

Aus dem
CharitéCentrum 15 für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie
Klinik für Neurochirurgie
Direktor: Prof. Dr. med. Peter Vajkoczy

Habilitationsschrift

Technische und translationale Entwicklungen der tiefen Hirnstimulation zur Behandlung von Bewegungsstörungen

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Neurochirurgie
vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin
von

Dr. med. Katharina Angela Faust

Eingereicht: Dezember 2020

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter/in: Prof. Dr. med. Jürgen Voges

2. Gutachter/in: Prof. Dr. med. Visser-Vandewalle

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGEN	3
1. EINLEITUNG	5
1.1. DIE ROLLE DER BASALGANGLIEN.....	5
1.2. DAS PRINZIP STEREOTAXIE.....	7
1.3. DIE ENTWICKLUNG DER FUNKTIONELLEN NEUROCHIRURGIE.....	8
1.4. DIE BEWEGUNGSSTÖRUNGEN.....	10
1.4.1. MORBUS PARKINSON.....	10
1.4.2. DYSTONIE.....	12
2. ZIELSETZUNG	14
3. EIGENE ARBEITEN	15
3.1. ZUSAMMENFASSUNG PUBLIKATION NUMMER EINS:	15
<i>Das neuroprotektive Potential der Tiefenhirnstimulation</i>	15
3.2. ZUSAMMENFASSUNG PUBLIKATION NUMMER ZWEI:	28
<i>Neuroanatomische Korrelate primärer Dystonien</i>	28
3.3. ZUSAMMENFASSUNG PUBLIKATION NUMMER DREI:	42
<i>Einführung eines intraoperativen mobilen Computertomographen in die stereotaktische Chirurgie</i> ...	42
3.4. ZUSAMMENFASSUNG PUBLIKATION NUMMER VIER:	54
<i>Zur Lebensdauer implantierbarer Impulsgeneratoren</i>	54
3.5. ZUSAMMENFASSUNG PUBLIKATION NUMMER FÜNF:	62
<i>Der Einfluss technischer Parameter auf die DBS-Therapie</i>	62
4. DISKUSSION	71
5. ZUSAMMENFASSUNG	78
6. LITERATURANGABEN	79
DANKSAGUNG	85
ERKLÄRUNG	86

ABKÜRZUNGEN

BDNF	brain-derived neurotrophic factor
CT	Computertomographie
DA	Dopamin
DBS	deep brain stimulation
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
ERI	elective replacement indicator
FDA	Food and Drug Administration
FTM-TRS	Fahn-Tolosa-Marín tremor rating scale
GDNF	glial cell-derived neurotrophic factor
GPe	Globus pallidus, pars externa
GPi	Globus pallidus, pars interna
Hz	Hertz
ioCT	intraoperative Computertomographie
IPG	implantierbarer Pulsgenerator
mA	Milliampere
mRNA	messenger ribonucleic acid
ms	Millisekunde
MRT	Magnetresonanztomographie
n. Chr.	nach Christo
PCR	polymerase chain reaction
SN	Substantia nigra
SNc	Substantia nigra, pars compacta
STN	Nucleus subthalamicus
TEED	total electrical energy delivered

UDRS	Unified Dystonia Rating Scale
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
VEGF	vascular endothelial growth factor

Für die Lesbarkeit des Textes wurden in dieser Arbeit die feminine und maskuline Form wechselnd verwendet. Die Angaben beziehen sich jedoch auf alle Geschlechter in gleicher Weise.

1. EINLEITUNG

1.1. DIE ROLLE DER BASALGANGLIEN

Die Basalganglien sind eine Gruppe von Kerngebieten (Ansammlungen grauer Substanz), welche in der Tiefe unseres Großhirns liegen. Sie sind sowohl untereinander als auch mit allen anderen Regionen des zentralen Nervensystems eng vernetzt. Ihre Hauptfunktion liegt darin, alle simultan stattfindenden kortikalen Aktivitäten zu einer einzigen sinnvollen Verhaltensäußerung zu integrieren. Innerhalb der Basalganglien reguliert eine Reihe unterschiedlicher Kreisläufe verschiedene Aspekte von Verhalten. Einer dieser Kreisläufe beschäftigt sich in erster Linie mit der Integration motorischer Äußerungen. Ein weiterer Kreislauf spielt eine wesentliche Rolle bei dem Lernen und bei der Wahrnehmung. Ein dritter Kreislauf reguliert emotionale Aspekte von Verhalten.¹

Die Basalganglien fungieren hier wie eine Art Trichter. Entsteht der Plan zu einer Bewegung, werden durch ihre hochgradig koordinierte Aktivität Informationen über die Summe aller unserer Erfahrungen, Geübtes, Erinnerungen, Gefühle, Konditionierungen, die Suche nach Belohnung etc. integriert, verrechnet und gefiltert, was dann schließlich in einer einzigen Verhaltensäußerung resultiert. Das Ziel all unserer Bewegungen ist, dass diese flüssig, zielgerichtet und effizient sind. Um dies zu erreichen, senden motorischer Kortex, sensorischer Kortex und assoziative Kortices Informationen an die Stammganglien. Die Aufgabe der Basalganglien ist es dann, zu entscheiden, welche Motor-Intentionen hiervon ausgeführt werden, sowie den Informations-Output zu glätten, zu koordinieren und auszutarieren.² In einem vereinfachten Modell sind zur sinnvollen Ausführung einer zielgerichteten Bewegung zwei Kreisläufe erforderlich, die wie Gatekeeper arbeiten. Hierbei wird der eine Kreislauf alle zielgerichteten Bewegungsimpulse erleichtern, der andere Kreislauf wird konkurrierende und störende Bewegungsimpulse unterdrücken. Das koordinierte Zusammenspiel dieser beiden Kreisläufe resultiert dann in einer Motor-Antwort, die flüssig und mühelos erscheint. In dem vereinfachten Modell des motorischen Kreislaufes der Basalganglien bezeichnet man die die Bewegungen fördernde Sequenz als direkten Weg und die die Bewegungen hemmende Sequenz als indirekten Weg.³

Die Koordination dieser beiden Sequenzen ist vor allen Dingen aktiv, wenn eine Bewegung bereits erlernt und schon bekannt ist. Unter Integration von Informationen aus dem assoziativen Kortex können in den Basalganglien Muster für etablierte, routinemäßig ausgeführte Bewegungsabläufe gespeichert werden. Sie entsprechen dann automatisierten Bewegungsabläufen.⁴

Zu den Basalganglien werden gezählt:

- der Nucleus caudatus und das Putamen, welche man zusammengefasst als Striatum bezeichnet,
- der Globus pallidus mit seinem internen (GPi) und externen (GPe) Teil und
- der Thalamus.

Im weiteren Sinne zählt man zu den Basalganglien:

- den Nucleus subthalamicus (STN),
- die Substantia nigra (SN) und
- den Nucleus accumbens.

In einem sehr vereinfachten Modell verlaufen bewegungsfördernde Impulse über den direkten Weg, bei dem der motorische und der sensorische Kortex aktivierende Impulse an den die Bewegung fördernden Anteil des Striatums senden; dieser Teil des Striatums hemmt dann den GPi. Durch Hemmung des GPi fällt die hemmende Wirkung dieses Kerns auf den Thalamus weg, so dass der Thalamus aktiviert ist und seinerseits den motorischen Kortex aktiviert. Im Gegensatz dazu wird im bewegungshemmenden indirekten Weg über Aktivierung des sensomotorischen Kortex der hemmende Teil des Striatums aktiviert, was zu einer Hemmung des GPe über das Striatum führt. Durch Hemmung des GPe fällt dessen hemmende Wirkung auf den STN weg, welcher aktiviert wird. Dieser aktiviert dann den GPi, welcher den Thalamus hemmt. Durch Hemmung des Thalamus kommt es dann zu einer fehlenden Aktivierung des Motorkortex. Die Substantia nigra, pars compacta (SNc), welche eine wesentliche Rolle bei der Entstehung der Parkinson-Erkrankung spielt, kann über ihren Neurotransmitter Dopamin (DA) über unterschiedliche dopaminerge Neurone sowohl hemmende als auch bewegungsfördernde Signale aussenden; hierbei fördert die Aktivierung der SNc den direkten Weg und hemmt den indirekten Weg.¹ Letztendlich geben uns diese extrem vereinfachten Modelle zu den Schaltkreisen der Basalganglien nur sehr grobe Hinweise auf das tatsächliche Zusammenspiel der unterschiedlichen Zellpopulationen in den Kerngebieten und ihrer Transmitter. Die genauen physiologischen Vorgänge auf zellulärer Ebene, welche zu einfachen oder auch komplexen Bewegungen führen, sind uns letztendlich unbekannt. Wir wissen aber, dass geringste Störungen in diesem hochkomplexen Gleichgewicht der Signaltransmission und Transmitterhomöostase zu Krankheiten führen, die als Bewegungsstörungen zusammengefasst werden. Die Behandlung jener ist Gegenstand dieser Arbeit.

Zu den klassischen Bewegungsstörungen zählt man u.a. den Morbus Parkinson, den Essentiellen Tremor, die Dystonie, die Chorea sowie die Tick-Störungen. Allen genannten Erkrankungen ist gemein, dass bei ihnen eine Kommunikationsstörung im Bereich der Basalganglien vorliegt. Letztendlich sind jedoch bei allen genannten Krankheiten die genauen pathophysiologischen Ursachen auf molekularer und zellulärer Ebene noch unbekannt, da zu ihrem Verständnis bis heute unser Wissen über die Basalganglien nicht ausreicht. Was wir jedoch wissen, ist, dass Manipulation im Bereich der

Basalganglien und ihrer Verbindungen unterschiedlichen Einfluss auf die motorischen Symptome der genannten Krankheiten hat, und wir dies therapeutisch nutzen können.⁵

Der Morbus Parkinson, der Essentielle Tremor, verschiedene Formen der Dystonie und der Tick-Störungen lassen sich heute sehr erfolgreich mittels der tiefen Hirnstimulation (DBS) behandeln. Eine Behandlung der Chorea Huntington mittels DBS findet gegenwärtig im Rahmen von Studien statt.⁶

In den folgenden Arbeiten wurde ein Schwerpunkt auf die beiden Bewegungsstörungen Morbus Parkinson und Dystonie gelegt.

1.2. DAS PRINZIP STEREOTAXIE

Einige Regionen des menschlichen Gehirnes sind trotz des enormen Fortschrittes der modernen Mikrochirurgie einer offenen Operation nicht zugänglich.

Zu diesen Regionen gehören die Basalganglien.

Ein offener chirurgischer Zugang zu den Basalganglien würde die Verletzung hoch-eloquenter Strukturen, welche über oder eng benachbart zu den Basalganglien liegen, unvermeidbar machen. Daneben würde ein offener chirurgischer Zugang in die Tiefe des Gehirnes eine erhebliche Retraktion und Verschiebung von Hirngewebe fordern, die vom Gewebe nicht toleriert werden würde. Eine grundsätzliche Lösung dieser Problematik bietet die Möglichkeit der Stereotaxie.

Der Terminus „Stereotaxie“ stammt aus dem Altgriechischen und setzt sich aus den beiden Wortteilen „στερεός - stereós“ für 1. „steif, hart fest“ aber auch 2. „körperlich, räumlich“ und „τάξις - táxis“ im Sinne von „Ordnung, Anordnung, Ausrichtung“ zusammen.⁷ Das Konzept der Stereotaxie hat das Ziel, die Lokalisation tiefer und schwer zugänglicher Strukturen des Gehirns in ein dreidimensionales kartesisches Koordinatensystem umzuschreiben.

Praktisch wird hierzu ein rigider Metallrahmen an den Patienten-Kopf parallel zur Schädelbasis fixiert. Der Rahmen enthält bereits die beiden Achsen X und Y im Sinne eines zweidimensionalen Koordinatensystems. Die Z-Achse entsteht durch ein Trajekt orthogonal zur X/Y-Fläche in Richtung der Schädelspitze. Nach entsprechender Skalierung der Achsen ist es möglich, jeden erdenklichen Zielpunkt intrakraniell in Bezug auf den Rahmen zu definieren. Wird vom Patienten-Kopf mit fixiertem Rahmen eine Bildgebung durchgeführt, so lässt sich mittels des stereotaktischen Systems jeder in der Bildgebung erkennbare Ort genau einem Ort in der realen Schädelanatomie zuordnen, vorausgesetzt, der stereotaktische Rahmen enthält Marker, die in der jeweiligen Bildgebung erkennbar sind. Diese Technik bezeichnet man als stereotaktische Transformation.

