

Tiefe Hirnstimulation

Stand der Wissenschaft und Perspektiven

Jahr der Veröffentlichung: 2017

Stand der Wissenschaft: 2015

Deutsche Forschungsgemeinschaft
Senatskommission für Grundsatzfragen in der Klinischen Forschung
AG Tiefe Hirnstimulation
Dr. Theodora Hogenkamp
Kennedyallee 40
53175 Bonn

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	7
Deep Brain Stimulation: Current State of Research and Future Prospects Summary	11
1 Wissenschaftlicher Hintergrund und klinische Anwendung	15
1.1 Einführung	15
1.2 Ablauf der Tiefen Hirnstimulation	17
1.3 Historische Entwicklung der THS	20
1.4 Anatomische Grundlagen und neuronale Netzwerke bei Morbus Parkinson	22
1.5 Zelluläre und molekulare Wirkmechanismen der THS	26
1.5.1 Inhibition oder Aktivierung von Nervenzellen und neuronalen Schaltkreisen.....	26
1.5.2 Veränderung der neuronalen Aktivität in Netzwerken	27
1.5.3 Unterdrückung pathologischer Oszillationen.....	28
1.5.4 Veränderungen der Neurotransmission an GABAergen und dopaminergen Synapsen	29
Fazit Kapitel 1.5	29
1.6 Wirkung der THS auf die Funktion und Plastizität neuronaler Schaltkreise, auf die adulte Neurogenese und das Überleben von Neuronen	30
Fazit Kapitel 1.6	34
2 Klinische Indikationen der THS und Stand der klinischen Forschung	35
2.1 Indikationen der THS in der Neurologie	35
2.1.1 Morbus Parkinson	35
2.1.2 Tremor.....	37
2.1.3 Dystonien und andere hyperkinetische Bewegungsstörungen	38
2.1.4 Epilepsie.....	41
2.1.5 Schmerz und Clusterkopfschmerz	43
2.2 Indikationen der THS in der Psychiatrie	44

2.2.1	Depression	45
2.2.2	Zwangserkrankungen	48
2.2.3	Substanzabhängigkeit und Suchterkrankungen	49
2.2.4	Schizophrenie	49
2.3	THS bei weiteren neuropsychiatrischen Erkrankungen	50
2.3.1	Tourette-Syndrom	50
2.3.2	Demenz	52
2.3.3	Adipositas	53
Fazit	Kapitel 2	54
3	Risiken der THS	55
3.1	Chirurgische Nebenwirkungen	55
3.1.1	Frühkomplikationen	55
3.1.2	Spätkomplikationen und chronische Nebenwirkungen	56
3.1.3	Infektionen	56
3.2	Stimulationsinduzierte Effekte auf die Kognition	57
3.3	Effekte der STN-Stimulation bei Morbus Parkinson auf Kognition und Verhalten	58
3.4	THS in anderen Zielregionen oder bei anderen Erkrankungen als Morbus Parkinson	61
3.5	Auswirkungen der THS auf Identität und soziale Bezüge	61
Fazit	Kapitel 3	62
4	Ethische und rechtliche Gesichtspunkte	64
4.1	Ethische und rechtliche Aspekte bei etablierten Indikationen	64
4.1.1	Einwilligung nach Aufklärung und Beratung	64
4.1.2	Ethische Aspekte bei nicht intendierten Effekten der THS	65
4.2	Enhancement	66
4.3	Patientenauswahl bei anerkannten Indikationen	67
4.4	Ethische und rechtliche Aspekte bei Ausweitung der Indikationsstellung	67

4.5	Anforderungen des Medizinproduktegesetzes	69
4.6	Nicht anwendbare Regelungen	70
4.7	Haftungsrechtliche Aspekte im Zusammenhang mit der THS	70
4.8	Rahmenbedingungen zur Erfüllung der MPG-Vorschriften und Registrierung	71
Fazit	Kapitel 4	73
5	Klinische und grundlagenwissenschaftliche Forschung auf dem Gebiet der THS in Deutschland	74
5.1	Klinische Forschung und Industrie	75
5.2	Besonderheiten der klinischen Forschung im Bereich der THS	77
5.3	Insertionseffekt	80
5.4	Neurostimulationseffekt	80
5.5	Medikamenteneffekte	81
5.6	Design von randomisierten Studien zum Nachweis der krankheits-modifizierenden Langzeiteffekte	81
5.7	Vergleich der THS-Effekte mit anderen etablierten Therapieverfahren	83
5.8	Registrierung und Erfassung von Langzeiteffekten außerhalb klinischer Studien	84
Fazit	Kapitel 5	86
6	Anforderungen an Forschungsstrukturen und Forschungsförderung zur Weiterentwicklung der THS	87
7	Autoren und Mitglieder der AG THS	90
8	Annex zur THS-Stellungnahme	94
9	Offenlegung möglicher Interessenkonflikte der Mitglieder der AG THS	95
10	Literatur	98
11	Note Added in Proof	118
12	Abkürzungsverzeichnis und Glossar	119

Abbildungen

Abbildung 1: Grundkomponenten eines THS-Systems	19
Abbildung 2: Anatomie der Basalganglien mit Putamen	24
Abbildung 3: Vereinfachtes Verschaltungsschema zur Einbettung der Basalganglien in neuronale Netze des Gehirns	25

Zusammenfassung

Die Beeinflussung der Gehirnaktivität durch elektrische Impulse war noch vor wenigen Jahrzehnten ein Thema, das überwiegend auf dem Gebiet literarischer Zukunftsvisionen behandelt wurde. Inzwischen hat die Methode in der modernen Medizin einen festen Platz. Auf der Grundlage neuer Ergebnisse der modernen Neurowissenschaften wurde klar, dass unser Gehirn für Denkleistungen Netzwerke benutzt, die in verschiedenen Hirnregionen lokalisiert werden können, dass aber auch zentrale Knotenpunkte und Erregungszentren existieren, die diese Netzwerke verbinden. In diesen Knotenpunkten können einzelne Funktionen beeinflusst werden. Der Begriff „Tiefe Hirnstimulation“ (THS) bezieht sich auf die Applikation elektrischer Impulse in Hirnstrukturen, die sich anatomisch nicht an der Hirnoberfläche, sondern in der Tiefe dieses Organs befinden. Elektrisch stimuliert werden im Regelfall die in der Tiefe lokalisierten funktionell wichtigen Schaltstellen (sogenannte Relaiskerne) neuronaler Netzwerke oder die Faserverbindungen innerhalb beziehungsweise zwischen solchen Netzwerken. Deshalb ist mit der Anwendung der THS, im Gegensatz zu anderen Verfahren wie der Magnetstimulation, mit der die Hirnrinde stimuliert werden kann, immer ein operativer Eingriff zur Implantation eines Stimulationssystems verbunden.

Seit ersten Berichten zur Wirkung der elektrischen Stimulation auf den Tremor und andere Krankheitssymptome bei Morbus Parkinson in den Jahren 1987 bis 1994 wurde die THS auch bei anderen Erkrankungen mit Bewegungsstörungen wie Tremor und Dystonien eingesetzt. Auch Therapieversuche bei Epilepsie und therapieresistenten Schmerzen zeigten bereits erste Erfolge. Allerdings beruhen diese Berichte auf einer geringen Anzahl behandelter Patientinnen und Patienten. In den letzten Jahren gewann die THS auch zunehmend an Bedeutung im Therapiespektrum für psychiatrische Erkrankungen. Vor allem die THS zur Behandlung der Depression wurde in den letzten zehn Jahren intensiv untersucht, und erste Studien bei Patienten mit Zwangserkrankungen, Tourette-Syndrom sowie bei Suchterkrankungen zeigen Effekte, die weiterführende Untersuchungen lohnend erscheinen lassen. Aus diesen Berichten über die Wirkung der THS ergeben sich neue Perspektiven auch für die Behandlung häufiger Erkrankungen wie Morbus Alzheimer sowie der Adipositas. Allerdings fehlt für diese Erkrankungen noch der Wirksamkeitsnachweis aus kontrollierten Studien. Solche groß angelegten Studien, mit denen die THS als Standardtherapie etabliert werden konnte, gibt es bisher nur für Morbus Parkinson. Auf der Grundlage solcher kontrollierter klinischer Studien bei der parkinsonschen Erkrankung einerseits und einem stetig wachsenden Kenntnisstand über veränderte neuronale Netzwerkaktivität zwischen Hirnregionen bei Erkrankungen des Nervensystems andererseits erhöht sich der Druck, diese therapeutische Methode auch bei den anderen genannten neuropsychiatrischen Krankheitsbildern anzuwenden, für die es bisher keine oder

nur wenig befriedigende Therapieoptionen gab. Langfristige Effekte, Nebenwirkungen und vor allem die Wirkmechanismen sind bei vielen dieser neuen Indikationen noch unklar. Aus diesem Grund gibt es auch Stimmen, die diesem Druck, die THS für weitere neurologische und psychiatrische Erkrankungen einzusetzen, nicht nachgeben möchten ohne eine vorbereitende und begleitende Forschung, mit der die funktionellen und neurobiologischen Wirkmechanismen der THS bei solchen neuen Indikationen untersucht werden. Bei vielen neuen Indikationen für die THS wird deutlich, dass die bisherigen Ergebnisse sowohl durch weiterführende Grundlagenuntersuchungen zur Aufklärung von Wirkmechanismen als auch durch weiterführende kontrollierte klinische Studien geprüft werden müssen. Die klinischen Studien sollten zudem durch bildgebende Verfahren sowie durch weitere Verfahren zur Erfassung elektrophysiologischer und funktioneller neuronaler Netzwerkaktivität und deren Beeinflussung durch die THS ergänzt werden, des Weiteren durch geeignete qualitative und quantitative Instrumente zur Erfassung von Nebenwirkungen und Auswirkungen der Behandlung auf die Lebensqualität in einem weiten Verständnis.

Die THS insbesondere bei Morbus Parkinson hat viele von den Patientinnen und Patienten sowie dem sozialem Umfeld erkennbare subtile Verhaltensänderungen zur Folge, die oftmals als Persönlichkeitsveränderungen empfunden werden. Es erscheint notwendig, diese für Patienten und Angehörige sehr wichtigen Veränderungen in ihrem Ausmaß und ihren Auswirkungen auf das Wohlbefinden des Patienten systematisch zu untersuchen und somit in zukünftige Studien zur Wirksamkeit der THS bei Morbus Parkinson und bei anderen Indikationen mit in den Fokus zu nehmen. Daraus resultiert auch eine patientenorientierte und weniger eine krankheitsorientierte Betrachtung des Eingriffs einschließlich einer offenen ethischen Bewertung im Einzelfall.

Aktuell wird in den USA diskutiert, klinische Therapiestudien für psychiatrische Erkrankungen nur dann mit Mitteln des National Institute of Mental Health (NIMH) zu fördern, wenn sie darauf ausgerichtet sind, die zugrunde liegenden Wirkmechanismen im Gehirn aufzuklären und besser verstehen zu können. Nur so können unerwünschte Nebenwirkungen und schädliche Auswirkungen neuer Behandlungsmethoden bestmöglich erfasst und minimiert werden sowie Patientinnen und Patienten so aufgeklärt werden, dass sie in der Lage sind, die Chancen und Risiken dieser neuen Behandlungsmethoden fundiert einschätzen zu können.

Die THS hat sich aus der klinischen Beobachtung entwickelt, dass eine Stimulation bestimmter Areale des Gehirns Symptome von Erkrankungen, wie beispielsweise den Tremor bei der par-

kinsonschen Erkrankung, positiv beeinflusst. Dass die Stimulation in dieser Weise wirkt, war im Wesentlichen unerwartet. Die THS-Therapie wurde also letztlich aufgrund eines Zufallsbefunds entwickelt und nicht im Rahmen eines Forschungsprogramms, das sich die Behandlung einer Erkrankung zum Ziel gesetzt hat. Dies trifft auch auf andere wichtige Innovationen in der Medizin zu, wie die Entdeckung der Röntgenstrahlung oder die Entdeckung von *Helicobacter pylori* als Ursache von Magengeschwüren, die beide mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet wurden. Unerwartete Entdeckungen erfordern eine flexible Forschungsförderung, die die neuen Erkenntnisse zeitnah aufgreift und die Entwicklung von der klinisch-wissenschaftlichen Beobachtung bis zur etablierten Therapie begleitet.

Der Einsatz der THS bei neuen Indikationen, vor allem bei psychiatrischen Erkrankungen, erfordert einen engen Verbund nicht nur mit der Grundlagenforschung, sondern auch mit der Medizintechnik und der Ethik. Die Planung neuer klinischer Studien muss auf dem aktuellen Stand des Wissens sowohl aus der Klinik als auch aus der Grundlagenforschung begründet sein und sollte nicht nur die Erfassung klinischer Effekte in definierten Beobachtungszeiträumen, sondern auch eine Erweiterung des Wissens über Krankheitsmechanismen und Gehirnfunktion zum Ziel haben. Die Aufnahme und Dokumentation aller Fälle in geeignete Studien- und Patientenregister ist dazu eine wichtige Voraussetzung. Da die systematische Erfassung von Effekten der THS über lange Zeiträume nicht nur aus wissenschaftlicher Sicht von großem Interesse ist, sondern auch aus der Perspektive der Versorgung und der Qualitätssicherung klinischer Behandlungen, kann dieser Aspekt nur dann zufriedenstellend gelöst werden, wenn Wissenschaft, Institutionen mit Zuständigkeit für die Qualitätssicherung medizinischer Therapien sowie Institutionen für die medizinische Versorgung wie die Krankenkassen in die Etablierung eines solchen Registers eingebunden werden und die Planungen von Beginn an mit dem Ziel verfolgt werden, solche Register auch international zu vernetzen und für wissenschaftliche Analysen zugänglich zu machen.

Dies setzt Forschungsstrukturen an klinischen Einrichtungen voraus, an denen die THS angewendet und für neue Indikationen getestet und weiterentwickelt wird. Eine Routineversorgung von Patienten von der neuropsychiatrischen Diagnostik über die Implantation des THS-Systems bis zur medizinischen Nachsorge allein ist nicht ausreichend, um die Methode weiterzuentwickeln und neue Indikationen, insbesondere auf dem Feld der psychiatrischen Erkrankungen, zu erweitern. Dazu bedarf es eines engen Verbunds zwischen klinischer Forschung, kliniknaher patientenorientierter Forschung, vor allem im Bereich neuer und experimenteller bildgebender Verfahren und klinischer Elektrophysiologie, und auch der Einbeziehung der neurobiologischen Grundlagenforschung sowie der Medizintechnik.

Diese Stellungnahme analysiert den derzeitigen Stand der Forschung auf dem Gebiet der THS und spricht Herausforderungen an, die mit der Weiterentwicklung dieser Therapiemethode in den Fächern Neurologie und Psychiatrie verbunden sind. Sie richtet sich an Patientinnen und Patienten, behandelnde Ärztinnen und Ärzte, Forscherinnen und Forscher, Einrichtungen der Wissenschaftsförderung und der Politik sowie an Träger des Gesundheitswesens.

Im Einzelnen behandeln

- **Kapitel 1** die relevanten Forschungsgrundlagen, den derzeitigen Stand des Wissens über die Wirkmechanismen der THS und die aktuellen Konzepte zur Wirkung der THS auf die Funktion und Plastizität neuronaler Schaltkreise;
- **Kapitel 2** den derzeitigen Stand des Wissens zu Anwendungen der THS bei neurologischen Erkrankungen wie Morbus Parkinson, Epilepsie, psychiatrischen Erkrankungen wie Depression, Zwangserkrankungen und Schizophrenie bis hin zu neuen Indikationen zur Therapie der Demenz;
- **Kapitel 3** die Risiken der THS, die unmittelbar mit der Implantation und der Anwendung der derzeit gebräuchlichen Stimulationssysteme bei Patientinnen und Patienten verbunden sind, darunter auch die Risiken auf Kognition und Verhalten, die bei neuen Indikationen auf dem Gebiet der Psychiatrie zu erwarten sind;
- **Kapitel 4** die ethischen und rechtlichen Gesichtspunkte, die mit der Anwendung der THS verbunden sind;
- **Kapitel 5** die Rahmenbedingungen, unter denen die THS weiterentwickelt wird, einschließlich Empfehlungen zur Planung von klinischen Studien, die nicht nur die Wirksamkeit erfassen, sondern auch wichtige Rückschlüsse über Langzeiteffekte erlauben im Hinblick auf die Qualitätskontrolle und die Erfassung von Effekten auf die Lebensqualität, die unmittelbar über direkte Krankheitsparameter hinausgehen sowie
- **Kapitel 6** die Anforderungen an Forschungsstrukturen und Forschungsförderung zur Weiterentwicklung der THS.

Deep Brain Stimulation: Current State of Research and Future Prospects

Summary

A few decades ago, the idea of using electrical pulses to influence brain activity was mainly limited to literary visions of the future. Now, however, it has become an established method in modern medicine. Recent research in modern neurosciences has shown that in order to think, the human brain uses networks localised in various brain regions. There are also central nodes and stimulation centres which connect these networks. Within these nodes, individual functions can be influenced. The term Deep Brain Stimulation (DBS) refers to the application of electrical pulses in brain structures located not on the surface of the brain but deep inside. Electrical stimulation is normally applied to deep-located, functionally important junctions (known as relay centres) of neural networks or the fibre connections within or between these networks. This is why DBS, unlike other methods such as magnetic stimulation, which can be used to stimulate the cortex, always requires surgical intervention to implant a stimulation system.

Since the first reports on the effects of electrical stimulation on tremors and other symptoms of Parkinson's disease between 1987 and 1994, DBS has also been used to treat other diseases involving movement disorders, such as tremor and dystonia. Some success has also been achieved in the treatment of epilepsy and treatment-refractory pain. However, these reports are only based on observations with small numbers of patients. In recent years, DBS has also become increasingly important in the range of treatments used for psychiatric disorders. In particular, the use of DBS to treat depression has been extensively studied over the past 10 years. In addition, initial trials involving patients with obsessive-compulsive disorder, Tourette's syndrome and addiction disorders have shown promising results that merit further research. These reports on the effects of DBS also present new perspectives for the treatment of common diseases such as Alzheimer's disease and obesity. However, there is no evidence of effectiveness for these conditions from controlled trials yet. So far, large-scale trials that could establish DBS as a standard therapy have only been carried out for Parkinson's disease. As a result of such controlled clinical trials for Parkinson's disease and a constantly growing body of knowledge on altered neural network activity between brain regions in diseases of the nervous system, there is growing pressure to use this therapeutic method for other neuropsychiatric disorders for which there are currently no treatment options, or for which the only available options are unsatisfactory. For many of these new indications, the long-term effects, side-effects and in particular the mechanisms of action are still unclear. Consequently, there have also been calls not to yield to the pressure to use DBS for other neurological and psychiatric

disorders without preparatory and accompanying research to investigate the functional and neurobiological mechanisms of action of DBS in connection with new indications. For many new indications for DBS, it is clear that the results obtained so far through basic research into the mechanisms of action and through controlled clinical trials must be verified. Clinical trials should also be supplemented by imaging techniques and other methods to record electrophysiological and functional neural network activity and how it is influenced by DBS, as well as by suitable qualitative and quantitative instruments to record the side-effects of the treatment and its impacts on quality of life in a broad sense.

Especially in the case of Parkinson's disease, DBS causes subtle behavioural changes, noticed by patients and people around them, which are often perceived as 'personality changes'. It seems necessary to systematically study these changes, which are very important to patients and their family members, and their effects on patient well-being. Therefore, analysis of such effects needs to be included in future studies on the effectiveness of DBS in Parkinson's and other indications. This will result in a more patient-oriented and less disease-oriented consideration of the intervention, including an open ethical assessment in individual cases.

In the USA there is currently discussion of the proposal that clinical treatment trials for psychiatric disorders should only be funded by the National Institute of Mental Health (NIMH) if their aim is to investigate and understand the basic mechanisms of action in the brain. This is the only way in which to effectively discover and minimise undesirable side-effects and harmful effects of new treatments and explain the facts to patients in such a way that they can make an informed evaluation of the opportunities and risks of these new treatments.

DBS developed from the clinical observation that stimulating certain areas of the brain had a positive effect on symptoms of some diseases such as tremor in Parkinson's disease. This effect was largely unexpected. Thus, DBS therapy developed as the result of a chance finding and not through a research programme designed to find a treatment for a particular condition. This is also true of other important innovations in medicine, such as the discovery of X-rays or the discovery of *Helicobacter pylori* as the cause of stomach ulcers, both of which won the Nobel Prize for medicine. Unexpected discoveries require flexible research funding that responds swiftly to new discoveries and supports the development process from clinical/scientific observation to established therapy.

The use of DBS for new indications, primarily psychiatric disorders, demands close links not only with basic research, but also with medical engineering and ethics. The planning of new clinical trials must be based on the current state of knowledge in both clinical practice and basic research. As well as recording clinical effects over defined periods of observation, it should also expand our understanding of the mechanisms of disease and of brain function. The recording and documentation of all cases in suitable trial and patient registers is an important element in this context. Because the systematic long-term documentation of the effects of DBS is of great interest not only scientifically but also from the point of view of the provision and quality assurance of clinical treatments, this aspect can only be addressed satisfactorily if researchers, institutions with responsibility for the quality assurance of medical treatments and healthcare institutions such as health insurers are involved in the establishment of such a register, and trials are planned from the outset with the aim of networking such registers both nationally and internationally and making them accessible for scientific analysis.

This requires that clinical institutions have the necessary research structures with which to use DBS and test and develop it for new indications. The routine handling of patients, from neuropsychiatric diagnosis to implantation of the DBS system and medical aftercare, is not sufficient on its own to further develop the method and expand it to new indications, particularly in the field of psychiatric disorders. Achieving this requires a close link between clinical research and patient-oriented basic research, especially in the area of new and experimental imaging techniques and clinical electrophysiology, and the incorporation of model oriented neurobiological research and medical engineering.

The article analyses the current state of the art in relation to DBS and discusses challenges associated with the further development of this method of therapy in the fields of neurology and psychiatry. It is aimed at patients, physicians, researchers, research funding institutions, policymakers and healthcare bodies.

The individual chapters cover the following topics:

- **Chapter 1** The relevant research basis, the current state of knowledge relating to the mechanisms of action of DBS and current concepts of the effect of DBS on the function and plasticity of neural circuits
- **Chapter 2** The current state of knowledge relating to the use of DBS for neurological conditions such as Parkinson's disease and epilepsy, psychiatric disorders such as de-

pression, obsessive-compulsive disorder and schizophrenia, and new indications for the treatment of dementia

- **Chapter 3** The risks of DBS which are directly associated with the implantation and use of currently common stimulation systems and the potential risks to cognition and behaviour in connection with new psychiatric indications
- **Chapter 4** The ethical and legal considerations associated with the use of DBS
- **Chapter 5** The framework within which DBS should continue to be developed, including recommendations on the planning of clinical trials that both document effectiveness and permit important conclusions to be drawn about long-term effects for the purposes of quality control and documenting effects on quality of life that extend beyond direct disease parameters
- **Chapter 6** Requirements in terms of research structures and research funding for the further development of DBS

1 Wissenschaftlicher Hintergrund und klinische Anwendung

1.1 Einführung

Die Neurowissenschaften haben in den letzten Jahrzehnten das Wissen um die Entstehung von kognitiven Prozessen und Verhalten wesentlich erweitert. Dabei wurde klar, dass in unserem Gehirn bei Denk- und Verhaltensleistungen verteilte Netzwerke beteiligt sind, die durch zentrale Knotenpunkte und Erregungszentren in verschiedenen Regionen koordiniert werden. In diesen Knotenpunkten können einzelne Funktionen beeinflusst werden, die für Erkrankungen oder Verhaltensstörungen eine große Rolle spielen. Eine solche Modifikation ist nur eingeschränkt mit konventionellen pharmakologischen Ansätzen möglich. Die gezielte lokale elektrische und magnetische Beeinflussung neuronaler Aktivität im Nervensystem eröffnet hier neue Möglichkeiten.

Der Begriff „Tiefe Hirnstimulation“ (THS) bezieht sich auf die Applikation elektrischer Impulse in Hirnstrukturen, die sich anatomisch nicht an der Hirnoberfläche, sondern in der Tiefe dieses Organs befinden. Elektrisch stimuliert werden im Regelfall die in der Tiefe lokalisierten funktionell wichtigen Schaltstellen neuronaler Netzwerke oder die Faserverbindungen innerhalb beziehungsweise zwischen solchen Netzwerken. Mit der Anwendung der THS ist immer ein operativer Eingriff zur Implantation eines Stimulationssystems verbunden. Im Gegensatz dazu interagieren andere zur elektrischen Stimulation von Hirngewebe geeignete Verfahren (z. B. transkranielle Magnetstimulation) primär mit elektrischen Leitungseigenschaften beziehungsweise -funktionen der Hirnoberfläche und können ohne Operation von außen angewendet werden.

Bisher waren die positiven Ergebnisse der THS – vor allem bei der Parkinson'schen Erkrankung (und bei chronischen Schmerzen) – eher auf klinische Beobachtungen begründet als auf solide Kenntnisse der beteiligten Vorgänge im Gehirn des Patienten. Es war bislang aus technischen Gründen schwierig, mit bildgebenden Verfahren wie der Magnetresonanztomografie (MRT) die funktionellen Änderungen der Gehirnaktivität während der THS zu untersuchen. Auch die technischen Möglichkeiten, bei THS während der Behandlung veränderte neuronale Aktivität in den stimulierten Regionen und in verbundenen Netzwerken abzuleiten, stehen erst seit Kurzem zur Verfügung. Doch gerade die Anwendung solcher bildgebender Verfahren und neuer Methoden zur elektrophysiologischen Ableitung bei THS-behandelten Patientinnen und Patienten könnte einen wichtigen Beitrag dazu leisten, das Verständnis der neuroelektrischen und metabolischen Dynamik von neuronalen Netzen zu erweitern und die Auswirkungen sol-

cher Netzwerkaktivitäten auf komplexe Hirnleistungen, die an unserem Denken und Verhalten beteiligt sind, zu untersuchen. Auch die strukturellen wie die funktionellen Grundlagen veränderter neuronaler Netzwerkaktivität im Zentralnervensystem bei psychiatrischen Erkrankungen sind so einer Untersuchung besser zugänglich, und die zu erwartenden Ergebnisse gehen über eine Erklärung der funktionellen Grundlagen der THS-Wirkung weit hinaus.

Diese neuen Erkenntnisse über Funktion und krankheitsbedingte Störungen neuronaler Netzwerke gehen einher mit technologischen Neuentwicklungen auf dem Gebiet der Neurodiagnostik (z. B. neue Diffusions-Tensor-Imaging-DTI-Verfahren). Durch die Verknüpfung solcher Forschungsfelder entstehen neue und oft unvermutete pathophysiologische Konzepte zu den Ursachen neuropsychiatrischer Erkrankungen. Scheinbar fest gefügte Wissenssysteme müssen neu geordnet oder verworfen werden. Während man etwa bei der neurobiologischen Erklärung der unipolaren Depression in der Ära der Entwicklung von Psychopharmaka veränderte Funktionen der noradrenergen und serotonergen Nervenzellen im Stamm- und Zwischenhirn in den Mittelpunkt stellte, stehen heute auf Grundlage der Resultate von fMRI-Untersuchungen und der experimentellen THS Funktionsstörungen des Belohnungssystems unter Einbeziehung des subcallosalen Zingulums im Vordergrund. Mit der Entwicklung dynamischer DTI-Techniken zur Untersuchung von Wachstum, Verlauf und Verbindungen der Fasern im menschlichen Gehirn kann im Verbund mit Erkenntnissen aus der THS nicht nur ein Beitrag zur Entwicklung neuer Therapien für neuropsychiatrische Erkrankungen geleistet, sondern auch unser Wissen über die Funktion des menschlichen Gehirns erheblich erweitert werden. Die zunehmende Verknüpfung von Forschungsanstrengungen in den Gebieten Neuropsychologie, Psychiatrie, Neurobiologie, Neurogenetik, Neuropharmakologie, Neuroimaging und Neurochirurgie ist eine weitere Voraussetzung für die Entwicklung kohärenter und therapierelevanter Theorien menschlicher Verhaltensstörungen auch bei komplexen Erkrankungen, für die es bisher keine therapeutischen Optionen gab.

Eingriffe ins Gehirn gelten als besonders heikel, weil das menschliche Gehirn als biologische Grundlage zentraler Aspekte unseres Selbstverständnisses wie Bewusstsein, Selbstbewusstsein und Moralfähigkeit angesehen wird. Zudem nähren die Erfahrungen mit der Psychochirurgie im 20. Jahrhundert (Valenstein and Myslobodsky, 1980) erhebliche Befürchtungen. Ethische und rechtliche Fragen müssen beantwortet werden, deren Analyse und Beantwortung von großer Bedeutung sind, um Rahmenbedingungen zu schaffen, die Probanden und Patienten schützen und das volle therapeutische Potenzial der THS umsetzen lassen. Wichtig sind in diesem Zusammenhang vor allem die spezifischen Fragen in den Kontexten der informierten, aufgeklärten Einwilligung, der nicht intendierten Effekte sowie der Indikationsstellung und ih-

rer Ausweitung. Auch für eine aufgeklärte, informierte Einwilligung ist wichtig, dass die Wissenschaft Antworten zu bisher unbeantworteten Fragen gibt, gerade bei neuen Indikationen, bei denen Art, Umfang und Tragweite die Wirkweise der THS und Langzeiteffekte noch nicht ausreichend bekannt sind. Dazu gehören Informationen über mögliche Symptombesserungen und die zugrunde liegenden Wirkweisen der THS ebenso wie über die Risiken der Therapie. Erst auf dieser Grundlage ist es den Patientinnen und Patienten möglich, eine Entscheidung darüber zu treffen, ob sie diese Behandlung für sich wünschen oder nicht.

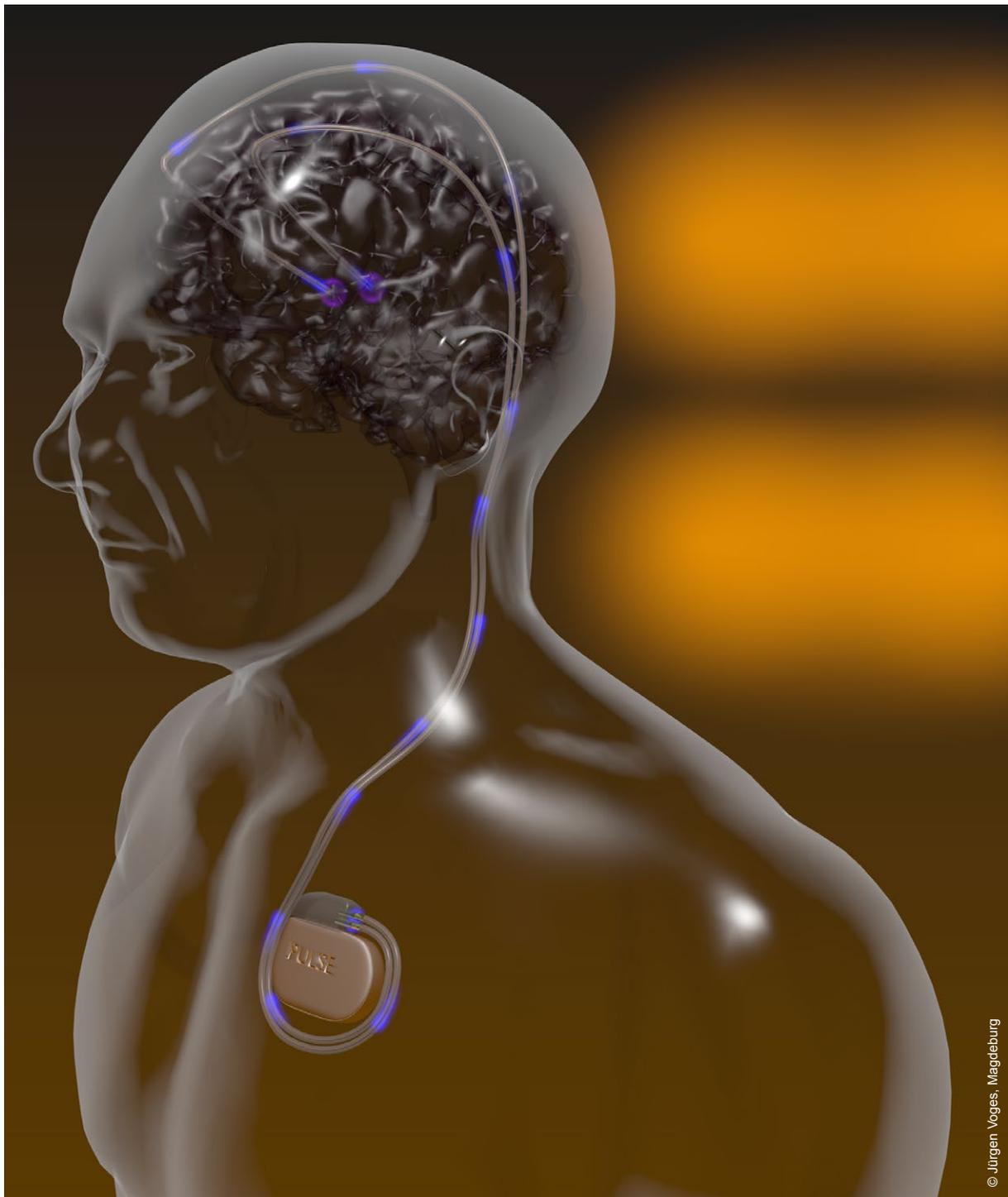
Die Deutsche Forschungsgemeinschaft hat seit mehreren Jahrzehnten die Entwicklung der THS an deutschen Universitätsklinika und verbundenen universitären und außeruniversitären Forschungseinrichtungen begleitet und unterstützt. Ein wichtiges Anliegen war es dabei, interdisziplinäre Forschungsansätze einzufordern und zu stärken und so eine Grundlage dafür zu schaffen, dass nicht nur die klinische Entwicklung, sondern auch die Aufklärung von Wirkmechanismen, die Erhebung der Auswirkungen der THS auf psychosozialer Ebene und eine ethische Analyse in synergistische Forschungskonzepte einbezogen werden. Für solche synergistischen Forschungsansätze sind strukturierte, inter- und multidisziplinäre Förderprogramme wie Sonderforschungsbereiche und Klinische Forschergruppen eine ideale Voraussetzung.

Ziel dieser Publikation ist es, den Stand der aktuellen Forschung auf dem Gebiet der THS bei Erkrankungen des Nervensystems darzustellen, und die Herausforderungen herauszuarbeiten, denen sich dieses Forschungsfeld stellen muss. Dies ist nicht nur von Interesse für Patienten und behandelnde Ärzte, sondern auch von Bedeutung für wissenschaftspolitische Entscheidungsträger in der Forschungsförderung, der Politik und im Gesundheitswesen.

1.2 Ablauf der Tiefen Hirnstimulation (THS)

Mit der Anwendung der THS ist immer ein operativer Eingriff verbunden. Die stereotaktisch-neurochirurgische Implantation der Hirnelektroden wird abhängig von stimulierter Hirnregion und/oder behandelter Erkrankung wahlweise in örtlicher Betäubung oder in Vollnarkose durchgeführt (Voges et al., 2007; Voges et al., 2009; Voges and Krauss, 2010). Ein Wacheingriff ist immer dann zu empfehlen, wenn eine intraoperative Testung das Behandlungsergebnis vorhersagt. Die Implantation der Verbindungskabel und des internalisierten Pulsgebers (IPG) erfolgt im Regelfall in Allgemeinnarkose.

Am Operationstag sind zur Vorbereitung des Eingriffs die folgenden Schritte erforderlich: (i) Fixierung eines mechanischen Referenzierungssystems (stereotaktischer Rahmen) am Kopf des Patienten, (ii) Durchführung einer diagnostischen Schichtbilduntersuchung des Gehirns (MRT, optional zusätzlich auch eine Computertomografie (CT)) mit angelegtem Referenzierungssystem, (iii) computerassistierte, dreidimensionale Eingriffsplanung auf der Basis hochauflösender MRT-Bilder zur Festlegung eines Zielpunktes für die Platzierung der Stimulationselektrode und zur Kontrolle des Weges, den die Elektrode durch das Hirngewebe nimmt. Während der Operation wird das Planungsergebnis mithilfe eines mechanischen Zielgeräts, das auf den stereotaktischen Rahmen aufgesetzt wird, millimetergenau in das Gehirn des Patienten übertragen. Bei Wacheingriffen werden im Bereich der Zielregion sowohl elektrophysiologische Messungen als auch elektrische Teststimulationen durchgeführt, die zusammen mit der intraoperativen klinisch-neurologischen Untersuchung die Definition eines funktionell optimalen Stimulationsorts erlauben. Bei klinisch gut definierten und etablierten Zielpunkten kann nach Implantation der Stimulationselektrode noch am gleichen Tag der Impulsgeber (IPG) implantiert werden (siehe Abbildung 1).



© Jürgen Voges, Magdeburg

Abbildung 1: Grundkomponenten eines THS-Systems: Hirnelektroden, internalisierter Impulsgeber (IPG) sowie Verlängerungen zur Verbindung der Hirnelektroden mit dem IPG. An der Spitze der Hirnelektroden sind mehrere Kontakte seriell angeordnet. Die Stromabgabe aus den Einzelkontakten erfolgt derzeit meist zirkulär (360°). Innerhalb des IPG sind ein elektronisches Steuerteil sowie eine Stromquelle integriert. Über das Steuerteil können nach Implantation mithilfe eines speziellen Programmiergeräts durch die Haut Stimulationsparameter verändert und damit den Symptomen und Nebenwirkungen angepasst werden.

In klinisch unklaren Fällen oder zur Bearbeitung wissenschaftlicher Fragestellungen können die Hirnelektroden zunächst für mehrere Tage nach außen geleitet werden. Neue technische Entwicklungen erlauben erste Ableitungen von lokalen Feldpotenzialen (LFP) aus der Zielregion unabhängig von der Operation.

Nach Implantation eines THS-Systems waren bisher bestimmte diagnostische, kernspintomographische (MRT) Untersuchungen oder auch Forschungsanwendungen der MRT deutlich eingeschränkt oder nicht mehr möglich. Mit der Einführung neuer Stimulationssysteme, die mit MRT-Untersuchungen kompatibel sind, wird diese Einschränkung in Zukunft für viele Patientinnen und Patienten zunehmend wegfallen. Bei den bisher verfügbaren THS-Systemen besteht die Gefahr einer Interaktion zwischen dem starken elektromagnetischen Feld des MRT-Scanners und den implantierten Metallteilen. Dadurch können zum Beispiel durch Erwärmung der Hirnelektroden schwere Komplikationen auftreten (Übersicht in Zrinzo et al., 2011). Schwächere elektromagnetische Felder (z. B. Mobiltelefon, Radioempfänger) hingegen sind diesbezüglich unproblematisch (Kainz et al., 2003).

