

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

DISSERTATION

Konnektivitätsanalyse zur Tiefen Hirnstimulation
im Nucleus subthalamicus und
Globus pallidus internus beim idiopathischen
Parkinson-Syndrom

Connectivity analysis of subthalamic and pallidal
Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Leon Konstantin Sobesky

Datum der Promotion: 30.11.23

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	iii
Abbildungsverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
Zusammenfassung	1
1 Einleitung	4
1.1 Das idiopathische Parkinson-Syndrom	4
1.2 Basalganglien und die Pathophysiologie des kortiko-striatalen Systems	5
1.3 Behandlungsansätze	7
1.3.1 Neurochirurgische Exploration	7
1.3.2 Medikamentöse Therapie	7
1.4 Neuromodulation	10
1.4.1 THS in der Praxis	10
1.4.2 Unified Parkinson's disease rating scale	11
1.4.3. Zielgebiet der Tiefen Hirnstimulation	11
1.5 Kortikale Ebene	14
1.5.1 Motorkortex und kortikale Motorareale	14
1.5.2 Konnektivität zur Beschreibung neuronaler Netzwerke	15
1.6 Forschungsvorhaben	16
2 Methodik	17
2.1 Studiendesign	17
2.2 Lead-DBS	19
2.2.1 Elektrodenlokalisierung	19
2.2.2 Konnektivitätsrekonstruktion	20
2.2.3 Konnektivitätsanalyse	23
3. Ergebnisse	25
3.1 Kreuzvalidierung	25

3.2 Agreementmap	27
3.3 Symptomspezifische Analyse	29
4. Diskussion	32
4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse	32
4.2 Interpretation der Ergebnisse	33
4.4 Limitationen	36
4.5 Implikationen für zukünftige Neuromodulation	38
4.5.1 Netzwerkorientierte Stimulation	38
4.5.2 Eine Brücke zu nichtinvasiver Neuromodulation	39
5. Schlussfolgerungen	41
Literaturverzeichnis	42
Eidesstattliche Versicherung	49
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen	51
Auszug aus der Journal Summary List	53
Publikation	54
Lebenslauf	56
Komplette Publikationsliste	57
Danksagung	58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.....18
Tabelle 2.....28

Abbildungsverzeichnis

Abbildung ii	18
Abbildung ii	22
Abbildung iii.....	26
Abbildung iv.....	28
Abbildung v.....	30
Abbildung vii	31

Abkürzungsverzeichnis

Tiefe Hirnstimulation	THS
Idiopathisches Parkinson-Syndrom	IPS
Nucleus subthalamicus	STN
Globus pallidus internus	GPI
Globus pallidus externus	GPe
Substantia nigra pars compacta	SNc
Gamma-aminohydroxybuttersäure	GABA
Dopamin	DA
L-3,4-Dioxyphenylalanin	L-Dopa
Unified Parkinson´s disease rating scale	UPDRS
Korrelationskarte	R-map
Korrelationskarte der STN Kohorte	STN-R-map
Korrelationskarte der GPI Kohorte	GPI-R-map
Agreement-Map	AGR-R-map
General-Map	GN-R-map

Zusammenfassung

Die tiefe Hirnstimulation (THS) ist für Patient*innen mit fortgeschrittenem idiopathischen Parkinson-Syndroms (IPS) eine etablierte Therapieoption, um Kardinalsymptome des IPS sowie dopamin-induzierte Dyskinesien und Symptomfluktuationen zu verringern. Anatomische Zielstrukturen für eine Implantation der Elektroden sind der subthalamische Nucleus (STN) und der Globus Pallidus internus (GPi). Die Effektivität und der detaillierte Wirkmechanismus der THS in diesen beiden Kerngebieten ist nicht abschließend geklärt. Eine eindeutige Präferenz hinsichtlich des Zielgebiets konnte trotz mehrere randomisierter Doppelblind-Studien nicht ermittelt werden. Die vorliegende Arbeit hat das Ziel, anhand von Konnektivitätsanalysen die Wirksamkeit der THS in zwei Kohorten von 94 Patient*innen mit einer STN- Stimulation einerseits und bei 28 Patient*innen mit einer GPi- Stimulation andererseits retrospektiv zu vergleichen. Pro Patient*in wurden je zwei Elektroden in entweder das bilaterale STN- oder das GPi- Zielgebiet implantiert. Die Hypothese ist der Nachweis eines gemeinsamen funktionellen Netzwerks, welches durch die THS unterschiedlicher Kerngebiete moduliert wird. Durch den Vergleich der prä- und postoperativen Bildgebung wurde zunächst die Lokalisation jedes Elektrodenpaars rekonstruiert. Die protokollierten Stimulationsparameter wurden genutzt, um Stimulationsvolumina zu berechnen. Anhand eines funktionellen Konnektoms wurde schließlich in sämtlichen Patient*innen das funktionelle Verbindungsprofil dieser bilateralen Stimulationsvolumina berechnet. Dann wurde der klinische THS-Effekt mit Werten dieser Verbindungskarten korreliert und für beide Kohorten ein Netzwerk errechnet, welches den optimalen therapeutischen Nutzen abbildete. Im direkten Vergleich waren diese zwei Netzwerke in so hohem Maße kongruent, dass der tatsächliche THS-Effekt einer einzelnen Stimulation durch die Ähnlichkeit des Konnektivitätsmusters zu der jeweils anderen Kohorte zu beschreiben war ($R= 0.37, p< 0.001$; $R= 0.34, p= 0.032$). In einer zweiten Analyse wurden ausschließlich kongruent überlagerte Werte der GPi-Netzwerkkarte und STN-Netzwerkkarte zu einer zielstrukturunabhängigen Karte verbunden. Diese Karte, die somit ein gemeinsames neuronales Netzwerk der beiden unterschiedlichen Zielstrukturen abbildete, wurde erneut mit den einzelnen Verbindungskarten der jeweiligen Kohorte korreliert. Diese nun von einzelnen Zielorten losgelöste Netzwerkkarte beschrieb die Varianz der Daten robuster als beide zielortabhängigen Netzwerkkarten. Diese Ergebnisse unterstützen die Annahme eines gemeinsamen funktionellen Netzwerks bei optimaler THS im IPS, unabhängig vom genauen anatomischen Stimulationsort. Die vorliegende

Arbeit stellt unseres Wissens die erste Beschreibung eines zielortunabhängigen funktionellen Netzwerks dar, dessen Kenntnis zum Verständnis und für weitere Untersuchungen von THS sowie für nichtinvasive Neuromodulation von Nutzen ist.

Abstract

Deep brain stimulation (THS) is an established procedure for advanced idiopathic Parkinson's disease (IPS) patients to control dopamine induced dyskinesias and symptom fluctuations. Anatomical targets for surgical implantation of electrodes are the subthalamic nucleus (STN) and globus pallidus internus (GPi). However, equal effectiveness in these two nuclei has not been conclusively discussed, a categorically superior target lacks despite numerous studies. This study retrospectively compares effective THS in two cohorts of 94 patients with STN and 28 patients with GPi stimulation using connectivity analyses. The hypothesis was the existence of a common functional network modulated by THS of different areas. By merging pre- and postoperative imaging, the localization of each electrode was first reconstructed and corresponding areas were identified using a functional connectome to generate individual maps, thus containing the functional network fingerprints of each stimulation. In a next step, the therapeutic THS effect was correlated voxel-wise with values of the network maps, generating maps for both cohorts, each representing the network associated with an optimal therapeutic outcome of the patients upon stimulation. When contrasted, the two networks resembled each other to such an extent that the actual THS effect of a single stimulation could be described using the other cohort ($R= 0.37$, $p< 0.001$; $R= 0.34$, $p= 0.032$). In a second analysis, exclusively congruent overlaid values of the GPi network and STN network maps were fused into one map. This map, representing a common identified brain network of the two different target structures was now compared with the individual network maps of each cohort. Crucially, correlations of individual stimuli to the optimal connectivity from a common STN and GPi network were shown to be more robust than to their own cohort map alone. These results support the assumption of a shared functional network at optimal THS in the IPS, independent of stimulation location. Present work represents the first description of a target independent functional network in IPS. The description of this network could contribute to the fundamental understanding of the effects of THS and provide new impulses for non-invasive applications including transcranial magnetic stimulation or transcranial direct current stimulation.

1 Einleitung

1.1 Das idiopathische Parkinson-Syndrom

James Parkinson beschrieb 1817 erstmals eine auf den Straßen Londons beobachtete Erkrankung, die sogenannte Schüttellähmung. Er beobachtete Muskelschwäche, Zittern der Extremitäten und einen kleinschrittigen Gang mit Sturzgefahr als Zeichen einer schleichend progredienten Erkrankung (Parkinson 1817). Im Anfangsstadium nur wenig symptomatisch, im Endstadium auch durch medizinische Laien nicht zu übersehen, sei die zunehmende Beeinträchtigung nicht allein durch fortgeschrittenes Lebensalter zu erklären, so Parkinson. Die weltweite Prävalenz von über 6 Millionen am IPS-Erkrankten hat sich binnen einer Generation vor allem aufgrund der steigenden Lebenserwartung seit 1990 mehr als verdoppelt. Aktuell leiden ca. 2 % aller Menschen jenseits der 6. Lebensdekade an Parkinsonsymptomen (Dorsey et al. 2018). Das IPS stellt als zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung eine zunehmende medizinische auch volkswirtschaftliche Herausforderung dar. Die im Krankheitsverlauf auftretenden und progredienten Symptome führen zu einer alltagsrelevanten Einschränkung der Lebensqualität bis hin zum Verlust der Autonomie und krankheitsbedingten sekundären Komplikationen. Das Leitsymptom Akinese bzw. Bradykinese stellt einen allgemeinen Zustand pathologischer Verlangsamung der Willkürmotorik dar. Bewegungen werden mühevoll initiiert und ebenso schwerfällig beendet, in extremer Ausprägung kommt es zum gänzlichen Einfrieren. Weitere Kardinalsymptome sind ein erhöhter Muskeltonus, Rigor, sowie eine rhythmische Oszillation einer Extremität oder des Kopfes, dem Tremor. Die instabile Körperhaltung wird als posturale Instabilität bezeichnet und führt zu häufigen Stürzen. Des Weiteren existiert eine Vielzahl von nichtmotorischen Symptomen, die Jahrzehnte vor Erkrankungsverdacht auftreten können, aufgrund ihrer subtilen Präsentation jedoch anfänglich oft unerkannt bleiben (Schapira, Chaudhuri, and Jenner 2017). Verminderter Riechsinn sowie auch Schlafstörungen sind gemeinsam mit Depression wichtige Anzeichen eines frühen Erkrankungsstadiums. Im späteren Verlauf treten neuropsychiatrische Symptome, hauptsächlich Orientierungsstörungen und demenzielle Syndrome zunehmend in den Vordergrund der Erkrankung.

