

P

aktuell

Newsletter der Österreichischen Parkinson-Gesellschaft

Update Parkinsonchirurgie

Sehr geehrte Frau Kollegin, Sehr geehrter Herr Kollege!

Prof. Dr. Walter Pirker und Dr. Klaus Novak geben in der vorliegenden Ausgabe von P-aktuell einen umfassenden und praxisbezogenen Überblick zur Tiefen Hirnstimulation (THS), die sich als eine effiziente Methode zur Behandlung motorischer Komplikationen und des therapierefraktären Tremors beim Morbus Parkinson bewährt hat. Auch Impulskontrollstörungen und andere hyperdopaminerge Verhaltensstörungen können eine Indikation für eine THS sein.

Grundvoraussetzungen für einen guten Behandlungserfolg sind nach wie vor Einhalten strenger Selektionskriterien sowie ein großes interdisziplinäres Expertenwissen. Der optimale Zeitpunkt hat sich in das mittlere Krankheitsstadium vorverschoben, wobei eine Mindestkrankheitsdauer von fünf Jahren gefordert wird um Fehldiagnosen zu vermeiden. Der Nucleus subthalamicus bleibt Haupt-Zielgebiet für die THS beim M. Parkinson. Gelegentlich können der Globus pallidus internus und Nucleus ventralis intermedius des Thalamus hilfreiche Targets sein. Auch andere Targets wie Nucleus pedunculopontinus, die Zona incerta und die Substantia nigra pars reticulata werden untersucht.

Während noch vor einigen Jahren Wach-Operationen die Regel waren, gehen einige Zentren aufgrund der Fortschritte in der Bildgebung zumindest in bestimmten Fällen zu Operationen in Narkose über. Auch von technischer Seite gibt es aktuell einige Weiterentwicklungen. Bei den sogenannten *direktionalen* Systemen gibt es für jede Elektrode eine individuell programmierbare Stromquelle sodass Impulse gezielt gesteuert werden können. Dies ermöglicht eine größere örtliche Präzision sowie die Verwendung einer geringeren Impulsstärke. Adaptive Systemen können die Stimulation in Abhängigkeit des gemessenen Signals in der Zielregion anpassen. Dies könnte zur Vermeidung von Überstimulation und einer längeren Batterielebenszeit durch niedrigeren Energieverbrauch führen.

Wir danken den beiden Autoren für diesen ausgezeichneten Übersichtsartikel und wünschen Ihnen, liebe Leserinnen und Leser viel Vergnügen bei der Lektüre! Als Herausgeber sind wir wie immer dankbar für Anregungen und Kritik.

Petra Schwingenschuh und Atbin Djamshidian

Autoren

im Namen der
Österreichischen Parkinsongesellschaft



Walter Pirker

walter.pirker@wienkav.at

Neurologische Abteilung,
Wilhelminenspital, Wien



Klaus Novak

klaus.novak@meduniwien.ac.at

Universitätsklinik für Neurochirurgie,
Medizinische Universität Wien



Einleitung

Die tiefe Hirnstimulation (deep brain stimulation, DBS) ist ein etabliertes Verfahren zur Behandlung motorischer Komplikationen und des therapierefraktären Tremors beim Morbus Parkinson. Entscheidend für die Patientenselektion ist das Erkennen

des richtigen Zeitfensters für die Operation zwischen dem Auftreten medikamentös therapierefraktärer Komplikationen und dem Auftreten von Langzeitsymptomen der Erkrankung, die auch durch DBS nicht mehr beeinflusst werden können. Diese Ar-

beit soll einen Überblick über Indikationen, Kontraindikationen, Kurzzeit- und Langzeitergebnisse der DBS beim M. Parkinson und aktuelle Entwicklungen im Bereich der Parkinson-Chirurgie bieten.

Indikationen

Hauptindikation (**Tabelle 1**) sind medikamentös nicht beherrschbare motorische Fluktuationen und Dyskinesien und der therapierefraktäre Parkinson-Tremor. Eine seltenere Indikation stellen Medikamentennebenwirkungen, insbesondere durch dopaminerge Medikation ausgelöste Verhaltensstörungen, dar.

Bisherige Studien zu neuropsychiatrischen Effekten der DBS ergaben heterogene Resultate mit völliger Rückbildung von Impulskontrollstörungen bei einem Teil der Betroffenen, aber auch mit dem Neuauftreten schwerer Impulskontrollstörungen nach STN-Implantation bei vereinzelten anderen Patienten. In der EARLYSTIM Studie wurde die Entwicklung neuropsychiatrischer Symptome nach DBS erstmals umfassend in einem pro-

spektiven, randomisierten Design mit einem validierten Instrument (Arduin Verhaltensskala für den M. Parkinson) untersucht. Dazu wurde die DBS-Gruppe mit einer Patientengruppe unter optimierter medikamentöser Therapie verglichen.¹

Über einen Verlauf von zwei Jahren kam es in der DBS-Gruppe zu einer signifikanten Abnahme psychischer Fluktuationen (z. B. Dysphorie im Off vs. Euphorie im On) und hyperdopaminergem Verhalten. Zu diesen zählen Hypomanie, psychotische Symptome, nächtliche Überaktivität, Tagesschläfrigkeit, ein unnatürliches Muster oder Ausmaß künstlerischer und Freizeitaktivitäten („hobbyism“), Punding, Impulskontrollstörungen und suchartiger Gebrauch von Parkinson-Medikamenten (Dopamindys-

regulations-Syndrom). Die Scores für Apathie und Depression unterschieden sich zwischen den Gruppen dagegen nicht. In der DBS-Gruppe konnte über die 2 Jahre 12 Patienten eine antidepressive Therapie beenden, in der nicht-operierten Gruppe dagegen nur 4. Bei neun Patienten unter optimierter medikamentöser Therapie musste eine neuroleptische Therapie eingeleitet werden, während dies nur bei einem Patienten unter DBS nötig war. Die Ergebnisse können angesichts der in EARLYSTIM eingeschlossenen Population als Argument für die DBS-Operation bei Patienten mit kürzer bestehenden motorischen Komplikationen und hyperdopaminergen Verhaltensstörungen gewertet werden.¹

Voraussetzungen für die Operation

Voraussetzungen für die DBS-Operation (siehe **Tabelle 2**) sind neben einer klaren Indikation (schwer behandelbare motorische Komplikationen, therapierefraktärer Tremor, Medikamentenunverträglichkeit) die zweifelsfreie Diagnose eines M. Parkinson

(mit einem Verlauf von zumindest etwa 5 Jahren) und ein ausgezeichnetes Ansprechen auf dopaminerge Therapie. Wünschenswert ist eine geringe motorische Behinderung im On-Zustand. Davon ausgenommen sind Dyskinesien bzw. ein therapierefraktärer Tremor.

Nicht-L-Dopa-responsive Symptome (Haltungsinstabilität, Stürze, Dysphagie) dürfen nicht wesentlich zur Behinderung beitragen. Gleichzeitig sollte eine relevante motorische Behinderung im Off-Zustand bestehen.

Kontraindikationen

Zu den absoluten Kontraindikationen (**Tabelle 3**) zählen sekundäre und atypische Parkinson-Syndrome, schwere kognitive Beeinträchtigung und Demenz, nicht kontrollierte psychiatrische Erkrankungen (insbes. schwere Depression, Suizidalität) und schwere, unkontrollierte Komorbiditäten (z.B. instabile kardiale Erkrankung).