1.3 Historische Entwicklung der THS

Die Funktion der tiefen Hirnregionen war bis zu Beginn des 20. Jahrhunderts noch weitgehend unbekannt. Bis zur ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts galten zum Beispiel die Basalganglien (siehe Abbildung 2), eine zentrale Struktur dieser Hirnregion, als Sitz des Bewusstseins (Dandy, 1966) und wurden zur chirurgischen Tabuzone deklariert. Die chirurgischen Behandlungsansätze spiegelten jeweils den physiologischen Kenntnisstand der Zeit wider. So wurde beispielsweise der Parkinsontremor zunächst durch kortikale Resektionen behandelt, weil man dort den Ursprung der Störung vermutete. Im Jahre 1939 resezierte der Neurochirurg R. Meyers erstmalig bei einem Parkinsonpatienten einen kleinen Teil der Basalganglien. Das postoperative Ergebnis widerlegte die vorherrschende Lehrmeinung, denn das Bewusstsein des Patienten war unbeeinträchtigt und die motorischen Parkinsonsymptome hatten sich verbessert (Übersicht in Gildenberg, 2006).

Etwa zeitgleich gab es auch Bemühungen, psychiatrische Erkrankungen sowie schwere chronische Schmerzen durch einen funktionell-neurochirurgischen Eingriff innerhalb des Stirnhirns (Frontallappen des Großhirns) zu bessern. Zusammen mit dem Chirurgen Almeida Lima entwickelte der portugiesische Neurologe Egas Moniz eine Operationstechnik, um mithilfe eines geeigneten Instruments (Leukotom) die langen Fortsätze von Nervenzellen im Bereich

des Stirnhirns zu durchtrennen (frontale Leukotomie oder Lobotomie). Diese im Wesentlichen „blind“ durchgeführte Operation wurde erstmalig im Jahr 1935 eingesetzt (Hariz et al., 2010). Moniz erhielt für seine Forschung 1949 den Nobelpreis für Medizin. Aus heutiger Sicht erscheint dieses invasive Verfahren bei Patientinnen und Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen ethisch nicht vertretbar, weil die resultierenden Persönlichkeitsveränderungen massiv waren und in keinem Verhältnis zu einem erwarteten therapeutischen Effekt standen (Huys et al., 2012).

Der Neurologe Ernest A. Spiegel und der mit ihm kooperierende Neurochirurg Henry T. Wycis stellten 1947 der Fachwelt den ersten Apparat für stereotaktisch-neurochirurgische Operationen an Patientinnen und Patienten vor. Mit dieser Technik war es möglich, eine Zerstörung von Nervengewebe gezielt, kontrolliert und nur auf das Hirnareal beschränkt durchzuführen, das ursächlich in Zusammenhang mit der Erkrankung des Patienten gebracht wurde (Spiegel et al., 1947).

Die Stereotaxie wurde 1947 erstmals zur Behandlung psychiatrischer Krankheitsbilder eingesetzt (Spiegel et al., 1947). Ein Jahr später wurde die erste stereotaktische Gewebedestruktion bei einem Patienten mit motorischen Störungen durchgeführt (Wycis et al., 1966). Dieses neue neurochirurgische Verfahren zeichnete sich durch zwei Dinge besonders aus: (i) die von Beginn an geringere Sterblichkeit und chronische Morbidität sowie (ii) den Einsatz der elektrischen Stimulation und Ableitung zur Untersuchung der Zielregion. Aufgrund dieser Vorteile weiteten sich die Indikationen auch angesichts fehlender medikamentöser Therapiealternativen rasch aus und erreichten in den 1970er-Jahren ihren Höhepunkt.

Verbesserte medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten, wie die Einführung von Levodopa bei der Parkinsonkrankheit oder der Psychopharmaka bei Psychosen und Depression (Holtzheimer and Mayberg, 2011), führten in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts dazu, dass die Zahl läsioneller stereotaktischer Operationen dramatisch abnahm. In den 1990er-Jahren erlebte die Stereotaxie bei der Parkinsonkrankheit eine Renaissance, da zu dieser Zeit zunehmend die Grenzen einer medikamentösen Behandlung sichtbar wurden (Hariz et al., 2010).

Einzelfallberichte zur Neurostimulationstherapie bei Patientinnen und Patienten mit neuropsychiatrischen Erkrankungen, Bewegungsstörungen, schweren Schmerzzuständen oder Epilepsie wurden bereits in den 1960er- und 1970er-Jahren des letzten Jahrhunderts veröffentlicht,

haben aber nie eine breitere klinische Bedeutung erlangt. Der französische Neurochirurg A. Benabid und sein neurologischer Kollege P. Pollack nutzten die in den 1980er-Jahren weiterentwickelte Gerätetechnologie konsequent für eine kontinuierliche THS-Therapie als Ersatz für die läsionelle Stereotaxie. Die Publikation ihrer Ergebnisse zur THS bei Parkinsonpatienten im Jahre 1987 wird als Beginn der „modernen“ Stimulationsära gesehen (Benabid et al., 1987).

1.4 Anatomische Grundlagen und neuronale Netzwerke bei Morbus Parkinson

Da die Anwendung der THS bei Morbus Parkinson bisher am besten untersucht ist und sich viele neue Anwendungen der THS an diesen Ergebnissen orientieren, stehen die anatomischen Grundlagen der THS bei dieser Erkrankung hier im Mittelpunkt. Im Folgenden sollen deshalb einige für die THS bei Morbus Parkinson wichtige Gehirngebiete und deren Einbindung in neuronale Regelkreise funktionell und anatomisch beschrieben werden.

Hier sind zuerst die Basalganglien zu nennen (siehe Abbildung 2). Sie liegen unterhalb der Großhirnrinde und spielen eine wichtige Rolle sowohl bei der Bewegungsplanung als auch bei der Gewohnheitsbildung (prozedurales Lernen). Begrifflich ist die Einteilung der Basalganglien kompliziert, da man eine anatomische und eine erweiterte funktionelle Einteilung in der Literatur häufig nebeneinander findet. Anatomisch gehören zu den Basalganglien der Nucleus caudatus (geschweiffter Kern) und der Nucleus lentiformis (linsenförmiger Kern). Des Weiteren wird der Nucleus lentiformis unterteilt in das Putamen (Schalenkörper) und das Pallidum (auch Globus pallidus, bleiche Kugel, genannt). Während der Embryonalentwicklung liegen der Nucleus caudatus und das Putamen eng zusammen. Sie werden im Zuge der weiteren Entwicklung durch lange axonale Projektionsbahnen getrennt (Capsula interna). Die beiden Gehirnerkerne bleiben auch beim erwachsenen Menschen noch sichtbar durch dünne Streifen aus grauer Substanz verbunden und werden entsprechend als Striatum (das Gestreifte) benannt. Die Verbindung zwischen Nucleus caudatus und Putamen bleibt darüber hinaus ventral noch erhalten und wird als Nucleus accumbens bezeichnet. Der Nucleus accumbens wird vor allem mit dem Belohnungssystem des Gehirns in Verbindung gebracht und steht in einem engen Zusammenhang mit Suchterkrankungen beim Menschen.

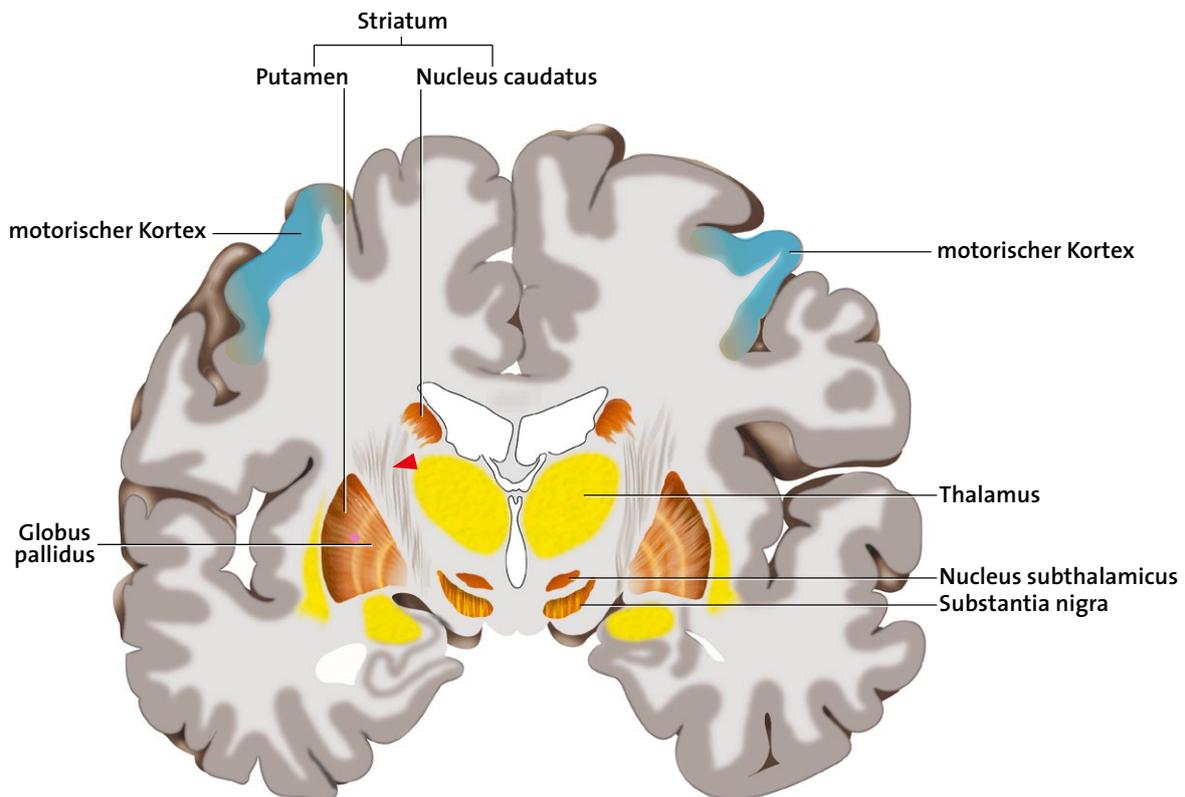
Funktionell rechnet man zu den Basalganglien noch die Substantia nigra (schwarze Substanz, SN), ein im Mittelhirn gelegenes Gehirnareal, und den Nucleus subthalamicus (STN).

Die erste Eingangsstation der Basalganglien ist das Striatum (siehe Abbildung 2). Es erhält seinen Input von der Großhirnrinde (Cortex), dem Nucleus subthalamicus und der Substantia nigra, deren Zellen bei der Parkinsonkrankheit zugrunde gehen und die vor allem den Neurotransmitter Dopamin freisetzen. Entsprechend haben die betroffenen Patientinnen und Patienten oft Probleme mit automatisierten Handlungsabläufen. Darüber hinaus bekommt das Striatum noch synaptischen Input aus dem Raphe-Kern und der Formatio reticularis des Hirnstammes. Das Pallidum internum ist dagegen die Ausgangsstation der Basalganglien und wirkt über GABAerge (inhibitorische) Synapsen auf den Thalamus und hemmt ihn (und somit auch den Cortex, der vom Thalamus innerviert wird).

Das Striatum bekommt also einen massiven neuronalen Input aus der Substantia nigra (SN) und hemmt seinerseits das Pallidum. Steigt nun die neuronale Aktivität des Striatums (etwa durch den Untergang von Dopamin produzierender Zellen der Substantia nigra), wird die Aktivität im Pallidum gehemmt. Dieser wiederum hemmt den Nucleus subthalamicus – was in der Konsequenz bedeutet, dass die neuronale Aktivität im Nucleus subthalamicus zunimmt, da die Hemmung durch das Pallidum schwächer ausfällt. Ein aktiver subthalamischer Kern regt jedoch durch eine Rückkopplungsschleife das Pallidum – und damit dessen hemmende Wirkung – wieder an. Das neuronale System zwischen den verschiedenen Gehirngebieten ist also eine klassische Rückkopplungsschleife, die in Schwingung gerät, wenn die Hemmung des Globus pallidus durch die SN ausfällt. Damit ist eine normale Bewegungskoordination, eine der wesentlichen Aufgaben der Basalganglien, nicht mehr gewährleistet. Mittels THS kann diese negative Spirale durchbrochen werden (siehe Kapitel 2.5.1): Elektroden unterdrücken durch elektrische Impulse eine krankhafte Aktivität im Nucleus subthalamicus und, in der Folge, eine Überaktivierung des Globus pallidus. Die neuronalen Oszillationen werden gestoppt, und die Basalganglien können deutlich verbessert wieder Kontrolle über die Muskelbewegungen ausüben.

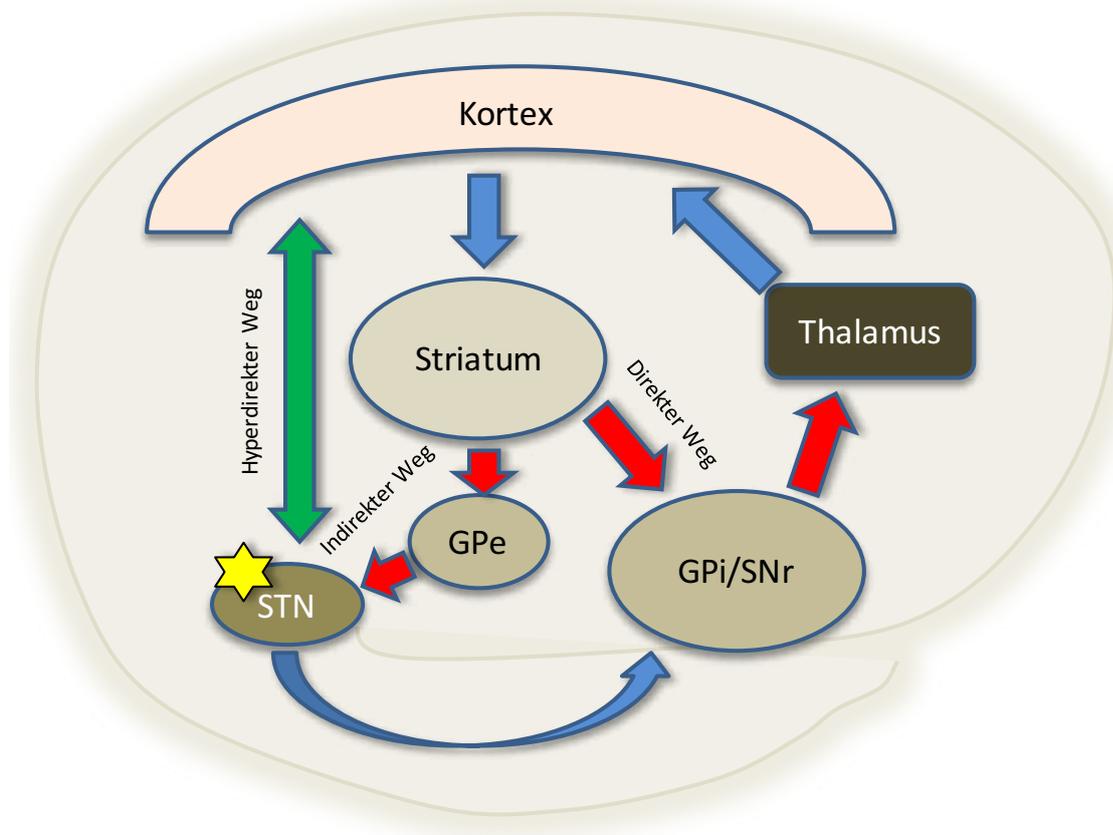
Aktuelle Konzepte zur Rolle und Verschaltung der Basalganglien gehen über diese klassische Sichtweise hinaus, die lange zur Erklärung der Effekte stereotaktischer Eingriffe herangezogen wurden. Sie sehen die Basalganglien als Bestandteil von Netzwerken an, die global in Prozesse der Handlungskontrolle eingebunden sind, nicht nur in die Steuerung der Motorik (siehe Abbildung 3). Hierzu trägt die Organisation in parallele Basalganglien-Thalamus-Kortexschleifen bei, die motorische, limbische, assoziativ-kognitive und okulomotorische Funktionen haben. Des Weiteren wird der Nucleus subthalamicus durch seine monosynaptische Verbindung mit den unterschiedlichen Anteilen der Hirnrinde (hyperdirekter Pfad) neben dem Striatum als zweite Eingangsstation der Basalganglien gesehen und nicht mehr allein als Relaiskern

im indirekten Basalganglienweg. Der hyperdirekte kortiko-subthalamische Pfad ist möglicherweise auch für die Erklärung von THS-Effekten bedeutsam, weil verschiedene experimentelle Arbeiten darauf hindeuten, dass die Nucleus-subthalamicus-Stimulation über eine antidrome Erregung des hyperdirekten Pfades pathologische Oszillationen im motorischen Cortex bei der Parkinsonkrankheit unterbindet (Gradinaru et al., 2009; Li et al., 2012).



© Gehirn&Geist / Thomas Braun, Heidelberg; aus Gunnar Grah und Anvind Kumar: Zittern in Zahlen, Gehirn&Geist 5 / 2013, S.71

Abbildung 2: Anatomie der Basalganglien mit Putamen. Zu den Basalganglien gehört der Streifenkörper (*Corpus striatum*), der sich wiederum aus dem Schweifkern (*Nucleus caudatus*) und dem Schalenkörper (*Putamen*) zusammensetzt. Unmittelbar neben dem Putamen schließt sich der in Hirnpräparaten blass erscheinende *Globus pallidus* an (von lateinisch: *pallidus* = blass). Ebenfalls zu den Basalganglien zählen der *Nucleus subthalamicus* (*STN*) und die schwarze Substanz, die *Substantia nigra* (*SN*).



© Lars Timmermann, Marburg; Beitrag der KFO 219 „Basalganglien-Kortex-Schleifen: Mechanismen pathologischer Interaktionen und ihrer therapeutischen Modulation“, Köln

Abbildung 3: Vereinfachtes Verschaltungsschema zur Einbettung der Basalganglien in neuronale Netze des Gehirns. Die synaptische Aktivierung (glutamaterge Signaltransduktion) einzelner Komponenten der Basalganglien ist durch blaue Pfeile, die Hemmung (GABAerge Signaltransduktion) durch rote Pfeile dargestellt. Neben dem direkten Weg zwischen Striatum und GPi/SNr gibt es den indirekten Weg zwischen Striatum und GPi/SNr mit einer Signalverarbeitung über den GPe und den STN. Der hyperdirekte Weg zwischen Kortex und STN ist bislang noch wenig charakterisiert (grüner Pfeil). Die Tiefe Hirnstimulation (gelbes Symbol) aktiviert die neuronalen Verbindungen, die vom STN ausgehen, und stimuliert so ein Netzwerk zwischen Cortex und Basalganglienstrukturen (GPe: Globus pallidus externus; Gpi: Globus pallidus internus, SNr: Substantia nigra pars reticulata; STN: Nucleus subthalamicus).

1.5 Zelluläre und molekulare Wirkmechanismen der THS

Als in den 1980er-Jahren erste Berichte über die Erfolge einer THS bei Patientinnen und Patienten mit Morbus Parkinson die Grundlage zur Verbreitung dieser Behandlungsmethode bei Bewegungsstörungen legten, war die Wirkweise der Methode noch unbekannt. Man ging damals davon aus, dass die hochfrequente THS (HF-THS) innerhalb der stimulierten Region zu einer Hemmung der neuronalen Aktivität führt. Diese Annahme basierte auf der Beobachtung, dass ein Eingriff, bei dem Neuronengruppen zerstört und funktionell ausgeschaltet werden (ein sogenannter ablativer stereotaktischer Eingriff), positive Effekte auf den Krankheitsverlauf haben kann (Limousin et al., 1995). Diese Analogie fügte sich sehr gut in damals gängige Modelle zur Pathophysiologie der parkinsonschen Erkrankung ein (Albin et al., 1989; DeLong, 1990). Aktuelle Modelle der Wirkmechanismen bei THS sind deutlich komplexer und vielschichtiger und sind am besten im Kontext des Morbus Parkinson untersucht worden. Entsprechend orientieren sich die im Folgenden beschriebenen Wirkmechanismen vor allem an der parkinsonschen Erkrankung.

1.5.1 Inhibition oder Aktivierung von Nervenzellen und neuronalen Schaltkreisen

Das Konzept einer durch die hochfrequente THS (HF-THS) induzierten lokalen Inhibition wurde durch elektrophysiologische Untersuchungen unterstützt, bei denen innerhalb der Basalganglien die Aktivität von Nervenzellen in unmittelbarer Nähe zur Stimulationselektrode (Abstand von etwa 250 Mikrometer oder mehr) aufgezeichnet wurde. Im Tiermodell fand man eine ausgeprägte, über Sekunden anhaltende Unterdrückung (Suppression) der neuronalen Entladungen im subthalamischen Kern (STN) und im Hauptprojektionsareal, der SNr, sodass man initial von einem Depolarisationsblock als möglichem Mechanismus der THS ausging (Benazzouz et al., 2000; Benazzouz et al., 1995). Ebenso konnte bei Parkinsonpatienten während einer intraoperativen Mikroelektrodenstimulation eine kurzfristige Inhibition der neuronalen Entladung im STN gezeigt werden (Dostrovsky et al., 2000; Filali et al., 2004). Allerdings war diese Inhibition eher auf eine Aktivierung GABAerger Axonterminalen durch die HF-THS und einer daraus resultierenden synaptischen Hemmung im Zielgebiet zurückzuführen. Weiterführende Untersuchungen mit Mikroelektrodenableitungen aus Arealen, die dem Stimulationsort nachgeschaltet sind (z. B. Stimulation im Globus pallidus internus (GPi) und Ableitung im motorischen (VL) Thalamus), wiesen dann auf eine gegenteilige Wirkung hin, also eine Aktivierung von neuronalen Projektionen, die aus der stimulierten Zielregion abgehen (Anderson et al., 2003; Hashimoto et al., 2003). Somit besteht neben dem lokal inhibitorischen Effekt der Stimulation auf das Zellsoma auch ein Effekt auf die weiter reichende Netzwerkaktivität, die am ehesten über eine axonale Aktivierung elektrodennaher Projektionsneurone und affe-

renter Inputs vermittelt wird (McIntyre et al., 2004). Die für diese unterschiedlichen Wirkungen zugrunde liegenden Mechanismen sind noch nicht aufgeklärt. Es ist also auch zukünftig von größter Wichtigkeit, dass die neuronalen Konsequenzen hinsichtlich der Aktivierung oder Inhibierung neuronaler Aktivität unter Umständen in Abhängigkeit von der Entfernung zu den Reizelektroden untersucht werden. So ist es denkbar, dass die hohen elektrischen Felder in der direkten Umgebung der THS-Elektroden vollständig blockiert werden, während in mittleren und größeren Abständen eine dendritische und axonale Aktivierung möglich ist. Insgesamt zeigen die bisherigen Beobachtungen, dass man die Netzwerkeffekte der THS unterschätzt und die lokalen Effekte überschätzt hat.

Bildgebende Verfahren, mit denen solche Netzwerkaktivität untersucht werden kann, waren in der Vergangenheit aus technischen Gründen nicht oder nur eingeschränkt möglich. Das ändert sich derzeit, sodass zukünftige Studien genauer analysieren können, in welchem Verhältnis lokale und globale neuronale Effekte zueinander stehen. Auch die Verfügbarkeit neuer Stimulationssysteme für eine „Closed-Loop“-Stimulation kann in diesem aktuellen Forschungsgebiet einen wichtigen Beitrag leisten. Im Gegensatz zu „Open-Loop“-Systemen, bei denen Stimationsparameter bei der Programmierung des Systems durch den Arzt fix vorgegeben sind, kann bei neueren „Closed-Loop“-Systemen die Stimulation bei veränderter Netzwerkaktivität, die zum Beispiel simultan über Elektroden gemessen wird, angepasst werden. Erst aus diesen neuen Erkenntnissen, die aus bildgebenden Verfahren und neuen Stimulationssystemen gewonnen werden, können die Wirkmechanismen der THS auf veränderte Netzwerkaktivität schlüssig abgeleitet werden.

1.5.2 Veränderung der neuronalen Aktivität in Netzwerken

Neuere Untersuchungen zeigen, dass bei Patientinnen und Patienten mit Bewegungsstörungen abnorme Entladungsmuster und verstärkte synchrone Aktivität von Nervenzellen auftreten (Hammond et al., 2007). So zeigen Einzelzellableitungen bei Gesunden, zum Beispiel an Neuronen des Globus Pallidus internus (GPI), ein weitgehend reguläres Entladungsmuster (Wichmann et al., 1999), während bei Morbus Parkinson und Dystonie unregelmäßige Entladungen mit intermittierenden Pausen und Bursts auftreten (Tang et al., 2007). Betrachtet man das Entladungsmuster während HF-THS, zeigt sich neben der Zunahme der Entladungsfrequenz in nachgeschalteten Strukturen vor allem eine homöostatische Anpassung der zuvor burstartigen und irregulären Entladungen mit nun stimulussynchronen regulären tonischen Entladungen (Hashimoto et al., 2003; Bar-Gad et al., 2004). Dies deutet darauf hin, dass nicht die erregende oder hemmende Wirkung der THS auf die elektrischen Entladungsmuster allein

ausschlaggebend ist, sondern dass die Rhythmen der neuronalen Aktivität durch die THS positiv verändert werden. Die Erforschung der Grundlagen dieser regulatorischen Veränderungen ist Thema aktueller Forschung und bedarf noch der weiteren Analyse.

1.5.3 Unterdrückung pathologischer Oszillationen

Aus den oben genannten Beobachtungen ergibt sich die Hypothese, dass oszillatorische Phänomene und Synchronisierung die Interaktion von Neuronen innerhalb einer bestimmten Kernregion funktionell modulieren. Ebenso ist zu erwarten, dass es zwischen benachbarten Kernen der Basalganglien oder auch zwischen Basalganglien und dem thalamokortikalen System solche übergeordneten Interaktionen gibt, die nicht auf die Erregbarkeit einzelner Nervenzellen zurückzuführen sind, sondern aus komplexer Netzwerkaktivität resultieren. Bei Morbus Parkinson wurde unter Dopaminverlust die Tendenz von Basalganglienneuronen zu verstärkter oszillatorischer Aktivität beschrieben, die in Einzelzelleitungen als pathologische Synchronisation benachbarter Zellen erscheint (Hutchinson et al., 1997). Bei Ableitungen von lokalen Feldpotenzialen (Populationsaktivität) aus dem GPi oder dem Nucleus subthalamicus (STN) findet man solche Veränderungen als Peak im Beta-Frequenzbereich (13-30 Hz), die das Powerspektrum dominieren, das einer Gesamtleistung eines Signals entspricht (Levy et al., 2002). Pathologische Oszillationen im GPi oder STN von Parkinsonpatienten werden durch willkürliche Bewegung (Levy et al., 2002) sowie durch Gabe dopaminerger Substanzen reduziert (Silberstein et al., 2003). Hierbei korreliert die relative Verbesserung der motorischen Symptome (Rigor und Bradykinese) mit dem Ausmaß der Suppression der Beta-Aktivität (Kuhn et al., 2006; Kuhn et al., 2009a). Analog dazu könnten die pathologischen synchronen Oszillationen durch HF-THS spezifisch im Beta-Frequenzband unterdrückt werden (Kuhn et al., 2008). Dieser Effekt ist nicht auf die Zielstruktur der THS beschränkt, sondern wahrscheinlich in der gesamten motorischen Kortex-Basalganglien-Schleife wirksam. Wie bei medikamentöser Behandlung verbesserten sich bei diesen Patientinnen und Patienten nach THS zeitgleich zur Reduktion der Beta-Aktivität die motorischen Störungen (Kuhn et al., 2008). Im Gegensatz zu Parkinsonpatienten sind bei Dystoniepatienten Symptome der Erkrankung offensichtlich mit einer gesteigerten Aktivität von GPi-LFPs (lokalen Feldpotenzialen) im niedrigen Frequenzbereich (~4–10 Hz) verknüpft (Silberstein et al., 2003). Diese niederfrequente Aktivität ist insbesondere mit dem Auftreten der phasischen abnormen Muskelkontraktionen bei Dystonie assoziiert und könnte analog zur Beta-Aktivität bei Morbus Parkinson durch die THS unterdrückt werden.

1.5.4 Veränderungen der Neurotransmission an GABAergen und dopaminergen Synapsen

Die verstärkte Aktivierung von Neuronen in Projektionsarealen des STN wird auch durch neurochemische Studien nahegelegt. Diese Studien beobachten eine Zunahme der extrazellulären Glutamatkonzentration im Globus pallidus internus (Gpi) und der Substantia nigra (SN) bei der gesunden Ratte unter Hochfrequenzstimulation des Nucleus subthalamicus (Windels et al., 2000). Dies ist ein indirekter Beleg für eine Exzitation der glutamatergen efferenten Neuronen des STN. In die gleiche Richtung deuten Befunde eines Anstiegs der cGMP-Konzentration im Gpi (Stefani et al., 2005) und in der SN (Galati et al., 2006) (siehe Abbildung 2) bei Patientinnen und Patienten mit Morbus Parkinson. Allerdings konnte die im Tierexperiment gezeigte Zunahme der striatalen Dopaminausschüttung unter HFS (Brueet et al., 2001; Meissner et al., 2005; Lacombe et al., 2007) bei Parkinsonpatienten nicht bestätigt werden (Hilker et al., 2003), sodass die klinische Relevanz des Effekts bisher nicht abschließend beurteilt werden kann. Dias unterstreicht auch eine aktuelle Studie, die am Schnittpräparat mit direkter Ableitung von STN-Axonon einen inkompletten Leitungsblock zeigt und somit die oben genannte (ortho- und antidrome) Aktivierung elektrodennaher Neuronen mit konsekutiver Aktivierung nachgeschalteter Areale zumindest teilweise infrage stellt. Daraus abgeleitet wurde postuliert, dass eine überwiegende Entkopplung des Stimulationsgebiets aus der pathologischen Netzwerkaktivität vorliegt (Zheng et al., 2011).

Fazit:

Auch wenn der Wirkmechanismus der THS noch nicht abschließend und im Detail erklärt werden konnte, zeigen die bisherigen Untersuchungsergebnisse zumindest, dass pathologische Veränderungen in neuronalen Netzen bei Morbus Parkinson und anderen Erkrankungen durch THS komplex beeinflusst werden. Die durch THS hervorgerufenen Effekte können nicht mit einer einfachen Bilanzrechnung von Übertragungsraten (Überaktivität versus Hemmung) in Schlüsselstrukturen der Basalganglien erklärt werden, sondern durch Beeinflussung neuronaler Netze.

Neue Technologien, wie die Optogenetik, werden es bei Versuchstieren zukünftig erlauben, Veränderungen der Netzwerkaktivität nach Stimulation definierter neuronaler Elemente gezielt zu untersuchen. Dies ist eine wichtige Voraussetzung für die zukünftige Entwicklung von Neurostimulationssystemen, die selektiver in die Hirnaktivität eingreifen können. Auch im klinischen Bereich bahnen sich auf dem Gebiet der Elektroden- und Schrittmachertechnologie Neuerungen an, die eine bessere Ableitung von Netzwerkaktivitäten am Patienten erlauben, sowohl bei gleichzeitigem Einsatz bildgebender Verfahren als auch bei Langzeitableitungen nach Implantation. Konkret bedeutet das für

Bewegungsstörungen wie die Parkinsonkrankheit, dass pathognomonische Veränderungen wie gesteigerte Synchronisation beziehungsweise Oszillationen und irreguläre neuronale Aktivität noch besser untersucht und zukünftig sogar für die Steuerung der Neurostimulation im Sinne einer „Closed-Loop“-Stimulation eingesetzt werden können.

1.6 Wirkung der THS auf die Funktion und Plastizität neuronaler Schaltkreise, auf die adulte Neurogenese und das Überleben von Neuronen

Während man über die unmittelbaren Effekte der THS auf neuronale Schaltkreise inzwischen einige Erkenntnisse gewonnen hat, weiß man über die langfristigen Auswirkungen auf die Struktur und Funktion von Nervenzellen und neuronalen Verbindungen noch sehr wenig. Ob veränderte neuronale Aktivität synaptische Schaltkreise modifiziert und so protektiv in Krankheitsprozesse eingreifen kann, ist zurzeit Thema von Spekulationen. Eine Reihe von Autorinnen und Autoren beschäftigen sich mit der Frage, ob die THS in der Lage ist, bei der parkinsonschen Erkrankung glutamaterge Projektionen zur Substantia nigra und in andere Bereiche des Gehirns aufrechtzuerhalten, die im Verlauf des degenerativen Krankheitsprozesses verloren gehen. Die chronische Stimulation des Nucleus subthalamicus bei der Ratte, bei der toxisch mit 6-OHDA Morbus-Parkinson-ähnliche Symptome induziert werden, führt zu einer dreifachen Hochregulation der Konzentration des neurotrophen Faktors Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) im Striatum (Spieles-Engemann et al., 2010). Dieser Befund weist darauf hin, dass die THS nicht nur die Erregbarkeit von Nervenzellen und neuronalen Netzen beeinflusst, sondern auch regulatorische Prozesse wie die

1. Struktur von Nervenzellen und Synapsen,
2. Neuroprotektion und
3. Neuroneogenese.

Zur Untersuchung solcher Phänomene kommen der Grundlagenforschung neue Methoden zu Hilfe, die es erlauben, einzelne Nervenzellen beziehungsweise Nervenzellgruppen selektiv zu stimulieren und die Auswirkungen auf das gesamte Gehirn zu untersuchen. Mit solchen optogenetischen Stimulationsmethoden konnte im Tiermodell gezeigt werden, dass eine Stimulation der Großhirnrinde eine Aktivierung im Gehirngebiet unterhalb des Thalamus bewirkt und so wesentlich zur Wirkung der THS des STN bei Patienten mit Morbus Parkinson beiträgt (im Fachjargon handelt es sich um eine retrograde Stimulation der hyperdirekten kortiko-subthalamischen Bahnen, siehe Abbildung 3). Es ist derzeit offen, ob diese Aktivierung zu veränder-

ten trophischen Effekten auf Neuronen des Striatum durch kortiko-striatale Afferenzen führt. Tierexperimentelle Daten weisen auf einen solchen Mechanismus hin. Auch nach exogener Stimulation neuronaler Aktivität an der Hirnoberfläche durch Magnetstimulation wird die Freisetzung des neurotrophen Faktors BDNF (brain-derived neurotrophic factor) erhöht, und diese Freisetzung kann zu lang anhaltenden Veränderungen synaptischer Aktivität führen (Fritsch et al., 2010). Ausschaltung der BDNF-Produktion im Zentralnervensystem führt im Mausmodell zu einer chronischen Degeneration striataler Neuronen (Rauskolb et al., 2010). Da BDNF nicht im Striatum selbst produziert wird, sondern von Projektionsneuronen aus der Hirnrinde freigesetzt wird, liegt nahe, dass veränderte neuronale Aktivität im Kortex zu einer erhöhten Ausschüttung dieses neurotrophen Faktors führt und dass dieser Mechanismus so auch zu einer neuroprotektiven Wirkung der THS beitragen könnte.

Auch weitere Forschungsergebnisse weisen auf solche neuroprotektiven Effekte hin: Ein positiver Einfluss chronischer STN-THS auf das Überleben von Zellen in verschiedenen Hirnregionen, in denen zeitlebens Neuroneogenese stattfindet (unter anderem im Hippocampus und im Bulbus olfactorius), konnte erstmals im Parkinsonmodell der Ratte nachgewiesen werden (Khaindrava et al., 2011). Ebenso gibt es Hinweise, dass thalamische HFS in der naiven Ratte zu einem Anstieg der hippocampalen Neurogenese beitragen könnte (Toda et al., 2008), ohne dass jedoch Auswirkungen auf die behaviorale Performance nachgewiesen wurden.

Solche Ergebnisse weisen darauf hin, dass die THS nicht nur unmittelbar und reversibel neuronale Aktivität beeinflusst, sondern auch in chronische Plastizitätsprozesse eingreifen kann, die den Krankheitsverlauf insbesondere bei neurodegenerativen Prozessen beeinflussen. Die Freisetzung neurotropher Faktoren wie BDNF und die positive Beeinflussung synaptischer Plastizität in neuronalen Netzwerken sind hier von besonderer Bedeutung. Weitere Grundlagenforschung auf diesem Gebiet zur Aufklärung der zugrunde liegenden Mechanismen ist deshalb von größtem Interesse, zumal die THS als ein hypothetischer Weg für die Therapieentwicklung bei neurodegenerativen Erkrankungen erscheint. Dies eröffnet die Möglichkeit, dass elektrische Stimulation zum einen neurotrophe Wirkmechanismen und zum anderen über NMDA-Rezeptor-abhängige Prozesse neuronale Netzwerkaktivität moduliert sowie die Reifung und das Überleben neuronaler Vorläuferzellen erhöht. Eine Bestätigung solcher Ergebnisse würde zur Empfehlung führen, diese Behandlungsmethoden bereits in frühen Krankheitsstadien zum Beispiel bei Morbus Parkinson einzusetzen, um möglichst effizient neuroprotektiv eingreifen zu können. Klinische Hinweise dazu wurden mit der EarlyStim-Studie bereits erbracht (siehe Kapitel 2.5.1). Dies würde sogar nahelegen, die THS auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen mit in Betracht zu ziehen. Zu bedenken ist aber auch, dass durch eine

THS vermehrt Neuronen beziehungsweise neuronale Stammzellen in bestehende Netzwerke rekrutiert werden könnten, die Methode also chronisch die Funktion des Gehirns beeinflussen könnte, und dass diese Veränderungen dann teilweise irreversibel wären. Aus diesem Grund verdienen diese präliminären Ergebnisse eine hohe Aufmerksamkeit. Weiterführende Untersuchungen zu den Mechanismen, die zu einer Hochregulation von BDNF im Striatum nach Stimulation des STN führen, könnten einen wesentlichen Beitrag dazu leisten, mögliche chronische Veränderungen nach THS besser zu erfassen und zu verstehen.

Der Effekt der THS auf die Neurogenese, das heißt auf die Produktion von Neuronen aus neuralen Stamm- oder Progenitorzellen, ist bisher wenig untersucht. Neurogenese ist im erwachsenen Gehirn von Säugetieren sowohl im Bereich der subventrikulären Zone (ein Bereich in der Wand der Hirnkammern) wie auch innerhalb der subgranulären Zone (SGZ) des Gyrus dentatus im Hippocampus lebenslang nachzuweisen. In der SGZ nimmt unter dem Einfluss von elektrischen Reizen (Elektrokrampftherapie, depolarisierender Ionenstrom, epileptische Anfälle), aber auch getriggert durch bestimmte Substanzen (z. B. glutamaterge Agonisten) die Proliferationsrate neuronaler Vorläuferzellen zu. Weiterhin erweist sich die hippocampale Neurogenese zunehmend als starkes Korrelat für kognitive und emotionale Prozesse, das sich unter dem Einfluss verschiedenster Stimuli – wie besonders starke Umweltreize, Lernen, Stress oder körperliche Aktivität – erheblich verändern kann (Ming and Song, 2011). Vor diesem Hintergrund ist die Annahme plausibel, dass auch durch THS das Ausmaß von Neurogenese modifiziert wird. In diesem Kontext ist der Hippocampus insofern besonders interessant, da dieses Hirnareal als Teil des limbischen Systems direkt mit verschiedenen Zielgebieten verbunden ist, die bereits zur THS-Behandlung neuropsychiatrischer Erkrankungen genutzt werden (N. accumbens, BA25, anteriorer thalamischer Kern (ATN)).