1.2 Basalganglien und die Pathophysiologie des kortiko-striatalen Systems

Fehlgeleitete metabolische und elektrische Aktivität der Basalganglien sind wesentliche Faktoren zur Entwicklung eines IPS. Basalganglien sind subkortikale Zellverbände des Di- und Mesencephalons, deren Hauptfunktion in Bewegungsregulation und deren Planung liegen. Maßgebliche Strukturen stellen das Striatum, bestehend aus Putamen und Nucleus caudatus sowie der Globus Pallidus internus (GPi) und externus (GPe) dar. Funktionell werden ebenfalls die Substantia nigra pars compacta und reticularis (SN c/r) und im weiteren Sinne der Nucleus subthalamicus (STN) zu den Basalganglien gezählt. Diese Kerngebiete sind neben limbischen und assoziativen Funktionen hauptsächlich an motorischen Prozessen beteiligt und werden oft vereinfacht in Form eines Modells einer motorischen Schleife dargestellt (Obeso et al. 2008).

Physiologische Motorik kommt in diesem vereinfachten Modell durch zwei kommunizierende Schaltkreise zustande, der *direkten* Schleife und der *indirekten* Schleife. Beide Verschaltungen nutzen das Striatum als Eintrittspforte, welche Informationen aus dem gesamten Kortex erhält. Nachdem die motorische Schleife durchlaufen wurde, übermitteln die beiden Austrittspforten, GPi und SNr Signale zum Thalamus, der zurück zum Kortex projiziert. Die *direkte* Schleife verstärkt Bewegungsabläufe durch eine positive Rückkopplung. Kortiko-striatale Afferenzen aktivieren durch glutaminerge Neuronen das Striatum und den Nucleus Caudatus. Durch diese Exzitation werden Gammaaminobuttersäure (GABA)-haltige inhibierende striato-pallidale Verschaltungen angeregt, die ihrerseits die Aktivität des GPi drosseln. Da auch die folgende pallido-thalamische Strecke aus GABA-ergen Neuronen besteht, und der Thalamus den Kreislauf exzitatorisch an den Kortex schließt, erzielt die *direkte* Schleife einen Wegfall dieser Inhibition, dis-inhibiert also den Thalamus.

Die *indirekte* Schleife vermindert Bewegung durch eine gegensätzliche, negative Rückkopplungsschleife. Analog zum *direkten* Weg speist der Kortex Afferenzen glutaminerg in das Striatum ein, die allerdings in zwei aufeinander folgenden GABA-Projektionen, striato-pallidal zum GPe und GPi münden, hier auch mit dem STN glutaminerg interagieren. Der STN verbindet exzitatorisch wieder zurück an externen und internen Globus pallidus, sowie an die SNr. Die inhibitorischen Neuronen des GPi reduzieren folglich den thalamischen Informationsfluss in Richtung Kortex. Der hyperdirekte Weg wurde als weitere Möglichkeit beschrieben, die Endstrecke der *indirekten* Schleife zu aktivieren. Durch ihn wird ebenfalls der STN durch eine unverschaltete kortikale Leitungsbahn innerviert, die

den striatalen Umweg der *indirekten* Schleife umgeht und deshalb als hyperdirekt bezeichnet wird (Nambu, Tokuno, and Takada 2002). Die Aktivierung des hyperdirekten Wegs wirkt somit in der Summe ebenfalls bewegungshemmend. Neben GABA und Glutamat nimmt Dopamin als weiterer Neurotransmitter eine zentrale Rolle für die Pathophysiologie des IPS ein. Dopamin wirkt in diesem Kontext prokinetisch, indem es ausgehend von der SNc das Striatum moduliert, durch D1-Rezeptoren die *direkte* Schleife verstärkt und die *indirekte* Schleife durch D2-Rezeptoren gleichzeitig inhibiert. Der Nettoeffekt von Dopamin fördert dementsprechend Bewegung. Die motorischen Symptome im IPS entstehen durch einen neuronalen Untergang der Dopamin-produzierenden SN. Als Nebenprodukt wurde 1985 eine Substanz entdeckt, die bis dahin als neuartiges Heroin galt, die jedoch Symptome wie ähnlich der Parkinsonerkrankung erzeugte. Das erstmals beschriebene *1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine* (MPTP) wirke selektiv toxisch auf Zellen der SN im Tierversuch und konnte somit die Rolle des SN bei der Entstehung des IPS belegen (Ballard, Tetrad, and Langston 1985; Wichmann, Bergman, and DeLong 1994; DeLong 1990). Die verminderte dopaminerge Wirkung auf das Striatum resultierte in einer Aktivitätssteigerung des STN und des GPi sowie der SNc (Bergman et al. 1994). Durch verstärkte Inhibition auf den Thalamus und den dann verminderten kortikalen Informationsfluss entsteht eine Dysbalance zugunsten der *indirekten* Schleife, die somit ein wichtiges Korrelat der Symptome beim IPS ist. Neurophysiologisch sind vor allem durch Mikroelektroden gemessene Aktionspotentiale, sog. lokale Feldpotentiale, relevant. Im Vergleich zu gesunden Kontrollen präsentieren sie abnorm synchronisierte Entladungsmuster, die in Clustern mit einer Frequenz von 13-35 im Beta-Bereich oszillieren (Levy et al. 2002). Oszillationen im Beta-Band sind grundsätzlich physiologisch. Sie herrschen während körperlicher Inaktivität vor und werden bei Bewegungsplanung oder Durchführung kurzzeitig de-synchronisiert. Beim IPS jedoch häufen sie sich und erschweren das Initiieren von Bewegungsprogrammen. Diese bewegungshemmenden Betaoszillationen sind durch medikamentöse Parkinsontherapie oder auch durch THS reversibel. Insgesamt kann das Modell eines Schaltkreises die Komplexität des neuronalen Netzwerks jedoch nicht ausreichend beschreiben. Zur Illustration wird die Funktionsweise der Basalganglien am Beispiel eines Orchesters erklärt, dessen gespielte Melodie durch ein überlagertes Hintergrundrauschen gestört wird (Chen and Chen 2019a). Für einen reibungslosen Ablauf bedarf es demnach nicht eines Abbruchs der Symphonie, sondern der Identifizierung und Modulierung des Störfaktors.

1.3 Behandlungsansätze

1.3.1 Neurochirurgische Exploration

Vor Einführung der medikamentösen Therapie wurde in der ersten Hälfte des zwanzigsten Jahrhunderts die läsionelle Hirnchirurgie zur Behandlung des IPS eingesetzt, dies trotz hoher Komplikationsraten. Das Potential einer operativen Therapie bei IPS wurde oft durch akzidentielle Hirnschädigung offenbart. James Parkinson selbst berichtet von einem Patienten, der nach stattgehabtem Schlaganfall eine deutliche Linderung seines Tremors bemerkte (Parkinson 1817). 1939 beschrieb Russell Meyer neurochirurgische Basalganglienläsionen (Abel, Walch, and Howard 2016). Diese und andere Therapieversuche linderten zwar motorische Symptome, durch Beschädigung angrenzender Strukturen kam es jedoch häufig zu Hemiparesen und weiteren schwerwiegenden Nebenwirkungen. Durch eine ungewollte intraoperative Beschädigung der anterioren Choroidalarterie, beobachtete Cooper 1954 einen dramatischen Rückgang des Tremors (Cooper 1954), was zur Etablierung von Thalamotomien führte. Thalamotomie und Pallidotomie erwiesen sich mittelfristig für das IPS als Verfahren der Wahl. Diese wurden initial durch freihändige Ablationen mit teils verheerenden Nebenwirkungen durchgeführt.

Jedoch wurde mit der revolutionären Einführung des stereotaktischen Rahmens durch Spiegel und Wycis in den 1950er Jahren die individuelle Neuroanatomie des Patienten mithilfe von Pneumencephalographie-Aufnahmen in ein kartesisches Koordinatensystem überführt und somit in allgemeine Relation gesetzt (Spiegel et al. 1947). Fünf Jahre später publizierten Spiegel und Wycis einen stereotaktischen Atlas, anhand dessen millimetergenaue Läsionen durchgeführt werden konnten. Durch diese Pionierarbeit senkte sich die Mortalität dieser Operationen auf ungefähr ein Prozent, heutzutage liegt die Rate schwerer operationsassoziiertes Nebenwirkungen bei unter einem Prozent (Fenoy and Simpson 2014).

1.3.2 Medikamentöse Therapie

Zeitgleich zur chirurgischen Exploration stellte Hornykiewicz 1960 an menschlichen Gehirnen post-mortem, Carlsson in tierexperimentellen Studien den Untergang dopaminerger Zellen in der SNc dar, der durch Substitution eines Dopaminderivats zu Symptomverbesserung führte (Carlsson 2002). Die erste Verabreichung des vielversprechenden L-Dopa 1961 leitete eine neue medikamentöse Ära der Parkinsontherapie ein, die bis heute die effektivste konservative Behandlung darstellt (Birkmayer and Hornykiewicz 1962). Die

Präparatkombination aus L-Dopa und Decarboxylasehemmer wurde 1970 von der U.S. Food and Drug Association (FDA) zugelassen und wird nach wie vor als Goldstandard der medikamentösen Parkinsonbehandlung genutzt (LeWitt and Fahn 2016; Sethi 2010). Eine Stunde nach Einnahme sind zuvor deutlich verlangsamte Erkrankte in der Lage, in natürlichem Tempo vom Stuhl aufzustehen und Alltägliches zu verrichten. Unter gut eingestellter Therapie fühlen sich Patient*innen wie „eingeschaltet“, weswegen dieser Zustand als *ON*-Phase bezeichnet wird. Die anfänglich beachtliche Symptomreduktion, auch „Honeymoon Phase“ genannt, hält bei der Hälfte aller Behandelten bis zu 5 Jahren an (Fahn 2005). Unglücklicherweise fordert eine langfristige Substitution von L-Dopa aufgrund steigender Toleranzentwicklung eine immer höhere Dosis, während das therapeutische Fenster zusehends kleiner wird (Jankovic 2002). Durch undulierende Serumspiegel erleben Patient*innen aufeinanderfolgende Episoden von gewünschten *ON*- aber auch akinetischen *OFF*-Phasen, die als motorische Fluktuationen zusammengefasst werden. Am häufigsten kommt es kurz vor der morgendlichen L-Dopa Einnahme zu einem Tiefpunkt der Serumkonzentration und stark hypokinetischen Zuständen. Um die *ON*-Phasen auf einem erträglichen Level zu halten, muss die eingenommene Menge an L-Dopa kontinuierlich gesteigert werden oder die Abstände der Einnahmen verringert werden. Eine weitere Folge des hohen Dopaminspiegels ist unwillkürliches Grimassieren, Schmatzen oder Unruhe. Diese Dyskinesien stehen der medikamentösen Aufdosierung von L-Dopa bei eigentlich effektiver Symptomkontrolle im Weg und gelten als therapielimitierender Faktor. Als nichtmotorische, neuropsychiatrische Fluktuationen sind Impulskontrollstörungen wie Hypersexualität, Spiel- und Kaufsucht beschrieben (Hillen and Sage 1996). Missbräuchlicher Umgang mit L-Dopa kann ebenfalls zur regelrechten Abhängigkeit führen, in der Erkrankte mit Dopamindysregulationssyndrom absichtlich mehr Medikation als nötig einnehmen (O'Sullivan, Evans, and Lees 2009). Abschließend hat sich die große Erwartung, L-Dopa könne die Progression des Krankheitsverlaufs zumindest verzögern, nicht bewahrheitet. Trotz aller Fortschritte bleibt das Behandlungsprinzip nach wie vor der medikamentöse Ersatz.