Strukturelle Hirnläsionen stellen eine Kontraindikation dar, wenn sie auf eine andere Ätiologie des Parkinson-Syndroms hinweisen oder den neurochirurgischen Eingriff unmöglich machen (z.B. schwere Hirnatrophie, schwere subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie). Ein hohes Alter stellt eine relative Kontraindikation dar. Für

die Nucleus subthalamicus (STN)-Stimulation wird eine Altersgrenze von etwa 75 Jahren empfohlen. Die Altersgrenze von 75 Jahren gilt keinesfalls für die Thalamus-Stimulation. Diese oder alternativ ein läsioneller Eingriff im Thalamus werden immer wieder auch bei älteren Patientinnen und Patienten durchgeführt.

Medieninhaber & Herausgeber:

Österreichische Parkinson-Gesellschaft
Priv.-Doz. Dr. Sylvia Boesch
Hermannsgasse 18/1, 1070 Wien, Austria
www.parkinson.at

Gestaltung & Druck:

GC - GÖSSERINGER. Creative Communication.
Agentur für kreative Kommunikation.
Doberniggstraße 26, 9065 Ebenthal, Austria
www.goesseringer.at

EditorInnen:

Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. P. Schwingenschuh,
Univ.-Klinik für Neurologie, Medizinischen Universität
Graz, Auenbruggerplatz 22, 8010 Graz, Austria
petra.schwingenschuh@medunigraz.at

Priv.-Doz. Dr. Atbin Djamshidian,
Univ.-Klinik für Neurologie, Medizinischen Universität
Innsbruck, Anichstr. 35, 6020 Innsbruck, Austria
atbin.djamshidian-tehrani@i-med.ac.at

Tabelle 1

Indikationen für tiefe Hirnstimulation bei M. Parkinson

- Schwer behandelbare Dyskinesien
- Schwer behandelbare Fluktuationen
- Therapierefraktärer Tremor
- Medikamentenunverträglichkeit

Tabelle 2

Voraussetzungen für tiefe Hirnstimulation bei M. Parkinson

- Medikamentös nicht beherrschbare Symptome oder Medikamentenunverträglichkeit
- Zweifelsfreie Diagnose eines M. Parkinson
- Verlauf von zumindest ca. 5 Jahren
- Ausgezeichnetes Ansprechen auf dopaminerge Therapie
- Geringe motorische Behinderung im On **außer** durch Dyskinesien oder durch therapierefraktären Tremor
- Nicht-L-Dopa-responsive Symptome (Haltungsinstabilität, Stürze, Dysphagie) dürfen nicht wesentlich zur Behinderung beitragen
- Relevante motorische Behinderung im Off

Tabelle 3

Kontraindikationen

- Sekundäre und atypische Parkinson-Syndrome
- Demenz
- Nicht kontrollierbare psychiatrische Symptome
- Schwere nicht-L-Dopa-responsive Haltungsinstabilität bzw. nicht-L-Dopa-responsives Freezing mit wiederholten Stürzen im On
- Schwere nicht L-Dopa-responsive Dysarthrie oder Dysphagie
- Schwere, unkontrollierte Komorbidität
- Strukturelle Hirnläsionen, wenn sie auf eine andere Ätiologie des Parkinson-Syndroms hinweisen oder den neurochirurgischen Eingriff unmöglich machen
- Hohes biologisches Alter

Optimales Zeitfenster und Alter für die Operation

Generell gilt das mittlere Stadium des M. Parkinson, in dem Fluktuationen und Dyskinesien im Vordergrund der Beschwerden stehen und die Patienten noch keine relevanten L-Dopa-resistenten Symptome (Freezing, Haltungsinstabilität und Stürze in On-Phasen, kognitiver Abbau) zeigen, als Zeitfenster für die DBS-Operation.

Lange wurde die Operation überwiegend bei Patienten mit stark fortgeschrittenem M. Parkinson durchgeführt. Auch in vielen großen DBS-Studien lag die durchschnittliche Krankheitsdauer zum Operationszeitpunkt bei 10–15 Jahren. Da zu diesem Zeitpunkt viele soziale Probleme (wie z. B. Arbeitsplatzverlust) meist irreversibel sind, das Risiko für das Auftreten L-Dopa resistenter Symptome nach so langer Krankheitsdauer bereits erheblich und das Zeitfenster für den Gewinn an Lebensqualität durch die Operation kurz ist, wurde mit verschiedenen Studiendesigns versucht, den Operationszeitpunkt nach vorn zu verlagern.

Eine Studie zum Einsatz der DBS im Frühstadium des M. Parkinson vor Auftreten motorischer Komplikationen ergab keinen klinischen Vorteil für die operierten Patienten.³ Eine Operation zu einem so frühen Zeitpunkt ist angesichts der chirurgischen Risiken klar abzulehnen.

In der EARLYSTIM Studie, die einen Lebensqualitätsvorteil für die frühe DBS-Operation zeigen konnte, wurden

Patienten mit einer Krankheitsdauer ab 4 Jahren (im Mittel 7 Jahren) und maximal seit 3 Jahren bestehenden motorischen Komplikationen operiert.² Die Operation bei sehr kurzer Krankheitsdauer birgt jedoch naturgemäß das Risiko einer Fehldiagnose. Eine Krankheitsdauer von zumindest etwa 5 Jahren erscheint daher als brauchbarer Kompromiss, vorausgesetzt, dass eine klare Indikation für die Operation ([Tabelle 2](#)) vorliegt.

Als Gründe gegen die Operation im hohen Alter und bei sehr langer Krankheitsdauer gelten ein im Durchschnitt geringeres Ansprechen auf die Stimulation (siehe z. B.⁴) und ein höheres Risiko kognitiver und anderer Nebenwirkungen. Eine große US-amerikanische Metaanalyse zeigte 2014 dagegen, dass das Komplikationsrisiko (inklusive Blutungen und Infektionen) innerhalb von 90 Tagen nach DBS bei Parkinson-Patienten > 75 Jahre nicht relevant höher war als bei jüngeren Patienten und dass die strenge Einhaltung anderer Ausschlusskriterien wie kognitiver Abbau für das Operationsergebnis relevanter ist als das Alter per se.⁵

Dem ist entgegenzuhalten, dass der Anteil der > 75-jährigen Patienten in der Studie deutlich unter 10% lag und die Revisionsrate in dieser Analyse bei unter 2% lag, während zwei größere amerikanische Registerstudien, die > 28.000 DBS-Operationen einschlossen, Revisionsraten von 15 bzw. 34% ergaben.

Die STN-DBS Operation wird im Einzelfall daher bei einem biologisch jüngeren über 75-jährigen mit klarer Indikation unter sehr strenger Einhaltung der Ausschlusskriterien indiziert sein. Die Operationsrisiken müssen in diesem Alter aber sehr streng gegen das kürzere Zeitfenster eines klinischen Gewinns durch die Operation abgewogen werden. Die Altersgrenze von 75 Jahren gilt nicht für die Thalamus-Stimulation.