Im Jahr 2008 berichteten Toda und Mitarbeiter erstmalig über eine signifikante Zunahme hippocampaler Neurogenese nach einstündiger hochfrequenter Stimulation (130 Hz) im Nucleus anterior des Thalamus (ATN), das heißt mit Stimulationsparametern, die mit den bei Patienten angewendeten Werten vergleichbar sind (Kapitel 2.5.4). Dieser Effekt war nach niederfrequenter Stimulation mit 10 Hz nicht zu beobachten (Toda et al., 2008). In einer Fortführung dieses Ansatzes konnte gezeigt werden, dass die durch HF-THS im ATN induzierte Stimulation der Neurogenese spezifisch für die SGZ ist, dass sie zur Zunahme der symmetrischen Teilung einer bestimmten Zellpopulation (amplifying neural progenitor cells (ANPs)) innerhalb dieser Region führt und dass dieser Vorgang sich später in einer Zunahme der Zahl neu gebildeter Neuronen innerhalb der SGZ manifestiert (Encinas et al., 2011). Dieses Ergebnis ist aus zwei Gründen von Bedeutung:

- (1) Die Hochregulation der Neurogenese wurde nicht durch einen unmittelbar im Hippocampus applizierten elektrischen Stromimpuls, sondern durch Stimulation einer Struktur erreicht, die über die Ausläufer von Nervenzellen innerhalb eines definierten neuronalen Netzwerks (dem sogenannten Papez-Kreis) mit dem Hippocampus verbunden ist.

- (2) Die dabei hoch regulierte Klasse von Progenitorzellen (ANPs) reagiert auch auf den positiv neurogenen Effekt der antidepressiv wirkenden Substanz Fluxazin oder körperlicher Anstrengung. Möglicherweise repräsentiert die symmetrische Teilung von ANPs einen Schlüsselschritt einer allgemeinen Antwort auf zellulär wirksame neurogene Stimuli (Encinas et al., 2011). Dies muss jedoch erst durch weiterführende Untersuchungen an geeigneten Modellen geklärt werden.

Akute hochfrequente Stimulation innerhalb des entorhinalen Kortex bei Mäusen mit Stimulationsparametern analog zu einer klinischen Anwendung förderte ebenfalls vorübergehend die Proliferation von Zellen des Gyrus dentatus. Die durch die Stimulation generierten Zellen differenzierten in Neuronen, überlebten mindestens für einige Wochen und entsprachen morphologisch normalen Körnerzellen des Gyrus dentatus im Hippocampus. Immunhistochemischen Untersuchungen zufolge wurden diese stimulationsinduzierten Zellen nach entsprechender Reifung in neuronale hippocampale Netzwerke integriert. Phänotypisch wurde durch diesen Vorgang die Gedächtnisbildung im Water-Maze-Test positiv unterstützt.

Dieser Effekt auf die räumliche Gedächtnisbildung war erst sechs Wochen nach bilateraler Stimulation des entorhinalen Kortex und nicht zum Beispiel bereits nach einer Woche nachzuweisen. Sechs Wochen entsprechen der Zeit, die für Ausreifung und Integration von neu generierten, adulten Zellen des Gyrus dentatus in Netzwerke innerhalb dieses Hirnareals erforderlich ist, sodass die Gedächtnisbildung im Water-Maze-Test gefördert wird. Ein kausaler Zusammenhang zwischen den beobachteten Veränderungen auf zellulärem Niveau und einem verbesserten räumlichen Gedächtnis ist auch deshalb wahrscheinlich, weil die durch EC-Stimulation induzierten positiven Effekte durch Blockade der Neurogenese verhindert werden konnten (Stone et al., 2011).

Fazit:

Im Bereich der tierexperimentellen Grundlagenforschung gibt es eine Reihe von drängenden Forschungsfragen für die kommenden Jahre:

- **Welchen Einfluss kann eine invasive Neurostimulation auf die Degeneration, Konnektivität und Kompensationsmechanismen in neuronalen Schaltkreisen nehmen? Wie verändern sich bestehende neuronale Netzwerke unter THS?**
- **Welche adaptiven Mechanismen löst eine unterschiedlich gestaltete chronische Stimulation in neuronalen Netzwerken aus?**
- **Wie werden Konnektivitätsmuster durch eine chronische oder intermittierende Stimulation kurz-, mittel- und langfristig verändert?**
- **Welchen Einfluss kann eine invasive Neurostimulation auf regenerative Mechanismen im zentralen Nervensystem nehmen?**
- **Welche neuronalen Populationen sind innerhalb eines stimulierten Faserbündels oder Kerngebiets die entscheidenden Strukturen, die einen therapeutischen kurz-, mittel- oder langfristigen Effekt vermitteln?**

2 Klinische Indikationen der THS und Stand der klinischen Forschung

2.1 Indikationen der THS in der Neurologie

Seit der ersten Beschreibung des Erfolgs der hochfrequenten Stimulation zur Unterdrückung des Tremors vor nunmehr 25 Jahren (Benabid et al., 1987) hat sich die THS bei verschiedenen Bewegungsstörungen zu einem etablierten Therapieverfahren entwickelt. Inzwischen sind weltweit circa 100 000 Patientinnen und Patienten mit einer THS versorgt, der überwiegende Teil davon mit idiopathischem Parkinsonsyndrom, Tremor, Dystonie und anderen Bewegungsstörungen. In Deutschland werden derzeit etwa 700 THS-Operationen pro Jahr bei Patienten mit Bewegungsstörungen durchgeführt, und die THS hat sich als wichtigste Therapieinnovation des letzten Jahrzehnts bei der Behandlung des idiopathischen Parkinsonsyndroms herausgestellt.

2.1.1 Morbus Parkinson

Nach der ersten Publikation zur Verbesserung des Ruhetremors bei Parkinsonpatienten nach Stimulation im Thalamus (Nucleus ventralis intermedius, VIM) (Benabid et al., 1987) folgte 1994 die erste Beschreibung von drei Patienten mit erfolgreicher THS im Nucleus subthalamicus (STN). Hierbei konnte eine Verbesserung der klassischen Krankheitssymptome Rigor und Akinese sowie eine Reduktion der Dyskinesien beobachtet werden (Benabid et al., 1994). Die Wahl des Zielpunktes der THS basierte auf den tierexperimentellen Untersuchungen am Primatenmodell für Morbus Parkinson, wo eine Läsion des STN oder eine Neurostimulation zur Verbesserung der Akinese geführt hatte (Bergman et al., 1990; Benazzouz et al., 1993). Die zunächst an wenigen Patienten beobachtete Verbesserung der motorischen Krankheitssymptome konnte dann in einer multizentrischen Studie zur Stimulation des Nucleus subthalamicus und Globus pallidus internus bei 134 Patienten mit Morbus Parkinson bestätigt werden (Deep-Brain Stimulation for Parkinson's disease study group, 2001). Der Effekt der Stimulation zeigte in dieser Studie eine Verbesserung um etwa 50 Prozent bei den motorischen Symptomen der Erkrankung und eine Verbesserung in den Aktivitäten des täglichen Lebens sowie, damit verbunden, eine verbesserte Möglichkeit, die Medikamente deutlich zu reduzieren. Darüber hinaus konnten medikamentenbedingte Wirkfluktuationen und Dyskinesien deutlich reduziert werden. Es ist anzumerken, dass die zunächst behandelten Patienten mit Morbus Parkinson überwiegend sehr schwer betroffen waren, mit bereits langjährigem (meist über zehnjährigem) Krankheitsverlauf.

Inzwischen können für die Behandlung von Morbus Parkinson mit THS stabile Langzeiteffekte auf die Kardinalsymptome der Erkrankung belegt werden, wobei die größte Studie 49 Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren umfasst (Krack et al., 2003). Diese Arbeit zeigte trotz Progredienz der Erkrankung eine Verbesserung der motorischen Symptome um etwa 50 Prozent, wobei einzelne Parameter wie die Sprechstörung (Dysarthrie) durch die THS nicht verbessert beziehungsweise sogar als Nebenwirkung verstärkt wurden. Darüber hinaus zeigen Langzeitstudien über sieben bis zehn Jahre an kleineren Patientenkollektiven eine Zunahme der axialen Symptome, wie gestörte Haltungsstabilität, Gangstörung und vermehrte Stürze, die langfristig durch die THS nicht verbessert werden können (Castrìoto et al., 2011; Merola et al., 2011). Andere, sogenannte nicht motorische Symptome im Krankheitsverlauf traten unter der laufenden Therapie stärker zutage. Dazu gehören auch die Entwicklung einer Demenz, depressive Störungen, Halluzinationen und Dysphagie (Merola et al., 2011). Die Langzeitbeobachtungen an kleinen Patientengruppen (10–20 Patienten) zeigten, dass im späten Krankheitsverlauf vor allem nicht motorische Symptome die Lebensqualität der Patienten einschränken und dass diese weder durch die THS aufgehalten noch verbessert werden können. Aktuell gibt es trotz Hinweisen aus tierexperimentellen Daten beim Menschen keine Evidenz dafür, dass die THS den Krankheitsprozess verzögern oder aufhalten kann (Hilker et al., 2005). Aus diesem Grund stellt sich die Frage, wann der optimale Zeitpunkt für die Behandlung mit einer THS bei Patienten mit idiopathischen Parkinsonsyndrom gegeben ist. In einer großen binationalen deutsch-französischen Studie (EarlyStim) konnte an einer Gruppe von 256 weniger schwer betroffenen Patienten mit einer Krankheitsdauer von durchschnittlich sieben Jahren und nur milden Wirkfluktuationen die Überlegenheit der THS gegenüber einer optimierten medikamentösen Therapie über einen Verlauf von zwei Jahren dokumentiert werden. Die mit THS behandelten Patienten zeigten nicht nur eine Verbesserung der motorischen Symptome, sondern auch eine signifikant höhere Lebensqualität (Schuepbach et al., 2013). Die aktuelle Studie ergänzt die Ergebnisse einer multizentrischen deutschen Studie an 156 Patienten mit schwerem Morbus Parkinson, die nach sechs Monaten Behandlung mit THS eine signifikant verbesserte Lebensqualität (insbesondere erhöhte Mobilität, reduzierte Stigmatisierung, erhöhtes emotionales Wohlbefinden) gegenüber der medikamentös behandelten Patientengruppe aufwies (Deuschl et al., 2006). Dank dieser Datenlage kann beim Auftreten von Nebenwirkungen aufgrund einer L-Dopa-Langzeitbehandlung (Wirkfluktuationen, Dyskinesien) bereits zu einem frühen Zeitpunkt im Krankheitsverlauf die Therapie mit der THS empfohlen werden, wobei der geeignete Zeitpunkt für jeden Patienten individuell zu bestimmen bleibt. Von der weiteren Langzeitbeobachtung der EarlyStim-Gruppe werden wichtige Erkenntnisse darüber erwartet, ob ein früher Einsatz der Therapie nicht doch krankheitsmodifizierend wirken kann.

Seit 2012 erlauben neue THS-Systeme mit bis zu acht Kontakten die präzise Steuerung von austretendem Strom an jedem einzelnen Kontakt der THS-Elektrode. Eine erste euro-

päische multizentrische Studie zur THS im STN mit diesen neuen Systemen an Patientinnen und Patienten mit Morbus Parkinson zeigte erhebliche motorische Verbesserungen von 62,4 Prozent (Timmermann et al., 2015). Neuartige Elektroden, die nun auch eine Steuerung von Strom in unterschiedliche Richtungen erlauben (sogenannte „directional leads“) sind seit Ende 2015 in Deutschland zugelassen und werden derzeit in klinischen Studien untersucht (DRKS00009530).

Weiterhin aktuell beforschte klinische Fragen sind darüber hinaus der optimale Zielpunkt für die THS bei Morbus Parkinson, wobei der Nucleus subthalamicus als Hauptzielgebiet gilt. Vergleichende Studien zur Stimulation im Globus pallidus internus und Nucleus subthalamicus haben keine Überlegenheit für ein Zielgebiet aufzeigen können (Weaver et al., 2012; Follett et al., 2010). Für die Behandlung der axialen Symptome, insbesondere des Freezing, werden derzeit neue Stimulationsorte (Pedunculopontine Nucleus, PPN) an sehr kleinen Gruppen von fünf bis sechs Patientinnen und Patienten beforscht (Thevathasan et al., 2011), die nach niederfrequenter Stimulation (30 Hz) erste mäßige Verbesserungen bei Freezing, Gangstörungen und gestörter Körperhaltung zeigen.

2.1.2 Tremor

Eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen ist der Essenzielle Tremor, der sich klinisch meist in einem mittel- bis hochfrequenten Halte- und Aktionstremor manifestiert. Tremor als Symptom ist dagegen bei einer Reihe von Bewegungsstörungen wie Morbus Parkinson bis hin zu Erkrankungen aufgrund metabolischer Störungen zu beobachten. Historisch gesehen, ist Tremor eines der Hauptzielsymptome der läsionellen Neurochirurgie, mit zerebellären Kernen, verschiedenen Gebieten des ventrolateralen Thalamus (z. B. dem Nucleus ventralis intermedius thalami, Vim) sowie Faserbahnen in der subthalamischen Area als wesentlichen stereotaktischen Zielgebieten. Die moderne THS nahm ihren Anfang in der Behandlung von medikamentös therapierefraktären Tremorsyndromen, bei denen die ersten Fallberichte dramatische Besserungen der Symptomatik zeigen konnten. So beschrieb Benabid mit Kollegen die chronische Suppression von Tremor durch die Stimulation im Nucleus ventralis intermedius thalami (Vim) (Benabid et al., 1991). Wesentliche Evidenz, dass die Suppression von Tremor durch die THS im Vim der Läsion in diesem Bereich im Hinblick auf Wirkung und Verringerung von Nebenwirkungen überlegen ist, zeigte die Studie von Schuurman und Kollegen, die die THS zur Behandlung des Tremors endgültig etablierte (Schuurman et al., 2000). Durch eine THS im Bereich des Vim kann sowohl Haltetremor, als auch Aktions- und Intentionstremor, aber auch Ruhetremor effektiv unterdrückt werden. Die häufigsten Nebenwirkungen der

thalamischen Stimulation sind eine Sprechstörung und eine leichte Gangstörung. Pathophysiologischer Mechanismus der effektiven THS zur Behandlung von Tremor ist wahrscheinlich die Blockade pathologischer oszillatorischer Aktivität in einem zerebello-thalamo-kortikalen Netzwerk (Schnitzler et al., 2009). Neue Befunde der MRT-basierten Traktographie zeigen, dass eine effektive THS zur Suppression des Tremors an Punkten appliziert wird, die in dieses zerebello-thalamo-kortikale Netzwerk direkt projizieren, während weniger effektive Stimulationsorte auch in geringerem Maß anatomische Verbindungen mit dem beschriebenen Netzwerk aufweisen (Klein et al., 2012).

Die THS bei Patienten mit unterschiedlichen Tremorsyndromen ist zahlenmäßig in der klinischen Anwendung weniger häufig als die THS bei Morbus Parkinson. Eine Reihe von Forschungsfragen sind in den nächsten Jahren für diese Formen von Tremor von vordringlicher Bedeutung: Die klinische Evidenz zur Wirksamkeit der THS in einer Reihe von Tremorsyndromen – wie dem Essenziellen Tremor, vor allem aber auch zum Beispiel dem Tremor bei Multipler Sklerose – ist insgesamt als unzureichend anzusehen, und es besteht ein erheblicher Bedarf an klinischen Studien (Timmermann et al., 2009) in Verbund mit modernen bildgebenden Verfahren. In den letzten Jahren wurde ebenfalls in ersten Pilotstudien deutlich, dass möglicherweise die Anwendung von modernen MRT-basierten Verfahren zur Darstellung der anatomischen Konnektivität die Ergebnisse der THS, insbesondere bei der Behandlung des Tremors, erheblich verbessern könnte (Coenen et al., 2011a; Klein et al., 2012). Ein weiteres bislang neurobiologisch nicht verstandenes, klinisch aber hoch relevantes Problem ist eine Habituation, i. e. der über die chronische Stimulation nachlassende Effekt der THS bei Tremor (Barbe et al., 2011b). Ferner ist nach wie vor noch nicht abschließend geklärt, ob die Stimulation im Vim des Thalamus das klinische bessere Maß an Tremorsuppression und Nebenwirkungen im Vergleich zur Stimulation in subthalamischen Faserbahnen bietet (Barbe et al., 2011a; Herzog et al., 2007). Völlig ungeklärt bleibt bislang ferner die Frage, ob gerade bei der Suppression von einem oft inkonstanten klinischen Symptom wie dem Tremor nicht eine „Closed-Loop“-Stimulation, i. e. die Berücksichtigung pathologischer neuronaler Aktivität als „Trigger“ für eine therapeutische Stimulation, der hochfrequenten chronischen Dauerstimulation überlegen ist.

2.1.3 Dystonien und andere hyperkinetische Bewegungsstörungen

Der Begriff Dystonie bezeichnet eine heterogene Gruppe von Bewegungsstörungen, die durch unwillkürliche Verkrampfungen der Muskulatur und dadurch resultierende abnorme Körperhaltungen charakterisiert sind. Dystonien werden klinisch anhand dreier Achsen klassifiziert,

nämlich dem Zeitpunkt des Auftretens, dem Ausbreitungsmuster und der vermuteten Ursache. Die idiopathische Torsionsdystonie ist beispielsweise eine genetisch bedingte Erkrankung mit Beginn im frühen Kindesalter und generalisierter Ausbreitung, während etwa primäre Dystonien des Erwachsenenalters nahezu immer auf einen Körperabschnitt beschränkt bleiben (z. B. dystoner Schiefhals) und nur selten genetische Ursachen nachweisbar sind.

Für die idiopathische, generalisierte und segmentale Dystonie mit Beginn im Kindes- oder Erwachsenenalter liegen Ergebnisse aus einer französischen und einer deutschen multizentrischen Studie vor, wobei die deutsche Studie erstmals überhaupt für die THS ein randomisiertes und Plazebo-kontrolliertes Studiendesign aufwies. Beide Studien zeigten eine Verbesserung der motorischen Symptome um etwa 50 Prozent (Vidailhet et al., 2005; Kupsch et al., 2006). Diese Ergebnisse waren bahnbrechend, weil für die schweren Dystonien aufgrund der nur wenig wirksamen pharmakologischen Optionen und der naturgemäßen Limitationen in der Injektionstherapie mit Botulinumtoxin bislang keine befriedigenden medikamentösen Behandlungsoptionen existieren.

Weltweit kann man von etwa 7000 behandelten Patienten mit idiopathischer Dystonie ausgehen. Als Zielpunkt für die THS-Behandlung der Dystonie wird das Kerngebiet des Globus pallidus internus (siehe Abbildung 2) ausgewählt, basierend auf der Beobachtung eines starken antidyskinetischen Effektes bei Parkinsonpatienten durch frühere läsionelle Verfahren (Pallidotomie) (Lozano et al., 1997) oder die Pallidumstimulation (Krack et al., 1998). Bei der hochfrequenten Stimulation im Pallidum kommt es bei den Dystoniepatienten häufig erst nach Tagen bis Wochen zu einer Verbesserung der motorischen Symptome – ein deutlicher Unterschied zum zeitlichen Ablauf der Stimulationseffekte bei Patienten mit Morbus Parkinson und Tremor. Aus diesem Grunde konnten bei dieser Patientengruppe durch „Scheinstimulation“ (sham) kontrollierte Studien durchgeführt werden, bei denen alle Patienten operiert wurden, aber nur ein Teil der Patienten in den ersten Monaten effektiv stimuliert wurde. Die Patientengruppen, die im Rahmen solcher Studien kontrolliert untersucht wurden, sind gegenüber den multizentrischen Studien bei Patienten mit Morbus Parkinson eher klein (22 bzw. 40 Patienten). Erste Langzeitergebnisse der beiden multizentrischen Studien zeigen stabile Therapieeffekte nach drei beziehungsweise fünf Jahren konstanter Stimulation mit weiterhin bestehender Verbesserung der motorischen Symptome um etwa 50 Prozent (Vidailhet et al., 2007; Volkmann et al., 2012). Zu bemerken ist in diesem Zusammenhang, dass es sich bei der Dystonie nicht um eine progrediente neurodegenerative Erkrankung handelt, sodass kein Fortschreiten der Krankheitssymptome zu erwarten ist. Deshalb sind Ergebnisse einer Studie, die belegen, dass die THS die Lebensqualität bei dieser Erkrankung verbessert, von besonderem Interesse (Mueller et al., 2008).

Diese Therapieerfolge haben zu einer Ausweitung des Indikationsspektrums auf fokale und sekundäre Dystonien geführt, die derzeit beforscht werden. Erste Ergebnisse für Studien bei zervikaler Dystonie mit kleinen Patientengruppen ($n = 10$) liegen bereits vor, die eine signifikante Verbesserung der motorischen Symptome, Behinderung und Schmerzen zeigen (Kiss et al., 2007). Hierbei gilt, dass die Behandlung mit Botulinumtoxin nach wie vor die primäre Therapie für fokale Dystonie darstellt, und nur in ausgewählten, meist schweren Fällen eine Therapieeskalation zu einer THS notwendig wird. Eine randomisierte sham-kontrollierte Studie der deutschen Studiengruppe an 68 Patienten mit zervikaler Dystonie konnte die Verbesserung der Bewegungsstörung unter pallidaler THS bestätigen (Volkmann et al., 2014).

Da unwillkürliche Bewegungen durch eine Stimulation im Pallidum deutlich reduziert werden konnten, sind auch Behandlungsversuche bei Patienten mit sekundären Dystonien zur Verbesserung der unwillkürlichen Bewegungen durchgeführt worden. Erste Studien zeigten, dass auch Patienten mit sekundären Dystonien zum Beispiel nach infantiler Zerebralparese von der THS profitieren, wenn auch in einem deutlich geringeren Maße als Patienten mit idiopathischer Dystonie. Die Patienten zeigen im Mittel mit circa 25 Prozent eine Verbesserung der Symptome bei signifikanter Verbesserung der Lebensqualität (Koy et al., 2013; Vidailhet et al., 2009). Dieses Behandlungsergebnis hat aus verschiedenen Gründen eher positiv überrascht, weil erstens die infantile Zerebralparese eine gemischte Bewegungsstörung ist, die neben der Dystonie auch Spastik, Ataxie und Hypotonie beinhaltet, von denen auf der Basis grundlagenwissenschaftlicher Erkenntnisse keine Verbesserung unter THS zu erwarten ist. Zweitens wurden in dieser Studie Erwachsene behandelt, die nie eine normale motorische Entwicklung hatten und von denen nicht bekannt war, ob die neurobiologischen Voraussetzungen für eine Normalisierung der Bewegungen überhaupt gegeben waren. Eine deutsche Multicenterstudie zur Wirksamkeit der THS bei Kindern mit dyskinetischer infantiler Zerebralparese wurde gerade durch die deutsche Studiengruppe durchgeführt (CP-STIM, [clinicaltrials.gov: NCT02097693](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02097693)).

Für eine andere Form der sekundären Dystonie, die tardive Dystonie, die erst im Erwachsenenalter induziert durch Medikamente auftritt, konnte gezeigt werden, dass die Symptomlinderung durch THS ähnlich ausgeprägt ist wie bei idiopathischen Dystonien (Trottenberg et al., 2005; Gruber et al., 2009). Darüber hinaus sind seltener hyperkinetische Bewegungsstörungen in kleinen Fallzahlen auch durch pallidale Stimulation verbessert worden, darunter das Myoklonus-Dystonie-Syndrom (Gruber et al., 2010).

Auch bei einzelnen Patienten mit Morbus Huntington wurde zur Behandlung der unwillkürlichen Bewegungen (Chorea) die pallidale Stimulation erfolgreich eingesetzt (Kang et al., 2011). Erste Pilotstudien zeigen, dass die unwillkürlichen Bewegungen reduziert werden können und sich die Lebensqualität der Patienten bessert, allerdings kein Effekt auf andere Krankheits-symptome wie psychische Störungen, demenzielle Entwicklung oder Parkinsonsymptome erreicht werden konnte (Wojtecki et al., 2015). Größere Studien beziehungsweise Fallserien sind bisher nicht publiziert. Eine nationale Studie (DRKS00006785) hat mit der Rekrutierung begonnen und wird im Rahmen des Klinischen Studienprogramms der DFG gefördert.

Eine Möglichkeit für Untersuchungen mit größeren Patientenzahlen bei seltenen Erkrankungen sind multizentrische Registerstudien. Diese Registerstudien erlauben es, Ergebnisse von Einzelfällen zusammenzutragen, wie es am Beispiel der sekundären Dystonie (PKAN) bereits erfolgt ist (Timmermann et al., 2010). Wichtig für diese Register ist die intensive und nachhaltige wissenschaftliche Betreuung und Auswertung der Datenbanken sowie die Festlegung von standardisiert erhobenen Daten zur klinischen Charakterisierung der Patienten in den teilnehmenden Zentren. Außerdem sollte neben einer Industrie-unabhängigen Erfassung und Auswertung der Daten der Schwerpunkt auf die für Patienten relevanten Langzeitdaten gelegt werden, einschließlich solcher Parameter, mit denen die Lebensqualität erfasst werden kann (siehe Kapitel 6.7).

2.1.4 Epilepsie

Epilepsien sind eine Gruppe von unterschiedlichen erworbenen oder genetisch determinierten Erkrankungen, die durch eine pathologische Synchronisation von neuronaler Aktivität klinisch einen epileptischen Anfall auslösen können. Die klassische Therapie mit Medikamenten ist nicht bei allen Patienten erfolgreich, sodass aufgrund umfangreicher Arbeiten in den Grundlagenwissenschaften die Idee verfolgt wurde, durch eine elektrische Modulation im sogenannten Papez'schen Regelkreis die Entstehung und Verbreitung pathologischer anfallsauslösender Aktivität zu unterdrücken. Ein daher pathophysiologisch sinnvoller Ort für eine therapeutische Neuromodulation als möglicher „Knotenpunkt“ dieses Netzwerks ist der Nucleus anterior des Thalamus, der in der SANTÉ-Studie bei Epilepsiepatienten als Zielpunkt der THS gewählt wurde (Fisher et al., 2010). In dieser Studie wurden 110 Patienten mit fokaler Epilepsie oder fokaler Epilepsie mit sekundärer Generalisierung von Anfällen im Nucleus anterior des Thalamus implantiert und stimuliert. Die Patienten wurden randomisiert und verblieben für drei Monate entweder in einer Gruppe ohne Stimulation oder in einer Gruppe mit aktiver Stimulation. Obschon keine dramatische Wirkung auf die Anfallshäufigkeit gefunden werden konnte, war

die Reduktion der Anfälle in der Gruppe mit aktiver Stimulation um 29 Prozent höher als in der Kontrollgruppe. Insgesamt erscheinen somit die Effekte der THS bei dieser Indikation eher moderat. Bei den Patienten, die in der SANTÉ-Studie eingeschlossen waren, handelte es sich allerdings um eine höchst heterogene Gruppe, sodass es möglicherweise aus diesem Grund kaum möglich war, einen klinisch stärkeren Effekt zu finden, wenn man ein unterschiedliches Ansprechen der verschiedenen Epilepsieformen auf die THS als Grundvoraussetzung annimmt. Damit zeichnet sich aber auch ein Forschungsbedarf ab, für unterschiedliche Epilepsieformen, unterschiedliche Stimulationsorte und Stimulationsalgorithmen der THS, basierend auf den jeweiligen pathophysiologischen Modellen, zu untersuchen. Ein Beispiel für eine interessante neue Stimulationsform bei einer definierten epileptischen Krankheitsentität könnte in den nächsten Jahren die THS im Hippocampus bei der therapierefraktären Temporallappen-Epilepsie werden. Erste monozentrische Pilotstudien zeigen bei sieben von neun bislang medikamentös nicht kontrollierbaren Patientinnen und Patienten ein positives Ansprechen im Sinne einer klinisch signifikanten Anfallsreduktion (Cukiert et al., 2013). Unklar bleibt jedoch, inwieweit ein bestimmter klinischer Phänotyp und der Stimulationsort, zum Beispiel im Hippocampus oder auch den anterioren thalamischen Kerngebieten, einen Erfolg der THS bei Patientinnen und Patienten mit einer Epilepsie bestimmen. Ferner bleibt weitgehend unklar, inwieweit die THS gegenüber anderen invasiven Verfahren, wie z. B. der Stimulation des Nervus vagus, differenziell einzusetzen ist. Schlussendlich ist insbesondere bei einem klassisch inkonstant auftretenden Symptom wie der Epilepsie bislang völlig unklar, inwieweit eine „Closed-Loop“-Stimulation, also die Berücksichtigung krankhafter neuronaler Aktivität als „Trigger“ für eine therapeutische Stimulation, nicht einer inkonstanten „Open-Loop“-Stimulation überlegen sein könnte. Seit Kurzem sind erste Neurostimulatoren verfügbar, die neben den herkömmlichen Möglichkeiten der Stimulation auch die Option haben, neuronale Aktivität in Form von lokalen Feldpotenzialen in den Zielregionen aufzuzeichnen (sogenannte „Activa PC+S“, Fa. Medtronic, Minneapolis). Somit besteht die Möglichkeit, neuronale Aktivität während der Therapie aufzuzeichnen („Brainradio“) und so pathologische Aktivitätsmuster zu erfassen, sie in Experimenten zu untersuchen und somit „Biomarker“ für eine bedarfsgerechte Stimulation zu identifizieren (für Details siehe Shen, 2014). Das Ziel dieser Technik ist es, beginnende Anfälle durch eine Ableitung rechtzeitig ausmachen zu können und dann durch eine bedarfsgerechte Stimulation abzuwenden. Die bislang in den USA und Europa eingesetzten „Brainradios“ hatten noch nicht die Option einer Kommunikation zwischen dem Aufnahmemodul und dem Stimulationsmodul des Neurostimulators und erlaubten somit noch nicht eine direkte „Closed-Loop“-Stimulation. Die Erkenntnisse aus der chronischen Ableitung der lokalen Feldpotenziale auch jenseits der akuten Implantationsphase könnten dabei helfen, reliable Biomarker zu identifizieren und gegebenenfalls therapeutisch zu verwerten.

Insgesamt befindet sich das Feld der THS bei Epilepsie in einem frühen, explorativen Stadium, und trotz des Vorliegens einer ersten randomisierten kontrollierten Studie ist ein erheblicher Forschungsbedarf zu verzeichnen.

2.1.5 Schmerz und Clusterkopfschmerz

Die THS zur Behandlung von therapierefraktären Schmerzen ist keine Standardtherapie, obwohl erste Behandlungsversuche bereits auf die 1970er-Jahre zurückgehen und es Beobachtungen an Patientinnen und Patienten gibt, die über längere Zeiträume mit THS behandelt wurden. Bisher verwendete Zielareale sind bestimmte Regionen im Mittelhirn sowie Areale im Zwischenhirn (Thalamus), die wesentliche Schaltstellen bei der Weiterleitung von Schmerzsignalen aus der Peripherie des Körpers an das Großhirn darstellen (Übersicht in Pereira et al., 2013 und Duncan et al., 1991). Diesen Übersichtsarbeiten zufolge unterliegen die veröffentlichten Daten folgenden Einschränkungen: (1) geringes Evidenzniveau, (2) große Variation bei Auswahl der Patienten und Einstellung der Impulsgeber, (3) unkritische Teststimulation ohne Verblindung sowie (4) fehlende Titrierung der Stimulationsenergie im Sinne einer bei der Anwendung von Medikamenten üblichen Dosis-Antwort-Korrelation. Prospektiv durchgeführte, randomisierte kontrollierte Studien mit einem standardisierten, verblindeten THS-Protokoll wären hier unbedingt erforderlich.

Ergebnisse nach Anwendung bildgebender Verfahren bei Schmerzpatienten legen auch einen grundlegenden Neuansatz bei der Zielpunktwahl zur THS nahe. Im Falle von Clusterkopfschmerz (CK), einem der schmerzhaftesten Zustände, die Patienten überhaupt erleben können, lässt sich zum Beispiel durch funktionelle Bildgebung ein umschriebenes Gewebeareal im Hypothalamus nachweisen, das spezifisch in Zusammenhang mit den Schmerzattacken aktiviert ist (May et al., 1998). Dieses Bildsignal wurde bereits bei CK-Patienten erfolgreich als Zielregion zur Implantation von Stimulationselektroden verwendet (Fontaine et al., 2010; Franzini et al., 2003). Auch für diese Anwendung fehlen noch Daten aus größeren, methodisch gut durchgeführten klinischen Studien, die die Effekte der hypothalamischen THS an einer größeren Zahl von Patientinnen und Patienten dokumentieren.

Inzwischen ist durch moderne Bildgebungsverfahren innerhalb des Gehirns belegt, welche Hirnregionen als Teil einer „Schmerzmatrix“ an der Verarbeitung akuter Schmerzsignale beteiligt sind (Legrain et al., 2011; Mouraux et al., 2011). Weiterhin werden bei Patienten mit chronischen Schmerzen Veränderungen des Aktivitätsstatus dieser Matrix beziehungsweise die

Aktivierung auch anderer Hirnregionen in Zusammenhang mit der Weiterleitung von Schmerzreizen zunehmend besser verstanden (Saab, 2013; Saab, 2012).

Dieses Verständnis der zerebralen Schmerzverarbeitung sollte zukünftig für eine individualisierte THS-Therapie von Patientinnen und Patienten mit chronischen Schmerzen gezielt genutzt und weiter im Rahmen klinischer Studien untersucht werden. Durch das Zusammentreffen zweier Forschungsfelder – einerseits der Bildgebung und daraus gewonnener Erkenntnisse über die Beteiligung spezifischer Hirnareale und abnormer Aktivierung neuronaler Schaltkreise bei „Schmerz“ und andererseits der Möglichkeiten, mit THS gezielt hemmend oder erregend Einfluss auf diese Schaltkreise zu nehmen – eröffnen sich so neue Möglichkeiten der Therapie. Allerdings erfordern individualisierte Therapien auch eine vorbereitende Grundlagenforschung sowie auf klinischer Ebene eine wissenschaftliche Herangehensweise, was die Dokumentation aller Effekte und die Erfassung von Veränderungen neuronaler Aktivität angeht. Nur so ist es möglich, die durch THS induzierten Veränderungen von Gehirnaktivität zu erfassen und so auf der Grundlage der zu erwartenden Erkenntnisse standardisierte Therapieverfahren zu entwickeln und die Indikationen zu definieren, bei denen eine THS-basierte Therapie für Patienten möglichst sicher und mit bestmöglichen Erfolgsaussichten angewendet werden kann.

2.2 Indikationen der THS in der Psychiatrie

Im Fachgebiet Psychiatrie sind die Therapieerfolge mit herkömmlichen pharmakologischen und psychotherapeutischen Interventionen oft unbefriedigend. Beispielsweise erreichen 63,2 Prozent der Patientinnen und Patienten mit Depression keine Remission in der akuten Krankheitsphase (Rush et al., 2006). Diese Patienten gelten als therapieresistent mit entsprechend schlechter Prognose und schweren Auswirkungen auf die Lebensqualität. Daraus resultiert ein dringender Bedarf an neuen Behandlungsmethoden, sodass die THS bei einer Reihe psychiatrischer Erkrankungen getestet wurde und inzwischen auch Anwendung findet. Anders als bei neurologischen THS-Indikationen, die vor allem bei Morbus Parkinson mittlerweile leitliniengerechten Behandlungsstandards entsprechen, befindet sich die Anwendung in der Psychiatrie noch in einer frühen Proof-of-Concept-Phase. Bislang wurden meist Einzelfallbeobachtungen oder kleine Kohortenstudien publiziert. Dies betraf auch Indikationen wie die Schizophrenie (Kuhn et al., 2011), für die Konzepte zur Wirkweise der THS bislang weitgehend fehlen. Wegen der daraus resultierenden Unsicherheiten bezüglich der optimalen Zielpunkte, der Patientenselektion und der Stimulationsparameter, die zunächst an kleinen Serien geklärt werden sollten, ist die Planung größerer kontrollierter klinischer Studien aktuell in einem frühen Stadium. Derzeitig rekrutiert eine erste Proof-of-Concept-Studie aus Toronto Patientinnen und Pati-

enten mit Negativsymptomatik bei Schizophrenie mit der Absicht, im Nucleus accumbens oder in der ventralen tegmentalen Area (VTA) bei jeweils drei Patienten eine THS vorzunehmen (NCT01725334). Ergebnisse dieser Studie wurden bislang nicht kommuniziert.

Zusammenfassend erscheint es unbedingt erforderlich, zunächst intensive Grundlagenforschung zur THS bei Schizophrenie für eine Konzeptentwicklung durchzuführen, um sich dann in einem zweiten Schritt mit gut kontrollierten und hypothesengeleiteten klinischen Proof-of-Concept-Studien ersten klinischen Anwendungen zu nähern.

2.2.1 Depression

Der Einsatz der THS in der Behandlung der Depression geht auf neue Konzepte der neurobiologischen Grundlagenforschung zu dieser Krankheit zurück (Berton and Nestler, 2006). Über den Einsatz der THS bei Depression wurde von Helen Mayberg erstmals 2005 berichtet (Mayberg et al., 2005). Verschiedene Gehirnareale wurden als Zielgebiete getestet und bezüglich der klinischen Wirksamkeit verglichen:

- (1) Der subgenuale cinguläre Cortex (Brodmann-Areal Cg25) wurde aufgrund seiner besonderen Rolle bei der Modulation des Depressionsnetzwerks – speziell negativer Stimmungszustände – als Erstes erforscht (Mayberg et al., 2005; Lozano et al., 2008). In einer ersten Studie 2005 zeigten vier von sechs Patienten eine anhaltende Verbesserung vom zweiten bis zum sechsten Monat nach THS (Mayberg et al., 2005) Nach sechs Monaten (Lozano et al., 2008) erreichten 35 Prozent der Patienten sogar den Zustand einer Remission. Dieser Effekt war auch nach einem Jahr noch stabil. Die Responder-Raten dieser Studie (Kennedy et al., 2011) lagen nach einem Jahr bei 62,5 Prozent, nach zwei Jahren bei 46,2 Prozent und nach drei Jahren bei 75 Prozent. Bei der letzten Kontrolle nach einem Zeitraum von bis zu sechs Jahren lag die durchschnittliche Responder-Rate bei 64,3 Prozent, es wurden keine signifikanten Nebenwirkungen als direkte Folge der Stimulation gefunden. Diese Ergebnisse sind deshalb beachtlich, weil sie an sorgfältig ausgewählten Patientinnen und Patienten mit schweren Depressionen erzielt wurden, die nach allen gängigen psychiatrischen Kriterien seit Jahren als therapierefraktär eingestuft waren. Allerdings war zu Beginn der Behandlung die Suizidrate erhöht, die Ursachen sind aktuell unbekannt (Kennedy et al., 2011). Eine Plazebo-kontrollierte Studie, die die Richtung für weitere Anwendungen der THS bei Depression vorgeben sollte, wurde kürzlich wegen einer negativen Zwischenanalyse abgebrochen, in der gezeigt wurde, dass das erwünschte

Ziel nicht erreicht werden konnte (Horgan, 2014).

