. Die Batterielebenslänge des Kinetras in Monaten in Abhängigkeit der verschiedenen Stimulationsmodi im Kollektiv der Parkinson-Patienten, n=Anzahl der Wechsel

4.3.3.3 Der Vergleich der Batterielebensdauer unter den verschiedenen Stimulationsmodi bei der Dystonie

Stellte man die Batteriehaltbarkeit der verschiedenen Stimulationsmodi bei der Dystonie einander gegenüber, erhielt man keine signifikanten Unterschiede. Die Dauer bis zur Batterieerschöpfung bei monopolarer Einstellung betrug $43 \pm 3,5$ (21-84,5) Monate und war in diesem Vergleich somit am längsten. Bei Patienten mit monopolar doppeltem Modus erhielt man eine durchschnittliche Batterielebensdauer von $40,7 \pm 3,9$ (12,5-103,3) Monaten und beim bipolarer Modus von $28,5 \pm 5,6$ (16-44) Monaten. Der IPG mit bipolarem Stimulationsmodus bei der Dystonie hatte somit die kürzeste Lebensdauer.

	Durchschnitt in Monaten	SEM	Spannweite	n
Monopolar	43	3,5	21 – 84,5	22
Monopolar doppelt	40,7	3,9	12,5 – 103,3	26
Bipolar	28,5	5,6	16 - 44	5

Tabelle 10. Die Batterielebenslänge des Kinetras in Monaten in Abhängigkeit der verschiedenen Stimulationsmodi im Kollektiv der Dystonie-Patienten, n=Anzahl der Wechsel

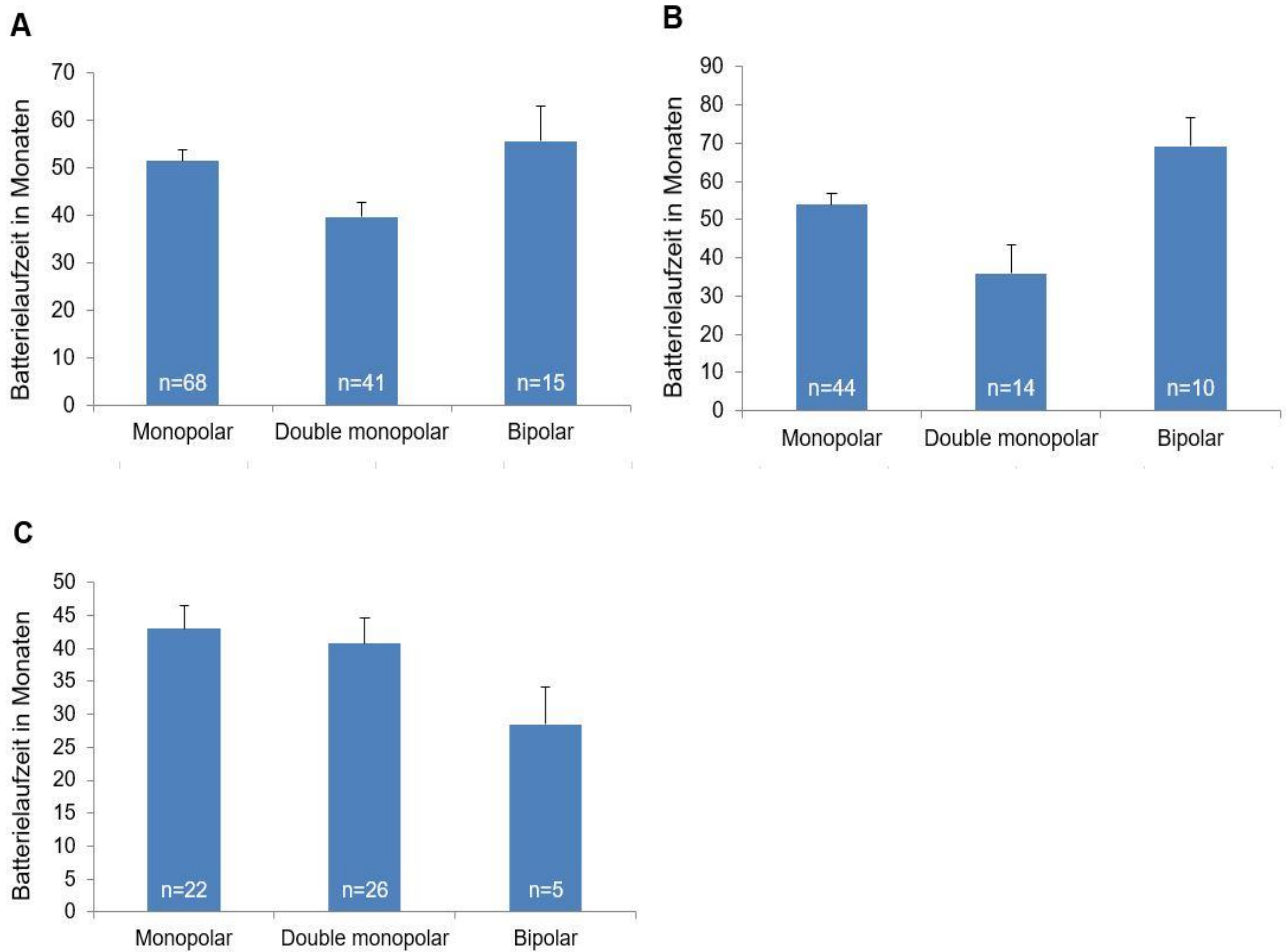


Abbildung 5. Der Vergleich der Batterielaufzeit in Abhängigkeit von dem Stimulationsmodus A) im gesamten Kollektiv, B) aller Parkinson-Patienten und C) aller Dystonie-Patienten, n=Anzahl der Wechsel

4.3.4 Lebensdauer der Impulsgeneratoren beim Morbus Parkinson

Im folgenden Abschnitt wurde die Lebensdauer der Batterien unter den verschiedenen Subtypen des Morbus Parkinson verglichen.

4.3.4.1 Der Vergleich der Batteriedauer beim Morbus Parkinson nach Subtypen ohne Berücksichtigung der Stimulationsmodi

Die Auswertung der Lebensdauer des IPG bei Parkinson-Patienten mit dem Tremor-dominanten Typ ergab eine Länge von $38,8 \pm 3,9$ (Spannweite 16,5-98) Monaten. Diese Lebensdauer des Stimulators war im Durchschnitt signifikant kürzer als die der Neurostimulatoren bei Patienten, die am akinetisch-rigiden-Typ mit $53,6 \pm 3,4$ (Spannweite 21-95) Monaten und am Äquivalenz-Typ mit $58,8 \pm 4,1$ (Spannweite 19,4-110,5) Monaten ($p= 0,003$) leiden. Die Lebensdauer der IPG beim akinetisch-rigiden Typ

und dem Äquivalenz Typ unterschied sich bei einer Differenz von nur ca. 5 Monaten nicht signifikant ($p=0,41$, Anova: $p=0,003$).

	Durchschnitt in Monaten	SEM	Spannweite	n
Tremor-dominant	38,8	3,9		22
Akinet.-Rigide	53,6	3,4		37
Äquivalenztyp	58,8	4,1		28

Tabelle 11. Die Batterielebenslänge des Kinetras in Monaten der Subtypen des Morbus Parkinson, n=Anzahl der Wechsel

4.3.4.2 Der Vergleich der Batteriedauer beim PD nach Krankheitssubtypen bezogen auf ausschließlich monopolar stimulierte Patienten

Wertete man die Dauer bis zur Batterieerschöpfung zwischen den PD-Subtypen bei Patienten mit ausschließlich monopolarer Stimulationsmodi aus, war sie bei dem Tremor-dominanten Typ mit $46 \pm 6,2$ (22,7-98) Monaten erneut am kürzesten. Die Zeit bis zum Wechsel eines IPG betrug beim akinetisch-rigiden Typ $63,2 \pm 5,5$ (40,9-89) Monate und beim Äquivalenz-Typ $52,8 \pm 3,8$ (26-85,5) Monate. Statistisch unterschied sich die Lebensdauer beim monopolarer Modus des IPG beim Tremor-dominanten Typ und beim akinetisch-rigiden Typ signifikant ($p=0,045$). Im Vergleich zur Auswertung der Batterielebensdauer ohne Berücksichtigung des Stimulationsmodus nahm diese beim Tremor-dominanten und beim akinetisch-rigiden Typ deutlich zu, beim Äquivalenztyp hingegen ab. Im Gegensatz zum Parkinsonkollektiv ohne Berücksichtigung des Stimulationsmodus verschwand die Signifikanz des Unterschieds der Batterielaufzeit zwischen dem Tremor-dominanten Typ und dem Äquivalenztyp.

	Durchschnitt in Monaten	SEM	Spannweite	n
Tremor-dominant	46	6,2	22,7 - 98	11
Akinet.-Rigide	63,2	5,5	40,9 – 89	12
Äquivalenztyp	52,8	3,8	26 – 85,5	21

Tabelle 12. Die Batterielebenslänge des Kinetras in Monaten der Subtypen des Morbus Parkinson ausschließlich der Patienten mit monopolarer Stimulation, n=Anzahl der Wechsel

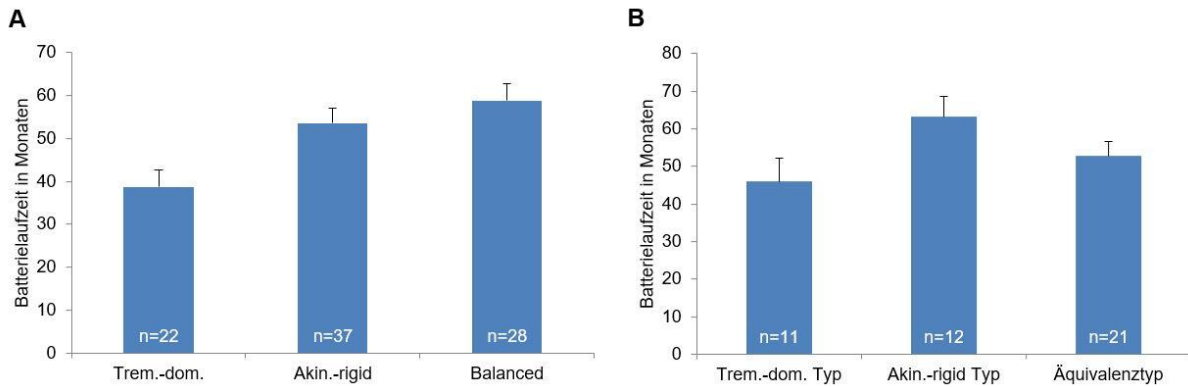


Abbildung 6. Vergleich der Batterieleufzeit der verschiedenen Subtypen des Morbus Parkinson A) im gesamten Kollektiv und B) Parkinson-Patienten mit ausschließlich monopolarer Stimulation, n=Anzahl der Wechsel

4.3.5 Lebensdauer der Impulsgeneratoren bei der Dystonie

4.3.5.1 Der Vergleich der Batteriedauer bei Dystonie nach Subtypen ohne Berücksichtigung der Stimulationsmodi

Die kürzeste Lebensdauer hatten die IPG bei der generalisierten Dystonie mit $34,4 \pm 2,7$ (Spannweite 14,5-84,5) Monaten, gefolgt von der fokalen Dystonie mit $38,7 \pm 3$ (Spannweite 23,7-65,3) Monaten und der segmentale-axiale Dystonie mit $39,2 \pm 5,1$ (Spannweite 8,5-103,3) Monaten. Am längsten währte der Neurostimulator bei der tardiven Dystonie mit $48,4 \pm 4,4$ (Spannweite 35,7-55) Monaten. Im Vergleich ergaben sich aus den Werten keine Signifikanzen (Anova: $p = 0,426$), dennoch ließen sich Trends erkennen (generalisierte vs. tardive Dystonie $p = 0,063$, zervikale vs. Tardive Dystonie $p = 0,09$).

	Durchschnitt in Monaten	SEM	Spannweite	n
Generalisiert	34,4	2,7	14,5 – 84,5	43
Zervikal/fokal .	38,7	3	23,7 - 65,3	12
Segmental/axial	39,2	5,1	8,5 - 103,3	21
Tardiv	48,4	4,4	35,7 - 55	4

Tabelle 13. Die Batterielebenslänge des Kinetras in Monaten der Subtypen der Dystonie, n=Anzahl der Wechsel

4.3.5.2 Der Vergleich der Batteriedauer bei Dystonie-Patienten nach Subtypen unter Berücksichtigung nur der monopolen Einstellung

Betrachtete man nur die Lebensdauer der Neurostimulatoren, welche im monopolen Modus betrieben wurden, verlängerte sie sich die IPG-Laufzeit im Schnitt und das Verhältnis der Subtypen zueinander verändert sich. Die Neurostimulatoren, eingesetzt bei Patienten mit der segmentalen-axialen Form bedurften unter monopolem Stimulationsmodus nach durchschnittlich $40,8 \pm 5,2$ (21-58) Monaten einen Wechsel und hatten somit eine kürzere Haltbarkeit als die Neurostimulatoren unter demselben Stimulationsmodus bei Patienten mit der generalisierten Dystonie mit einem Wechsel nach durchschnittlich $43,6 \pm 6,1$ (24,2-84,5) Monaten und der fokal/zervikalen Dystonie nach $46,3 \pm 6,9$ (35-65,3) Monaten. Patienten mit der tardiven Dystonie waren hier nicht vertreten. Es lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Werten vor.

	Durchschnitt in Monaten	SEM	Spannweite	n
Generalisiert	43,6	6,1	24,2 – 84,5	10
Zervikal/fokal	46,3	6,9	35 – 65,3	4
Segmental/axial	40,8	5,2	21 - 58	8

Tabelle 14. Die Batteriebenslänge des Kinetras in Monaten der Subtypen der Dystonie ausschließlich der Patienten mit monopolarer Stimulation, n=Anzahl der Wechsel

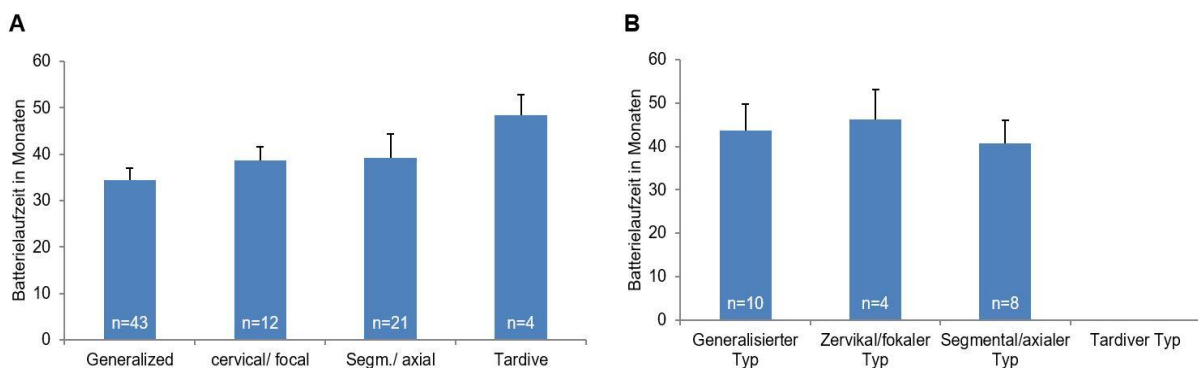


Abbildung 7. Vergleich der Batterielaufzeit der verschiedenen Subtypen der Dystonie A) im gesamten Kollektiv und B) Dystonie-Patienten mit ausschließlich monopolarer Stimulation, n=Anzahl der Wechsel

4.4. Analyse und Vergleich der einzelnen Stimulationsparameter

Insgesamt konnten die Stimulationsparameter der IPG von 83 der 87 der PD-Wechsel, 71 der 80 Dystonie Wechsel und aller 5 ET-Wechsel erfasst werden. Die Impedanz konnte bei insgesamt 146 Wechseln ermittelt werden. Jeder implantierte IPG erzeugt pro Lebenszyklus entsprechend der Anzahl der implantierten Elektroden jeweils 2 Messwerte pro Stimulationsparameter. Die „total electrical energy delivered“ (TEED) konnte für 146 der 172 Wechsel errechnet werden und wurde für jeden IPG aus beiden Elektroden errechnet.

4.4.1 Frequenz

Die Frequenz ist gemessen in Hertz (Hz).

4.4.1.1 Die Frequenz der verschiedenen Bewegungsstörungen im Vergleich

Die durchschnittliche Stimulationsfrequenz betrug beim Morbus Parkinson $143,9 \pm 1,7$ (130-210) Hz, bei der Dystonie $158,37 \pm 2,6$ (60-240) Hz und beim Essentiellen Tremor $148,4 \pm 7,3$ (130-180) Hz. Somit war die Frequenzeinstellung bei der Dystonie am höchsten. Aus der Auswertung der Daten ergab sich eine Signifikanz im Unterschied zwischen dem IPS und der Dystonie ($p < 0,001$).

	Durchschnitt in Hz	SEM	Spannweite	n
PD	143,9	1,7	130 - 210	166
Dystonie	158,4	2,6	60 - 240	142
ET	148,4	7,3	130 - 180	10

Tabelle 15. Die durchschnittliche Frequenzeinstellung bei den verschiedenen Bewegungsstörungen, n=Anzahl der Messwerte.