Weiterhin kann dann der stereotaktische Rahmen als Plattform für die Anbringung von Hilfsmitteln genutzt werden, welche chirurgische Instrumente oder Elektroden führen können. Der Zugang zum Zielpunkt erfolgt dann durch Übersetzung der Ziel-Koordinaten in entsprechende Abstände und Winkel.

Die Methode hat bis heute die höchste Genauigkeit aller neurochirurgischen Operationen mit einer Abweichung von weniger als 2 mm.⁸ Aufgrund des sehr geringen Durchmessers der einzuführenden Instrumente und der enormen mechanischen Stabilität des Systems ist die Methode minimal-invasiv.

Der erste stereotaktische Rahmen wurde bereits Anfang des 20. Jahrhunderts vom englischen Neurophysiologen Victor Horsley gemeinsam mit dem Physiker Robert Clark damals für tierexperimentelle Studien entwickelt.⁹

Das Konstrukt geriet lange in Vergessenheit, bis es Mitte des 20. Jahrhunderts mit den Anfängen der sogenannten „Funktionellen Neurochirurgie“ wieder Verwendung fand. Eine Besonderheit der stereotaktischen Methode ist, dass auch Regionen des Gehirns, welche mit der zur Verfügung stehenden Bildgebung nicht sichtbar gemacht werden können, örtlich absolut genau zugeordnet werden können, wenn die Abstände und Relationen der nicht-visualisierbaren Regionen zu leicht erkennbaren anatomischen Strukturen – wie z.B. dem Ventrikelsystem – bekannt sind. Die empirisch errechneten Durchschnittswerte dieser Abstände konnten anhand histologischer Atlanten ermittelt werden. Mit Hilfe dieses Konstruktes der indirekten Zielpunkt-Planung konnten die Basalganglien lange vor der Entwicklung der Computertomographie (CT) oder gar der Magnetresonanztomographie (MRT) stereotaktisch lokalisiert werden – z.B. allein anhand eines Röntgenbildes, auf dem man mittels Ventrikulographie zumindest die Umrisse der Hirnventrikel darstellen konnte. Bis heute sind die Grenzen der Basalganglien in der CT nicht zu erkennen. Trotz fortschreitender Entwicklung der Bildauflösung in der MRT ist ein großer Anteil der in den Basalganglien gelegenen Kernstrukturen auch in der MRT weiterhin für das menschliche Auge nicht sichtbar. Somit findet die Methode der indirekten Zielpunkt-Planung bis heute auch weiterhin Anwendung.¹⁰

1.3. DIE ENTWICKLUNG DER FUNKTIONELLEN NEUROCHIRURGIE

Neben dem Prinzip der Stereotaxie beruht die Entwicklung der funktionellen Neurochirurgie, welche die DBS möglich machte, auf einem zweiten Grundprinzip – nämlich der Kenntnis, dass das menschliche Gehirn ein elektrisches Organ ist. In ihm wird jede Kommunikation zwischen zwei Nervenzellen sowie zwischen Nervenzellen und deren Zielorganen über elektrische Ströme vermittelt.

Die elektrische Stimulation wurde bereits seit der Antike genutzt, um das Nervensystem zu modellieren. Schon 46 n. Chr. wandte Scribonius Largus, ein Arzt des römischen Kaisers Claudius, elektrische Fische (Torpedos) an, um Kopfschmerzen und Epilepsie zu behandeln.

Im Übergang des 18. zum 19. Jahrhundert zeigte der Italiener Giovanni Aldini, dass die elektrische Stimulation des Gehirns bei frisch Geköpften zum Grimassieren führt.

Ende des 19. und zu Beginn des 20. Jahrhunderts gelang dann Victor Horsley und Wilder Penfield die Kartierung des cerebralen Kortex durch die sogenannte Elektrokortikographie: durch elektrische Stimulation der Hirnrinde ließen sich hier Bewegungen verschiedener Körperabschnitte hervorrufen.¹¹

Die ersten DBS wurden möglich mit der Entwicklung des ersten stereotaktischen Rahmens für den Menschen von Ernst Spiegel 1947, der eine Weiterentwicklung des initial nur für Tierexperimente entwickelten stereotaktischen Systems von Horsley und Clark darstellte. Der Schweizer, Walter Rudolf Hess, der den Nobelpreis für die Entdeckung des Diencephalons als Zentrum des autonomen Nervensystems erhielt, konnte nach Implantation von Tiefenhirnelektroden in das Zwischenhirn bei Katzen Emotionen – wie z.B. Wut – auslösen. Der deutsche Verhaltensbiologe Erich Walther von Holst zeigte auch an Hühnern, dass die Implantation von Tiefenhirnelektroden zu Verhaltensänderungen führt. Der spanische Neurophysiologe José Manuel Rodríguez Delgado prägte dann die erste DBS am Menschen, nachdem er extensive Experimente mit Elektroden in den Gehirnen von Katzen und Affen durchgeführt hatte.¹²

Die Behandlung von Bewegungsstörungen durch Manipulation der Basalganglien und des motorischen Systems entwickelte sich zunächst aus Läsionsstudien. Victor Horsley konnte 1909 durch Exzision eines Areals des Motorkortex die unwillkürlichen Bewegungen einer Hemiathetose behandeln; der Patient behielt jedoch eine Hemiparese zurück. Tracy Putnam führte 1933 eine cervicale Pyramidotomie durch zur erfolgreichen Behandlung eines Tremors; der Patient erlitt jedoch ebenfalls eine Hemiparese. 1942 wurde die erste offene Läsion pallidofugaler Fasern zur Behandlung eines Tremors durchgeführt; diese zeigte weiterhin eine hohe Morbidität. Im Jahre 1948 dann, nach Einführung des stereotaktischen Rahmens, führten Ernst Spiegel und Henry Wycis die erste stereotaktische Pallidotomie durch.¹³ 1952 führte auch der Schwede Lars Leksell stereotaktisch gesetzte Läsionen im GPi durch. 1954 erfolgten stereotaktisch geführte Koagulationen im Pallidum und Thalamus durch Fritz Mundinger und Traugott Riechert. Die stereotaktisch geführten Läsionen zeigten eine erstaunlich geringe Mortalität und Morbidität. 1987 gelang dann Alim-Louis Benabid die erste DBS zur Behandlung von Tremor. Die erste publizierte DBS im STN zur Behandlung des Morbus Parkinson stammt aus dem Jahre 1993 ebenfalls aus der Arbeitsgruppe von A.L. Benabid in Grenoble.¹⁴ und die erste DBS mit Zielgebiet GPi aus der Gruppe von J. Siegfried in Zürich.¹⁵ 1997 erfolgte der FDA Approval der DBS zur Behandlung des Essentiellen Tremors. Im Jahre 2002 dann erhielt die DBS zur Behandlung des Morbus Parkinson FDA Approval.

Die Vorteile der elektrischen Stimulation der Zielgebiete im Vergleich zur Läsionierung bestehen in einer deutlich geringeren Morbidität, einem deutlich geringeren Nebenwirkungsprofil sowie der kompletten Reversibilität der Therapie.¹⁶

Bei einem DBS System sind die tiefen Hirnelektroden über subkutan getunnelte Verlängerungskabel mit einem Impulsgeber (IPG, „Schrittmacher“) verbunden, der in der Regel pectoral oder abdominal

platziert wird. Konservative Schätzungen gehen davon aus, dass bis heute mehr als 160.000 Patienten ein DBS System erhalten haben.¹⁷

1.4. DIE BEWEGUNGSSTÖRUNGEN

1.4.1. MORBUS PARKINSON

1817 diagnostizierte ein Chirurg aus London namens James Parkinson zum ersten Mal eine bestimmte Art von Bewegungsstörung, die fortan seinen Namen trug. Obgleich Bewegungsstörungen seit der Antike beschrieben sind, war es die besondere Leistung James Parkinsons, die einzigartige Konstellation der Kardinalsymptome dieser Krankheit zu beschreiben: Ruhe-Tremor, Rigor, Bradykinesie (Langsamkeit der Bewegungen), Akinesie (der Mangel an Beweglichkeit), posturale Instabilität und eine Gangstörung.¹⁸ Während des Verlaufes der Erkrankung werden diese klassischen Motorsymptome häufig begleitet von sowohl psychiatrischen (Demenz, Depression etc.) als auch autonomen (orthostatische Hypotension, seborrhoische Dermatitis etc.) Symptomen. Dies verdeutlicht, dass Morbus Parkinson nicht nur eine Bewegungsstörung ist, sondern eine komplexe neurologische Systemerkrankung. Unser Verständnis des Morbus Parkinson hat sich in der Folge seit James Parkinsons „An Essay on the Shaking Palsy“ von 1817 parallel mit der Entstehung der medizinischen Wissenschaften, insbesondere der Neuroanatomie, Pathologie und Zellbiologie weiterentwickelt. Noch im 19. Jahrhundert galt die allgemeine Annahme, dass Morbus Parkinson eine Erkrankung der Muskeln sei. Einige klassifizierten den Morbus Parkinson als Form der Psychose. 1894 beschrieb der französische Neurologe, Eduard Bressot erstmalig die anatomische Basis des Morbus Parkinson als die SN des Mittelhirns. In der Folge zeigten pathologische Untersuchungen, dass ein zunehmender Verlust der pigmentierten Neurone der SN ein pathologisches Kennzeichen ist. 1912 beschrieb Friedrich Lewy konzentrische Einschlusskörperchen im Zytoplasma der SN-Neurone von Parkinson-Patienten. Diese Einschlusskörperchen enthalten das Protein Alpha-Synuklein und werden seitdem Lewy-Körper genannt. Sie sind ein weiteres pathogenetisches Kennzeichen der Erkrankung.

In der 2. Hälfte des 20. Jahrhunderts fügten sich zur Pathologie neuere Werkzeuge zum Verständnis des Gehirns hinzu: die Biochemie, die Pharmakologie und letztlich auch die molekulare Genetik. Das Konzept von Katecholaminen als Transmitter im Gehirn tauchte auf, und 1957 identifizierte Kathleen Montagu DA als Neurotransmitter des Gehirns. 1960 zeigte Oleh Hornykiewicz, ein Pharmakologe aus Wien, den 80%igen Verlust von DA im Striatum von Parkinson-Patienten und schlug vor, Parkinson-Patienten mit Levodopa (L-Dopa), einem Vorläufer von DA, zu behandeln. 1972 wurde der dopaminerge Weg zwischen der SN des Mittelhirns und dem Striatum (Putamen und Nucleus caudatus) beschrieben.¹⁹

Heute – viele Jahrzehnte intensiver Forschung später – ist die genaue Ursache der Parkinson-Erkrankung weiterhin unbekannt. Die gegenwärtige Behandlung des Morbus Parkinson ist nach wie vor im

Wesentlichen pharmakologisch. Interessanterweise ist L-Dopa seit seiner Entdeckung vor 60 Jahren bis heute das wirksamste Medikament zur Behandlung des Morbus Parkinson geblieben. Ein Hauptteil der weiterhin benutzten Medikamente zielt darauf, die Konzentration funktionalen DA im Striatum über verschiedene Mechanismen zu erhöhen: entweder durch Hemmung von DA-degradierenden Enzymen oder durch Nachahmung der DA-Wirkung am Rezeptor durch sogenannte DA-Agonisten.