Werden motorische Fluktuationen oder Dyskinesien nicht zufriedenstellend medikamentös behandelt, wird u.a. die Indikation für eine Tiefe Hirnstimulation geprüft.

1.3.3 Tiefe Hirnstimulation

Bis zur Einführung der THS wurde die elektrische Stimulation lediglich intraoperativ für die Exploration des Operationsgebiets genutzt. Dabei stellte sich im Wachzustand heraus, dass sich Tremor unter hochfrequenter Amplitude im GPi (120-140 Hz) reduziert, während er sich bei niederfrequenter Stimulation verstärkt (Hassler et al. 1960). Alim Louis Benabid berichtete als einer der Ersten über die ähnlich effektive und im Vergleich zur Thalamotomie nebenwirkungsärmere bilaterale Langzeitstimulation des Thalamus (Benabid et al. 1991; Blond and Siegfried 1991). Auf der Suche nach weiteren möglichen Anwendungsgebieten für eine Parkinsontherapie erfolgten zu Beginn pallidale Implantationen (Siegfried and Lippitz 1994). Sukzessive wurden irreversible Eingriffe wie die Pallidotomie zurückgedrängt und gleichzeitig neue Ziele für die chronische Stimulation erschlossen. Der STN wurde bisher gemieden, da subthalamische Ablation zwar Parkinsonsyndrome reduzierte, aber durch enge Nachbarschaft zur internen Kapsel auch ballistische Bewegungsstörung hervorrief. Nachdem bei Parkinson-induzierten MPTP-Primaten erfolgreiche Stimulationen im STN ohne Ballismus durchgeführt wurden, implantierten Pollak und Benabid erstmals erfolgreich subthalamische Elektroden bei Parkinsonerkrankten (Pollak et al. 1993). Groß angelegte Studien ermöglichten 2002 die Zulassung der FDA als etablierte Therapie für das therapierefraktäre IPS. Schrittweise erteilte die FDA die Zulassung der THS für weitere Bewegungsstörungen wie Dystonie, Zwangsstörung, Essentiellen Tremor, Epilepsie und Tourette Syndrom (Horn and Fox 2020).

1.4 Neuromodulation

1.4.1 THS in der Praxis

Ob eine THS indiziert ist, wägt ein interdisziplinäres Team mit neurologischer, neuropsychiatrischer, chirurgischer und pflegerischer Expertise ab. Die wichtigste Vorgabe hierbei ist die sichere Diagnosestellung eines IPS mit bisher unzufriedenstellender konservativer Therapie. Atypische Parkinsonsyndrome wie die Multisystematrophie oder die progressive supranukleäre Blickparese müssen ausgeschlossen werden. Da THS keinen Einfluss auf die Progression des IPS besitzt, ist eine definitive Altersgrenze nicht erforderlich. Hauptsächlich sprechen Bradykinese und Rigidity auf L-Dopa an, Tremor hingegen kann mitunter persistieren. Selbst wenn ein unkontrollierter Tremor nicht auf den L-Dopa-Test reagiert, besteht bei STN- wie auch bei GPi-Stimulation dennoch eine gute Erfolgsaussicht (Wong et al. 2019). Anders verhält es sich mit dopaminresistenten Symptomen. Dysarthrie und axiale Symptome werden durch THS genauso unzufriedenstellend therapiert, wie es medikamentös der Fall ist (Kalia and Lang 2015). Die Freigabe zur THS unterliegt jedoch strengen Vorgaben. Bestehen eine hohe Blutungsneigung oder andersartige chirurgische Kontraindikationen, sollte auch von THS abgesehen werden. Weitere Ausschlusskriterien beziehen sich auf den körperlichen und geistigen Allgemeinzustand, da Patient*innen postoperativ den Umgang der Steuereinheit der THS erlernen müssen. Diese und weitere Kriterien sollten in die Indikationsstellung einfließen, schlussendlich hängt die Entscheidung aber wesentlich von der Erwartungshaltung der Patient*innen ab (Nikolov, Groiss, and Schnitzler 2021). Im Aufklärungsgespräch wird der Effekt durch THS mit der bestmöglichen ON-Phase beschrieben, um eine Vorstellung der Wirkung zu vermitteln. Langzeitstudien berichten nach THS über anhaltende Stimulationseffekte von 5 bis 7 Jahren (Moro et al. 2010).

Kommt eine THS in Frage, wird eine MRT Bildgebung für die intraoperative Planung angefertigt. Diese dient als anatomische Grundlage zur Elektrodenimplantation. Um die Elektrode während des Eingriffs millimetergenau einzusetzen, wird nach Befestigung eines stereotaktischen Rahmens ein kraniales CT erstellt und ein dreidimensionales Koordinatensystem in die zu operierende Region übertragen. Die stereotaktische Matrix des CT und die MRT werden dann zu einem Bild fusioniert. Die Operation erfolgt mit Wachphasen, um die korrekte Lage durch Probestimulationen und elektrophysiologische Messungen zu verifizieren (Machado et al. 2006). Nach erfolgreicher Insertion der Elektrode wird ein internalisierter Pulsgeber, ähnlich eines Herzschrittmachers in Brustnähe, über

subkutane Verlängerungskabel verbunden. Da die intrazerebrale Elektrode Druck auf Hirnparenchym ausübt, erscheint ein postoperativer Verdrängungseffekt. Dieser wirkt sich zwar günstig auf die Symptome des IPS aus, hält jedoch nicht dauerhaft an. Unter Entzug dopaminerger Medikation und zeitlichem Versatz zur Operation werden nun sämtliche Kontakte der Elektroden getestet und Einstellungen für die chronische Stimulation festgesetzt. Gängige Stimulationsparameter sind je nach Stimulationsgebiet beispielsweise 0,5 bis 3 mA. Optimalerweise wird sich schrittweise bis zum größtmöglichen therapeutischen Effekt bei möglichst wenig Nebenwirkungen vorangetastet und die Einstellungen in regelmäßigen ambulanten Kontrollen dem Krankheitsverlauf angepasst.

1.4.2 Unified Parkinson's disease rating scale

Um die Eignung für THS quantifiziert zu prüfen, hat sich der L-Dopa Test bewährt. Vor und nach Einnahme wird der UPDRS erhoben und durch das Delta an jeweils erzielten Punkten die Responsivität errechnet. Die Unified Parkinson's disease rating scale gilt als etabliertes Instrument zur objektiven Symptomquantifizierung ('The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations' 2003), wurde 2003 von der *MDS* zum *MDS – UPDRS* überarbeitet und wird in weiteren Ausführungen zur besseren Lesbarkeit als *UPDRS* abgekürzt. Der Test besteht aus vier Teilen und wird durch eine geschulte Person wie auch durch Ausfüllen von Fragebogen durchgeführt. Die ersten beiden Teile beziehen sich auf Einschränkung des alltäglichen Lebens, sowohl auf nicht motorischer wie auch auf motorischer Ebene. Der dritte Teil umfasst ausschließlich motorische Fähigkeiten. Die untersuchende Person führt eine Bewegung vor oder beschreibt sie, und bittet die zu testende Person, diese zu imitieren. Jedes der 36 Items wird seitengleich auf einer Skala von null bis vier Bewertet. Im letzten Teil werden motorische Komplikationen wie Dyskinesie, *ON/OFF* Zeiten oder Fluktuationen erfragt. Ab einer motorischen Symptomreduktion von 30 % profitieren Erkrankte mit hoher Wahrscheinlichkeit auch von THS (Nikolov, Groiss, and Schnitzler 2021).

1.4.3. Zielgebiet der Tiefen Hirnstimulation

In den letzten 20 Jahren hat sich subthalamische THS gegenüber pallidaler Stimulation durchgesetzt, obwohl mehrere randomisiert verblindete Studien keinen Goldstandard definieren konnten. Trotz dieser therapeutischen Ebenbürtigkeit unterscheiden sich die beiden Stimulationsorte eindeutig hinsichtlich ihrer Wirkung, vor allem in nicht-motorischen Aspekten.

Als Folge der invasiven Implantation sind Infektionsrisiken und intraoperative Vorfälle gleichhäufig zu erwarten. Aufgrund des geringeren Volumens des STN könnte es jedoch durch Fehlplatzierung im Kubikmillimeterbereich einfacher zu einer unpräziseren Stimulation kommen. Während das Volumen des GPi einem halben Stück Würfelzucker (500mm^3) gleicht, ist der STN nicht einmal halb so groß. Demgegenüber steht der Vorteil einer routinierteren Praxis mit ausführlich definiertem Zielort im dorsolateralen sensomotorischen Anteil des STN. Des Weiteren benötigt der GPi durch seine Größe eine höhere Spannung, Stimulationsamplitude und Pulsweite der Stimulation. Dies hat eine schnellere Ermüdung der Batterie und letztendlich einen häufigeren Systemwechsel zur Konsequenz. Neuropsychiatrisch scheint eine Stimulation des GPi vorteilhafter zu sein. Erkrankte nach einer STN Implantation schnitten deutlich schlechter in visuellen Tests der Verarbeitungsgeschwindigkeit sowie Wortflüssigkeit ab als die der GPi-Kontrolle. In weiteren neurokognitiven Screenings wie beispielsweise der *Mattis Dementia Rating Scale* erzielten GPi stimulierte Patient*innen ebenfalls bessere Ergebnisse (Weaver et al. 2012). Obwohl kein Unterschied im suizidalen Verhalten beobachtet wurde, treten depressive Gedanken seltener bei pallidaler Stimulation auf (Follett et al. 2010). Erkrankte mit subthalamischer Implantation konnten ihre Levodopa-Äquivalenzdosis in einem größeren Umfang reduzieren als diejenigen mit GPi THS. Zwar ist Medikamentenreduktion nicht das primäre Ziel, häufige Nebenwirkungen sind somit allerdings gut zu behandeln. Dyskinesien, meist iatrogen durch Levodopa induziert, treten durch verringerte Einnahme dopaminerger Medikamente seltener auf. Da die GPi-THS aber einen direkten Effekt auf Dyskinesie ausübt und bereits erfolgreich gegen Dystonie eingesetzt wird, bleibt sie bei starken Dyskinesien die zu präferierende Option.