4.4.1.2 Die Frequenz der verschiedenen Subtypen des Morbus Parkinson

Betrachtete man die Frequenz innerhalb der Subgruppen des Morbus Parkinson, so war die des Tremor-dominanten Typs am höchsten mit $154,2 \pm 3,9$ (130-210) Hz. Sie war signifikant höher als die des Äquivalenztyps mit $142,1 \text{ Hz} \pm 2,8$ (130-185) ($p = 0,001$) und des akinetisch Rigidem Typs $137,7 \pm 1,8$ (130-185) Hz ($p = 0,001$). Die Frequenzen des

Äquivalenztyps und des akinetisch-rigiden Typs lagen nahe bei einander und unterschieden sich nicht signifikant.

	Durchschnitt in Hz	SEM	Spannweite	n
Tremor-dominant	154,2	3,9	130 – 210	44
Äquivalenztyp	143,1	2,8	130 - 185	56
Akinet.-Rigide	137,7	1,8	130 - 185	66

Tabelle 16. Die durchschnittliche Frequenzeinstellung bei den verschiedenen Subtypen des Morbus Parkinson, n=Anzahl der Messwerte.

4.4.1.3 Die Frequenz der verschiedenen Subtypen der Dystonie

Die Stimulationsfrequenz bei den Neurostimulatoren zur Behandlung der segmentalen Dystonie betrug im Durchschnitt $172,2 \pm 6,5$ (130-240) Hz und war somit am höchsten im Vergleich zu den anderen Subtypen der Dystonie. Die Frequenz der IPG bezifferte sich bei der generalisierten Dystonie auf $157,5 \pm 2,7$ (130-200) Hz und bei der tardiven Dystonie auf $155 \pm 9,4$ (130-180) Hz. Am geringsten war sie durchschnittlich bei Patienten mit der zervikalen Dystonie mit $143,3 \pm 7,1$ (60-185) Hz. Es ergab sich eine Signifikanz im Unterschied der durchschnittlichen Frequenzeinstellung zwischen den IPG bei dem segmental/axialen Typ und zervikal/fokalen Typ ($p= 0,015$).

	Durchschnitt in Hz	SEM	Spannweite	n
Zervikal/fokal	143,3	7,1	60 - 185	24
Generalisiert	157,5	2,7	130 - 200	74
Segmental/axial	172,2	6,5	130 - 240	36
Tardiv	155	9,4	130 - 180	8

Tabelle 17. Die durchschnittliche Frequenzeinstellung bei den verschiedenen Subtypen der Dystonie, n=Anzahl der Messwerte.

4.4.1.4 Die Frequenz der Stimulationsmodi im Vergleich

Untersuchte man die Frequenz bei den verschiedenen Modi, ungeachtet ob dieser bilateral oder nur unilateral eingestellt war, zeigte sie sich beim monopolar doppelten

Modus am höchsten mit 162 ± 3 (130-240) Hz. Die Werte bei den monopolaren Einstellungen mit $144,5 \pm 1,6$ (130-200) Hz waren denen der bipolaren Einstellungen mit $143,4 \pm 5,3$ (60-210) Hz sehr ähnlich. Die Frequenz des doppelten Modus unterschied sich zum monopolaren ($p < 0,001$) und zum bipolaren Modus ($p = 0,002$) signifikant.

	Durchschnitt in Hz	SEM	n
monopolar	144,5	1,6	157
bipolar	143,4	5,3	37
monopolar doppelt	162	3	106

Tabelle 18. Die durchschnittliche Frequenzeinstellung bei den verschiedenen Stimulationsmodi unabhängig der Bewegungsstörung, n=Anzahl der Messwerte.

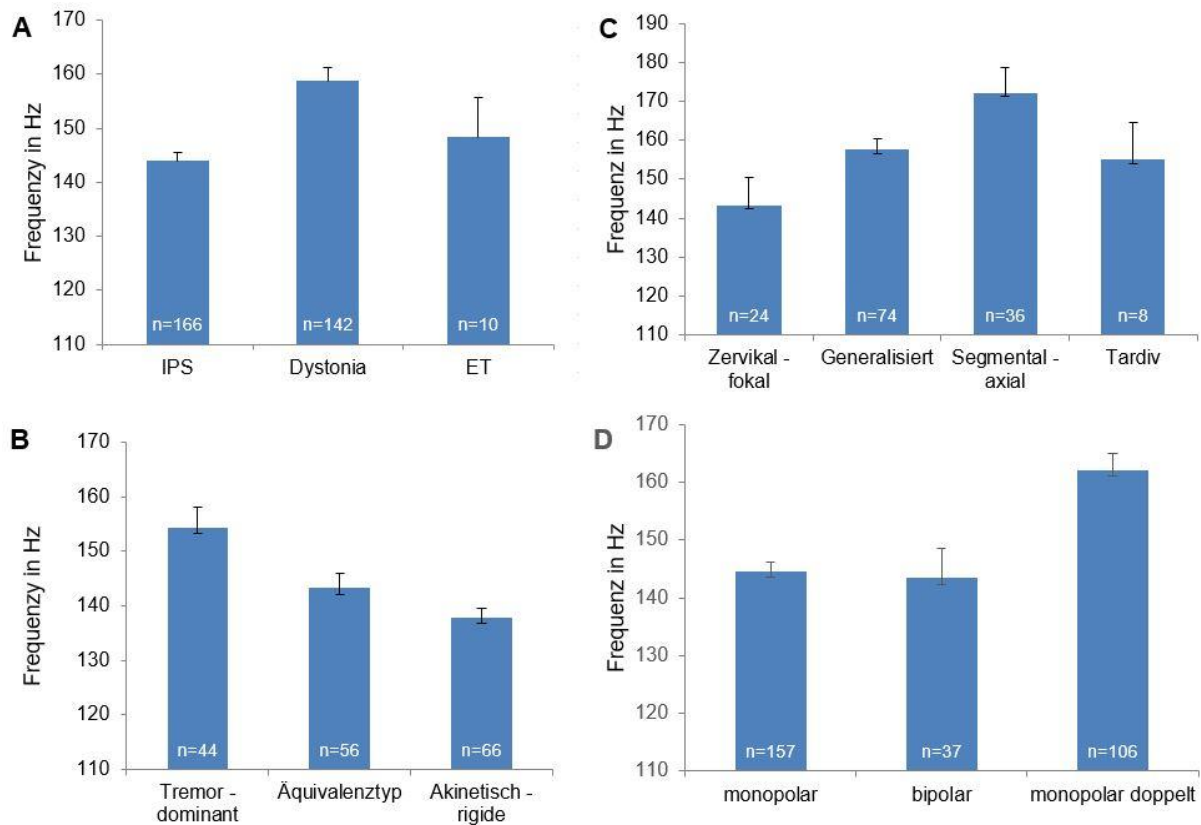


Abbildung 8. Vergleich Frequenzeinstellungen bei A) allen Bewegungsstörungen, B) den Subtypen des Morbus Parkinson, C) den Subtypen der Dystonie und D) den verschiedenen Stimulationsmodi unabhängig der vorliegenden Bewegungsstörungen, n=Anzahl der Messwerte.

4.4.2 Stimulationsamplitude

Die Stimulationsamplitude wird in Volt (V) gemessen.

4.4.2.1 Die Stimulationsamplitude der verschiedenen Bewegungsstörungen im Vergleich

Die Stimulationsamplitude war am höchsten bei den Neurostimulatoren der Dystonie-Patienten mit $3,57 \pm 0,1$ (1-7) V. Bei Parkinson-Patienten belief sich dieser Parameter im Schnitt auf $3,46 \pm 0,07$ (1-5,9) V und bei Patienten mit Essentiellen Tremor auf $3,46 \pm 0,42$ (1,7-5,5) V. Es bestanden keine signifikanten Unterscheidungen.

	Durchschnitt in V	SEM	Spannbreite	n
IPS	3,46	0,07	1 – 5,9	166
Dystonie	3,57	0,1	1 - 7	142
ET	3,46	0,42	1,7 – 5,5	10

Tabelle 19. Die durchschnittliche Amplitudeneinstellung bei den verschiedenen Bewegungsstörungen, n=Anzahl der Messwerte.

4.4.2.3 Die Stimulationsamplitude bei den verschiedenen Subtypen des IPS

Die Impulsamplitude der IPG beim Akinetisch-rigiden Typ betrug $3,47 \pm 0,09$ (1,4-4,9) V und war somit die höchste in der Gruppe der Parkinson Subtypen. Die Amplitude der Stimulatoren angewandt beim Tremor-dominanten Typ berechnete sich im Schnitt auf $3,45 \pm 0,16$ (1-5,4) V und war somit unwesentlich geringer als die des akinetischen Parkinsontyps. Die Patienten an einem Äquivalenztyp leidend hatten im Schnitt eine Amplitude von $3,36 \pm 0,11$ (1,9-5,9) V. Es lagen keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der Gruppen vor.

	Durchschnitt in V	SEM	Spannweite	n
Tremor-dominant	3,45	0,16	1 – 5,4	44
Äquivalenztyp	3,36	0,11	1,9 – 5,9	56
Akinet.-Rigide	3,47	0,09	1,4 – 4,9	66

Tabelle 20. Die durchschnittliche Amplitudeneinstellung bei den verschiedenen Subtypen des Morbus Parkinson, n=Anzahl der Messwerte.

4.4.2.4 Die Stimulationsamplitude bei den verschiedenen Subtypen der Dystonie

Die höchste Impulsamplitude wiesen im Mittel die IPG bei Patienten mit der segmental/axialen Dystonieform mit $3,81 \pm 0,22$ (1-6) V auf. Bei der zervikal/fokalen Dystonie betrug sie $3,8 \pm 0,23$ (2,3-7) V. Geringer war sie beim generalisierten Typ mit $3,44 \pm 0,13$ (1-6) V und bei der tardiven Form mit $3,28 \pm 0,2$ (2,5-4) V. Eine Signifikanz ergab sich dabei zwischen dem generalisierten Typ und der segmental/axialen Form ($p=0,049$).

	Durchschnitt in V	SEM	Spannweite	n
Zervikal/fokal	3,8	0,23	2,30 - 7	24
Generalisiert	3,44	0,13	1 - 6	74
Segmental/axial	3,81	0,22	1 - 6	36
Tardiv	3,28	0,2	2,5 - 4	8

Tabelle 21. Die durchschnittliche Amplitudeneinstellung bei den verschiedenen Subtypen der Dystonie, n=Anzahl der Messwerte.

4.4.2.5 Die Impulsamplitude der Modi im Vergleich

Untersuchte man die Impulsamplitude bei den verschiedenen Modi, ungeachtet ob dieser bilateral oder nur unilateral eingestellt war, und stellte sie einander gegenüber, war sie beim bipolaren Modus am höchsten mit $4,2 \pm 0,21$ (2,3-7) V. Die Amplitudenwerte bei den monopolaren Einstellungen waren ($3,46 \pm 0,08$ (1-6) V) mit denen der monopolar doppelten Stimulation ($3,24 \pm 0,09$ (1-5,5) V) vergleichbar. Hieraus ergab sich ein signifikanter Unterschied in der durchschnittlichen Amplitude beim bipolaren Modus im Vergleich zum monopolaren ($p=0,006$) und zum monopolar doppelten Modus ($p<0,001$).

	Durchschnitt in V	SEM	n
monopolar	3,46	0,08	157
bipolar	4,2	0,21	37
monopolar doppelt	3,24	0,09	106

Tabelle 22. Die durchschnittliche Amplitudeneinstellung der verschiedenen Stimulationsmodi unabhängig der jeweiligen Bewegungsstörung, n=Anzahl der Messwerte.

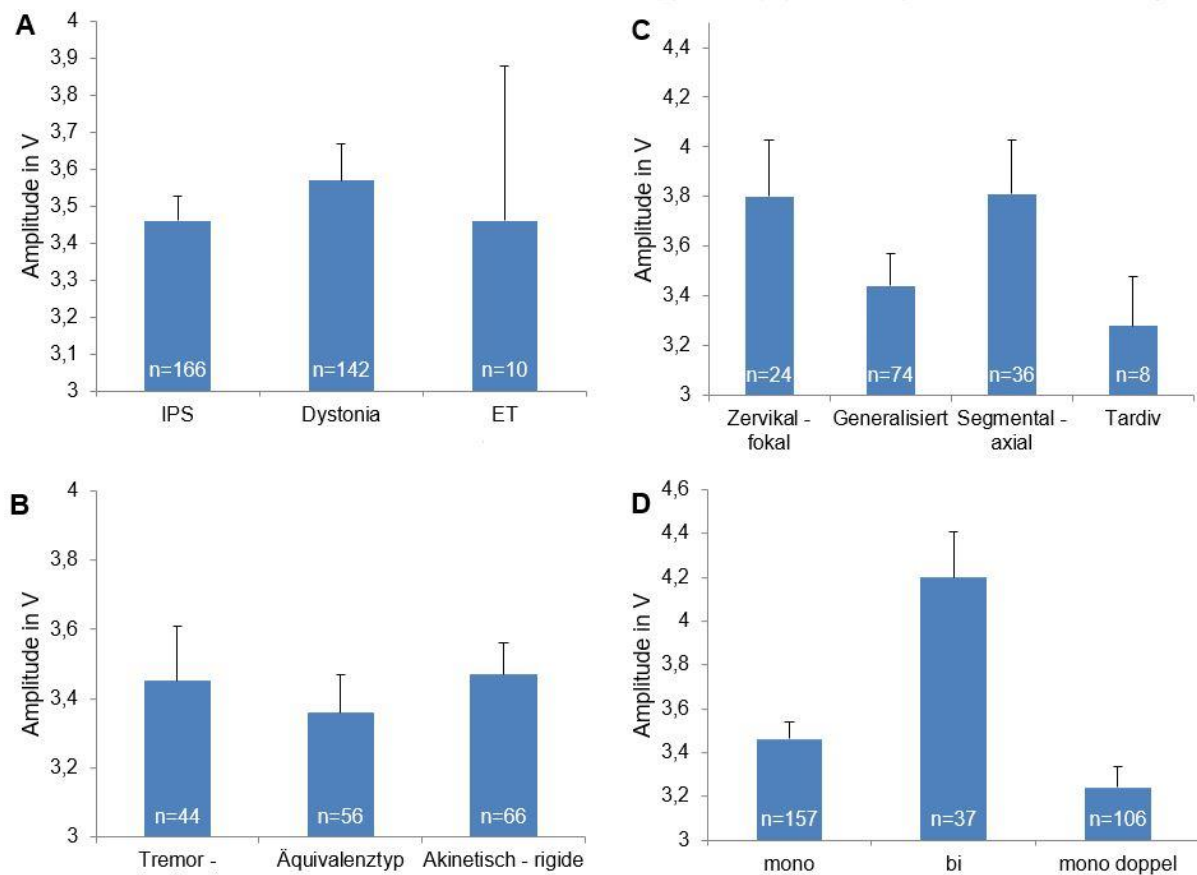


Abbildung 9. Vergleich Stimulationsamplitude bei A) allen Bewegungsstörungen, B) den Subtypen des Morbus Parkinson, C) den Subtypen der Dystonie und D) den verschiedenen Stimulationsmodi unabhängig der vorliegenden Bewegungsstörungen, n=Anzahl der Messwerte.

4.4.3 Impulsweite

Die Impulsweite wird in μs gemessen.

4.4.3.1 Die Impulsbreite der verschiedenen Bewegungsstörungen im Vergleich

Die Impulsbreite der Impulsgeneratoren lag bei der Dystonie im Schnitt bei $115,6 \pm 4,7$ (60-330) μs , beim IPS bei $75,2 \pm 1,7$ (60-150) μs und beim ET bei 66 ± 4 (60-160) μs . Aus den analysierten Werten ergab sich eine signifikante Differenz zwischen der Impulsweite bei der Dystonie im Vergleich zu den anderen beiden Bewegungsstörungen (jeweils $p < 0,001$).

	Durchschnitt in μs	SEM	Spannweite	n
IPS	75,2	1,7	60 - 150	166
Dystonie	115,6	4,7	60 - 330	142
ET	66	4	60 - 160	10

Tabelle 23. Die durchschnittliche Impulsbreite bei den verschiedenen Bewegungsstörungen, n=Anzahl der Messwerte.

4.4.3.2 Die Stimulationsbreite bei den verschiedenen Subtypen des IPS

Die verwendete Impulsbreite der IPG betrug durchschnittlich beim Tremor-dominanten Typ $86,6 \pm 4,8$ (60-150) μs , bei dem Akinetisch-rigiden Typ $74,6 \pm 2,2$ (60-120) μs und beim Äquivalenz Typ $67 \pm 1,7$ (60-90) μs . Dabei ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem Tremor dominanten Typ und dem Äquivalenz Typ ($p < 0,001$) und dem Akinetisch-rigiden Typ und dem Äquivalenz Typ ($p = 0,012$).

	Durchschnitt in μs	SEM	Spannweite	n
Tremor-dominant	86,6	4,8	60 - 150	44
Äquivalenztyp	67	1,7	60 - 90	56
Akinet.-Rigide	74,6	2,2	60 - 120	66

Tabelle 24. Die durchschnittliche Impulsbreite bei den verschiedenen Subtypen des Morbus Parkinson, n=Anzahl der Messwerte.