Wirkprinzip und Zielgebiete der tiefen Hirnstimulation

Der Dopaminmangel beim M. Parkinson führt zu einer komplexen Fehlfunktion der Basalganglien mit einer relativen Überaktivität des Nucleus subthalamicus (STN) und Globus pallidus internus (GPi). Hochfrequenzstimulation (≥ 100 Hz) dieser Kerne führt zu einer klinischen Besserung der Parkinson-Symptomatik. In vivo Ableitungen haben in den letzten Jahren die große Bedeutung pathologischer neuronaler Oszillationen in den Basalganglien für die Pathogenese der Parkinson-Symptomatik dokumentiert. Mittels der Analyse von lokalen Feldpotentialen (local field potentials) konnte gezeigt werden, dass Oszillationen im Beta-Frequenz-Bereich (13 – 30 Hz) eng mit der Bradykinese korrelieren. DBS-Impulse könnten ihre Antiparkinson-Wirkung durch eine Störung („jamming“) dieser pathologischen Oszillationen entfalten. Tatsächlich verschwindet die Beta-Band-Aktivität während laufender DBS, während sie bei Pausierung der DBS wiederkehrt. Auch die Gabe von L-Dopa führt zu einer Abnahme pathologischer Oszillationen im Beta-Frequenzbereich.⁶

Durch STN-Stimulation können die motorischen Kardinalsymptome Rigor, Bradykinese und Tremor sowie die motorischen Fluktuationen gut beeinflusst werden ([Tabelle 4](#)). Ein positiver Einfluss ist auch auf axiale Symptome (Gang, Freezing, Haltung, Haltungsstabilität, Sprache) zu erwarten, wenn diese L-Dopa responsiv sind. Während eine Besserung des Rigors wenige Sekunden nach Beginn der Stimulation erwartet

werden kann, bessert sich die Bradykinese mitunter erst nach einer Latenz von Stunden. Die Besserung des Tremors kann Tage bis Wochen in Anspruch nehmen. Die Bradykinese ist durch die STN-Stimulation in der Regel nur so gut wie durch L-Dopa beeinflussbar. Das bedeutet, dass Fluktuationen nach der Operation im Idealfall verschwinden, der Patient aber nicht besser beweglich ist, als im besten On-Zustand vor der Operation. Ein zusätzlicher Effekt der DBS besteht auf den Tremor. Die STN-Stimulation erlaubt eine Dosisreduktion der Parkinson-Medikation um durchschnittlich etwa 50%. Dies führt indirekt zu einer im Mittel 70%-igen Abnahme der Dyskinesien. Der STN ist zurzeit das Standard-Zielgebiet für die tiefe Hirnstimulation beim M. Parkinson.⁷

Vorteile des GPi sind ein direkter Effekt der Pallidum-Stimulation gegen L-Dopa-induzierte Dyskinesien und eine direkte Wirkung gegen dystone Symptome. Die GPi-Stimulation erlaubt aber keine relevante Reduktion der Parkinson-Medikation. Der motorische Effekt der GPi-Stimulation gilt als schwächer als jener der STN-Stimulation. Zudem ergaben Beobachtungen aus nicht-randomisierten Studien Hinweise für einen möglichen Wirkungsverlust der GPi-Stimulation über die Zeit. Zwei randomisierte Studien (aus den USA bzw. Niederlanden), die die STN- und GPi-Stimulation miteinander verglichen, ergaben, dass der Kurzzeiteffekt insgesamt ähnlich ist. Die lange vermuteten Vorteile des

GPi hinsichtlich neuropsychiatrischer Nebenwirkungen bestätigte sich in der niederländischen Studie nicht.⁸ Die GPi-Stimulation bleibt eine Therapieoption für Parkinson-Patienten mit starken Dyskinesien bei relativ niedriger Dosis dopaminerger Medikation. Auch für Parkinson-Patienten mit ausgeprägten dystonen Symptomen kann der GPi ein sinnvolles Target sein.

Durch Stimulation des Thalamus (Nucleus ventralis intermedius, VIM) können die meisten Tremor-Formen einschließlich des Ruhe- und Aktions-tremors beim M. Parkinson verbessert werden. Die Besserung des Tremors tritt im Gegensatz zu den anderen Stimulationsorten unmittelbar nach Beginn der Stimulation ein. Die anderen Parkinson-Symptome werden nicht beeinflusst. Der Thalamus kann bei älteren Parkinson-Patienten mit stark behinderndem, therapierefraktärem Tremor ein sinnvolles Zielgebiet für die tiefe Hirnstimulation sein. Bei diesen Patienten kann auch eine einseitige Operation kontralateral zur dominanten oder stärker betroffenen Hand und in Einzelfällen ein läsioneller Eingriff (Thalamotomie, Gammaknife-Thalamotomie oder die in Österreich noch nicht verfügbare fokussierte Ultraschall-Thalamotomie) sinnvoll sein. Bei jungen Patienten mit therapierefraktärem Tremor ohne motorische Komplikationen ist die STN-Operation vorzuziehen, da später auftretende motorische Komplikationen mit der bereits laufenden STN-Stimulation gut beeinflussbar sind.

Kurzzeit- und Langzeitergebnisse

Die STN-Stimulation reduziert Bradykinese, Rigor, Tremor und axiale Symptomatik und führt zu einer zu einer Besserung der Lebensqualität von Parkinson-Patienten. In einer ersten großen Metaanalyse konnte die L-Dopa-Äquivalenzdosis nach STN-Operation um durchschnittlich 55% reduziert werden. Dyskinesien und die tägliche Off-Zeit nahmen um jeweils ca. 70% ab.⁹ Nachfolgende randomisierte-kontrollierte Studien bestätigten diese Ergebnisse im Wesentlichen, wobei der Grad der motorischen Verbesserung in Abhängigkeit vom Studiendesign schwankte. Übereinstimmend dokumentierten alle randomisierten prospektiven Studien eine Besserung der Lebensqualität durch die STN-Stimulation im Vergleich zu Patienten unter konservativer Therapie.¹⁰

Zur Langzeitwirkung der STN-Stimulation (bis zu 11 Jahren) liegen mittlerweile Daten aus mehreren prospektiven Studien vor.⁷ Die Datenlage zur GPi-Stimulation über 3 Jahre hinaus ist dagegen noch immer sehr limitiert. Der Effekt der STN-DBS auf Rigor und Tremor bleibt im Langzeitverlauf stabil. Dagegen ist über die Jahre eine schleichende Verschlechterung der Bradykinese auffällig, die vermutlich dem nicht-responsiven Anteil des Verlusts an Geschicklichkeit, der z. T. als gliedkinetische Apraxie interpretiert wird, einschließt. Klar dissoziiert von der im Wesentlichen guten Kontrolle der Extremitätensymptome ist die progressive Verschlechterung axialer Symptome (Gang, Haltungsstabilität, Entwicklung von Freezing und Stürzen) in den Jahren nach der Operation. Dies wurde

bereits 2010 in einer Metaanalyse dokumentiert, die für Untersuchungen unter laufender Medikation (also im On) eine Verbesserung von Haltungsstabilität und Gang unmittelbar nach der STN-Operation, aber einen Verlust dieses Benefits bereits nach 2 Jahren und eine progressive Verschlechterung bis zum 5. postoperativen Jahr zeigte.¹¹

Insgesamt bleibt der Effekt der STN-Stimulation auf die Motorik bei Untersuchung im medikamentösen Off erhalten, wenn er auch über die Jahre leicht nachlässt. Die Untersuchung am Morgen nach 12-stündiger Pausierung der Medikation ist allerdings ein artefizieller Zustand. Diese Daten erklären in erster Linie die anhaltende Besserung der Fluktuationen durch die Stimulation. Bei der Untersuchung im

