

Bundesgesundheitsblatt



Gesundheitsforschung | Gesundheitsschutz

Indexed in Medline, SCIE and SCOPUS

Elektronischer Sonderdruck für T. Stieglitz

Ein Service von Springer Medizin

Bundesgesundheitsbl 2010 · 53:783–790 · DOI 10.1007/s00103-010-1093-0

© Springer-Verlag 2010

zur nichtkommerziellen Nutzung auf der
privaten Homepage und Institutssite des Autors

T. Stieglitz

Neuroprothetik und Neuromodulation

Forschungsansätze und klinische Praxis bei Therapie und Rehabilitation

T. Stieglitz^{1,2}

¹ Lehrstuhl für Biomedizinische Mikrotechnik, Institut für Mikrosystemtechnik IMTEK, und Bernstein-Focus Neurotechnology, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

² Professorial Visiting Fellow, Graduate School of Biomedical Engineering, University of New South Wales, Sydney

Neuroprothetik und Neuromodulation

Forschungsansätze und klinische Praxis bei Therapie und Rehabilitation

Die Anwendung elektrischen Stroms zur Therapie von Erkrankungen aller Art und in der Rehabilitation beschäftigt sowohl Wissenschaftler in der Medizin und in den Natur- und Ingenieurwissenschaften als auch Künstler schon seit Jahrhunderten. Die elektrischen Eigenschaften biologischer Gewebe werden seit Galvani und Volta im 18. Jahrhundert wissenschaftlich untersucht, was jedoch fragwürdige Anwendungen nicht verhindert hat. Künstliche Menschen und Cyborgs in Film und Literatur beflügeln die Fantasie und verschleiern die objektive Wahrnehmung dieser Behandlungsform. Wo steht die moderne, wissenschaftlich begründete Elektrotherapie heute, wenn es darum geht, Krankheiten zu heilen, die Folgen von Erkrankungen zu lindern oder ausgefallene Funktionen (teilweise) zu ersetzen/zu kompensieren? Was ist durch den Einsatz moderner technischer Hilfsmittel in der Medizin machbar? Sind alle Hintergründe und Wirkmechanismen dieser Therapien verstanden? Welche Nebenwirkungen haben die Therapien? Welche ethischen und gesellschaftlichen Herausforderungen gibt es, wenn ein technisches System in das Gehirn des Menschen implantiert wird? Die Beantwortung all dieser Fragen ist im Rahmen des vorliegenden Übersichtsartikels sicherlich nicht möglich, doch gibt er einen Einblick, welche elektrisch aktiven implantierbaren Medizinprodukte sich in der klinischen

Praxis etabliert haben, er zeigt aktuelle Forschungsrichtungen auf und beschreibt Hemmnisse bei der Überführung von Ergebnissen in klinische Anwendungen.

Neuroprothetik

In der Rehabilitation werden Neuroprothesen entwickelt, um ausgefallene Sinnesfunktionen sowie Funktionen von Gliedmaßen nach einer Querschnittslähmung beziehungsweise nach einem Schlaganfall oder vegetative Funktionen wieder herzustellen [1, 2]. Die Zahl an Patienten, für die solche Hilfsmittel infrage kommen, ist meist geringer als angenommen [3]. Nicht alle Patienten eignen sich hierfür. Vorbereitung und Training zur Nutzung einer Neuroprothese erfordern eine hohe Motivation sowie eine intensive und andauernde Unterstützung durch die Angehörigen und das Umfeld der Betroffenen. Letztendlich geht es beim Einsatz der Neuroprothesen darum, den Betroffenen mit robusten und zuverlässigen Hilfsmitteln ein Stück ihrer Selbstständigkeit im alltäglichen Leben zurückzugeben, und nicht darum, das Optimum an technischer Finesse herauszuholen.

Motorische Neuroprothesen

Der Ausfall motorischer Funktionen ist das offenkundigste Zeichen einer Querschnittslähmung. Abhängig von der ge-

schädigten Rückenmarksregion fallen unterschiedliche Funktionen aus. Sind die peripheren Nerven noch intakt, so können sie mittels Elektrostimulation erregt werden, was zu einer Muskelaktivierung führt. Liegt aber zusätzlich zur Schädigung des zentralen Nervensystems eine Schädigung der peripheren Nerven vor, so degenerieren diese und der Einsatz von Neuroprothesen ist nicht möglich. Die Anwendung der Elektrostimulation am proximalen Nervenstumpf zur peripheren Nervenregeneration in einer frühen Phase nach Verletzung zeigt jedoch sowohl im Tiermodell [4] als auch in humanen klinischen Studien [5] Erfolge. Bislang wurden die Studien unter Einsatz perkutaner Drähte durchgeführt. Würden implantierbare Systeme, auch für temporäre Anwendungen, zur Verfügung stehen, könnten mit der Elektrostimulation höchstwahrscheinlich eine verbesserte Nervenregeneration und ein besserer neurologischer Status – sensorisch wie motorisch – erzielt werden.

Greifen

Bei einer hohen Querschnittslähmung ist die Wiederherstellung der Greiffunktion ein bedeutender Schritt zu mehr Autonomie und Selbstbestimmung der Betroffenen. Ende der 1990er-Jahre wurde das Freehand-System als Medizinprodukt in den USA und der EU zugelassen. Es ermöglichte Patienten mit einer Ver-

letzung zwischen dem vierten und fünften Halswirbel einen Zylinder- und Präzisionsgriff, wenn sie den Arm noch strecken sowie aktiv beugen können und genügend aktive Schulterfunktionen besitzen, um die Hand im Raum zu bewegen. Etwa 300 Patienten wurden mit Implantaten versorgt [6], bei denen jeweils acht Elektroden auf die Muskeln des Unterarms und der Hand genäht wurden. Das Implantat wurde über eine Art Joystick durch die Bewegung der Schulter auf der gegenüberliegenden Seite gesteuert und über eine drahtlose Schnittstelle induktiv mit Energie und Daten versorgt.

Die das System vertreibende Firma ist leider seit einigen Jahren insolvent und kann die Patienten nicht mehr mit Ersatzteilen versorgen. Forschung im Hinblick auf komplexere Implantate und die Verwendung von Nerven Elektroden [7] wird weiterhin betrieben, die Zulassung eines neuen Systems als Medizinprodukt ist jedoch gegenwärtig nicht absehbar. Ein Grund für das Scheitern des Unternehmens war, dass die Zahl der Patienten, für die das System infrage kamen, – entgegen anfänglichen Schätzungen – doch zu gering war. Auch stellte sich heraus, dass nur hoch spezialisierte Kliniken und Zentren eine Implantation erfolgreich durchführen konnten, da diese oft auch einen Sehnen- und Muskeltransfer sowie eine sorgfältige Vorauswahl der Patienten mit einem vorangehenden Muskelaufbau und einem Training sowohl vor als auch nach der Implantation erforderte.