4.4.3.3 Die Stimulationsbreite bei den verschiedenen Subtypen der Dystonie

Die durchschnittliche Impulsbreite betrug bei dem generalisierten Typ $136 \pm 7,6$ (60-330) μs , bei der zervikal/fokalen Typ $108,8 \pm 8,4$ (60-210) μs , beim segmental/axialen Typ $88,3 \pm 3,2$ (60-150) μs und beim der tardiven Form $75 \pm 5,7$ (60-90) μs . Deutlich signifikante Unterschiede lagen dabei in der Impulsbreite des Stimulationsimpulses zwischen dem generalisierten Typ und dem segmentalen Typ ($p < 0,001$) sowie dem generalisierten Typ und der tardiven Dystonieform ($p = 0,001$). Ebenfalls signifikante Unterschiede ließen sich zwischen der zervikalen/fokalen und segmental/axialen Form nachweisen ($p = 0,015$) sowie zwischen der zervikalen/fokalen und der tardiven Form ($p = 0,015$).

	Durchschnitt in μs	SEM	Spannweite	n
Zervikal/fokal	108,8	8,4	60 - 210	24
Generalisiert	136	7,6	60 - 330	74
Segmental/axial	88,3	3,2	60 - 150	36
Tardiv	75	5,7	60 - 90	8

Tabelle 25. Die durchschnittliche Impulsbreite bei den verschiedenen Subtypen der Dystonie, n=Anzahl der Messwerte.

4.4.3.4 Die Impulsbreite der Modi im Vergleich

Die durchschnittliche Impulsbreite des monopolaren Modus berechnete sich auf $90 \pm 3,7$ (60-330) μs , des bipolaren auf $75,4 \pm 2,8$ (60-120) μs und des monopolar doppelten auf $101,7 \pm 4,9$ (60-270) μs . Es zeigte sich, dass die höchst eingestellte Impulsamplitude des bipolaren Modus deutlich unter dem der anderen beiden ausgewerteten lag. Die durchschnittliche Impulsbreite des monopolar doppelten Modus unterschied sich signifikant von dem des monopolaren ($p=0,018$) und des bipolaren Modus ($p=0,003$).

	Durchschnitt in μs	SEM	Spannweite	n
Monopolar	90	3,7	60 - 330	157
Bipolar	75,4	2,8	60 - 120	37
Monopolar doppelt	101,7	4,9	60 - 270	106

Tabelle 26. Die durchschnittliche Impulsbreite der verschiedenen Stimulationsmodi unabhängig der jeweiligen Bewegungsstörung, n=Anzahl der Messwerte.

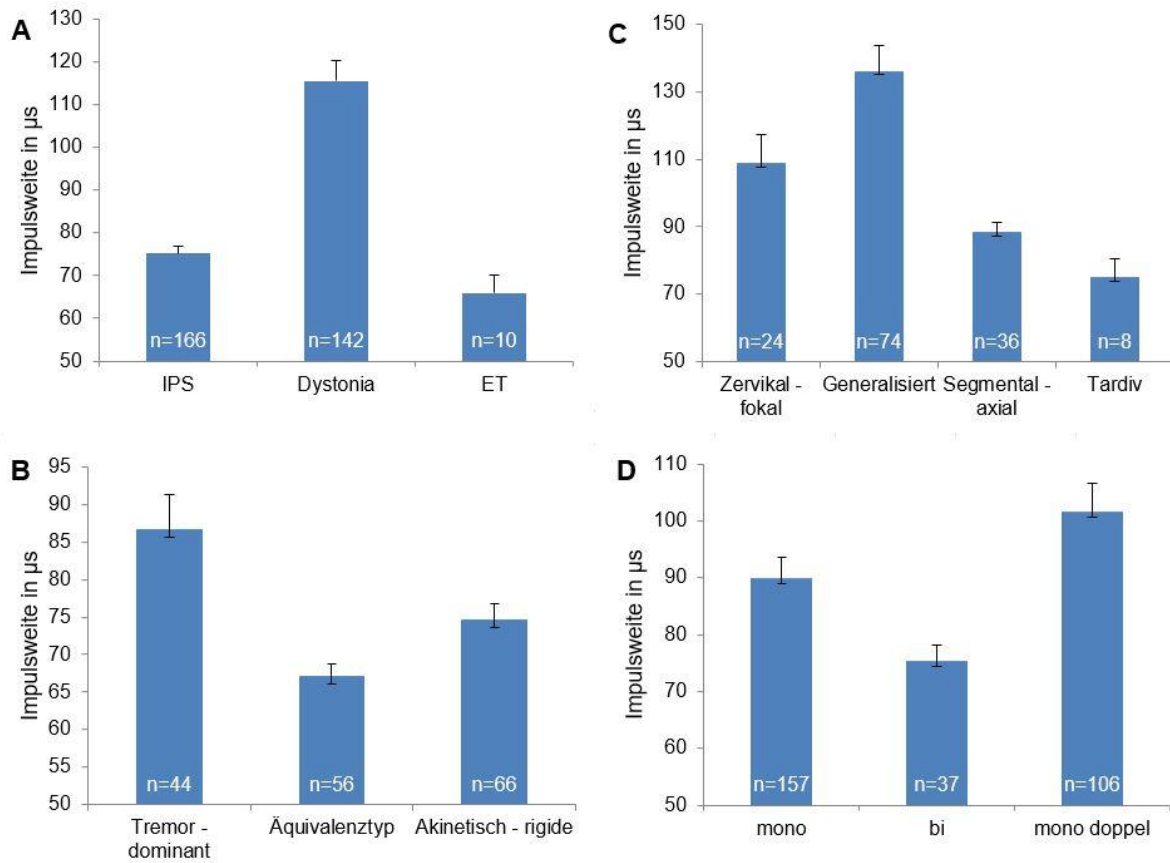


Abbildung 9. Vergleich Impulsweite bei A) allen Bewegungsstörungen, B) den Subtypen des Morbus Parkinson, C) den Subtypen der Dystonie und D) den verschiedenen Stimulationsmodi unabhängig der vorliegenden Bewegungsstörungen, n=Anzahl der Messwerte.

4.4.4 TEED

Insgesamt konnte die TEED bei 146 implantierten Stimulatoren errechnet werden, davon fanden 75 Anwendungen beim IPS, 66 bei der Dystonie und 5 beim Essentiellen Tremor.

4.4.4.1 TEED des gesamten Kollektivs

	TEED in Joule	SEM	n
PD	212	19,3	75
Dystonie	323	21	66
ET	179	57,7	5

Tabelle 27. Die durchschnittliche TEED bei den verschiedenen Bewegungsstörungen, n=Anzahl der gewechselten IPG.

Bei der Dystonie war die TEED am höchsten mit 323 ± 21 Joule, sie betrug beim ET $179 \pm 57,7$ Joule und beim PD $212 \pm 19,3$ Joule. Daraus resultierte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der TEED des PD und der Dystonie ($p < 0,001$). Vergleich man die TEED der Dystonie mit der des ET zeigte sich ein deutlicher Trend ($p = 0,0624$).

4.4.4.2 TEED Morbus Parkinson

Prüfte man die TEED der verschiedenen Subtypen des Morbus Parkinson, so war die TEED beim Tremor-dominanten Typ am höchsten mit $321 \pm 73,8$ und unterschied sich signifikant vom akinetischen Typ (TEED 189 ± 18 , $p = 0,044$) sowie vom Äquivalenz Typ (TEED $174 \pm 17,8$, $p = 0,05$).

	TEED in Joule	SEM	n
Äquivalenztyp	174	17,8	27
Akinetisch rigider Typ	189	18	32
Tremor dominanter Typ	321	73,8	16

Tabelle 28. Die durchschnittliche TEED bei den verschiedenen Subtypen des Morbus Parkinson, n=Anzahl der gewechselten IPG.

4.4.4.3 TEED Dystonie

	TEED in Joule	SEM	n
Generalisiert	295	22,5	33
Zervikal/fokal	310	41,8	12
Segmental/axial	424	55,4	17
Tardiv	184	34	4

Tabelle 29. Die durchschnittliche TEED bei den verschiedenen Subtypen der Dystonie, n=Anzahl der gewechselten IPG.

Die TEED der segmentalen/axialen Form war mit $424 \pm 55,4$ Joule unter den verschiedenen Subtypen der Dystonie am höchsten. Die TEED betrug bei der generalisierten Dystonie $295 \pm 22,5$ Joule, bei der zervikal/fokalen Form $310 \pm 41,8$ Joule und war am niedrigsten bei der tardiven Form mit 184 ± 34 Joule. Daraus resultierte ein

signifikanter Unterschied zwischen der segmental/axialen und der tardiven Form ($p=0,04$).

4.4.4.4 TEED der verschiedenen Einstellungsmodi

Unter Betrachtung der angewandten TEED bei den verschiedenen Stimulationsmodi fiel auf, dass sie beim doppelt monopolen Modus mit $330,9 \pm 41,3$ Joule am höchsten war, beim monopolen Modus und bipolaren Modus war sie sich sehr ähnlich (209 ± 15 Joule und $218,8 \pm 53,8$ Joule). Eine statistisch signifikante Relevanz ergab sich in der Differenz der TEED bei dem monopolen und dem doppelt monopolen Modus ($p=0,008$).

	TEED in Joule	SEM	n
Monopolar	209	15	66
Monopolar doppelt	330,9	41,3	36
Bipolar	218,8	53,8	12

Tabelle 30. Die durchschnittliche TEED der verschiedenen Stimulationsmodi unabhängig der jeweiligen Bewegungsstörung, n=Anzahl der IPG.

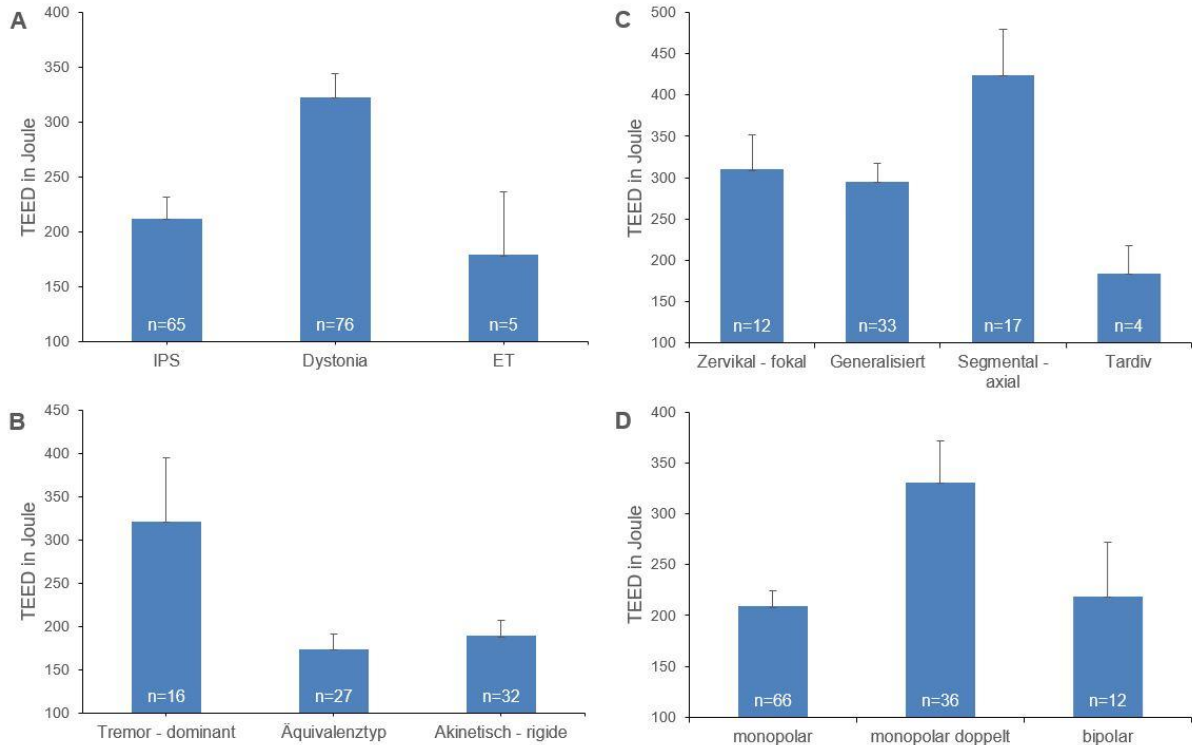


Abbildung 10. Vergleich TEED bei A) allen Bewegungsstörungen, B) den Subtypen des Morbus Parkinson, C) den Subtypen der Dystonie und D) den verschiedenen Stimulationsmodi unabhängig der vorliegenden Bewegungsstörungen, n=Anzahl der gewechselten IPG.

4.5 Lebensdauer der Impulsgeneratoren bei Patienten mit multiplen Wechseln

Insgesamt 32 der mit DBS behandelten Patienten hatten mindestens zwei Stimulatorwechsel erhalten. Während der Neurostimulator bei diesen Patienten im Schnitt zum Zeitpunkt des ersten Wechsels für 40,9 Monate implantiert war, erfolgte der 2. Wechsel bei dieser Gruppe bereits nach 33,7 Monaten.

An 13 dieser Patienten wurden mindestens 3 Wechsel durchgeführt. Während bei diesem Kollektiv eine Batterieschwäche im Schnitt nach 30,8 Monate bei zuerst implantierten Neurostimulator auftrat, dauerte es bis zum 2. und 3. Austausch des IPG nur 24,2 und 26,8 Monate. Fünf Patienten kamen auf mindestens 4 Wechsel im Laufe ihrer Behandlung. Der zuerst implantierte IPG arbeitete in diesem Kollektiv bis zum 1. Wechsel im Schnitt 22,8 Monate, bis zum 2. Wechsel 19,9 Monate, bis zum 3. Wechsel 19 Monate und bis zum 4. Wechsel 22,6 Monate. Drei Patienten erfuhren mindestens 5 Wechsel. Hier erfolgte ein Austausch des Neurostimulators nach erstmaliger Implantation nach 23,7 Monaten, ein 2. Wechsel nach 17 Monaten, ein 3. Wechsel nach 17,4 Monaten, ein 4. Wechsel nach 13,4 und ein 5. Wechsel nach 16,1 Monaten.

Zwei Patienten erfuhren 6 Substitutionen des IPG. Der Neurostimulator musste bei diesen beiden Patienten 24,3 Monate nach der Implantation ausgetauscht werden. Nach dem ersten Wechsel musste der IPG nach 17,4 Monaten, nach dem zweiten Wechsel nach 15,9 Monaten, nach dem dritten Wechsel nach 11,5 Monaten, nach dem vierten Wechsel nach 13,4 Monaten und nach dem fünften Wechsel nach 16,4 Monaten ersetzt werden. Ein Patient erhielt sogar 7 Wechsel. Es handelt sich dabei um einen Patienten mit generalisierter Dystonie. Der 1. Wechsel erfolgte nach 20 Monaten, der 2. nach 16 Monaten, der 3. nach 19,3, der 4. nach 14,5 Monaten, der 5. nach 14,8 Monaten, der 6. nach 21,76 Monaten und den 7. nach 22,3 Monaten.

Das Intervall bis zum ersten Wechsel war in allen Gruppen das längste, eine Ausnahme bildet der Dystonie-Patient mit 7 Wechseln. In der Gruppe mit mindestens 2 Wechseln (n=32) ließ sich im Vergleich der Lebensdauern des 1. und 2. IPG ein signifikanter Unterschied nachweisen ($p=0,02$). Tatsächlich waren aber nur die Lebensdauern von 23 der zuerst implantierten IPG länger als die des zweiten Neurostimulators, 9 mal war die Lebensdauer des zweiten Neurostimulators länger.

In der Gruppe mit mindestens 3 Wechseln zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied in der Lebensdauer des 1. Und 2. IPG ($p=0,033$), aber zwischen der Lebensdauer des 2. und 3. Neurostimulators nicht mehr. Die Lebensdauer des 3. Stimulators war im Durchschnitt sogar 2,6 Monate länger als die des 2. Stimulators. Auf Grund der geringen Patienten Anzahl ließen sich keine weiteren Aussagen zu Signifikanzen im Unterschied der Lebensdauer des IPG im Verlauf einer Erkrankung in den Patientenkollektiven mit 4 Wechseln und aufwärts tätigen.

Anzahl der Patienten	Zeit bis zum 1. Wechsel in Monaten	Zeit bis zum 2. Wechsel in Monaten	Zeit bis zum 3. Wechsel in Monaten	Zeit bis zum 4. Wechsel in Monaten	Zeit bis zum 5. Wechsel in Monaten	Zeit bis zum 6. Wechsel in Monaten	Zeit bis zum 7. Wechsel in Monaten
32	40.9	33.7					
13	30.8	24.2	26.8				
5	23.8	19.9	19	22.6			
3	23.7	17	17.4	13.4	16.1		
2	24.3	17.4	15.9	11.5	13.4	16.4	
1	20	16	19.3	14.5	14.8	21.8	22.3

Tabelle 31. Überblick der jeweiligen Batterielaufzeit bei Patienten mit multiplen Wechseln.