Der idiopathische Morbus Parkinson ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung in der westlichen Welt nach Alzheimer und die häufigste Bewegungsstörung.²⁰ Weltweit sind über 6 Millionen Menschen betroffen.²¹ Die Prävalenz in Deutschland wurde im Jahre 2015 auf etwas über 400.000 Betroffene geschätzt.²² Die Prävalenz der Erkrankung beträgt etwa 0,3% in der Gesamtbevölkerung. Sie nimmt mit dem Lebensalter zu; und das Lebensalter ist auch der relevanteste Risikofaktor - mit einer Zunahme der Prävalenz von ca 1% mit 60 Jahren auf über 4% mit 80 Jahren. Das mittlere Erkrankungsalter liegt in den frühen 60ern.²³

Im Gegensatz zum idiopathischen Parkinson sind seltene familiäre Fälle bekannt, die ca. 5-10% der Parkinson-Erkrankten ausmachen; diese sind bedingt durch vererbte genetische Veränderungen in den sogenannten Parkinson-Genen. Bisher sind ca. 10 monogenetische Formen zugeordnet und weiterhin ca. 26 genetische Risikovarianten identifiziert.²⁴ In familiären Parkinson-Formen treten die Symptome wesentlich früher auf; in der juvenilen Form vor dem 20. Lebensjahr und in den sogenannten early onset-Formen zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr. Die Inzidenz von Parkinson hat dramatisch zugenommen nach der industriellen Revolution vor 200 Jahren aufgrund der Zunahme der durchschnittlichen Lebenszeit. Man muss davon ausgehen, dass mit der kontinuierlich zunehmenden Lebenserwartung in den kommenden Dekaden die Relevanz von Parkinson im klinischen Alltag sowie seine Wirkung auf Gesellschaft und Wirtschaft an noch weiterer Bedeutung gewinnen wird.

Typischerweise zeigen Parkinson-Patienten ein suffizientes Ansprechen auf L-Dopa und andere Medikamente. Nach im Durchschnitt fünf Jahren medikamentöser Therapie jedoch zeigt die Mehrheit der Patienten Medikation-induzierte Komplikationen wie Dyskinesien, ON/OFF-Fluktuationen mit einem plötzlichen und unvorhersehbaren Verlust der Medikamenten-Wirkung; auch werden einige Symptome über die Jahre hinweg resistent gegen die medikamentöse Therapie. Elektrophysiologische Studien an Tieren und auch im Menschen haben schwere Kommunikationsstörungen in den thalamokorticalen Schaltkreisen sowie in den Verbindungen zwischen den Basalganglien nachgewiesen. Dies führt zu pathologischen neuronalen Entladungen und pathologischer oszillatorischer Hirnzellaktivität. Zwei spezifische Hirnareale im Bereich der Basalganglien haben sich als wirkungsvolle Zielregionen für die elektrische Stimulation mittels DBS Elektroden herauskristallisiert. Beide zeigen gestörte Entladungsmuster im Sinne einer Übererregbarkeit als Folge der degenerativen Veränderung – dies sind der STN und der GPI.²⁵

Mehrere große Multicenter-Studien haben die klinische Effizienz der DBS-Therapie mit Klasse 1 Evidenz nachgewiesen, ebenso die Überlegenheit der DBS-Therapie gegenüber der alleinigen medikamentösen Therapie in späteren Krankheitsstadien.²⁶⁻²⁸

1.4.2. DYSTONIE

Zu den Dystonien zählt man eine relativ heterogene Gruppe von Bewegungsstörungen, die entweder durch unwillkürliche hyperkinetische repetitive Muskelkontraktionen oder anhaltende abnorme Haltungen der Gliedmaßen gekennzeichnet sind.²⁹ Obgleich sich die ersten Beschreibungen von dystonen Bewegungen bis in das 17. Jahrhundert zurückdatieren lassen, hat sich das Konzept der Dystonie als eigenständige Krankheitsentität erst in den letzten Jahrzehnten entwickelt. Die Klassifikation der Krankheit ist uneinheitlich. Heute werden primäre und sekundäre Dystonie-Formen unterschieden: Bei sekundären Dystonie-Formen ist in der Regel ein klares bildgebendes Korrelat vorhanden wie eine Blutung, ein Tumor oder eine Ischämie in den Basalganglien, während man bis dato davon ausging, dass bei primären Dystonie-Formen jegliches neuroanatomische oder neuropathologische Korrelat fehlt.³⁰ Weiterhin unterscheidet man Dystonien nach den betroffenen Körperregionen in fokale Dystonien (bei denen nur eine Region des Körpers beteiligt ist), segmentale Dystonien (bei denen mehrere benachbarte Körperregionen beteiligt sind) oder generalisierte Dystonien (bei denen multiple Regionen oder der ganze Körper betroffen ist). Auch unterscheidet man isolierte Dystonien von kombinierten Dystonien, bei denen neben der Dystonie andere neurologische Auffälligkeiten bestehen. Unter den isolierten primären Dystonien ist bei einem relevanten Anteil eine genetische Mutation identifiziert worden. Heute sind über 200 heterogene Gen-Loci identifiziert, die mit unterschiedlichen Dystonie-Formen assoziiert sind.³¹

Verallgemeinernd kann man sagen, dass genetische Dystonien, die zu einer generalisierten Dystonie führen, in der Regel im Kinder- oder Jugendalter auftreten, genetisch assoziierte fokale Gliedmaßen-Dystonien häufig im vierten Lebensjahrzehnt apparent werden, während die cervicale Dystonie, eine der häufigsten Dystonie-Formen, ohne genetische Assoziation in der Regel erst in der fünften Lebensdekade auftritt. Faziale und oromandibuläre Dystonien, welche häufiger bei Frauen als bei Männern auftreten, werden typischerweise erst in der sechsten oder siebten Dekade auffällig.

Das zugrundeliegende neuroanatomische Substrat der Dystonie ist kaum verstanden, ebenso wenig ihre neuropathologischen Ursachen auf molekularer Basis. Gegenwärtig geht man davon aus, dass die Dystonie eine Netzwerkerkrankung ist, bei der eine gestörte Kommunikation zwischen den Basalganglien, dem Motorkortex und dem Kleinhirn besteht.³² Diese Hypothese wurde durch morphometrische Analysen an Kernspintomographien von Dystonie-Patienten untermauert, die Volumen-Unterschiede in den Basalganglien beschrieben, jedoch ohne klare Übereinstimmungen in welcher Richtung die Volumen-Veränderungen auftraten.³³⁻³⁹

Da bei der Dystonie die zugrundeliegenden pathologischen Mechanismen unbekannt sind, ist die Therapie symptomatisch. Einige Dystonie-Formen sprechen auf Muskelrelaxantien – wie Baclofen (oral oder intrathekal) – oder Anticholinergika an; bei schweren Dystonie-Formen ist die Pharmakotherapie jedoch weitgehend unbefriedigend. Die Einführung der intramuskulären Botulinumtoxin-Injektion in den 1980ern stellte einen der wesentlichsten Fortschritte bei der Behandlung der Dystonie dar und wird bis heute in der Regel als früheste Therapieoption in der Behandlung der Dystonie versucht. Diese Therapie zeigt sich jedoch regelhaft nicht ausreichend für generalisierte Dystonien, bei denen große Muskelgruppen oder zu viele unterschiedliche Muskeln betroffen sind, oder auch, wenn sich neutralisierende Antikörper gegen das Botulinum-Gift gebildet haben.

Seit den 1990ern hat sich dann die DBS mit Zielpunkt im GPi als die Hauptstütze der Behandlung generalisierter Dystonien herauskristallisiert.

In den letzten zwei Jahrzehnten sind große Multicenter-Studien durchgeführt worden; hier ließ sich die Wirksamkeit der DBS zur Behandlung der Dystonie ebenfalls mit Klasse-I-Evidenz nachweisen, im Sinne einer überzeugenden Symptomreduktion und Zunahme der Lebensqualität sowie einer nur geringen Anzahl von Non-Respondern.⁴⁰

2. ZIELSETZUNG

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit ist es, neue Aspekte der experimentellen, translationalen und klinischen Forschung der DBS als stereotaktische Methode darzustellen. In diesem Rahmen sollen zum einen technische Entwicklungen im Operationsablauf und der Stimulationstherapie beleuchtet werden, sowie auch Hinweise auf die Wirkmechanismen der DBS und die Pathogenese von Bewegungsstörungen gewonnen werden.

Trotz rasanter technischer Entwicklungen der letzten Jahrzehnte befindet sich die DBS, wenngleich als am schnellsten wachsender Sektor der Neurochirurgie, gegenwärtig noch in ihren Kinderschuhen. Ein Großteil der uns zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen dieser Technik basiert weiterhin auf empirischen Daten.

Letztendlich ist auch die genaue Wirkweise der DBS im Detail bis heute ungeklärt. Um neue potentielle Anwendungsgebiete der DBS zu entwickeln, muss zunächst die Wirkung des elektrischen Stroms auf die umschriebene Hirnregion besser verstanden werden. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass die DBS potentiell neuroprotektiv wirkt. Mit der Frage, wie diese vermutete neuroprotektive Wirkung der DBS auf molekularer Basis vermittelt wird, beschäftigt sich Arbeit Nr. 1.

Eine Weiterentwicklung der DBS zur Behandlung von Bewegungsstörungen kann nur über ein tieferes Verständnis der Krankheitsursachen und der zugrundeliegenden Funktionsstörungen im Bereich der Basalganglien erfolgen. Die aktuelle Entwicklung zu hochauflösenden, dünngeschichteten MRT Bildgebungen im Rahmen der DBS Planung kann heute möglicherweise morphologische Veränderungen abbilden, die Hinweise auf die Pathogenese der Erkrankung liefern können, aber bisher mit dem bloßen Auge nicht erkennbar waren. Mit dieser Thematik beschäftigt sich die Arbeit Nr. 2.

Die DBS ist eine aufwändige und sehr lange Operation, die für die PatientInnen, welche dabei in der Regel wach sind, eine große Belastung darstellt. Gleichzeitig nimmt die Zahl der weltweit durchgeführten DBS Operationen stetig zu. Aufgrund der zunehmenden medizinökonomischen Relevanz stereotaktisch-funktioneller Anwendungen ist es erstrebenswert, durch technische Entwicklungen die stereotaktische Operationsmethode effizienter und für die PatientInnen schonender zu machen; mit dieser Fragestellung beschäftigt sich die wissenschaftliche Arbeit Nr. 3.

Für die PatientInnen bedeutet die DBS Implantation in der Regel eine lebenslange Therapie mit regelmäßigen Batteriewechseln. Möglichst langlebige Impulsgeneratoren sind hier wünschenswert. Mit der Analyse der physikalisch-technischen Parameter, welche die Lebensdauer von IPGs bedingen, beschäftigen sich die letzten beiden Arbeiten, 4 und 5.

3. Eigene Arbeiten

Die folgenden Zusammenfassungen entsprechen zu weiten Teilen den Abstracts der Originalpublikationen. Dies trifft insbesondere auf die Methoden- und Ergebnisteile der Publikationen 2 bis 5 zu. Die Übersetzung ins Deutsche erfolgte durch die Autorin.

Zusammenfassung Publikation Nr. 1

Das neuroprotektive Potential der Tiefen Hirnstimulation

Die DBS des STN hat sich als sehr leistungsfähige therapeutische Alternative zur Behandlung der Parkinson-Erkrankung entwickelt. Trotz der offensichtlichen klinischen Effizienz sind die genauen Wirkmechanismen der DBS auf neurophysiologischer Ebene bis heute weitgehend unbekannt. Zusätzlich zur unmittelbaren Motorsymptomkontrolle gibt es heute Hinweise, dass die DBS eine längerfristige neuroprotektive und neuromodulative Wirkung mit sich bringt. In verschiedenen Tiermodellen wurde gezeigt, dass die DBS zu einem Erhalt der dopaminergen Neurone und einer Verzögerung des Abfalles der DA-Konzentration im Striatum führt. Von jeder Therapie, die den Progress der Krankheit aufhält oder moduliert, muss ausgegangen werden, dass sie direkten oder indirekten Einfluss auf die Pathogenese hat. Wie die angenommene neuroprotektive Wirkung der DBS vermittelt wird, ist unklar. Da in den Mittelhirnen von Parkinson-PatientInnen trophische Störungen nachgewiesen wurden, wird hypothetisiert, dass neurotrophe Faktoren eine Rolle als Mediator spielen.

Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss der DBS auf die Expression der neurotrophen Faktoren vascular endothelial growth factor (VEGF), brain-derived neurotrophic factor (BDNF) und glial-derived neurotrophic factor (GDNF) zu bestimmen.

In 42 Ratten wurde ein Hemiparkinson-Modell etabliert mittels 6-Hydroxydopamin-Läsion. Die Ratten wurden in der Folge in drei Gruppen eingeteilt:

2/3 der Ratten erhielten die Implantation eines unilateralen Mikrostimulationssystems, 1/3 erhielt keine Elektrode. Von den implantierten Ratten wurde die Hälfte elektrisch stimuliert, in der zweiten Hälfte blieb die Elektrode nicht aktiviert im Sinne einer Sham-Stimulation. Die Stimulation erfolgte kontinuierlich über 14 Tage mit einer Stromstärke von 50 mA und einer Frequenz von 130 Hz sowie einer Impulsweite von 52 ms. Nach 14 Tagen Stimulation wurden die Ratten geopfert und die Gehirne schockgefroren. Mittels eines Kryostats wurden jeweils die Striata und die Motorkortices isoliert. Aus diesen wurden die Konzentrationen der neurotrophen Faktoren VEGF, BDNF und GDNF mittels zweier analytischer Methoden – einmal der quantitativen PCR und einmal der kolorimetrischen ELISA –

analysiert. Es zeigte sich, dass die STN-DBS zu einer signifikanten Heraufregulierung von BDNF-mRNA im ipsilateralen Striatum führte, die Anstiege von VEGF- und GDNF-mRNA waren statistisch nicht signifikant. Auf Protein-Ebene zeigten sich statistisch signifikante Heraufregulierungen aller drei neurotrophen Faktoren in den ipsilateralen Striata durch STN-DBS verglichen zur Sham-Stimulation. In den Motorkortices zeigten sich lediglich für BDNF statistisch relevante Anstiege nach ELISA-Analyse, jedoch nicht für die anderen beiden neurotrophen Faktoren.

Zusammengefasst muss davon ausgegangen werden, dass die DBS das Potential in sich trägt, die Expression neurotropher Faktoren heraufzuregulieren. Es kann hypothetisiert werden, dass dieser Einfluss zur längerfristigen therapeutischen Effizienz und auch zu den potentiell neuroprotektiven Effekten dieser Methode beiträgt.

Faust K, Vajkoczy P, Xi B, Harnack D. The Effects of Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus on Vascular Endothelial Growth Factor, Brain-Derived Neurotrophic Factor, and Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor in a Rat Model of Parkinson's Disease. Stereotact Funct Neurosurg. 2020;5:1-11.

<http://doi.org/10.1159/000511121>

Zusammenfassung Publikation Nr. 2

Neuroanatomische Korrelate primärer Dystonien

Die Pathophysiologie der Dystonie-Erkrankungen ist wenig verstanden. Im Gegensatz zu sekundären Dystonie-Formen geht man davon aus, dass bei der primären Dystonie jegliches anatomische Korrelat fehlt. Zur Trajekt-Planung der DBS bei primären Dystonie-PatientInnen werden routinemäßig dünn geschichtete T2-Sequenzen generiert. In dieser Sequenz fielen im Bereich des Zielgebietes unübersehbare hyperintense Signalveränderungen auf, sogar bei sehr jungen PatientInnen, wo ischämische Läsionen unwahrscheinlich erscheinen. Das Ziel der Studie war, diese auffälligen T2-Signalveränderungen in einer Kohorte von Dystonie-PatientInnen zu quantifizieren und in Relation zum Gesamtvolumen der entsprechenden Basalganglien zu setzen, um diese dann mit einer altersgematchten Kontroll-Kohorte zu vergleichen. Wir stellten die Hypothesen auf, dass (1.) die Signalveränderungen häufiger und von größeren Gesamt-Volumina in der Dystonie-Kohorte sind als in der Kontroll-Kohorte und dass (2.) die Signalveränderungen in der Dystonie-Gruppe zu jüngeren Lebensaltern registriert werden. Wir nahmen an, dass die Signalveränderungen ein neuroanatomisches Korrelat der Krankheits-Pathogenese darstellen, deren Beschreibung möglicherweise dazu beitragen kann, Licht in die bisher nur fragmentarisch bekannte Pathophysiologie der Dystonie-Erkrankung zu werfen.

50 MRTs von primären Dystonie-PatientInnen, die für die DBS geplant waren, wurden analysiert. Die Gesamt-Volumina der Basalganglien sowie die prozentualen Volumenanteile der Signalalterationen wurden ausgemessen und dann mit den Volumetrie-Daten von 50 altersgematchten Kontroll-PatientInnen verglichen.

Man sah ein um den Faktor 10 erhöhtes Vorkommen der T2-Signalveränderungen im Globus pallidus der Dystonie-Gruppe. Die größten Unterschiede wurden in der jüngsten Patienten-Gruppe (Alter unter 25 Jahren) registriert. Daneben wurden unterschiedliche Gesamtbasalganglien-Volumina gemessen mit größeren Globi pallidi und deutlich kleineren Putamina und Nuclei caudati in der Dystonie-Gruppe. Hieraus konnte geschlossen werden, dass die Basalganglien-Morphometrie auch bei primären Dystonie-Formen von der Normalbevölkerung abweicht. Die Volumenreduktion des Putamens und des Nucleus caudatus in der Dystonie-Gruppe kann ein Zeichen von Degeneration sein, während die Volumenzunahme im Globus pallidus ein Zeichen von Überaktivität darstellen kann. Die pathogenetische Rolle der auffälligen T2-Hyperintensitäten in der Dystonie-Gruppe bleibt letztendlich unklar. Wir vermuten, dass sie am ehesten erweiterten Virchow-Robinson-Räumen entsprachen. Das Untersuchungsergebnis wäre mit einem mosaikartigen Zellverlust bestimmter Neuronengruppen innerhalb des Globus pallidus bei Dystonie vereinbar.

Was aus der Studie geschlossen werden kann, ist, dass die bisherige Annahme eines fehlenden bildgebenden Korrelates bei primären Dystonie-Formen möglicherweise obsolet ist. Mit dem Fortschritt

bildgebender Technologien und besserer MRT-Auflösungen können heute krankheitsassoziierte Phänomene, die früher mit dem bloßen Auge nicht zu erkennen waren, entdeckt und sogar quantifiziert werden. Die Studie unterstützt die Annahme, dass gemeinsame Muster struktureller Gehirnveränderungen in unterschiedlichen Formen der Dystonie zu finden sind.

Bai X, Vajkoczy P, Faust K. Morphological abnormalities in the basal ganglia of dystonia patients. Stereotact Funct Neurosurg. 2020.

<http://doi.org/10.1159/000512599>

Zusammenfassung Publikation Nr. 3

Einführung eines intraoperativen mobilen Computertomographen in die stereotaktische Chirurgie

Bei der rahmenbasierten Stereotaxie ist die Verwendung intraoperativer Bildgebung unabdingbar. Der Eingriff verläuft in der Regel so, dass eine präoperativ angefertigte MRT auf eine intraoperativ angefertigte CT fusioniert wird. Bei der CT ist der Kopf des Patienten in einen stereotaktischen Rahmen eingebracht, über den die stereotaktische Transformation generiert werden kann. Der intraoperative Transport der beatmeten PatientInnen zur CT-Einrichtung ist zeitaufwändig und mit diversen Risiken für die PatientInnen verbunden; für wache PatientInnen stellt er eine enorme Stresssituation dar. Aktuell hat in der Neurochirurgie eine Entwicklung zu intraoperativen Bildgebungs-Lösungen (Hybrid-OPs) stattgefunden, wobei die intraoperative CT (ioCT) bisher primär für spinale Instrumentationen Anwendung fand. Es wird in dieser Arbeit über die ersten 50 stereotaktischen Hirnbiopsien berichtet, die an einem mobilen ioCT Scanner durchgeführt wurden.

Beim Eingriff wurde jeweils ein gängiger stereotaktischer Rahmen über einen speziell angefertigten röntgendurchlässigen Karbonadapter an einen Karbon-OP-Tisch fixiert, welcher mit dem mobilen ioCT Scanner verbunden war. Die Bilddateien des ioCTs wurden digital an eine Stereotaxie-Planungsstation übertragen und mit präoperativ angefertigten MRT Daten fusioniert. Die stereotaktische Transformation und Trajektberechnung erfolgten dann in üblicher Weise. Zunächst wurden mehrere Scan- und Planungsdurchläufe mit einem stereotaktischen Phantom durchgeführt, bei denen Bildqualität und Fusionsgenauigkeit optimiert, die Strahlendosis reduziert und die Treffsicherheit bestätigt wurden.

Danach wurden Sicherheit, Genauigkeit und Zeiteffizienz des Eingriffes an 50 PatientInnenbiopsien evaluiert.

Die rahmenbasierten stereotaktischen CTs am intraoperativen Scanner konnten erfolgreich implementiert und bei allen PatientInnen problemlos durchgeführt werden. In allen Fällen gelangen Bildfusion und stereotaktische Transformation. 46 der 50 Biopsien (92%) ergaben ein schlüssiges histologisches Ergebnis. Es kam zu keiner Blutungskomplikation. Durch Einführung des mobilen ioCTs konnte die Operationsdauer im Schnitt um 38 Minuten verkürzt werden. Das an der OP beteiligte Personal empfand den neuen Arbeitsablauf als Erleichterung.

Zusammenfassend zeigt diese Arbeit, dass die mobile ioCT-Lösung ein sicheres, einfach zu bedienendes und hinreichend genaues Werkzeug für die rahmenbasierte Stereotaxie darstellt, welches in der vorliegenden Studie in erster Linie zu einer beträchtlichen Reduktion der Operationszeit geführt hat. Es bleibt zu evaluieren, ob Genauigkeit und Konfiguration des Systems die zukünftige Anwendung bei weiteren funktionellen Eingriffen, insbesondere der DBS, erlaubt.

Faust K, Schneider GH, Vajkoczy P. Utilization of the Intraoperative Mobile AIRO® CT Scanner in Stereotactic Surgery: Workflow and Effectiveness. Stereotact Funct Neurosurg. 2019;97(5-6):303-312.

<https://doi.org/10.1159/000504945>

Zusammenfassung Publikation Nr. 4

Zur Lebensdauer implantierbarer Impulsgeneratoren

Die DBS ist eine etablierte Behandlungsalternative bei anderweitig therapierefraktären Bewegungsstörungen. Gegenwärtig erhält der Großteil der betroffenen PatientInnen nicht-wiederaufladbare IPGs, die einen Aggregat-Wechsel in regelmäßigen Abständen erforderlich machen. Ein vor allen Dingen für die PatientInnen elementarer klinischer Aspekt dieser Therapieform ist die Lebensdauer der implantierten Neurostimulatoren.

Ziel der Studie war es, die IPG-Modell-spezifischen Unterschiede der Lebensdauer bei PatientInnen, bei denen IPG-Wechsel durchgeführt werden, zu beschreiben. In diesem Zusammenhang sollte der Einfluss der insgesamt abgegebenen Energie des Stimulators (TEED), die Rolle der bisher durchgeführten IPG-Wechsel sowie der Einfluss vorangegangener IPG-Modelle analysiert werden. Die demographischen Daten sowie die Stimulationsparameter wurden bei 47 PatientInnen mit DBS-Therapie bei Bewegungsstörungen erhoben. 19 PatientInnen litten an der Parkinson-Erkrankung, 7 an einem Essentiellen Tremor und 21 an Dystonie. 16 PatientInnen wurden über den Stimulator Kinetra® der Firma Medtronic® plc stimuliert, 31 PatientInnen über das Nachfolge-Modell Activa PC®. Die statistische Analyse erfolgte mittels Mann Whitney U Test und der Spearman-Rangkorrelation.