- (2) Neben der Stimulation im subgenualen cingulären Cortex (siehe Abbildung 2) wurde auch die Stimulation des vorderen Teils der Capsula interna (ALIC) getestet (Greenberg et al., 2006). Nach einer einmonatigen Stimulation zeigte sich ein substanzieller Rückgang der Krankheitssymptome bei der Mehrheit der Patienten. Nach sechs Monaten zeigten sechs von 15 depressiven Patienten eine positive Wirkung, bei dreien fand man sogar eine Remission (Malone et al., 2009). Diese positiven Wirkungen waren nach einem Jahr noch nachweisbar, die Zahl der Patienten mit positiver Wirkung und Remission war sogar höher. Dieser positive Trend setzte sich bei längerer Behandlung fort, wobei die Zahl der Fälle, die in Studien über längere Zeiträume verfolgt wurden, mit jeweils circa 20 Patienten zu niedrig ist, um weitreichende Schlüsse über die Eignung der Methode bei der Behandlung der Depression zu ziehen.
- (3) Der Nucleus accumbens (NAcc) spielt eine wichtige Rolle im Belohnungssystem (Schlaepfer and Lieb, 2005). Eine Stimulation dieses Areals wurde mit Verbesserung der Anhedonie und Stimmungsaufhellung bei depressiven Patienten in Verbindung gebracht (Schlaepfer and Lieb, 2005). Die Ergebnisse bei elf in diese Studie eingeschlossenen Patienten zeigen sowohl eine akute als auch eine stabile langfristige antidepressive Wirkung der THS über einen Zeitraum bis zu vier Jahren (Bewernick et al., 2010).
- (4) Auch die Habenula (Sartorius and Henn, 2007) werden als mögliches Stimulationsziel erwogen. Die Autoren dieser Studie stellten aufgrund von Tierstudien und Ergebnissen aus der funktionellen Bildgebung die Hypothese vor, dass eine Überaktivierung der Habenula in ursächlichem Zusammenhang mit Depression stehen könnte. In einer Einzelfallstudie (Sartorius et al., 2010) zeigte ein Patient nach THS-Stimulation der Habenula und Anpassung der Stimulationsparameter einen positiven Effekt, der allerdings in weiterführenden Studien überprüft und validiert werden muss.
- (5) Das mediale Vorderhirnbündel (mVB) wird von Coenen und Schläpfer (Coenen et al., 2011b) als weiteres Zielgebiet für die THS-Behandlung der Depression vorgeschlagen, aufgrund der neuroanatomischen und funktionellen Verbindungen dieser Region mit den bereits oben genannten und erforschten THS-Zielen. Bildgebende Verfahren wie Fiber-Tracking und Simulation des elektrischen Feldes bei bisher getesteten Stimulations-

zielen weisen das mediale Vorderhirnbündel als weiteres Stimulationsziel bei dieser Erkrankung aus. Kürzlich wurde eine erste Studie zur THS des medialen Vorderhirnbündels an sieben Patienten veröffentlicht: Sechs Patienten respondierten klinisch innerhalb von zwei bis fünf Tagen (Schlaepfer et al., 2013). Allerdings fehlen auch hier noch kontrollierte Studien über längere Beobachtungszeiträume an größeren Patientenkohorten, um aus diesen Ergebnissen Schlüsse zur Wirksamkeit und zu Nebenwirkungen ziehen zu können.

Weder die Stimulation des Cg25 (McNeely et al., 2008) noch des NAcc (Grubert et al., 2011) führte zu neuropsychologischen Beeinträchtigungen im Rahmen der durchgeführten Tests, es zeigten sich teilweise sogar Verbesserungen von vorher eingeschränkten kognitiven Funktionen (Grubert et al., 2011).

Mithilfe bildgebender Verfahren (PET) konnte eine Normalisierung des Stoffwechsels in der stimulierten Region und in funktionell verbundenen Regionen des Depressionsnetzwerks gezeigt werden (Mayberg et al., 2005; Schlaepfer et al., 2008; Bewernick et al., 2010).

Aufgrund der wenigen, oft unkontrollierten Studien mit jeweils sehr kleinen Stichproben kann die effektivste Zielregion bei Patientinnen und Patienten mit Depression derzeit noch nicht festgelegt werden. Die Tatsache, dass erste antidepressive Effekte nach THS an verschiedenen Zielpunkten gezeigt werden konnten, spricht dafür, die THS als Therapieoption für die behandlungsresistente Depression weiterzuverfolgen. Auch bei dieser Erkrankung ist es notwendig, die klinischen Studien mit der Grundlagenforschung zu verbinden, um zum einen die Wirkmechanismen der Stimulation aufzuklären und zum anderen besser zu verstehen, wie veränderte neuronale Netzwerkfunktion zum Krankheitsbild der Depression beiträgt. Die verschiedenen Stimulationsorte, die im Rahmen bisheriger Studien bei relativ kleinen Patientengruppen getestet wurden, sind auch ein Hinweis darauf, dass noch Wissensbedarf besteht über die veränderte Funktion von Netzwerken und anatomischen Schaltstrukturen, die bei der Depression betroffen sind. Der Einsatz neuer bildgebender Verfahren eröffnet hier die Möglichkeit, wichtige neue Erkenntnisse hinsichtlich veränderter Netzwerkfunktionen bei der Depression zu gewinnen und gleichzeitig die THS als potenziell geeignete Therapiemethode für diese Krankheit weiter zu entwickeln.

2.2.2 Zwangserkrankungen

Bei Zwangserkrankungen verspüren betroffene Patientinnen und Patienten einen inneren Drang, bestimmte Dinge immer wieder und zwanghaft tun oder denken zu müssen. Die Betroffenen sind sich der Sinnlosigkeit zwar bewusst, aber nicht in der Lage, stereotype Gedanken oder Verhaltensweisen abzustellen. Die medikamentöse Therapie, zum Beispiel mit Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), und die Verhaltenstherapie sind nicht immer erfolgreich. Viele Patienten leiden lebenslang unter diesen Störungen und sind dadurch schwer beeinträchtigt. Die Patienten zeigen veränderte Erregungsmuster in den Basalganglien und den Projektionen zum präfrontalen Kortex, sodass der vordere Schenkel der Capsula interna (ALIC) als Ziel der THS-Stimulation bei solchen Patienten vorgeschlagen wurde (Nuttin et al., 1999; Anderson and Ahmed, 2003; Gabriels et al., 2003; Nuttin et al., 2003; Sturm et al., 2003; Abelson et al., 2005).

Die Stimulation der ventralen Capsula interna führte zu einer Verbesserung bei fünf von zehn Patientinnen und Patienten, die in einer ersten Studie untersucht wurden (Greenberg et al., 2006). Nebenwirkungen der Stimulation waren eine vorübergehende Hypomanie und verstärkte Angst (Greenberg et al., 2006). Die Ergebnisse wurden in einer zweiten Studie mit 26 Patienten bestätigt (Greenberg et al., 2008).

Auch THS des Nucleus subthalamicus bei drei Patienten mit Morbus Parkinson und komorbider Zwangsstörung (Mallet et al., 2002; Fontaine et al., 2004) zeigte eine therapeutische Wirkung. Die Stimulation des limbischen Anteils des Nucleus subthalamicus bei 16 Patienten mit Zwangsstörung führte zu einer signifikant reduzierten Zwangssymptomatik (Mallet et al., 2008). In dieser Studie mit randomisiertem doppelblindem Crossover-Design wurde von einem erreichten Response-Kriterium bei sechs von acht zu Beginn stimulierten Patientinnen und Patienten nach drei Monaten berichtet (Mallet et al., 2008).

Auch eine komorbide Depression erscheint zumindest in einer ersten präliminären Studie nach THS des Nucleus accumbens und des Nucleus caudatus beeinflussbar (Aouizerate et al., 2004). Die unilaterale Stimulation des Nucleus accumbens zeigte bei 14 implantierten Patientinnen und Patienten gute Resultate (Bewernick et al., 2010). Eine 2010 veröffentlichte Studie mit 16 Patienten berichtet von einem Symptomrückgang bei knapp der Hälfte der Patienten nach acht Monaten, auch nach einem 21-monatigen Follow-up (Denys et al., 2010). Die Fallzahlen der bisher mit THS behandelten Patienten sind zwar gering, die Stimulation verschiedener Gehirnareale bei Zwangserkrankungen zeigt aber ermutigende Resultate. Allerdings ist

es zurzeit noch nicht möglich, Aussagen über einen optimalen Zielpunkt für die THS bei dieser Patientengruppe zu machen.

2.2.3 Substanzabhängigkeit und Suchterkrankungen

Die neurobiologischen Grundlagen von Abhängigkeit und Sucht sind in den letzten Jahren zunehmend besser verstanden (Koob and Volkow, 2010) und lenken die Hoffnung auf zukünftige biologische Therapien, da die bisherigen verhaltenstherapeutischen Ansätze oft unbefriedigend bleiben. In diesem Zusammenhang sind zufällige Einzelfallbeobachtungen interessant, die auf eine Änderung des Suchtverhaltens unter THS aus anderer Indikation hinweisen. Die Stimulation des Nucleus accumbens führte bei zwei Patienten zur verbesserten Kontrolle der Nikotinabhängigkeit (Kuhn et al., 2009b; Mantione et al., 2010; Fontaine et al., 2004) und des Alkoholismus (Kuhn et al., 2009d; Muller et al., 2009). Eine weitere Studie untersucht zurzeit die Wirkung der THS des Nucleus accumbens bei Patientinnen und Patienten mit therapieresistentem Alkoholismus (<http://gepris.dfg.de/gepris/projekt/174204487>, DRKS00006785). Die zugrunde liegenden Wirkmechanismen der THS sind jedoch unbekannt, sodass auch für diese Indikation eine vernetzte Grundlagenforschung in Modellsystemen und weiterführende Forschung mit bildgebenden Verfahren notwendig ist, um die Voraussetzungen für weiterführende klinische Studien bei Patienten mit Suchterkrankungen zu schaffen.

2.2.4 Schizophrenie

Auch bei Schizophrenie ist die Anwendung der THS in einem so frühen Stadium, dass es derzeit noch nicht möglich ist, Aussagen zur Wirksamkeit der Behandlungsmethode zu machen. Die neurobiologischen Grundlagen der Schizophrenie sind noch nicht vollständig verstanden. Tierexperimentelle Daten an Ketamin-behandelten Ratten, einem Tiermodell für die Schizophrenie, weisen darauf hin, dass die THS im Nucleus accumbens Psychose-äquivalentes Verhalten bei den Tieren signifikant reduzieren kann (Ma and Leung, 2014). Ebenso konnte in einem anderen Ratten-Tiermodell eine Normalisierung in der Verarbeitung auditorischer Reize durch die THS im ventralen Hippocampus erreicht werden (Ewing and Grace, 2013). Bei zwei unterschiedlichen Tiermodellen für die Schizophrenie wurden verschiedene Zielpunkte der THS getestet (Klein et al., 2013): Hierbei stellten sich der mediale präfrontale Kortex und der dorsomediale Thalamus als die Zielareale mit höchster Effektivität auf potenziell Schizophrenie-äquivalentes Verhalten dar. Es ist nicht bekannt, inwieweit die Ergebnisse dieser tierexperimentellen Studien Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der THS bei Patientin-

nen und Patienten mit Schizophrenie erlauben, da im Tiermodell nur ein kleiner Bereich des klinischen Spektrums, vor allem im Bereich der Negativsymptomatik, erfasst werden kann. Bislang wurden keine Ergebnisse einer THS bei Patienten mit Schizophrenie publiziert. Lediglich ein Case-Report einer Zwangspatientin mit residueller schizophrener Symptomatik und THS im Nucleus accumbens zeigte keine Verschlechterung der Schizophrenie (Plewnia et al., 2008). Im internationalen Studienregister Clinical Trials (www.clinicaltrials.gov) wurden neue Pilotstudien angekündigt, in der Wissenschaftler die Wirksamkeit einer THS im ventralen Striatum, Nucleus accumbens, Substantia nigra und der ventralen tegmentalen Area (VTA) bei Schizophreniepatienten erfassen und vergleichen möchten (NCT02377505, NCT02361554). Ergebnisse der Studien für jeden der Zielpunkte stehen noch aus.

Insgesamt besteht noch erheblicher Forschungsbedarf zu den pathophysiologischen Mechanismen der Schizophrenie als Grundlage einer zukünftigen THS, um mögliche Zielpunkte und Mechanismen der THS und deren kurz- und langfristige Effekte zu identifizieren. Aber auch hier können die ersten Studien Hinweise auf die Bedeutung veränderter neuronaler Netzwerkaktivität für die komplexe Symptomatik beim Krankheitsbild Schizophrenie geben. Auch für dieses Krankheitsbild ist ein Verbund aus klinischer Forschung, kliniknaher Forschung zur Pathophysiologie und Grundlagenforschung notwendig, bevor gegebenenfalls ein patientenorientierter Transfer in die klinische Anwendung erfolgen könnte.

2.3 THS bei weiteren neuropsychiatrischen Erkrankungen

2.3.1 Tourette-Syndrom

Das Tourette-Syndrom stellt eine seltene Variante der Tic-Erkrankungen dar mit einem variablen Spektrum von einfach-motorischen, komplex-motorischen und vokalen Tics bis hin zur Kopro-lalie (dem lauten Aussprechen obszöner Worte). Das Tourette-Syndrom steht an der Schnittstelle zwischen Neurologie und Psychiatrie und ist häufig auch assoziiert mit Aufmerksamkeitsstörungen, Zwangshandlungen und Zwangsgedanken sowie weiteren neuropsychiatrischen Defiziten. Neurobiologisch ist derzeit am ehesten von einer unzureichenden Inhibition motorischer Handlungen oder Gedanken in den Basalganglien-Kortex-Schleifen auszugehen, die möglicherweise mit einer erhöhten Effektivität dopaminergener Stimulation in Zusammenhang stehen (Jankovic and Kurlan, 2011). Zudem wird eine reduzierte Inhibition aus kortikalen Arealen im Sinne einer fehlregulierten Top-down-Kontrolle neuronaler Aktivität diskutiert. Daraus resultiert die grundsätzliche medikamentöse Option einer antidopaminerg wirksamen neuroleptischen Behandlung mit interindividuell höchst unterschiedlichen klinischen Ergebnissen.

Aufgrund dieses klinisch mitunter unzureichenden Ansatzes und des Grundgedankens einer Überaktivität in den Basalganglien-Kortex-Schleifen wurde bei den medikamentös therapierefraktären Patienten in einer Reihe von Studien der Versuch einer therapeutischen Neuromodulation durch die THS unternommen. Diese Idee einer reversiblen THS wurde insbesondere nach den höchstproblematischen Langzeit-Nebenwirkungen der ablativen chirurgischen Verfahren im Frontallappen, dem limbischen System und dem Zerebellum von vielen Gruppen in kleinen Fallserien untersucht. Nach der ersten Publikation (Vandewalle et al., 1999) mit einer thalamischen THS bei Patientinnen und Patienten mit Tourette-Syndrom wurden eine Reihe von Studien mit den Zielpunkten Globus pallidus internus, Globus pallidus externus, Capsula interna/Nucleus accumbens, Thalamus und Nucleus subthalamicus mit teilweise nur einem Patienten bis hin zu kleinen Fallserien mit bis zu 18 Patienten publiziert. Die geringen Fallzahlen, die auch der Seltenheit des Krankheitsbilds geschuldet sind, machen die Interpretation der Ergebnisse schwierig. Trotz der sehr unterschiedlichen Zielpunkte konnten die meisten Autoren eine Reduktion der Tic-Häufigkeiten und der Tic-Schwere um bis zu 90 Prozent beobachten. Ebenso variabel wie Zielpunkte und Ergebnisse blieben die berichteten Nebenwirkungen der THS für die unterschiedlichen Zielpunkte.

Mit dem Ziel der Unterdrückung von unwillkürlichen Bewegungen (Tics) wurden Patientinnen und Patienten mit Tourette-Syndrom im Globus pallidus internus beziehungsweise dem zentro-medianen, parafaszikulären thalamischen Komplex (CMPF) mit THS behandelt, wobei die Wahl des letzteren Zielgebiets sich auf Berichte bei Tourette-Patienten nach läsionellen Verfahren (Hassler and Dieckmann, 1970) beziehen. Über die Behandlung der Bewegungsstörung hinaus konnte eine Verbesserung der psychiatrischen Begleitsymptome wie Zwang und compulsive Störungen beobachtet werden. In einem doppelt-verblindeten, randomisierten Vergleich der Tiefen Hirnstimulation im Globus pallidus pars internus bei Patienten mit schwerem Tourette-Syndrom aus zwei britischen Zentren konnte rezent eine signifikante Verbesserung bei aktiver Stimulation im Vergleich zu ausgeschalteter „Sham“-Stimulation gefunden werden (Kefalopoulou et al., 2015). Randomisierte kontrollierte Studien an kleinen Patientenkollektiven werden aktuell in Deutschland an zwei Zentren durchgeführt, sie sind derzeit aber noch nicht abgeschlossen. Trotz der vielversprechenden ersten Erfolge, insbesondere bei den hier aufgeführten neuropsychiatrischen Indikationen, sind Placebo-kontrollierte, doppelblinde Studien zur Etablierung des Verfahrens für diese Indikation von entscheidender Bedeutung (Welter et al., 2010).

Somit bleibt in der Zusammenfassung an der Effektivität der Stimulation trotz der bislang eher schwachen Datenlage wenig Zweifel. Der Mechanismus der THS bei diesem Krankheitsbild,

der Vergleich unterschiedlicher Zielpunkte in Bezug auf Wirkung und Nebenwirkungen und der aus klinischer und ethischer Perspektive höchst wichtige systematische Langzeitverlauf der Erkrankung unter der Stimulation bedarf in den nächsten Jahren noch umfangreicher klinischer und grundlagenwissenschaftlicher Arbeiten.

2.3.2 Demenz

Die Behandlung der Alzheimerkrankheit ist bisher limitiert auf Verhaltensinterventionen beziehungsweise auf pharmakologischer Ebene auf Acetylcholinesterase-Hemmer und/oder N-methyl-D-Asparaginsäure-Rezeptor-Antagonisten, die den hirnorganischen Verfallsprozess verlangsamen, aber den kognitiven Abbau weder verhindern noch vorbeugen können (Burns and Iliffe, 2009). Auf der Basis eines Fallberichts von Gedächtnisverbesserung durch THS im Fornixbereich bei einem Patienten mit Adipositas (Hamani et al., 2008), der als Zufallsbefund gewertet werden kann, führten Laxton und Kollegen eine kleine „Open-Label“-Studie mit fornikaler THS bei Morbus Alzheimer durch (Laxton et al., 2010). Diese Studie gab Hinweise auf potenzielle Effekte bei Patienten mit stabiler Anti-Cholinesterase-Medikation über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten. Es ist noch nicht bekannt, ob dieses Verfahren gegenüber derzeit verfügbaren Medikamenten Vorteile bietet; eine nordamerikanische, multizentrische randomisierte doppelt-verblindete Studie zur Fornix-Stimulation bei Morbus Alzheimer hat 2015 die Rekrutierung abgeschlossen, aber bislang noch keine Ergebnisse publiziert (NCT01608061). In einer weiteren Studie mit wenigen Patientinnen und Patienten mit Morbus Alzheimer wurde nach THS der Fornix mit PET-Untersuchungen eine Zunahme der Stoffwechselaktivität gemessen sowie eine Zunahme des Volumens des Hippocampus (Sankar et al., 2015). Diese ersten Befunde bedürfen jedoch dringend ausführlicher weiterer Untersuchungen in systematischen Studien.

Der mögliche Wirkmechanismus dieses Verfahrens ist unklar, wenngleich die Autoren auf der Basis ihrer Ergebnisse die Hypothese aufstellen konnten, dass die Aktivierung der fornikalen Axone zu einer nachgeschalteten Aktivierung kortikaler Gehirnregionen führen kann, die an Gedächtnisprozessen beteiligt sind (Laxton et al., 2010).

2014 wurde eine Studie zur Stimulation des Nucleus basalis Meynert bei der Alzheimer-Demenz veröffentlicht (Kuhn et al., 2014). Diese Studie konnte an vier von sechs Patienten mit Morbus Alzheimer in einer verblindeten, randomisierten Doppel-Blind-Phase eine Effektivität der niederfrequenten Stimulation im Vergleich zur Sham-Stimulation zeigen. In der Nachbeob-

achtung über 12 Monate blieben die Responder-Patienten unter Stimulation in ihren kognitiven Leistungen weitgehend stabil, was in Anbetracht der normalerweise zu erwartenden klinischen Verschlechterung als Hinweis auf einen positiven Effekt gewertet werden kann. Insgesamt liegen hiermit erste Daten zur THS bei Morbus Alzheimer vor, die weitere Projekte zur Identifikation pathophysiologischer Mechanismen und Wirkweise der THS notwendig machen. Auch hier ist eine Forschung im Verbund von Grundlagen- und kliniknaher Forschung sowie weiteren multizentrischen, langfristig angelegten klinischen Studien erforderlich, um Wirkmechanismen aufzuklären, um die pathophysiologischen Grundlagen veränderter Netzwerkfunktionen besser verstehen zu können – insbesondere für das Gedächtnis und andere Hirnfunktionen, die bei Morbus Alzheimer beeinträchtigt sind –, um geeignete Zielgebiete zu definieren, Chancen und Risiken zu definieren und langfristig die Behandlungsmöglichkeiten besser nutzen zu können, die die THS bei dieser Erkrankung bietet.

2.3.3 Adipositas

Sowohl in Tierexperimenten als auch in Studien an Menschen konnte gezeigt werden, dass Appetit und Nahrungsaufnahme durch Läsionen im Hypothalamus moduliert werden können (Halpern et al., 2008). Aus diesen Ergebnissen wurde geschlossen, dass ein ähnlicher Effekt auch mit einer THS erzielt werden kann. Eine erste amerikanische Pilotstudie mit drei schwerst adipösen therapierefraktären Patienten, die in der lateralen hypothalamischen Area stimuliert wurden, zeigte erste positive Ergebnisse über einen Beobachtungszeitraum von bis zu drei Jahren (Whiting et al., 2013). Bislang sind aber keine größeren klinischen Studien hierzu veröffentlicht. Aktuell werden in den USA Patientinnen und Patienten für eine Studie rekrutiert, die eine THS im dorsolateralen präfrontalen Kortex bezüglich einer Wirkung auf die Nahrungsaufnahme und die Gewichtsreduktion untersucht (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00739362). Der dorsolaterale präfrontale Kortex spielt eine wichtige Rolle beim Sättigungsgefühl und beeinflusst, wie viel Nahrung eine Person zu sich nimmt. Ergebnisse dieser Studie sind bisher nicht bekannt.

Auch hier ist die Antwort auf die Frage, wie die THS mit pathophysiologischen Mechanismen der Adipositas interferiert, in einem Hypothesenstadium. Die ersten Befunde, die aus klinischen Beobachtungen resultieren, müssen durch weitergehende Untersuchungen zum Verständnis dieser Phänomene in der Grundlagenforschung gestützt werden. Klinische Studien in diesem Bereich sollten langfristig angelegt sein, mit starkem Fokus auf Parameter, mit denen erstens die Lebensqualität in einem weiten Verständnis (siehe Kapitel 2.9.2) und zweitens unerwünschte Nebenwirkungen erfasst werden können.

Zusammenfassend ist in Anbetracht der neuen Erkenntnisse zur Entstehung der Adipositas per magna und deren dramatischer Auswirkung auf die Lebensqualität und Gesundheit der Betroffenen eine Erarbeitung von neuen, tragfähigen grundlagenwissenschaftlichen Konzepten zur therapeutischen Neuromodulation von großer Bedeutung. Aus diesen Konzepten können dann gezielte und gut kontrollierte, langfristig angelegte und patientenorientierte klinische Studien entwickelt werden. Gerade beim Thema der schwersten Adipositas wird dies einen interdisziplinären und langfristigen Ansatz erforderlich machen.

Fazit:

Bei vielen neuen Indikationen für die THS wird deutlich, dass die bisherigen Ergebnisse sowohl durch weiterführende Grundlagenuntersuchungen zur Aufklärung von Wirkmechanismen als auch durch weiterführende kontrollierte klinische Studien geprüft werden müssen. Die klinischen Studien sollten zudem durch bildgebende Verfahren sowie durch weitere Verfahren zur Erfassung elektrophysiologischer und funktioneller neuronaler Netzwerkaktivität und deren Beeinflussung durch die THS ergänzt sowie des Weiteren durch geeignete qualitative und quantitative Instrumente zur Erfassung von Nebenwirkungen und Auswirkungen der Behandlung auf die Lebensqualität in einem weiten Verständnis komplettiert werden.

3 Risiken der THS

Zumindest für die Behandlung der Parkinsonkrankheit gibt es inzwischen umfangreiche Erkenntnisse zu Wirkungen und Nebenwirkungen sowie zu den Risiken der Behandlungsmethode. Ein wichtiger Vorteil der THS im Vergleich zu anderen invasiven Methoden, bei denen Gewebestrukturen zerstört werden, besteht darin, dass die elektrische Stimulation grundsätzlich jederzeit abgeschaltet werden kann. Allerdings ist das Wissen um chronische nicht reversible Wirkungen bei neuen Stimulationsarealen und Indikationen begrenzt, sodass Risiken definiert und berücksichtigt werden müssen. Auch dazu kann eine begleitende Grundlagenforschung wichtige Hinweise geben. Neben diesen Risiken sind Komplikationen zu berücksichtigen, die sich aus der Implantation des Stimulationssystems ergeben.

3.1 Chirurgische Nebenwirkungen

Chirurgische Nebenwirkungen können je nach Zeitpunkt ihres Auftretens (frühe Komplikationen: bis zu 30 Tagen nach Operation; späte Komplikationen: nach mehr als 30 Tagen postoperativ) sowie nach ihrer Ursache (direkte Folge der durchgeführten Operation oder Folge der implantierten Systemkomponenten) unterschieden werden. Wenn keine anderen Quellen angegeben sind, entstammen die im Folgenden zitierten Zahlen einer Übersichtsarbeit von Voges und Pinsker (Voges and Pinsker, 2009).

3.1.1 Frühkomplikationen

Hirnblutungen (ICB) nach stereotaktischer Implantation von Elektroden zur THS treten bei etwa 3 Prozent der Patientinnen und Patienten auf. Diese Zahl enthält sowohl Blutungsereignisse ohne neurologische Symptome (asymptomatische Blutungen), die nur durch postoperative CT- oder MRT-Kontrollen registriert wurden, als auch symptomatische Blutungen. Bei durchschnittlich einem Drittel der Patienten waren die neurologischen Störungen nach abgelaufener Hirnblutung nicht mehr rückbildungsfähig. Die Wahrscheinlichkeit, an den Folgen einer Operation zur Implantation eines THS-Systems zu versterben, beträgt 0,4 Prozent (Voges et al., 2007).

Postoperative epileptische Anfälle (Häufigkeit: 1,3 Prozent) oder eine Schädigung von Hirngewebe mit nachfolgendem Funktionsausfall durch die Hirnelektroden selbst (Häufigkeit: 0–0,2 Prozent) sind seltenere Frühkomplikationen.

3.1.2 Spätkomplikationen und chronische Nebenwirkungen

Hautdefekte (Ulzerationen), die sich über implantiertem Fremdmaterial ausbilden können, treten bei 0,9–5,5% der Patientinnen und Patienten auf. Die Angaben zur Migration oder zu einer operativen Repositionierung einer Hirnelektrode aus anderen Gründen liegen zwischen 0 und 18,8 Prozent (Durchschnitt: 5,8 Prozent). Bei kindlichen Dystonien ist von wesentlich höheren Komplikationsraten durch Infektion, Hautmazeration und langfristig durch das Problem des Größenwachstum des Schädels auszugehen, ohne dass hier kontrollierte prospektive Daten vorliegen (Woopen et al., 2013). Die Wahrscheinlichkeit für Verletzung oder Bruch einer Hirnelektrode beträgt 0,8–15,2 Prozent pro Patient (Durchschnitt: 3,6 Prozent). Viele technische Komplikationen wurden bereits vor etwa fünf bis 15 Jahren beschrieben, die veröffentlichten Zahlen bilden daher teilweise auch eine Lernkurve im Umgang mit einer damals relativ neuen operativen Methode ab.

Selbst bei Morbus Parkinson, wo in großen Patientenkollektiven über mehr als 20 Jahre Erfahrung gesammelt wurde, sind chronische Nebenwirkungen der THS bisher wenig untersucht (Hariz et al., 2008; Hariz et al., 2013), da Strukturen fehlen, um diese systematisch prospektiv zu erfassen. Aufgrund des Fehlens von Patientenregistern und geeigneten Kontrollgruppen liegen keine verlässlichen, systematischen Daten über Nebenwirkungen inklusive seltener Nebenwirkungen vor. Darüber hinaus fehlten bisher die technischen Möglichkeiten, um Patientenkohorten so zu charakterisieren, dass Rückschlüsse über chronische Veränderungen in neuronalen Schaltkreisen durch THS und deren klinische Konsequenzen erfasst werden konnten. Eine Chance bieten hier die bereits beschriebenen neuen Stimulationssysteme, die auch eine Ableitung neuronaler Netzwerkfunktionen erlauben. Mit diesen neuen Systemen können Veränderungen in neuronalen Netzwerken über längere Zeiträume nach THS identifiziert und so hypothesenbasiert klinische Auswirkungen einer chronischen Stimulation besser untersucht werden.

3.1.3 Infektionen

Das Risiko für Infektionen von Operationswunden oder im Bereich von Hautdefekten über dem implantierten Material (Erosionen) liegt zwischen 0 und 15 Prozent. Sofern die Patienten rechtzeitig ärztlichen Rat suchen, ist die Infektion eines THS-Systems keine lebensbedrohliche oder dauerhaft den Patienten krankmachende Komplikation. Wenn sich die Entzündung nach Gabe von Antibiotika nicht zurückbildet oder der Patient bereits mit einer Eiterbildung vorstellig wird, muss allerdings meist das gesamte Fremdmaterial chirurgisch entfernt werden. Eine erneute Implantation ist mit einem Abstand von mehreren Wochen zur Entfernung wieder möglich.

3.2 Stimulationsinduzierte Effekte auf die Kognition

Das neuropsychologische Nebenwirkungsprofil der THS kann nicht in einer allgemein gehaltenen Form beschrieben werden, sondern nur mit Bezug zu einer bestimmten stimulierten Zielregion und/oder einer bestimmten, in dieser Zielregion behandelten Erkrankung. Subkortikale Zielareale wie STN oder GPi, die zusätzlich zu Verbindungen mit dem motorischen Kortex auch limbische oder assoziative kortikale Projektionen beziehungsweise Afferenzen besitzen, haben nach derzeitigem Stand des Wissens zum Beispiel ein höheres Risiko für nicht motorische Nebenwirkungen durch THS als die motorischen Thalamuskern. Andererseits werden zur Behandlung neuropsychiatrischer Erkrankungen bewusst Zielpunkte gewählt, die wie ATN, NAc oder subgenualer Kortex (CG25) (siehe Kapitel 2.6) per se ein wesentlicher Bestandteil neuronaler Netzwerke des limbischen Systems sind, sodass die THS bei diesen Indikationen die Wahrscheinlichkeit für psychiatrische Nebenwirkungen erhöht.

Ein zusätzlicher Aspekt ist die Relation zwischen der Größe der Stimulationselektrode (äußerer Durchmesser: 1,28 Millimeter) beziehungsweise des durch den applizierten Strom effektiv angeregten Gewebavolumens einerseits und des Gesamtvolumens der Zielregion andererseits, in der die Elektrode implantiert wird. Da zum Beispiel innerhalb des STN (Abmessungen: 3 x 6 x 9 Millimeter) die assoziativen und limbischen Untereinheiten näher an der motorischen Region liegen als im deutlich größeren GPi (Volumen: etwa 200 ml) oder im ventralen Thalamus, werden bei STN-THS vorhersehbar sehr viel häufiger nicht motorische Störungen auftreten als in den beiden anderen, zur Behandlung von Bewegungsstörungen genutzten Zielregionen.

Nicht unerheblich bei der Beurteilung neuropsychologischer THS-Komplikationen ist auch die behandelte Grunderkrankung. Schwierig ist z. B. eine Differenzierung zwischen Krankheitssymptomen und THS-Nebenwirkungen bei Morbus Parkinson. Neurodegenerative Veränderungen beeinträchtigen bei diesen Patientinnen und Patienten nicht nur motorische Funktionen, sondern der natürliche Krankheitsverlauf wird aufgrund einer Mitbeteiligung nicht motorischer Hirnregionen auch durch neuropsychiatrische Komplikationen geprägt.

Beim Essenziellen Tremor und der Dystonie mehren sich Hinweise, dass auch unabhängig von den motorischen Defiziten neuropsychologische Defizite und zumindest eine Prädisposition für neuropsychiatrische Symptome vorliegen, welche jedoch durch die Grundkrankheit klinisch in den Hintergrund treten. Ein wichtiges Forschungsfeld der Zukunft ist daher die Identifikation dieser Symptome vor allem im Sinne der „Demaskierung“ bei erfolgreicher Therapie

der motorischen Defizite, aber natürlich auch der Analyse stimulationsinduzierter neuropsychologischer und neuropsychiatrischer Defizite insbesondere beim Essenziellen Tremor und bei der Dystonie.

3.3 Effekte der STN-Stimulation bei Morbus Parkinson auf Kognition und Verhalten

Unerwünschte Effekte der THS auf Kognition, Stimmungslage (Euphorie, Hypomanie oder Manie, Depression, Angststörung) oder Verhalten sind im Vergleich zu anderen Erkrankungen beziehungsweise Zielpunkten bislang nur für Morbus Parkinson im Kontext einer elektrischen Stimulation im STN gut dokumentiert.

Auch wenn nach sechs bis zwölf Monaten STN-Stimulation reproduzierbar moderate Verschlechterungen von Wortflüssigkeit und der Leistungen der Patienten im Stroop-Test berichtet wurden, konnten Metaanalysen zur STN-THS und drei große klinische Studien mit einer konservativ behandelten Kontrollgruppe eine globale kognitive Verschlechterung durch chronische STN-THS nicht bestätigen (Volkman et al., 2010). Die verfügbaren Daten wiesen auch darauf hin, dass eine demenzielle Entwicklung sehr wahrscheinlich eine Folge des natürlichen Krankheitsverlaufs ist. Beeinträchtigungen der kognitiven Hirnleistungen wie Störungen der frontalen Exekutivfunktion (Beeinträchtigung von Entscheidungsfindung, Problemlösen, Beibehalten oder Verlagerung von Aufmerksamkeit und Hemmung habitueller Antworten) wurden bei einem Viertel der Patientinnen und Patienten bereits bei Erstdiagnose eines idiopathischen Parkinsonsyndroms nachgewiesen. Innerhalb von drei Jahren verschlechterten sich diese Funktionen aufgrund des Krankheitsprogresses bei weiteren 50 Prozent der Patienten. Der Anteil dementer Patientinnen und Patienten betrug nach dieser Zeit bereits 9 Prozent (Übersicht in Volkman et al., 2010).

In dieser Übersicht zu neuropsychiatrischen Effekten der hochfrequenten elektrischen STN-Stimulation zur Behandlung des IPS wurde auch darauf hingewiesen, dass bei einer abschließenden Einschätzung nicht motorischer THS-Effekte unbedingt die im postoperativen Verlauf immer erforderliche Umstellung der Parkinsonmedikation zu berücksichtigen sei. In dieser Phase wird die präoperative Dosis um durchschnittlich 50 Prozent reduziert. Auf eine rasche Reduktion dopaminerg wirksamer Substanzen reagieren zum Beispiel manche Patienten mit Apathie, die wiederum häufig mit kognitiven Störungen assoziiert ist (Volkman et al., 2010).

Postoperative Euphorie und/oder Hypomanie (bei 4–15 Prozent der Patienten) beziehungsweise die deutlich selteneren manischen Psychosen (Häufigkeit 0,9–1,7 Prozent) wurden typischerweise zeitgleich mit der Erstaktivierung des IPG beobachtet, sodass hier ein direkter Zusammenhang zwischen elektrischer Stimulation des motorischen STN-Anteils und einer Miterregung des limbischen Systems mit seinen Verbindungen sehr wahrscheinlich ist. Im weiteren Verlauf war dann interessanterweise bei den meisten Patientinnen und Patienten eine Stimulation mit dem gleichen Elektrodenkontakt ohne Nebenwirkungen möglich. Wie bereits für kognitive Hirnleistungen dargestellt, ist auch bei diesem Symptomkomplex die Interaktion zwischen Parkinsonmedikation und Stimulation während der postoperativen Einstellungsphase zu berücksichtigen (Übersicht in Volkmann et al., 2010).

Depressive Episoden traten bei etwa 20–25 Prozent der Patientinnen und Patienten unter STN-THS auf und wurden typischerweise während der ersten zwei Monate nach Implantation des Stimulationssystems beobachtet. In zwei großen prospektiven, randomisierten klinischen Studien zur STN-THS wurden relevante Depressionen sowohl in der medikamentösen Kontrollgruppe als auch in der THS-behandelten Patientengruppe registriert. STN-THS hatte im Vergleich zur Kontrollgruppe sogar einen positiven Effekt auf eine depressive Stimmungslage (Deuschl and Agid, 2013). Kontrollierte Studien konnten Hypothesen zu erhöhten Suizidraten bei Patientinnen und Patienten mit Morbus Parkinson nach THS nicht bestätigen (Weintraub et al., 2013). Nach Volkmann (Volkmann et al., 2010) sind Risikofaktoren für diese Nebenwirkung nicht nur ein rasches beziehungsweise exzessives Absetzen der Parkinsonmedikamente und eine vorbestehende Depression, sondern auch Schwierigkeiten von Patienten bei der Anpassung an die neue Lebenssituation. Auch nach anderen chirurgischen Eingriffen (z. B. Epilepsiechirurgie oder Organtransplantation), die wie die Implantation eines THS-Systems die Lebensumstände der Patienten dramatisch positiv verändern können, gehört Depression selbst dann mit zu den häufigsten unerwünschten Effekten, wenn das Behandlungsergebnis positiv ausfällt (Wrench et al., 2011).