4.6 Korrelation der ESS mit der Batterielebensdauer

Im folgenden Abschnitt haben wir die Batterielebensdauern aller Neurostimulatoren mit ihren Einstellungsparametern und -modi korreliert.

4.6.1 Die Korrelation der Frequenz mit der Batterielebensdauer

4.6.1.1 Die Korrelation der Frequenz mit der IPG Lebensdauer gesamtes Kollektiv

Die Lebensdauer der IPG (n=159) korrelierte negativ mit der Höhe der Frequenz ($r=-0,287$, $p<0,001$). Bei einem Wert von $r=-0,287$ handelte es sich um eine schwache Korrelation.

4.6.1.2 Die Korrelation der Frequenz mit der IPG Lebensdauer im Kollektiv mit monopolarer Stimulation.

Unter der Betrachtung ausschließlich der Patienten mit monopolarer Stimulation (n=68) bestand keine signifikante Korrelation zwischen der Frequenzeinstellung und der IPG Lebensdauer ($p=0,436$).

4.6.1.3 Die Korrelation der Frequenz mit der IPG Lebensdauer im Kollektiv mit bipolarer Stimulation

Auch unter der Betrachtung ausschließlich der Patienten mit bipolarer Stimulation (n=15) bestand keine signifikante Korrelation zwischen der Frequenzeinstellung und der IPG Lebensdauer ($p=0,339$).

4.6.1.4 Die Korrelation der Frequenz mit der IPG Lebensdauer im Kollektiv mit monopolar doppelter Stimulation

Unter der Betrachtung ausschließlich der Patienten mit monopolar doppelter Stimulation (n=41) bestand eine schwach signifikante Korrelation zwischen der Frequenzeinstellung und der IPG Lebensdauer ($r=-0,391$, $p=0,011$).

4.6.2 Die Korrelation der Impulsamplitude mit der Batterielebensdauer

4.6.2.1 Die Korrelation der Impulsamplitude mit der IPG Lebensdauer gesamtes Kollektiv

Die Lebensdauer der IPG (n=159) korrelierte negativ mit der Höhe der Impulsamplitude des gesamten Kollektivs ($r=-0,309$, $p<0,001$).

4.6.2.2 Die Korrelation der Impulsamplitude mit der IPG Lebensdauer im Kollektiv mit monopolarer Stimulation.

Unter der Betrachtung ausschließlich der Patienten mit monopolarer Stimulation (n=68) bestand im Vergleich zum gesamten Kollektiv ein Zunahme der Signifikanz der Korrelation zwischen der Amplitudeneinstellung und der IPG Lebensdauer ($r=-0,530$, $p<0,001$).

4.6.2.3 Die Korrelation der Impulsamplitude mit der IPG Lebensdauer im Kollektiv mit bipolarer Stimulation.

Betrachtete man ausschließlich die Patienten mit bipolarer Stimulation (n=15) bestand erneut eine deutlich signifikante Korrelation zwischen der Höhe der Impulsamplitude und der IPG Lebensdauer ($r=-0,849$, $p<0,001$).

4.6.2.4 Die Korrelation der Impulsamplitude mit der IPG Lebensdauer im Kollektiv mit monopolar doppelter Stimulation

Auch unter der Betrachtung ausschließlich der Patienten mit doppelt monopolarer Stimulation (n=41) bestand eine signifikante Korrelation zwischen der Amplitudenhöhe und der IPG Lebensdauer ($r=-0,397$, $p= 0,010$).

4.6.3 Die Korrelation der Impulsbreite mit der Batterielebensdauer

4.6.3.1 Die Korrelation der Impulsbreite mit der IPG Lebensdauer des gesamten Kollektivs

Die Lebensdauer der IPG (n=159) korrelierte deutlich mit der Höhe der Impulsamplitude des gesamten Kollektivs ($r=-0,438$, $p<0,001$).

4.6.3.2 Die Korrelation der Impulsbreite mit der IPG Lebensdauer im Kollektiv mit monopolarer Stimulation.

Unter der Betrachtung ausschließlich der Patienten mit monopolarer Stimulation (n=68) bestand im Vergleich zum gesamten Kollektiv ein Abnahme der Signifikanz der Korrelation zwischen der Impulsbreite und der IPG Lebensdauer ($r=-0,331$, $p=0,006$).

4.6.3.3 Die Korrelation der Impulsbreite mit der IPG Lebensdauer im Kollektiv mit bipolarer Stimulation.

Betrachtete man ausschließlich die Patienten mit bipolarer Stimulation (n=15) bestand eine deutlich signifikante Korrelation zwischen der Höhe der Impulsbreite und der IPG Lebensdauer ($r=-0,671$, $p<0,006$).

4.6.3.4 Die Korrelation der Impulsbreite mit der IPG Lebensdauer im Kollektiv mit doppelt monopolarer Stimulation

Unter der Betrachtung ausschließlich der Patienten mit monopolar doppelter Stimulation (n=41) bestand keine signifikante Korrelation zwischen der Breite des Impulses und der IPG Lebensdauer ($p = 0,061$).

4.6.4 Die Korrelation der TEED mit der Batterielebensdauer

4.6.4.1 Korrelation der TEED mit der IPG Lebensdauer im gesamten Kollektiv

Berechnete man die TEED (n=146) und korrelierte diese mit der IPG Lebensdauer ergibt sich eine deutliche signifikante Korrelation ($r=-0,695$; $p<0,001$).

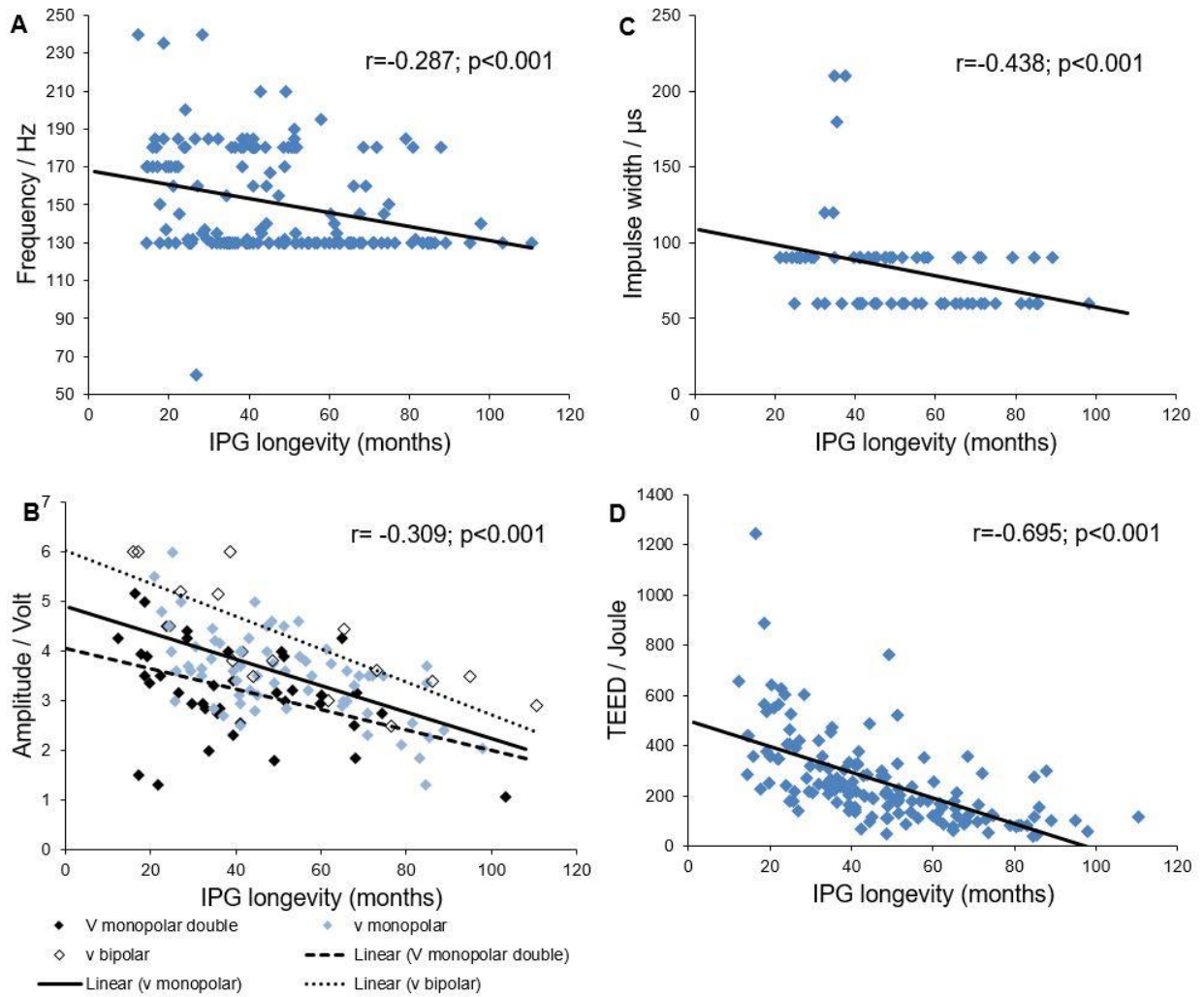


Abbildung 11. Vergleich der Korrelation der Batterielaufzeit mit A) der Frequenz, B) der Impulsamplitude, C) der Impulsbreite und D) der TEED beim gesamten Kollektiv. Die Amplitude wurde aufgespalten in den doppelt monopolaren Modus (volle Rauten), monopolaren Modus (helle Rauten) und bipolaren Modus (leere Rauten).

5. Diskussion

5.1 Die krankheitsspezifische Lebensdauer der IPG und mögliche Einflüsse

Unseres Wissens nach ist dies die erste Studie, welche die krankheitsspezifische Lebenslänge von Zweikanal IPGs in der tiefen Hirnstimulation untersucht und zusätzlich die Subtypen der einzelnen Bewegungsstörungen auswertet und miteinander vergleicht. In der vorliegenden Studie war die Lebenslänge der Neurostimulatoren, welche bei der bilateralen Stimulation des GPi bei Dystonie-Patienten eingesetzt wurden, signifikant kürzer als jene bei der bilateralen Stimulation des STN beim Morbus Parkinson und des VIM bei Patienten mit essentiellen Tremor. Dieses Ergebnis ist übereinstimmend mit vorherigen Studien, welche allerdings Einkanal („single channel“) Impulsgeneratoren untersucht haben (Rawal et al. 2014, Ondo, Meilak, and Vuong 2007). Bekräftigt wird das Ergebnis durch die Tatsache, dass in der Gruppe von 86 Dystonie-Patienten insgesamt 80 Wechsel von Stimulatoren aufgezeichnet wurden. Im selben Zeitraum sind an einem deutlich größeren Kollektiv von 204 Parkinson-Patienten mit 87 vergleichbar viele Wechsel durchgeführt worden, an 34 Patienten mit ET lediglich 5.

Darüber hinaus haben wir herausgefunden, dass sich die Batteriebenslänge der Neurostimulatoren bei der bilateralen DBS zwischen den Subtypen des Morbus Parkinson signifikant unterscheidet. Der Tremor-dominante Typ ist assoziiert mit der kürzesten Batterielaufzeit und der höchsten TEED, bzw. den höchsten Einstellungsparametern, gegenüber den anderen Subtypen des PD. Zwischen den Subtypen der Dystonie hingegen haben sich keine signifikanten Unterschiede gefunden. Dementsprechend können wir die Annahme von Blahak et al bestätigen, dass die IPG Lebensdauer des segmentalen und des generalisierten Subtyps ähnlich ist (Blahak et al. 2011). Ein nicht signifikanter Trend, dass die Batteriebensdauer bei der tardiven Dystonie länger ist als bei den anderen Subtypen ist dennoch beobachtet worden.

Unsere Resultate für die Lebensdauer der Impulsgeneratoren bei der DBS des GPi bei der Dystonie sind übereinstimmend mit einer Studie, welche von einer durchschnittlichen Lebensdauer von 38 Monaten für den Kinetra berichteten (Allert et al. 2009).

Isaias et al berichten bei der pallidalen Stimulation bei der Dystonie von einer durchschnittlichen Batterieüberlebensdauer von 24 ± 6 Monaten. Im betroffenen

Patientenkollektiv wurden bereits nach einem Jahr ca. 5% mit dreifach monopolem Stimulationsmodus und 56% mit einem doppelt monopolem Stimulationsmodus stimuliert. In unserem Patientenkollektiv von Patienten mit mindestens einem Wechsel sind im Vergleich dazu nur rund 36% mit einem doppelten Stimulationsmodus stimuliert worden und nur 1% mit einem dreifach monopolem Stimulationsmodus. Der sparsame Umgang mit der Aktivierung mehrerer Elektrodenkontakte hat wahrscheinlich zu den unterschiedlichen Ergebnissen der Studien geführt (Isaias, Alterman, and Tagliati 2009).

Zwei weitere Studien beschreiben bei der pallidalen DBS bei der Dystonie ebenfalls eine kürzere Lebensdauer vom „single channel“ Stimulator Soletra (25,1 und 28,1 Monaten) verglichen mit unseren Daten für den Kinetra. Beide Studien schildern hohe Amplitudeneinstellungen (4,2 und 3,9V) und breite Pulsweiten (210 und 142 μ s) in ihren Auswertungen der Stimulationsparameter (Blahak et al. 2011, Rawal et al. 2014). Da bekannt ist, dass der elektrische Stromverbrauch von Soletras exponentiell ansteigt wenn die Amplitude 3,7 V und mehr erreicht, ist bei o.g. Werten die längere Lebensdauer der Kinetra-Geräte nicht überraschend (Bin-Mahfoodh et al. 2003, Medtronic 2000).

Bezüglich der IPG Lebenslänge für Parkinson-Patienten mit bilateraler Stimulation des STN sind unsere Daten deckend mit denen vorheriger Studien, unabhängig vom Neurostimulator (Allert et al. 2009, Allert et al. 2011, Rawal et al. 2014). Nur eine einzige Studie berichtet von einer überlegenen Batterielebensdauer mit 83 ± 14 Monaten von Einkanalstimulatoren bei der Analyse von I-Trell Modellen (Anheim et al. 2007).

Die tiefe Hirnstimulation des VIM beim Essentiellen Tremor ist assoziiert mit der längsten Batterielebensdauer in der Gegenüberstellung der untersuchten Bewegungsstörungen. Unsere Daten zeigen eine längere Batterielaufzeit beim ET als durch andere Autoren angegeben. Viel mehr sind unsere Daten übereinstimmend mit denen von Stewart et al für Patienten mit einer Stimulation des VIM von 17 Stunden pro Tag (Allert et al. 2009, Rawal et al. 2014, Stewart and Eljamel 2011). Die im Vergleich zu den anderen Bewegungsstörungen lange Lebensdauer der Impulsgeneratoren beim Essentiellen Tremor und die Unterschiede in den verschiedenen Studien könnten der Tatsache geschuldet sein, dass einige Behandlungszentren für Bewegungsstörungen empfehlen den Kinetra bei der DBS beim ET nachts auszuschalten. Nicht übereinstimmend mit anderen Studien liegt bei unseren Daten ebenfalls signifikanter Unterschied zwischen der Impulsgeneratorlebenslänge beim ET und beim PD vor (Ondo, Meilak, and Vuong 2007,

Rawal et al. 2014). Nur eine einzelne Studie berichtet über eine deutlich verkürzte Lebensdauer der IPGs beim ET (21 Monate) als beim IPS. In selbiger Studie beschreibt der Autor eine Toleranzentwicklung gegenüber der thalamischen Stimulation, welche zu enorm hohen Einstellungsparametern geführt haben (Bin-Mahfoodh et al. 2003).

Zusätzlich zur Analyse der Lebensdauer haben wir die Einstellungsparameter ausgewertet und mit der Batterielebenslänge korreliert. Wir konnten höhere Stimulationsparameter und eine häufigere Aktivierung mehrerer Elektrodenkontakte im Zusammenhang mit der Stimulation des Pallidums feststellen. Die hohen Stimulationsparameter könnten der Tatsache geschuldet sein, dass das initiale Programmieren der Parameter erschwert ist, da eine Verbesserung der Symptomatik der Dystonie durch die DBS des Pallidum potentiell verspätet eintritt (Kupsch, Benecke, Muller, et al. 2006, Kupsch et al. 2011). Allerdings wurde eine kürzere Lebensdauer und höhere Stimulationsparameter auch bei der Stimulation des Pallidums zur Therapie des IPS, also krankheitsunabhängig, beobachtet. Das große Volumen des Pallidums könnte ein Faktor sein, der zum hohen Energieverbrauch beiträgt (Rawal et al. 2014). Die Stimulationsparameter bei der subthalamischen DBS sind im Durchschnitt tiefer als bei der pallidalen Stimulation. Ein weiterer Grund hierfür könnte darin bestehen, dass die Stimulationsparameter bei der subthalamischen DBS durch stimulationsbedingte Irritationen umgebender Hirnstrukturen, wie die capsula interna, limitiert sind (Follett et al. 2010a, Matias et al. 2015). Selbiges gilt für die Stimulation des Thalamus beim ET, häufigste stimulationsbedingt auftretende Nebenwirkungen sind Parästhesien, Dysarthrie und Gleichgewichtsstörungen (Chopra, Klassen, and Stead 2013). Die Einstellungsparameter bei der thalamischen und der subthalamischen DBS waren vergleichbar, nur die Pulsweite war beim ET signifikant tiefer als beim PD.