Es zeigte sich, dass die Lebensdauer des Activa PC® hoch signifikant kürzer als die des Kinetra® war (40,16 +/- 15,22 vs. 70,35 +/- 24,45 Monate; $p < 0,001$). Weiterhin zeigte sich eine negative Korrelation der Lebensdauer mit dem Gesamtenergieverbrauch, TEED ($r = -.529$, $p < 0,001$) und der Anzahl vorangegangener IPG-Wechsel ($r = -.588$, $p < 0,001$). PatientInnen mit häufigeren IPG-Wechseln in der Vergangenheit zeigten höhere TEEDs ($r = .501$, $p < 0,01$). Insbesondere PatientInnen, bei denen zwar nun Activa PC® gegen Activa PC® gewechselt wurde, die jedoch in der Vergangenheit vor ihrem ersten Activa PC® einmal einen Kinetra® implantiert hatten, zeigten zusätzlich verkürzte IPG-Lebensdauern (28,36 +/- 9,82 vs. 45,78 +/- 14,19 Monate, $p = 0,006$).

Zusammengefasst zeigen diese Ergebnisse, dass die IPG-Lebensdauer des neueren IPG-Modells deutlich kürzer ist als die des Vorläufermodells. Es muss zudem angenommen werden, dass höhere TEEDs und häufigere IPG-Wechsel die Lebensdauer der IPGs negativ beeinflussen.

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

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

Zusammenfassung Publikation Nr. 5

Der Einfluss technischer Parameter auf die DBS-Therapie

Für den klinischen Erfolg der DBS Therapie und für die Lebensqualität der mittels DBS versorgten PatientInnen ist eine energieeffiziente und ökonomische Wirksamkeit der impulsgebenden Stimulatoren unabdingbar. Wenig ist bisher bekannt über potentielle Änderungen der klinischen Wirksamkeit nach IPG-Wechsel und über die Konsequenzen, die zusätzlich eingebrachte Hardware-Komponenten mit sich führen.

Ziel der Studie war es, die Effekte der elektiven Schrittmacher-Wechsel auf die neurologische Motorfunktion der PatientInnen, die Therapie-Widerstände und den Gesamt-Stromverbrauch (TEED) zu ermitteln.

Es wurden die Daten von 27 PatientInnen mit entweder Morbus Parkinson, Essentiellem Tremor oder Dystonie, welche mittels bilateraler DBS therapiert waren, prospektiv erhoben. Bei allen PatientInnen erfolgte der Schrittmacher-Wechsel zu dem von der Hersteller-Firma empfohlenen Zeitpunkt (ERI: elective replacement indicator). Die Motorfunktion wurde bei den PatientInnen jeweils prä- und postoperativ mittels entsprechend etablierter klinischer Tests evaluiert – bei Parkinson mit der Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part 3 (MDS-UPDRS-3),⁴¹ bei Essentiellem Tremor mittels der Fahn-Tolosa-Marín tremor rating scale (FTM-TRS)⁴² und bei Dystonie mittels der Unified Dystonia Rating Scale (UDRS).⁴³ Des Weiteren wurden prä- und postoperativ die Therapie-Impedanzen ausgelesen sowie zum Zeitpunkt des Wechsels der Gesamt-Energieverbrauch des zu wechselnden Stimulators ausgelesen.

Die Ergebnisse der erhobenen Motor-Scores für die jeweiligen drei Erkrankungen unterschieden sich unwesentlich im Vergleich präoperativ zu postoperativ. Allerdings zeigte sich, dass insbesondere in der Dystonie-Gruppe (der Gruppe mit dem insgesamt größten Energie-Verbrauch und der kürzesten Lebensdauer der Stimulatoren) die zum Erreichen des therapeutischen Effektes erforderliche Therapie-Spannung bei klinischem Wirkverlust bereits vor Erreichen des ERI heraufreguliert wurde. Es zeigte sich ferner eine deutliche Erhöhung des Therapie-Widerstandes beim Stimulator-Wechsel von dem älteren Modell Kinetra® auf das neuere Modell Activa PC®, nicht jedoch beim Wechsel vom Modell Activa PC® auf das gleiche Modell Activa PC®. Hier kam es zu einer Abnahme des Therapiewiderstandes. Beim Wechsel von Kinetra® zu Activa PC® wird ein zusätzlicher Taschen-Adapter in Serien-Schaltung zwischengeschaltet. Korrelierend zeigte sich postoperativ nach Stimulator-Wechsel ein initial reduzierter Gesamt-Energieverbrauch beim Wechsel von Kinetra® zu Activa PC®, nicht jedoch beim Wechsel von Activa PC® zu Activa PC®.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass es bei erhaltener klinischer Wirksamkeit nach Stimulator-Wechsel vom älteren zum neuere Modell zu einer deutlichen Erhöhung des Therapie-Widerstandes

kommt. Insbesondere der zusätzlich in Serie zwischengeschaltete Taschenadapter bedingt eine relevante Zunahme des Therapiewiderstandes. Diese Effekte erklären möglicherweise die abnehmende Lebensdauer der IPGs mit Zunahme der Häufigkeit der IPG-Wechsel.

Niemann M, Schneider GH, Kühn A, Vajkoczy P, Faust K. Clinical Efficacy of Bilateral Deep Brain Stimulation Does Not Change After Implantable Pulse Generator Replacement but the Impedances Do: A Prospective Study. Neuromodulation. 2020 Jun;23(4):530-536.

<http://doi.org/10.1111/ner.13022>

4. DISKUSSION

Die DBS existiert nun seit ungefähr zwei Dekaden als etablierte Methode zur Behandlung von Bewegungsstörungen und hat jene revolutioniert. Durch die duale Funktion der DBS als Sensor und Stimulator ist es in den letzten Jahren zu einem Aufkeimen der Erforschung zugrundeliegender Pathologien von Bewegungsstörungen und möglicher neuer Anwendungsformen gekommen. Dennoch sind die Mechanismen, wie die DBS funktioniert, bis heute ein Rätsel geblieben. Über die letzten 10 Jahre haben die rasanten technischen Entwicklungen in Bildgebung und Technologie Fortschritte in DBS-Hard- und -Software sowie Operationstechniken vorangetrieben und erste Einblicke in die Funktionsmechanismen der DBS ermöglicht. Mit eben diesen jüngsten Entwicklungen hat sich die vorliegende Arbeit beschäftigt.

Wir wissen heute, dass die DBS neben der direkten Motorsymptomkontrolle neuromodulative und neuroprotektive Effekte zeigt.⁴⁴⁻⁴⁷ So beschäftigt sich die erste Publikation, welche eine tierexperimentelle Studie ist, mit dem neuroprotektiven Potential der DBS.

Hier wurde an einem pharmakologisch geschaffenen Tiermodell des Morbus Parkinson gezeigt, dass die DBS mit Zielpunkt im STN nicht nur in der Lage war, den Krankheits-Phänotyp zu revidieren, sondern auch der Krankheit zugrundeliegende pathologische Veränderungen – nämlich die Depletion der DA-Konzentration im Striatum und die Abnahme der DA Neurone der SN – aufzuhalten. Durch biochemische Analysen konnten wir nachweisen, dass verschiedene neurotrophe Faktoren in Regionen, die mit dem Zielgebiet der elektrischen Stimulation kommunizieren – nämlich dem Striatum und dem Motorkortex – durch die Stimulation erhöht werden.

Neurotrophe Faktoren sind wichtige Promotoren für Neurogenese, neuronalen Erhalt, neuronale Regeneration und Reparatur nicht nur im sich entwickelnden, sondern auch im erwachsenen Gehirn.⁴⁸ In jüngster Zeit sind neurotrophe Faktoren als vielversprechende neue therapeutische Agenzien zur Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen aufgekommen.⁴⁹⁻⁵⁰ In Tiermodellen des Morbus Parkinson konnte z.B. die intraventrikuläre oder intrastriatale Infusion von neurotrophen Faktoren den Krankheitsverlauf aufhalten^{51,52} In unserer Arbeit sahen wir nach DBS den größten Anstieg für das Neurotrophin BDNF im ipsilateralen Striatum; jedoch konnten auch Zunahmen der beiden weiteren Neurotrophine (VEGF und GDNF) in den Striata und in Motorkortices nachgewiesen werden. Die signifikante Heraufregulierung von BDNF im ipsilateralen Striatum konnte mittels zweier Methoden, sowohl auf mRNA-Ebene als auch auf Protein-Ebene belegt werden.

Wir konnten ferner zeigen, dass eine alleinige Läsionierung des Zielgebietes STN nicht hinreichend war, um eine Zunahme der neurotrophen Faktoren zu bedingen, sondern dass vielmehr eine elektrische Stimulation hierfür erforderlich war. Nach unserem besten Wissen war dies die erste Studie, die den Effekt der STN-Stimulation auf den vaskulär-endothelialen Wachstumsfaktor VEGF beschreibt sowie

auch die erste Arbeit, die den Effekt von STN-Läsionierungen auf die Expression neurotropher Faktoren aufzeigt.

Das wichtigste Ergebnis dieser Studie war, dass die DBS in der Tat in der Lage war, die Expression neurotropher Faktoren zu beeinflussen. Jede Behandlung, die das Fortschreiten einer Erkrankung verzögert oder modifiziert, kann entweder direkt oder auch indirekt als neuroprotektive Therapie verstanden werden. Was wir beobachtet haben, ist ein eher generalisierter und wenig spezifischer Effekt der STN-DBS auf diverse trophische Faktoren, zumindest innerhalb der hier untersuchten Regionen. Es ist bekannt, dass elektrische Stimulation sowohl die Genexpression als auch die synaptische Plastizität und Übertragung verändern kann.^{53,54} Es wird angenommen, dass die DBS zu einer lokalen Veränderung neuronaler Aktivität in der Umgebung der aktiven Kontakte führt. Veränderte neuronale Entladungsraten können auch die Transmitter-Freisetzung beeinflussen.⁵⁵ Veränderungen der neuronalen Entladungsmuster und der Transmitter-Hämostase wiederum können Auswirkungen auf viele andere Parameter innerhalb der DBS-Zielstrukturen haben, einschließlich der Rezeptor-Expression sowie der Synthese und Freisetzung metabolischer und trophischer Faktoren.

Wir stellen die Hypothese auf, dass veränderte Expressionsniveaus verschiedener neurotropher Faktoren zu einer neuroprotektiven Wirkung der DBS-Therapie beitragen können. Die Tatsache, dass die DBS nicht nur symptomatische, sondern auch neuromodulatorische und potenziell neuroprotektive Effekte zeigt, eröffnet nun Möglichkeiten der Anwendung in weiteren Krankheitsbildern, insbesondere in anderen neurodegenerativen Erkrankungen, wie z.B. der Alzheimer Erkrankung, aber auch in Bereichen von nicht-degenerativem Nervenzellverlust – wie z.B. dem ischämischen Schlaganfall. Es erscheint wahrscheinlich, dass die Effekte der DBS auf die Expression neurotropher Faktoren weder auf eine bestimmte Hirnregion noch auf ein spezifisches Krankheitsmodell beschränkt sind. Es konnte z.B. gezeigt werden, dass auch die Stimulation im Bereich der Fornix eine Heraufregulation neurotropher Faktoren in einer entfernten Zielregion – nämlich dem Hippocampus – bewirken konnte.⁵⁶ Somit scheint es wahrscheinlich, dass die Heraufregulation neurotropher Faktoren durch die DBS ein generelles physiologisches Phänomen der Technik ist, welches potentiell auf eine große Anzahl weiterer neurodegenerativer Erkrankungen angewendet werden kann.

In diesem Zusammenhang kritisch anzumerken ist, dass erste klinische Studien, die die therapeutische Administration neurotropher Faktoren in das an Parkinson erkrankte menschliche Gehirn untersuchten, in der Regel keinen eindeutigen oder anhaltenden neuroprotektiven Effekt nachweisen konnten.⁵⁷ Die bisherigen Studien konzentrierten sich hauptsächlich auf den NF GDNF.⁵⁸⁻⁶¹ In den besagten Arbeiten wurde jeweils GDNF Protein entweder intraparenchymatös oder intraventrikulär verabreicht. Methodologisch können hier Probleme der Proteindegradation oder- eliminierung diskutiert werden, sowie ein unklares Ankommen am Zielort. Es bleibt hier also abzuwarten, ob Gentherapien, bei denen NF-Gene über entsprechende Vektoren gewebespezifisch in Zielzellen eingeschleust und dann translatiert werden, zukünftig bessere klinische Ergebnisse liefern können.