Im Gegensatz zu den bisher berichteten Unterschieden, ist der Effekt auf motorische Symptomreduktion ungeachtet des Stimulationsorts in fast allen existierenden Untersuchungen vergleichbar. In der bisher größten randomisiert verblindeten Kontrollstudie verglichen Follett et al. 299 eingeschlossene Patient*innen. Als primärer Endpunkt wurde das Delta des UPDRS bei aktiver bilateraler THS ohne Einnahme von Parkinsonmedikamenten definiert (Follett et al. 2010). Nach einem Jahr betrug die Differenz beider Therapien 1,1 UDPRS Punkte, ein klinisch unbedeutender Unterschied. Den gleichen Schluss zogen auch Anderson et al. aus ihrer Arbeit (Anderson et al. 2005). Weaver et al. wies diese Ähnlichkeit bei insgesamt 159 Patient*innen auch nach einem Intervall von 36 Monaten nach. Odekerken et al. konnten diese Effektgleichheit unter zusätzlicher Evaluation der eingenommenen Medikation in insgesamt 128 Erkrankten nachweisen (Odekerken et al.

2013). Zuletzt wurde durch Okun et al. auch bei unilateraler Stimulation gleichwertige Reduktion motorischer Symptome beschrieben (Okun et al. 2009).

In den meisten Metaanalysen wird der Effekt von STN und GPi als gleichwertig zusammengefasst. Unter dieser Berücksichtigung ist es nicht möglich, eine pauschale Aussage hinsichtlich eines effektiveren Zielorts zu treffen. Welche Art THS beim IPS zum Einsatz kommt, sollte unter situativer Abwägung einbezogen werden. Sind neuro-kognitive oder dyskinetische Beschwerden führend, scheint der GPi das bessere Ziel. Stellen eine zu hohe Dosis an L-Dopa oder der Wunsch nach möglichst wenig THS-Systemwechsel das größte Problem dar, könnte eine Stimulation des STN von Vorteil sein. Die Linderung von Tremor, Rigor und Bradykinese durch THS im STN oder GPi stellt sich jedoch als nahezu identisch dar. (Wong et al. 2019).

1.5 Kortikale Ebene

1.5.1 Motorkortex und kortikale Motorareale

Um Bewegungen durchführen zu können, müssen mehrere Areale zeitlich ineinandergreifen und als funktioneller Verbund agieren. Dieses Phänomen lässt sich im EEG bei Bewegungen beobachten. Der willentlichen Bewegung des Zeigefingers geht eine Aktivitätssteigerung einiger Areale in Form einer synchronisierten Gamma-Oszillation voraus (Tallon-Baudry et al. 1996). Im Folgenden werden die wichtigsten kortikalen Areale, die für Planung und Ausführung von Bewegung von Interesse sind, zusammengefasst.

Im präzentralen Gyrus liegt der primär motorische Kortex (M1), welcher eine zentrale Rolle in Bewegungsabläufen innehat. Er wird dem Brodmann Areal 4 zugeordnet und entsendet überwiegend Efferenzen zur kontralateralen Muskulatur. Zusammen mit dem rostral gelegenen, lateralen Teil des prämotorischen Kortex (PMC) realisiert und setzt dieser Bewegungskonzepte endgültig um. Sind M1 bzw. PMC beschädigt, können Paresen oder Plegien entstehen (Hommel 2011). Das supplementär-motorische Areal (SMA) liegt im medialen Teil des PMC, wird dem Brodmann Areal 6 zugeschrieben und nimmt eine Schlüsselrolle in der Bewegungsplanung ein. Neuronen im SMA befassen sich mit der Vorbereitung und dem Zusammenfügen einzelner Bewegungsabschnitte. Außerdem entspringt der SMA diejenige Willkürmotorik, die ein Individuum zur zielgerichteten Handlung bewegt. Sie kann als eines der Zentren für Intention bezeichnet werden (Zapparoli et al. 2018). Bei IPS weist die SMA insbesondere bei selbst induzierter Bewegungsinitiation eine deutliche Minderaktivierung auf (Jahanshahi et al. 1995), welche für Bradykinese verantwortlich gemacht wird. Um zielgerichtete Handlungen als Bewegungspläne zu erinnern und zu koordinieren ist der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC) unverzichtbar. Ihm fällt eine exekutive Aufgabe zu, in der Absichten formuliert und im Arbeitsgedächtnis gespeichert werden. Er wird auch als das Korrelat des Menschlichen Willens bezeichnet, da er motorische Handlungsziele priorisiert und kognitiv aufrechterhält. Neurophysiologisch unterhält er starke dopaminabhängige Verbindungen zu den Basalganglien. In enger Zusammenarbeit mit dem DLPFC steht der anteriore cinguläre Kortex (ACC), indem er Handlungsabläufe überwacht (Botvinick 2007). Er wird zur Brodmann Area 24 geordnet, liegt dem Corpus Callosum auf und ist Teil des limbischen Systems. Dem eng mit dem limbischen System in Verbindung stehenden orbitofrontalen Cortex (OFC) wird die affektive Bewertung einer Handlung zugeschrieben (Hommel 2011).

1.5.2 Konnektivität zur Beschreibung neuronaler Netzwerke

Im wissenschaftlichen Kontext wird das englische Wort *connectivity* (dt. Konnektivität) benutzt, um einen Zusammenhang zweier Hirnareale zu beschreiben. Diese kann strukturell anatomisch, aber auch funktionell sein. Diese Verbindung lässt sich mittels Bildgebung in unterschiedlicher Qualität messen. Anatomische Konnektivität im Sinne axonaler Verbindung erfordert eine diffusionsgewichtete MRT. Vorliegende Arbeit jedoch nutzt eine Methodik, welche auf funktioneller Konnektivität beruht. Zur Messung dieser wird sich der funktionellen MRT (fMRT) bedient. In dieser erstmals 1991 beschriebenen Technik wird die lokale zerebrale Hämodynamik mittels eines Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) Effekt gemessen (Belliveau et al. 1992). Eine spezielle Form dieser fMRT ist eine Aufnahme, bei der sich Patient*innen in Ruhe mit geschlossenen Augen befinden, dem *resting state*. Die sogenannte *resting state functional MRT* (rs-fMRT) stellt den BOLD Effekt der aktivierten Areale durch sauerstoffreichen Blutzufuss andersartig dar, als inaktive Areale. Die so erhaltene basale Spontanaktivität misst niederfrequente Fluktuation unter 0.1 Hz. Korrelieren Voxel – definierte Werte in einer dreidimensionalen Matrix - zeitlich mit derselben gemessenen Aktivität, werden sie einem gemeinsamen Netzwerk zugeschrieben und sind somit funktionell konnektiv (Biswal, Van Kylen, and Hyde 1997; Vincent et al. 2008).

Konnektivität ist das Korrelat der annähernd unendlichen Variablen des menschlichen Gehirns mit circa 10.000 synaptischen Verbindungen eines einzigen Neurons (Pakkenberg et al. 2003). Diese sind in segregierten Abschnitten mit strukturell oder funktionell eigener Aufgabe organisiert. Solche Areale agieren nie isoliert, sondern stets im wechselseitigen Integral. Für die Durchführung von Fingerbewegungen stehen beispielsweise der PMC, die SMA sowie weitere Teile des DLPFC in funktionellem Austausch mit den BG. Die reziproke Verbindung der Areale bilden ein gemeinsames neuronales Netzwerk, in diesem Fall für motorische Aktivität (Jiang et al. 2004). Parkinsonerkrankte hingegen scheinen eine pathologisch umstrukturierte funktionelle Konnektivität zu besitzen. Im Vergleich mit gesunden Kontrollen wurde in der OFF-Phase eine geringere funktionelle Konnektivität zur SMA und eine stärkere Konnektivität zu M1 und PMC registriert. Nach Gabe von Levodopa relativierte sich das Konnektivitätsprofil in Richtung der gesunden Kontrollen (Wu et al. 2011). Diese abweichende und parkinsonspezifische Konnektivität konnte sowohl im *resting state*, wie auch unter motorischer Aktivität festgestellt werden.

1.6 Forschungsvorhaben

Horn et al. erstellten 2017 nach retrospektiver Analyse mehrerer Kohorten von subthalamisch stimulierten Parkinsonerkrankten ein Konnektivitätsprofil, das mit bestmöglicher motorischer Symptomreduktion assoziiert ist (Horn, Reich, et al. 2017). Anhand dieser kortikalen Matrize lässt sich der tatsächliche THS-Effekt einer unabhängigen STN-Kohorte voraussagen. Vor dem Hintergrund der Ähnlichkeit zwischen GPi- und STN-THS bezüglich motorischer Symptomreduktion, ist es das Ziel dieser Arbeit, Konnektivitätsprofile beider Stimulationsorte zu vergleichen und in Relation zu dem klinischen Effekt zu setzen. Die Hypothese ist das Existieren eines gemeinsamen funktionellen Verbundes, dessen Modulation den Effekt der THS bewirkt. Dabei waren folgende Fragen von Interesse: existiert ebenfalls ein Netzwerk für optimale GPi-THS? Wie unterscheidet sich dieses von der optimalen Konnektivität der STN-THS? Gibt es einen gemeinsamen Nenner beider Netzwerke? Nach unserem Kenntnisstand ist diese Arbeit die erste, die durch funktionelle Konnektivität ein Netzwerk bei effektiver THS in motorischen Symptomen eines IPS unabhängig vom Stimulationsort beschreibt.

2 Methodik

Vorliegende Methodik wurde bereits veröffentlicht (Sobesky et al. 2022) und wird im Folgenden weiter ausgeführt.

2.1 Studiendesign

In dieser retrospektiven Kohortenanalyse werden auf der Grundlage von Daten aus Bildgebung und Klinik mehrere Kohorten aus verschiedenen THS-Zentren verglichen. Die erste Kohorte umfasst Patient*innen mit STN-THS der Charité – Universitätsmedizin Berlin und des Universitätsklinikums Würzburg. Analysen aus den zugrundeliegenden Daten dieser Kohorte wurden beispielsweise bereits 2017 veröffentlicht (Horn, Reich, et al. 2017). Die zweite Kohorte wurde aus dem niederländischen THS-Zentrum der Universitätsklinik Amsterdam zur Verfügung gestellt und enthält Patient*innen mit GPi-THS. Klinische Analysen zu diesen Daten wurden 2013 von Odekerken et al publiziert (Odekerken et al. 2013). Alle Erkrankten erhielten eine präoperative Bildgebung in Form einer MRT und eine postoperative Bildgebung, meist als CTs oder MRT. Da vorliegende Analyse stark abhängig von der Bildqualität und der klinischen Datenerhebung war, wurden zu Beginn der Studie einige Teilnehmende vor der Analyse ausgeschlossen, um ein maximales Level an Genauigkeit zu erzielen. Insgesamt eigneten sich 94 STN- und 28 GPi-Stimulationen für die Untersuchung. Um den Therapieeffekt quantifizieren zu können, wurden die motorischen Items der *UPDRS-III* verglichen. Als Ausgangswert wurde die präoperative Messung nach mindestens halbtägigem Entzug von dopaminergem Medikation erhoben. Eine zweite Messung erfolgte >12 Monate postoperativ bei eingeschalteter Elektrode mit erneutem Medikationsentzug.