Stehen, Gehen und Fahrradfahren nach Querschnittlähmung

Die Elektrostimulation der unteren Extremität zur Erhöhung der Mobilität (Stehen, Gehen) von Personen mit Querschnittlähmung wird seit Jahrzehnten weltweit in vielen Kliniken erforscht, hat sich in der alltäglichen Praxis jedoch nicht durchgesetzt. In klinischen Studien wurden die Muskeln bislang entweder über die Nerven am Motorpunkt auf dem Muskel stimuliert, oder es wurde zusätzlich der periphere Nerv näher am Körperstamm mit einbezogen [1, 8, 9]. In allen Fällen mussten Gehrahmen als zusätzliche Hilfe zur Stabilisierung und zum Halten des Gleichgewichtes eingesetzt werden. Die Fähig-

keit zum Aufstehen und Treppensteigen im alltäglichen Umfeld, wie sie zum Erreichen von Gegenständen in Schränken und zum Transfer (zum Beispiel auf die Toilette) notwendig wäre, wurde noch nicht erreicht. Die querschnittgelähmte Muskulatur muss in einem langwierigen Training aufgebaut und erhalten werden. Sie ermüdet jedoch schnell und hat eine geringere Effizienz als bei gesunden Personen.

In Großbritannien wurde im Rahmen einer klinischen Studie ein alternativer Ansatz gewählt, bei dem die Vorderwurzeln des Rückenmarks [10] zur koordinierten Bewegung der Beine sowie zum Harnblasenmanagement stimuliert werden (siehe auch Kapitel „Neuroprothesen zur Wiederherstellung vegetativer Funktionen“). Das Implantat wird allerdings hauptsächlich mit dem Ziel eingesetzt, Fahrradfahren zu ermöglichen, nicht Stehen und Gehen. Tierexperimentell konnten durch elektrische Rückenmarkstimulation mit wenigen Elektroden komplexe Bewegungsmuster (Schreitbewegungen) angeregt und eine ermüdungsfreie beziehungsweise ermüdungsarme Kontraktion der Muskulatur erzielt werden [11]. Zur Anwendung dieser Technologie beim Menschen fehlen aber noch geeignete Elektroden und der Beweis, dass diese neuronalen Schaltkreise auch nach einer kompletten Querschnittlähmung noch ansteuerbar sind. Der Rollstuhl hingegen bietet eine sichere Möglichkeit, sich in der Ebene fortzubewegen, erfordert keinerlei Implantation und birgt keine Gefahr einer sie begleitenden Infektion.

Sekundäreffekte der Elektrostimulation nach Querschnittlähmung

Aufgrund ihrer geringen funktionellen Effizienz bei Stimulation der unteren Extremität wurde die funktionelle Elektrostimulation in der Rehabilitation nicht als Methode der Wahl angesehen. In den letzten Jahren hat sich jedoch gezeigt, dass sie Sekundäreffekte hervorruft, die sich – ähnlich wie bei einer sportlichen Ertüchtigung – positiv auf den Organismus auswirken [12]. Eine Elektrostimulation, um das Fahrradfahren zu ermöglichen, verbessert die Kondition [13], bewirkt einen Muskelaufbau [14] zur Dekubitusprophy-

laxe, verbessert die Leistungsfähigkeit des kardiovaskulären Systems [15] und erhöht die der Knochendichte [16]. Weiterhin wird die Beweglichkeit der Gelenke gefördert, und es werden Kontrakturen und Spasmen gelöst.

Elektrostimulation bei Halbseitenlähmung nach Schlaganfall

Die Anwendung der Elektrostimulation bei einer Halbseitenlähmung nach Schlaganfall blickt auf eine lange Geschichte zurück. Schon 1961 hat Liberson ein System zur Stimulation des Nervus peroneus am Knie patentieren lassen, um bei Fußheberschwäche den sogenannten „Fallfuß“ zu stimulieren, dadurch das Gangmuster zu verbessern und hierüber die Sturzneigung zu verringern [17]. In den 1980er-Jahren wurde ein neues, implantierbares System hundertfach zur Therapie des Fallfußes eingesetzt. Die Elektroden aus Draht waren aber schwer zu implantieren und nur unzureichend reproduzierbar zu platzieren, was zu einer unerwünschten Ein- beziehungsweise Auswärtsdrehung (Inversion/Evasion) des Fußes führte [18, 19]. Dieses System wird heute nicht mehr vertrieben. Erst das Actigait-System [20] ermöglichte eine einfache und zuverlässige Elektrodenpositionierung und eine adaptierbare und ausgeglichene Stimulation des Fußes.

Auch wurde eine Elektrostimulation der oberen Extremität erforscht. Hierfür sind extrakorporale Systeme wie der Handmaster kommerziell erhältlich [21]. Weitere Ansätze zur Stimulation der unteren und oberen Extremität befinden sich allerdings erst im Forschungsstadium. Die Entwicklung der Fallfußneuroprothesen zeigt, welche hohe Anforderungen an die Zuverlässigkeit der Systeme zu stellen sind, um mit ihnen Erfolg erzielen zu können.

Gehirn-Computer-Schnittstellen: Steuerung von Hilfsmitteln durch Gedanken

Die Entwicklung von Gehirn-Computer-Schnittstellen zur Steuerung technischer Hilfsmittel und von (Neuro-)Prothesen durch „Gedanken“ wird weltweit intensiv erforscht [22]. Patienten mit Querschnittlähmung oder amyotropher La-

teralskelose (ALS) werden angehalten, sich bestimmte Bewegungen vorzustellen oder auf einem Bildschirm bestimmte Zeichen zu fixieren. Die Lernphase kann wenige Minuten bis hin zu mehreren Monaten umfassen. Die auf diese Weise umgesetzte Auswahl von Zeichen ist meist noch sehr langsam; beim Schreiben werden zum Beispiel weniger als zehn Buchstaben pro Minute erreicht.

Bei der überwiegenden Zahl diesbezüglicher Untersuchungen an Probanden und Patienten wurden nichtinvasive EEG-Elektroden eingesetzt. Untersuchungen an nichthumanen Primaten wurden hingegen mit intrakortikalen Elektroden aus Draht oder mit mikrotechnischen Siliziumsonden durchgeführt [23]. Diese Sonden leiten die Aktionspotenziale einzelner Nervenzellen ab und erlauben die Berechnung dreidimensionaler Trajektorien im Raum, die die vorgestellte Bewegung nachbilden. Die Langzeitfunktionalität der Elektroden ist allerdings noch begrenzt. In einer Pilotstudie an einem querschnittgelähmten Mann wurde ein 100-Kanal-Elektrodenarray für 18 Monate implantiert [24]. Es wurden über den gesamten Zeitraum Signale abgeleitet, doch hat die perkutane Kabelführung eine dauerhafte Implantation verhindert.