Tabelle 4

Effekte der tiefen Hirnstimulation in Abhängigkeit vom Stimulationsort

	STN	GPi	VIM
Tremor	+++	++	+++
Bradykinese	+++	++	0
Rigor	+++	++	+
Gang	+++	++	0
Dyskinesien	-/+	+++	0
	++ (langfristig)		
Dystonie	+ (wenn Dopa-responsiv)	++	0
Med. Reduktion	+++	0	0

STN: Nucleus subthalamicus **GPi:** Globus pallidus internus **VIM:** Nucleus ventralis intermedius des Thalamus

On (also im Normalzustand) kommt es dagegen über den Verlauf von bis zu 11 Jahren dagegen zu einer progressiven Verschlechterung, die wiederum in erster Linie durch die Verschlechterung

der axialen Symptome erklärbar ist.⁷ Die anhaltend gute Kontrolle der motorischen Parkinson-Symptomatik bei progressiver Verschlechterung axialer Symptome unter STN-DBS hat

zu einem neuen Parkinson-Typus mit Dominanz axialer und kognitiver Symptome geführt.

Risiken und Nebenwirkungen

Einen guten Überblick über Nebenwirkungen der STN-Stimulation unmittelbar und im ersten Jahr nach STN-Implantation bot 2006 eine Metaanalyse von Kleiner-Fisman et al.⁹ (Tabelle 5). Zu den chirurgischen Komplikationen gehören ein 3 bis 4%-iges Blutungsrisiko (etwa 2% asymptomatische, 1% symptomatische Hirnblutungen), intraoperative Anfälle, Pulmonalembolie, Pneumonie und Hardware-Infektionen, vor allem subkutan, um den Bereich des Impulsgebers. Permanente kognitive Defizite nach STN-Stimulation beschränken sich größeren Studien nach auf eine reduzierte Wortflüssigkeit ohne wesentliche klinische Relevanz.

Stimulations-induzierte Nebenwirkungen treten häufig auf, sind aber meist reversibel. Dysarthrie, stimulations-induzierte Dyskinesien und Dystonien, können in vielen Fällen durch Adaptierung der Stimulationsparameter behandelt werden. Ein palpebraler Blepharospasmus (Lidöffnungspraxie) kann durch periorbitale Botulinumtoxin-Injektionen gebessert werden. Bei der Mehrheit der Patienten unter STN-Stimulation kommt es im ersten postoperativen Jahr zu einer Gewichtszunahme, der z. T. diätetisch gegengesteuert werden muss.

Postoperative Depressionen und postoperative Apathie sind meist Folge zu rascher oder starker Reduktion der dopaminergen Therapie und müssen antidepressiv und durch Anpassung der Parkinson-Medikation (inkl. früherer Wiedereinstellung auf Dopaminagonisten) behandelt werden. Die bereits angeführte EARLYSTIM Studie zeigte bezüglich Depression und Apathie nach 2 Jahren keinen Unterschied zwischen STN-DBS und optimierter medikamentöser Therapie.¹

Postoperative manische Episoden sind seltener und weisen auf eine Stimulation limbischer STN-Areale hin. Eine Umprogrammierung der Stimulationsparameter führt in den meisten Fällen zu einem Abklingen der Symptomatik. Eine retrospektive Multicenter-Studie, die über 5000 STN-DBS-Patienten einschloss, ergab eine erhöhte Suizidrate (0,4%; zusätzlich 0,9% Suizidversuche nach STN-DBS). Die Suizide traten vor allem in den ersten 1–2 postoperativen Jahren auf. Die EARLYSTIM Studie zeigte eine erhöhte Suizidrate sowohl im DBS-Arm als auch im Arm unter optimierter medikamentöser Therapie.¹ Diese Daten unterstreichen die Bedeutung einer sorgfältigen Nachbetreuung in enger Kooperation mit der Psychiatrie.

Eine systematische Erfassung von Nebenwirkungen erfolgte in Langzeitstudien nicht. Die klinische Erfahrung zeigt, dass Stimulations-induzierte Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme, palpebraler Blepharospasmus und Dysarthrie häufig Langzeitprobleme bleiben.⁷ Hardware-Probleme und Infektionen treten gelegentlich auch im Langzeitverlauf, sind aber in der Regel gut beherrschbar. Sehr bedrohlich kann aufgrund einer möglichen starken motorischen Verschlechterung der Ausfall der Stimulation durch das End of life einer Impulsgeberbatterie oder eines wiederaufladbaren Neurostimulators sein. Betroffen können davon Patienten, die nicht in regelmäßiger Nachsorge stehen, sein.

Das dominierende Problem im Langzeitverlauf ist jedoch die bereits beschriebene Verstärkung der axialen Symptome Gangstörung, Haltungsinstabilität und Stürze, das vermutlich zum kleineren Teil als Nebenwirkung der Stimulation und zum größeren Teil als Folge der Krankheitsprogression zu interpretieren ist.⁷

Management von Freezing bei DBS-Patienten

Freezing-Episoden sind ein häufiges Symptom des fortgeschrittenen M. Parkinson und eine der wichtigsten Sturzursachen. Freezing spricht initial häufig auf die dopaminerge Ersatztherapie an, wird im Verlauf aber tendenziell weniger L-Dopa-responsiv oder Medikamenten-refraktär. Freezing im On spricht auf die DBS in der Regel nicht an und ist ein Argument gegen eine Operation. L-Dopa-responsives Freezing und andere L-Dopa-responsive axiale Symptome sprechen dagegen bei den meisten Patienten zumindest unmittelbar postoperativ gut auf die STN-Stimulation an.¹³ Ein Teil der Patientinnen und Patienten entwickelt bereits im ersten postoperativen Jahr gehäufte Freezing-Episoden und eine

Steigerung der Sturzfrequenz, Probleme, die im Einzelfall nicht vorhersagbar sind.

Bei Auftreten von Freezing und Stürzen unmittelbar postoperativ nach STN-Implantation ist neben perioperativen Läsionen an eine Elektrodenfehlfrage oder Fehlstimulation zu denken. In Einzelfällen führt eine Reduktion der Stimulationsfrequenz von 130 auf 60 Hz zu einem Abklingen des Freezings.^{14,13} Niedrigfrequenz (60–80 Hz)-Stimulation kann im Einzelfall jedoch zu einer Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik oder des Tremors führen. In anderen Fällen kann eine inadäquat asymmetrische Stimulation verantwortlich für eine Verschlechterung der

Gangstörung sein. Eine Reduktion der Stimulationsintensität kontralateral zum überstimulierten Bein kann in diesen Fällen zu einer Besserung führen.¹³

Bei einem Teil der Patienten kann eine Steigerung der L-Dopa-Dosis zu einer Besserung führen. Praxisempfehlungen für das Management von Patienten mit postoperativ verschlechterten axialen Symptomen finden sich in¹³ Fasano et al. (2015).