Bei der Beurteilung der Depression im Langzeitverlauf sollte sorgfältig zwischen dem erkrankungsspezifischen Risiko (Prävalenz einer klinisch relevanten Depression bei Morbus Parkinson: 30–40 Prozent (Reijnders et al., 2008) und dem Risiko differenziert werden, das sich aus der STN-Stimulation selbst ergibt. Bezogen auf einen dreijährigen Beobachtungszeitraum wurden stimulierte Patienten im Vergleich zu medikamentös behandelten Patienten oder im Hinblick auf ihren präoperativen Status nicht häufiger psychiatrisch auffällig (Reijnders et al., 2008; Kaiser et al., 2008). In einer anderen Langzeituntersuchung zur STN-THS bei Morbus Parkinson traten Depressionen erst gehäuft am Ende eines Fünfjahres-Beobachtungsinter-

valls auf, sodass hier weniger ein Stimulationseffekt beobachtet wurde, sondern sehr wahrscheinlich ein Symptom der weiter fortschreitenden Erkrankung (Merola et al., 2011).

Apathie wird analog zu Depression entweder unmittelbar postoperativ oder im Langzeitverlauf beobachtet. Im erstgenannten Fall wird neben einer Reaktion der Patientinnen und Patienten auf die Reduktion dopaminerger Substanzen auch eine unbeabsichtigte Stimulation frontaler motivationaler Netzwerke diskutiert, die mit den limbischen und assoziativen Arealen des STN verbunden sind. Apathie als häufigster unbeabsichtigter Effekt nach Langzeitanwendung der STN-Stimulation wurde bei 8,7 Prozent präoperativ und bei 24,6 Prozent der Patienten im dritten postoperativen Jahr beobachtet (Funkiewiez et al., 2004); zumindest teilweise ist sie auch Ausdruck eines durch Neurodegeneration zunehmend veränderten Gehirns (Volkman et al., 2010). Die Zufriedenheit von Patientinnen und Patienten mit Morbus Parkinson mit dem Ergebnis der STN-THS scheint jedoch maßgeblich von dem präoperativen Ausmaß der Apathie beeinflusst zu sein (Maier et al., 2013).

Verhaltensauffälligkeiten wie Punding (exzessive, wiederholt ablaufende, nicht zielgerichtete Verhaltensmuster) oder Impulskontrollstörungen (Kontrollverlust führt zu zwanghaftem „Lustverhalten“, das sich zum Beispiel in Form von pathologischem Spielen, Hypersexualität, Essattacken oder zwanghaftem Einkaufen manifestiert) werden bei Parkinsonpatienten auch häufig unabhängig von einer THS-Therapie registriert. Insbesondere Impulskontrollstörungen sind mit der Einnahme von Dopaminagonisten assoziiert. Trotz einer geringen Evidenz, die auf Einzelfallberichten basiert, ist es daher sehr wahrscheinlich, dass Impulskontrollstörungen, die gelegentlich nach Beginn der STN-Stimulation, d. h. während der postoperativen Umstellungs- und Adaptationsphase, beobachtet wurden, ein vorübergehendes Phänomen darstellen. Möglicherweise ist die perioperative Reduktion von dopaminerger Medikation sogar insgesamt eher mit einer Reduktion von Verhaltensstörungen wie den Impulskontrollstörungen assoziiert (Ardouin et al., 2006; Castrioto et al., 2014; Volkman et al., 2010).

Eine Reihe von Studien konnte bei Patientinnen und Patienten mit Morbus Parkinson eine Veränderung der Impulsivität nachweisen (Frank et al., 2007). Die klinische Relevanz dieser subtilen Veränderungen ist bislang nur unzureichend untersucht, ein mehr oder weniger subtil verändertes Sozialverhalten scheint jedoch vorzuliegen (Florin et al., 2013). Es kann in Kombination mit Stimmungsveränderungen der Patientinnen und Patienten vom sozialen Umfeld als Persönlichkeits- oder Identitätsveränderung wahrgenommen werden (Schuepbach et al., 2006).

3.4 THS in anderen Zielregionen oder bei anderen Erkrankungen als Morbus Parkinson

Drei Studien, die detailliert über das neuropsychologische Ergebnis von Parkinsonpatientinnen und -patienten berichteten, bei denen Tremor durch Stimulation im motorischen Thalamus behandelt wurde, fanden keine Hinweise für signifikante oder weiterreichende kognitive Veränderungen. Eine bilaterale Stimulation im GPi bei Parkinsonpatienten ist ebenfalls vergleichsweise nebenwirkungsarm (drei Studien mit insgesamt 19 Patienten). Lediglich bei Einzelfällen wurden nicht motorische Effekte wie exekutive Dysfunktion oder Probleme in einem Test berichtet, der die Arbeitsgedächtniskapazität untersucht (Witt et al., 2008). In einer prospektiv randomisierten kontrollierten Studie mit medikamentös behandelter Kontrollgruppe und zusätzlicher Randomisierung innerhalb der chirurgischen Gruppe bei GPi- beziehungsweise STN-stimulierten Patienten waren nach drei Jahren in der GPi-THS-behandelten Gruppe demenzielle Störungen geringer ausgeprägt als in der STN-THS-behandelten Gruppe (Weaver et al., 2012). GPi-THS bei Patienten mit primärer oder idiopathischer Dystonie hatte keinen negativen Effekt auf kognitive Hirnleistungen und induzierte auch keine anderen psychiatrischen Nebenwirkungen (Kupsch et al., 2006; Vidailhet et al., 2005).

Neuropsychologische Effekte nach THS-Therapie von Essenziellem Tremor wurden selten beschrieben. In der bisher einzigen größeren Untersuchung zu dieser Thematik wurden 40 Patientinnen und Patienten mit unilateraler Stimulation des motorischen Thalamus untersucht. Die Autoren sahen immer dann eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine Reduktion der Wortflüssigkeit unter thalamischer THS, wenn dieses Defizit bereits präoperativ bestand (Troster et al., 1999; Woods et al., 2003). Eine Faktorenanalyse identifizierte eine elektrische Stimulation im motorischen Thalamus mit einer Pulsweite von mehr als 119 Mikrosekunden beziehungsweise eine Erstmanifestation der Erkrankung nach dem 37. Lebensjahr als signifikante Prädiktoren für ein schlechteres kognitives Ergebnis (Woods et al., 2003).

3.5 Auswirkungen der THS auf Identität und soziale Bezüge

In Abhängigkeit vom stimulierten Zielgebiet und der betreffenden Erkrankung kann es nicht nur kurz-, sondern auch langfristig zu Verhaltens- und Stimmungsänderungen kommen, die entweder der Betreffende oder ein Angehöriger oder beide als eine Änderung der Persönlichkeit beziehungsweise der Identität des Patienten wahrnehmen (Lewis et al., 2014). Dies kann sowohl positiv als auch negativ erlebt werden. Solche Identitätsänderungen müssen sich nicht immer in Persönlichkeitstests nachweisen lassen. Gleichwohl können auch nicht pathologische

Änderungen von Stimmung oder Verhalten – unabhängig davon, ob sie auf einer veränderten Medikation, dem Krankheitsverlauf, sich wandelnden sozialen Rollen in einer Pflegebeziehung oder auf der Stimulation beruhen – zu persönlichen Verunsicherungen, verändertem Selbst- und Körperbild, sozialem Rückzug oder Beziehungsstörungen führen. Solche Konsequenzen können für den Patienten wie für seine Umgebung von erheblicher Relevanz sein und müssen bei der Aufklärung vor dem Eingriff berücksichtigt werden.

Eine verlässliche Datenbasis fehlt zu diesem Aspekt. Persönlichkeitstests werden in den klinischen THS-Studien nur sehr selten durchgeführt. Man konzentriert sich dort in der Regel auf Persönlichkeitsstörungen und nicht auf Variationen im Bereich des Normalen.

Daten fehlen ebenfalls weitestgehend zu der vom Patienten und seinen Angehörigen empfundenen Lebensqualität. Zwar werden in Studien oftmals Instrumente zur Erhebung der gesundheitsbezogenen oder krankheitsspezifischen Lebensqualität eingesetzt. Diese Instrumente sind aber – obwohl validiert – im Hinblick auf die Frage, ob sie wirklich das messen, was den Patienten interessiert, zunehmend umstritten (Maier et al., 2013). Zumeist bilden sie den an Symptomen oder Aktivitäten erkennbaren Gesundheitszustand und nicht dessen persönliche Bewertung im Sinne des Empfindens als Lebensqualität ab. Zudem lassen die Instrumente für die Lebensqualität zentrale Aspekte wie das selbst eingeschätzte psychische und soziale Wohlbefinden oft aus. Dies zeigt sich nicht selten in dem Phänomen, dass ein nach klinisch-neurologischen Kriterien gutes Behandlungsergebnis von negativen Berichten der betroffenen Patienten überschattet wird (Wooopen, 2012a). Hier besteht bezüglich der Datenerhebung großer Nachholbedarf. Erforderlich dafür sind qualitative Interviews und Verhaltensanalysen des Patienten und seines familiär-sozialen Umfeldes durch erfahrene Psychologen (Schuepbach et al., 2006).

Fazit:

Insgesamt ist durch die zunehmende Routine in den großen deutschen Zentren und die technische Entwicklung ein erheblicher Rückgang der klinisch relevanten chirurgischen Komplikationen zu verzeichnen. Dennoch verbleibt ein Risiko schwerer Komplikationen, das es trotz aller therapeutischen Optionen für jeden einzelnen Patienten nach wie vor unbedingt erforderlich macht, die Notwendigkeit des Eingriffs zur Implantation eines Systems zur THS sorgfältig unter Berücksichtigung von Alternativen abzuwägen.

Die THS insbesondere bei Morbus Parkinson hat viele von den Patientinnen und Patienten sowie dem sozialen Umfeld erkennbare, subtile Verhaltensänderungen zur Folge, die oftmals als Persönlichkeitsveränderungen empfunden werden. Diese für die Patienten und Angehörigen sehr wichtigen Veränderungen sollten in ihrem Ausmaß und ihren Auswirkungen auf das Wohlbefinden des Patienten systematisch untersucht werden und somit in zukünftige Studien zur Wirksamkeit der THS bei Morbus Parkinson und bei anderen Indikationen mit in den Fokus genommen werden. Daraus resultiert auch eine patientenorientierte und weniger eine krankheitsorientierte Betrachtung des Eingriffs, einschließlich einer offenen ethischen Bewertung im Einzelfall. Dieses Forschungsfeld soll im folgenden Kapitel weiter ausgeführt werden.

4 Ethische und rechtliche Gesichtspunkte

Eingriffe ins Gehirn gelten aus rechtlicher und ethischer Perspektive als besonders problematisch, weil das menschliche Gehirn als biologische Grundlage zentraler Aspekte unseres Selbstverständnisses, wie Selbstbewusstsein und Moralfähigkeit, angesehen wird. Zudem nähren die Erfahrungen mit der Psychochirurgie im 20. Jahrhundert (Valenstein, 1973, 1986) erhebliche Befürchtungen. Die THS aber kann vielen Patientinnen und Patienten Hilfe und Linderung bringen. Mit ihrer Erforschung und klinischen Anwendung sind gleichwohl ethische und rechtliche Fragen verbunden. Die Analyse und Beantwortung dieser Fragen ist von großer Bedeutung, damit Rahmenbedingungen geschaffen werden können, die Probanden und Patienten schützen und das volle therapeutische Potenzial der THS umsetzen lassen.

Die THS wirft bei der Anwendung in zugelassenen Indikationen und im Bereich ihrer klinischen Prüfung keine grundsätzlich neuen ethischen und rechtlichen Fragestellungen auf (Clausen, 2009). Bestimmte Fragen wie diejenige nach dem Krankheitsverständnis insbesondere bei psychischen Erkrankungen sowie dem Menschenbild, das dem Behandlungsansatz zugrunde liegt, stellen sich allerdings mit besonderer Schärfe. Zudem ist zu prüfen, wie die geltenden rechtlichen Regelungen und ethischen Normen in beiden Bereichen angewendet werden (Clausen, 2011b).

4.1 Ethische und rechtliche Aspekte bei etablierten Indikationen

4.1.1 Einwilligung nach Aufklärung und Beratung

Der informed consent – also die auf der Grundlage einer umfassenden Aufklärung vorab und freiwillig erteilte Einwilligung des Patienten – erlangt im Falle der THS in verschiedenen Bereichen Bedeutung.

Der einwilligungsfähige Patient wird sachgemäß und umfassend über die Art des Eingriffs, seine Ziele, Risiken und mögliche Nebenwirkungen sowie andere evaluierte Behandlungsmöglichkeiten aufgeklärt. Dabei sind auch, soweit bekannt, Langzeitwirkungen zu berücksichtigen, die sich auf den psychosozialen Bereich beziehen oder die Persönlichkeit beziehungsweise Identität der Patientin oder des Patienten betreffen. Auf der Grundlage seiner persönlichen Bewertung dieser Informationen entscheidet der Patient freiwillig, ob er dem Eingriff zustimmt oder ihn ablehnt (Schmitz-Luhn et al., 2012). Da die THS meist als letzte Option eingesetzt wird, wenn medikamentöse Therapien nicht mehr ausreichend wirken, gilt es besonders, die oft verzweifelte Situation der Patientinnen und Patienten zu beachten und unrealistischen Erwartungen entgegenzuwirken (Clausen, 2010). Um ein optimales Behandlungsergebnis zu

ermöglichen, sollten auch bei einwilligungsfähigen Patienten die (zuweilen mit der Pflege betreuten) Angehörigen in den Aufklärungs- und Entscheidungsfindungsprozess einbezogen werden, damit sie sich auf ihre möglicherweise neue Rolle nach der Operation vorbereiten können. Die Einbeziehung der Angehörigen ist allerdings an die Zustimmung des Patienten gebunden.

In Zukunft ist für manche Erkrankungen wie die Parkinsonerkrankung davon auszugehen, dass die THS nicht erst als ultima ratio, sondern bereits zu einem früheren Zeitpunkt im Krankheitsverlauf in Betracht gezogen wird (Schuepbach et al., 2013), wenn noch nicht alle anderen therapeutischen Möglichkeiten ausgeschöpft sind. In diesen Fällen sind die möglichen Vor- und Nachteile eines frühen gegenüber einem späteren Einsatz mit dem Patienten und seinen Angehörigen unter Berücksichtigung der individuellen Situation eingehend zu erörtern (Woopen et al., 2013).

Bei Patientinnen und Patienten, die aus Altersgründen (Minderjährige) oder aus Krankheitsgründen nicht selbst einwilligen können, entscheidet der gesetzliche Vertreter im Rahmen des Sorge- beziehungsweise Betreuungsrechts. Voraussetzung ist, dass dieser in vollem Umfang über den Eingriff informiert ist (siehe oben). Die Entscheidung des gesetzlichen Vertreters orientiert sich am Wohl des Vertretenen.

Eine erteilte Einwilligung beziehungsweise Zustimmung durch den gesetzlichen Vertreter ist jederzeit widerrufbar, ohne dass dem Patienten dadurch Nachteile entstehen dürfen.

4.1.2 Ethische Aspekte bei nicht intendierten Effekten der THS

Die in Kapitel 4.2 bis 4.5 aufgeführten, nicht intendierten Effekte werden meist als Risiken angesprochen, über die Patienten aufgeklärt werden müssen und die gegen den zu erwartenden Nutzen des Eingriffs abzuwägen sind. Art und Umfang sowohl der intendierten als auch der nicht intendierten Effekte sind abhängig von Stimulationsort und Stimulationsart. Nach den Erfahrungen der etablierten THS zur Behandlung motorischer Symptome bei Morbus Parkinson – insbesondere der hochfrequenten Stimulation im subthalamischen Kern – gehören zu den Eingriffsrisiken die operationsbedingten Komplikationen wie Blutungen und Infektionen ebenso wie die Nebenwirkungen der Stimulation wie kognitive, verhaltensbezogene, affektive und psychosoziale Beeinträchtigungen (siehe Kapitel 4.5). Bei manchen Beeinträchtigungen

ist jedoch im Einzelfall schwer zu bestimmen, inwiefern sie durch die Stimulation selbst oder durch den fortschreitenden Krankheitsverlauf bedingt sind. Die Komplikationen und Nebenwirkungen, zu denen sowohl direkte Schädigungen des Patienten als auch Belastungen durch den Eingriff zählen, können beträchtlich sein. Zu berücksichtigen ist, dass die Erfolgskontrolle bislang nicht alle Parameter möglicher Nebenwirkungen erfasst. Hier sind weiterführende wissenschaftliche Untersuchungen notwendig. Die objektivierbaren Kriterien wie motorische Verbesserung, Reduktion von Medikamenten und krankheitsbezogene Lebensqualität sind zwar wichtige Parameter, sie erfassen das Ergebnis des Eingriffs allerdings nur unzureichend. Denn ethisch relevant ist der nur bedingt objektivierbare Nutzen für den Patienten im Sinne eines weiten Verständnisses von Lebensqualität (Clausen, 2011b). Dies zeigt sich nicht selten in dem Phänomen, dass ein nach klinisch-neurologischen Kriterien gutes Behandlungsergebnis von negativen Berichten der betroffenen Patientinnen und Patienten überschattet wird (Lewis et al., 2014). Dieses sogenannte Unzufriedenheitsparadox wird auf die Diskrepanz zwischen objektiv messbaren und subjektiv empfundenen Ergebnissen sowie auf unrealistische Erwartungen des Patienten zurückgeführt (Krug, 2012). Daher kommt der zusätzlichen Erfassung des subjektiven Behandlungserfolgs eine wichtige Bedeutung zu (Hälbig, 2011). Dafür sind Interviews und Verhaltensanalysen des Patienten und seines familiär-sozialen Umfelds durch erfahrene Psychologen erforderlich (Schuepbach et al., 2006). PROMs (Patient Reported Outcome Measurements) sollten die objektive Ergebniserfassung um die wichtige subjektive Perspektive der Patientinnen und Patienten ergänzen (Clausen, 2011a; Mathieu, 2011; Witt, 2012).

4.2 Enhancement

Kommt es durch THS zu einer Verbesserung kognitiver oder anderer Fähigkeiten beziehungsweise Stimmungen, so treten ferner Überschneidungen zum Themenkomplex des sogenannten Enhancement auf (Woopen, 2012a). Dieses Thema wurde bereits in anderen Publikationen ausführlich erörtert (Drucksache 17/7915 des Deutschen Bundestages, 2011). Unabhängig davon, ob beziehungsweise in welchem Umfang solche Verbesserungen im Rahmen der THS überhaupt möglich sind, bleibt festzuhalten, dass die damit aufgeworfenen Fragen unabhängig von ihrer ethischen Brisanz nur in wenigen Fällen eine unmittelbare rechtliche Auseinandersetzung erfordern; dies gilt etwa für bestimmte Detailfragen im prüfungsrechtlichen Umfeld, beispielsweise ob die Rechtmäßigkeit einer erbrachten Prüfungsleistung infrage gestellt werden muss. Die vermeintliche oder tatsächliche Verbesserung bestimmter Fähigkeiten oder Stimmungen ist daher vornehmlich unter ethischen Gesichtspunkten zu erörtern, die etwa Gesichtspunkte der Authentizität und der Identität oder allgemeine Gerechtigkeitserwägungen betreffen.

Wenn die therapeutische THS zusätzlich oder ausschließlich nicht intendierte, positiv empfundene Effekte hervorruft – beispielsweise eine gehobene Stimmung – ist zu fragen, wie weit die Patientenautonomie in der Bestimmung der optimalen Stimulationsparameter reicht (Synofzik et al., 2012). Das Ausbleiben klinisch-therapeutischer Effekte rechtfertigt bei gleichzeitig gesteigertem Wohlbefinden und verminderter subjektiv empfundener Krankheitslast für sich allein noch nicht, den Eingriff rückgängig zu machen, wie dies in einem Fall aus den Niederlanden geschehen ist (Schermer, 2013).

4.3 Patientenauswahl bei anerkannten Indikationen

Bei der Patientenauswahl ist die Optimierung des individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses ein wesentlicher Parameter. Eine Übersicht über die relevanten Kriterien geben die Empfehlungen der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Tiefe Hirnstimulation, dem Zusammenschluss der wissenschaftlich aktiven deutschen Zentren zur THS (Hilker et al., 2009). Diese Empfehlungen wurden im Auftrag der Leitlinienkommission der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) erstellt, die die AG Tiefe Hirnstimulation als Schwerpunktgemeinschaft innerhalb der DGN anerkennt (ebenso wie die Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie). Selbstverständlich bedürfen diese Kriterien der ständigen Anpassung an die jeweils aktuellen Studienergebnisse.

Aus ethischer Perspektive bedarf es einer besonderen Begründung, Patientinnen und Patienten einen möglichen therapeutischen Nutzen vorzuenthalten. Der Ausschluss beispielsweise von Parkinsonpatienten mit demenziellen Symptomen wird mit einer ungünstigen Prognose dieser Patienten begründet, da häufiger postoperative Beeinträchtigungen erwartet werden (Hilker et al., 2009; Krack, 2000). Da die empirischen Belege allerdings noch sehr uneinheitlich sind (Lang et al., 2006), sollte aus ethischer Perspektive eine zusätzliche Demenz allein kein Ausschlusskriterium sein (Farris et al., 2008). Bedeutsam ist eine gründliche Langzeiterhebung, um in Zukunft eine solide Datenbasis für eine verfeinerte Indikationsstellung zu erhalten (Clausen, 2011b). Dies ist nicht zuletzt für die Aufklärung der Patientinnen und Patienten sowie ihrer Angehörigen vor der Operation hilfreich.

4.4 Ethische und rechtliche Aspekte bei Ausweitung der Indikationsstellung

Die bisherigen Erfolge der THS bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Morbus Parkinson (siehe Kapitel 3.1.1) oder Zwangsstörungen (siehe Kapitel 3.2.2) sowie die

dabei zu beobachtenden Nebenwirkungen legen es nahe, das therapeutische Potenzial der THS auch auf andere Indikationen auszuweiten. Im November 2012 waren in der Datenbank des US-amerikanischen National Institute of Health (NIH) unter dem Stichwort „deep brain stimulation“ 92 laufende klinische Studien registriert. Viele dieser Studien richten sich auf eine mögliche Verbesserung des Einsatzes bei Bewegungsstörungen (Parkinson, Essenzieller Tremor, Dystonie; siehe Kapitel 3.1.1-3.1.3). Der Großteil aber zielt auf eine Erweiterung des Indikationsspektrums, wie in Kapitel 3.2 und 3.3 beschrieben. Schwere Depression, bipolare Störung, Schizophrenie, Epilepsie, Suchterkrankungen, Alzheimer-Demenz und Chorea Huntington gehören zu den Erkrankungen, für die in klinischen Studien Sicherheit und Wirksamkeit der THS geprüft werden, oft in Form erster Pilotversuche mit einzelnen Patientinnen und Patienten. Die THS wurde beispielsweise in Form geplanter Studien an einzelnen Patienten mit Adipositas (Halpern et al., 2008) und Minimal Conscious State (Schiff et al., 2007) eingesetzt.

Grundsätzlich gelten für die informierte Einwilligung zur Teilnahme an Forschungsvorhaben die gleichen Anforderungen wie bei evaluierten Indikationen (siehe Kapitel 3.1.1). Insbesondere ist darauf hinzuweisen, dass – wie bei allen Forschungsprojekten – Aussagen über erhofften Nutzen und mögliche Risiken nur bedingt möglich sind. Insofern ist ein erhöhter Informationsaufwand erforderlich. Bei der Aufklärung ist deutlich darauf hinzuweisen, dass die Teilnahme an einem Forschungsprojekt erbeten wird, aber freiwillig ist und jederzeit widerrufen werden kann. Bei nicht einwilligungsfähigen Patientinnen und Patienten darf die klinische Prüfung nur durchgeführt werden, wenn die Anwendung des zu prüfenden Medizinprodukts nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft angezeigt ist, um das Leben des Betroffenen zu retten, seine Gesundheit wiederherzustellen oder sein Leiden zu erleichtern (§ 21 Nr. 1 MPG). Auch bei Forschungsvorhaben unter Beteiligung Minderjähriger wird ein Individualnutzen gesetzlich gefordert (§ 20 Abs. 4 Nr. 2 MPG).

Bei der klinischen Prüfung der THS müssen berechtigte Hoffnungen sorgfältig von einem überzogenen Anspruch getrennt werden (Schlaepfer and Fins, 2010). Wie die Erfahrungen mit der Psychochirurgie aus den 1930er- bis 1970er-Jahren zeigen, kann ein unkritischer Einsatz eines in der öffentlichen Wahrnehmung sehr positiv bewerteten und mit überzogenen Erwartungen versehenen Verfahrens vielen Patientinnen und Patienten vermeidbares Leid und Schaden zufügen (Pressman, 1998; Valenstein, 1973, 1986).

Eine Ausweitung der Indikation für die THS muss vor diesem Hintergrund strengen Prüfkriterien standhalten. In forschungsethischer Hinsicht gelten die etablierten sieben ethischen

Grundsätze zur Forschung am Menschen (Emanuel et al., 2000; Liesching et al., 2012). Diese Kriterien sind recht allgemein gehalten; sie müssen für jedes einzelne Forschungsvorhaben individuell jeweils neu konkretisiert werden (Clausen, 2010; Woopen, 2012b).

Für die Auswahl des Stimulationsziels sollten fundierte anatomische und neurobiologisch-funktionelle Hypothesen generiert worden sein. Gleichmaßen dürfen die Forschungsvorhaben nur von qualifizierten Ärzten an geeigneten Prüfzentren durchgeführt werden, und die Studie sollte von einem unabhängigen Data Management Safety Board (DMSB) begleitet werden (Kuhn et al., 2009c). In einem festgelegten Protokoll müssen psychische, somatische und neuropsychologische Effekte evaluiert werden. Um die Bekanntmachung von negativen Ergebnissen zu garantieren, sollte eine Studienregistrierung obligat sein (Synofzik et al., 2012).

4.5 Anforderungen des Medizinproduktegesetzes

Die THS fällt unter das Regime des Medizinprodukterechts, hier namentlich des Medizinproduktegesetzes (MPG). Gemäß § 20 Abs. 1 Satz 1 MPG darf mit der klinischen Prüfung eines Medizinprodukts in Deutschland erst begonnen werden, wenn die zuständige Ethikkommission diese nach Maßgabe des § 22 MPG zustimmend bewertet und die zuständige Bundesoberbehörde diese nach Maßgabe des § 22a MPG genehmigt hat (siehe auch Kapitel 3.8.1). Die umfangreichen formellen und materiellen Genehmigungsvoraussetzungen ergeben sich im Detail aus den §§ 20 und 22a MPG sowie aus der gesetzeskonkretisierenden Verordnung über klinische Prüfungen von Medizinprodukten (MPKPV).

Bei klinischen Prüfungen von Medizinprodukten mit geringem Sicherheitsrisiko kann die zuständige Bundesoberbehörde gemäß § 20 Abs. 1 Satz 2 MPG von einer Genehmigung absehen. Die Details dieses Verfahrens werden in § 7 MPKPV geregelt.

Das Genehmigungsregime der §§ 20 bis 23a MPG findet schließlich nach § 23b MPG keine Anwendung, wenn eine klinische Prüfung mit Medizinprodukten durchgeführt wird, die nach den §§ 6 und 10 MPG die CE-Kennzeichnung tragen dürfen, es sei denn, diese Prüfung hat eine andere Zweckbestimmung des Medizinprodukts zum Inhalt oder es werden zusätzlich invasive oder andere belastende Untersuchungen durchgeführt. Maßgebliche Bedeutung kommt damit der Klärung der Frage zu, ob etwa der Einsatz einer CE-zertifizierten Elektrode in einem neuen Hirnareal die Zweckbestimmung des Medizinprodukts tangiert oder aber

unberührt lässt. Eine belastbare Klärung dieser Frage ist bislang nicht geleistet worden. Für betroffene Forscher bietet es sich daher an, bei entsprechenden Vorhaben mit einem kurzen, substanziierten Hinweis an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte als zuständige Bundesoberbehörde heranzutreten, um zu klären, ob eine solche Abweichung von der Zweckbestimmung genehmigungspflichtig ist.

4.6 Nicht anwendbare Regelungen

Die im Zusammenhang mit der THS mitunter genannte Konvention über psychotrope Substanzen der Vereinten Nationen ist schon aufgrund des dort verwendeten Substanzbegriffs nicht anwendbar. Schließlich entfalten auch die zahlreichen Stellungnahmen, die von Fachgesellschaften und berufsständischen Organisationen zur THS vorgelegt worden sind, als solche zunächst keine direkte rechtliche Bindungswirkung.

4.7 Haftungsrechtliche Aspekte im Zusammenhang mit der THS

Der rechtliche Umgang mit unerwarteten Konsequenzen der THS weist zunächst eine klassische medizin- beziehungsweise haftungsrechtliche Facette auf, die sich jedoch angesichts der Vielgestaltigkeit möglicher Fallkonstellationen gegenüber einer generalisierenden Betrachtung sperrt. Falls es also infolge einer THS zu Effekten kommen sollte, die sich auf den Betroffenen und sein Wohlbefinden (oder auch auf Dritte) nachteilig auswirken, so ist stets auf Grundlage der konkreten Geschehnisse im jeweiligen Einzelfall zu untersuchen, ob die Maßnahme den relevanten medizinischen, ethischen und rechtlichen Standards genügt oder ob eine Verletzung dieser Standards vorliegt, die gegebenenfalls zu entsprechenden Einstandspflichten führt. Näherer Ausführungen bedarf es in diesem Zusammenhang zu möglichen weiterreichenden Folgen etwaiger Veränderungen der Persönlichkeit, der kognitiven Fähigkeiten und/oder der Lebensqualität.

Soweit hier mitunter darauf hingewiesen wird, dass derartige Veränderungen möglicherweise ein gewisses Konfliktpotenzial mit Blick auf basale Verbürgungen der geltenden Verfassungsordnung aufweisen (namentlich hinsichtlich der Menschenwürde, der körperlichen Unversehrtheit sowie des allgemeinen Persönlichkeitsrechts), muss differenziert werden: Unmittelbare Grundrechtsverletzungen sind nur durch die staatlichen Gewalten möglich; durch den Staat erzwungene Anwendungen würden insoweit einer grundrechtlichen Überprüfung nicht stand-

halten. Soweit es hingegen gilt, Rechtsverhältnisse zwischen Privaten zu bewerten – zu denen regelmäßig auch Forscherinnen und Forscher, Ärztinnen und Ärzte, Probanden sowie Patientinnen und Patienten zählen –, ist lediglich „im Lichte der Grundrechte“ zu handeln (sogenannte „mittelbare Grundrechtsdrittwirkung“). Als Leitlinie gilt hier, dass gegen den Willen des Betroffenen erzwungene Behandlungen selbstverständlich nicht nur zivil- und strafrechtlich, sondern auch im Lichte der Grundrechtsordnung unzulässig wären. Maßnahmen, die sich auf einen gültigen „informed consent“ des Betroffenen stützen können (Annas, 1980), sind jedoch regelmäßig auch dann verfassungsrechtlich unbedenklich, wenn es hierdurch zu den genannten Veränderungen kommen sollte; denn die grundrechtlichen Garantien der Verfassungsordnung gehen auch bei fundamentalen Verbürgungen von der Dispositionsbefugnis des Individuums aus. Grundrechtsschutz bedeutet daher stets auch, auf diesen Schutz verzichten zu dürfen.

4.8 Rahmenbedingungen zur Erfüllung der MPG-Vorschriften und Registrierung

Rechtslage

Nach §§19 bis 24 Medizinproduktegesetz (MPG) ist die Eignung von Medizinprodukten für den vorgesehenen Verwendungszweck durch eine klinische Bewertung anhand entsprechender klinischer Daten zu belegen.

Die klinische Bewertung ist Teil des Konformitätsbewertungsverfahrens, das für die Erteilung einer CE-Kennzeichnung für das Medizinprodukt gefordert wird. Dies ist Voraussetzung für die Inverkehrbringung des Produkts, hier der THS, für den vorgesehenen Verwendungszweck. Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass die Eignung der THS für eine Indikation oder auch eine Wahl der Stimulationsparameter, die nicht durch das vorhandene CE-Label abgedeckt ist, durch eine klinische Studie nach MPG belegt werden müssen.

Grundsätzlich ist gemäß MPG auch nach technischer Modifikation einzelner Elemente eines THS-Systems eine klinische Bewertung erforderlich. Ein verändertes THS-System könnte theoretisch auch ohne Prüfung an Patientinnen und Patienten eingesetzt werden, wenn es als sogenannte „Eigenherstellung“ in einer Gesundheitseinrichtung produziert und angewendet wird, ohne dass es in den Verkehr gebracht wird. Werden allerdings wissenschaftliche Daten publiziert, die mithilfe einer über Eigenherstellung entwickelten THS-Technologie erhoben wurden, entspricht dies einem „Inverkehrbringen“ (die Eigenherstellung steht dann faktisch der

Allgemeinheit zur Verfügung und könnte somit auch von anderen verwendet werden). Praktisch bedeutet dies, dass bereits geringe Modifikationen eines THS-Systems, die in einer Gesundheitseinrichtung für wissenschaftliche Fragestellungen vorgenommen werden (z. B. die Entwicklung einer speziellen Auswertungssoftware mit einer Schnittstelle zum IPG), ein Konformitätsbewertungsverfahren durchlaufen müssen, damit die Forscherinnen und Forscher ihre Ergebnisse veröffentlichen können.

Verfahren der Genehmigung einer klinischen Prüfung

Nach § 20 Abs. 1 Satz 1 MPG ist vorgeschrieben, dass die klinische Prüfung nur dann begonnen werden darf, wenn sie von der zuständigen Bundesoberbehörde – dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) – genehmigt und von der nach Landesrecht zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet worden ist. Dieses Verfahren dient der Patientensicherheit. Das BfArM prüft, ob wesentliche der in § 20 Abs. 1 MPG genannten, geltenden Vorschriften zur Durchführung einer klinischen Prüfung vorliegen. Ferner hat das BfArM im Genehmigungsverfahren auch zu beurteilen, ob der Prüfplan (siehe unten) dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entspricht und die klinische Prüfung grundsätzlich geeignet ist, den Nachweis der Unbedenklichkeit, Leistung und Wirkung des Medizinprodukts zu erbringen.

Die Anmeldung einer klinischen Prüfung beim BfArM erfolgt online über das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Dadurch wird das für die Anmeldung erforderliche Prozedere vorgegeben, einschließlich der erforderlichen Unterlagen (unter anderem Prüfplan, Beschreibung des Produkts, Handbuch des klinischen Prüfers, Stand der präklinischen Forschung). Klinische Prüfungen neuer THS-Anwendungen werden häufig von Forschern initiiert (Investigator Initiated Trial (IIT)). Dies kann zu Problemen bei der Produktbeschreibung führen, da die Herstellerfirma des jeweiligen THS-Systems aus Gründen des Schutzes geistigen Eigentums nicht zur Herausgabe technischer Informationen verpflichtet werden kann. Dies ist im Einzelfall mit dem BfArM zu diskutieren.

Die nach Landesrecht zuständigen Ethikkommissionen prüfen die Anträge unter den Gesichtspunkten der „wissenschaftlichen Qualität“, „rechtlichen Zulässigkeit“ und „ethischen Vertretbarkeit“. Die Prüfung der wissenschaftlichen Qualität des Projekts, die auch die Eignung des forschenden Arztes (Prüfers) und die Ausstattung der Prüfstelle einschließt, kann durch sachkundige, mit dem Projekt nicht befasste Mitglieder der Ethikkommission erfolgen. Falls diese Bedingungen nicht erfüllt werden können, ist externer Sachverstand zu beteiligen. Die rechtliche Prüfung erstreckt sich auf spezialgesetzliche Bestimmungen (MPG-Recht) sowie

allgemeine Rechtsbestimmungen (z. B. Zustimmungsregelungen, Datenschutz und Haftungsrecht). Die ethische Vertretbarkeit wird in der Regel im Hinblick auf die Wahrung der Selbstbestimmung, die Vertretbarkeit des Verhältnisses von Chancen, Risiken und Belastungen sowie den Schutz der Privatsphäre vorgenommen. Nur bei Zustimmung zu allen Prüffeldern kann die Ethikkommission die für die Studie notwendige zustimmende Bewertung erteilen.

Fazit:

Rechtlich ist die THS nicht anders zu bewerten als andere invasive medizinische Eingriffe zu therapeutischen Zwecken. Auch in ethischer Hinsicht wirft die THS keine grundsätzlich neuen Fragen auf. Allerdings fehlen für viele, vor allem neue Indikationen gesicherte Erkenntnisse zu Langzeitverläufen, Nebenwirkungen und insbesondere zur Auswirkung auf die Lebensqualität in einem weiten Verständnis. Aus diesem Grund ist der Kenntnisstand derzeit beschränkt, um Patientinnen und Patienten umfassend aufklären zu können. Der systematischen Erfassung von Langzeitverläufen, in die auch psychologische Untersuchungen eingeschlossen werden müssen, kommt deshalb eine wichtige Bedeutung zu. Insbesondere ist neben der Erfassung objektiv messbarer klinischer Ergebnisse zusätzlich ein stärkerer Fokus auf die vom Patienten subjektiv empfundenen Veränderungen zu legen. Bei der Ausweitung des Indikationsspektrums durch klinische Studien gelten die allgemeinen ethischen Grundsätze zur Forschung am Menschen. Diese Kriterien gilt es individuell für jedes einzelne Forschungsvorhaben zu konkretisieren. Daher hat die systematische Spezifizierung allgemeiner forschungsethischer Anforderungen im Kontext konkreter Forschungsvorhaben besondere Relevanz.

5 Klinische und grundlagenwissenschaftliche Forschung auf dem Gebiet der THS in Deutschland

Die wissenschaftliche Nutzung der THS hat eine lange und erfolgreiche Tradition in Deutschland. Deutsche Arbeitsgruppen waren seit den frühen 1990er-Jahren maßgeblich an der Etablierung der THS als Behandlungsstandard bei neurologischen Bewegungsstörungen beteiligt. Insbesondere die multizentrischen Studien des deutschen Konsortiums zur THS bei Morbus Parkinson und verschiedenen Formen der Dystonie haben aufgrund Ihres hohen Standards und der innovativen klinischen Studiendesigns weltweite Beachtung gefunden. Als besonders bemerkenswert gilt jedoch die Tatsache, dass diese Studien, nach der initialen Förderung als Teilprojekt im Rahmen des Kompetenznetzwerks Parkinson, in einer informellen wissenschaftlichen Interessensgemeinschaft von Gruppen an verschiedenen deutschen Universitätsklinika weitergeführt wurden. Dies wird allgemein als Beleg für die besondere Fähigkeit der Netzwerkbildung anerkannt, die gerade bei der Erforschung der THS von besonderer Wichtigkeit ist, weil aufgrund der Komplexität des Verfahrens und der relativ geringen Operationszahlen kaum eine Arbeitsgruppe allein ausreichende Patientenzahlen für klinische Studien von allgemeiner Relevanz rekrutieren könnte. Neben den klinischen Studien hat auch die Grundlagenforschung zur Rolle synaptischer Aktivität und zu den anatomischen und funktionellen Voraussetzungen neuronaler Netzwerkaktivität einen wichtigen Beitrag zu den Wirkmechanismen der THS geleistet. Die Entwicklung auf den Gebieten Medizintechnik und bildgebende Verfahren zur Untersuchung neuronaler Aktivität im Zusammenhang mit komplexen Hirnfunktionen und veränderter Funktion bei Erkrankungen des Nervensystems haben weitere Beiträge zur Entwicklung dieses Feldes geleistet.