Als „Mittelweg“ zwischen Invasivität und raum-zeitlicher Auflösung werden epikortikale Elektrodenarrays, wie sie bei der prächirurgischen Epilepsiediagnostik klinische Anwendung finden, auf ihre Eignung untersucht. Die Ergebnisse sind Erfolg versprechend [25], doch stellt sich auch hier für eine dauerhafte Anwendung die Herausforderung, sie über eine drahtlose Schnittstelle mit Energie zu versorgen und die Daten aus dem Körper zu übertragen. Zudem ist die Frage zu beantworten, ob, bei welchen Indikationen und bei welchem Nutzen die Anwendung eines invasiven Implantates bei einem hirngesunden Menschen vertretbar ist. Die Vor- und Nachteile sind stets sorgfältig abzuwägen (■ **Tab. 1**). Eine Diskussion der ethischen und gesellschaftlichen Implikationen ist aber im vorliegenden Beitrag nicht möglich, jedoch können auch hier die Grundsätze des ethischen Handelns in der Medizin [53] eine erste Leitlinie darstellen.

Bundesgesundheitsbl 2010 · 53:783–790 DOI 10.1007/s00103-010-1093-0
© Springer-Verlag 2010

T. Stieglitz

Neuroprothetik und Neuromodulation. Forschungsansätze und klinische Praxis bei Therapie und Rehabilitation

Zusammenfassung

Die Stimulation des Nervensystems mithilfe elektrischer Implantate zur Therapie und Rehabilitation bei neurologischen Erkrankungen oder Ausfällen hat die klinische Praxis in den letzten Jahren verändert und um einige Möglichkeiten erweitert. Die Elektrostimulation zur Linderung der Folgen neurodegenerativer Erkrankungen, zur Therapie psychiatrischer Erkrankungen und zur Wiederherstellung des Hörsinnes wurde neben anderen Anwendungen erfolgreich in die klinische Praxis eingeführt. Andere Ansätze befinden sich noch in der präklinischen oder klinischen Entwicklungsphase. Die Wiederherstellung des Sehens durch in das Auge implantierte elektronische Systeme ist ein Beispiel, wie technologische Fortschritte neuartige Medizinprodukte vorantreiben. Die Vision, Gehirnsignale direkt zum Steuern tech-

nischer Geräte und von (Neuro-)Prothesen zu nutzen, treibt gegenwärtig die Forschung auf dem Gebiet der Gehirn-Computer-Schnittstellen an. Der Nutzen für den Patienten muss stets gegenüber den Risiken und Nebenwirkungen dieser Implantate im Vergleich zu medikamentösen oder chirurgischen Behandlungen abgewogen werden. Wie sich diese und andere Entwicklungen in der Praxis etablieren, hängt letztendlich davon ab, ob die Patienten sie annehmen und sie oder die Krankenkassen die anfallenden Kosten bezahlen.

Schlüsselwörter

Elektrostimulation · Gehirn-Computer-Schnittstelle · Implantat · Neurochip · Neurologische Erkrankung

Neural prostheses and neuromodulation . Research and clinical practice in therapy and rehabilitation

Abstract

Stimulation of the nervous system with the aid of electrical active implants has changed the therapy of neurological diseases and rehabilitation of lost functions and has expanded clinical practice within the last few years. Alleviation of effects of neurodegenerative diseases, therapy of psychiatric diseases, the functional restoration of hearing as well as other applications have been transferred successfully into clinical practice. Other approaches are still under development in pre-clinical and clinical trials. The restoration of sight by implantable electronic systems that interface with the retina in the eye is an example how technological progress promotes novel medical devices. The idea of using the

electrical signal of the brain to control technical devices and (neural) prostheses is driving current research in the field of brain-computer interfaces. The benefit for the patient always has to be balanced with the risks and side effects of those implants in comparison to medicinal and surgical treatments. How these and other developments become established in practice depends finally on their acceptance by the patients and the reimbursement of their costs.

Keywords

Brain-computer interface · Electrical stimulation · Implant · Neurochip · Neuronal disease

Tab. 1 Abschätzung von Vor- und Nachteilen nichtinvasiver und invasiver Gehirn-Computer-Schnittstellen. (Modifiziert nach [23])

EEG	ECoG	Intrakortikal	EEG	ECoG	Intrakortikal
Stärken			Schwächen		
Oberflächen-elektroden	Auflösung kortikaler Säulen möglich	Ableitung von Einzelzellaktivität	Geringe räumliche Auflösung	Drahtlose Systeme nicht erhältlich	Chronische Stabilität von Ableitungen für den Einsatz am Menschen noch nicht ausreichend bewiesen
Relativ ostengünstig	Keine Verletzung von Hirngewebe	Berechnung von Bewegungstrajektorien aus Einzelzellaktivitäten	Leistungsfähigkeit hängt vom Elektroden-Haut-Kontakt ab	Keine klinisch zugelassenen Elektrodenarrays erhältlich, die den Anforderungen an eine Motorsteuerung genügen, das heißt Elektrodenabstand und Elektroden zu groß	Drahtloses System mit CE-Zeichen/FDA-Zulassung noch nicht erhältlich
Etablierte Messtechnik (Hardware)	Aufnahme eines relativ breiten Frequenzbandes	Systeme haben eine hohe Integrationsdichte	Geringe Geschwindigkeit mit wenigen Elektroden		
			Bedarf an gut ausgebildeten Personen für Elektrodenplatzierung		
Möglichkeiten			Gefahren/Risiken		
Unfassender Einsatz in Systemen zur Rehabilitation möglich	Höhere Auflösung für Anwendungen in der Diagnostik, zum Beispiel prächirurgische Epilepsiediagnostik	Echtzeitsteuerung von komplexen motorischen Systemen, ohne auf nicht-adäquate Steuersignale zurückgreifen zu müssen	Zuverlässigkeit der Funktion, wenn es in motorischen Steuerungssystemen eingesetzt wird	Nutzen-Risiko-Verhältnis ist bei Patienten mit degenerativen Erkrankungen zu gering	Gefahr der Nervenschädigung im Gehirngewebe
Evaluierung des Systems zur Identifikation von Personen, die sich als Kandidaten für implantierbare Systeme prinzipiell eignen	Ansatz für Schnittstellen, mit denen große Hirnareale bedeckt werden können	Miniaturisierte, drahtlose Implantate möglich (Elektroden und Elektronik in einem System)		Gefahr der Infektion bei chronischer Implantation durch perkutane Kabel	Verlust der Einzelsignale nach einigen Monaten
					Langzeitstabilität von Mikroimplantaten

EEG Elektroenzephalographie, ECoG Elektrokortikographie.