Unter Betrachtung der ausschließlich im monopolen Stimulationsmodus betriebenen Neurostimulatoren ist die Batterielebenslänge im Vergleich zum gesamten Kollektiv durchschnittlich länger, zuvor beobachtete Trends persistierten. Auf Grund des Ausschluss der Modi mit höherem Energieverbrauch und dem kleineren Patientenkollektiv waren die persistierenden Signifikanzen weniger deutlich ausgeprägt.

Interessante Ergebnisse zeigte die Auswertung der Stimulationsmodi. Das durchschnittliche Überleben des IPG war bei der DBS mit doppelt monopolen Modus kürzer als mit dem monopolen und bipolaren Modus. Im Widerspruch zu

vorausgegangen Studien bestand kein signifikanter Unterschied in der Batterielebenslänge unter der Stimulation der beiden zuletzt genannten Modi (Ondo, Meilak, and Vuong 2007, Halpern et al. 2011). Nichtsdestotrotz scheint der Impulsgeber unter bipolarem Stimulationsmodus später einem Wechsel unterzogen werden zu müssen als unter monopolarer Stimulation. Es wurde ein Dystonie-Patient mit bilateralen Stimulation des GPi mit dreifach monopolarer Stimulationsmodus aufgezeichnet. Die Dauer bis zur Batterieentleerung für diesen IPG lag deutlich unter der durchschnittlichen Lebenslänge bei doppelt monopolarer Stimulationsmodus (17,8 vs. 39,6 Monate). Diese Beobachtung war ein weiterer Hinweis für die kritische Reduktion der Batterielaufzeit mit jedem zusätzlich aktivierten Elektrodenkontakt.

Darüber hinaus sollte hier herausgestellt werden, dass die hier vorgestellte Studie nicht die tatsächliche maximale Lebensdauer der Impulsgeber erfasste sondern mit klinischen Daten (Patienten!) erhoben wurde. Dies bedeutet, dass in der klinischen Routine in der Regel Impulsgeber vor der tatsächlichen kompletten Entleerung gewechselt werden. Als Folge ist es wahrscheinlich, dass die hier klinisch ermittelten IPG-Lebensdauern kürzer sind als die tatsächlich maximalen Lebensdauern, wie sie möglicherweise von den Herstellern übermittelt werden. Diese Einschränkung betrifft jedoch alle Patientengruppen im gleichen Maß, so dass die Vergleiche von dieser Einschränkung nicht beeinflusst werden.

Die TEED beim doppelt monopolarer Modus war signifikant höher als beim bipolaren und monopolarer Modus, während sie bei den zuletzt genannten Modi sehr ähnlich war. Die TEED wurde für alle Modi mit der o.g. Formel berechnet (Koss et al. 2005). In der Literatur ist keine Formel beschrieben für die Berechnung der TEED beim bipolaren und doppelt monopolarer Modus. Eine kritische Diskussion zur TEED beim bipolaren Modus führt Blahak et al, er beschreibt eine 1,5fach erhöhten TEED Wert beim bipolaren Modus (Blahak et al. 2011). Unter der Verwendung der beschriebenen Formel für den doppelt monopolarer Stimulationsmodus könnte die errechnete TEED geringer sein als real und einen zu geringeren Energieverbrauch anzeigen. Dennoch war die berechnete TEED für den doppelt monopolarer Modus höher als für den monopolarer und bipolaren Modus.

Die TEED (n=146) verabreicht während eines IPG Lebenszyklus korreliert invers mit der IPG Lebensdauer ($r=-0,695$, $p<0,001$). Diese Beobachtung ist übereinstimmend mit

vorherigen Studien (Blahak et al. 2011, Isaias, Alterman, and Tagliati 2009, Bin-Mahfoodh et al. 2003, Anheim et al. 2007).

Die Frequenz, ein nach Moro et al. essentieller Parameter für die Symptomkontrolle bei der DBS des STN beim PD und des GPi bei der Dystonie, korreliert ebenfalls invers mit dem durchschnittlichen Batterieüberleben, allerdings weniger deutlich als die anderen Stimulationsparameter (Moro, Esselink, Xie, et al. 2002, Moro et al. 2009). Andere Studien beobachteten dies ebenfalls (Ondo, Meilak, and Vuong 2007, Isaias, Alterman, and Tagliati 2009, Halpern et al. 2011).

Unsere Daten haben gezeigt, dass eine hohe Amplitude ebenfalls invers mit der IPG Lebensdauer korreliert. Wir haben keine signifikanten Unterschiede der Amplitudenhöhe zwischen den einzelnen Bewegungsstörungen oder deren Subtypen beobachten können. Allerdings ließen sich signifikante Unterschiede in der Amplitudenhöhe zwischen den verschiedenen Stimulationsmodi nachweisen. Sie waren beim bipolaren Modus signifikant höher als beim monopolaren und doppelt monopolaren Modus, obwohl die Pulsgeneratoren unter dem bipolaren Modus das längste Überleben hatten. Dahingehend sind unsere Daten mit bestehender Literatur übereinstimmend (Ondo, Meilak, and Vuong 2007, Blahak et al. 2011).

Die Pulsbreite ist ein Stimulationsparameter, der mit der Verteilung des Stroms im Gewebe assoziiert ist und hat einen eher geringen Einfluss auf die Symptome in der tiefen Hirnstimulation beim Morbus Parkinson und Dystonie (Moro, Esselink, Benabid, et al. 2002, Moro et al. 2009). Die Länge der Pulsbreite korrelierte stark invers mit der IPG Lebensdauer. Dies ist übereinstimmend mit der Studie von Ondo et al. (Ondo, Meilak, and Vuong 2007). Dies wird widerspiegelt durch die Tatsache, dass die Impulsweite bei der Dystonie signifikant höher war im Vergleich zu den anderen Bewegungsstörungen und beim Tremor dominanten Typ im Vergleich zum Äquivalenz Typ. Die durchschnittliche Impulsweite beim doppelt monopolaren Modus unterschied sich signifikant vom monopolaren und bipolaren Modus.

5.2 Die Batterielaufzeit bei Patienten mit mehrfachen IPG Wechseln im Verlauf

Unseren Daten zufolge hat der primär implantierte Impulsgenerator die längste Lebensdauer. In der Literatur geht die Datenlage diesbezüglich auseinander (Lumsden

et al. 2012, Blahak et al. 2011, Stewart and Eljamel 2011). Während Halpern et al. beobachtete, dass sich mit jedem folgenden Wechsel die Lebensdauer des implantierten Stimulators verkürzt, beobachteten wir mit steigender Anzahl der Wechsel bei einem Patienten eine Abnahme des Unterschieds oder sogar eine Konstanz in der IPG Lebensdauer (Halpern et al. 2011).

Ursachen für diese Beobachtung könnten eine Progression der Erkrankung und eine im Verlauf der Behandlung mit der tiefen Hirnstimulation festgestellte Abnahme der Impedanz sein, welche zu einer progressiven Erhöhung der Stimulationsparameter führen könnte (Halpern et al. 2011). Die Notwendigkeit die Stimulationsparameter zu erhöhen, wurde vor allem in den ersten Monaten nach der primären Implantation des Neurostimulators beobachtet (Stewart and Eljamel 2011). Ebenfalls konnte im Verlauf der Behandlung mit der DBS eine Zunahme der Aktivierung mehrerer Elektrodenkontakte beobachtet werden. Auch dies findet vor allem in den ersten Jahren der DBS statt und führte wiederum zu einem erhöhten Energieverbrauch im Verlauf (Isaias, Alterman, and Tagliati 2009). Die Anwendung der modernen „constant current Stimulation“ könnte sich hier bewähren, da ein ständiges Nachjustieren der Stimulationsparameter möglicherweise nicht nötig wäre und eine konstantere Stimulation ohne Einstellungsversuche und Programmierschritte zu einer Batterieersparnis führen könnte. Erste Ergebnisse zeigten, dass die „constant current“ Stimulation ein vergleichbar gutes Outcome wie die Spannungs-kontrollierte Stimulation hat (Preda et al. 2016).

5.3 Stärken und Limitationen

Die Stärken dieser Arbeit umfassen die Größe des untersuchten Kollektivs, die Beschränkung auf einen bestimmten Gerätetyp sowie die Differenzierung in unterschiedliche Krankheiten und Kerngebiete. Darüber hinaus wurden auch Subtypen der Erkrankungen analysiert. Zudem haben wir die jeweiligen Stimulationseinstellungen und -modi zugehörig zu den erfassten Batterielebensdauern aus den Datenbanken entnehmen können und in die Analyse einfließen lassen. Die IPG Lebenslängen für die unterschiedlichen Subtypen waren in der Literatur zuvor noch nicht beschrieben. Stärke und Schwäche zugleich ist der monozentrische Charakter der Studie. Die meisten Operationen ($\geq 95\%$) wurden vom einem Operateur durchgeführt und die Nachbehandlung erfolgte durch die gleiche Arbeitsgruppe, was zu einer homogenen

Patientenbetreuung und somit zu einer geringen Variationsbreite der Parametereinstellung führt.

Eine wesentliche, allerdings unvermeidbare Limitation ist der retrospektive Charakter der Studie. Trotz eines großen Gesamtkollektivs haben wir nur wenig Tremor-Patienten mit Stimulatorwechsel erfassen können. Des Weiteren könnten Einstellungsparameter beim Kinetra durch die Patienten in einem geringen Umfang vorübergehend verstellt worden sein. Aus der Revision der klinischen Visiten erhielten wir allerdings keinen Hinweis darauf, dass dieser Faktor eine große Rolle spielt. Schließlich sollte erwähnt werden, dass in der gegenwärtigen Studie Patienten mit gutem versus Patienten mit schlechtem Outcome nicht differenziert worden sind. Es ist wahrscheinlich, dass IPG-Lebenslängen sich zwischen diesen einzelnen Patientengruppen unterscheiden. Dies war jedoch nicht Gegenstand der hier vorgelegten Arbeit. Zukünftige Studien, welche die TEED bei Patienten mit und ohne Stimulatorwechsel auswerten, könnten helfen diese Frage zu beantworten.

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde die krankheitsspezifische Batterielebensdauer eines Zweikanal Impulsstimulator (Kinetra 7428, Medtronic®) ausgewertet. Es wurde untersucht, ob Unterschiede zwischen den Erkrankungen und sogar den Subtypen der jeweiligen Erkrankungen bestehen und welchen Einfluss Stimulationsmodus und –parameter auf Batterielaufzeit haben. Hierfür wurden Daten von allen Patienten retrospektiv ausgewertet, welche im Zeitraum von 1996 bis 2011 der tiefen Hirnstimulation an der Universitätsklinik Berlin Charité unterzogen worden sind.

Es zeigte sich, dass die Batterielebensdauer von den untersuchten Zweikanal IPGs zwischen den verschiedenen Bewegungsstörungen sowie den Subtypen des PD signifikant variiert, nicht aber zwischen den Subtypen der Dystonie. Eine kurze Laufzeit der Batterie wurde beobachtet bei der DBS des GPi bei der Dystonie, eine lange Laufzeit der Batterie bei der DBS des Vim beim ET. Die Aktivierung von multiplen Elektrodenkontakten verkürzt die Lebensdauer des IPG. Stimulationsparameter, insbesondere die Impulsamplitude sowie die TEED, korrelieren invers mit der Batterielaufzeit. Die hier präsentierten Ergebnisse könnten zur derzeitig stattfindenden kontinuierlichen Verbesserung der DBS Impulsgeneratoren beitragen und in der Analyse der neueren, wieder aufladbaren Impulsstimulatoren von Interesse sein.

Literaturverzeichnis

- Agid, Y., M. Schüpbach, M. Gargiulo, L. Mallet, J. L. Houeto, C. Behar, D. Maltête, V. Mesnage, and M. L. Welter. 2006. "Neurosurgery in Parkinson's disease: the doctor is happy, the patient less so?" *J Neural Transm Suppl* (70):409-14.
- Ahlskog, J. E., and M. D. Muentzer. 2001. "Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature." *Mov Disord* no. 16 (3):448-58.
- Albin, R. L., A. B. Young, and J. B. Penney. 1989. "The functional anatomy of basal ganglia disorders." *Trends Neurosci* no. 12 (10):366-75.
- AlDakheel, A., L. V. Kalia, and A. E. Lang. 2014. "Pathogenesis-targeted, disease-modifying therapies in Parkinson disease." *Neurotherapeutics* no. 11 (1):6-23. doi: 10.1007/s13311-013-0218-1.
- Alexander, G. E., and M. D. Crutcher. 1990. "Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing." *Trends Neurosci* no. 13 (7):266-71.
- Alexander, G. E., M. D. Crutcher, and M. R. DeLong. 1990. "Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions." *Prog Brain Res* no. 85:119-46.
- Alexander, G. E., M. R. DeLong, and P. L. Strick. 1986. "Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex." *Annu Rev Neurosci* no. 9:357-81. doi: 10.1146/annurev.ne.09.030186.002041.
- Allert, N., H. Kirsch, W. Weirich, and H. Karbe. 2009. "Stability of symptom control after replacement of impulse generators for deep brain stimulation." *J Neurosurg* no. 110 (6):1274-7. doi: 10.3171/2009.1.JNS081352.
- Allert, N., C. Mehnert, R. Lehrke, M. Maarouf, and V. Sturm. 2011. "Is a patient controller for Parkinson's disease patients with subthalamic nucleus deep brain stimulation reasonable?" *Stereotact Funct Neurosurg* no. 89 (5):305-10. doi: 10.1159/000329361.
- Alonso, P., D. Cuadras, L. Gabriels, D. Denys, W. Goodman, B. D. Greenberg, F. Jimenez-Ponce, J. Kuhn, D. Lenartz, L. Mallet, B. Nuttin, E. Real, C. Segalas, R. Schuurman, S. T. du Montcel, and J. M. Menchon. 2015. "Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: A Meta-Analysis of Treatment Outcome and Predictors of Response." *PLoS One* no. 10 (7):e0133591. doi: 10.1371/journal.pone.0133591.
- Anderson, V. C., K. J. Burchiel, P. Hogarth, J. Favre, and J. P. Hammerstad. 2005. "Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease." *Arch Neurol* no. 62 (4):554-60. doi: 10.1001/archneur.62.4.554.
- Andrew, J., C. J. Fowler, and M. J. Harrison. 1983. "Stereotaxic thalamotomy in 55 cases of dystonia." *Brain* no. 106 (Pt 4):981-1000.
- Anheim, M., V. Fraix, S. Chabardes, P. Krack, A. L. Benabid, and P. Pollak. 2007. "Lifetime of Itrel II pulse generators for subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease." *Mov Disord* no. 22 (16):2436-9. doi: 10.1002/mds.21726.
- Baizabal Carvallo, J. F., R. Simpson, and J. Jankovic. 2011. "Diagnosis and treatment of complications related to deep brain stimulation hardware." *Mov Disord* no. 26 (8):1398-406. doi: 10.1002/mds.23800.
- Bar-Gad, I., S. Elias, E. Vaadia, and H. Bergman. 2004. "Complex locking rather than complete cessation of neuronal activity in the globus pallidus of a 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated primate in response to pallidal microstimulation." *J Neurosci* no. 24 (33):7410-9. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1691-04.2004.
- Barow, E., W. J. Neumann, C. Brucke, J. Huebl, A. Horn, P. Brown, J. K. Krauss, G. H. Schneider, and A. A. Kuhn. 2014. "Deep brain stimulation suppresses pallidal low frequency activity in patients with phasic dystonic movements." *Brain* no. 137 (Pt 11):3012-24. doi: 10.1093/brain/awu258.
- Benabid, A. L. 2003. "Deep brain stimulation for Parkinson's disease." *Curr Opin Neurobiol* no. 13 (6):696-706.