Auch bei primär gutem Ansprechen der axialen Symptome auf die DBS ist im Verlauf von Jahren mit einer Verschlechterung infolge Krankheitsprogression zu rechnen. Eine Zukunftshoffnung ist eine bessere Beeinflussung von Freezing und Haltungsinstabilität

Table 5

Risiken und Nebenwirkungen der STN-Stimulation bei M. Parkinson Ergebnis einer Metaanalyse von 34 Studien aus den Jahren 1993–2004, die 921 Patienten einschloss. Kleiner-Fisman et al. *Mov Disord* 2006;21 (Suppl 14):290-304⁹

Chirurgie (11%)	Gerät (4,4%)	Stimulation* (28%)
Passagere Verwirrtheit 16%	Elektroden / Kabelersatz 4,4%	Dysarthrie 9%
IC Blutungen 3,9%		Gewichtszunahme 8%
Infektion 1,7%	Gerätedysfunktion 3,0%	Depression* 7%
Anfälle 1,5%	Infektion 1,9%	Lidöffnungsapraxie 3,6%
Verschiedenes 3,3%	Migration 1,5%	Dyskinesien 2,6%
PE 0,3%		Manie 1,9%
		Motorische NW 4%
		Psychiatrische NW 3,5%

* zum Teil Folge der Medikamentenreduktion und psychosozialen Anpassung

durch die Stimulation neuer Zielpunkte wie den Nucleus pedunculopontinus, die Zona incerta und die Substantia nigra pars reticulata. Die Nucleus pedunculopontinus-Stimulation wurde bislang bevorzugt zur Behandlung von Patienten mit L-Dopa-resistentem Freezing eingesetzt. Die Ergebnisse waren sehr inkonsistent. Bei einem Teil der Patienten kam es zu einer Besserung, nie aber zu einem Abklingen von Freezing und Gangstörung. In der Literatur wurde von weniger als 100 Nucleus pedunculopontinus-Operationen über den Verlauf der letzten 10 Jahre berichtet. Der allgemeine Konsens ist, dass dieses Target noch nicht ausreichend definiert ist.¹⁶

Erfolgversprechender zur Behandlung axialer Parkinson-Symptome erscheint zurzeit die von einer Tübinger Gruppe entwickelte kombinierte STN- und Substantia nigra pars reticulata-Stimulation. Dabei wird der ventralste Pol einer konventionellen 4-poligen STN-Stimulationselektrode dazu verwendet, um gleichzeitig den dorsolateralen Anteil der Pars reticulata der Substantia nigra zu stimulieren. Die GABA-erge Pars reticulata ist neben dem GPi der zweite Ausgangskern der Basalganglien und hat erheblichen Einfluss auf die axiale Symptomatik. Eine erste Pilotstudie zeigte einen akuten positiven Effekt einer 125 Hz-Stimulation kombiniert von STN und Pars reticulata auf das

Freezing. Dieser hielt während einer 3-wöchigen Beobachtungsphase an. 10 von 12 Patienten bevorzugten nach Ende der Studie, die kombinierte STN und Substantia nigra pars reticulata Stimulation gegenüber einer reinen STN-Stimulation.¹⁷

Zu einem ähnlich positiven Ergebnis kam unlängst eine spanische Gruppe, die eine konventionelle STN-Stimulation mit einer 63 Hz-Stimulation der Pars reticulata kombinierte.¹⁸

Einfluss der DBS auf Haltungsstörungen

Schwere Haltungsstörungen betreffen ca. 5% der Parkinson-Patienten. Die Kamptokormie wird eine beim Stehen und Gehen auftretende, erhebliche Anteflexion der thorakolumbalen Wirbelsäule, die beim Hinlegen abklingt, also nicht durch fixierte degenerative Wirbelsäulenveränderungen (z.B. durch osteoporotische Frakturen oder einen M. Bechterew) bedingt ist, bezeichnet. Nach aktuellen diagnostischen Kriterien wird eine lumbale Vorbeugung um zumindest 30 Grad bzw. eine thorakale Vorbeugung um zumindest 45 Grad als untere bzw. obere Kamptokormie definiert.¹⁵ Die Kamptokormie kann ohne oder gemeinsam mit einer lateralen Fehlhaltung der Wirbelsäule auftreten. Eine isolierte, bei Hinlegen reversible Lateralflexion der Wirbelsäule von zumindest 10 Grad wird als

Pisa-Syndrom bezeichnet. Während die typische vorgebeugte Haltung der Parkinson-Patienten zumindest in früheren Krankheitsstadien häufig gut auf medikamentöse Therapie anspricht, ist dies bei der Kamptokormie und beim Pisa-Syndrom selten der Fall. Es liegen sogar Einzelfallberichte über orale Dopaminagonisten als Auslöser einer subakut aufgetretenen Kamptokormie oder eines Pisa-Syndroms vor.

Aus Fallberichten liegen widersprüchliche Daten zum Effekt der tiefen Hirnstimulation auf schwere Haltungsstörungen vor. Eine deutsche Fallserie, die 25 Patientinnen und Patienten mit Kamptokormie (seit 8-90 Monaten) einschloss, die sich einer bilateralen STN-DBS unterzogen, fand eine relevante Verbesserung bei 13 und kei-

ne Änderung bei 12 Betroffenen.²⁰ Parallel kam es bei den Respondern zu einer Besserung der lateralen Fehlhaltung. Der einzige Indikator für ein Ansprechen der Kamptokormie auf die DBS war die Krankheitsdauer. So kam es bei allen Patienten mit einer unter 1,5 Jahre bestehenden Kamptokormie, bei 3/8 Patienten mit einer zwischen 18 und 39 Monaten bestehenden Kamptokormie, aber nur bei einem Patienten mit länger bestehenden Kamptokormie zu einer Besserung. Beim einzigen Patienten mit Ansprechen einer lange (61 Monate) bestehenden Kamptokormie auf DBS, war diese L-Dopa-responsiv. Ein Review der bis zu dieser Studie publizierten 42 Patienten mit Kamptokormie, die sich einer DBS unterzogen, ergab eine Besserung bei 25 STN-operierten und 3 GPi-operierten Patientin-

nen und Patienten, während es bei 14 zu keiner Änderung kam.²⁰

Eine Korrelation des Ansprechens der Kamptokormie auf DBS mit der Dauer der Kamptokormie wurde in einer japanischen Fallserie von 17 Patienten beobachtet, allerdings korrelierte hier

das Ansprechen auf DBS mit dem präoperativen Ansprechen der Kamptokormie auf L-Dopa.²¹

Insgesamt spricht also ein Teil der Parkinson-Patienten mit schweren Haltungstörungen auf die DBS an. Daten liegen dabei vor allem für die STN-DBS

vor. Entscheidend für den Erfolg scheint eine baldige Operation nach Auftreten der schweren Haltungstörung. Bei gutem Ansprechen der Haltungstörung auf L-Dopa kann mit einem Ansprechen auf die DBS auch bei längerem Bestehen der Haltungstörung gerechnet werden.

Wach-OP oder Operation in Narkose

Die Implantation von DBS-Elektroden wurde beim M. Parkinson in vielen Zentren lange überwiegend als Wach-Operation durchgeführt. Argumente für die Wach-Op. sind die Möglichkeit einer qualitätsvollen intraoperativen Elektrophysiologie (microelectrode recording) und einer klinischen Teststimulation beim wachen Patienten im Off zur Optimierung

der Elektrodenlage und die Möglichkeit zur frühen Erfassung von Komplikationen. Aufgrund des hohen personellen Aufwands für das DBS-Team und der körperlichen und psychischen Belastung der betroffenen Patienten durch die Wach-Op. sind viele Zentren im Einzelfall oder generell zur Operation von Parkinson-Patienten in Narkose übergegangen. Tatsächlich zeigen rezente

nicht-randomisierte Vergleichsstudien für die Elektrodenimplantation in den STN bzw. GPi keine relevanten Unterschiede zwischen Wach-Op. und Operation in Narkose.^{22,23} Eine Grundlage für den Erfolg der Operation in Narkose könnte die verbesserte intraoperative Bildgebung als Garant für die richtige Elektrodenpositionierung sein.