Sensorische Neuroprothesen

Sensorische Neuroprothesen sollen Sinnesfunktionen nach einer Krankheit oder einem Trauma wieder herstellen. Zur Wiederherstellung des Hörsinnes gibt es bereits eine klinisch etablierte Neuroprothese, beim Sehsinn sind die Ergebnisse erster klinischer Studien Erfolg versprechend, doch ist hier bis zum Einsatz von Implantaten im alltäglichen Leben noch ein langer Weg zurückzulegen.

Implantate zur Wiederherstellung des Hörsinnes

Implantate zur Wiederherstellung des Hörsinnes sind weltweit die erfolg-

reichsten Neuroprothesen. Mehr als 130.000 Patienten wurden bisher mit Cochlea-Implantaten versorgt [1]. Hier wird ein Elektrodenarray in die Cochlea (Schnecke) eingebracht, das dort über bis zu 21 Kontakte die Fasern des Hörnervs stimuliert (anstelle der Hörhärchen, die normalerweise die Schallenergie in elektrische Signale umwandeln). Beim Cochlea-Implantat wird der Schall in einer extrakorporalen Einheit aufgenommen und mithilfe eines Sprachprozessors zerlegt. Über eine drahtlose Schnittstelle wird das Implantat, dessen Empfänger in einer Vertiefung im Schädelknochen hinter dem Ohr unter der Haut liegt, induktiv mit Energie

versorgt. Auf gleichem Wege empfängt es die Daten, die in Stimulationssignale umgewandelt werden. Diese Bauweise ermöglicht einerseits eine lange Liegedauer des Implantates, da keine Batterie gewechselt werden muss. Andererseits kann das extrakorporale Steuergerät, wenn neue Algorithmen ein besseres Sprachverständnis ermöglichen, ausgetauscht werden. Die Implantate ermöglichen Patienten, die nach dem Spracherwerb ertauben, ein freies Sprachverständnis, auch beim Telefonieren [26]. Mittlerweile wird von medizinischer Seite die frühestmögliche Implantation von Cochlea-Implantaten bei taub geborenen Kindern empfohlen, um durch die

elektrische Stimulation das Sprachverständnis zu fördern [27].

Ist die Verbindung zwischen der Schnecke im Innenohr und der Hörrinde im Großhirn unterbrochen, was zum Beispiel nach Resektion eines Tumors bei Neurofibromatose der Fall sein kann, so können Cochlea-Implantate nicht angewendet werden. Hier können modifizierte Implantate, bei denen die Stimulationselektrode auf den ersten Hörkern positioniert wird, das heißt sogenannte Auditory Brainstem Implants (ABI), zur Anwendung kommen [28]. Bisher wurden weltweit etwa 300 Patienten mit ABI-Implantaten versorgt, doch reichen die mit ihnen erzielten Ergebnisse nicht an die der Cochlea-Implantate heran. Es können jedoch Geräusche erkannt werden, und die Fähigkeit zum Lippenlesen wurde verbessert. Neue Ansätze untersuchen auch Zielstrukturen im Mittelhirn [29]. Die Fallzahlen sind jedoch noch zu gering, um eine Bewertung vornehmen zu können.

Obwohl das Cochlea-Implantat bei vielen Patienten gute Erfolge erzielt, wird sein Einsatz von den Gehörlosen kontrovers diskutiert und teilweise abgelehnt, da sie sich von ihrem Umfeld zu einer Implantation gedrängt fühlen und die Gebärdensprache als nicht anerkannt sehen. Dies ist sicherlich ein wichtiger Aspekt, dessen Diskussion jedoch den Rahmen des vorliegenden Beitrages übersteigt.

Implantate zur Wiederherstellung des Sehsinnes

Die Realisierung von Neuroprothesen zur Wiederherstellung des Sehsinnes ist eine besondere Herausforderung, weil dieser beim Menschen eine herausragende Stellung einnimmt, wie Millionen von Sensoren – die Photorezeptoren – und eine primäre visuelle Kortexfläche von zirka 100 cm² belegen. Seit den 1990er-Jahren forschen viele Gruppen an verschiedenen Ansätzen: Es wurden Elektroden auf den Kortex und um die optischen Nerven gelegt sowie miniaturisierte Elektrodenarrays zur Kontaktierung der Netzhaut entwickelt [2]. Als Zielgruppe kommen Patienten mit Retinitis pigmentosa (medizinisch korrekt: Retinopathia pigmentosa) infrage (eine Krankheit, bei der die Zapfen und Stäbchen der Netzhaut degene-

rieren); in einer zweiten Phase Patienten mit altersbedingter Makuladegeneration (AMD).

Weltweit gibt es mehrere Firmen, die sich mit der Entwicklung retinaler Sehprothesen beschäftigen [30, 31, 32]. Alle gegenwärtigen Entwicklungen setzen auf miniaturisierte Systeme und streben eine drahtlose Signalübertragung und Energieversorgung an. Mit Blick auf den genauen Implantationsort und den Systemaufbau gibt es jedoch Unterschiede. Die gegenwärtig durchgeführten klinischen Studien zeigen, dass die Patienten in der Lage sind, größere Objekte zu erkennen und auch große Buchstaben langsam zu lesen. Bis zum routinemäßigen Einsatz dieser Systeme im Alltag ist jedoch noch ein langer Weg zu gehen, auf dem noch viele technische und medizinische Fragen gelöst werden müssen.

Neuroprothesen zur Wiederherstellung vegetativer Funktionen

Der Einsatz von Neuroprothesen zur Wiederherstellung vegetativer Funktionen ist relativ unbekannt, obwohl gerade mit diesen Implantaten in klinischen Studien schon früh Erfolge erzielt werden konnten [3]. Aus den verschiedensten Gründen werden jedoch den elektrisch aktiven Implantaten andere klinische Methoden vorgezogen.