- Benabid, A. L., A. Benazzouz, D. Hoffmann, P. Limousin, P. Krack, and P. Pollak. 1998. "Long-term electrical inhibition of deep brain targets in movement disorders." *Mov Disord* no. 13 Suppl 3:119-25.
- Benabid, A. L., A. Koudsié, A. Benazzouz, V. Fraix, A. Ashraf, J. F. Le Bas, S. Chabardes, and P. Pollak. 2000. "Subthalamic stimulation for Parkinson's disease." *Arch Med Res* no. 31 (3):282-9.
- Benabid, A. L., P. Pollak, D. Gao, D. Hoffmann, P. Limousin, E. Gay, I. Payen, and A. Benazzouz. 1996. "Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders." *J Neurosurg* no. 84 (2):203-14. doi: 10.3171/jns.1996.84.2.0203.
- Benabid, A. L., P. Pollak, A. Louveau, S. Henry, and J. de Rougemont. 1987. "Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease." *Appl Neurophysiol* no. 50 (1-6):344-6.
- Benabid, A. L., P. Pollak, E. Seigneuret, D. Hoffmann, E. Gay, and J. Perret. 1993. "Chronic VIM thalamic stimulation in Parkinson's disease, essential tremor and extra-pyramidal dyskinesias." *Acta Neurochir Suppl (Wien)* no. 58:39-44.
- Bergman, H., and G. Deuschl. 2002. "Pathophysiology of Parkinson's disease: from clinical neurology to basic neuroscience and back." *Mov Disord* no. 17 Suppl 3:S28-40.
- Bergman, H., T. Wichmann, and M. R. DeLong. 1990. "Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus." *Science* no. 249 (4975):1436-8.
- Bikson, M., J. Lian, P. J. Hahn, W. C. Stacey, C. Sciortino, and D. M. Durand. 2001. "Suppression of epileptiform activity by high frequency sinusoidal fields in rat hippocampal slices." *J Physiol* no. 531 (Pt 1):181-91.
- Bin-Mahfoodh, M., C. Hamani, E. Sime, and A. M. Lozano. 2003. "Longevity of batteries in internal pulse generators used for deep brain stimulation." *Stereotact Funct Neurosurg* no. 80 (1-4):56-60. doi: 75161.
- Blahak, C., H. H. Capelle, H. Baezner, T. M. Kinfe, M. G. Hennerici, and J. K. Krauss. 2011. "Battery lifetime in pallidal deep brain stimulation for dystonia." *Eur J Neurol* no. 18 (6):872-5. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03290.x.
- Blomstedt, P., G. M. Hariz, M. I. Hariz, and L. O. Koskinen. 2007. "Thalamic deep brain stimulation in the treatment of essential tremor: a long-term follow-up." *Br J Neurosurg* no. 21 (5):504-9. doi: 10.1080/02688690701552278.
- Boecker, H., and D. J. Brooks. 1998. "Functional imaging of tremor." *Mov Disord* no. 13 Suppl 3:64-72.
- Bolam, J. P., J. J. Hanley, P. A. Booth, and M. D. Bevan. 2000. "Synaptic organisation of the basal ganglia." *J Anat* no. 196 (Pt 4):527-42.
- Breakefield, X. O., A. J. Blood, Y. Li, M. Hallett, P. I. Hanson, and D. G. Standaert. 2008. "The pathophysiological basis of dystonias." *Nat Rev Neurosci* no. 9 (3):222-34. doi: 10.1038/nrn2337.
- Bressman, S. B. 2004. "Dystonia genotypes, phenotypes, and classification." *Adv Neurol* no. 94:101-7.
- Bressman, S. B., and P. E. Greene. 2000. "Dystonia." *Curr Treat Options Neurol* no. 2 (3):275-285.
- Brown, P., P. Mazzone, A. Oliviero, M. G. Altibrandi, F. Pilato, P. A. Tonali, and V. Di Lazzaro. 2004. "Effects of stimulation of the subthalamic area on oscillatory pallidal activity in Parkinson's disease." *Exp Neurol* no. 188 (2):480-90. doi: 10.1016/j.expneurol.2004.05.009.
- Browne, S., M. Roe, A. Lane, M. Gervin, M. Morris, A. Kinsella, C. Larkin, and E. O. Callaghan. 1996. "Quality of life in schizophrenia: relationship to sociodemographic factors, symptomatology and tardive dyskinesia." *Acta Psychiatr Scand* no. 94 (2):118-24.
- Bruet, N., F. Windels, A. Bertrand, C. Feuerstein, A. Poupard, and M. Savasta. 2001. "High frequency stimulation of the subthalamic nucleus increases the extracellular contents of striatal dopamine in normal and partially dopaminergic denervated rats." *J Neuropathol Exp Neurol* no. 60 (1):15-24.
- Burchiel, K. J., V. C. Anderson, J. Favre, and J. P. Hammerstad. 1999. "Comparison of pallidal and subthalamic nucleus deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease: results of a randomized, blinded pilot study." *Neurosurgery* no. 45 (6):1375-82; discussion 1382-4.

- Calne, D. B., and Y. Mizuno. 2004. "The neuromythology of Parkinson's Disease." *Parkinsonism Relat Disord* no. 10 (5):319-22. doi: 10.1016/j.parkreldis.2004.03.006.
- Carlson, J. D., D. R. Cleary, J. S. Cetas, M. M. Heinricher, and K. J. Burchiel. 2010. "Deep brain stimulation does not silence neurons in subthalamic nucleus in Parkinson's patients." *J Neurophysiol* no. 103 (2):962-7. doi: 10.1152/jn.00363.2009.
- Ceballos-Baumann, A. O., and B. Conrad. 2005. *Bewegungsstörungen*. Vol. 2. Stuttgart: Thieme.
- Ceballos-Baumann, A. O., R. E. Passingham, T. Warner, E. D. Playford, C. D. Marsden, and D. J. Brooks. 1995. "Overactive prefrontal and underactive motor cortical areas in idiopathic dystonia." *Ann Neurol* no. 37 (3):363-72. doi: 10.1002/ana.410370313.
- Charles, P. D., B. B. Padaliya, W. J. Newman, C. E. Gill, C. D. Covington, J. Y. Fang, S. A. So, M. G. Tramontana, P. E. Konrad, and T. L. Davis. 2004. "Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus reduces antiparkinsonian medication costs." *Parkinsonism Relat Disord* no. 10 (8):475-9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2004.05.006.
- Charles, P. D., N. Van Blercom, P. Krack, S. L. Lee, J. Xie, G. Besson, A. L. Benabid, and P. Pollak. 2002. "Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD." *Neurology* no. 59 (6):932-4.
- Chase, T. N., F. Bibbiani, and J. D. Oh. 2003. "Striatal glutamatergic mechanisms and extrapyramidal movement disorders." *Neurotox Res* no. 5 (1-2):139-46.
- Chen, C. C., A. A. Kuhn, T. Trottenberg, A. Kupsch, G. H. Schneider, and P. Brown. 2006. "Neuronal activity in globus pallidus interna can be synchronized to local field potential activity over 3-12 Hz in patients with dystonia." *Exp Neurol* no. 202 (2):480-6. doi: 10.1016/j.expneurol.2006.07.011.
- Chopra, A., B. T. Klassen, and M. Stead. 2013. "Current clinical application of deep-brain stimulation for essential tremor." *Neuropsychiatr Dis Treat* no. 9:1859-65. doi: 10.2147/NDT.S32342.
- Chou, K. L., A. D. Siderowf, J. L. Jaggi, G. S. Liang, and G. H. Baltuch. 2004. "Unilateral battery depletion in Parkinson's disease patients treated with bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation may require urgent surgical replacement." *Stereotact Funct Neurosurg* no. 82 (4):153-5. doi: 10.1159/000081348.
- Chouinard, S., E. D. Louis, and S. Fahn. 1997. "Agreement among movement disorder specialists on the clinical diagnosis of essential tremor." *Mov Disord* no. 12 (6):973-6. doi: 10.1002/mds.870120621.
- Cotzias, G. C., M. H. Van Woert, and L. M. Schiffer. 1967. "Aromatic amino acids and modification of parkinsonism." *N Engl J Med* no. 276 (7):374-9. doi: 10.1056/NEJM196702162760703.
- Defazio, G., A. Berardelli, and M. Hallett. 2007. "Do primary adult-onset focal dystonias share aetiological factors?" *Brain* no. 130 (Pt 5):1183-93. doi: 10.1093/brain/awl355.
- Deuschl, G., P. Bain, and M. Brin. 1998. "Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee." *Mov Disord* no. 13 Suppl 3:2-23.
- Deuschl, G., and R. J. Elble. 2000. "The pathophysiology of essential tremor." *Neurology* no. 54 (11 Suppl 4):S14-20.
- Deuschl, G., J. Raethjen, H. Hellriegel, and R. Elble. 2011. "Treatment of patients with essential tremor." *Lancet Neurol* no. 10 (2):148-61. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70322-7.
- Deuschl, G., C. Schade-Brittinger, P. Krack, J. Volkmann, H. Schäfer, K. Bötzel, C. Daniels, A. Deutschländer, U. Dillmann, W. Eisner, D. Gruber, W. Hamel, J. Herzog, R. Hilker, S. Klebe, M. Kloss, J. Koy, M. Krause, A. Kupsch, D. Lorenz, S. Lorenzl, H. M. Mehdorn, J. R. Moringlane, W. Oertel, M. O. Pinsker, H. Reichmann, A. Reuss, G. H. Schneider, A. Schnitzler, U. Steude, V. Sturm, L. Timmermann, V. Tronnier, T. Trottenberg, L. Wojtecki, E. Wolf, W. Poewe, J. Voges, and N.urostimulation Section German Parkinson Study Group. 2006. "A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease." *N Engl J Med* no. 355 (9):896-908. doi: 10.1056/NEJMoa060281.
- Deuschl, G., C. Schade-Brittinger, P. Krack, J. Volkmann, H. Schafer, K. Botzel, C. Daniels, A. Deutschlander, U. Dillmann, W. Eisner, D. Gruber, W. Hamel, J. Herzog, R. Hilker, S. Klebe, M. Kloss, J. Koy, M. Krause, A. Kupsch, D. Lorenz, S. Lorenzl, H. M. Mehdorn, J. R. Moringlane, W.

- Oertel, M. O. Pinski, H. Reichmann, A. Reuss, G. H. Schneider, A. Schnitzler, U. Steude, V. Sturm, L. Timmermann, V. Tronnier, T. Trottenberg, L. Wojtecki, E. Wolf, W. Poewe, J. Voges, and Neurostimulation Section German Parkinson Study Group. 2006. "A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease." *N Engl J Med* no. 355 (9):896-908. doi: 10.1056/NEJMoa060281.
- Deuschl, G., R. Wenzelburger, K. Löffler, J. Raethjen, and H. Stolze. 2000. "Essential tremor and cerebellar dysfunction clinical and kinematic analysis of intention tremor." *Brain* no. 123 (Pt 8):1568-80.
- Diamond, A., and J. Jankovic. 2005. "The effect of deep brain stimulation on quality of life in movement disorders." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* no. 76 (9):1188-93. doi: 10.1136/jnnp.2005.065334.
- Diamond, A., J. Shahed, S. Azher, K. Dat-Vuong, and J. Jankovic. 2006. "Globus pallidus deep brain stimulation in dystonia." *Mov Disord* no. 21 (5):692-5. doi: 10.1002/mds.20767.
- Dostrovsky, J. O., R. Levy, J. P. Wu, W. D. Hutchison, R. R. Tasker, and A. M. Lozano. 2000. "Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus." *J Neurophysiol* no. 84 (1):570-4.
- Dujardin, K., A. F. Leentjens, C. Langlois, A. J. Moonen, A. A. Duits, A. S. Crette, and A. Duhamel. 2013. "The spectrum of cognitive disorders in Parkinson's disease: a data-driven approach." *Mov Disord* no. 28 (2):183-9. doi: 10.1002/mds.25311.
- Duus, Peter. 1995. *Neurologische-topische Diagnostik*. Vol. 6. Auflage: Georg Thieme Verlag Stuttgart.
- Eggert, K. M., W. H. Oertel, and H. Reichmann. 2016. *Parkinson-Syndrome - Diagnostik und Therapie, S2k Leitlinien*. DGN, 15.07.2015 2012 [cited 29.04. 2016]. Available from <http://www.dgn.org/leitlinien/11-leitlinien-der-dgn/2346-ii-09-2012-parkinson-syndrome-diagnostik-und-therapie>.
- Eller, T. 2011. "Deep brain stimulation for Parkinson's disease, essential tremor, and dystonia." *Dis Mon* no. 57 (10):638-46. doi: 10.1016/j.disamonth.2011.09.002.
- Esselink, R. A., R. M. de Bie, R. J. de Haan, M. W. Lenders, P. C. Nijssen, M. J. Staal, H. M. Smeding, P. R. Schuurman, D. A. Bosch, and J. D. Speelman. 2004. "Unilateral pallidotomy versus bilateral subthalamic nucleus stimulation in PD: a randomized trial." *Neurology* no. 62 (2):201-7.
- Eusebio, A., H. Cagnan, and P. Brown. 2012. "Does suppression of oscillatory synchronisation mediate some of the therapeutic effects of DBS in patients with Parkinson's disease?" *Front Integr Neurosci* no. 6:47. doi: 10.3389/fnint.2012.00047.
- Fahn, S., S. B. Bressman, and C. D. Marsden. 1998. "Classification of dystonia." *Adv Neurol* no. 78:1-10.
- Fahn, S., D. Oakes, I. Shoulson, K. Kieburtz, A. Rudolph, A. Lang, C. W. Olanow, C. Tanner, K. Marek, and Group Parkinson Study. 2004. "Levodopa and the progression of Parkinson's disease." *N Engl J Med* no. 351 (24):2498-508. doi: 10.1056/NEJMoa033447.
- Fakhar, K., E. Hastings, C. R. Butson, K. D. Foote, P. Zeilman, and M. S. Okun. 2013. "Management of deep brain stimulator battery failure: battery estimators, charge density, and importance of clinical symptoms." *PLoS One* no. 8 (3):e58665. doi: 10.1371/journal.pone.0058665.
- Ferreira, J. J., R. Katzenschlager, B. R. Bloem, U. Bonuccelli, D. Burn, G. Deuschl, E. Dietrichs, G. Fabbrini, A. Friedman, P. Kanovsky, V. Kostic, A. Nieuwboer, P. Odin, W. Poewe, O. Rascol, C. Sampaio, M. Schüpbach, E. Tolosa, C. Trenkwalder, A. Schapira, A. Berardelli, and W. H. Oertel. 2013. "Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease." *Eur J Neurol* no. 20 (1):5-15. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x.
- Filip, P., O. V. Lungu, and M. Bares. 2013. "Dystonia and the cerebellum: a new field of interest in movement disorders?" *Clin Neurophysiol* no. 124 (7):1269-76. doi: 10.1016/j.clinph.2013.01.003.
- Fisher, R. S., and A. L. Velasco. 2014. "Electrical brain stimulation for epilepsy." *Nat Rev Neurol* no. 10 (5):261-70. doi: 10.1038/nrneurol.2014.59.
- Follett, K. A., F. M. Weaver, M. Stern, K. Hur, C. L. Harris, P. Luo, W. J. Marks, Jr., J. Rothlind, O. Sagher, C. Moy, R. Pahwa, K. Burchiel, P. Hogarth, E. C. Lai, J. E. Duda, K. Holloway, A. Samii, S. Horn, J. M. Bronstein, G. Stoner, P. A. Starr, R. Simpson, G. Baltuch, A. De Salles, G. D. Huang, D. J. Reda, and

- C. S. P. Study Group. 2010a. "Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease." *N Engl J Med* no. 362 (22):2077-91. doi: 10.1056/NEJMoa0907083.
- Follett, K. A., F. M. Weaver, M. Stern, K. Hur, C. L. Harris, P. Luo, W. J. Marks, J. Rothlind, O. Sagher, C. Moy, R. Pahwa, K. Burchiel, P. Hogarth, E. C. Lai, J. E. Duda, K. Holloway, A. Samii, S. Horn, J. M. Bronstein, G. Stoner, P. A. Starr, R. Simpson, G. Baltuch, A. De Salles, G. D. Huang, D. J. Reda, and CSP 468 Study Group. 2010b. "Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease." *N Engl J Med* no. 362 (22):2077-91. doi: 10.1056/NEJMoa0907083.
- Fox, S. H., and A. E. Lang. 2008. "Levodopa-related motor complications--phenomenology." *Mov Disord* no. 23 Suppl 3:S509-14. doi: 10.1002/mds.22021.
- Galati, S., P. Mazzone, E. Fedele, A. Pisani, A. Peppe, M. Pierantozzi, L. Brusa, D. Tropepi, V. Moschella, M. Raiteri, P. Stanzione, G. Bernardi, and A. Stefani. 2006. "Biochemical and electrophysiological changes of substantia nigra pars reticulata driven by subthalamic stimulation in patients with Parkinson's disease." *Eur J Neurosci* no. 23 (11):2923-8. doi: 10.1111/j.1460-9568.2006.04816.x.
- Garcia, L., J. Audin, G. D'Alessandro, B. Bioulac, and C. Hammond. 2003. "Dual effect of high-frequency stimulation on subthalamic neuron activity." *J Neurosci* no. 23 (25):8743-51.
- Geyer, H. L., and S. B. Bressman. 2006. "The diagnosis of dystonia." *Lancet Neurol* no. 5 (9):780-90. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70547-6.
- Gradinaru, V., M. Mogri, K. R. Thompson, J. M. Henderson, and K. Deisseroth. 2009. "Optical deconstruction of parkinsonian neural circuitry." *Science* no. 324 (5925):354-9. doi: 10.1126/science.1167093.
- Guridi, J., and A. M. Lozano. 1997. "A brief history of pallidotomy." *Neurosurgery* no. 41 (5):1169-80; discussion 1180-3.
- Guridi, J., M. C. Rodriguez-Oroz, M. Alegre, and J. A. Obeso. 2012. "Hardware complications in deep brain stimulation: electrode impedance and loss of clinical benefit." *Parkinsonism Relat Disord* no. 18 (6):765-9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2012.03.014.
- Hahn, P. J., and C. C. McIntyre. 2010. "Modeling shifts in the rate and pattern of subthalamopallidal network activity during deep brain stimulation." *J Comput Neurosci* no. 28 (3):425-41. doi: 10.1007/s10827-010-0225-8.
- Hahn, P. J., G. S. Russo, T. Hashimoto, S. Miocinovic, W. Xu, C. C. McIntyre, and J. L. Vitek. 2008. "Pallidal burst activity during therapeutic deep brain stimulation." *Exp Neurol* no. 211 (1):243-51. doi: 10.1016/j.expneurol.2008.01.032.
- Halpern, C. H., K. R. McGill, G. H. Baltuch, and J. L. Jaggi. 2011. "Longevity analysis of currently available deep brain stimulation devices." *Stereotact Funct Neurosurg* no. 89 (1):1-5. doi: 10.1159/000321710.
- Halpern, C., H. Hurtig, J. Jaggi, M. Grossman, M. Won, and G. Baltuch. 2007. "Deep brain stimulation in neurologic disorders." *Parkinsonism Relat Disord* no. 13 (1):1-16. doi: 10.1016/j.parkreldis.2006.03.001.
- Hammond, C., H. Bergman, and P. Brown. 2007. "Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments." *Trends Neurosci* no. 30 (7):357-64. doi: 10.1016/j.tins.2007.05.004.
- Hariz, M. I., and F. Johansson. 2001. "Hardware failure in parkinsonian patients with chronic subthalamic nucleus stimulation is a medical emergency." *Mov Disord* no. 16 (1):166-8.
- Hashimoto, T., C. M. Elder, M. S. Okun, S. K. Patrick, and J. L. Vitek. 2003. "Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons." *J Neurosci* no. 23 (5):1916-23.
- Hirtz, D., D. J. Thurman, K. Gwinn-Hardy, M. Mohamed, A. R. Chaudhuri, and R. Zalutsky. 2007. "How common are the "common" neurologic disorders?" *Neurology* no. 68 (5):326-37. doi: 10.1212/01.wnl.0000252807.38124.a3.
- Hoehn, M. M., and M. D. Yahr. 2001. "Parkinsonism: onset, progression, and mortality. 1967." *Neurology* no. 57 (10 Suppl 3):S11-26.
- Horak, F. B., and M. E. Anderson. 1984. "Influence of globus pallidus on arm movements in monkeys. I. Effects of kainic acid-induced lesions." *J Neurophysiol* no. 52 (2):290-304.