Postoperative Optimierung von Stimulationsparametern

Wirksamkeit und Nebenwirkungen der DBS hängen von Elektrodenlokalisierung und vom elektrischen Feld, das durch die Stimulation erzeugt wird, ab. Lokalisation, Größe und Form des elektrischen Felds hängen wiederum von der Wahl der stimulierten Kontakte, der Stimulationsart, Stimulationsintensität (in Volt oder mA), Impulsbreite und Frequenz ab. Lange erfolgte die STN Stimulation bei M. Parkinson bevorzugt mit Impuls-

breiten von 60 mcs und Frequenzen von 130 Hz und darüber. Untersuchungen der letzten Jahre zeigen, dass kürzere Impulsbreiten (30 mcs) einen ähnlichen Anti-Parkinson-Effekt bei niedrigerer Nebenwirkungsrate haben können.²⁴

Bereits früher wurde gezeigt, dass eine Reduktion der Frequenz von 130 auf 60 oder 80 Hz zu einer Besserung von Freezing und Gangstörungen führen

kann. Vergleichende Untersuchungen zeigten, dass die sogenannte Niedrigfrequenz-Stimulation (60–80 Hz) im Durchschnitt einen besseren Effekt auf Rigor, Akinese, Gang und Freezing, Hochfrequenz-Stimulation (130 Hz und darüber) dagegen einen besseren Effekt auf den Tremor hat.¹⁴

Neue Elektrodenmodelle

Bis vor wenigen Jahren erfolgte die DBS ausschließlich mit Elektroden mit vier ringförmigen Elektrodenkontakten. Durch postoperative Austestung wurden bilateral jeweils die Kontakte mit der größten therapeutischen Breite (gute Wirkung bei minimalen Nebenwirkungen) für die Dauerstimulation gewählt. Aufgrund der besseren Energieeffizienz erfolgte die Stimulation, sofern möglich monopolar. Diese monopolare Stimulation erzeugt ein kugeliges Feld um die ringförmige Elektrode. Bei Nebenwirkungen war der Wechsel auf einen bipolaren Stimulationsmodus mit Definition eines intrazerebralen Pols als Kathode und eines weiteren intrazerebralen Pols als Anode möglich.

Die bipolare Stimulation erzeugt ein länglich-ovales Feld, parallel zur Elektrode ausgerichtet, womit sich häufig eine Stimulation von Strukturen in Nachbarschaft des STN wie z. B. der Capsula interna vermeiden ließ. Neue Elektrodenmodelle mit einer größeren

Zahl von Ringelektroden, segmentierten Elektroden oder multipolare Elektroden haben die Möglichkeiten der Formung des elektrischen Felds massiv erweitert. Segmentierte Elektroden erlauben eine gerichtete Stimulation (siehe auch [Abbildungen 1 und 2](#)), die es erlaubt kritischen Strukturen, wie der Capsula interna auszuweichen, und das Feld auf die richtige Zielstruktur (den sensomotorischen STN) zu fokussieren.

Eine größere therapeutische Breite ließ sich in einer kontrollierten Studie in der intraoperativen Austestung für die gerichtete Stimulation mittels einer 32-poligen Multikontaktelektrode (Sapiens-Elektrode) zeigen.²⁵ Diese Elektrode wird allerdings wegen technischer Probleme zurzeit nicht weiterentwickelt. Mittlerweile wurden klinische Studien mit segmentierten Elektroden vorgestellt. In der postoperativen Austestung fand sich bei 7 Patienten am besten Elektrodenpol nur ein geringer Unterschied zwischen der gerichteten

und der konventionellen Stimulation. Am daneben gelegenen weniger effektiven Pol war die therapeutische Breite mit der gerichteten Stimulation dagegen wesentlich höher.²⁶

In einer weiteren Studie erfolgte bei 10 Patienten eine postoperative Austestung und ein offenes follow-up über 3-6 Monate. In der Austestung zeigte sich mit direktonaler Stimulation eine größere therapeutische Breite, aber kein eindeutig besserer motorischer Effekt. Die Mehrheit der Patienten zog nach der Studie die direktonale DBS vor.²⁷

In der klinischen Praxis lässt sich mit der gerichteten Stimulation mit segmentierten Elektroden vor allem die Zahl exzellenter Responder auf die Stimulation erhöhen. Um Nebenwirkungen zu vermeiden ist weiter eine sehr präzise Elektrodenlokalisation im dorsolateralen STN entscheidend (Prof. Volkmann, persönliche Mitteilung).

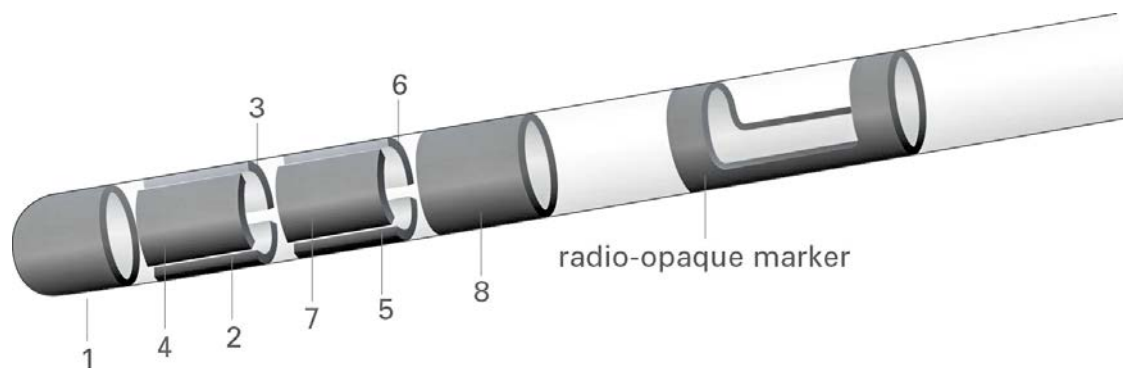


Abbildung 1 – DBS-Elektrodenmodell mit zwei segmentierten Elektrodenpolen (mittlere Pole), die eine direktonale tiefe Hirnstimulation erlauben. *Mit freundlicher Genehmigung von Boston Scientific.*