Tabelle 1: Daten identisch mit Sobesky et al. (Sobesky et al. 2022). Demographie beider Kohorten

Kohorte	Alter	Anzahl (weiblich)	UPDRS-III	UPDRS-III stimuliert	Verbesserung in %	Verbesserung absolut	Bildgebung MRT/CT
GPI (Odekerken et al. 2013)	60(±6)	28(±10)	43(±14)	34(±13)	13(±43)	9(±17)	0/28
STN (Horn et al. 2017)	60(±8)	94(±29)	44(±14)	22(±10)	47(±23)	22(±13)	45/59

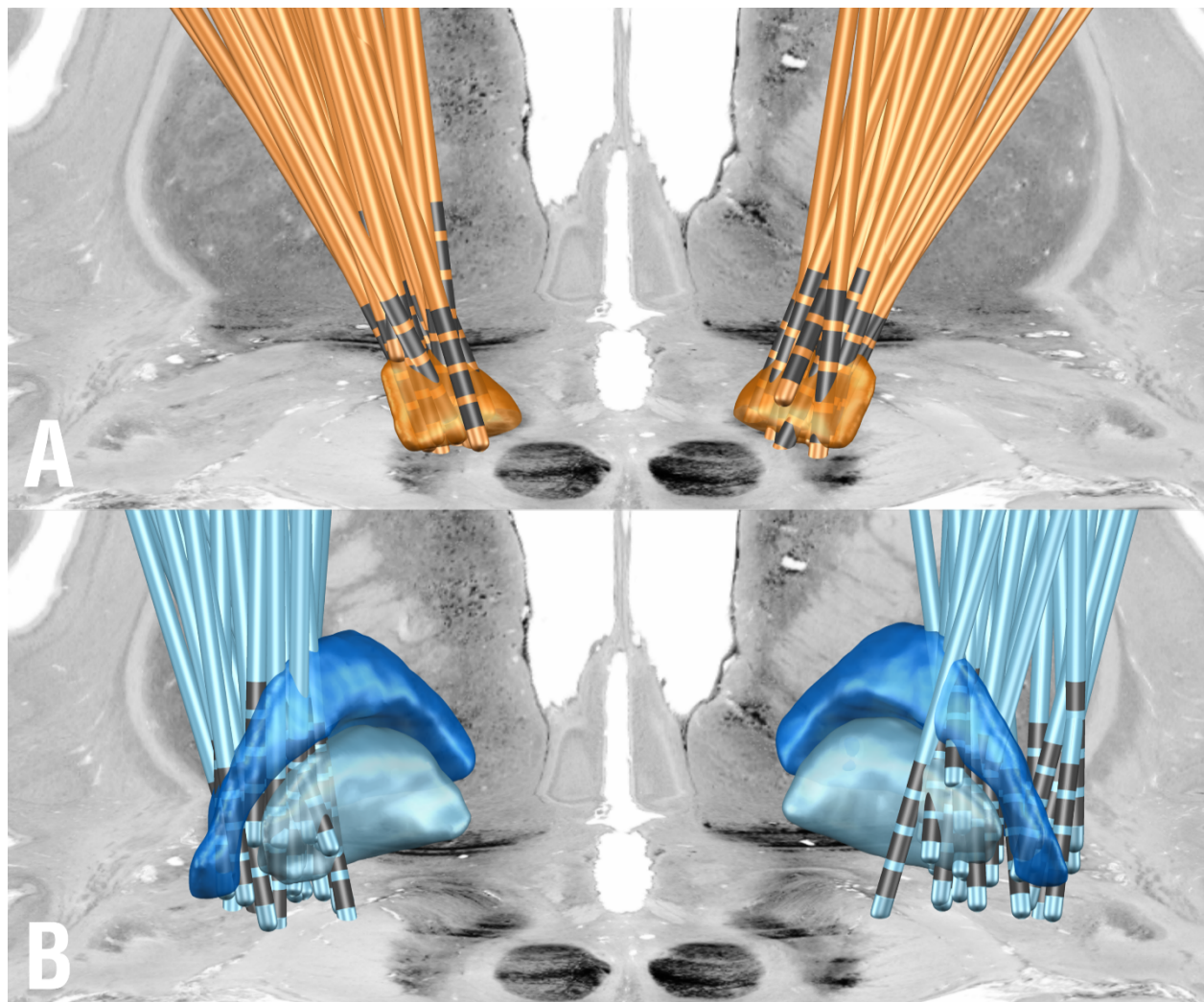


Abbildung ii entnommen aus Sobesky et al. (Sobesky et al. 2022). Elektrodenrekonstruktion beider Kohorten in posteriorer Ansicht. (A) STN Kohorte, (B) GPI Kohorte. Die Farbtöne der Zielgebiete werden in folgenden Abbildungen beibehalten.

2.2 Lead-DBS

2.2.1 Elektrodenlokalisierung

Anhand prä- und postoperativer zerebraler MRT- oder CT-Daten lassen sich eingesetzte THS-Elektroden mithilfe der Open Source Toolbox *Lead-DBS* räumlich rekonstruieren und in eine Referenzmatrix zur subjektübergreifenden Analyse stellen (www.lead-dbs.org (Horn et al. 2019)). Die Durchführung der Lokalisationen und Konnektivitätsanalysen mithilfe von Lead-DBS stellt die methodische Grundlage dieser Arbeit dar und wird im Folgenden erläutert.

Nach Import aller verfügbaren MRT- und CT-Aufnahmen einer Person, wird meist die präoperative T1-Wichtung als neuroanatomischer Fixpunkt in vivo bestimmt. Um die Lage der eingesetzten Elektrode zu rekonstruieren, dient das postoperativ üblich angefertigte CT, das nun fremdkörpererzeugte Artefakte beinhaltet. Bei der sogenannten Ko-Registrierung werden durch Anwendung der Advanced Normalization Tool (ANTs; <http://stnava.github.io/ANTs/>) die Koordinatensysteme beider Aufnahmen durch Translation und Rotation in exakte Korrespondenz registriert. Da es sich um zwei Bildgebungen desselben Gehirns handelt und die intrinsische Struktur deckungsgleich organisiert ist, reichen lineare Transformationen aus. Anders verhält es sich bei lokalen Differenzen innerhalb einer Bildmatrix. Um die Elektrodenlage objektiv beschreiben zu können und ungeachtet der individuellen Varianz über mehrere Personen hinweg Analysen durchzuführen, wird der registrierte Fixpunkt in ein virtuelles Koordinatensystem überführt, der als referentielles Gehirn fungiert. Dieser Schritt wird im Folgenden als Normalisierung bezeichnet. Da es sich bei Referenzmatrix und Fixpunkt um verschiedene Gehirne handelt, werden beide Matrizen non-linear mittels Stauchung und Zerrung registriert. Der dazu genutzte *Montreal Neurological Institute Space (MNI Space)* ermöglicht einerseits eine genaue anatomische Definition durch anwendbare subkortikale Atlanten, die Kerngebiete von Interesse auf die MRT projizieren. Hierzu wurde der sogenannte DISTAL Atlas herangezogen (Ewert et al. 2018). Im Gegensatz zu dem früher genutzten Talairach-Tournoux Atlas, der anhand einer einzigen postmortalen Dissektion als Vorlage für stereotaktische Eingriffe diente, bildet der *MNI Space* neben rechts/links-Asymmetrien auch durchschnittliche anatomische Variabilität ab (Evans et al. 2012). Zusätzlich können durch das *MNI-Space* als Referenz mehrere Registrations ohne Verlust ihrer spezifischen Anatomie hinweg verglichen werden. Nach Gegenüberstellung verschiedener automatisierter Methoden mit manueller STN- und GPi-Identifizierung durch Geübte, stellte sich die SyN

Method (Avants et al. 2008) als beste Methode zu Normalisierung subkortikaler Strukturen heraus (Ewert et al. Saturday, October 6, 2018). Eine zusätzlicher Zwischenschritt ist aufgrund einer temporären Hirnverformungen nötig, die nach intraoperativer Kalottentrepation einen Pneumocephalus hervorrufen kann, dem sogenannten *Brainshift*. Das Gehirn wird in okzipitaler Richtung gequetscht, womit die postoperative Bildgebung nun nicht mehr kongruent auf die präoperativen Bilder registriert werden kann. Die Anwendung einer non-linearen Transformation würde den Fehler zwar beheben, aber auch die gesamte Matrix der Bildgebung verändern. Die Durchführung einer dreiachsigen rigiden Registration hat sich zur Korrektur des *Brainshift* bewährt (Schönecker et al. 2009). Um das Elektrodenartefakt wieder auf die tatsächliche Elektrode zu übersetzen, wurde beim Vorliegen einer postoperativen CT der PaCER Algorithmus (Husch et al. 2018) und bei MRT-Daten der sog. TRAC/CORE Algorithmus angewandt. Letztere Methode identifiziert das Trajekt der Elektrode und erstellt eine vorläufige Lokalisation, deren exakte Lage manuell durch Aufsuchen der Platin-/Iridiumkontakte präzisiert und in die richtige Stellung rotiert wird. Da sich minimal abweichende Überlagerungen in späteren Analysen zu weitreichenden Fehlern entwickeln können, muss jeder der oben beschriebenen Zwischenschritte der Lokalisierung visuell nachkontrolliert und, falls nötig, manuell mittels SPM bzw. ANTs adjustiert werden. Mittels Segmentierung des *MNI Space* durch einen subkortikalen Atlas kann die statistisch wahrscheinlichste Lage des STN bzw. GPi im jeweilig registrierten Bild definiert werden. Da der Lokalisation dieser beiden Strukturen eine zentrale Bedeutung zukommt, wurden sie mit Hilfe eines sog. *Redefining-Tools* manuell kontrolliert. Durch Abgleich der geplanten Transformation des *MNI Space* auf den MRT Fixpunkt wurden Differenzen aufgesucht und durch lokale elastische Verformung korrigiert. Schlussendlich lässt sich die Lokalisation dreidimensional visualisieren und beschreiben.