- Huang, Y. Z., J. C. Rothwell, C. S. Lu, J. Wang, and R. S. Chen. 2010. "Restoration of motor inhibition through an abnormal premotor-motor connection in dystonia." *Mov Disord* no. 25 (6):696-703. doi: 10.1002/mds.22814.
- Hughes, A. J., S. E. Daniel, L. Kilford, and A. J. Lees. 1992. "Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* no. 55 (3):181-4.
- Isaias, I. U., R. L. Alterman, and M. Tagliati. 2009. "Deep brain stimulation for primary generalized dystonia: long-term outcomes." *Arch Neurol* no. 66 (4):465-70. doi: 10.1001/archneurol.2009.20.
- Iskandar, B. J., and B. S. Nashold. 1995. "History of functional neurosurgery." *Neurosurg Clin N Am* no. 6 (1):1-25.
- Ives, N. J., R. L. Stowe, J. Marro, C. Counsell, A. Macleod, C. E. Clarke, R. Gray, and K. Wheatley. 2004. "Monoamine oxidase type B inhibitors in early Parkinson's disease: meta-analysis of 17 randomised trials involving 3525 patients." *BMJ* no. 329 (7466):593. doi: 10.1136/bmj.38184.606169.AE.
- Jankovic, J., F. Cardoso, R. G. Grossman, and W. J. Hamilton. 1995. "Outcome after stereotactic thalamotomy for parkinsonian, essential, and other types of tremor." *Neurosurgery* no. 37 (4):680-6; discussion 686-7.
- Jech, R., M. Bares, D. Urgosik, O. Cerna, P. Klement, M. Adamovicova, E. Ruzicka, I. Prihodova, and H. Oslejskova. 2009. "Deep brain stimulation in acute management of status dystonicus." *Mov Disord* no. 24 (15):2291-2. doi: 10.1002/mds.22764.
- Jinnah, H. A., and E. J. Hess. 2008. "Experimental therapeutics for dystonia." *Neurotherapeutics* no. 5 (2):198-209. doi: 10.1016/j.nurt.2008.01.001.
- Joel, D., and I. Weiner. 1997. "The connections of the primate subthalamic nucleus: indirect pathways and the open-interconnected scheme of basal ganglia-thalamocortical circuitry." *Brain Res Brain Res Rev* no. 23 (1-2):62-78.
- Katzenschlager, R., C. Sampaio, J. Costa, and A. Lees. 2003. "Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease." *Cochrane Database Syst Rev* (2):CD003735. doi: 10.1002/14651858.CD003735.
- Koch, G., S. Schneider, T. Baumer, M. Franca, A. Munchau, B. Cheeran, M. Fernandez del Olmo, C. Cordivari, E. Rounis, C. Caltagirone, K. Bhatia, and J. C. Rothwell. 2008. "Altered dorsal premotor-motor interhemispheric pathway activity in focal arm dystonia." *Mov Disord* no. 23 (5):660-8. doi: 10.1002/mds.21881.
- Kojovic, M., I. Parees, P. Kassavetis, F. J. Palomar, P. Mir, J. T. Teo, C. Cordivari, J. C. Rothwell, K. P. Bhatia, and M. J. Edwards. 2013. "Secondary and primary dystonia: pathophysiological differences." *Brain* no. 136 (Pt 7):2038-49. doi: 10.1093/brain/awt150.
- Koss, A. M., R. L. Alterman, M. Tagliati, and J. L. Shils. 2005. "Calculating total electrical energy delivered by deep brain stimulation systems." *Ann Neurol* no. 58 (1):168; author reply 168-9. doi: 10.1002/ana.20525.
- Krack, P., A. Batir, N. Van Blercom, S. Chabardes, V. Fraix, C. Ardouin, A. Koudsie, P. D. Limousin, A. Benazzouz, J. F. LeBas, A. L. Benabid, and P. Pollak. 2003. "Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease." *N Engl J Med* no. 349 (20):1925-34. doi: 10.1056/NEJMoa035275.
- Krack, P., P. Pollak, P. Limousin, A. Benazzouz, G. Deuschl, and A. L. Benabid. 1999. "From off-period dystonia to peak-dose chorea. The clinical spectrum of varying subthalamic nucleus activity." *Brain* no. 122 (Pt 6):1133-46.
- Krack, P., P. Pollak, P. Limousin, D. Hoffmann, A. Benazzouz, J. F. Le Bas, A. Koudsie, and A. L. Benabid. 1998. "Opposite motor effects of pallidal stimulation in Parkinson's disease." *Ann Neurol* no. 43 (2):180-92. doi: 10.1002/ana.410430208.
- Krauss, J. K. 2010. "Surgical treatment of dystonia." *Eur J Neurol* no. 17 Suppl 1:97-101. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03059.x.

- KRAYENBUHL, H., O. A. WYSS, and M. G. YASARGIL. 1961. "Bilateral thalamotomy and pallidotomy as treatment for bilateral Parkinsonism." *J Neurosurg* no. 18:429-44. doi: 10.3171/jns.1961.18.4.0429.
- Kupsch, A., R. Benecke, J. Müller, T. Trottenberg, G. H. Schneider, W. Poewe, W. Eisner, A. Wolters, J. U. Müller, G. Deuschl, M. O. Pinsker, I. M. Skogseid, G. K. Roeste, J. Vollmer-Haase, A. Brentrup, M. Krause, V. Tronnier, A. Schnitzler, J. Voges, G. Nikkhah, J. Vesper, M. Naumann, J. Volkmann, and Group Deep-Brain Stimulation for Dystonia Study. 2006. "Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia." *N Engl J Med* no. 355 (19):1978-90. doi: 10.1056/NEJMoa063618.
- Kupsch, A., R. Benecke, J. Müller, T. Trottenberg, G. H. Schneider, W. Poewe, W. Eisner, A. Wolters, J. U. Müller, G. Deuschl, M. O. Pinsker, I. M. Skogseid, G. K. Roeste, J. Vollmer-Haase, A. Brentrup, M. Krause, V. Tronnier, A. Schnitzler, J. Voges, G. Nikkhah, J. Vesper, M. Naumann, J. Volkmann, and Deep-Brain Stimulation for Dystonia Study Group. 2006. "Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia." *N Engl J Med* no. 355 (19):1978-90. doi: 10.1056/NEJMoa063618.
- Kupsch, A., M. Tagliati, M. Vidailhet, T. Aziz, P. Krack, E. Moro, and J. K. Krauss. 2011. "Early postoperative management of DBS in dystonia: programming, response to stimulation, adverse events, medication changes, evaluations, and troubleshooting." *Mov Disord* no. 26 Suppl 1:S37-53. doi: 10.1002/mds.23624.
- Lang, A. E., J. L. Houeto, P. Krack, C. Kubu, K. E. Lyons, E. Moro, W. Ondo, R. Pahwa, W. Poewe, A. I. Tröster, R. Uitti, and V. Voon. 2006. "Deep brain stimulation: preoperative issues." *Mov Disord* no. 21 Suppl 14:S171-96. doi: 10.1002/mds.20955.
- Larson, P. S. 2014. "Deep brain stimulation for movement disorders." *Neurotherapeutics* no. 11 (3):465-74. doi: 10.1007/s13311-014-0274-1.
- Lenz, F. A., J. I. Suarez, L. V. Metman, S. G. Reich, B. I. Karp, M. Hallett, L. H. Rowland, and P. M. Dougherty. 1998. "Pallidal activity during dystonia: somatosensory reorganisation and changes with severity." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* no. 65 (5):767-70.
- Levine, C. B., K. R. Fahrbach, A. D. Siderowf, R. P. Estok, V. M. Ludensky, and S. D. Ross. 2003. "Diagnosis and treatment of Parkinson's disease: a systematic review of the literature." *Evid Rep Technol Assess (Summ)* (57):1-4.
- Limousin, P., P. Krack, P. Pollak, A. Benazzouz, C. Ardouin, D. Hoffmann, and A. L. Benabid. 1998. "Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease." *N Engl J Med* no. 339 (16):1105-11. doi: 10.1056/NEJM199810153391603.
- Llinas, R. R., E. Leznik, and F. J. Urbano. 2002. "Temporal binding via cortical coincidence detection of specific and nonspecific thalamocortical inputs: a voltage-dependent dye-imaging study in mouse brain slices." *Proc Natl Acad Sci U S A* no. 99 (1):449-54. doi: 10.1073/pnas.012604899.
- Lumsden, D. E., M. Kaminska, K. Tustin, H. Gimeno, L. Baker, K. Ashkan, R. Selway, and J. P. Lin. 2012. "Battery life following pallidal deep brain stimulation (DBS) in children and young people with severe primary and secondary dystonia." *Childs Nerv Syst* no. 28 (7):1091-7. doi: 10.1007/s00381-012-1728-6.
- Mallet, L., M. Polosan, N. Jaafari, N. Baup, M. L. Welter, D. Fontaine, S. T. du Montcel, J. Yelnik, I. Chereau, C. Arbus, S. Raoul, B. Aouizerate, P. Damier, S. Chabardes, V. Czernecki, C. Ardouin, M. O. Krebs, E. Bardinet, P. Chaynes, P. Burbaud, P. Cornu, P. Derost, T. Bougerol, B. Bataille, V. Mattei, D. Dormont, B. Devaux, M. Verin, J. L. Houeto, P. Pollak, A. L. Benabid, Y. Agid, P. Krack, B. Millet, A. Pelissolo, and Stoc Study Group. 2008. "Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder." *N Engl J Med* no. 359 (20):2121-34. doi: 10.1056/NEJMoa0708514.
- Mariotti, P., A. Fasano, M. F. Contarino, G. Della Marca, M. Piastra, O. Genovese, S. Pulitano, A. Chiaretti, and A. R. Bentivoglio. 2007. "Management of status dystonicus: our experience and review of the literature." *Mov Disord* no. 22 (7):963-8. doi: 10.1002/mds.21471.
- Marsden, C. D. 1982. "[Functions of the basal ganglia]." *Rinsho Shinkeigaku* no. 22 (12):1093-4.

- Marsden, C. D., and J. A. Obeso. 1994. "The functions of the basal ganglia and the paradox of stereotaxic surgery in Parkinson's disease." *Brain* no. 117 (Pt 4):877-97.
- Matias, C. M., R. Mehanna, S. E. Cooper, A. Amit, S. F. Lempka, D. Silva, C. G. Carlotti, Jr., R. S. Butler, and A. G. Machado. 2015. "Correlation Among Anatomic Landmarks, Location of Subthalamic Deep Brain Stimulation Electrodes, Stimulation Parameters, and Side Effects During Programming Monopolar Review." *Neurosurgery*. doi: 10.1227/NEU.0000000000000645.
- Mayberg, H. S., A. M. Lozano, V. Voon, H. E. McNeely, D. Seminowicz, C. Hamani, J. M. Schwalb, and S. H. Kennedy. 2005. "Deep brain stimulation for treatment-resistant depression." *Neuron* no. 45 (5):651-60. doi: 10.1016/j.neuron.2005.02.014.
- McIntyre, C. C., M. Savasta, B. L. Walter, and J. L. Vitek. 2004. "How does deep brain stimulation work? Present understanding and future questions." *J Clin Neurophysiol* no. 21 (1):40-50.
- Medtronic. 2000. Soletra: Neurostimulation for activa. Physician and Hospital Staff Manual. Minneapolis, Medtronic.
- Medtronic. 2010a. DBS™ 3387, 3389 Lead kit for deep brain stimulation, Implant manual. Minneapolis, Medtronic.
- Medtronic. 2010b. Kinetra® 7428: Dual-program neurostimulator for deep brain stimulation, Implant manual. Minneapolis, Medtronic.
- Medtronic. 2010c. MEDTRONIC® DBS™: THERAPY FOR MOVEMENT DISORDERS. Minneapolis, Medtronic.
- Medtronic. 2010d. SYSTEM ELIGIBILITY BATTERY LONGEVITY, Neurostimulation systems for deep brain stimulation. Minneapolis, Medtronic.
- Medtronic. 2014. Activa® RC 37612: Multi-program rechargeable neurostimulator. Minneapolis, Medtronic.
- Molinuevo, J. L., F. Valldeoriola, E. Tolosa, J. Rumia, J. Valls-Sole, H. Roldan, and E. Ferrer. 2000. "Levodopa withdrawal after bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson disease." *Arch Neurol* no. 57 (7):983-8.
- Montuno, M. A., A. B. Kohner, K. D. Foote, and M. S. Okun. 2013. "An algorithm for management of deep brain stimulation battery replacements: devising a web-based battery estimator and clinical symptom approach." *Neuromodulation* no. 16 (2):147-53. doi: 10.1111/j.1525-1403.2012.00457.x.
- Morgante, L., F. Morgante, E. Moro, A. Epifanio, P. Girlanda, P. Ragonese, A. Antonini, P. Barone, U. Bonuccelli, M. F. Contarino, L. Capus, M. G. Ceravolo, R. Marconi, R. Ceravolo, M. D'Amelio, and G. Savettieri. 2007. "How many parkinsonian patients are suitable candidates for deep brain stimulation of subthalamic nucleus? Results of a questionnaire." *Parkinsonism Relat Disord* no. 13 (8):528-31. doi: 10.1016/j.parkreldis.2006.12.013.
- Moro, E., R. J. Esselink, A. L. Benabid, and P. Pollak. 2002. "Response to levodopa in parkinsonian patients with bilateral subthalamic nucleus stimulation." *Brain* no. 125 (Pt 11):2408-17.
- Moro, E., R. J. Esselink, J. Xie, M. Hommel, A. L. Benabid, and P. Pollak. 2002. "The impact on Parkinson's disease of electrical parameter settings in STN stimulation." *Neurology* no. 59 (5):706-13.
- Moro, E., A. E. Lang, A. P. Strafella, Y. Y. Poon, P. M. Arango, A. Dagher, W. D. Hutchison, and A. M. Lozano. 2004. "Bilateral globus pallidus stimulation for Huntington's disease." *Ann Neurol* no. 56 (2):290-4. doi: 10.1002/ana.20183.
- Moro, E., P. Piboolnurak, T. Arenovich, S. W. Hung, Y. Y. Poon, and A. M. Lozano. 2009. "Pallidal stimulation in cervical dystonia: clinical implications of acute changes in stimulation parameters." *Eur J Neurol* no. 16 (4):506-12. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02520.x.
- Muenter, M. D., and G. M. Tyce. 1971. "L-dopa therapy of Parkinson's disease: plasma L-dopa concentration, therapeutic response, and side effects." *Mayo Clin Proc* no. 46 (4):231-9.
- Müller, U. 2009. "The monogenic primary dystonias." *Brain* no. 132 (Pt 8):2005-25. doi: 10.1093/brain/awp172.
- Nelson, A. B., and A. C. Kreitzer. 2014. "Reassessing models of basal ganglia function and dysfunction." *Annu Rev Neurosci* no. 37:117-35. doi: 10.1146/annurev-neuro-071013-013916.