Die aktuelle Forschung zur THS in Deutschland ist vielfältig. Sie lässt sich allgemein, entsprechend der DFG-Denkschrift für Klinische Forschung aus dem Jahr 1999 (www.dfg.de/download/pdf/dfg_im_profil/reden_stellungnahmen/download/denkschrift_klin_forschung.pdf) in präklinische Grundlagenforschung, krankheitsorientierte Forschung, die zwischen Grundlagen- und klinischer Forschung steht, und patientenorientierte klinische Forschung unterteilen.

Die patientenorientierte klinische Forschung umfasst neben dem bereits erwähnten Bereich der klinischen Studien zur Etablierung neuer Indikationen, Zielpunkte oder Parameter der THS auch die experimentelle krankheitsorientierte klinische Forschung, bei der die THS meist in Verbindung mit Verhaltensuntersuchungen, funktioneller Bildgebung oder klinisch neurophysiologischen Methoden genutzt wird, um die Pathophysiologie der behandelten Erkrankungen zu studieren oder auch die physiologischen Funktionen der modulierten Netzwerke aufzuklä-

ren. Durch diesen Ansatz hat die THS in den letzten Jahren als ursprünglich therapeutische Methode die systemischen Neurowissenschaften allgemein bereichert und ein neues Feld der experimentellen Physiologie der Basalganglienfunktion eröffnet.

Vergleichsweise schwach ausgeprägt ist in Deutschland – trotz der klinischen Führungsrolle – die technische Entwicklung auf dem Gebiet der THS. Die führenden Hersteller und Anbieter von Systemen zur THS haben ihren Sitz in den USA und führen die technologische Forschung inklusive der Entwicklung unterstützender Software, beispielsweise zur modellbasierten Visualisierung der Stromdichteverteilungen im individuellen Patientengehirn, in Kooperation mit heimischen universitären Forschungsgruppen oder kommerziellen Entwicklungspartnern durch. Die führenden Arbeitsgruppen in den USA werden von Bioingenieurinnen und -ingenieuren geleitet, die eine besondere Ausbildung an der Schnittstelle von Ingenieurwissenschaften, Physiologie und Medizin genossen haben, die in Deutschland bislang nicht im universitären Bereich angeboten wird. Diese Gruppen arbeiten auch an der klinischen Nutzbarmachung neurowissenschaftlicher Grundlagentechnologien wie etwa der Optogenetik oder der Erforschung alternativer nicht invasiver Stimulationstechniken. In Deutschland findet sich die Expertise in den Grundlagenfächern Biologie und Physik oder in den theoretischen medizinischen Instituten, aber die Vernetzung mit der klinischen THS-Forschung an Universitätskliniken ist gegenwärtig unzureichend, und es bedarf kontinuierlicher Anstrengung, um das Feld weiterzuentwickeln. Das Problem wird dadurch verschärft, dass sich die lokalen medizintechnischen Großunternehmen aus dem klinisch-neurophysiologischen Geschäftsbereich zurückgezogen haben, der lange rein diagnostisch ausgerichtet war und keine technischen Innovationen mehr versprach, sodass keine Entwicklungsressourcen oberhalb der Ebene der „Small-Size“-Industrie mobilisiert werden können.

5.1 Klinische Forschung und Industrie

Im Vergleich zu anderen implantierbaren Medizinprodukten wie zum Beispiel endovaskulären Stents (Spiralen zur Stabilisierung großer Blutgefäße), Wirbelkörperersatz, Systemen zur Ableitung von Hirnwasser usw. ist bei THS-Systemen die Zahl von Patientinnen und Patienten, bei denen diese Anwendung indiziert ist, deutlich geringer. Daher ist davon auszugehen, dass der Kreis der Anbieter für THS-Systeme während der nächsten Jahre nicht dramatisch wachsen wird, wenn auch neue Anbieter seit 2012 in den Markt eingetreten sind und damit neue innovative Produkte zur Verfügung stehen. Prinzipiell ist innerhalb eines kleinen Marktsegments für bereits am Markt engagierte Herstellerfirmen die Weiterentwicklung der THS-Systeme wenig attraktiv, da sich hohe Entwicklungskosten erst nach einem längeren Zeitintervall amortisieren

können, auch wenn die neue Konkurrenzsituation einen höheren Innovationsdruck erwarten lässt. Andererseits wird in Deutschland bereits seit Jahren an verschiedenen Hochschul- oder Forschungseinrichtungen anwendungsorientierte Forschung mit dem Ziel durchgeführt, neue Medizinprodukte zu entwickeln, die danach entweder mithilfe bereits bestehender medizintechnischer Unternehmen oder über ausgegründete Firmen für die Anwendung am Patienten in den Markt eingeführt werden. Somit wäre es auch generell möglich, an Hochschul- oder Forschungseinrichtungen über anwendungsorientierte Forschung die THS-Technologie zu optimieren. Dabei ist zu berücksichtigen, dass für eine Routineanwendung am Patienten eine CE-Zertifizierung erforderlich ist, für die im Regelfall eine klinische Prüfung durchgeführt werden muss (siehe auch Kapitel 5.8).

Bei einem – wie bereits erwähnt – kleinen und daher gut kontrollierbaren Markt ist eine über Angebot und Nachfrage geregelte Preisgestaltung und damit Verbilligung des Medizinprodukts „THS-System“ eher unwahrscheinlich. Dies hat für die Durchführung von forschereinstituierten THS-Studien – sei es in Zusammenhang mit einer innovativen klinischen Fragestellung oder zur Markteinführung eines veränderten Stimulationssystems – erhebliche finanzielle Implikationen. Die Kosten für ein THS-System (im günstigsten Falle derzeit etwa 17.000,- €) machen mehr als die Hälfte der gesamten Behandlungskosten (circa 30.000,- € pro Patient) aus, deren Erstattung durch die gesetzliche Krankenversicherung bei einem Einsatz zu Forschungszwecken entfällt.

Begrenzte finanzielle Ressourcen sind ein Grund dafür, dass klinisch tätige Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler eine Kooperation mit Herstellerfirmen suchen, wenn diese ein bestimmtes klinisches Projekt teilweise oder vollständig finanzieren. Eine Einflussnahme des Geldgebers auf die Formulierung wissenschaftlicher Fragestellungen beziehungsweise die Gestaltung von Studienprotokollen muss bei diesen Finanzierungen kritisch hinterfragt werden. Es gibt aber durchaus Modelle der Kooperation, wie etwa das Co-Sponsoring von öffentlicher Förderung (BMBF) und der Industrie (EarlyStim-Studie, siehe Schuepbach et al., 2013), welche den Investigatoren die volle wissenschaftliche Freiheit garantieren. Hier ist die Vertragsgestaltung für die Zusammenarbeit mit gewerblichen Partnern wichtig, um die wissenschaftliche Freiheit bei der Planung, Durchführung, Auswertung und Veröffentlichung der Studien sicherzustellen. Entsprechende Muster für die Kooperationsverträge geben Förderer wie die DFG vor. Grundsätzlich ist bei solchen klinischen Studien ein hohes Maß an Transparenz notwendig. Dies beinhaltet insbesondere die Offenlegung der Verbindung zwischen den Investigatoren und der Industrie.

Kooperationen zwischen klinischer Forschung und Industrie ergeben sich auch dann, wenn die klinische Prüfung eines THS-Systems durch eine Herstellerfirma initiiert wird. Hierzu gehören neben der Markteinführung eines komplett neu entwickelten THS-Systems auch das Inverkehrbringen von baulich veränderten Teilen desselben, wie zum Beispiel einer neuen Hirnelektrode oder eines IPG mit weiterentwickelter Stimulationssoftware. Modifikationen von Teilen eines THS-Systems können nicht nur prospektiv das Behandlungsergebnis verbessern, sondern haben möglicherweise – wie im Falle eines IPG, der vorsieht, nicht invasiv und kontinuierlich neuronale Aktivität aus der Zielregion abzuleiten – auch erhebliche Forschungsimplicationen.

Für eine klinische Erstanwendung suchen sich die Herstellerfirmen in der Regel selbst die Prüfszentren aus. Auch wenn bei dieser Auswahl im Idealfall die fachliche und wissenschaftliche Kompetenz eines Zentrums das vorrangige Entscheidungskriterium sein wird, kann dies dennoch eine Steuerung von Wissenschaft durch die Industrie beinhalten, die nicht dem Grundgedanken neutraler und unabhängiger Forschung entspricht. Zusätzlich zu einer dabei potenziell möglichen Einflussnahme auf die Gestaltung der geplanten klinischen Untersuchung könnte bei einer herstellerinitiierten Markteinführung von Produkten mit besonderen Mess- oder Datenerfassungseigenschaften auch die wissenschaftliche Wettbewerbssituation verzerrt werden.

Interessant sind in diesem Zusammenhang auch die mit dem § 137 SGB-V neu geschaffenen Möglichkeiten für die Krankenkassen, sich stärker als bislang möglich an der Finanzierung von klinischen Studien zu beteiligen. Durch sogenannte Erprobungsstudien sollen Evidenzlücken geschlossen werden, um so eine belastbarere Basis für die Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur Kostenerstattung neuer Heilmittel durch die GKV zu schaffen. Bislang liegen allerdings noch keine ausreichenden Erfahrungen mit der Verfahrensordnung des G-BA für die Auswahl der Studien sowie mit der Unterstützung solcher Erprobungsstudien durch die Krankenkassen vor. Ob die Erprobungsstudien daher tatsächlich eine verbesserte Studienfinanzierung und damit einen deutlichen Zugewinn wissenschaftlicher Evidenz für die THS bringen werden, kann derzeit nicht abschließend bewertet werden.

5.2 Besonderheiten der klinischen Forschung im Bereich der THS

Die Entwicklung der THS erfolgte bislang weitgehend empirisch, das heißt, Indikationen, Zielpunkt- und Parameterfindung erfolgten nicht auf der Basis tierexperimenteller und grundlagenwissenschaftlicher Daten, sondern aus der klinischen Erfahrung und aus Analogieschlüssen

heraus. So diente etwa die klinische Beobachtung der antidyskinetischen Effekte der Pallidum-Stimulation oder Pallidotomie als Rechtfertigung für den Einsatz bei anderen hyperkinetischen Störungen wie den primären Dystonien oder der Chorea Huntington. Auch zufällige Beobachtungen bildeten eine Grundlage für neue Anwendungen, wie etwa unerwartete kognitive Effekte bei der Neurostimulation des Fornix bei einem Patienten, der ursprünglich wegen einer krankhaften Adipositas gewichtsregulierend mit einer THS behandelt werden sollte (Hamani et al., 2008). Heute wird dieses Verfahren zur Verbesserung der kognitiven Leistungen bei Alzheimerpatienten erprobt (Laxton et al., 2010).

Dieser klinisch-empirische Zugang wird auch in der Zukunft auf dem Gebiet der THS unumgänglich sein, weil

- 1) die komplexe Systemphysiologie des menschlichen ZNS nur unzureichend in Tiermodellen abgebildet wird,
- 2) für viele Gehirnerkrankungen (insbesondere psychiatrische Erkrankungen) nur unzureichende Modelle existieren, welche die komplexen Verhaltenseffekte dieser Therapie am Menschen kaum widerspiegeln können, und
- 3) der Leidensdruck schwerst betroffener Patientinnen und Patienten ohne Behandlungsalternative oft so groß ist, dass die Therapieoption auch außerhalb zugelassener Behandlungsindikationen weiterentwickelt werden muss.

In der Vergangenheit sind erste Anwendungen der THS in neuen Indikationsbereichen oft im Rahmen der ärztlichen Therapiefreiheit als „individueller Heilversuch“ (Compassionate Use) durchgeführt worden. Auf die Gefahr der missbräuchlichen Anwendung des Heilversuchs zur Durchführung explorativer Studien soll hier ausdrücklich hingewiesen werden: Ein individueller Heilversuch kommt nur in Betracht, wenn eine akut lebensbedrohliche oder schwer behindernde Erkrankung besteht und wenn es im Rahmen des ärztlichen Handelns primär darum geht, einem Individuum oder einer beschränkten Gruppe von Individuen auf dem Wege einer neuartigen Behandlungsmethode beziehungsweise unter Anwendung einer Standardbehandlung außerhalb deren üblicher (bzw. zugelassener) Indikation Hilfe zukommen zu lassen. Steht Erkenntnisgewinn für die Wissenschaft im Vordergrund, sind Heilversuch, Off-Label-Use oder Compassionate Use nicht angebracht. Forschung am Patienten erfordert standardisierte Planung in Form eines Studienprotokolls mit festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien. Dies ist nur schwer mit einem Heilversuch zu vereinbaren, weil in diesem Fall die individuelle medizinische Indikationsabwägung Grundlage der Behandlung ist. Würden Heilversuche auf mehrere Patienten ausgedehnt und diese dann zu einer „inoffiziellen“, offenen, nicht kontrollierten Stu-

die zusammengefasst, kann dies einen Verstoß gegen das Arzneimittel- beziehungsweise das aktuelle Medizinproduktegesetz und auch das Strafgesetzbuch (Körperverletzung) im Sinne der illegalen Forschung mit Patienten bedeuten.

In der Regel wird die Etablierung neuer Behandlungsoptionen im Bereich der THS stufenweise im Rahmen klinischer Studien, beginnend mit einer Proof-of-Concept-Studie an einer kleinen Patientengruppe (möglicherweise sogar an Einzelfällen) erfolgen, wobei auch hier als Rechtsgrundlage das MPG gilt. Bei solchen Pilotstudien stehen Sicherheitsaspekte und die Bestätigung der Annahmen zur klinischen Wirkung und zu den Wirkmechanismen im Vordergrund, sodass in der Regel umfangreiche apparative Zusatzuntersuchungen (Bildgebung, klinische Elektrophysiologie) und Verhaltensuntersuchungen zum Einsatz kommen, um die systemischen Effekte zu dokumentieren. Auch die Validität von Outcome-Parametern, die Identifikation weiterer Effekte sowie die Festlegung von Stimulationsprotokollen sind wichtige Aspekte solcher initialer Proof-of-Concept-Studien. Darüber hinaus kann eine Proof-of-Concept-Studie bereits wichtige Daten für die Fallzahlplanung nachfolgender kontrollierter klinischer Studien liefern. Aus diesem Grund ist es bei der Planung der explorativen Endpunkte wichtig, zulassungsrelevante Parameter einzubeziehen.

Klinische Studien mit Medizinprodukten (siehe Kapitel 5.8) haben nicht dieselbe Tradition wie Arzneimittelstudien, die bislang geringeren Zulassungsanforderungen für die CE-Zertifizierung unterliegen. Es ist jedoch damit zu rechnen, dass weltweit die Anforderungen nach dem Vorbild der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) erhöht und standardisiert werden, sodass grundsätzlich dieselben Standards im Studiendesign wie für eine Arzneimittelzulassungsstudie gelten sollten, die nach nationalem und EU-Recht geregelt sind.

Hinzu kommt die Einhaltung anderer Rahmenbedingungen, die für die Durchführung einer klinischen Prüfung im Regelwerk Good Clinical Practice (GCP, DIN ISO 14155) zusammengefasst sind. Die GCP verlangt ein striktes Management von Qualitätskontrolle, Datenarchivierung und unerwünschten Ereignissen sowie ein externes Monitoring. Hierbei sind für die THS einige Besonderheiten zu beachten, weil es sich um eine komplexe Intervention handelt, bei der Behandlungseffekte nicht nur auf eine Variable zurückgeführt werden können. Diese ergeben sich vielmehr aus:

- dem Insertionseffekt der Elektroden (dem sogenannten Mikroläsionseffekt) sowohl im Zielgebiet als auch an Zielstrukturen im Zugangsweg

- dem Neurostimulationseffekt, der von der Parameterwahl abhängig ist
- THS-assoziierten Änderungen der medikamentösen Therapie
- möglichen krankheitsmodifizierenden Langzeiteffekten

5.3 Insertionseffekt

Es wird üblicherweise davon ausgegangen, dass Insertionseffekte nach einigen Wochen abgeklungen sind und der unstimulierte Zustand der Patientin beziehungsweise des Patienten in etwa der präoperativen Baseline vergleichbar ist. In einer amerikanischen Studie zur STN-Stimulation (Okun et al., 2012), bei der die implantierten Neurostimulationssysteme randomisiert entweder sofort oder erst nach drei Monaten eingeschaltet wurden, zeigten sich in der unstimulierten Kontrollgruppe aber auch nach drei Monaten noch leichte klinische Verbesserungen gegenüber dem Ausgangsbefund. Darüber hinaus war die verbale Fluidität in beiden Gruppen nach der Operation verschlechtert, was auf eine insertionsbedingte Nebenwirkung hinwies. Die Kontrolle des Insertionseffektes macht es erforderlich, in klinischen Studien eine zweite Baseline-Untersuchung postoperativ durchzuführen, bevor das Neurostimulationssystem aktiviert werden kann. Da die genaue Dauer des Mikroläsionseffekts von einer Reihe individueller Faktoren abhängen kann und bislang schlecht untersucht ist, wird man auf der Basis des aktuellen Wissensstands einen Zeitraum etwa zwölf Wochen nach der Operation wählen.

5.4 Neurostimulationseffekt

Der Neurostimulationseffekt ist in der Regel die eigentliche Zielvariable einer THS-Studie. Er ist abhängig von der Parameterwahl: So kann etwa eine Stimulation mit einer Frequenz von über 100 Hz Parkinsonsymptome in wenigen Minuten unterdrücken, während bei ansonsten gleichen Einstellungen eine 5 Hz Stimulation keine Linderung oder gar eine leichte Verschlechterung bewirkt. Darüber hinaus bestehen interindividuelle Unterschiede in Bezug auf das Ansprechen auf Stimulationsparameter wie Stimulationsamplitude und Frequenz, sodass in den meisten Studienprotokollen die individuelle Optimierung dieser Parameter vorgesehen ist. Die Algorithmen dieser Optimierung sollten in den Studienprotokollen festgelegt werden. Die Parameter müssen exakt definiert werden, und bei der Wahl der Kontrollbedingung muss vorab geklärt sein, ob eine „aktive Kontrolle“ (etwa mit Niederfrequenzstimulation), wie sie beispielsweise gerne bei Bildgebungsstudien gewählt wird, nicht selbst klinische Effekte aufweist. Für klinische Studien wird daher meist eine inaktive Kontrollbedingung gewählt, das

heißt, der Neurostimulator wird so programmiert, dass er keinen Strom abgibt. Eine Verblindung des Patienten ist grundsätzlich wünschenswert, aber nicht immer durchführbar, wenn die Behandlungseffekte wie zum Beispiel der Tremor bei Parkinsonpatienten so rasch eintreten und ausgeprägt sind, dass der Patient beim Ausbleiben des erwarteten Benefits unmittelbar entblindet wird. Bei der Dystonie hingegen treten Effekte graduell und meist erst nach Wochen ein, sodass verblindete, durch „Schein“-Stimulation kontrollierte Studiendesigns leichter möglich sind und durchgeführt wurden.

5.5 Medikamenteneffekte

Die THS des Nucleus subthalamicus (STN) wirkt synergistisch mit der dopaminergen Medikation (Volkman and Deuschl, 2007). Wird die Medikation postoperativ nicht reduziert, können „Überdosierungsphänomene“ auftreten, beispielsweise starke Dyskinesien oder hyperdopaminerge Verhaltensänderungen. Gleichzeitig kann eine zu starke Reduktion der Medikation aber auch „Entzugsphänomene“ wie etwa eine Depression oder Apathie hervorrufen. Da die Fortführung der präoperativen Medikation wegen der zu erwartenden Nebenwirkungen in Studien zur STN-THS nicht möglich ist, kann diese Variable nicht kontrolliert werden. Insbesondere bei psychiatrischen Indikationen, zum Beispiel der Behandlung der Depression, sollte im Studiendesign berücksichtigt werden, wie die medikamentöse Therapie mit der THS zusammenwirkt oder beide Therapien eventuell auf Wirkungsebene negativ interferieren. Meist wird es dem Studienarzt überlassen, die Anpassung nach „bester klinischer Praxis“ vorzunehmen. Bei Studien zu Indikationen, in denen die THS nicht bekanntermaßen mit der Medikation interagiert, sollte die präoperative Medikation zumindest bis zur ersten Evaluation des Neurostimulationseffekts beibehalten werden. Eine enge Überwachung und detaillierte Planung von diagnostischen Maßnahmen, die solche Interferenzen zwischen Medikation und THS erfassen können, sollte im Studiendesign vorgesehen werden.

5.6 Design von randomisierten Studien zum Nachweis der krankheitsmodifizierenden Langzeiteffekte

Die meisten Studien zu klinischen THS-Effekten beziehen sich aus pragmatischen Gründen auf relativ kurze Beobachtungszeiträume von wenigen Monaten. Da aber in aller Regel chronische Erkrankungen behandelt werden, die teilweise progredienter Natur sind, werden Studien benötigt, die (1) die Stabilität der Effekte im Langzeitverlauf bestätigen und (2) mögliche krankheits-

modifizierende Effekte untersuchen. Hierfür sind nicht operierte Kontrollgruppen erforderlich, die eine besondere Herausforderung darstellen, da die Patienten dieselben strikten Einschlusskriterien erfüllen müssen wie die THS-behandelten Patienten. Im Rahmen von randomisierten Studien wird dies in der Regel erreicht, indem Patienten zunächst für die Eignung zur THS gescreent werden und dann in eine Wartegruppe und eine sofort operierte Gruppe eingeteilt werden. Die Operation kann der Wartegruppe aus ethischen Gesichtspunkten aber nicht länger vorenthalten werden, als die übliche Wartezeit für diesen Eingriff beträgt, die je nach Zentrum bei wenigen Monaten liegt. Eine pragmatische Kontrollgruppe wären Patientinnen und Patienten, die sich nach dem Screening bewusst und dauerhaft gegen eine THS entschieden haben. In diesem Fall ist jedoch die Möglichkeit zu erwägen, dass psychologische und psychiatrische Variablen (unter anderem auch die Lebensqualität) durch ein derartiges Vermeidungsverhalten beeinflusst sein könnten. Ansonsten kann das Ausmaß eines krankheitsmodifizierenden Effekts bei progredienten Grunderkrankungen durch das „Delayed Start Design“ untersucht werden, das von der FDA für Zulassungsstudien von neuroprotektiven Substanzen bei der Parkinsonkrankheit anerkannt wird. In diesem Design wird festgestellt, ob der verzögerte Start einer Behandlung dauerhaft zu einer schlechteren Symptomkontrolle führt, die dem zu erwartenden Fortschritt der Grunderkrankung im Wartezeitraum entspricht. Derartige Studien sind bei der THS bislang nicht durchgeführt worden, wären aber hoch relevant.

Eine wichtige Rolle insbesondere bei klinischen Studien zur Erfassung von Langzeiteffekten der THS spielt die Definition geeigneter Outcome-Parameter. Diese dürfen sich nicht nur an klinischen Standardparametern und etablierten Messmethoden orientieren, sondern müssen patientenzentrierte Parameter einschließen, die die Lebensqualität und das individuelle Wohl des Patienten in einem weiten Sinne erfassen. Damit verbunden ist die individuelle Wertung der Patientin beziehungsweise des Patienten von Wirkung und somit Reduktion von Krankheitssymptomen, aber auch die Belastung im Alltag durch mögliche neu auftretende Nebenwirkungen ist zu berücksichtigen. Naturgemäß sind diese Effekte höchst subjektiv, interindividuell verschieden und lediglich in direkter Kommunikation mit dem Patienten und seinem sozialen Umfeld beispielsweise in strukturierten Interviews zu erfassen. Es kann daher sinnvoll sein, bei der Planung solcher Studien Patientenvertreter einzubeziehen, um die relevanten Kriterien zur Messung des Nutzens zu definieren. Aufgrund der chronischen Verläufe der meisten derzeit durch die THS therapierten Krankheiten ist es eine zentrale zukünftige Aufgabe, auch langfristige Effekte der THS zu erfassen und zum Beispiel in Registern abzubilden. Letztere sind geeignet, aufgrund höherer Fallzahlen auch seltene Nebenwirkungen in der klinischen Praxis zu erfassen, machen dann jedoch auch die konsequente Anwendung von patientenorientierten Outcome-Parametern und eine patientenorientierte Erfassung von Nebenwirkungen erforderlich.

Multicenterstudien spielen im Rahmen der klinischen Forschung eine wichtige Rolle, um allgemein gültige und anerkannte Standards bei neuen Therapiemethoden zu setzen. Das trifft auch für die THS zu. Multicenterstudien erfordern deshalb auch immer hohe Anforderungen an die Koordination und Qualitätssicherung. Insbesondere Einschlusskriterien und die Beurteilung klinischer Parameter im Verlauf der Studie müssen in der Regel im Rahmen regelmäßiger Treffen definiert und festgelegt werden, um die Qualitätssicherung (z. B. Interrater-Reliabilitätsbestimmung) sicherzustellen. Da die THS eine komplexe operative Prozedur ist, die nicht in allen Aspekten standardisiert werden kann und einem Lernprozess des gesamten Behandlungsteams unterliegt, werden die Ergebnisse einer Multicenterstudie eher den durchschnittlichen Behandlungserfolg in der Praxis widerspiegeln. Das hat in der Vergangenheit zu Enttäuschungen geführt, wenn die Ergebnisse dieser Studien mit den Berichten über offene Behandlungsdaten einzelner, sehr erfahrener Zentren verglichen wurden. Es erscheint deshalb empfehlenswert, Studien an einzelnen oder wenigen kompetenten Zentren mit interdisziplinärer Expertise und bewährter Kooperationsstruktur zu prüfen und Parameter zu standardisieren, bevor die Therapie in einer breiten Multicenterstudie getestet werden kann.

5.7 Vergleich der THS-Effekte mit anderen etablierten Therapieverfahren

Aktuell wird die THS in der Regel nur bei Patientinnen und Patienten angewendet, die mit herkömmlichen Therapiemethoden austherapiert sind. Erst in wenigen Fällen wurde eine Vergleichsgruppe mit „treatment as usual“ (TAU) ins Studiendesign integriert (Schuepbach et al., 2013). Andererseits gibt es Überlegungen, dass der Therapieeffekt der THS möglicherweise verbessert werden könnte, wenn sie schon früher im Behandlungsverlauf angewendet wird (z. B. vor der Durchführung der Elektrokonvulsionstherapie bei der Depression). Wenn die THS schon früher im Behandlungsverlauf angewendet würde, könnte die Wirkung mit einer TAU-Gruppe verglichen werden, und dies sollte bei der Planung von Studien, bei der ein solches Studiendesign infrage kommt, berücksichtigt werden.

Eine andere Option, die Wirkung der THS zu erfassen und zu vergleichen, ist die Einrichtung einer Wartegruppe, das heißt, die Hälfte der Patientinnen und Patienten werden zeitnah zur Operation mit THS stimuliert, während die andere eine gewisse Zeit ohne Stimulation verfolgt wird (bestenfalls doppelt verblindet, in einem sogenannten „staggered“ oder „delayed onset design“).

Auch diese Möglichkeit sollte sorgfältig bei der Studienplanung erwogen werden, da viele Patientinnen und Patienten eine extrem hohe Erwartungshaltung an die Behandlung haben

und eine Phase ohne Stimulation nach der Implantation des Stimulationssystems nur ungern akzeptieren. Darüber hinaus sind Nocebo/Lesscebo-Effekte in der Wartegruppe und Placebo-Effekte in der Behandlungsgruppe nur schwer zu kontrollieren, weil Scheinoperationen (sham) zur effektiven Verblindung ethisch schwer zu rechtfertigen und praktisch wegen der überprüfbaren Implantate kaum umzusetzen sind. Ein Ausweg könnte das sogenannte Double-Dummy-Design in Arzneimittelstudien darstellen (z. B. Hauser et al., 2013), das bislang in Studien zur THS nicht zur Anwendung kam. Hierbei erhalten die Patienten beide Therapieformen, wobei jeweils eine randomisiert als Placebo verabreicht wird. Bei der THS würde der Placebo-Arm einer Scheinstimulation entsprechen.

5.8 Registrierung und Erfassung von Langzeiteffekten außerhalb klinischer Studien

Die THS ist eine noch relativ junge Behandlungsmethode, und selbst bei Patientinnen und Patienten mit Morbus Parkinson, bei denen diese Therapie erstmals zum Einsatz kam, gibt es nur wenige Daten, aufgrund derer es möglich wäre, den Therapieeffekt über längere Zeiträume von mehreren Jahrzehnten zu verfolgen. Für andere Erkrankungen, bei denen die THS erst seit wenigen Jahren zum Einsatz kommt, liegen solche Langzeitbeobachtungen über Zeiträume von zehn bis 30 Jahren noch überhaupt nicht vor. Klinische Studien zum Wirknachweis der THS umfassen in der Regel Zeiträume von Monaten bis zu wenigen Jahren, in denen ein Einfluss auf das Fortschreiten der Krankheit nachweisbar wird. Die Erfassung der Wirkung der THS über diese Zeiträume hinaus ist jedoch sowohl aus wissenschaftlicher Sicht als auch aus versorgungsmedizinischer Perspektive von großer Bedeutung.

Aus wissenschaftlicher Sicht steht die Frage, ob die THS neurodegenerative Prozesse beeinflussen kann, im Zentrum der derzeitigen Forschung. Erste Hinweise darauf kommen aus der EarlyStim-Studie (Schuepbach et al., 2013), die zeigen konnte, dass ein früher Beginn der THS-Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit Morbus Parkinson den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen kann. Allerdings beruhen diese Daten nur auf einem Beobachtungszeitraum von zwei Jahren, sodass die Frage nach einem THS-Effekt auf den Verlauf der Neurodegeneration derzeit offen bleibt. Wünschenswert wäre es, nicht nur für diese Studie, sondern auch für alle mit THS behandelten Patienten langfristig Daten zu erheben – auch von Patientinnen und Patienten, die außerhalb registrierter Studien THS behandelt werden, um positive wie negative Effekte der THS über längere Zeiträume besser und vor allem systematisch erfassen zu können. Dazu fehlen aber derzeit die Voraussetzungen.

Notwendig und wünschenswert wäre ein zentrales und unabhängiges Patientenregister, in dem alle mit THS behandelten Patienten erfasst werden. Zwar existiert mit dem Deutschen Register für Klinische Studien (DRKS) eine zentrale, von der WHO anerkannte Struktur, in der allerdings keine Patientendaten erfasst werden, sondern nur die Daten zu klinischen Studien. Ein deutsches Patientenregister, in dem auch die Krankheitsverläufe von Patientinnen und Patienten außerhalb oder nach dem Abschluss der Studien erfasst werden, gibt es bisher nicht. Zurzeit befinden sich solche Register auf nationaler Ebene für andere Patientengruppen im Aufbau. Dies gilt für bestimmte Behandlungs- beziehungsweise Operationsverfahren, zum Beispiel das Endoprothesenregister (www.eprd.de/de/ueber-uns/) oder das Knorpelregister (www.dgou.de/presse/pressemitteilungen/detailansicht-pressemitteilungen/artikel/weltweit-erstes-knorpelregister-wertet-daten-von-gelenkoperationen-aus.html).

Auch für Patientinnen und Patienten, die mit THS behandelt wurden, ist es wichtig, eine Grundlage zu schaffen, um die Wirkung dieser neuen Therapieverfahren auf einer breiten Basis zu erfassen und Langzeitverläufe sowohl prospektiv als auch retrospektiv wissenschaftlich auswerten zu können. Dazu sollte ein nationales Register aufgebaut und mit Registern aus anderen Ländern koordiniert werden, um zunächst in Europa und dann weltweit die Erfassung von Daten zu standardisieren. Die Finanzierung eines solchen Patientenregisters ist nicht primäre Aufgabe der Forschungsförderung; hier müssen langfristig tragfähige Lösungen gefunden werden, in die auch die Kostenträger des Gesundheitswesens einbezogen werden.

Die langfristige Erfassung von Krankheitsverläufen bedarf einer sorgfältigen Planung, welche Daten erhoben werden sollen und in welchen Zeitabständen die Erfassung und Kontrolle der Patienten aus wissenschaftlicher und versorgungsmedizinischer Perspektive wünschenswert ist. Dies lässt sich für die THS mit ihren vielfältigen Anwendungen und unterschiedlichen Stimulationsorten nicht verallgemeinern, und daher muss für jede Krankheitsindikation neu definiert werden. Auch pragmatische Gesichtspunkte, wie die Finanzierbarkeit, Datenschutzaspekte und die Möglichkeiten, Patienten zum Beispiel auch nach einem Wohnortwechsel langfristig zu erfassen und für eine solche Datenerhebung zu motivieren, müssen berücksichtigt werden.

Wünschenswert wäre es auch, nicht nur krankheitsrelevante Parameter wie im Fall der parkinsonschen Erkrankung den Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) Summary Index oder die Unified Parkinson's Disease Rating Scale anzuwenden, sondern Testmethoden, die den Vergleich auch mit anderen Indikationsfeldern für die THS zulassen. Solche Testmethoden wurden bisher nicht definiert. Standardisierte neuropsychologische Testbatterien (z. B.

CANTAB), die alle wichtigen kognitiven Funktionen wie Lernen, Gedächtnis, Konzentration, Exekutivfunktionen usw. erfassen, könnten ein Ausgangspunkt für solche standardisierten Untersuchungen sein. Wichtig wäre es, solche Daten auch vor Beginn der THS zu erheben und nach Beginn der Behandlung in regelmäßigen Abständen: zunächst nach sechs Monaten, dann mindestens jährlich und nach drei Jahren in längeren Abständen. Auch die Erfassung der Lebensqualität (z. B. nach SF-36 der WHO, besser noch WHOQOL) sollte zunächst monatlich, dann nach einem Jahr und weiterhin in größeren Abständen erfolgen. Weitere Tests, die sich für die Erfassung von Langzeiteffekten eignen könnten, sind Testmethoden für psychiatrische Komorbidität (z. B. SKID I und SKID II nach DS MM-IV), Persönlichkeitsprofil (Freiburger Persönlichkeitsinventar, NEO-FFI), sowie für psychische Gesundheit (z. B. BDI Depressionsfragebogen, Symptom-Checkliste SCL 90).

Neben diesen neuropsychologischen Testverfahren werden in Zukunft bildgebende Verfahren wie PET- und MRT-Untersuchungen, die erst seit Kurzem durch die Einführung neuer, kompatibler Stimulationssysteme möglich sind, zur Erfassung von Langzeitverläufen an Bedeutung gewinnen. Diese Untersuchungen sind jedoch im Vergleich zu anderen Indikationsfeldern, wie zum Beispiel der vergleichenden Beurteilung von langfristigen medikamentösen Behandlungseffekten bei der Multiplen Sklerose, noch nicht standardisiert, sodass vergleichende Untersuchungen an einer großen Anzahl von Patientinnen und Patienten derzeit nicht oder nur sehr eingeschränkt möglich sind.

Fazit:

Derzeit fehlen Strukturen für unabhängige Studien- und Patientenregister, und auch die Frage der Finanzierung ist ungeklärt. Da die systematische Erfassung von Effekten der THS über lange Zeiträume nicht nur aus wissenschaftlicher Sicht von großem Interesse ist, sondern auch aus der Perspektive der Versorgung und der Qualitätssicherung klinischer Behandlungen, kann dieser Aspekt nur dann zufriedenstellend gelöst werden, wenn Wissenschaft, Institutionen mit Zuständigkeit für die Qualitätssicherung medizinischer Therapien (Bundesärztekammer) und für die Qualitätssicherung der Krankenversorgung (Bundesministerium für Gesundheit) einschließlich der Krankenkassen in die Etablierung eines solchen Registers eingebunden werden. Die Planungen sollten von Beginn an mit dem Ziel verfolgt werden, solche Register auch international zu vernetzen und für wissenschaftliche Analysen zugänglich zu machen.

6 Anforderungen an Forschungsstrukturen und Forschungsförderung zur Weiterentwicklung der THS

Die THS ist eine Behandlungsmethode, die aus der klinischen Beobachtung entstanden ist, ohne dass die zugrunde liegenden zellulären und molekularen Wirkmechanismen im Einzelnen bekannt und aufgeklärt waren, und auch derzeit weitgehend noch nicht aufgeklärt sind. Für die Weiterentwicklung der THS ist es zum einen notwendig, mit Tiermodellen zu arbeiten, und zum anderen muss versucht werden, über begleitende Beobachtungen und Interventionen am Menschen Erkenntnisse zu gewinnen. Hier ist wichtig, dass Klinische Forschung, elektro-physiologische und bildgebende Forschung, an Tiermodellen arbeitende kliniknahe Forschung und die Grundlagenforschung eng und am besten in strukturierten Forschungsverbänden zusammenarbeiten. Diese Situation erfordert neue Strukturen für die wissenschaftliche Zusammenarbeit von Grundlagenforschung und Klinik, und die Einbeziehung unterschiedlicher klinischer Disziplinen aus dem Neurobereich: von der Neurologie, Neurochirurgie, über die Bildgebung bis zur Psychiatrie und klinischen Neuropsychologie, die wiederum mit neurobiologischen Grundlagenfächern verknüpft werden müssen.

Besonders wichtig für die translationale Forschung ist die Verbindung zu bildgebenden Verfahren. Auch wenn in den letzten Jahren auf diesem Gebiet große Fortschritte erzielt wurden, wird es noch weiterer methodischer Entwicklungen bedürfen, um die Artefakte durch die THS zu eliminieren. Dies ist notwendig, um die Effekte der THS auf die Wirkung komplexer neuronaler Netzwerke aufklären zu können. Weiterhin sollte, wo immer möglich, auch versucht werden, die Applikation der THS zu verbinden mit der Mikrodialyse und mit elektrischen Ableitungen. Auch hier gilt es Artefaktprobleme zu lösen. Die Tiermodelle bieten die Chance, die zellulären und molekularen Mechanismen genauer zu ergründen und vertiefter auf arealspezifische Unterschiede hinsichtlich der Reaktionen auf die THS einzugehen. Auch gilt es zu klären, welche Tiermodelle sich für die jeweiligen Fragestellungen eignen, und es gilt zu realisieren, dass zur Erforschung dieser Tiermodelle die Entwicklung neuer Methoden, beziehungsweise die Weiterentwicklung vielversprechender Techniken wie die der Optogenetik notwendig sein werden. Gerade die Optogenetik scheint eine reizvolle methodische Alternative darzustellen, zumal sie den Vorteil der Stimulation von definierten neuronalen Populationen bietet (inhibitorisch vs. exzitatorisch sowie hinsichtlich verschiedener Neuromodulatoren) und frei von elektrischen Stimulationsartefakten arbeitet. Darüber hinaus bieten die Tierexperimente die Chance auf chronische Multiareal-Ableitungen in regelmäßigen Zeitabständen. Auch würden die Tiermodelle die Chance eröffnen, die Applikationen der THS möglicherweise in Richtung Neuroprotektion und Neo-Neurogenese bei neurodegenerativen Erkrankungen zu explorieren.