Grundsätzlich kritisch zu diskutieren ist weiterhin, dass der im Tiermodell nun mehrfach nahegelegte neuroprotektive Effekt der DBS im Menschen bisher nicht sicher bestätigt wurde.⁶² Obwohl klinische Studien eine Verlangsamung der Progression einiger Motorsymptome durch die THS nahelegten,⁶³ zeigten bildgebende⁶⁴ und postmortem histologische Studien⁶⁵ keine sichere Reduktion der dopaminergen Degeneration.

Die neuromodulativen Langzeiteffekte der THS im Menschen klinisch nachzuweisen, wäre aktuell jedoch hochrelevant. Hierzu wäre eine große randomisierte klinische Studie erforderlich. Im Studiendesign wäre eine nicht-operierte oder zumindest deutlich verzögert operierte („delayed-start-design“) Kontrollgruppe unabdingbar. Aus ethischen Gründen käme eine Kontrollgruppe infrage, die sich z.B. bewusst gegen die DBS entscheidet; der man die Behandlung somit nicht vorenthält. Die beiden Beobachtungsgruppen müssen ansonsten exakt vergleichbar sein. Da es sich beim M. Parkinson um eine chronische Erkrankung handelt, wären relativ große Beobachtungszeiträume erforderlich. U.a. anhand standardisierter klinischer Outcomeparameter müsste dann evaluiert werden, ob die fehlende oder verzögert gestartete DBS zu einer schlechteren (Motor-) Symptomkontrolle im späten therapiefreien Intervall führt. Zusätzlich wünschenswert wären weiterhin quantifizierbare Parameter wie F-fluorodopa PETs oder postmortem Präparate der SN in beiden Gruppen. Aus diesen Parametern könnte dann auf ein unterschiedliches Fortschreiten der Grunderkrankung geschlossen werden.

Die zweite hier vorgelegte Publikation beschäftigte sich mit den Fortschritten in der Bildgebung, die uns nun sogar Sub-Strukturen innerhalb der Basalganglien erkennen lassen, welche Hinweise auf die Pathogenese bisher wenig verstandener Bewegungsstörungen geben können. Durch Volumetrie der Basalganglien sowie der Beschreibung und Quantifizierung auffälliger Signalveränderungen konnten wir zeigen, dass (1.) Dystonie-PatientInnen veränderte Volumina der grauen Substanz im Bereich der Basalganglien im Vergleich zu einer Kontroll-Kohorte sowie (2.) auch eine veränderte altersabhängige Volumenreduktion zeigen. Hierbei zeigten Dystonie-PatientInnen durchschnittlich größere Globi pallidi und deutlich kleinere Putamina und Nuclei Caudati. Daneben konnten wir (3.) zeigen, dass bei Dystonie-PatientInnen auffällige Signalveränderungen im Bereich des Globus pallidus zu finden sind, welche bereits bei sehr jungen PatientInnen auftreten. Die regionale Zunahme des Volumens der grauen Substanz kann entweder das Ergebnis einer erhöhten Konnektivität, eines erhöhten Metabolismus oder einer erhöhten Zellularität sein, während ein vermindertes Volumen der grauen Substanz im Allgemeinen ein Korrelat für Degeneration und Atrophie ist. Zwar kommt es bei allen Menschen zu einem altersabhängigen Verlust des Basalganglien-Volumens aufgrund von Seneszenz; wir konnten jedoch zeigen, dass die Gehirne von jungen Dystonie-PatientInnen Putamen- und Caudatus-Volumina zeigen, die sonst nur bei sehr alten Menschen zu verzeichnen sind.

Unsere Ergebnisse könnten eine Diskussion anstoßen, ob es sich bei der Dystonie tatsächlich um eine Art neurodegenerative Erkrankung handelt. Schließlich kommt es (im weiteren Sinne vergleichbar mit der Parkinson-Krankheit) zu einer selektiven Neurodegeneration in einer umschriebenen Region des

Gehirns, die möglicherweise bei Dystonie-PatientInnen früher auftritt als in gesunden Kontrollen. Die Volumen-Zunahme, die wir bei jüngeren Dystonie-PatientInnen beobachtet haben, könnte auf eine neuronale Überaktivität im Sinne eines Kompensationsmechanismus in einem bereits gestörten motorischen Gleichgewicht hindeuten. Es gibt Hinweise aus der Grundlagenwissenschaft, dass die von uns beobachteten Signalalterationen ein makroanatomisches Korrelat von Neurodegeneration und Zellverlust darstellen können, das mit dem Aufkommen der modernen hochauflösenden MRT-Bildgebung nun greifbar geworden ist. Goto et al. haben durch histologische Färbungen an postmortalen Gehirnen von Dystonie-PatientInnen nachweisen können, dass es zu einem selektiven neuronalen Verlust und einer Astrogliose im Myo-Striatum von Dystonie-PatientInnen kommt.⁶⁶ Des Weiteren geben unsere Daten Hinweise darauf, dass unsere Dystonie-Kohorte, die mehrere verschiedene Subtypen von Dystonie erfasst, zu einem gewissen Grad aus einer heterogenen Population besteht. Wir vermuten, dass verschiedene Dystonie-Formen mit unterschiedlichen klinischen Präsentationen, auch wenn sie zu einer Krankheitsentität zusammengefasst werden, tatsächlich unterschiedliche Krankheitspathogenesen und damit auch unterschiedliche anatomische Befunde aufweisen können. Da es sich bei der Dystonie um eine relativ seltene und zugleich heterogene Entität mit vielen Subtypen handelt, die möglicherweise individuelle Analysen erfordern, kann die Patientenzahl in unserem Bericht deutlich zu niedrig sein. Eine große multizentrische Dystonie-Datenbank, die schließlich ausreichende Zahlen zu jedem einzelnen genetischen Subtyp degenerieren könnte, wäre zukünftig sehr wünschenswert.

Was jedoch aus morphometrischen Studien wie der Unrigen geschlossen werden kann, ist, dass die bisherige Vorstellung, dass primäre Dystonien kein Korrelat zur Bildgebung haben, möglicherweise veraltet ist. Da chronische pathophysiologische Veränderungen zu makroanatomischen Veränderungen führen können, können makroskopische Befunde wiederum funktionelle Veränderungen widerspiegeln und so Hinweise auf die zugrundeliegende Pathologie geben. Mit dem derzeitigen technischen Fortschritt aller bildgebenden Verfahren und höheren MRT-Auflösungen können möglicherweise nun krankheitsassoziierte Phänomene, die zuvor mit dem bloßen Auge nicht erkennbar waren, erkannt und sogar quantifiziert werden.

Die Ergebnisse unserer Arbeit unterstützen die Hypothese, dass gemeinsame Muster struktureller Hirnveränderungen bei verschiedenen Formen von Dystonien vorliegen, und können hoffentlich noch weitergehende bildgebende Folge-Studien anregen.

Bei jeglichem rahmenbasierten stereotaktischen Eingriff ist die Verwendung einer intraoperativen Bildgebung unabdingbar. Im Fach Neurochirurgie hat sich die intraoperative Bildgebung im Sinne von Hybrid-Operationssälen in den letzten Jahren sehr rasch etabliert.⁶⁷ In der Hirntumorchirurgie hat sich gezeigt, dass die Möglichkeit einer direkten intraoperativen Resektionskontrolle das Resektionsausmaß und das Gesamtüberleben der PatientInnen erheblich verbessert hat.^{68,69} IoCTs wurden bis dato

hauptsächlich für die navigierte spinale Instrumentation verwendet und haben gezeigt, dass das Risiko für Materialfehlagen erheblich reduziert werden konnte.⁷⁰

Kürzlich wurde eine mobile und relativ kompakte ioCT-Lösung auch für die kraniale Anwendung lizenziert, deren erstmalige Einführung in stereotaktische Prozeduren wir hier beschrieben haben. In diesem Rahmen etablierten wir kraniale CT-Protokolle zur Durchführung stereotaktischer CTs, an denen eine Bildfusion und stereotaktische Transformation problemlos möglich waren. Die Tatsache, dass es in unserer Serie keinerlei Blutungskomplikation gab und dass in über 90% der mit der mobilen ioCT basierten Biopsien eine schlüssige pathologische Diagnose gestellt werden konnte, bestätigt die Sicherheit und ausreichende Präzision der stereotaktischen Planung auf Basis des ioCTs. Wir konnten ableiten, dass die Qualität der Biopsien, die mit dem mobilen ioCT durchgeführt wurden, mit der konventionellen off-suite CT-basierten Planung vergleichbar ist.

Das klinisch relevanteste Ergebnis der von uns durchgeführten Studie war die signifikante Verkürzung der gesamten Operationszeit, welche (1.) medizinisch-ökonomische Vorteile zeigt und (2.) die mit langen Operationszeiten vergesellschafteten Risiken – wie z.B. erhöhte Infektionsraten – reduzieren kann.⁷¹ „Die lange Transportzeit zum konventionellen CT erklärte sich u.a. durch eine relativ lange zurückzulegende Strecke in ein anderes Gebäude, sowie durch mehrere Umlagerungsmanöver des Patienten.“ Ein weiterer Vorteil durch die Implementation des ioCTs war die Möglichkeit, einen zweiten intraoperativen Scan durchzuführen, um Blutungskomplikationen sofort erkennen zu können oder zukünftig im Rahmen der DBS umgehend eine Materiallage-Kontrolle mit der Option der sofortigen Revision durchführen zu können. Die intraoperativen Arbeitsabläufe konnten vereinfacht werden, was zu einer Entlastung des an der Operation beteiligten Personals führte. Die Risiken, die mit einem wachen oder intubierten Patienten-Transport aus dem Operationssaal in die Abteilung für Radiologie und zurück verbunden sind, konnten reduziert werden. Im Gegensatz zu anderen intraoperativen CT-Lösungen waren bei dem mobilen kleinen ioCT keine baulichen Maßnahmen an existierenden Operationsräumen erforderlich, ebenso konnte der mobile Scanner von mehreren Operationssälen abwechselnd genutzt werden. Im Gegensatz zu dreidimensionalen Rekonstruktionen an rotierenden Röntgen-Scannern wie dem O-Arm war mit dem mobilen ioCT eine sehr gute Weichteilauflösung zu erreichen und ebenso die Gabe von Kontrastmittel möglich.

Zum Zeitpunkt dieser Veröffentlichung stellten wir in Aussicht, dass die mobile ioCT zukünftig auch in der DBS Anwendung finden könne. In der Folge der Veröffentlichung konnten wir gemeinsam mit der Firma, die den Carbon-Tisch zum ioCT produziert hatte (Firma Trumpf® GmbH), eine Carbon-Kopfhalterung entwickeln, welche stabiler war und mehr Gelenke zur Positionierung des Kopfes in einer für die PatientInnen auch im wachen Zustand für mehrere Stunden bequemen Haltung ermöglichte. Mit dieser DBS-Carbon-Kopfhalterung führen wir nun routinemäßig alle DBS Operationen am mobilen ioCT durch. Auch für die DBS zeigte sich erwartungsgemäß eine erhebliche Verkürzung der Operationszeit. (Diese Daten sind gegenwärtig noch nicht publiziert.)

Ein für die Lebensqualität der mittels DBS behandelten PatientInnen wesentlicher Faktor ist die Verbesserung der implantierten Hardware-Komponenten. Für zukünftig zu designende Impulsgeber sind eine weitere Miniaturisierung, ein energieeffizientes Arbeiten und eine lange Lebensdauer wünschenswert.

Zum Zeitpunkt unserer Studie und auch bis heute erhalten die meisten PatientInnen nicht wieder-aufladbare IPGs. Zwar konzentriert sich ein wesentlicher Teil der gegenwärtigen Forschung und industriellen Weiterentwicklung auf wieder-aufladbare IPGs. Leider kommen dennoch für einen Großteil der PatientInnen wieder-aufladbare IPGs weiterhin nicht infrage, da jene sich entweder aufgrund ihrer residuellen motorischen Einschränkungen durch ihre Bewegungsstörung oder auch aus kognitiven Gründen nicht selbst aufladen können.