- Neychev, V. K., R. E. Gross, S. Lehéricy, E. J. Hess, and H. A. Jinnah. 2011. "The functional neuroanatomy of dystonia." *Neurobiol Dis* no. 42 (2):185-201. doi: 10.1016/j.nbd.2011.01.026.
- Nutt, J. G. 1990. "Levodopa-induced dyskinesia: review, observations, and speculations." *Neurology* no. 40 (2):340-5.
- Nutt, J. G. 1995. "Pharmacodynamics of levodopa in Parkinson's disease." *Clin Exp Pharmacol Physiol* no. 22 (11):837-40.
- Nutt, J. G. 2001. "Motor fluctuations and dyskinesia in Parkinson's disease." *Parkinsonism Relat Disord* no. 8 (2):101-8.
- Nutt, J. G., and N. H. Holford. 1996. "The response to levodopa in Parkinson's disease: imposing pharmacological law and order." *Ann Neurol* no. 39 (5):561-73. doi: 10.1002/ana.410390504.
- Okun, M. S., M. Tagliati, M. Pourfar, H. H. Fernandez, R. L. Rodriguez, R. L. Alterman, and K. D. Foote. 2005. "Management of referred deep brain stimulation failures: a retrospective analysis from 2 movement disorders centers." *Arch Neurol* no. 62 (8):1250-5. doi: 10.1001/archneur.62.8.noc40425.
- Olanow, C. W., and J. A. Obeso. 2000. "Preventing levodopa-induced dyskinesias." *Ann Neurol* no. 47 (4 Suppl 1):S167-76; discussion S176-8.
- Olanow, C. W., J. A. Obeso, and F. Stocchi. 2006. "Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications." *Lancet Neurol* no. 5 (8):677-87. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70521-X.
- Olanow, C. W., M. B. Stern, and K. Sethi. 2009. "The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009)." *Neurology* no. 72 (21 Suppl 4):S1-136. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181a1d44c.
- Ondo, W. G., C. Meilak, and K. D. Vuong. 2007. "Predictors of battery life for the Activa Soletra 7426 Neurostimulator." *Parkinsonism Relat Disord* no. 13 (4):240-2. doi: 10.1016/j.parkreldis.2006.11.002.
- Parent, A., and L. N. Hazrati. 1995a. "Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop." *Brain Res Brain Res Rev* no. 20 (1):91-127.
- Parent, A., and L. N. Hazrati. 1995b. "Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry." *Brain Res Brain Res Rev* no. 20 (1):128-54.
- Perlmutter, J. S., and J. W. Mink. 2004. "Dysfunction of dopaminergic pathways in dystonia." *Adv Neurol* no. 94:163-70.
- Perlmutter, J. S., and J. W. Mink. 2006. "Deep brain stimulation." *Annu Rev Neurosci* no. 29:229-57. doi: 10.1146/annurev.neuro.29.051605.112824.
- Preda, F., C. Cavandoli, C. Lettieri, M. Pilleri, A. Antonini, R. Eleopra, M. Mondani, A. Martinuzzi, S. Sarubbo, G. Ghisellini, A. Trezza, M. A. Cavallo, A. Landi, and M. Sensi. 2016. "Switching from constant voltage to constant current in deep brain stimulation: a multicenter experience of mixed implants for movement disorders." *Eur J Neurol* no. 23 (1):190-5. doi: 10.1111/ene.12835.
- Priori, A., G. Foffani, L. Rossi, and S. Marceglia. 2013. "Adaptive deep brain stimulation (aDBS) controlled by local field potential oscillations." *Exp Neurol* no. 245:77-86. doi: 10.1016/j.expneurol.2012.09.013.
- Rascol, O., D. J. Brooks, A. D. Korczyn, P. P. De Deyn, C. E. Clarke, and A. E. Lang. 2000. "A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group." *N Engl J Med* no. 342 (20):1484-91. doi: 10.1056/NEJM200005183422004.
- Rascol, O., C. Goetz, W. Koller, W. Poewe, and C. Sampaio. 2002. "Treatment interventions for Parkinson's disease: an evidence based assessment." *Lancet* no. 359 (9317):1589-98. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08520-3.
- Rawal, P. V., L. Almeida, L. B. Smelser, H. Huang, B. L. Guthrie, and H. C. Walker. 2014. "Shorter pulse generator longevity and more frequent stimulator adjustments with pallidal DBS for dystonia versus other movement disorders." *Brain Stimul* no. 7 (3):345-9. doi: 10.1016/j.brs.2014.01.008.

- Rivest, J., N. Quinn, and C. D. Marsden. 1990. "Dystonia in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy." *Neurology* no. 40 (10):1571-8.
- Schmidt, A., and C. Klein. 2010. "The role of genes in causing dystonia." *Eur J Neurol* no. 17 Suppl 1:65-70. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03055.x.
- Schmidt, A., S. A. Schneider, J. Hagenah, and C. Klein. 2008. "[Dystonia]." *Nervenarzt* no. 79 Suppl 2:53-63; quiz 64-5. doi: 10.1007/s00115-008-2460-z.
- Schneider, S. A., K. P. Bhatia, and J. Hardy. 2009. "Complicated recessive dystonia parkinsonism syndromes." *Mov Disord* no. 24 (4):490-9. doi: 10.1002/mds.22314.
- Schuepbach, W. M., J. Rau, K. Knudsen, J. Volkmann, P. Krack, L. Timmermann, T. D. Halbig, H. Hesekamp, S. M. Navarro, N. Meier, D. Falk, M. Mehdorn, S. Paschen, M. Maarouf, M. T. Barbe, G. R. Fink, A. Kupsch, D. Gruber, G. H. Schneider, E. Seigneuret, A. Kistner, P. Chaynes, F. Ory-Magne, C. Brefel Courbon, J. Vesper, A. Schnitzler, L. Wojtecki, J. L. Houeto, B. Bataille, D. Maltete, P. Damier, S. Raoul, F. Sixel-Doering, D. Hellwig, A. Gharabaghi, R. Kruger, M. O. Pinsker, F. Amtage, J. M. Regis, T. Witjas, S. Thobois, P. Mertens, M. Kloss, A. Hartmann, W. H. Oertel, B. Post, H. Speelman, Y. Agid, C. Schade-Brittinger, G. Deuschl, and Earlystim Study Group. 2013. "Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications." *N Engl J Med* no. 368 (7):610-22. doi: 10.1056/NEJMoa1205158.
- Schuurman, P. R., D. A. Bosch, P. M. Bossuyt, G. J. Bonsel, E. J. van Someren, R. M. de Bie, M. P. Merkus, and J. D. Speelman. 2000. "A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor." *N Engl J Med* no. 342 (7):461-8. doi: 10.1056/NEJM200002173420703.
- Shah, N., D. Leventhal, C. Persad, P. G. Patil, and K. L. Chou. 2016. "A suggested minimum standard deep brain stimulation evaluation for essential tremor." *J Neurol Sci* no. 362:165-8. doi: 10.1016/j.jns.2016.01.041.
- Shaw, K. M., A. J. Lees, and G. M. Stern. 1980. "The impact of treatment with levodopa on Parkinson's disease." *Q J Med* no. 49 (195):283-93.
- Siderowf, A. 2001. "Parkinson's disease: clinical features, epidemiology and genetics." *Neurol Clin* no. 19 (3):565-78, vi.
- Singer, C., J. Sanchez-Ramos, and W. J. Weiner. 1994. "Gait abnormality in essential tremor." *Mov Disord* no. 9 (2):193-6. doi: 10.1002/mds.870090212.
- Smith, L. A., M. J. Jackson, M. J. Hansard, E. Maratos, and P. Jenner. 2003. "Effect of pulsatile administration of levodopa on dyskinesia induction in drug-naïve MPTP-treated common marmosets: effect of dose, frequency of administration, and brain exposure." *Mov Disord* no. 18 (5):487-95. doi: 10.1002/mds.10394.
- Spiegel, E. A., H. T. Wycis, M. Marks, and A. J. Lee. 1947. "Stereotaxic Apparatus for Operations on the Human Brain." *Science* no. 106 (2754):349-50. doi: 10.1126/science.106.2754.349.
- Stewart, C. D., and S. Eljamel. 2011. "Prediction of implantable pulse generator longevity in deep brain stimulation: limitations and possible solutions in clinical practice." *Stereotact Funct Neurosurg* no. 89 (5):299-304. doi: 10.1159/000329360.
- Tanabe, L. M., C. E. Kim, N. Alagem, and W. T. Dauer. 2009. "Primary dystonia: molecules and mechanisms." *Nat Rev Neurol* no. 5 (11):598-609. doi: 10.1038/nrneurol.2009.160.
- Turner, R. S., and M. Desmurget. 2010. "Basal ganglia contributions to motor control: a vigorous tutor." *Curr Opin Neurobiol* no. 20 (6):704-16. doi: 10.1016/j.conb.2010.08.022.
- Valls-Solé, J., Y. Compta, J. Costa, F. Valldeoriola, and J. Rumià. 2008. "Human central nervous system circuits examined through the electrodes implanted for deep brain stimulation." *Clin Neurophysiol* no. 119 (6):1219-31. doi: 10.1016/j.clinph.2007.12.020.
- Vidailhet, M., L. Vercueil, J. L. Houeto, P. Krystkowiak, A. L. Benabid, P. Cornu, C. Lagrange, S. Tezenas du Montcel, D. Dormont, S. Grand, S. Blond, O. Detante, B. Pillon, C. Ardouin, Y. Agid, A. Destee, P. Pollak, and Group French Stimulation du Pallidum Interne dans la Dystonie Study. 2005. "Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia." *N Engl J Med* no. 352 (5):459-67. doi: 10.1056/NEJMoa042187.

- Vitek, J. L. 2002. "Mechanisms of deep brain stimulation: excitation or inhibition." *Mov Disord* no. 17 Suppl 3:S69-72.
- Vitek, J. L., V. Chockkan, J. Y. Zhang, Y. Kaneoke, M. Evatt, M. R. DeLong, S. Triche, K. Mewes, T. Hashimoto, and R. A. Bakay. 1999. "Neuronal activity in the basal ganglia in patients with generalized dystonia and hemiballismus." *Ann Neurol* no. 46 (1):22-35.
- Vitek, J. L., J. Zhang, M. Evatt, K. Mewes, M. R. DeLong, T. Hashimoto, S. Triche, and R. A. Bakay. 1998. "GPI pallidotomy for dystonia: clinical outcome and neuronal activity." *Adv Neurol* no. 78:211-9.
- Volkman, J. 2004. "Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease." *J Clin Neurophysiol* no. 21 (1):6-17.
- Volkman, J. 2007. "Update on surgery for Parkinson's disease." *Curr Opin Neurol* no. 20 (4):465-9. doi: 10.1097/WCO.0b013e32816f76ca.
- Volkman, J. 2016. *Dystonie, S1 Leitlinien*. DGN, 21.08.2015 2012 [cited 29.04. 2016]. Available from <http://www.dgn.org/leitlinien/11-leitlinien-der-dgn/2389-II-11-2012-dystonie>.
- Volkman, J., N. Allert, J. Voges, V. Sturm, A. Schnitzler, and H. J. Freund. 2004. "Long-term results of bilateral pallidal stimulation in Parkinson's disease." *Ann Neurol* no. 55 (6):871-5. doi: 10.1002/ana.20091.
- Volkman, J., V. Sturm, P. Weiss, J. Kappler, J. Voges, A. Koulousakis, R. Lehrke, H. Hefter, and H. J. Freund. 1998. "Bilateral high-frequency stimulation of the internal globus pallidus in advanced Parkinson's disease." *Ann Neurol* no. 44 (6):953-61. doi: 10.1002/ana.410440615.
- Voon, V., C. Kubu, P. Krack, J. L. Houeto, and A. I. Tröster. 2006. "Deep brain stimulation: neuropsychological and neuropsychiatric issues." *Mov Disord* no. 21 Suppl 14:S305-27. doi: 10.1002/mds.20963.
- Weaver, F., K. Follett, K. Hur, D. Ippolito, and M. Stern. 2005. "Deep brain stimulation in Parkinson disease: a metaanalysis of patient outcomes." *J Neurosurg* no. 103 (6):956-67. doi: 10.3171/jns.2005.103.6.0956.
- Wenning, G. K., S. Kiechl, K. Seppi, J. Müller, B. Högl, M. Saletu, G. Rungger, A. Gasperi, J. Willeit, and W. Poewe. 2005. "Prevalence of movement disorders in men and women aged 50-89 years (Bruneck Study cohort): a population-based study." *Lancet Neurol* no. 4 (12):815-20. doi: 10.1016/S1474-4422(05)70226-X.
- Westin, J. E., M. Andersson, M. Lundblad, and M. A. Cenci. 2001. "Persistent changes in striatal gene expression induced by long-term L-DOPA treatment in a rat model of Parkinson's disease." *Eur J Neurosci* no. 14 (7):1171-6.
- Wider, C., H. Russmann, J. G. Villemure, B. Robert, J. Bogouslavsky, P. R. Burkhard, and F. J. Vingerhoets. 2006. "Long-duration response to levodopa in patients with advanced Parkinson disease treated with subthalamic deep brain stimulation." *Arch Neurol* no. 63 (7):951-5. doi: 10.1001/archneur.63.7.951.
- Wills, A. J., I. H. Jenkins, P. D. Thompson, L. J. Findley, and D. J. Brooks. 1995. "A positron emission tomography study of cerebral activation associated with essential and writing tremor." *Arch Neurol* no. 52 (3):299-305.
- Wirdefeldt, K., H. O. Adami, P. Cole, D. Trichopoulos, and J. Mandel. 2011. "Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence." *Eur J Epidemiol* no. 26 Suppl 1:S1-58. doi: 10.1007/s10654-011-9581-6.
- Zappia, M., R. Colao, R. Montesanti, M. Rizzo, U. Aguglia, A. Gambardella, R. L. Oliveri, and A. Quattrone. 1997. "Long-duration response to levodopa influences the pharmacodynamics of short-duration response in Parkinson's disease." *Ann Neurol* no. 42 (2):245-8. doi: 10.1002/ana.410420217.
- Zappia, M., R. L. Oliveri, R. Montesanti, M. Rizzo, D. Bosco, M. Plastino, L. Crescibene, L. Bastone, U. Aguglia, A. Gambardella, and A. Quattrone. 1999. "Loss of long-duration response to levodopa over time in PD: implications for wearing-off." *Neurology* no. 52 (4):763-7.

Anhang A

Abkürzungen

Abkürzungen	Erklärungen
aDBS	adaptive tiefe Hirnstimulation
BG	Basalganglien
DA	Dopaminagonisten
DBS	Tiefe Hirnstimulation (deep brain stimulation)
EOL	End of Life
ESS	Elektronische Einstellungsparameter
ET	Essentieller Tremor
GPe	Globus pallidus pars externa
GPi	Globus pallidus pars interna
IPG	Internal Pulse Generator
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
L-Dopa	Levodopa
LDR	Long Duration Response
LFP	Local Field Potential
MAO	Monoaminoxidase
Ncl	Nukleus
PD	Morbus Parkinson
SDR	Short Duration Response
SNc	Substantia nigra pars compacta
SNr	Substantia nigra pars reticularis
STN	Nukleus subthalamicus
VIM	Ventraler interthalamischer nucleus
ZNS	Zentrales Nervensystem

Anhang B

Curriculum Vitae

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

Publikationsliste C

Originalarbeiten

1. van Riesen, C., G. Tsironis, D. Gruber, F. Klostermann, P. Krause, G. H. Schneider, and A. Kupsch. 2016. "Disease-specific longevity of impulse generators in deep brain stimulation and review of the literature." *J Neural Transm (Vienna)* no. 123 (6):621-30. doi: 10.1007/s00702-016-1562-1.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Georg Tsironis, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Krankheitsspezifische Lebensdauer der Impulsgeneratoren bei der tiefen Hirnstimulation und ein Überblick der Literatur“ 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 (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum 28.12.2016

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Georg Tsironis hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: 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, Journal of Neural Transmission (Vienna), Juni 2016

Beitrag im Einzelnen: Die o.g. Publikation beruht auf der vorliegenden Dissertation. Die Daten für die Publikation wurden von dem Promovend erhoben und ausgewertet. Die Ergebnisse wurden gemeinschaftlich analysiert und interpretiert. Der Promovend war am Prozess des Schreibens aktiv beteiligt und hat zudem sämtliche Tabellen und Abbildungen erstellt.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. A. Kupsch für die Überlassung des interessanten Themas und die nette Betreuung über die gesamten Jahre. Zudem bedanke ich mich für die anregenden Gespräche und die Ausdauer bei der Fertigstellung. Die regelmäßigen Treffen sorgten immer wieder für Motivationsschübe.

Ich danke Herrn PD Dr. C. van Riesen für die ausdauernde Unterstützung bei der Auswertung und Interpretation der Daten und Ergebnisse, auch zu Zeiten der Stagnation. Vor allem das hilfreiche Feedback, die kritische Durchsicht und das Korrekturlesen meines Manuskripts ermöglichten schließlich eine rasche Fertigstellung.

Ich danke der Arbeitsgruppe für Bewegungsstörungen des Campus Virchow Klinikum Charité und Campus Benjamin Franklin für die Zurverfügungstellung des Arbeitsplatzes. Ich danke meiner Familie für die moralische und finanzielle Unterstützung über die gesamte Dauer meines Studiums. Meinem Bruder, Alexander Tsironis, danke ich zusätzlich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Ich danke meinem guten Freund, Florian Weigold, als Leidensgenosse während des gesamten Studiums und im Staatsexamen sowie für die Hilfestellung bei der statistischen Auswertung.