Adaptive Neurostimulation

Bisher übliche DBS-Systeme geben starr vorprogrammierte Impulse ab (sogenannte „open loop“ DBS). Seit etwa 10 Jahren wird an der Entwicklung adaptiver DBS-Systeme („closed loop“ DBS) gearbeitet, bei der die DBS-Impulse abhängig von der klinischen Notwendigkeit verabreicht werden. Dies kann nach einem alles-oder-nichts Prinzip oder durch eine graduelle Adaptierung der Stimulationsintensität in Abhängigkeit vom Patientenzustand oder neurophysiologischen Parametern erfolgen. Ein Beispiel für adaptive DBS ist die Aktivierung des Systems vor oder bei

elektrophysiologischem Beginn eines Anfallsgeschehens bei der Epilepsie. Beim M. Parkinson hätte die adaptive Stimulation eine Reihe potentieller Vorteile: Neben einem stärkeren motorischer Effekt, könnte die adaptive Stimulation zu geringeren Nebenwirkungen (Abnahme L-Dopa-induzierter Dyskinesien, höhere Schwelle für Stimulations-induzierte Dysarthrie) und einem niedrigeren Energieverbrauch führen. Alle diese Effekte wurden mit experimentellen DBS-Systemen in kurzen Sitzungen (bis zu 2 Stunden) dokumentiert. Eine rezente Studie konnte

die prinzipielle Wirksamkeit der adaptiven DBS bei einseitiger Stimulation während üblicher Alltagsaktivitäten über 8 Stunden zeigen. Dabei wurde die Intensität der Neurostimulation graduell durch die mittels der implantierten DBS-Elektroden gemessene Beta-Band-Aktivität moduliert. Tatsächlich nahm die Intensität der Dyskinesien (vermutlich) infolge der niedrigeren erforderlichen Stimulationsintensität unter adaptiver DBS ab.²⁸

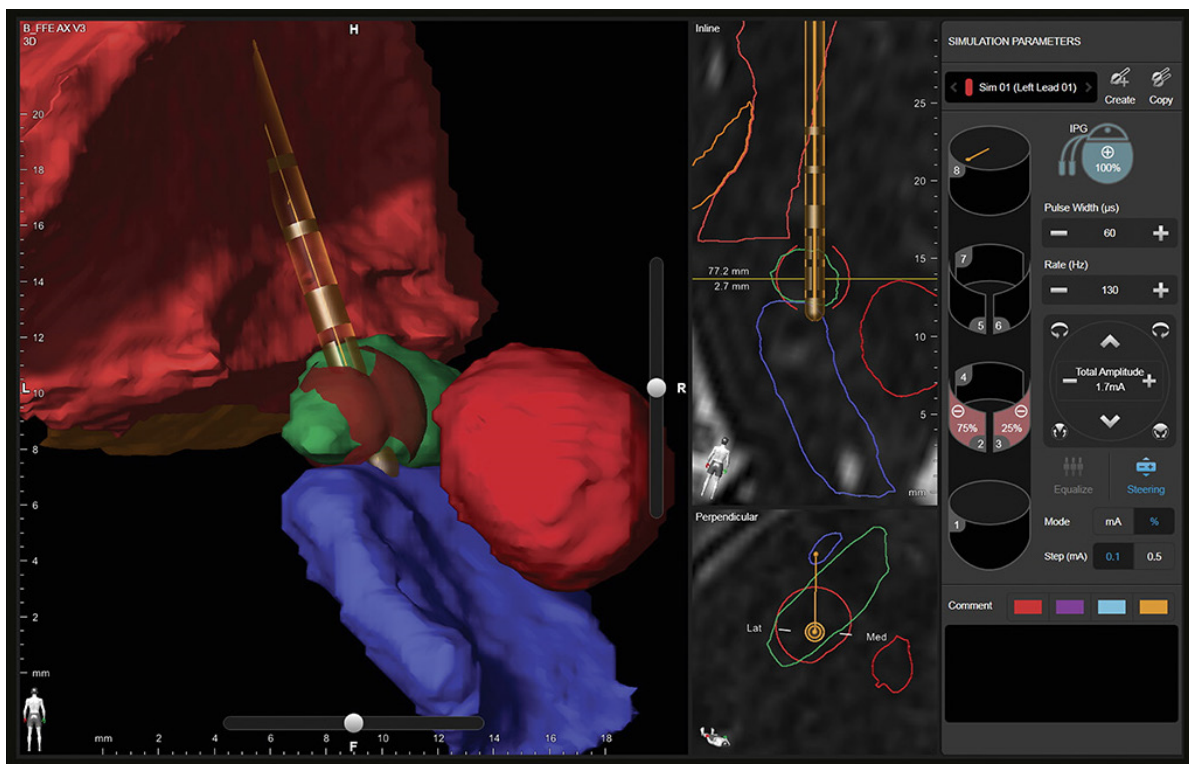


Abbildung 2 – Direktionale STN-Stimulation über 2 Segmente des zweiten Kontakts von ventral. Aktiviertes Volumen (braun), Nucleus subthalamicus (grün), Nucleus ruber (rot), Substantia nigra (blau).

Mit freundlicher Genehmigung von Boston Scientific.

Zusammenfassung

Die tiefe Hirnstimulation ist ein etabliertes Verfahren zur Behandlung von Medikation schwer kontrollierbaren Fluktuationen und Dyskinesien und des therapierefraktären Tremors beim Morbus Parkinson. Neue Untersuchungen unterstreichen, dass auch Impulskontrollstörungen und andere hyperdopaminerge Verhaltensstörungen eine Indikation für eine tiefe Hirnstimulation sein können. Der Nucleus subthalamicus bleibt aufgrund des überragenden motorischen Effekts der STN-Stimulation das wichtigste Zielgebiet für die tiefe Hirnstimulation beim M. Parkinson. In Ausnahmefällen stellen jedoch der Globus pallidus internus und Nucleus ventralis intermedius des Thalamus hilfreiche Targets dar.

Insbesondere im sehr hohen Alter ist für den therapierefraktären Tremor auch die läsionelle Thalamus-Chirurgie eine Option. Die Altersgrenze von 75 Jahren für die STN-Operation ist nicht als absolut zu sehen, die Indikation ist bei langer Krankheitsdauer und im hohen Alter allerdings sehr kritisch zu stellen und Ausschlusskriterien sind bei diesen Patienten strengstens zu beachten. Generell sollte die Operation bei klarer Indikation eher früh erfolgen.

Die wichtigsten Langzeitprobleme unter tiefer Hirnstimulation (axiale Symptome wie Freezing, Haltungsinstabilität und Stürze sowie demenzielle Entwicklung) sind in erster Linie Ausdruck der Krankheitsprogression. Trotzdem können neue DBS-Parameter im Einzelfall zu einer Besserung des Freezings führen. Im Einzelfall, vor allem bei kurzer Dauer einer Kamptokormie, kann die tiefe Hirnstimulation zur Behandlung von schweren Haltungsstörungen beitragen. Eine weitere Verbesserung des Effekts der tiefen Hirnstimulation ist von technischen Neuerungen bis hin zur adaptiven Neurostimulation zu erwarten.

Literatur

1. Lhommée E et al. Behavioural outcomes of subthalamic stimulation and medical therapy versus medical therapy alone for Parkinson's disease with early motor complications (EARLYSTIM trial): secondary analysis of an open-label randomised trial. *Lancet Neurol* 2018;17:223-231.
2. Schuepbach WMM et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013;368:610-22.
3. Charles D et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in early stage Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:731-7.
4. Shalash A et al. The impact of age and disease duration on the long term outcome of neurostimulation of the subthalamic nucleus. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:47-52.
5. DeLong MR et al. Effect of advancing age on outcomes of deep brain stimulation for Parkinson disease. *JAMA Neurol* 2014;71:1290-5.
6. Lozano AM et al. Deep brain stimulation: current challenges and future directions. *Nat Rev Neurol* 2019;15:148-60.
7. Limousin P, Foltynie T. Long-term outcomes of deep brain stimulation in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2019 Feb 18. doi: 10.1038/s41582-019-0145-9. [Epub ahead of print]
8. Odekerken VJ et al. GPi vs STN deep brain stimulation for Parkinson disease: Three-year follow-up. *Neurology* 2016;86:755-61.
9. Kleiner-Fisman G et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord* 2006;21 (Suppl 14):290-304.