Wenig war bekannt über die Lebensdauer der zur Verfügung stehenden IPG-Modelle, ebenso wenig über die Veränderung der motorischen Funktionen nach dem IPG-Wechsel und den Folgen, die zusätzlich implantiertes Hardware-Material mit sich bringt. Mit der Häufigkeit der Impulsgeber-Wechsel steigt für die PatientInnen das Risiko für Wund- und Implantat-Infektionen und die Häufigkeit von Krankenhausaufenthalten, ebenso steigen die Kosten durch den höheren Verbrauch der hochpreisigen Implantate.⁷¹ An einer Kohorte mit unterschiedlichen Bewegungsstörungen und entsprechend unterschiedlichen Elektroden-Zielpunkten verglichen wir die beiden zum Zeitpunkt der Studie gängigen Stimulator-Modelle Kinetra® und Activa PC® des damalig alleinigen Marktführers Medtronic® plc bzgl. ihrer Lebensdauer, ihrer Therapiewiderstände, des gesamten Energieverbrauches, der Stimationsparameter und der klinischen Wirksamkeitsänderung nach Stimulator-Wechsel. Wir konnten zeigen, dass das Nachfolge-Modell Activa PC® eine um 43% signifikant verringerte Lebensdauer im Vergleich zum Vorläufer-Modell Kinetra® aufwies. Daneben konnten wir eine inverse Korrelation zwischen Lebensdauer der Stimulatoren und zweier gemessener Parameter, dem Gesamt-Energie-Verbrauch⁷² und der Anzahl der bisherig stattgefundenen IPG-Wechsel nachweisen. Zusätzlich führte die Implantation von zusätzlichen Hardware-Komponenten, wie sie beim Wechsel von einem Kinetra®-Modell auf einen Activa PC®-Modell durch Zwischenschaltung eines Taschenadapters erforderlich ist, zu einer weiteren signifikanten Verkürzung der Lebensdauer. Wir konnten zwar beobachten, dass über die gesamte Kohorte hinweg sich die klinische Wirksamkeit der DBS nach IPG Wechsel nicht wesentlich geändert hatte; allerdings fanden sich Hinweise, dass im Rahmen von IPG Wechseln Anpassungen der Stimationsparameter stattgefunden hatten. So konnten wir insbesondere nach Implantation des Taschenadapters eine erhebliche Erhöhung der Therapiewiderstände verzeichnen. Es zeigte sich, dass die PatientInnen, die in der Vergangenheit einen Taschenkonnektor implantiert bekommen hatten, jeweils einen deutlich höheren Gesamt-Energieverbrauch bei hohen Therapiewiderständen aufwiesen. Dies deutet darauf hin, dass bei diesen PatientInnen eine Erhöhung

der vor dem Wechseln bestandenen Stimulationsparameter stattgefunden hatte, um den klinischen Effekt auf ihre Motorsymptome weiterhin zu gewährleisten.

Zusammengefasst konnte die Arbeit Nummer 4 nachweisen, dass das neuere Stimulator-Modell Activa PC® eine deutlich niedrigere Batterie-Kapazität besitzt als das Vorgänger-Modell Kinetra®, was für die einzelnen PatientInnen häufigere Stimulator-Wechsel zur Folge hat. In Arbeit Nummer 5 konnten wir nachweisen, dass die Stimulatorwechsel vom älteren zum neueren Modell zu einer signifikanten Zunahme der Therapiewiderstände bei nach Wechsel initialer Abnahme des Gesamtenergieverbrauches führen.

Die Studien verdeutlichen, wie wesentlich der Einfluss technischer Veränderungen durch Firmen im Bereich der Medizinindustrie sowohl auf die Lebensqualität der PatientInnen, als auch auf die Belastung unseres Gesundheitssystems ist. Kurze Zeit nach der Veröffentlichung unserer ersten Studie zur Lebensdauer der beiden verschiedenen IPG Modelle, erschienen mehrere ähnliche Arbeiten, teilweise mit größeren Patientenzahlen, die unsere Ergebnisse genau bestätigten.⁷³⁻⁷⁵ Es ist in der Folge eine Diskussion aufgekommen zum Thema “planned obsolescence” („geplante Überalterung“) in der Medizintechnik. Sie behandelt die intrinsische Frage nach ethischen Standards in der medizinischen Industrie. Die funktionelle Neurochirurgie ist eine Subspezialität, die stark von der Zusammenarbeit und dem Angebot der Industrie abhängt. Historisch ist die Entwicklung und breite klinische Anwendung von DBS-Systemen erst durch den technischen Fortschritt in Industriekooperationen und die industrielle Fertigung möglich geworden. So kann es jedoch sein, dass sich gewinnbringende Geschäftspraktiken und das Wohl der PatientInnen antidromisch verhalten können. Es ist dann wichtig, dass auch solche politischen Fragen innerhalb der funktionellen Neurochirurgie diskutiert werden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden experimentelle, physikalisch-technische und translationale Entwicklungen der DBS zur Behandlung von Bewegungsstörungen beschrieben.

In einer tierexperimentellen Studie konnten wir zeigen, dass die DBS neben den bekannten unmittelbaren Effekten auf Motorsymptome ein neuromodulatives und neuroprotektives Potential in sich trägt, welches möglicherweise über die Beeinflussung von neurotrophen Faktoren vermittelt wird. Die Ergebnisse dieser Studie geben Anhalt zu der Annahme, dass die DBS zukünftig in einer Reihe weiterer neurodegenerativer Erkrankungen wirksam krankheitsmodulierend eingesetzt werden könnte.

In einer zweiten bildgebenden Studie wurde verdeutlicht, dass im Zuge jüngster Verbesserungen in der MRT Auflösung heute morphometrische Merkmale erkrankter Gehirne erkennbar geworden sind, die möglicherweise Rückschlüsse auf die jeweilige Krankheitspathogenese zulassen. So konnten wir in einer Kohorte von Dystonie-PatientInnen Volumenveränderungen der Basalganglien und Signalalterationen beschreiben, die Hinweise auf regionale Überaktivität und Degeneration geben.

Eine dritte Studie zur Einführung eines intraoperativen Computertomographen verdeutlicht, wie technische und strukturelle Weiterentwicklungen zur Beschleunigung und Rationalisierung intraoperativer Abläufe in der stereotaktischen Chirurgie geführt haben.

In den letzten beiden Publikationen zu den Impulsgebern zeigten wir auf, dass das IPG-Nachfolgermodell des gegenwärtigen Marktführers eine kürzere Batterielaufzeit aufweist als das Vorläufermodell, und legten technische Parameter dar, die die Batterielaufzeit beeinflussen. Die Verkürzung der IPG-Lebensdauer hatte sowohl für die behandelten PatientInnen, als auch für unser Gesundheitssystem erhebliche Nachteile zur Folge gehabt. Hier wurde die Abhängigkeit der funktionellen Neurochirurgie von industrieller Entwicklung und Produktion deutlich.

Die hier vorgelegten Arbeiten stehen beispielhaft für die rasanten technischen Entwicklungen der DBS über das vergangene Jahrzehnt und weisen ferner darauf hin, dass die Technik neben dem therapeutischen Nutzen ein ungeahntes Potential, weitere Einblicke in die Elektrophysiologie und die funktionelle Vernetzung des Gehirns zu erhalten, in sich birgt.

6. LITERATURANGABEN

1. Eisinger RS, Cernera S, Gittis A, Gunduz A, Okun MS. A review of basal ganglia circuits and physiology: Application to deep brain stimulation. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;59:9-20.
2. Klaus A, Alves da Silva J, Costa RM. What, If, and When to Move: Basal Ganglia Circuits and Self-Paced Action Initiation. *Annu Rev Neurosci.* 2019;42:459-483.
3. Calabresi P, Picconi B, Tozzi A, Ghiglieri V, Di Filippo M. Direct and indirect pathways of basal ganglia: a critical reappraisal. *Nat Neurosci.* 2014;17(8):1022-30.
4. Yin HH, Knowlton BJ. The role of the basal ganglia in habit formation. *Nat Rev Neurosci.* 2006;7(6):464-76.
5. DeLong MR, Wichmann T. Basal Ganglia Circuits as Targets for Neuromodulation in Parkinson Disease. *JAMA Neurol.* 2015;72(11):1354-60.
6. Wojtecki L, Groiss SJ, Hartmann CJ, Elben S, Omlor S, Schnitzler A, et al. Deep Brain Stimulation in Huntington's Disease-Preliminary Evidence on Pathophysiology, Efficacy and Safety. *Brain Sci.* 2016;6(3):38.
7. Redaktion Langenscheidt. Langenscheidt Taschenwörterbuch Altgriechisch: Altgriechisch-Deutsch/Deutsch-Altgriechisch, Langenscheidt bei PONS;1993.
8. Roth A, Buttrick SS, Cajigas I, Jagid JR, Ivan ME. Accuracy of frame-based and frameless systems for deep brain stimulation: A meta-analysis. *J Clin Neurosci.* 2018;57:1-5.
9. Horsley V, Clarke RH. The structure and functions of the cerebellum examined by a new method. *Brain.* 1908;31:45-124.
10. Gildenberg PL. Whatever happened to stereotactic surgery? *Neurosurgery.* 1987;20(6):983-7.
11. Ritaccio AL, Brunner P, Schalk G. Electrical Stimulation Mapping of the Brain: Basic Principles and Emerging Alternatives. *J Clin Neurophysiol.* 2018;35(2):86-97.
12. Iskandar BJ, Nashold BS. History of functional neurosurgery. *Neurosurg Clin N Am.* 1995;6(1):1-25.
13. Rzesnitzek L, Hariz M, Krauss JK. The Origins of Human Functional Stereotaxis: A Reappraisal. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2019;97(1):49-54.
14. Pollak P, Benabid AL, Gross C, Gao DM, Laurent A, Benazzouz A, Hoffmann D, Gentil M, Perret J. Effets de la stimulation du noyau sous-thalamique dans la maladie de Parkinson [Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease]. *Rev Neurol (Paris).* 1993;149(3):175-6.
15. Siegfried J, Lippitz B. Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: a new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms. *Neurosurgery.* 1994;35(6):1126-9.
16. Gildenberg PL. Evolution of basal ganglia surgery for movement disorders. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2006;84(4):131-5.

17. Lozano AM, Lipsman N, Bergman H, Brown P, Chabardes S, Chang JW, et al. Deep brain stimulation: current challenges and future directions. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(3):148-160.
18. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002;14(2):223-36.
19. Carpenter MB, Peter P. Nigrostriatal and nigrothalamic fibers in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*. 1972;144(1):93-115.
20. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2006 Jun;5(6):525-35.
21. GBD 2016 Parkinson's Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2018 Nov;17(11):939-953.
22. Heinzl S, Berg D, Binder S, Ebersbach G, Hickstein L, Herbst H, Lorrain M, Wellach I, Maetzler W, Petersen G, Schmedt N, Volkmann J, Woitalla D, Amelung V. Do We Need to Rethink the Epidemiology and Healthcare Utilization of Parkinson's Disease in Germany? *Front Neurol*. 2018 Jun 29;9:500.
23. Samii A, Nutt JG, Ransom BR. Parkinson's disease. *Lancet*. 2004 May 29;363(9423):1783-93.
24. Obeso JA, Stamelou M, Goetz CG, Poewe W, Lang AE, Weintraub D, et al. Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Mov Disord*. 2017 Sep;32(9):1264-1310.
25. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron*. 2003;39(6):889-909.
26. Okun MS. Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2012;367(16):1529-38.
27. Okun MS, Gallo BV, Mandybur G, Jagid J, Foote KD, Revilla FJ, et al. Subthalamic deep brain stimulation with a constant-current device in Parkinson's disease: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2012;11(2):140-9.
28. Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ, et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301:63-73.
29. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VS, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord*. 2013;28(7):863-73.
30. Fahn S, Bressman SB, Marsden CD. Classification of dystonia. *Adv Neurol*. 1998;78:1-10.
31. Lohmann K, Klein C. Update on the Genetics of Dystonia. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017 Mar;17(3):26.
32. Phukan J, Albanese A, Gasser T, Warner T. Primary dystonia and dystonia-plus syndromes: clinical characteristics, diagnosis, and pathogenesis. *Lancet Neurol*. 2011;10(12):1074-85.