Diese interaktiven Strukturen gibt es derzeit in der Regel nur an Zentren der universitären Hochschulmedizin, die sich deshalb besonders für eine Verbundforschung zur Weiterentwicklung der THS eignen. Das Ziel, die Möglichkeiten der THS bestmöglich für neue Indikationsfelder zu nutzen – darunter auch für die Behandlung von häufigen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer, die die Gesellschaft und die Medizin vor große Herausforderungen stellen – kann nur dann erreicht werden, wenn nicht nur die Wirkungen bei Patientinnen und Patienten, sondern auch die Wirkmechanismen erforscht werden, um die Methode dann aus diesem Wechselspiel zwischen Grundlagen- und klinischer Forschung im Verbund mit der Medizintechnik und der Ethik in Richtung eines maximalen Nutzens für Patienten weiterentwickeln zu können. Dazu müssen Forschungsstrukturen an Universitätskliniken erhalten und ausgebaut werden, wie es bereits im Positionspapier der DFG aus dem Juni 2014 gefordert wurde (www.dfg.de/download/pdf/dfg_im_profil/reden_stellungnahmen/2014/140610_stellungnahme_klin_forschung.pdf). Sowohl geschützte Zeiten für Ärztinnen und Ärzte für forschende Tätigkeiten und Zusammenarbeit mit Expertinnen und Experten aus der Grundlagenforschung, den Materialwissenschaften sowie den Geisteswissenschaften als auch eine adäquate räumliche und apparative Ausstattung für diese vernetzte klinische Forschung sind dazu eine notwendige Voraussetzung. Die zunehmende Ausrichtung der Universitätsklinika auf wirtschaftliche Rentabilität gefährdet diese Freiräume. Es ist zu befürchten, dass die Forschung bei mangelnden Erlösen aus der Krankenversorgung zunehmend geschwächt wird. Dies hätte dramatische Auswirkungen auf den medizinischen Fortschritt, gerade bei neuen therapeutischen Entwicklungen wie der THS.

Das Programmportfolio der DFG ist auf die Erfordernisse der Hochschulmedizin ausgerichtet und soll klinische Entwicklungen von der Erforschung erster klinischer Beobachtungen bis hin zur etablierten Behandlungsmethode optimal unterstützen. Das flexible Instrument der Einzelförderung erlaubt es, zeitnah die Hintergründe unerwarteter Beobachtungen vertieft zu untersuchen und weiterzuentwickeln. Zudem fördert die DFG insbesondere von den Forscherinnen und Forschern selbst geplante, unabhängige klinische Studien. Beispiele hierfür sind der Einsatz der THS zur Behandlung von therapieresistentem Suchtverhalten bei Alkoholismus (<http://gepris.dfg.de/gepris/projekt/174204487>), die Förderung einer prospektiven, randomisierten kontrollierten Multicenterstudie zur Behandlung von Bewegungsstörungen bei Morbus Huntington (<http://gepris.dfg.de/gepris/projekt/223201247>), die Förderung einer Studie im gemeinsamen Förderprogramm mit dem BMBF zur Testung der THS in frühen Phasen der parkinsonschen Erkrankung (Schuepbach et al., 2013) oder die Förderung einer Studie zur Wirkung der THS bei schwerer Adipositas (<http://gepris.dfg.de/gepris/projekt/225913899>).

Ein wichtiges Förderinstrument der DFG sind auch Klinische Forschergruppen, die darauf ausgerichtet sind, Forschungsverbände zwischen klinischer Forschung, krankheitsorientierter Forschung, Bildung, Grundlagenforschung und Medizintechnik bis hin zur Einbindung von Medizinethik und Medizinrecht zu etablieren. Derzeit werden auf dem Gebiet der THS durch die DFG zwei Klinische Forschergruppen in Köln (<http://gepris.dfg.de/gepris/projekt/101434521>) und Berlin (<http://gepris.dfg.de/gepris/projekt/160506045>) gefördert.

Klinische Forschergruppen und andere Verbundprojekte wie Sonderforschungsbereiche, Exzellenzcluster oder Graduiertenkollegs bilden auch einen geeigneten Rahmen für eine interdisziplinäre Ausbildung von jungen Medizinerinnen, Medizintechnikern, Informatikern, Physikern, Psychologen und Neurobiologen. Die interdisziplinäre Ausbildung und der Aufbau von Verbundstrukturen zwischen Klinik, Psychologie, biomedizinischer Grundlagenforschung sowie Medizintechnik und Informatik sind wichtige Stützpfiler für die Weiterentwicklung der THS für neue klinische Anwendungen.

Aus diesem Grund wird empfohlen, für die Weiterentwicklung moderner Behandlungsmethoden wie der THS an deutschen Universitätskliniken den Verbund mit Forschungseinrichtungen für krankheitsorientierte Forschung und Grundlagenforschung langfristig zu verstärken und bei der Ausbildung von Studierenden in den Fächern Medizin, Biomedizin, Physik, Materialwissenschaften und Medizintechnik Voraussetzungen zu schaffen, dass eine solche vernetzte klinische Forschung auch in Zukunft möglich ist.

7 Autoren und Mitglieder der AG THS der Senatskommission für Grundsatzfragen der Klinischen Forschung der Deutschen Forschungsgemeinschaft

Herr Professor Dr. Niels Birbaumer
Eberhard-Karls-Universität Tübingen
Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie
Silcherstraße 5
72076 Tübingen
E-Mail: niels.birbaumer@uni-tuebingen.de

Herr Professor Dr. Jens Clausen
Pädagogische Hochschule Freiburg
Institut für Alltagskultur, Bewegung und Gesundheit
Fachrichtung Ethik und Lebenswissenschaften und ihre Didaktik
Kunzenweg 21
79117 Freiburg
E-Mail: jens.clausen@ph-freiburg.de

Herr Professor Elmar Doppelfeld
Lenaustraße 15
50858 Köln
E-Mail: elmar-doppelfeld@t-online.de

Herr Professor Dr. Hans-Jochen Heinze
Universitätsklinikum Magdeburg AöR
Klinik für Neurologie II
Leipziger Straße 44 / Haus 60 a/ Haus 60 b
39120 Magdeburg
E-Mail: hans-jochen.heinze@med.ovgu.de

Herr Professor Dr.-Ing. Hermann Hinrichs
Universitätsklinikum Magdeburg AöR
Klinik für Neurologie II
Leipziger Straße 44
39120 Magdeburg
E-Mail: hermann.hinrichs@medizin.uni-magdeburg.de

Herr Professor Dr. Martin Korte
Technische Universität Braunschweig
Fakultät für Lebenswissenschaften
Zoologisches Institut
Spielmannstraße 7
38106 Braunschweig
E-Mail: m.korte@tu-bs.de

Frau Professor Dr. Andrea Kühn
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow-Klinikum
Klinik für Neurologie
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
E-Mail: andrea.kuehn@charite.de

Herr Professor Dr. Heinrich Sauer
Universitätsklinikum Jena
Standort Innenstadt
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Philosophenweg 3
07743 Jena
E-Mail: heinrich.sauer@med.uni-jena.de

Herr Professor Dr. Thomas Eduard Schläpfer
Universitätsklinikum Freiburg
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Abteilung für Interventionelle Biologische Psychiatrie
Breisacher Straße 64
79106 Freiburg
E-Mail: thomas.schlaepfer@uniklinik-freiburg.de

Herr Professor Dr. Michael A. Sendtner
Universitätsklinikum Würzburg
Institut für Klinische Neurobiologie
Versbacher Straße 5
97078 Würzburg
E-Mail: sendtner_m@ukw.de

Herr Professor Dr. Tade Matthias Spranger
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Institut für Wissenschaft und Ethik
Bonner Talweg 57
53113 Bonn
E-Mail: spranger@iwe.uni-bonn.de

Herr Professor Dr. Lars Timmermann
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
Standort Marburg
Klinik für Neurologie
Baldingerstraße
35043 Marburg
E-Mail: lars.timmermann@uk-gm.de

Herr Professor Dr. Jürgen Voges
Universitätsklinikum Magdeburg AöR
Klinik für Stereotaktische Neurochirurgie
Leipziger Straße 44 39120 Magdeburg
E-Mail: juergen.voges@med.ovgu.de

Herr Professor Dr. Jens Volkmann
Universitätsklinikum Würzburg
Neurologische Klinik und Poliklinik
und Institut für Klinische Neurobiologie
Josef-Schneider-Straße 11
E-Mail: volkmann_j@klinik.uni-wuerzburg.de

Frau Professor Dr. Christiane Woopen
Uniklinik Köln
Institut für Geschichte und Ethik der Medizin
Joseph-Stelzmann-Straße 20
50931 Köln
E-Mail: christiane.woopen@uni-koeln.de

Von der Geschäftsstelle der DFG:

Frau Dr. Theodora Hogenkamp
Deutsche Forschungsgemeinschaft
Kennedyallee 40
53175 Bonn
E-Mail: theodora.hogenkamp@dfg.de

8 Annex zur THS-Stellungnahme

Die Ständige Senatskommission für Grundsatzfragen in der Klinischen Forschung gibt diese Stellungnahme mit dem Ziel heraus, den Gremien der DFG, Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern sowie der interessierten Öffentlichkeit einen Überblick über den Stand der Forschung zur Tiefen Hirnstimulation zu geben.

Die Stellungnahme wurde von einer Arbeitsgruppe der Ständigen Senatskommission für Grundsatzfragen in der Klinischen Forschung erstellt, die interdisziplinär zusammengesetzt war, um dieses Thema in der notwendigen Breite bearbeiten zu können. Mitglieder der Arbeitsgruppe waren dabei auch Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, bei denen potenzielle individuelle oder institutionelle Interessenkonflikte bestehen, die aber gleichzeitig eine besondere fachliche Expertise in die Arbeitsgruppe einbringen konnten.

Die Ständige Senatskommission für Grundsatzfragen in der Klinischen Forschung hat sich in der Abwägung, den Anschein möglicher Interessenkonflikte zu vermeiden, und der Möglichkeit, eine fachlich hochspezialisierte Stellungnahme zu erarbeiten, bewusst dafür entschieden, diese Personen als Mitglieder der Arbeitsgruppe einzubeziehen.

Diese Entscheidung wurde damit verbunden, dass sämtliche potenziellen Interessenkonflikte von den Mitgliedern der Arbeitsgruppe offengelegt werden. Die Entscheidung ist auch vor dem Hintergrund getroffen worden, den Adressaten dieser Stellungnahme – nicht zuletzt auch betroffenen Patientinnen und Patienten sowie deren Angehörigen – Informationen zu dieser neuen Therapieform geben zu können.

9 Offenlegung möglicher Interessenkonflikte der Mitglieder der AG THS der Senatskommission für Grundsatzfragen in der Klinischen Forschung der Deutschen Forschungsgemeinschaft

Die Geschäftsstelle der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) hat die Mitglieder der Arbeitsgruppe mit folgender Anfrage um die Offenlegung möglicher Interessenkonflikte gebeten:

„In Anlehnung an internationale Standards bei der Offenlegung von möglichen Interessenkonflikten bitten wir Sie als Autor der DFG-Stellungnahme „Tiefe Hirnstimulation: Stand der Wissenschaft und Perspektiven“, eine Erklärung über Ihre geschäftlichen, persönlichen und/oder materiellen Beziehungen zu Industrieunternehmen, Consulting-Unternehmen oder Kostenträgern bzw. Trägern von medizinischen Einrichtungen abzugeben und diese der Geschäftsstelle der DFG zukommen zu lassen. Bitte geben Sie auch solche Zuwendungen finanzieller oder materieller Art an, die Ihnen von dieser Seite ausschließlich zu Forschungszwecken zur Verfügung gestellt werden.“

Die DFG legt größten Wert darauf, transparent darzustellen, zu wem evtl. Geschäftsbeziehungen unterhalten werden oder andere Verpflichtungen bestehen, die evtl. einen Interessenkonflikt bedingen könnten.“

Eingegangene Antworten:

Prof. Dr. Niels Birbaumer
Keine Interessenkonflikte

Prof. Dr. Jens Clausen
Keine Interessenkonflikte

Prof. Dr. Elmar Doppelfeld
Keine Interessenkonflikte

Prof. Dr. Hans-Jochen Heinze
Keine Interessenkonflikte

Prof. Dr. Hermann Hinrichs

Keine Interessenkonflikte

Prof. Dr. Martin Korte

Keine Interessenkonflikte

Prof. Dr. Andrea Kühn

Prof. Kühn hat Honorare von Medtronic, Boston Scientific und St. Jude Medical sowie Unterstützung für Kongressreisen von Boston Scientific und Ipsen Pharma erhalten. Prof. Kühn hat Gelder zur Durchführung wissenschaftlicher Projekte von der DFG, BMBF und Medtronic erhalten.

Prof. Dr. Heinrich Sauer

Keine Interessenkonflikte

Prof. Thomas Eduard Schläpfer

Prof. Schläpfer hat in den letzten zehn Jahren sechs limitierte Unterstützungsbeiträge für Investigator Initiated Trials (IIT's) zur Untersuchung der Wirkung von THS bei schwerer Depression von Medtronic Inc., einem Hersteller von THS-Geräten erhalten. Des Weiteren ist er Sprecher der Fokus-Gruppe „Deep Brain Stimulation in Psychiatry. Guidance for Responsible Research and Application“, die durch ein „unrestricted grant“ der Volkswagen Stiftung, Hannover, an die Europäische Akademie Bad Neuenahr-Ahrweiler GmbH und die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Bonn gefördert wird.

Prof. Dr. Michael A. Sendtner

Keine Interessenkonflikte

Prof. Tade Matthias Spranger

Keine Interessenkonflikte

Prof. Dr. Lars Timmermann

Prof. Timmermann hat Honorare als Berater von Medtronic Inc., Boston Scientific, SAPIENS, St. Jude Medical, GE Medical, Bayer Healthcare, UCB Schwarz Pharma, Archimedes Pharma erhalten. Er hat Honorare als Redner auf Symposien erhalten, die unter anderem gesponsert waren von Biogene, Zambon Pharma, TEVA Pharma, Lundbeck Pharma, Bracco, Gianni PR, Medas Pharma, UCB Schwarz Pharma, Desitin Pharma, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmith-Kline, Eumecom, Orion Pharma, Medtronic, Boston Scientific, Cephalon, Abott, GE Medical, Archimedes, Bayer, ProsStrakan Pharma. Die Institution von Prof. Timmermann, nicht er persönlich, hat Drittmittel eingenommen von der DFG, dem Deutschen Ministerium für Bildung und Forschung, der Manfred und Ursula Müller Stiftung, der Klüh Stiftung, Hoffnungsbaum e. V., NBIA DISORDERS SOCIETY USA, Köln Fortune, Medtronic, der Deutschen Parkinson Vereinigung, Archimedes Pharma, Abott, Bayer, UCB, Rose Pharma, TEVA. Weder Prof. Timmermann noch direkte Familienangehörige haben Aktien, Aktienoptionen, Patente oder finanzielle Interessen/Beteiligungen von/an einer der oben gelisteten Firmen oder deren Wettbewerber.

Prof. Dr. Jürgen Voges

DFG: SFB 779 (TP A11), Förderperiode: 2012–2015 KU 830/10-1KFO 247 (TP 9); Förderperiode: 2013

Medtronic – Review Board: Januar 2012 – Dezember 2014

Sapiens Steering Brain Stimulation B.B., Eindhoven, Niederlande – Advisory Board: Oktober 2012 – Februar 2014

Gelegentlich Honoraria von: Medtronic, St. Jude Medical und Inomed

Prof. Dr. Jens Volkmann

Prof. Volkmann erhält Forschungsunterstützung von Boston Scientific und Medtronic und ist Mitglied von Advisory Boards dieser beiden Firmen.

Prof. Dr. Christiane Woopen

Das „Cologne Center for Ethics, Rights, Economics, and Social Sciences of Health“ hat in den vergangenen drei Jahren Drittmittel zu Forschungszwecken von der Deutschen Telekom erhalten. Prof. Woopen hat persönlich Vortragshonorare erhalten von Bayer, der Techniker Krankenkasse, dem Marburger Bund, der SCOR Rückversicherung, der Ärztekammer Nordrhein, KV Bremen, Molecular Health, dem Krankenhauszweckverband Rheinland, dem Gemeinsamen Bundesausschuss, Agaplesion, der Uniklinik Aachen, der Paul-Martini-Stiftung, Actelion, ver.di, Boston Health Care und der Stiftung Gesundheitswissen.

10 Literatur

- Abelson, J.L., Curtis, G.C., Sagher, O., Albuher, R.C., Harrigan, M., Taylor, S.F., Martis, B., and Giordani, B. (2005). Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 57, 510-516.
- Albin, R.L., Young, A.B., and Penney, J.B. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 12, 366-375.
- Anderson, D., and Ahmed, A. (2003). Treatment of patients with intractable obsessive-compulsive disorder with anterior capsular stimulation. Case report. *Journal of neurosurgery* 98, 1104-1108.
- Anderson, M.E., Postupna, N., and Ruffo, M. (2003). Effects of high-frequency stimulation in the internal globus pallidus on the activity of thalamic neurons in the awake monkey. *J Neurophysiol* 89, 1150-1160.
- Annas, G.J. (1980). Informed consent and review committees. In *The psychosurgery debate scientific, legal and ethical perspectives*, E.S. Valenstein, ed. (San Francisco: Freeman), pp. 493-500.
- Aouizerate, B., Cuny, E., Martin-Guehl, C., Guehl, D., Amieva, H., Benazzouz, A., Fabrigoule, C., Allard, M., Rougier, A., Bioulac, B., et al. (2004). Deep brain stimulation of the ventral caudate nucleus in the treatment of obsessive-compulsive disorder and major depression. Case report. *Journal of neurosurgery* 101, 682-686.
- Ardouin, C., Voon, V., Worbe, Y., Abouazar, N., Czernecki, V., Hosseini, H., Pelissolo, A., Moro, E., Lhomme, E., Lang, A.E., et al. (2006). Pathological gambling in Parkinson's disease improves on chronic subthalamic nucleus stimulation. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 21, 1941-1946.
- Bar-Gad, I., Elias, S., Vaadia, E., and Bergman, H. (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* 24, 7410-7419.
- Barbe, M.T., Liebhart, L., Runge, M., Deyng, J., Florin, E., Wojtecki, L., Schnitzler, A., Allert, N., Sturm, V., Fink, G.R., et al. (2011a). Deep brain stimulation of the ventral intermediate nucleus in patients with essential tremor: stimulation below intercommissural line is more efficient but equally effective as stimulation above. *Exp Neurol* 230, 131-137.

- Barbe, M.T., Liebhart, L., Runge, M., Pauls, K.A., Wojtecki, L., Schnitzler, A., Allert, N., Fink, G.R., Sturm, V., Maarouf, M., et al. (2011b). Deep brain stimulation in the nucleus ventralis intermedius in patients with essential tremor: habituation of tremor suppression. *J Neurol* 258, 434-439.
- Benabid, A.L., Pollak, P., Gervason, C., Hoffmann, D., Gao, D.M., Hommel, M., Perret, J.E., and de Rougemont, J. (1991). Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 337, 403-406.
- Benabid, A.L., Pollak, P., Gross, C., Hoffmann, D., Benazzouz, A., Gao, D.M., Laurent, A., Gentil, M., and Perret, J. (1994). Acute and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 62, 76-84.
- Benabid, A.L., Pollak, P., Louveau, A., Henry, S., and de Rougemont, J. (1987). Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol* 50, 344-346.
- Benazzouz, A., Gao, D.M., Ni, Z.G., Piallat, B., Bouali-Benazzouz, R., and Benabid, A.L. (2000). Effect of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus on the neuronal activities of the substantia nigra pars reticulata and ventrolateral nucleus of the thalamus in the rat. *Neuroscience* 99, 289-295.
- Benazzouz, A., Gross, C., Feger, J., Boraud, T., and Bioulac, B. (1993). Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP-treated monkeys. *The European journal of neuroscience* 5, 382-389.
- Benazzouz, A., Piallat, B., Pollak, P., and Benabid, A.L. (1995). Responses of substantia nigra pars reticulata and globus pallidus complex to high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in rats: electrophysiological data. *Neurosci Lett* 189, 77-80.
- Bergman, H., Wichmann, T., and DeLong, M.R. (1990). Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 249, 1436-1438.
- Berton, O., and Nestler, E.J. (2006). New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nat Rev Neurosci* 7, 137-151.
- Bewernick, B.H., Hurlmann, R., Matusch, A., Kayser, S., Grubert, C., Hadrysiewicz, B., Axmacher, N., Lemke, M., Cooper-Mahkorn, D., Cohen, M.X., et al. (2010). Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 67, 110-116.

- Bruet, N., Windels, F., Bertrand, A., Feuerstein, C., Poupard, A., and Savasta, M. (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* 60, 15-24.
- Burns, A., and Iliffe, S. (2009). Alzheimer's disease. *BMJ* 338, b158.
- Castrioto, A., Funkiewiez, A., Debu, B., Cools, R., Lhomme, E., Ardouin, C., Fraix, V., Chabardes, S., Robbins, T.W., Pollak, P., et al. (2014). Iowa gambling task impairment in Parkinson's disease can be normalised by reduction of dopaminergic medication after subthalamic stimulation. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*.
- Castrioto, A., Lozano, A.M., Poon, Y.Y., Lang, A.E., Fallis, M., and Moro, E. (2011). Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease: a blinded evaluation. *Arch Neurol* 68, 1550-1556.
- Clausen, J. (2009). Man, machine and in between. *Nature* 457, 1080-1081.
- Clausen, J. (2010). Ethical brain stimulation - neuroethics of deep brain stimulation in research and clinical practice. *The European journal of neuroscience* 32, 1152-1162.
- Clausen, J. (2011a). Conceptual and ethical issues with brain-hardware interfaces. *Curr Opin Psychiatr* 24, 495-501.
- Clausen, J. (2011b). *Technik im Gehirn: Ethische, theoretische und historische Aspekte moderner Neurotechnologie*. (Köln: Deutscher Ärzteverlag.).
- Coenen, V.A., Madler, B., Schiffbauer, H., Urbach, H., and Allert, N. (2011a). Individual fiber anatomy of the subthalamic region revealed with diffusion tensor imaging: a concept to identify the deep brain stimulation target for tremor suppression. *Neurosurgery* 68, 1069-1075; discussion 1075-1066.
- Coenen, V.A., Schlaepfer, T.E., Maedler, B., and Panksepp, J. (2011b). Cross-species affective functions of the medial forebrain bundle-implications for the treatment of affective pain and depression in humans. *Neurosci Biobehav Rev* 35, 1971-1981.
- Cukiert, A., Cukiert, C.M., Burattini, J.A., and Lima, A.M. (2013). Seizure outcome after hippocampal deep brain stimulation in a prospective cohort of patients with refractory temporal lobe epilepsy. *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association*.
- Dandy, W.E. (1966). *The Brain* (Hagerstown: WF Prior).

- Deep-Brain_Stimulation_for_Parkinson's_Disease_Study_Group (2001). Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 345, 956-963.
- DeLong, M.R. (1990). Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 13, 281-285.
- Denys, D., Mantione, M., Figeet, M., van den Munckhof, P., Koerselman, F., Westenberg, H., Bosch, A., and Schuurman, R. (2010). Deep brain stimulation of the nucleus accumbens for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 67, 1061-1068.
- Deuschl, G., and Agid, Y. (2013). Subthalamic neurostimulation for Parkinson's disease with early fluctuations: balancing the risks and benefits. *The Lancet Neurology* 12, 1025-1034.
- Deuschl, G., Schade-Brittinger, C., and Agid, Y. (2013a). Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 368, 2038.
- Deuschl, G., Schade-Brittinger, C., Krack, P., Volkmann, J., Schafer, H., Botzel, K., Daniels, C., Deutschlander, A., Dillmann, U., Eisner, W., et al. (2006). A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 355, 896-908.
- Deuschl, G., Schuepbach, M., Knudsen, K., Pinski, M.O., Cornu, P., Rau, J., Agid, Y., and Schade-Brittinger, C. (2013b). Stimulation of the subthalamic nucleus at an earlier disease stage of Parkinson's disease: concept and standards of the EARLYSTIM-study. *Parkinsonism Relat Disord* 19, 56-61.
- Dostrovsky, J.O., Levy, R., Wu, J.P., Hutchison, W.D., Tasker, R.R., and Lozano, A.M. (2000). Microstimulation-induced inhibition of neuronal firing in human globus pallidus. *J Neurophysiol* 84, 570-574.
- Drucksache 17/7915 des Deutschen Bundestages (2011). Technikfolgenabschätzung (TA): Pharmakologische Interventionen zur Leistungssteigerung als gesellschaftliche Herausforderung. In Ausschuss für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung (18. Ausschuss) gemäß § 56a der Geschäftsordnung (Berlin Bundesanzeiger Verlagsgesellschaft mbH, Köln), pp. 1-156.
- Duncan, G.H., Bushnell, M.C., and Marchand, S. (1991). Deep brain stimulation: a review of basic research and clinical studies. *Pain* 45, 49-59.
- Emanuel, E.J., Wendler, D., and Grady, C. (2000). What makes clinical research ethical? *JAMA* 283, 2701-2711.
- Encinas, J.M., Hamani, C., Lozano, A.M., and Enikolopov, G. (2011). Neurogenic hippocampal targets of deep brain stimulation. *J Comp Neurol* 519, 6-20.

- Ewing, S.G., and Grace, A.A. (2013). Deep brain stimulation of the ventral hippocampus restores deficits in processing of auditory evoked potentials in a rodent developmental disruption model of schizophrenia. *Schizophrenia research* 143, 377-383.
- Farris, S., Ford, P., DeMarco, J., and Giroux, M.L. (2008). Deep brain stimulation and the ethics of protection and caring for the patient with Parkinson's dementia. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 23, 1973-1976.
- Filali, M., Hutchison, W.D., Palter, V.N., Lozano, A.M., and Dostrovsky, J.O. (2004). Stimulation-induced inhibition of neuronal firing in human subthalamic nucleus. *Exp Brain Res* 156, 274-281.
- Fisher, R., Salanova, V., Witt, T., Worth, R., Henry, T., Gross, R., Oommen, K., Osorio, I., Nazaro, J., Labar, D., et al. (2010). Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 51, 899-908.
- Florin, E., Muller, D., Pfeifer, J., Barbe, M.T., Fink, G.R., and Timmermann, L. (2013). Subthalamic stimulation modulates self-estimation of patients with Parkinson's disease and induces risk-seeking behaviour. *Brain* 136, 3271-3281.
- Follett, K.A., Weaver, F.M., Stern, M., Hur, K., Harris, C.L., Luo, P., Marks, W.J., Jr., Rothlind, J., Sagher, O., Moy, C., et al. (2010). Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 362, 2077-2091.
- Fontaine, D., Lazorthes, Y., Mertens, P., Blond, S., Geraud, G., Fabre, N., Navez, M., Lucas, C., Dubois, F., Gonfrier, S., et al. (2010). Safety and efficacy of deep brain stimulation in refractory cluster headache: a randomized placebo-controlled double-blind trial followed by a 1-year open extension. *J Headache Pain* 11, 23-31.
- Fontaine, D., Mattei, V., Borg, M., von Langsdorff, D., Magnie, M.N., Chanalet, S., Robert, P., and Paquis, P. (2004). Effect of subthalamic nucleus stimulation on obsessive-compulsive disorder in a patient with Parkinson disease. Case report. *Journal of neurosurgery* 100, 1084-1086.
- Frank, M.J., Samanta, J., Moustafa, A.A., and Sherman, S.J. (2007). Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science* 318, 1309-1312.
- Franzini, A., Ferroli, P., Leone, M., and Broggi, G. (2003). Stimulation of the posterior hypothalamus for treatment of chronic intractable cluster headaches: first reported series. *Neurosurgery* 52, 1095-1099; discussion 1099-1101.
- Fritsch, B., Reis, J., Martinowich, K., Schambra, H.M., Ji, Y., Cohen, L.G., and Lu, B. (2010). Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron* 66, 198-204.

- Funkiewiez, A., Ardouin, C., Caputo, E., Krack, P., Fraix, V., Klinger, H., Chabardes, S., Foote, K., Benabid, A.L., and Pollak, P. (2004). Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 75, 834-839.
- Gabriels, L., Cosyns, P., Nuttin, B., Demeulemeester, H., and Gybels, J. (2003). Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: psychopathological and neuropsychological outcome in three cases. *Acta Psychiatr Scand* 107, 275-282.
- Galati, S., Mazzone, P., Fedele, E., Pisani, A., Peppe, A., Pierantozzi, M., Brusa, L., Tropepi, D., Moschella, V., Raiteri, M., et al. (2006). Biochemical and electrophysiological changes of substantia nigra pars reticulata driven by subthalamic stimulation in patients with Parkinson's disease. *The European journal of neuroscience* 23, 2923-2928.
- Gildenberg, P.L. (2006). Evolution of basal ganglia surgery for movement disorders. *Stereotact Funct Neurosurg* 84, 131-135.
- Gradinaru, V., Mogri, M., Thompson, K.R., Henderson, J.M., and Deisseroth, K. (2009). Optical deconstruction of parkinsonian neural circuitry. *Science* 324, 354-359.
- Greenberg, B.D., Askland, K.D., and Carpenter, L.L. (2008). The evolution of deep brain stimulation for neuropsychiatric disorders. *Front Biosci* 13, 4638-4648.
- Greenberg, B.D., Malone, D.A., Friehs, G.M., Rezai, A.R., Kubu, C.S., Malloy, P.F., Salloway, S.P., Okun, M.S., Goodman, W.K., and Rasmussen, S.A. (2006). Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 31, 2384-2393.
- Gruber, D., Kuhn, A.A., Schoenecker, T., Kivi, A., Trottenberg, T., Hoffmann, K.T., Gharabaghi, A., Kopp, U.A., Schneider, G.H., Klein, C., et al. (2010). Pallidal and thalamic deep brain stimulation in myoclonus-dystonia. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 25, 1733-1743.
- Gruber, D., Trottenberg, T., Kivi, A., Schoenecker, T., Kopp, U.A., Hoffmann, K.T., Schneider, G.H., Kuhn, A.A., and Kupsch, A. (2009). Long-term effects of pallidal deep brain stimulation in tardive dystonia. *Neurology* 73, 53-58.
- Grubert, C., Hurlemann, R., Bewernick, B.H., Kayser, S., Hadrysiewicz, B., Axmacher, N., Sturm, V., and Schlaepfer, T.E. (2011). Neuropsychological safety of nucleus accumbens deep brain stimulation for major depression: effects of 12-month stimulation. *World J Biol Psychiatry* 12, 516-527.

- Hälbig, T. (2011). Manipulating the brain - an ethical challenge? lessons from deep brain stimulation in movement disorders. In *Implanted minds: the neuroethics of intracerebral stem cell transplantation and deep brain stimulation* J.M.F.T.T. Heiner Fangerau, ed. (Bielefeld: transcript), pp. 251-280.
- Halpern, C.H., Wolf, J.A., Bale, T.L., Stunkard, A.J., Danish, S.F., Grossman, M., Jaggi, J.L., Grady, M.S., and Baltuch, G.H. (2008). Deep brain stimulation in the treatment of obesity. *Journal of neurosurgery* 109, 625-634.
- Hamani, C., McAndrews, M.P., Cohn, M., Oh, M., Zumsteg, D., Shapiro, C.M., Wennberg, R.A., and Lozano, A.M. (2008). Memory enhancement induced by hypothalamic/fornix deep brain stimulation. *Ann Neurol* 63, 119-123.
- Hammond, C., Bergman, H., and Brown, P. (2007). Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. *Trends Neurosci* 30, 357-364.
- Hariz, M., Blomstedt, P., and Zrinzo, L. (2013). Future of brain stimulation: new targets, new indications, new technology. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 28, 1784-1792.
- Hariz, M.I., Blomstedt, P., and Zrinzo, L. (2010). Deep brain stimulation between 1947 and 1987: the untold story. *Neurosurg Focus* 29, E1.
- Hariz, M.I., Rehncrona, S., Quinn, N.P., Speelman, J.D., and Wensing, C. (2008). Multicenter study on deep brain stimulation in Parkinson's disease: an independent assessment of reported adverse events at 4 years. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 23, 416-421.
- Hashimoto, T., Elder, C.M., Okun, M.S., Patrick, S.K., and Vitek, J.L. (2003). Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *J Neurosci* 23, 1916-1923.
- Hassler, R., and Dieckmann, G. (1970). [Stereotaxic treatment of tics and inarticulate cries or coprolalia considered as motor obsessional phenomena in Gilles de la Tourette's disease]. *Rev Neurol (Paris)* 123, 89-100.
- Hauser, R.A., Hsu, A., Kell, S., Espay, A.J., Sethi, K., Stacy, M., Ondo, W., O'Connell, M., and Gupta, S. (2013). Extended-release carbidopa-levodopa (IPX066) compared with immediate-release carbidopa-levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations: a phase 3 randomised, double-blind trial. *The Lancet Neurology* 12, 346-356.
- Herzog, J., Hamel, W., Wenzelburger, R., Potter, M., Pinsker, M.O., Bartussek, J., Morsnowski, A., Steigerwald, F., Deuschl, G., and Volkmann, J. (2007). Kinematic analysis of thalamic versus subthalamic neurostimulation in postural and intention tremor. *Brain* 130, 1608-1625.

- Hilker, R., Benecke, R., Deuschl, G., Fogel, W., Kupsch, A., Schrader, C., Sixel-Doring, F., Timmermann, L., Volkmann, J., and Lange, M. (2009). [Deep brain stimulation for Parkinson's disease. Consensus recommendations of the German Deep Brain Stimulation Association]. *Nervenarzt* 80, 646-655.
- Hilker, R., Portman, A.T., Voges, J., Staal, M.J., Burghaus, L., van Laar, T., Koulousakis, A., Maguire, R.P., Pruijm, J., de Jong, B.M., et al. (2005). Disease progression continues in patients with advanced Parkinson's disease and effective subthalamic nucleus stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76, 1217-1221.
- Hilker, R., Voges, J., Ghaemi, M., Lehrke, R., Rudolf, J., Koulousakis, A., Herholz, K., Wienhard, K., Sturm, V., and Heiss, W.D. (2003). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus does not increase the striatal dopamine concentration in parkinsonian humans. *Mov Disord* 18, 41-48.
- Holtzheimer, P.E., and Mayberg, H.S. (2011). Deep brain stimulation for psychiatric disorders. *Annu Rev Neurosci* 34, 289-307.
- Horgan, J. (2014). Much-Hyped Brain-Implant Treatment for Depression Suffers Setback. In *Scientific American*.
- Hutchinson, W.D., Levy, R., Dostrovsky, J.O., Lozano, A.M., and Lang, A.E. (1997). Effects of apomorphine on globus pallidus neurons in parkinsonian patients. *Ann Neurol* 42, 767-775.
- Huys, D., Moller, M., Kim, E.H., Hardenacke, K., Huff, W., Klosterkötter, J., Timmermann, L., Woopen, C., and Kuhn, J. (2012). [Deep brain stimulation for psychiatric disorders: historical basis]. *Nervenarzt* 83, 1156-1168.
- Jankovic, J., and Kurlan, R. (2011). Tourette syndrome: evolving concepts. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 26, 1149-1156.
- Kainz, W., Alesch, F., and Chan, D.D. (2003). Electromagnetic interference of GSM mobile phones with the implantable deep brain stimulator, ITREL-III. *Biomedical engineering online* 2, 11.
- Kaiser, I., Kryspin-Exner, I., Brucke, T., Volc, D., and Alesch, F. (2008). Long-term effects of STN DBS on mood: psychosocial profiles remain stable in a 3-year follow-up. *BMC Neurol* 8, 43.
- Kang, G.A., Heath, S., Rothlind, J., and Starr, P.A. (2011). Long-term follow-up of pallidal deep brain stimulation in two cases of Huntington's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 82, 272-277.

- Kefalopoulou, Z., Zrinzo, L., Jahanshahi, M., Candelario, J., Milabo, C., Beigi, M., Akram, H., Hyam, J., Clayton, J., Kass-Iliyya, L., Silverdale, M., Evans, J., Limousin, P., Hariz, M., Joyce, E., Foltynie, T. (2015) Bilateral globus pallidus stimulation for severe Tourette's syndrome: a double-blind, randomised crossover trial. *Lancet Neurol* 14(6), 595-605.
- Kennedy, S.H., Giacobbe, P., Rizvi, S.J., Placenza, F.M., Nishikawa, Y., Mayberg, H.S., and Lozano, A.M. (2011). Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: follow-up after 3 to 6 years. *Am J Psychiatry* 168, 502-510.
- Khaindrava, V., Salin, P., Melon, C., Ugrumov, M., Kerkerian-Le-Goff, L., and Daszuta, A. (2011). High frequency stimulation of the subthalamic nucleus impacts adult neurogenesis in a rat model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 42, 284-291.
- Kiss, Z.H., Doig-Beyaert, K., Eliasziw, M., Tsui, J., Haffenden, A., and Suchowersky, O. (2007). The Canadian multicentre study of deep brain stimulation for cervical dystonia. *Brain* 130, 2879-2886.
- Klein, J., Hadar, R., Gotz, T., Manner, A., Eberhardt, C., Baldassarri, J., Schmidt, T.T., Kupsch, A., Heinz, A., Morgenstern, R., et al. (2013). Mapping brain regions in which deep brain stimulation affects schizophrenia-like behavior in two rat models of schizophrenia. *Brain stimulation* 6, 490-499.
- Klein, J.C., Barbe, M.T., Seifried, C., Baudrexel, S., Runge, M., Maarouf, M., Gasser, T., Hattin-gen, E., Liebig, T., Deichmann, R., et al. (2012). The tremor network targeted by successful VIM deep brain stimulation in humans. *Neurology* 78, 787-795.
- Koob, G.F., and Volkow, N.D. (2010). Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology* 35, 217-238.
- Koy, A., Hellmich, M., Pauls, K.A., Marks, W., Lin, J.P., Fricke, O., and Timmermann, L. (2013). Effects of deep brain stimulation in dyskinetic cerebral palsy: a meta-analysis. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 28, 647-654.
- Krack, P., Batir, A., Van Blercom, N., Chabardes, S., Fraix, V., Ardouin, C., Koudsie, A., Limousin, P.D., Benazzouz, A., LeBas, J.F., et al. (2003). Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 349, 1925-1934.
- Krack, P., Pollak, P., Limousin, P., Hoffmann, D., Benazzouz, A., Le Bas, J.F., Koudsie, A., and Benabid, A.L. (1998). Opposite motor effects of pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 43, 180-192.