Implantate zum Harnblasenmanagement

Nach einer Querschnittlähmung ist auch die Harnblasen- und Darmentleerung sowie die Sexualfunktion gestört, weil die ihnen zugehörigen Muskeln über Nerven im Sakralbereich des Rückenmarks gesteuert werden. Eine intermittierende Katheterisierung muss zur Blasenentleerung eingesetzt werden, um eine Nierenschädigung durch Rückstau zu vermeiden. Bei einer Tetraplegie, also bei einer Lähmung aller vier Gliedmaßen, kann der Patient diese nicht mehr selbst durchführen. In vielen Fällen führt das Beklopfen des Unterbauches zu einer reflexartigen Entleerung der Harnblase, was jedoch die Probleme der Kontinenz und des pathologisch verringerten Füllvolumens nicht löst. Bei Männern können

Kondomurinale eingesetzt werden, bei Frauen nur Windeln, was oftmals nicht ausreichend ist.

Giles Brindley hat im Jahre 1972 erstmals eine Neuroprothese zum Harnblasenmanagement vorgestellt [33], die in der gleichen Bauform nahezu unverändert bis heute hergestellt und vertrieben wird [34]. Über 1700 Patienten sind mittlerweile mit diesen Implantaten versorgt [3]. Zur Implantation dieser Neuroprothese müssen zunächst chirurgisch die sensorischen sakralen Hinterwurzeln durchtrennt werden, um den Reflexkreis aufzutrennen und der Harnblase ein gewisses Füllvolumen wiederzugeben. Danach werden die motorischen Vorderwurzeln im Wirbelkanal in Elektroden gelegt. Die Kabel werden unter der Haut bis in den Bauchbereich zu einer Empfangsstruktur geleitet. Mithilfe eines extrakorporalen Senders, der intermittierend Signale sendet, werden die Nerven gereizt, was aufgrund der unterschiedlichen Dynamik des Blasen-schließmuskels und der Blasenwandmuskulatur eine stoßartige Entleerung der Harnblase zwischen den Stimuli erlaubt. Nachteilig bei der Implantation sind die hohe Invasivität, bei der Teile von Wirbelkörpern entfernt werden, sowie der Verlust der sensorischen Funktionen, die einen Verlust der reflektorischen Erektion beim Mann und der Lubrifikation der Scheide bei der Frau bedeuten.

In den letzten Jahren ist die Anzahl der Implantationen deutlich zurückgegangen, da die Injektion von Botulinustoxin in die Blasenwandmuskulatur die spastische Blasenaktivität unterdrückt und die Sphincter-Detrusor-Dyssynergie aufhebt [35]. Diese Therapie ist für viele Patienten attraktiver, vor allem aber nicht invasiver.

Atemschrittmacher

Eine unzureichende Atmung und Erkrankungen der Atemwege sind die Hauptgründe für eine hohe Sterblichkeit nach einer hohen Querschnittlähmung [36] sowohl in der akuten als auch in der chronischen Phase. Querschnittgelähmte mit einer Läsionshöhe oberhalb des dritten bis fünften Halswirbels haben eine eingeschränkte Atmung, da das Zwerchfell und die Zwischenrippenmuskulatur von der Lähmung betroffen sind.

Tab. 2 Neurologische Erkrankungen und betroffene Neurotransmitter.
(Nach [43])

Erkrankungen, die das Bewegungssystem betreffen	Betroffene Neurotransmitter
Morbus Alzheimer	Acetylcholin, Glutamat, Norephedrin, Serotonin
Dystonie	Dopamin
Epilepsie	γ-Aminobuttersäure:
Tremor	GABA
Morbus Parkinson	GABA, Dopamin Dopamin
Psychiatrische Erkrankungen	Betroffene Neurotransmitter
Anorexie/Bulimie	Serotonin, Norephedrin, Dopamin
Angststörungen	Norephedrin
Depressionen	Dopamin, Serotonin,
Manie	Noradrenalin
Zwangsstörungen	Serotonin
Schizophrenie	Serotonin
Tourette-Syndrom	Serotonin Dopamin, Noradrenalin, Acetylcholin, Glutamat, GABA Dopamin, Glutamat, GABA, Serotonin

Als Maßnahmen zur Wiederherstellung einer ausreichenden Atmung stehen die mechanische Ventilation (mit und ohne Tracheotomie) sowie die Stimulation des Zwerchfellnerven (Nervus phrenicus) oder der Muskulatur des Zwerchfells selbst zur Verfügung.

Die mechanische Ventilation ist ein etabliertes Verfahren, erfordert aber auch eine intensive Patientenpflege, um Lungenentzündungen und Schädigungen durch dauerhafte Überdruckbeatmung (PEEP meist bei 5 cm H₂O) zu vermeiden. Der Einsatz eines Atemschrittmachers hat schon vor Jahrzehnten in klinischen Studien zu guten Ergebnissen geführt. Es wurden verschiedene Elektroden [37, 38, 39, 40, 41] entwickelt und in humanen Studien erfolgreich eingesetzt. Nach heutigem Stand bieten nur zwei Unternehmen ein Implantat mit CE-Zeichen an [39, 40]. Ein weiteres besitzt ein „FDA premarket approval“ für den US-amerikanischen Markt und weist auf eine Zertifizierung nach ISO 13485 hin („The Mark IV qualified for the CE Mark under the European Active Implantable Medical Device Directive in 1994“, [42]), die jedoch die Zulassung zum Medizinprodukt nicht automatisch beinhaltet.

Die Frage, warum die Implantate nicht weiter verbreitet sind, kann sicherlich nicht mit einer einfachen Aussage beantwortet werden. Zum einen besteht die Sorge, Lungen-Restfunktionen zu verlieren, weil die Implantation Sekundärschäden hervorrufen kann. In spezialisierten Zentren ist diese Gefahr jedoch beherrschbar. Ein zweiter Grund liegt sicher auch in der – glücklicherweise – vergleichsweise geringen Anzahl geeigneter Patienten. Dies macht eine Geräteentwicklung und -zulassung für Firmen ökonomisch unattraktiv. Letztendlich hat der technische Fortschritt auch dazu geführt, dass herkömmliche Beatmungsmaschinen kleiner geworden sind, sich damit auch besser transportieren lassen und den Patienten eine höhere Mobilität erlauben.

Neuromodulation

Die Neuromodulation mittels elektrisch aktiver Implantate hat das Spektrum der Therapieformen für Erkrankungen wie Morbus Parkinson, Epilepsie, Depressionen, Zwangsstörungen, Cluster-Kopfschmerz und chronische Schmerzen um eine weitere Option erweitert. Mittlerweile ist bekannt, welche Implantationsorte und Stimulationsparameter nur geringe Nebenwirkungen hervorrufen und für den Behandlungserfolg von Bedeutung sind. Die zugrunde liegenden Wirkmechanismen und Prinzipien werden allerdings noch diskutiert. Neuronale Erregungs- und Hemmmechanismen an Zellkörpern, Fasern und Synapsen modulieren das Nervensystem genauso wie eine veränderte Neurotransmitterfreisetzung ([43]: dort auch detaillierte Parameter) (■ **Tab. 2**).