2.2.2 Konnektivitätsrekonstruktion

Da vor einer regulären THS Implantation keine funktionelle Bildgebung durchgeführt wird, wurde in der vorliegenden Studie ein *Konnektom* benutzt, um Konnektivitätsanalysen vornehmen zu können. Das *Konnektom* enthält, angelehnt an die Bezeichnung des menschlichen Genoms, die Gesamtheit aller neuronalen Informationen des Gehirns und lässt sich ebenfalls in den *MNI Space* überführen. Im Rahmen des *Brain Genomics Superstruct Projects* (Yeo et al. 2011) wurden hochauflösende fMRT von 1.000 Menschen erhoben und in ein funktionelles Konnektom übersetzt. Bevor dieses für die weitere Analyse herangezogen wird, werden solche Volumina errechnet, die sehr wahrscheinlich durch die

Stimulation erfasst werden. Ausgehend von der Elektrode lassen sich diese durch *Lead-DBS* (Treu et al. 2020) mittels der Fine Element Method errechnen. Die Spontanaktivität innerhalb dieses *volume of activated tissue (VTA)*, welche sich durch Daten aus dem Konnektom ergeben, wird über eine in *Lead-DBS* implementierte Funktion (Lead mapper) mit dem jeweiligen BOLD Signals jedes anderen Voxels korreliert und ergibt somit eine spezifische Konnektivitätsmatrix. Für jedes Individuum der Kohorten wurden somit Fingerabdrücke der Stimulation errechnet, welche in einem normativen Gehirn positiv (korreliert) oder negativ (antikorreliert) zu den Voxeln innerhalb des VTA assoziiert sind. Diese individualisierten funktionellen Fingerabdrücke wurden im nächsten Schritt Z-transformiert und mit dem jeweiligen klinischen Effekt der Stimulation (Pearson -) korreliert. Diese Kombination aus UPDRS und Konnektivität lässt sich korrelieren und in Karten darstellen. Ist beispielsweise das stimulierte Gewebe einer Person mit dem Temporallappen Verbunden, während zusätzlich ein Symptomrückgang durch eben diese Stimulation verzeichnet wird, ist von positiver Konnektivität auszugehen. Liegt gleichzeitig Antikorrelation dieser Stimulation im Kleinhirn vor, die mit Symptomverbesserung assoziiert ist, bedeutet dies negative Konnektivität. Diese Abschnitte sollten für eine optimale Stimulation möglichst nicht mit der Elektrode in funktioneller Verbindung stehen. So sind im Folgenden Regionen mit positiver Konnektivität in warmen Farben, solche mit negativer Konnektivität in kalten Farben dargestellt. Diese Karten lassen sich ebenfalls über alle Patient*innen einer Kohorte zusammenfassen. Da sie auf der Basis von Korrelationswerten erstellt worden sind, werden diese im Folgenden als *R-map* bezeichnet.

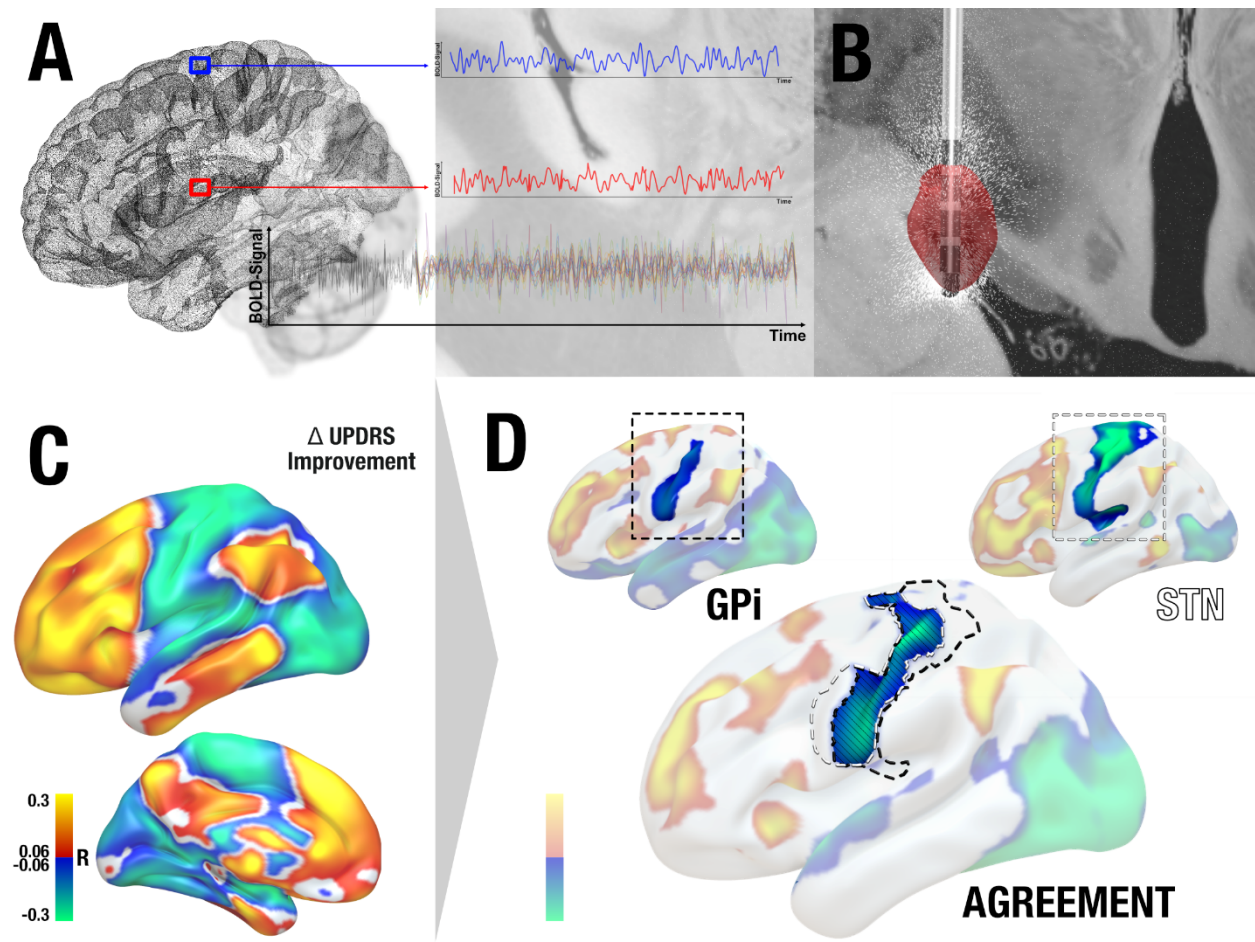


Abbildung ii entnommen aus Sobesky et al. (Sobesky et al. 2022). Methodischer Überblick. (A) Das Konnektivitätsprofil der Patient*innen wird aus elektrischem Feld jeder einzelnen Elektrode (B) sowie der assoziierten Verbindungen des integrierten funktionellen Konnektoms erstellt. (C) Die so erstellten kortikalen Fingerabdrücke werden anschließend mit dem klinischen Effekt zu einer Heatmap (R-map) korreliert. Warme Farben sind mit positivem-, kalte Farben mit negativem Outcome assoziiert. (D) Die zusammengefassten R-maps der STN- bzw. GPi Kohorten werden zu einer Karte überlagert, die ausschließlich gleichnamige Werte beibehält und somit als gemeinsamer Nenner zweier THS Gebiete fungiert.

2.2.3 Konnektivitätsanalyse

Kreuzvalidierung von STN und GPi

Aus beiden Kohorten wurde jeweils eine übergreifende STN- und eine GPi-*R-map* erstellt. Analog zu bereits publizierten Studien (Horn, Reich, et al. 2017) wurde die räumliche Ähnlichkeit einzelner Fingerabdrücke der Patient*innen einer Kohorte zu der gesamten *R-map* der anderen Kohorte verglichen und mit den tatsächlichen THS-Effekten korreliert. Diese Kreuzvalidierung wurde in beiden Kohorten durchgeführt. Um störende subkortikale Artefakte durch die Implantation aus den Analysen auszuschließen, wurden ausschließlich kortikale sowie zerebelläre Voxel durch Maskierung der weißen Substanz korreliert.

Agreement R-map

Um die beiden *R-maps* nicht nur konträr miteinander zu vergleichen, wurde in dieser Studie erstmals eine neue Methode benutzt, bei welcher STN- und GPi-*R-map* kombiniert wurden. Dabei wurden ausschließlich Voxel einbezogen, die in gleicherweise positiv oder negativ mit Symptomreduktion korrelierten. Beispielhaft wurde Voxel A, der in der GPi- sowie der STN-*R-map* positiv korreliert, beibehalten, Voxel B, der in der GPi-*R-map* negative, und in der STN-*R-map* positive Korrelation erhielt, ignoriert. Diese überlagerte *R-map* enthielt nun ausschließlich Übereinstimmungen und wurde daher als *Agreement R-map* (*AGR-R-map*) bezeichnet. Der *AGR-R-map* wurde dann eine *R-map* gegenübergestellt, welche die ungefilterte Gesamtheit aller STN- und GPi- Konnektivitäten enthält und somit sämtliche Information beider Kohorten beinhaltet (*General R-map*, *GN-R-map*). In einer weiteren Analyse verglichen wir die Prädiktionsstärke der *AGR-R-map* mit den jeweiligen STN- beziehungsweise GPi-*R-maps*.

Symptomspezifische Analysen

In einer Subanalyse wurde die Kreuzvalidierung für die einzelnen Symptome Rigidität, Bradykinese und Tremor wiederholt. Die zu Berechnungen genutzten Werte wurden als relative Symptomverbesserung in Prozent berechnet [$((1 - (\text{postoperativer UDPRS-III} / \text{präoperativer UDPRS-III})) * 100)$]. Als einzige Ausnahme berechneten wir Tremor mit absoluten UPDRS Werten, da viele Erkrankte zum Zeitpunkt des Studieneinschluss keinen Tremor aufwiesen. Um eine aussagekräftige Berechnung eines klinisch relevanten Tremors zu erhalten, schlossen wir Patient*innen mit UPDRS-Scores in der jeweiligen

Kategorie mit einem Ausgangswert von unter 2 Punkten aus. Zusätzlich zu unseren primären Endpunkten wurde eine deutlichere Verschlechterung bezüglich bradykinetischer Symptome in der GPi-Kohorte bemerkt. Zur Kontrastierung erstellten wir Lokalisationen und Kreuzprädiktionen exemplarisch anhand der sechs effektivsten und sechs ineffektivsten GPi-Stimulationen.

3. Ergebnisse

Vorliegende Ergebnisse wurden bereits veröffentlicht (Sobesky et al. 2022) und werden im Folgenden weiter ausgeführt.