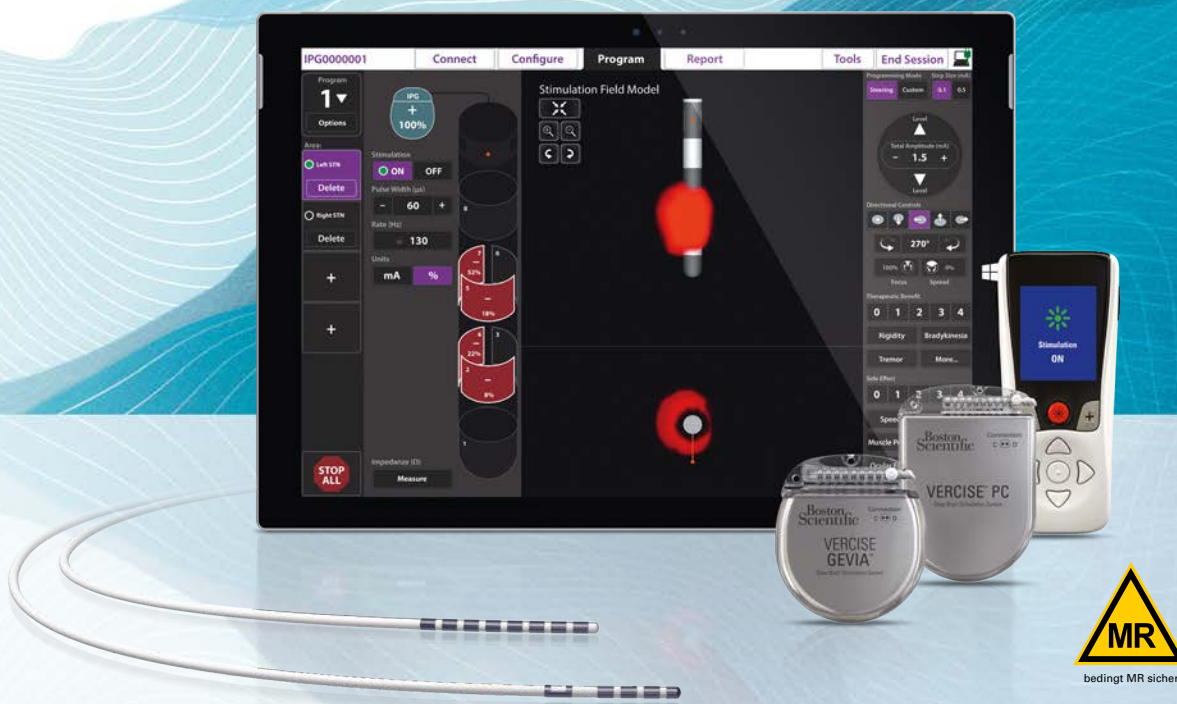
10. Deuschl G, Agid Y. Subthalamic neurostimulation for Parkinson's disease with early fluctuations: balancing the risks and benefits. *Lancet Neurol* 2013;12:1025-34.
11. St George RJ et al. A meta-regression of the long-term effects of deep brain stimulation on balance and gait in PD. *Neurology* 2010;75:1292-9.
12. Voon V et al. A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain* 2008;131:2720-28.
13. Fasano A et al. Axial disability and deep brain stimulation in patients with Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2015;11:98-110.
14. Moreau C et al. STN-DBS frequency effects on freezing of gait in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2008;71:80-4.
15. Fasano A et al. Modulation of gait coordination by subthalamic stimulation improves freezing of gait. *Mov Disord*. 2011;26:844-51.
16. Thevathasan W et al. Pedunculopontine nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: A clinical review. *Mov Disord* 2018;33:10-20.
17. Weiss D et al. Nigral stimulation for resistant axial motor impairment in Parkinson's disease? A randomized controlled trial. *Brain* 2013;136:2098-108.
18. Valdeoriola F et al. Simultaneous low-frequency deep brain stimulation of the substantia nigra pars reticulata and high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus to treat levodopa unresponsive freezing of gait in Parkinson's disease: A pilot study. *Parkinsonism Relat Disord* 2018 Sep 5. pii: S1353-8020(18)30393-6. doi: 10.1016/j.parkrel-dis.2018.09.008. [Epub ahead of print]
19. Fasano A et al. Diagnostic criteria for camptocormia in Parkinson's disease: a consensus-based proposal. *Parkinsonism Relat Disord* 2018;53:53-57.
20. Schulz-Schaeffer WJ et al. Effect of neurostimulation on camptocormia in Parkinson's disease depends on symptom duration. *Mov Disord* 2015;30: 368-72.
21. Yamada K et al. Subthalamic nucleus stimulation improves Parkinson's disease-associated camptocormia in parallel to its preoperative levodopa responsiveness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87:703-9.
22. Brodsky MA et al. Clinical outcomes of asleep vs awake deep brain stimulation for Parkinson disease. *Neurology* 2017;89:1944-50.
23. Chen T et al. Clinical outcomes following awake and asleep deep brain stimulation for Parkinson disease. *J Neurosurg* 2019;130:109-20.
24. Steigerwald F et al. Pulse duration settings in subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2018;33:165-9.
25. Contarino MF et al. Directional steering: A novel approach to deep brain stimulation. *Neurology* 2014;83:1163-9.
26. Steigerwald F et al. Directional deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: A pilot study using a novel neurostimulation device. *Mov Disord* 2016;31:1240-3.
27. Dembek TA et al. Directional DBS increases side-effect thresholds-A prospective, double-blind trial. *Mov Disord* 2017;32:1380-88.
28. Arlotti M et al. Eight-hours adaptive deep brain stimulation in patients with Parkinson disease. *Neurology*. 2018 Mar 13;90:e971-6.

VERCISE™

Systeme zur Tiefen Hirnstimulation

Personalisierte Behandlung von Bewegungsstörungen

- Direktionale Stimulation
- Kleines Gerät für Patientenkomfort
- Längste Batterielevensdauer – 25 Jahre
- MRI Kompatibilität*



VERCISE™ – ready 4 Innovation

* Das Vercise Gevia System sowie alle Vercise Elektroden (vor der Implantation des Stimulators ohne Verlängerungen) sind bei Ganzkörper-MRTs bedingt MR-sicher. Eine MRT Untersuchung kann sicher durchgeführt werden, wenn alle Anweisungen im ergänzenden Handbuch ImageReady™ MRT Richtlinien für DBS-Systeme von Boston Scientific befolgt werden.

Alle genannten Marken sind Eigentum der jeweiligen Inhaber. VORSICHT: Diese Produkte dürfen von Gesetzes wegen nur von einem Arzt oder auf Anweisung eines Arztes verkauft werden. Indikationen, Kontraindikationen, Warnhinweise und Gebrauchsanweisungen sind der dem Produkt beiliegenden Packungsbeilage zu entnehmen. Gebrauchshinweise nur für Länder mit Produktregistrierung bei den entsprechenden Gesundheitsbehörden.