Rückenmarkstimulation

Die Stimulation des Rückenmarks (Spinal Cord Stimulation, SCS; oder auch Dorsal Column Stimulation, DCS) über elektrische Impulse zur Schmerztherapie geht auf die „Gate Control Theory“ aus dem Jahre 1965 von Melzack und Wall (siehe auch [44]) zurück. Diese Theorie besagt vereinfacht, dass die elektrische Stimulation der schnell leitenden aufsteigenden Bahnsysteme die Schmerzfasern über synaptische Verbindungen auf segmen-

taler Ebene des Rückenmarks blockiert. Zur Behandlung chronischen Schmerzes wurden Implantate entwickelt, bei denen Elektroden zunächst einmal temporär und perkutan im Lendenwirbelbereich epidural vor dem Hinterstrang der Wirbelsäule platziert werden, um die Wirksamkeit der Elektrostimulation und den genauen Implantationsort zu evaluieren [44]. Nach einer Testphase von drei bis zehn Tagen kann dann das temporäre gegen ein dauerhaftes Implantat ausgetauscht werden. Letzteres wird über eine Batterie in einem hermetisch dichten Títangehäuse gesteuert, das im Bereich des Unterbauches subkutan implantiert wird. Die Elektroden werden uni- oder bilateral implantiert; eine Justierung der optimalen Stimulationsposition erfolgt über die Auswahl der longitudinal arrangierten Elektroden auf dem Implantat.

Mit Implantaten zur Rückenmarkstimulation werden weltweit über 130.000 Patienten versorgt [3]. Das System ist sicher und hat nur wenige Nebenwirkungen. Probleme können bei der Auswahl der für eine Implantation geeigneten Patienten entstehen [44]. Die diesbezüglichen Tests sind sehr unspezifisch und erlauben nur eine unzureichende Voraussage darüber, ob die Patienten auf die Therapie ansprechen werden oder nicht. Außer zur Behandlung verschiedener Formen des chronischen Schmerzes wird die Rückenmarkstimulation auch bei schweren Formen der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit zum Erhalt der Gliedmaße, zur Therapie von Dranginkontinenz und bei chronischer Zystitis eingesetzt [45]. Bei sorgfältiger Patientenauswahl und adaptivem Stimulationsprotokoll haben die Implantate eine gute Wirksamkeit im Langzeiteinsatz [45].

Vagusnervstimulation

Im Jahr 2004 waren 29.000 Patienten in 24 Ländern mit einem Vagusnervstimulator eines Unternehmens versorgt [46], der 1994 das CE-Zeichen und 1997 die FDA-Zulassung zur Therapie von Epilepsie erhalten hatte. Klinische Studien zur Therapie schwerster Formen der Schizophrenie und von Zwangsstörungen führten dann auch zu einer Zulassung zur Behandlung

dieser Erkrankungen. Weitere Studien zeigten Erfolge bei Angstzuständen sowie Migräne und positive Effekte auf die kognitiven Fähigkeiten bei Morbus Alzheimer [46]. Die Vagusnervstimulation könnte auch eine Behandlungsoption bei starkem Übergewicht sein [47], doch ist die Zahl der bisher behandelten Patienten noch zu gering, um hier eine klare Aussage treffen zu können.

Die Wirkmechanismen einer Vagusnervstimulation sind noch nicht vollständig aufgeklärt, doch scheint auch hier die Freisetzung von Neurotransmittern durch die direkte Stimulation afferenter Fasern [43, 46] plausibel. Der Zusammenhang zwischen Stimulationsparametern und therapeutischer Wirkung ist bestenfalls deskriptiv und muss noch erforscht werden.

Ein Vorteil der Vagusnervstimulation über ein Implantat liegt in der geringen Invasivität des Verfahrens. Der Vagusnerv ist im Halsbereich leicht zugänglich was eine einfache Implantation der helikalen Elektrode ermöglicht [48]. Der batteriebetriebene Stimulationspulsgeber wird subkutan im Brustbereich implantiert. Diese Methode hat sich bereits bei Herzschrittmachern und Tiefen Hirnstimulatoren durchgesetzt. Grundsätzlich wird der Vagusnerv auf der linken Körperseite vorgezogen, weil er weniger zum Herzen führende Fasern als der rechte Ast aufweist und somit weniger Nebenwirkungen auf die Herzfunktion zu erwarten sind [48]. Eine dauerhafte Vagusnervstimulation kann Atmung und Stimme beeinflussen, Schlafapnoe verstärken oder Übelkeit und Schwindel hervorrufen. Eine patientenspezifische Anpassung der Stimulationsparameter mit einer reduzierten Stimulationsfrequenz sowie eine intermittierende Stimulation über den Tag hinweg kann diese Nebenwirkungen jedoch in vielen Fällen deutlich reduzieren [48].

Tiefe Hirnstimulation

Die tiefe Hirnstimulation (Deep Brain Stimulation, DBS) hat die Therapie von Morbus Parkinson um eine eindrucksvolle Option erweitert. Die Elektrostimulation unterdrückt den Tremor und lässt die Bewegungssteifigkeit verschwinden. Al-

lerdings bewirkt sie keine Heilung, sondern kann den vorliegenden Status nur verbessern. Die Wirkung scheint auf einer kombinierten neuronalen Hemmung [49] und Neurotransmitterausschüttung [43] zu beruhen. Nachdem Mitte der 1970er-Jahre der erste implantierbare Stimulator auf den Markt gebracht und der Begriff „DBS“ geprägt und mit einem Markenzeichen (Trade Mark) belegt wurde [50], wurden die Indikationen für eine Tiefe Hirnstimulation auf viele Bereiche ausgeweitet. Mittlerweile wird sie bei Dystonie und Tremor sowie bei psychiatrischen Erkrankungen (Depression, Zwangsstörungen), zur Therapie von Epilepsie und chronischem Schmerz und bei Cluster-Kopfschmerz eingesetzt. Es zeigten sich sogar Verbesserungen bei Wachkoma-Patienten und bei Demenz [48, 50, 51].

Die Implantationsorte und Stimulationsparameter variieren je nach Anwendung; der Nucleus subthalamicus und der Globus pallidus sind die Hauptzielgebiete bei einer Stimulationsrate von meist über 100 Hz. Elektroden werden stereotaktisch ein- oder beidseitig implantiert. Die Kabel werden subkutan in den Brustbereich geführt und dort mit dem Stimulator verbunden [50]. Die Lebensdauer der Batterien liegen bei bis zu fünf Jahren, danach muss der Stimulator ausgetauscht werden. Die Elektroden bleiben hierbei implantiert, es muss nur die Verbindung zwischen ihnen und dem Stimulator gelöst und danach wieder hergestellt werden. Mittlerweile gibt es erste Produkte mit wiederaufladbaren Batterien, die eine Lebensdauer von neun Jahren versprechen [50].