3.1 Kreuzvalidierung

Vor Durchführung von Analysen zwischen den Kohorten wurde innerhalb der beiden Kohorten eine Validierung zwischen Patient*innen und jeweiliger R-map, somit zirkulär, durchgeführt. Die Ähnlichkeit sämtlicher STN-Konnektivitäten zu der STN-R-map korrelierte positiv mit der Symptomreduktion ($R=0.27$, $p<0.001$). Analog zu dieser Berechnung erbrachten die GPi-Konnektivitäten und GPi-R-map vergleichbare Ergebnisse ($R=0.32$, $p=0.042$). Die Kreuzvalidierung zwischen den Kohorten zeigte, dass Konnektivitätsprofile der Patient*innen aus der GPi-Kohorte, welche eine hohe Ähnlichkeit zu der R-map der STN-Kohorte hatten, mit einer klinischen Verbesserung durch die Stimulation assoziiert waren. Der Korrelationskoeffizient R betrug 0.34 , $p=0.032$. Umgekehrt verhielten sich Konnektivitätskarten der STN-Kohorte zur GPi-R-map und dem therapeutischen Effekt vergleichbar prädiktiv ($R=0.37$, $p<0.001$). Beide R-maps zeigten positive Korrelationen zu großen Teilen des Frontallappens, dem inferioren Temporallappen, dem Cerebellum, sowie der Fornix. Antikorrelationen bestanden im Okzipitallappen, superioren Temporallappen, sowie im Prä- und Postzentralen Gyrus. Unterschiedliche Konnektivität der STN- und GPi-R-map war im parazentralen Lobulus, im medialen Temporallappen und in rostralen Teilen des Frontallappens zu beobachten.

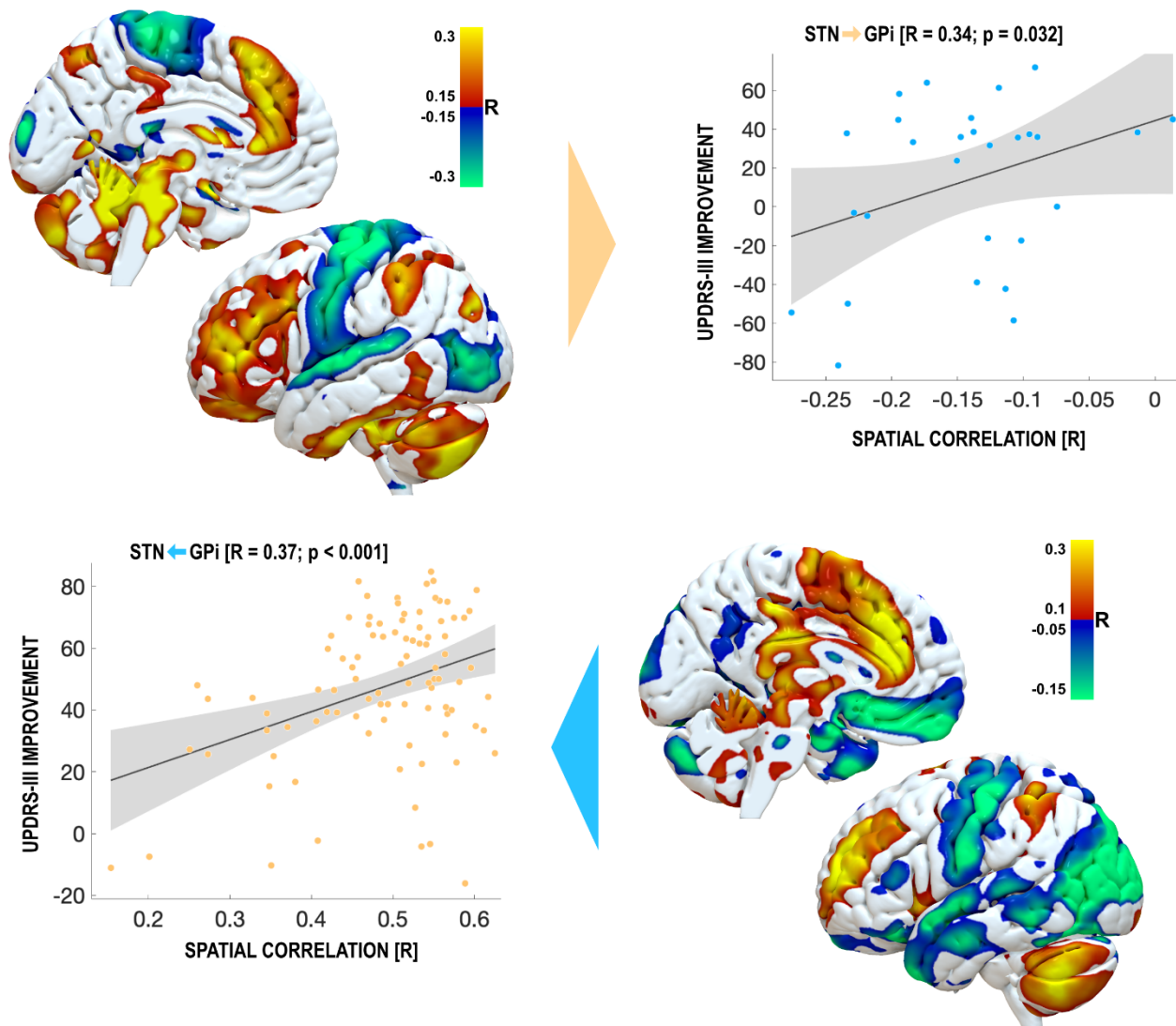


Abbildung iii entnommen aus Sobesky et al. (Sobesky et al. 2022). Kreuzvalidierung anhand der Ähnlichkeit der gesammelten STN- (oben) bzw. GPI- (unten) R-maps und der individuellen Fingerabdrücke der jeweils anderen Kohorte.

3.2 Agreementmap

Die *GN-R-map*, die dem Datensatz aller Elektroden entspricht, konnte die klinische Varianz der STN-Patient*innen in geringerem Maße ($R= 0.24$, $p= 0.014$) vorhersagen und stellte sich hinsichtlich der GPi-Stimulationen als nicht belastbar dar ($R= 0.28$, $p= 0.073$). Die *AGR-R-map*, die ausschließlich kongruente Konnektivität beider Ziele vereint, erklärte deutlich mehr Varianz als die gesamten restlichen R-maps, unabhängig der Kohorte. Die Assoziation zu STN-Patient*innen wurde signifikant mit $R= 0.34$, $p < 0.001$, diese zu GPi-Patient*innen mit $R= 0.39$, $p= 0.022$ gezeigt.

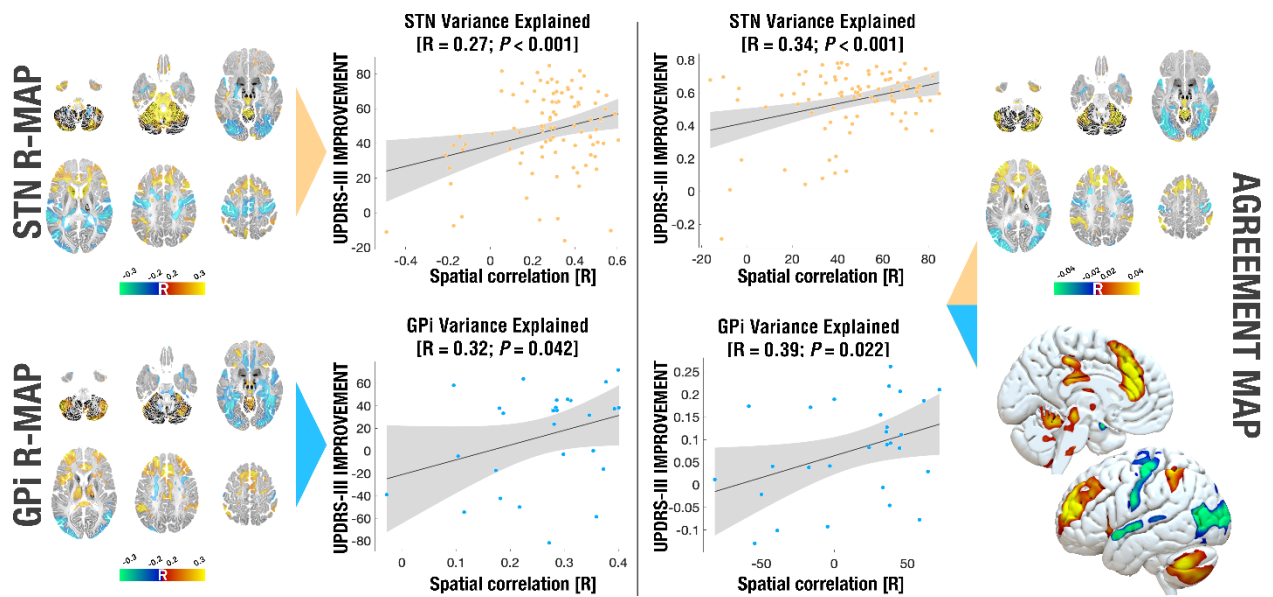


Abbildung iv entnommen aus Sobesky et al. (Sobesky et al. 2022). Links: Kreuzvalidierung innerhalb beider Kohorten. Rechts: Kreuzvalidierung der einzelnen Fingerabdrücke (oben STN, unten GPI) anhand der AGR R-map.

Tabelle 2 entnommen aus Sobesky et al. (Sobesky et al. 2022) Spitzenwerte der Koordinaten für ausgewählte Kortextareale. SFG = superiorer frontaler Gyrus, ACC = anteriorer Gyrus Zingulus, IPL = Inferiorer Parietallappen, CBM = Zerebellum

Reg.	Hem.	Positive Peak Coordinates X/Y/Z (R Value)		
		STN R-map	GPI R-map	Agreement Map
SMA (BA 6)	RH	6/16/62 (0.31)	8/14/62 (0.43)	6/18/62 (0.13)
	LH	-16/8/62 (0.44)	-10/12/62 (0.36)	-4/16/60 (0.09)
SFG (BA 9, 11)	RH	30/62/30 (0.34)	26/60/26 (0.41)	26/62/28 (0.12)
	LH	-44/50/30 (0.35)	-26/60/22 (0.56)	-34/60/26 (0.13)
ACC (BA 24, 32)	RH	1/36/12 (0.30)	14/32/26 (0.55)	12/34/28 (0.15)
	LH	-4/36/28 (0.30)	-4/34/16 (0.51)	-4/36/28 (0.15)
IPL (BA 7, 39)	RH	36/-58/44 (0.28)	42/-62/44 (0.14)	36/-58/44 (0.03)
	LH	-36/-56/50 (0.30)	-38/-62/50 (0.20)	-38/-60/48 (0.04)
CBM	RH	60/-60/-22 (0.53)	38/-58/-44 (0.37)	24/-34/-30 (0.13)
	LH	-2/-52/-22 (0.49)	-50/-62/-38 (0.43)	-58/-62/-42 (0.14)

3.3 Symptomspezifische Analyse

Durchgeführte Kreuzvalidierungen wurden für Bradykinese, Rigor und Tremor wiederholt. Während Bradykinese und Rigor in Konnektivität und statistischer Belastbarkeit der Hauptanalyse entsprachen ($R = 0.53$, $p < 0.001$ für GPi-Stimulationen; $R = 0.33$, $p < 0.001$ für STN-Stimulationen), fielen die Analysen für Tremor nicht signifikant aus (STN>GPi: $R = -0.19$, $p = 0.192$; GPi>STN: $R = -0.02$, $p = 0.452$).