- Krack, P.M., H.M.; Müller, D.; Benabid, A.-L.; Deuschl, G.; Pollak, P. (2000). Tiefe Hirnstimulation bei M. Parkinson, Tremor und Dystonie: Patientenselektion. *Aktuelle Neurologie* 27, 16-22.
- Krug, H. (2012). Das Unzufriedenheitsparadox in der Therapie mit tiefer Hirnstimulation Nervenheilkunde *Neurophilosophie und Neuroethik*, 215-219.
- Kuhn, A.A., Kempf, F., Brucke, C., Gaynor Doyle, L., Martinez-Torres, I., Pogosyan, A., Trottenberg, T., Kupsch, A., Schneider, G.H., Hariz, M.I., et al. (2008). High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus suppresses oscillatory beta activity in patients with Parkinson's disease in parallel with improvement in motor performance. *J Neurosci* 28, 6165-6173.
- Kuhn, A.A., Kupsch, A., Schneider, G.H., and Brown, P. (2006). Reduction in subthalamic 8-35 Hz oscillatory activity correlates with clinical improvement in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 23, 1956-1960.
- Kuhn, A.A., Tsui, A., Aziz, T., Ray, N., Brucke, C., Kupsch, A., Schneider, G.H., and Brown, P. (2009a). Pathological synchronisation in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease relates to both bradykinesia and rigidity. *Exp Neurol* 215, 380-387.
- Kuhn, J., Bauer, R., Pohl, S., Lenartz, D., Huff, W., Kim, E.H., Klosterkoetter, J., and Sturm, V. (2009b). Observations on unaided smoking cessation after deep brain stimulation of the nucleus accumbens. *Eur Addict Res* 15, 196-201.
- Kuhn, J., Bodatsch, M., Sturm, V., Lenartz, D., Klosterkötter, J., Uhlhaas, P.J., Winter, C., and Grundler, T.O. (2011). [Deep brain stimulation in schizophrenia]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 79, 632-641.
- Kuhn, J., Gaebel, W., Klosterkoetter, J., and Woopen, C. (2009c). Deep brain stimulation as a new therapeutic approach in therapy-resistant mental disorders: ethical aspects of investigational treatment. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 259 Suppl 2, S135-141.
- Kuhn, J., Hardenacke, K., Lenartz, D., Gruendler, T., Ullsperger, M., Bartsch, C., Mai, J.K., Zilles, K., Bauer, A., Matusch, A., et al. (2014). Deep brain stimulation of the nucleus basalis of Meynert in Alzheimer's dementia. *Mol Psychiatry*.
- Kuhn, J., Lenartz, D., Huff, W., Lee, S.H., Koulousakis, A., Klosterkoetter, J., and Sturm, V. (2009d). Remission of alcohol dependency following deep brain stimulation of the nucleus accumbens: valuable therapeutic implications? *BMJ Case Rep* 2009.
- Kupsch, A., Benecke, R., Müller, J., Trottenberg, T., Schneider, G.H., Poewe, W., Eisner, W., Wolters, A., Müller, J.U., Deuschl, G., et al. (2006). Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med* 355, 1978-1990.

- Lacombe, E., Carcenac, C., Boulet, S., Feuerstein, C., Bertrand, A., Poupard, A., and Savasta, M. (2007). High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus prolongs the increase in striatal dopamine induced by acute l-3,4-dihydroxyphenylalanine in dopaminergic denervated rats. *The European journal of neuroscience* 26, 1670-1680.
- Lang, A.E., Houeto, J.L., Krack, P., Kubu, C., Lyons, K.E., Moro, E., Ondo, W., Pahwa, R., Poewe, W., Troster, A.I., et al. (2006). Deep brain stimulation: preoperative issues. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 21 Suppl 14, S171-196.
- Laxton, A.W., Tang-Wai, D.F., McAndrews, M.P., Zumsteg, D., Wennberg, R., Keren, R., Wherrett, J., Naglie, G., Hamani, C., Smith, G.S., et al. (2010). A phase I trial of deep brain stimulation of memory circuits in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 68, 521-534.
- Legrain, V., Iannetti, G.D., Plaghki, L., and Mouraux, A. (2011). The pain matrix reloaded: a salience detection system for the body. *Prog Neurobiol* 93, 111-124.
- Levy, R., Ashby, P., Hutchison, W.D., Lang, A.E., Lozano, A.M., and Dostrovsky, J.O. (2002). Dependence of subthalamic nucleus oscillations on movement and dopamine in Parkinson's disease. *Brain* 125, 1196-1209.
- Lewis, C.J., Maier, F., Horstkotter, N., Zywczok, A., Witt, K., Eggers, C., Meyer, T.D., Dembek, T.A., Maarouf, M., Moro, E., et al. (2014). Subjectively perceived personality and mood changes associated with subthalamic stimulation in patients with Parkinson's disease. *Psychological medicine*, 1-13.
- Li, Q., Ke, Y., Chan, D.C., Qian, Z.M., Yung, K.K., Ko, H., Arbuthnott, G.W., and Yung, W.H. (2012). Therapeutic deep brain stimulation in Parkinsonian rats directly influences motor cortex. *Neuron* 76, 1030-1041.
- Liesching, F., Meyer, T., and Raspe, H. (2012). [The national public discourse on priority setting in health care in German print media]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 106, 389-396.
- Limousin, P., Pollak, P., Benazzouz, A., Hoffmann, D., Lebas, J.F., Broussolle, E., Perret, J.E., and Benabid, A.L. (1995). Effect on Parkinsonian Signs and Symptoms of Bilateral Subthalamic Nucleus Stimulation. *Lancet* 345, 91-95.
- Lozano, A.M., Kumar, R., Gross, R.E., Giladi, N., Hutchison, W.D., Dostrovsky, J.O., and Lang, A.E. (1997). Globus pallidus internus pallidotomy for generalized dystonia. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 12, 865-870.
- Lozano, A.M., Mayberg, H.S., Giacobbe, P., Hamani, C., Craddock, R.C., and Kennedy, S.H. (2008). Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 64, 461-467.

- Ma, J., and Leung, L.S. (2014). Deep brain stimulation of the medial septum or nucleus accumbens alleviates psychosis-relevant behavior in ketamine-treated rats. *Behavioural brain research* 266, 174-182.
- Maier, F., Lewis, C.J., Horstkoetter, N., Eggers, C., Kalbe, E., Maarouf, M., Kuhn, J., Zurowski, M., Moro, E., Woopen, C., et al. (2013). Patients' expectations of deep brain stimulation, and subjective perceived outcome related to clinical measures in Parkinson's disease: a mixed-method approach. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 84, 1273-1281.
- Mallet, L., Mesnage, V., Houeto, J.L., Pelissolo, A., Yelnik, J., Behar, C., Gargiulo, M., Welter, M.L., Bonnet, A.M., Pillon, B., et al. (2002). Compulsions, Parkinson's disease, and stimulation. *Lancet* 360, 1302-1304.
- Mallet, L., Polosan, M., Jaafari, N., Baup, N., Welter, M.L., Fontaine, D., du Montcel, S.T., Yelnik, J., Chereau, I., Arbus, C., et al. (2008). Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med* 359, 2121-2134.
- Malone, D.A., Jr., Dougherty, D.D., Rezai, A.R., Carpenter, L.L., Friehs, G.M., Eskandar, E.N., Rauch, S.L., Rasmussen, S.A., Machado, A.G., Kubu, C.S., et al. (2009). Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 65, 267-275.
- Mantione, M., van de Brink, W., Schuurman, P.R., and Denys, D. (2010). Smoking cessation and weight loss after chronic deep brain stimulation of the nucleus accumbens: therapeutic and research implications: case report. *Neurosurgery* 66, E218; discussion E218.
- Mathieu, G.B., E.; Racine, E. (2011). Subjective outcomes measurement and regulatory oversight for deep brain stimulation in Parkinson's disease. *AJOB Neuroscience* 2, 16-18.
- May, A., Bahra, A., Buchel, C., Frackowiak, R.S., and Goadsby, P.J. (1998). Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet* 352, 275-278.
- Mayberg, H.S., Lozano, A.M., Voon, V., McNeely, H.E., Seminowicz, D., Hamani, C., Schwalb, J.M., and Kennedy, S.H. (2005). Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 45, 651-660.
- McIntyre, C.C., Savasta, M., Walter, B.L., and Vitek, J.L. (2004). How does deep brain stimulation work? Present understanding and future questions. *J Clin Neurophysiol* 21, 40-50.
- McNeely, H.E., Mayberg, H.S., Lozano, A.M., and Kennedy, S.H. (2008). Neuropsychological impact of Cg25 deep brain stimulation for treatment-resistant depression: preliminary results over 12 months. *J Nerv Ment Dis* 196, 405-410.

- Meissner, W., Leblois, A., Hansel, D., Bioulac, B., Gross, C.E., Benazzouz, A., and Boraud, T. (2005). Subthalamic high frequency stimulation resets subthalamic firing and reduces abnormal oscillations. *Brain* 128, 2372-2382.
- Merola, A., Zibetti, M., Angrisano, S., Rizzi, L., Ricchi, V., Artusi, C.A., Lanotte, M., Rizzone, M.G., and Lopiano, L. (2011). Parkinson's disease progression at 30 years: a study of subthalamic deep brain-stimulated patients. *Brain* 134, 2074-2084.
- Ming, G.L., and Song, H. (2011). Adult neurogenesis in the mammalian brain: significant answers and significant questions. *Neuron* 70, 687-702.
- Mouraux, A., Iannetti, G.D., Colon, E., Nozaradan, S., Legrain, V., and Plaghki, L. (2011). Nociceptive steady-state evoked potentials elicited by rapid periodic thermal stimulation of cutaneous nociceptors. *J Neurosci* 31, 6079-6087.
- Mueller, J., Skogseid, I.M., Benecke, R., Kupsch, A., Trottenberg, T., Poewe, W., Schneider, G.H., Eisner, W., Wolters, A., Muller, J.U., et al. (2008). Pallidal deep brain stimulation improves quality of life in segmental and generalized dystonia: results from a prospective, randomized sham-controlled trial. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 23, 131-134.
- Muller, U.J., Sturm, V., Voges, J., Heinze, H.J., Galazky, I., Heldmann, M., Scheich, H., and Bogerts, B. (2009). Successful treatment of chronic resistant alcoholism by deep brain stimulation of nucleus accumbens: first experience with three cases. *Pharmacopsychiatry* 42, 288-291.
- Nuttin, B., Cosyns, P., Demeulemeester, H., Gybels, J., and Meyerson, B. (1999). Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 354, 1526.
- Nuttin, B.J., Gabriels, L.A., Cosyns, P.R., Meyerson, B.A., Andriewitch, S., Sunaert, S.G., Maes, A.F., Dupont, P.J., Gybels, J.M., Gielen, F., et al. (2003). Long-term electrical capsular stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neurosurgery* 52, 1263-1272; discussion 1272-1264.
- Okun, M.S., Gallo, B.V., Mandybur, G., Jagid, J., Foote, K.D., Revilla, F.J., Alterman, R., Janjovic, J., Simpson, R., Junn, F., et al. (2012). Subthalamic deep brain stimulation with a constant-current device in Parkinson's disease: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 11, 140-149.
- Pereira, E.A., Green, A.L., and Aziz, T.Z. (2013). Deep brain stimulation for pain. *Handb Clin Neurol* 116, 277-294.

- Plewnia, C., Schober, F., Rilk, A., Buchkremer, G., Reimold, M., Wachter, T., Breit, S., Weiss, D., Kruger, R., and Freudenstein, D. (2008). Sustained improvement of obsessive-compulsive disorder by deep brain stimulation in a woman with residual schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 11, 1181-1183.
- Pressman, J.D. (1998). *Last Resort - Psychosurgery and the Limits of Medicine*. (Cambridge: University Press).
- Rauskolb, S., Zagrebelsky, M., Dreznjak, A., Deogracias, R., Matsumoto, T., Wiese, S., Erne, B., Sendtner, M., Schaeren-Wiemers, N., Korte, M., et al. (2010). Global deprivation of brain-derived neurotrophic factor in the CNS reveals an area-specific requirement for dendritic growth. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 30, 1739-1749.
- Reijnders, J.S., Ehrt, U., Weber, W.E., Aarsland, D., and Leentjens, A.F. (2008). A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 23, 183-189; quiz 313.
- Rush, A.J., Trivedi, M.H., Wisniewski, S.R., Nierenberg, A.A., Stewart, J.W., Warden, D., Niederehe, G., Thase, M.E., Lavori, P.W., Lebowitz, B.D., et al. (2006). Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 163, 1905-1917.
- Saab, C. (2013). Visualizing the complex brain dynamics of chronic pain. *J Neuroimmune Pharmacol* 8, 510-517.
- Saab, C.Y. (2012). Pain-related changes in the brain: diagnostic and therapeutic potentials. *Trends Neurosci* 35, 629-637.
- Sankar, T., Chakravarty, M.M., Bescos, A., Lara, M., Obuchi, T., Laxton, A.W., McAndrews, M.P., Tang-Wai, D.F., Workman, C.I., Smith, G.S., Lozano, A.M. (2015). Deep Brain Stimulation Influences Brain Structure in Alzheimer's Disease. *Brain Stimul.* 8, 645-54.
- Sartorius, A., and Henn, F.A. (2007). Deep brain stimulation of the lateral habenula in treatment resistant major depression. *Med Hypotheses* 69, 1305-1308.
- Sartorius, A., Kiening, K.L., Kirsch, P., von Gall, C.C., Haberkorn, U., Unterberg, A.W., Henn, F.A., and Meyer-Lindenberg, A. (2010). Remission of major depression under deep brain stimulation of the lateral habenula in a therapy-refractory patient. *Biol Psychiatry* 67, e9-e11.
- Schermer, M. (2013). Health, happiness and human enhancement - dealing with unexpected effects of deep brain stimulation. *Neuroethics* 6, 435-445.

- Schiff, N.D., Giacino, J.T., Kalmar, K., Victor, J.D., Baker, K., Gerber, M., Fritz, B., Eisenberg, B., Biondi, T., O'Connor, J., et al. (2007). Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury. *Nature* 448, 600-603.
- Schlaepfer, T.E., Bewernick, B.H., Kayser, S., Madler, B., and Coenen, V.A. (2013). Rapid effects of deep brain stimulation for treatment-resistant major depression. *Biol Psychiatry* 73, 1204-1212.
- Schlaepfer, T.E., Cohen, M.X., Frick, C., Kosel, M., Brodesser, D., Axmacher, N., Joe, A.Y., Kreft, M., Lenartz, D., and Sturm, V. (2008). Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology* 33, 368-377.
- Schlaepfer, T.E., and Fins, J.J. (2010). Deep brain stimulation and the neuroethics of responsible publishing: when one is not enough. *JAMA* 303, 775-776.
- Schlaepfer, T.E., and Lieb, K. (2005). Deep brain stimulation for treatment of refractory depression. *Lancet* 366, 1420-1422.
- Schmitz-Luhn, B., Katzenmeier, C., and Woopen, C. (2012). Law and ethics of deep brain stimulation. *Int J Law Psychiatry* 35, 130-136.
- Schnitzler, A., Munks, C., Butz, M., Timmermann, L., and Gross, J. (2009). Synchronized brain network associated with essential tremor as revealed by magnetoencephalography. *Mov Disord* 24, 1629-1635.
- Schuepbach, W.M., Rau, J., Knudsen, K., Volkman, J., Krack, P., Timmermann, L., Halbig, T.D., Hesekamp, H., Navarro, S.M., Meier, N., et al. (2013). Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 368, 610-622.
- Schuepbach, M., Gargiulo, M., Welter, M.L., Mallet, L., Behar, C., Houeto, J.L., Maltete, D., Mesnage, V., and Agid, Y. (2006). Neurosurgery in Parkinson disease: a distressed mind in a repaired body? *Neurology* 66, 1811-1816.
- Schuurman, P.R., Bosch, D.A., Bossuyt, P.M., Bonsel, G.J., van Someren, E.J., de Bie, R.M., Merkus, M.P., and Speelman, J.D. (2000). A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med* 342, 461-468.
- Shen, H. (2014). Neuroscience: Tuning the brain. *Nature* 507, 290-292.
- Silberstein, P., Kuhn, A.A., Kupsch, A., Trottenberg, T., Krauss, J.K., Wöhrle, J.C., Mazzone, P., Insola, A., Di Lazzaro, V., Oliviero, A., et al. (2003). Patterning of globus pallidus local field potentials differs between Parkinson's disease and dystonia. *Brain* 126, 2597-2608.

- Spiegel, E.A., Wycis, H.T., Marks, M., and Lee, A.J. (1947). Stereotaxic Apparatus for Operations on the Human Brain. *Science* 106, 349-350.
- Spieles-Engemann, A.L., Behbehani, M.M., Collier, T.J., Wohlgenant, S.L., Steece-Collier, K., Paumier, K., Daley, B.F., Gombash, S., Madhavan, L., Mandybur, G.T., et al. (2010). Stimulation of the rat subthalamic nucleus is neuroprotective following significant nigral dopamine neuron loss. *Neurobiol Dis* 39, 105-115.
- Stone, S.S., Teixeira, C.M., Devito, L.M., Zaslavsky, K., Josselyn, S.A., Lozano, A.M., and Frankland, P.W. (2011). Stimulation of entorhinal cortex promotes adult neurogenesis and facilitates spatial memory. *J Neurosci* 31, 13469-13484.
- Sturm, V., Lenartz, D., Koulousakis, A., Treuer, H., Herholz, K., Klein, J.C., and Klosterkötter, J. (2003). The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive- and anxiety-disorders. *J Chem Neuroanat* 26, 293-299.
- Synofzik, M., Fins, J.J., and Schlaepfer, T.E. (2012). A neuromodulation experience registry for deep brain stimulation studies in psychiatric research: rationale and recommendations for implementation. *Brain stimulation* 5, 653-655.
- Tang, J.K., Moro, E., Mahant, N., Hutchison, W.D., Lang, A.E., Lozano, A.M., and Dostrovsky, J.O. (2007). Neuronal firing rates and patterns in the globus pallidus internus of patients with cervical dystonia differ from those with Parkinson's disease. *J Neurophysiol* 98, 720-729.
- Thevathasan, W., Pogosyan, A., Hyam, J.A., Jenkinson, N., Bogdanovic, M., Coyne, T.J., Silburn, P.A., Aziz, T.Z., and Brown, P. (2011). A block to pre-prepared movement in gait freezing, relieved by pedunculo-pontine nucleus stimulation. *Brain* 134, 2085-2095.
- Timmermann, L., Deuschl, G., Fogel, W., Hilker, R., Kupsch, A., Lange, M., Schrader, C., Sixel-Doring, F., Volkmann, J., and Benecke, R. (2009). [Deep brain stimulation for tremor in multiple sclerosis : consensus recommendations of the German Deep Brain Stimulation Association]. *Nervenarzt* 80, 673-677.
- Timmermann, L., Pauls, K.A., Wieland, K., Jech, R., Kurlemann, G., Sharma, N., Gill, S.S., Haenggeli, C.A., Hayflick, S.J., Hogarth, P., et al. (2010). Dystonia in neurodegeneration with brain iron accumulation: outcome of bilateral pallidal stimulation. *Brain* 133, 701-712.
- Timmermann, L., Jain, R., Chen, L., Maarouf, M., Barbe, M.T., Allert, N., Brücke, T., Kaiser, I., Beirer, S., Sejio, F., Suarez, E., Lozano, B., Haegelen, C., Vérin, M., Porta, M., Servello, D., Gill, S., Whone, A., Van Dyck, N., Alesch, F. (2015) Multiple-source current steering in subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease (the VANTAGE study): a non-randomised, prospective, multicentre, open-label study. *Lancet Neurol.* 14, 693-701.

- Toda, H., Hamani, C., Fawcett, A.P., Hutchison, W.D., and Lozano, A.M. (2008). The regulation of adult rodent hippocampal neurogenesis by deep brain stimulation. *Journal of Neurosurgery* 108, 132-138.
- Troster, A.I., Fields, J.A., Pahwa, R., Wilkinson, S.B., Strait-Troster, K.A., Lyons, K., Kieltyka, J., and Koller, W.C. (1999). Neuropsychological and quality of life outcome after thalamic stimulation for essential tremor. *Neurology* 53, 1774-1780.
- Trottenberg, T., Volkmann, J., Deuschl, G., Kuhn, A.A., Schneider, G.H., Muller, J., Alesch, F., and Kupsch, A. (2005). Treatment of severe tardive dystonia with pallidal deep brain stimulation. *Neurology* 64, 344-346.
- Valenstein, E.S. (1973). *Brain Control - A Critical Examination of Brain Stimulation and Psychosurgery*. (New York: John Wiley & Sons).
- Valenstein, E.S. (1986). *Great and Desperate Cures: The Rise and Decline of Psychosurgery and Other Radical Treatments for Mental Illness*. (New York: Basic Books).
- Valenstein, E.S., and Myslobodsky, M.S. (1980). An inability of gamma-acetylenic GABA to block eating evoked by hypothalamic stimulation. *Behavioural brain research* 1, 343-349.
- Vandewalle, V., van der Linden, C., Groenewegen, H.J., and Caemaert, J. (1999). Stereotactic treatment of Gilles de la Tourette syndrome by high frequency stimulation of thalamus. *Lancet* 353, 724.
- Vidailhet, M., Vercueil, L., Houeto, J.L., Krystkowiak, P., Benabid, A.L., Cornu, P., Lagrange, C., Tezenas du Montcel, S., Dormont, D., Grand, S., et al. (2005). Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med* 352, 459-467.
- Vidailhet, M., Vercueil, L., Houeto, J.L., Krystkowiak, P., Lagrange, C., Yelnik, J., Bardinet, E., Benabid, A.L., Navarro, S., Dormont, D., et al. (2007). Bilateral, pallidal, deep-brain stimulation in primary generalised dystonia: a prospective 3 year follow-up study. *Lancet Neurology* 6, 223-229.
- Vidailhet, M., Yelnik, J., Lagrange, C., Fraix, V., Grabli, D., Thobois, S., Burbaud, P., Welter, M.L., Xie-Brustolin, J., Braga, M.C., et al. (2009). Bilateral pallidal deep brain stimulation for the treatment of patients with dystonia-choreoathetosis cerebral palsy: a prospective pilot study. *Lancet Neurology* 8, 709-717.
- Voges, J., Hilker, R., Botzel, K., Kiening, K.L., Kloss, M., Kupsch, A., Schnitzler, A., Schneider, G.H., Steude, U., Deuschl, G., et al. (2007). Thirty days complication rate following surgery performed for deep-brain-stimulation. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 22, 1486-1489.

- Voges, J., Kiening, K., Krauss, J.K., Nikkhah, G., and Vesper, J. (2009). [Neurosurgical standards in deep brain stimulation : consensus recommendations of the German Deep Brain Stimulation Association]. *Nervenarzt* 80, 666-672.
- Voges, J., and Krauss, J.K. (2010). Neurological and technical aspects of deep brain stimulation. *Nervenarzt* 81, 702-710.
- Voges, J., and Pinsker, M.O. (2009). Neue Daten zur Sicherheit der Operation bei der tiefen Hirnstimulation. *Akt Neurol* 36, S27-S31.
- Volkman, J., Daniels, C., and Witt, K. (2010). Neuropsychiatric effects of subthalamic neurostimulation in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 6, 487-498.
- Volkman, J., and Deuschl, G. (2007). Deep brain stimulation. *Handb Clin Neurol* 84, 261-277.
- Volkman, J., Mueller, J., Deuschl, G., Kuhn, A.A., Krauss, J.K., Poewe, W., Timmermann, L., Falk, D., Kupsch, A., Kivi, A., et al. (2014). Pallidal neurostimulation in patients with medication-refractory cervical dystonia: a randomised, sham-controlled trial. *Lancet Neurol* 13, 875-884.
- Volkman, J., Wolters, A., Kupsch, A., Muller, J., Kuhn, A.A., Schneider, G.H., Poewe, W., Hering, S., Eisner, W., Muller, J.U., et al. (2012). Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia: 5-year follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol* 11, 1029-1038.
- Weaver, F.M., Follett, K.A., Stern, M., Luo, P., Harris, C.L., Hur, K., Marks, W.J., Jr., Rothlind, J., Sagher, O., Moy, C., et al. (2012). Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes. *Neurology* 79, 55-65.
- Weintraub, D., Duda, J.E., Carlson, K., Luo, P., Sagher, O., Stern, M., Follett, K.A., Reda, D., and Weaver, F.M. (2013). Suicide ideation and behaviours after STN and GPi DBS surgery for Parkinson's disease: results from a randomised, controlled trial. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 84, 1113-1118.
- Welter, M.L., Grabli, D., and Vidailhet, M. (2010). Deep brain stimulation for hyperkinetics disorders: dystonia, tardive dyskinesia, and tics. *Curr Opin Neurol* 23, 420-425.
- Whiting, D.M., Tomycz, N.D., Bailes, J., de Jonge, L., Lecoultre, V., Wilent, B., Alcindor, D., Prostko, E.R., Cheng, B.C., Angle, C., et al. (2013). Lateral hypothalamic area deep brain stimulation for refractory obesity: a pilot study with preliminary data on safety, body weight, and energy metabolism. *Journal of neurosurgery* 119, 56-63.

- Wichmann, T., Bergman, H., Starr, P.A., Subramanian, T., Watts, R.L., and DeLong, M.R. (1999). Comparison of MPTP-induced changes in spontaneous neuronal discharge in the internal pallidal segment and in the substantia nigra pars reticulata in primates. *Exp Brain Res* 125, 397-409.
- Windels, F., Bruet, N., Poupard, A., Urbain, N., Chouvet, G., Feuerstein, C., and Savasta, M. (2000). Effects of high frequency stimulation of subthalamic nucleus on extracellular glutamate and GABA in substantia nigra and globus pallidus in the normal rat. *The European journal of neuroscience* 12, 4141-4146.
- Witt, K., Daniels, C., Reiff, J., Krack, P., Volkmann, J., Pinski, M.O., Krause, M., Tronnier, V., Kloss, M., Schnitzler, A., et al. (2008). Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *The Lancet Neurology* 7, 605-614.
- Witt, K.T., L.; Kuhn, J.; Woopen, C. (2012). Tiefe Hirnstimulation und personale Identität. Was sollten wir messen? *Nervenheilkunde* 31, 221-225.
- Wojtecki, L., Groiss, S.J., Ferrea, S., Elben, S., Hartmann, C.J., Dunnett, S.B., Rosser, A., Saft, C., Südmeyer, M., Ohmann, C., Schnitzler, A., Vesper, J. Surgical Approaches Working Group of the European Huntington's Disease Network (EHDN) (2015). A Prospective Pilot Trial for Pallidal Deep Brain Stimulation in Huntington's Disease. *Front Neurol* 18, 6,177.
- Woods, S.P., Fields, J.A., Lyons, K.E., Pahwa, R., and Troster, A.I. (2003). Pulse width is associated with cognitive decline after thalamic stimulation for essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord* 9, 295-300.
- Woopen, C. (2012a). Ethical aspects of neuromodulation. *Int Rev Neurobiol* 107, 315-332.
- Woopen, C., Pauls, K.A., Koy, A., Moro, E., and Timmermann, L. (2013). Early application of deep brain stimulation: clinical and ethical aspects. *Prog Neurobiol* 110, 74-88.
- Woopen, C.T., L.; Kuhn, J. (2012b). An ethical framework for outcome assessment in psychiatric DBS. *AJOB Neuroscience* 3, 50-55.
- Wrench, J.M., Rayner, G., and Wilson, S.J. (2011). Profiling the evolution of depression after epilepsy surgery. *Epilepsia* 52, 900-908.
- Wycis, H.T., Baird, H.W., 3rd, and Spiegel, E.A. (1966). Long range results following pallidotomy and pallidoamygdalotomy in certain types of convulsive disorders. *Confin Neurol* 27, 114-120.

- Zheng, F., Lammert, K., Nixdorf-Bergweiler, B.E., Steigerwald, F., Volkmann, J., and Alzheimer, C. (2011). Axonal failure during high frequency stimulation of rat subthalamic nucleus. *J Physiol* 589, 2781-2793.
- Zrinzo, L., Yoshida, F., Hariz, M.I., Thornton, J., Foltynie, T., Yousry, T.A., and Limousin, P. (2011). Clinical safety of brain magnetic resonance imaging with implanted deep brain stimulation hardware: large case series and review of the literature. *World Neurosurg* 76, 164-172; discussion 169-173.

11 Note Added in Proof

In der Zwischenzeit ergeben sich im Bereich der Tiefen Hirnstimulation neue Aspekte, die in dieser Anmerkung kurz erwähnt werden sollen. Zwei multizentrische randomisierte Studien, der BROADEN-Trial (subgenuales Zingulum) sowie die Medtronic's VC DBS Study (ventrales Striatum), wurden wegen mangelndem Wirknachweis (futility) abgebrochen (1). Im präklinischen Bereich besteht neben der Optogenetik zunehmendes Interesse an der Verwendung von synthetischen Rezeptoren (DREADDs – Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs) zur gezielten Stimulation bestimmter Neuronenpopulationen (2).

1. Morishita T, Fayad SM, Higuchi MA, Nestor KA, Foote KD. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: systematic review of clinical outcomes. *Neurotherapeutics*. 2014;11:475-484.
2. Pienaar IS, Gartside SE, Sharma P, De Paola V, Gretenkord S, Withers D, Elson JL, Dexter DT. Pharmacogenetic stimulation of cholinergic pedunculo-pontine neurons reverses motor deficits in a rat model of Parkinson's disease. *Mol Neurodegener*. 2015;10:47.

12 Abkürzungsverzeichnis und Glossar

6-OHDA	6-Hydroxidopamin. Eine neurotoxische Substanz, mit der dopaminerge und noradrenerge Nervenzellen selektiv geschädigt werden. Kann beim Menschen und bei anderen Spezies parkinsonähnliche Krankheitssymptome auslösen.
ALIC	Vorderer Schenkel der Capsula interna, einer Hirnstruktur mit Faserbündeln vom Thalamus zum Frontalhirn und Fasern vom Frontallappen in tiefere Hirnregionen.
ANPs	Amplifying neural progenitor cells. Eine Gruppe von Nervenzellvorläuferzellen, die teilungsfähig sind und aus denen neue Nervenzellen im Gyrus dentatus des Hippocampus entstehen können.
ATN	Anteriorer Kern des Thalamus.
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor. Ein Protein und Signalmolekül, das Plastizität von synaptischen Verbindungen reguliert.
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte.
CANTAB	Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery. Eine Sammlung standardisierter psychologischer Testverfahren für kognitive Funktionen, verschiedene Formen von Gedächtnis, Aufmerksamkeit, und für Entscheidungsprozesse.
CE	Communauté Européenne. Nach EU-Normen zertifiziert.
cGMP	Cyclisches Guanosinmonophosphat. Ein chemischer Botenstoff, der für die Weiterleitung von Signalen in Nervenzellen verantwortlich ist.
CK	Clusterkopfschmerz.
CMPF	Parafaszikulärer thalamischer Komplex. Diese Hirnstruktur ist mit dem Thalamus organisatorisch und funktionell verbunden und enthält Verbindungen aus dem Mittelhirn zum Thalamus. Diese Region ist bei der parkinsonschen Erkrankung und anderen Erkrankungen mit Bewegungsstörungen degenerativ verändert.
CT	Computertomogramm. Bildgebendes Verfahren zur Darstellung von Strukturen im Gehirn und in anderen Organen.
CT	Computertomografie. Bildgebendes Verfahren zur Darstellung von Strukturen im Gehirn und in anderen Organen.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information.

DMSB	Data Management Safety Board.
DMS-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Auflage. Dieses Klassifikationssystem für psychiatrische Erkrankungen wurde ursprünglich von der Amerikanischen Psychiatrischen Gesellschaft herausgegeben, dann auch ins Deutsche übersetzt. Die 4. Auflage wurde 1994 publiziert, ist in der deutschen Fassung seit 1996 gültig und wird demnächst durch die 2013 erschienene 5. Auflage abgelöst (DMS-V), für die aktuell noch keine offizielle deutsche Fassung vorliegt.
DRKS	Deutsches Register für Klinische Studien.
DTI	Diffusions-Tensor-Imaging. Bildgebendes Verfahren zur Darstellung von Verbindungen im zentralen Nervensystem.
EC	Entorhinalen Kortex. Eine Region in der Hirnrinde, die Nervenzellen enthält, die zum Hippocampus projizieren. Diese Region im Temporallappen des Gehirns hat eine wichtige Funktion bei Gedächtnisprozessen und Prozessen zur räumlichen Orientierung.
FDA	Food and Drug Administration. Eine amerikanische Bundesbehörde mit Zuständigkeit auch für die Zulassung von Arzneimitteln.
GCP	Good Clinical Practice. Ein international anerkanntes, nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestelltes Regelwerk zur Durchführung klinischer Studien. Das zentrale Anliegen ist der Schutz der Studienteilnehmer und deren informierte Einwilligung sowie die Sicherung der Qualität der Studienergebnisse.
GPe	Globus pallidus externus. Eine Hirnregion, die den Basalganglien zugeordnet wird. Diese Region enthält Nervenzellen, die bei der Steuerung motorischer Bewegungen bewegungsfördernd wirken (Seite 25, Abbildung 3).
GPI	Globus pallidus internus. Eine Hirnregion, die den Basalganglien zugeordnet wird. Diese Region enthält Nervenzellen, die bei der Steuerung motorischer Bewegungen bewegungshemmend wirken (Seite 25, Abbildung 3).
HF-THS	Hochfrequente Tiefe Hirnstimulation. An die stereotaktisch positionierten Elektroden wird eine hochfrequente (ca. 120–180 Hz) gepulste (ca. 100 ms Dauer) Spannung (ca. 1,5 V) angelegt.
ICB	Intracerebral bleeds. Hirnblutungen.

IPG	Internalisierter Pulsgeber. Das implantierte Steuergerät für die Tiefe Hirnstimulation.
IPS	Idiopathisches Parkinsonsyndrom.
L-Dopa	L-3,4-Dihydroxyphenylalanin. Eine Vorstufe für die Neurotransmitter Dopamin und Noradrenalin. Als Arzneimittel wird die Substanz zur Behandlung der parkinsonschen Erkrankung eingesetzt.
LFP	Lokale Feldpotenziale. Messbare elektrische Potenziale, die aufgrund neuronaler Aktivität in Hirnstrukturen entstehen.
MPG	Medizinproduktegesetz.
MRT	Magnetresonanztomografie. Hochauflösendes Bildgebungsverfahren zur Darstellung von Strukturen im Gehirn und in anderen Organen.
mVB	Mediale Vorderhirnbündel. Fasertrakt in der lateralen Zone des Hypothalamus. Verbindet verschiedene Bereiche des Gehirns, mit Projektionen aus dem Hypothalamus und anderen tiefen Hirnregionen zum frontalen Cortex.
NAcc	Nucleus accumbens. Eine Hirnstruktur im basalen Vorderhirn. Der Nucleus accumbens ist Zielgebiet der dopaminergen Fasern aus der ventralen tegmentalen Area (VTA). Er spielt eine zentrale Rolle im Belohnungssystem des Gehirns sowie bei der Entstehung von Sucht.
NIMH	National Institute of Mental Health. Zentrales staatliches Forschungsinstitut der USA für psychiatrische Erkrankungen.
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat. Eine chemische Substanz, die spezifisch eine Untergruppe ionotroper Glutamat-Rezeptoren im zentralen Nervensystem aktiviert. Diese Rezeptoren sind ein Haupttyp von Rezeptoren für die Erregbarkeit von Nervenzellen und wesentlich bei Plastizitätsprozessen in neuronalen Schaltkreisen beteiligt.
PET	Positronen-Emissionstomografie. Bildgebendes Verfahren, mit dem Stoffwechselfvorgänge im Gehirn und in anderen Organen dargestellt werden können.
PKAN	Pantothenate kinase-associated neurodegeneration. Eine autosomal rezessiv vererbte, neurodegenerative Erkrankung mit Eisenablagerungen im Gehirn, die sich bereits in der Kindheit manifestiert. Symptome der Erkrankung sind Bewegungsstörungen (Dystonie), Spastik, Sprachstörungen (Dysarthrie), Tremor und Demenz.

PPN	Pedunculopontine Nucleus. Eine Struktur im Hirnstamm und wichtige Komponente des retikulären aktivierenden Systems, das mit weiten Bereichen des Gehirns über Nervenzellfortsätze verbunden ist, und an komplexen Prozessen wie der Regulation der Aufmerksamkeit und bei Bewegungsinitiation steuernd beteiligt ist.
PROMMs	Patient reported outcome measurements.
SGZ	Subgranuläre Zone des Gyrus dentatus im Hippocampus. Eine Hirnregion, in der auch noch im Erwachsenenalter neue Nervenzellen entstehen, die in neuronale Schaltkreise funktionell integriert werden.
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Verfahren zur Diagnostik psychischer Störungen nach dem Diagnosemanual DSM-IV.
SN	Substantia nigra, eine Hirnstruktur im Mittelhirn, die dopaminerge Neuronen enthält, die in andere Hirnregionen – vor allem in das Striatum – projizieren. Diese dopaminergen Neuronen degenerieren bei der parkinsonschen Erkrankung (Seite 24, Abbildung 2).
SSRI	Serotonin-reuptake inhibitors. Eine Substanzklasse von Medikamenten, die zur Behandlung von Zwangserkrankungen und anderen psychiatrischen Erkrankungen eingesetzt werden.
STN	Nucleus subthalamicus. Eine Hirnstruktur, die bei der Therapie der parkinsonschen Erkrankung mit tiefer Hirnstimulation (Seite 24, Abbildung 2) häufig stimuliert wird.
THS	Tiefe Hirnstimulation.
VIM	Nucleus ventralis intermedius des Thalamus. Eine Gehirnregion, deren Stimulation bei der parkinsonschen Erkrankung zur Hemmung von Tremor führen kann.
VTA	Ventrale tegmentale Area. Eine Zellgruppe im Mittelhirn mit dopaminergen Nervenzellen, deren Fortsätze vor allem zum Nucleus accumbens projizieren. Die Region ist bei komplexen Hirnfunktionen, Motivationsprozessen, aber auch der Entstehung von Sucht beteiligt.
WHOQOL	World Health Organisation Quality of Life. Test zur Erfassung der subjektiven Lebensqualität. Erfasst Parameter, die den Bereichen physisches Wohlbefinden, psychisches Wohlbefinden, Unabhängigkeit, soziale Beziehungen, Umwelt und Religion/Spiritualität zugeordnet sind.



Deutsche Forschungsgemeinschaft

Kennedyallee 40 · 53175 Bonn

Postanschrift: 53170 Bonn

Telefon: + 49 228 885-1

Telefax: + 49 228 885-2777

postmaster@dfg.de

www.dfg.de