Nebenwirkungen sind Dislokation der Elektroden und Stimmungsschwankungen bis hin zu Depressionen, Störungen beim Sprechen, Schwindel, Übelkeit und Einfluss auf die Herzfrequenz durch nicht optimale Stimulationsparameter. Diese dürfen aber nicht darüber hinwegtäuschen, dass die Tiefe Hirnstimulation für die meisten Patienten eine dramatische Verbesserung ihrer Lebensumstände bewirkt. Auch ethisch lässt sich die im Rahmen der Tiefen Hirnstimulation auftretende Beeinflussung des Gehirns bei den genannten Anwendungen vertreten, wenn bioethische Standards ange-

wendet werden [52, 53], das heißt eine Bewertung der Nicht-Schädigung des Patienten (Nonmalefizien), des Nutzens (Benefizienz) und der Autonomie.

Fazit

Neuroprothetik und Neuromodulation mit der Elektrostimulation des peripheren und zentralen Nervensystems haben neuartige Therapieansätze und Rehabilitationsmöglichkeiten geschaffen. Cochlea-Implantate, Rückenmark-, Vagusnerv- und Tiefe Hirnstimulatoren haben die Bedeutung dieser technischen Systeme und Verfahren für die Medizin gezeigt. Gleichzeitig führen sie Mediziner und Technologen auch an die Grenzen ihrer Möglichkeiten. Viele Vorgänge im Nervensystem sind noch nicht verstanden, was die Wirksamkeit und Weiterentwicklung der Therapien einschränkt. Für die Rehabilitation, gerade im Bereich von Sehprothesen, müssen zunächst einmal langzeitstabile Implantate mit hoher Komplexität und Zuverlässigkeit entwickelt werden, mit denen dann erst die medizinischen Fragestellungen untersucht werden können. Eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit ist ebenso unabdingbar wie ein langer Atem in der Implantatentwicklung. Von technischer Seite müssen die Biokompatibilität und -stabilität der Implantate, ihre Wechselwirkung mit dem Organismus und dem umliegenden Gewebe, ihre elektrische und mechanische Stabilität und Funktionalität sowie ihre Energieversorgung über (wieder aufladbare) Batterien oder drahtlose induktive Schnittstellen über Jahrzehnte hinweg sichergestellt werden. Erst wenn Sie zuverlässig und reproduzierbar arbeiten, können sie verantwortungsvoll und erfolgreich in breite klinische Anwendungen überführt werden. Die Überführung erster Prototypen aus Machbarkeitsstudien in zugelassene Medizinprodukte umfasst meist über zehn Jahre und erfordert nicht nur viel Geld und Geduld sondern auch ein fundiertes Wissen über die zu erwartenden Patientenzahlen und die Kostenerstattung, damit aus einer guten Idee ein erfolgreiches Produkt werden kann. Die ethischen und gesellschafts-

politischen Fragestellungen müssen parallel und unabhängig von der technischen Realisierbarkeit mit Sachkenntnis und möglichst objektiv erörtert werden, um Richtlinien und Handlungsanweisungen zu entwickeln, die helfen, die Frage zu lösen, unter welchen Umständen ein Eingriff in das kranke, aber auch in das gesunde Gehirn rechtlich erlaubt und ethisch und gesellschaftspolitisch erwünscht ist.

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr.-Ing. habil. T. Stieglitz
 Lehrstuhl für Biomedizinische Mikrotechnik,
 Institut für Mikrosystemtechnik IMTEK, und
 Bernstein-Focus Neurotechnology,
 Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
 Georges-Köhler-Allee 102, 79110 Freiburg
 thomas.stieglitz@imtek.uni-freiburg.de

Danksagung. Der Autor wird innerhalb des Bernstein Focus Neurotechnology Freiburg/Tübingen – „The Hybrid Brain“ vom BMBF (FKZ 01GQ0830) gefördert.