33. Draganski B, Thun-Hohenstein C, Bogdahn U, Winkler J, May A. "Motor circuit" gray matter changes in idiopathic cervical dystonia. *Neurology*. 2003;61:1228-1231.
34. Egger K, Mueller J, Schocke M, Brenneis C, Rinnerthaler M, Seppi K, et al. Voxel based morphometry reveals specific gray matter changes in primary dystonia. *Mov Disord*. 2007;15;22(11):1538-42.
35. Etgen T, Muhlau M, Gaser C, Sander D. Bilateral grey-matter increase in the putamen in primary blepharospasm. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2006;77, 1017–1020.
36. Obermann M, Yaldizli O, De Greiff A, Lachenmayer ML, Buhl AR, Tunczak F, et al. Morphometric changes of sensorimotor structures in focal dystonia. *Mov Disord*. 2007;15;22(8):1117-23.
37. Pantano P, Totaro P, Fabbrini G, Raz E, Contessa GM, Tona F, et al. A transverse and longitudinal MR imaging voxel-based morphometry study in patients with primary cervical dystonia. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32:81-4.
38. Piccinin CC, Piovesana LG, Santos MC, Guimarães RP, De Campos BM, Rezende TJ, et al. Diffuse decreased gray matter in patients with idiopathic craniocervical dystonia: a voxel-based morphometry study. *Front Neurol*. 2015;5:283.
39. Vilany L, de Rezende TJR, Piovesana LG, Campos LS, de Azevedo PC, Torres FR, et al. Exploratory structural assessment in craniocervical dystonia: Global and differential analyses. *PLoS ONE*. 2017;12:e0182735.
40. Kupsch A, Benecke R, Müller J, Trottenberg T, Schneider GH, Poewe W, et al. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med*. 2006;355(19):1978-90.
41. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*. 2008;23(15):2129-70.
42. Fahn S, Tolosa E, Marin C. Clinical rating scale for tremor. *Parkinson's disease and movement disorders*, 2nd ed. Williams &Wilkins, Baltimore;1993.
43. Comella CL, Leurgans S, Wu J, Stebbins GT, Chmura T. Rating scales for dystonia: a multicenter assessment. *Mov Disord*. 2003;18(3):303-12.
44. Harnack D, Meissner W, Jira JA, Winter C, Morgenstern R, Kupsch A. Placebo-controlled chronic high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus preserves dopaminergic nigral neurons in a rat model of progressive Parkinsonism. *Exp Neurol*. 2008;210(1):257-60.
45. Maesawa S, Kaneoke Y, Kajita Y, Usui N, Misawa N, Nakayama A, et al. Long-term stimulation of the subthalamic nucleus in hemiparkinsonian rats: Neuroprotection of dopaminergic neurons. *J Neurosurg*. 2004;100:679–687.

46. Spieles-Engemann AL, Behbehani MM, Collier TJ, Wohlgenant SL, Steece-Collier K, Paumier K, et al. Stimulation of the rat subthalamic nucleus is neuroprotective following significant nigral dopamine neuron loss. *Neurobiol Dis.* 2010;39:105–115.
47. Temel Y, Visser-Vandewalle V, Kaplan S, Kozan R, Daemen MA, Blokland A et al. Protection of nigral cell death by bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Brain Res* 2006;1120:100–105.
48. Allen SJ, Watson JJ, Shoemark DK, Barua NU, Patel NK. GDNF, NGF and BDNF as therapeutic options for neurodegeneration. *Pharmacol Ther.* 2013;138(2):155-75. Review.
49. Hyman C, Hofer M, Barde YA, Juhasz M, Yancopoulos GD, Squinto SP, et al. BDNF is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons of the substantia nigra. *Nature.* 1991;350(6315):230-2.
50. Sullivan AM, Toulouse A. Neurotrophic factors for the treatment of Parkinson's disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2011;22(3):157-65.
51. Yasuhara T, Shingo T, Muraoka K, Kameda M, Agari T, Wen Ji Y et al. Neurorescue effects of VEGF on a rat model of Parkinson's disease. *Brain Res.* 2005;1053(1-2):10-8.
52. Lapchak PA, Miller PJ, Collins F, Jiao S. Glial cell line-derived neurotrophic factor attenuates behavioural deficits and regulates nigrostriatal dopaminergic and peptidergic markers in 6-hydroxydopamine-lesioned adult rats: comparison of intraventricular and intranigral delivery. *Neuroscience.* 1997;78:61–72.
53. Ho DX, Tan YC, Tan J, Too HP, Ng WH. High-frequency stimulation of the globus pallidus interna nucleus modulates *GFR α 1* gene expression in the basal ganglia. *J Clin Neurosci.* 2014;4:657-60.
54. Mattson MP. Deep brain stimulation mechanisms: the control of network activity via neurochemistry modulation. *J Neurochem.* 2016;139 Suppl 1:338-345.
55. Agnesi F, Johnson MD, Vitek JL. Deep brain stimulation: how does it work? *Handb Clin Neurol.* 2013;116:39-54.
56. Gondard E, Chau HN, Mann A, Tierney TS, Hamani C, Kalia SK, et al. Rapid Modulation of Protein Expression in the Rat Hippocampus Following Deep Brain Stimulation of the Fornix. *Brain Stimul.* 2015;8(6):1058-64.
57. Palasz E, Wysocka A, Gasiorska A, Chalimoniuk M, Niewiadomski W, Niewiadomska G. BDNF as a Promising Therapeutic Agent in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 10;21(3):1170.
58. Gill SS, Patel NK, Hotton GR, O'Sullivan K, McCarter R, Bunnage M, Brooks DJ, Svendsen CN, Heywood P. Direct brain infusion of glial cell line-derived neurotrophic factor in Parkinson disease. *Nat Med.* 2003 May;9(5):589-95.
59. Slevin J.T., Gash D.M., Smith C.D., Gerhardt G.A., Kryscio R., Chebrolu H., Walton A., Wagner R., Young A.B. Unilateral intraputamenal glial cell line–derived neurotrophic factor in

- patients with Parkinson disease: Response to 1 year of treatment and 1 year of withdrawal. *J. Neurosurg.* 2007;106:614–620.
60. Kordower J.H., Palfi S., Chen E.-Y., Ma S.Y., Sendera T., Cochran E.J., Mufson E.J., Penn R., Goetz C.G., Comella C.D. Clinicopathological findings following intraventricular glial-derived neurotrophic factor treatment in a patient with Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 1999;46:419–424.
 61. Whone A., Luz M., Boca M., Woolley M., Mooney L., Dharia S., Broadfoot J., Cronin D., Schroers C., Barua N.U., et al. Randomized trial of intermittent intraputamenal glial cell line-derived neurotrophic factor in Parkinson's disease. *Brain.* 2019;142:512–525.
 62. McKinnon C, Gros P, Lee DJ, Hamani C, Lozano AM, Kalia LV, Kalia SK. Deep brain stimulation: potential for neuroprotection. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018 Nov 8;6(1):174-185.
 63. Krack P, Martinez-Fernandez R, Del Alamo M, Obeso JA. Current applications and limitations of surgical treatments for movement disorders. *Mov Disord.* 2017 Jan;32(1):36-52.
 64. Hilker R, Portman AT, Voges J, Staal MJ, Burghaus L, van Laar T, et al. Disease progression continues in patients with advanced Parkinson's disease and effective subthalamic nucleus stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005 Sep;76(9):1217-21.
 65. Pal GD, Ouyang B, Serrano G, Shill HA, Goetz C, Stebbins G, et al; Arizona Study of Aging Neurodegenerative Disorders. Comparison of neuropathology in Parkinson's disease subjects with and without deep brain stimulation. *Mov Disord.* 2017 Feb;32(2):274-277.
 66. Goto S, Lee LV, Munoz EL, Tooyama I, Tamiya G, Makino S, et al. Functional anatomy of the basal ganglia in X-linked recessive dystonia-parkinsonism. *Ann Neurol.* 2005;58(1):7-17.
 67. Matsumae M, Koizumi J, Fukuyama H, Ishizaka H, Mizokami Y, Baba T, et al. World's first magnetic resonance imaging/x-ray/operating room suite: a significant milestone in the improvement of neurosurgical diagnosis and treatment. *J Neurosurg.* 2007;107:266-73.
 68. Senft C, Bink A, Franz K, Vatter H, Gasser T, Seifert V. Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(11):997-1003.
 69. Black PM, Moriarty T, Alexander E 3rd, Stieg P, Woodard EJ, Gleason PL, et al. Development and implementation of intraoperative magnetic resonance imaging and its neurosurgical applications. *Neurosurgery.* 1997;41(4):831-42; discussion 842-5.
 70. Hecht N, Kamphuis M, Czabanka M, Hamm B, König S, Woitzik J, et al. Accuracy and workflow of navigated spinal instrumentation with the mobile AIRO(®) CT scanner. *Eur Spine J.* 2015;25:716-23.
 71. Cheng H, Chen BP, Soleas IM, Ferko NC, Cameron CG, Hinoul P. Prolonged Operative Duration Increases Risk of Surgical Site Infections: A Systematic Review. *Surg Infect (Larchmt).* 2017 Aug/Sep;18(6):722-735.

72. Koss AM, Alterman RL, Tagliati M, Shils JL. Calculating total electrical energy delivered by deep brain stimulation systems. *Ann Neurol*. 2005;58(1):168; author reply 168-169.
73. Helmers AK, Lübking I, Deuschl G, Witt K, Synowitz M, Mehdorn HM, et al. Comparison of the Battery Life of Nonrechargeable Generators for Deep Brain Stimulation. *Neuromodulation*. 2018;21(6):593-596.
74. Helmers AK, Birkenfeld F, Deuschl G, Paschen S, Cohrs G, Mehdorn HM et al. Do Adaptors Shorten the Battery Life of Nonrechargeable Generators for Deep Brain Stimulation? *World Neurosurg*. 2019;127:e65-e68.
75. Fisher B, Kausar J, Garratt H, Hodson J, White A, Ughratdar I, et al. Battery Longevity Comparison of Two Commonly Available Dual Channel Implantable Pulse Generators Used for Subthalamic Nucleus Stimulation in Parkinson's Disease. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2018;96(3):151-156.

Danksagung

An erster Stelle danke ich meinem Chef und Mentor, Herrn Professor Dr. med. Peter Vajkoczy, für seine klinische und wissenschaftliche Ausbildung und seine kontinuierliche Förderung.

Des Weiteren möchte ich Frau Professor Dr. med. Andrea Kühn herzlich danken für ihre wissenschaftliche Förderung im Rahmen eines Gerok-Stipendiums.

Ich danke Dr. Daniel Harnack, meinem wissenschaftlichen Kooperationspartner in den tierexperimentellen Studien für das Handwerk, das ich von ihm lernen durfte, seine Hilfe und die gute Zusammenarbeit.

Ich danke meinen hervorragenden DoktorandInnen: Dr. med. Marcel Niemann, Ina Bährend und Bai Xi für ihre geleistete Arbeit.

Ich danke den MitarbeiterInnen des neurochirurgischen Labors der Charité, in dem ich arbeiten durfte, für ihre Hilfe, im Besonderen Irina Kremenetskaia.

Von Herzen danke ich meinem Mann, Chokri, für seine Toleranz und seine Liebe, die mir Kraft gibt. Ich danke meiner Schwester Dorothea für ihren bedingungslosen Zuspruch.

Ausdrücklich möchte ich allen PatientInnen danken, die bereit waren, im Rahmen ihrer Teilnahme an den klinischen Studien dieser Arbeit ihre medizinischen Daten zu teilen, in der Hoffnung dazu beizutragen, zukünftigen Patienten noch bessere Behandlungsmöglichkeiten zu ermöglichen.

Ebenso möchte ich aufrichtig den Tieren danken, deren Leben in Rahmen dieser Arbeit geopfert wurden mit dem Ziel, den medizinischen Fortschritt in der Behandlung erkrankter Menschen zu verbessern.

.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen, Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Datum Unterschrift