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Stieglitz T, Meyer JU (2009) Neural implants in clinical practice. In: Urban GA (Hrsg) Biomems. Springer, Dordrecht, S 41–70
- Stieglitz T, Meyer JU (2009) Biomedical microdevices for neural implants. In: Urban GA (Hrsg) Biomems. Springer, Dordrecht, S 71–138
- Rijkhoff NJM (2004) Neuroprostheses to treat neurogenic bladder dysfunction: current status and future perspectives. *Childs Nerv Syst* 20:75–86
- Vivó M, Puigdemasa A, Casals L et al (2008) Immediate electrical stimulation enhances regeneration and reinnervation and modulates spinal plastic changes after sciatic nerve injury and repair. *Exp Neurol* 211:180–193
- Gordon T, Brushart TM, Chan KM (2008) Augmenting nerve regeneration with electrical stimulation. *Neurol Res* 30:1012–1022
- Rupp R, Gerner HJ (2004) Neuroprosthetics of the upper extremity – clinical application in spinal cord injury and future perspectives. *Biomed Tech (Berl)* 49(4):93–98
- Polasek KH, Hoyen HA, Keith MW et al (2009) Stimulation stability and selectivity of chronically implanted multicontact nerve cuff electrodes in the human upper extremity. *IEEE Trans Neur Syst Rehabil Eng* 17(5):428–437
- Agarwal S, Triolo JR, Kobetic R et al (2005) Long-term user perceptions of an implanted neuroprosthesis for exercise, standing, and transfers after spinal cord injury. *J Rehab Res Dev* 42(2):241–252
- Guiraud D, Stieglitz T, Koch KP et al (2006) An implantable neuroprostheses for standing and walking in paraplegia: 5 year patient follow up. *J Neural Eng* 3:268–275
- Rushton DN, Donaldson ND, Barr FM et al (1997) Lumbar root stimulation for restoring leg function: results in paraplegia. *Artif Organs* 21(3):180–182
- Lau B, Guevremont L, Mushawar VK (2007) Strategies for generating prolonged functional standing using intramuscular stimulation or intraspinal microstimulation. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 15(2):273–285
- Nightingale EJ, Raymond J, Middleton JW et al (2007) Benefits of FES gait in a spinal cord injured population. *Spinal Cord* 45(10):646–657
- Theisen D, Fornusek C, Raymond J, Davis GM (2002) External power output changes during prolonged cycling with electrical stimulation. *J Rehabil Med* 34(4):171–175
- Cramer RM, Weston A, Climstein M et al (2002) Effects of electrical stimulation-induced leg training on skeletal muscle adaptability in spinal cord injury. *Scand J Med Sci Sports* 12(5):316–322
- Johnston TE, Smith BT, Mulcahey MJ et al (2009) A randomized controlled trial on the effects of cycling with and without electrical stimulation on cardiorespiratory and vascular health in children with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 90:1379–1388
- Frotzler A, Coupaud S, Perret C et al (2008) High-volume FES-cycling partially reverses bone loss in people with chronic spinal cord injury. *Bone* 43(1):169–176
- Liberson WT, Holmquest HJ, Scott D, Dow M (1961) Electrical electrotherapy in stimulation of the peroneal nerve synchronized with the swing phase of gait in hemiparetic patients. *Arch Phys Med Rehabil* 42:202–205
- Waters RL, McNeal D, Perry J (1975) Functional electrical stimulation of the peroneal nerve for hemiplegia. Long-term clinical follow-up. *J Bone Joint Surg Am* 67(5):792–793
- Waters RL, McNeal D, Perry J (1985) Experimental correction of footdrop by electrical stimulation of the peroneal nerve. *J Bone Joint Surg Am* 67(8):1047–1054
- ActiGait bei Otto Bock: http://www.ottobock.de/cps/rde/xchg/ob_de_de/hs.xml/4762.html, letzter Zugriff am 16.12.2009
- NESS H200 Hand Rehabilitation System „Handmaster“: http://www.bioness.com/NESS_H200_for_Hand_Rehab.php, letzter Zugriff am 31.01.2010
- Birbaumer N (2006) Breaking the silence: brain-computer interfaces (BCI) for communication and motor control. *Psychophysiol* 43:517–532
- Stieglitz T, Rubehn B, Henle C et al (2009) Brain-computer interfaces: an overview of the hardware to record neural signals from the cortex. *Prog Brain Res* 175:297–315
- Hochberg LR, Serruya MD, Friehs GM et al (2006) Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia. *Nature* 442:164–171
- Schalk G, Kubanek K, Miller KJ (2007) Decoding two-dimensional movement trajectories using electrocorticographic signals in humans. *J Neural Eng* 4:264–275
- Clark GM (2008) Personal reflections on the multichannel cochlear implant and a view of the future. *J Rehab Res Dev* 45(5):651–694
- Dettman SJ, Pinder D, Briggs RJ et al (2007) Communication development in children who receive the cochlear implant younger than 12 months: risks versus benefits. *Ear Hear* 28(Suppl 2):115–185
- Colletti V, Shannon RV, Carner M et al (2009) Progress in restoration of hearing with the auditory brainstem implant. *Prog Brain Res* 175:333–345
- Lim HH, Lenarz T, Joseph G et al (2007) Electrical stimulation of the midbrain for hearing restoration: insight into the functional organization of the human central auditory system. *J Neurosci* 27(49):13541–13551
- Retina Implant AG: <http://www.retina-implant.de>, letzter Zugriff am 31.01.2010
- Intelligent Medical Implants GmbH: <http://www.imidevices.com>, letzter Zugriff am 31.01.2010
- Second Sight Medical Products Inc.: <http://www.2-sight.com>, letzter Zugriff am 31.01.2010
- Brindley GS, Polkey CE, Rushton DN, Cardozo L (1986) Sacral anterior root stimulators for bladder control in paraplegia: the first 50 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 49:1104–1114
- Finetech Medical Ltd.: <http://www.finetech-medical.co.uk>, letzter Zugriff am 31.01.2010
- Wefer B, Ehken B, Bremer J et al (2009) Treatment outcomes and resource use of patients with neurogenic detrusor overactivity receiving botulinum toxin A (BOTOX®) therapy in Germany. *World J Urol* [Epub ahead of print]
- Brown R, DiMarco AF, Hoit JD, Garshick E (2006) Respiratory dysfunction and management in spinal cord injury. *Respir Care* 51(8):853–870
- Glenn WWL, Holcomb WG, Shaw RK, Hogan JF (1976) Long-term ventilatory support by diaphragm pacing in quadriplegia. *Ann Surg* 183(5):566–576
- Thoma H, Girsch W, Holle J, Mayr W (1989) Technology and long-term application of an epineural electrode. *ASAIO Trans* 35(3):490–494
- Atrotech Ltd.: <http://www.atrotech.com>, letzter Zugriff am 31.01.2010
- Synapse Biomedical, Inc: <http://www.synapsebiomedical.com>, letzter Zugriff am 22.03.2010
- Di Marco AF, Onders RP, Ignagni A et al (2005) Phrenic nerve pacing via intramuscular diaphragm electrodes in tetraplegic subjects. *Chest* 127(2):671–678
- Avery Biomedical Devices: <http://www.averylabs.com>, letzter Zugriff am 16.12.2009
- Albert GC, Cook CM, Prato FS, Thomas AW (2009) Deep brain stimulation, vagal nerve stimulation and transcranial stimulation: an overview of stimulation parameters and neurotransmitter release. *Neurosci Biobehav Rev* 33(7):1042–1060
- Brook AL, Georgy BA, Olan WJ (2009) Spinal cord stimulation: a basic approach. *Tech Vasc Interventional Rad* 12:64–70
- Lavelle JP, Teahan S, Kim DY, Chancellor MB (1999) Medical and minimally invasive treatment of urinary incontinence. *Rev Urol* 1(2):111–120
- Groves DA, Brown VJ (2005) Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. *Neurosci Biobehav Rev* 29(3):493–500
- Sobocki J, Królczak G, Herman RM et al (2005) Influence of vagal nerve stimulation on food intake and body weight – results of experimental studies. *J Physiol Pharmacol* 56(Suppl 6):27–33
- Hatton KW, McLarny JT, Pittman T, Fahy BG (2006) Vagal nerve stimulation: overview and implications for anesthesiologists. *Anesth Analg* 103(5):1241–1249
- Kiss ZH (2009) Clinical and experimental aspects of deep brain stimulation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2371–2374
- Coffey RJ (2009) Deep brain stimulation devices: a brief technical history and review. *Artif Organs* 33(3):208–220
- Perlmutter JS, Mink JW (2006) Deep brain stimulation. *Annu Rev Neurosci* 29:229–257
- Synofzik M, Schlaepfer TE (2008) Stimulating personality: ethical criteria for deep brain stimulation in psychiatric patients and for enhancement purposes. *Biotechnol J* 3(12):1511–1520
- Clausen J (2009) Man, machine and in between. *Nature* 457:1080–1081