Im Zuge der Auswertung fiel ein deutlich geringerer GPi-Effekt auf Bradykinese auf. Die Elektrodenlokalisationen der sechs effektivsten und sechs ineffektivsten Stimulationen unterteilten sich dichotom in zwei Lager. Bei Patient*innen mit der stärksten Zunahme der Bradykinese gruppierten sich die Elektroden postero-lateral in Nähe zum GPe. Diese Lokalisation ging mit einer starken Konnektivität zum Cerebellum, Okzipital- und Parietallappen einher, während der Frontallappen in Relation schwach verbunden war.

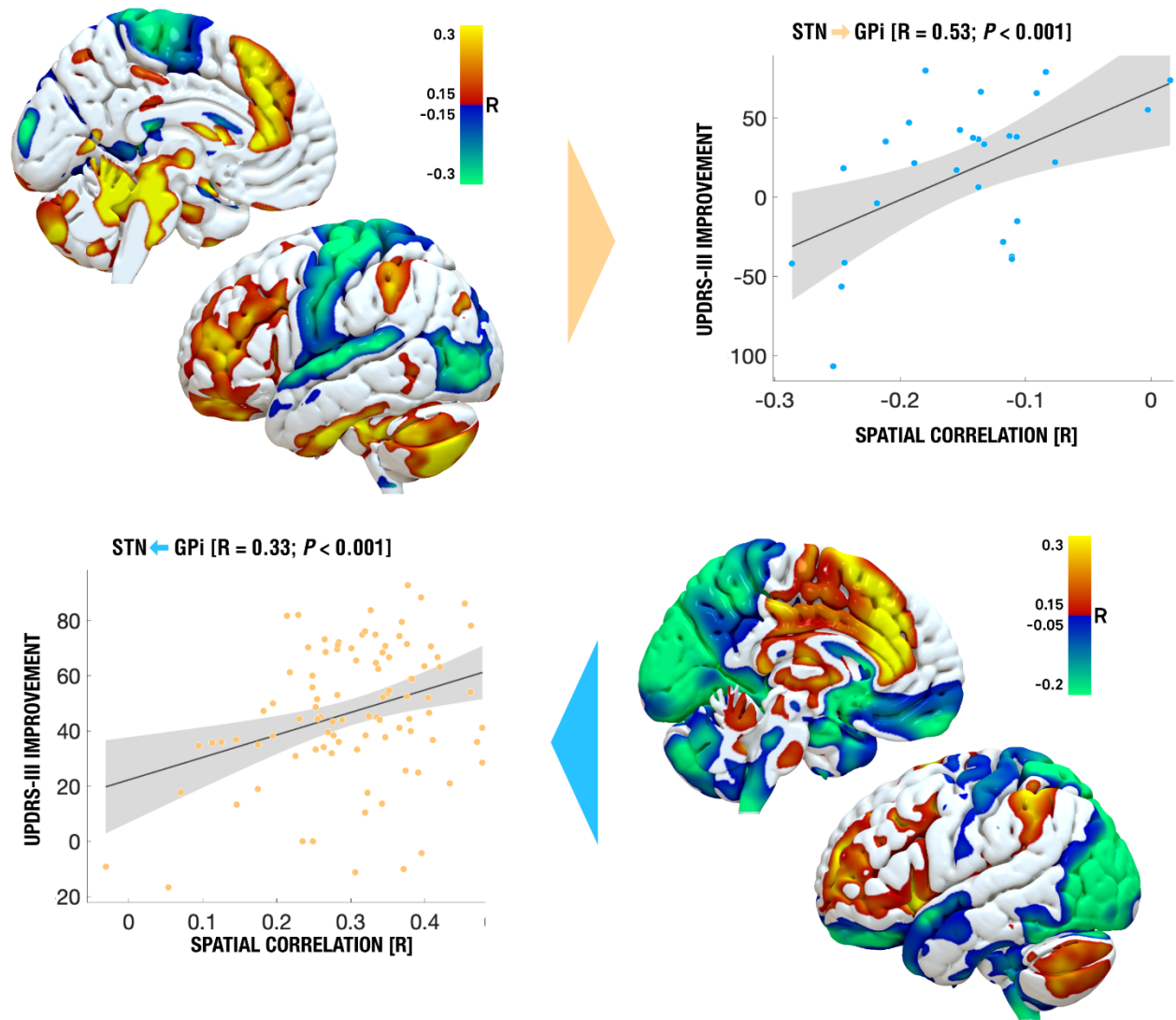


Abbildung v entnommen aus Sobesky et al. (Sobesky et al. 2022). Symptomsspezifische Kreuzprädiktion. Oben beschriebene Kreuzvalidierung wurde einzeln für die Symptome Tremor, Rigidität und Bradykinese wiederholt. Letztere glichen sich in so hohem Maße, dass sie für die Analyse zusammengelegt worden sind, während die Kreuzvalidierung bei Tremor nicht signifikant ausfiel (nicht gezeigt).

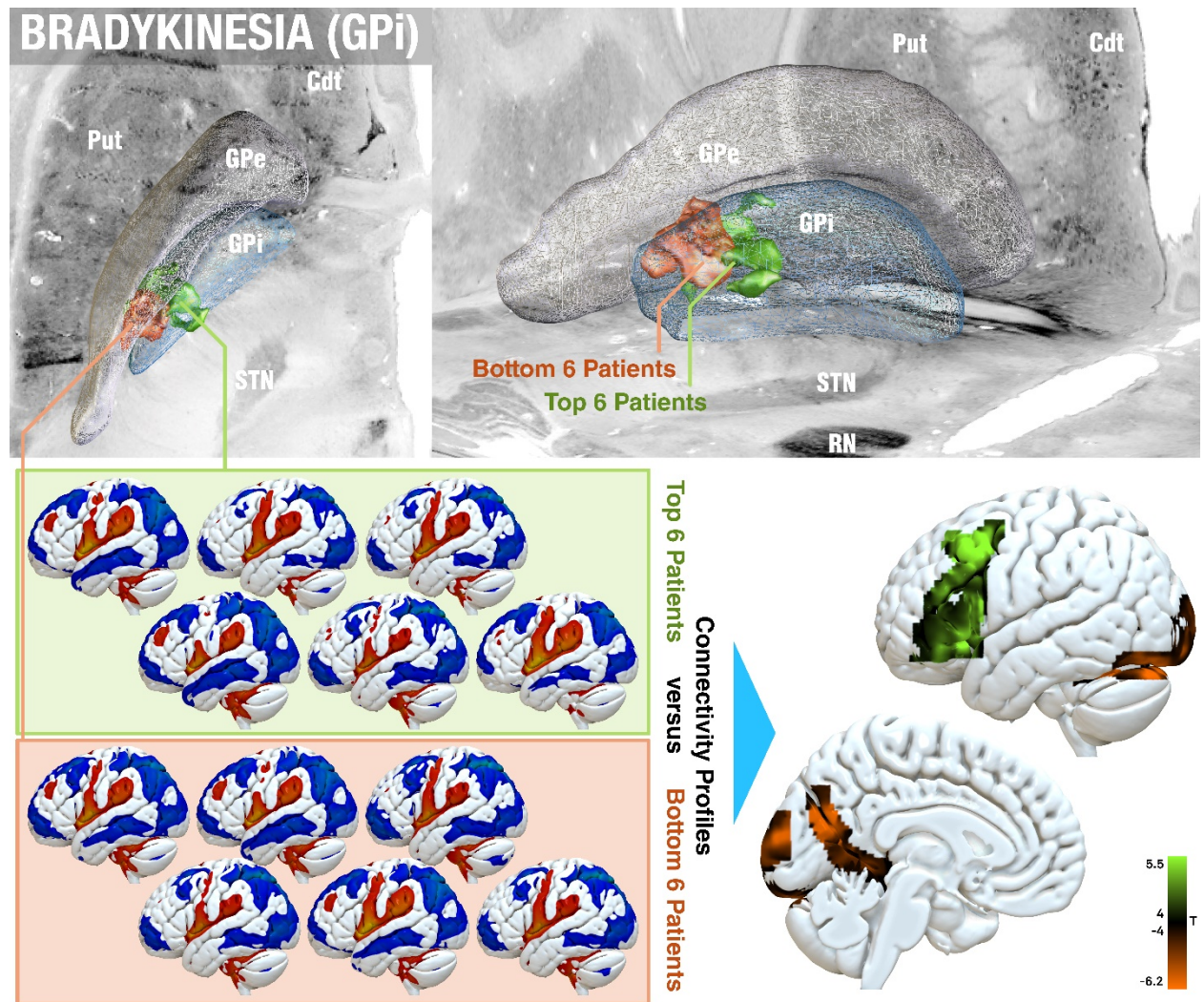


Abbildung vi entnommen aus Sobesky et al. (Sobesky et al. 2022). Effekt der GPi-THS Lokalisation auf Bradykinesie. Bei diametralen THS-Effekten bezüglich Bradykinesie erfolgte eine Darstellung der sechs besten bzw. schlechtesten Stimulationen und deren Konnektivitätsprofilen. Während THA nah am GPe und mit occipitaler sowie cerebellärer Konnektivität vergesellschaftet sind, scheint eine mediale Stimulation mit frontaler Konnektivität einen positiven Effekt zu besitzen.

4. Diskussion

Vorliegende Interpretation der Ergebnisse sowie Limitationen der Studie wurden bereits veröffentlicht (Sobesky et al. 2022) und werden im Folgenden weiter ausgeführt.

4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse

Vorliegende Arbeit untersucht ein funktionelles Gehirnnetzwerk, welches durch THS unabhängig des Stimulationsortes beim IPS moduliert wird. Hierbei sticht eine bemerkenswerte Kongruenz zwischen subthalamischer und pallidaler Konnektivität hervor. Besonders Areale, die sich mit Planung und Durchführung von Bewegungen befassen, gleichen sich in hohem Maße. So erfahren Patient*innen mit Konnektivität zur SMA und weite Teile des PMC Symptomlinderung. Konnektivität zu M1 sowie okzipitalen Arealen steht dagegen in Antikorrelation und sollte für maximalen Therapieerfolg gemieden werden. Diese Korrespondenz beider R-maps lässt sich durch Kreuzvalidierung anhand positiver Korrelationskoeffizienten signifikant quantifizieren.

4.2 Interpretation der Ergebnisse

Ursache und Wirkung lassen sich auf Grundlage von indirekter Messung spontaner Aktivität nicht eindeutig belegen. Positive Konnektivität des STN zum Cerebellum könnte beispielsweise kausal oder aber rein zufällig entstehen. Aus diesem Grund kommt der AGR-R-map hier eine besondere Rolle zu, in der mehrere Stimulationsorte als Kontrastierung genutzt werden. Das beide Kerngebiete über weite Teile gleichartig positive Korrelationen zum präfrontalen Kortex und negative Korrelationen zu M1 unterhalten, unterstreicht die Theorie eines gemeinsamen Netzwerks zwischen STN und GPi. Diametrale Konnektivitäten hingegen, wie beispielsweise im Temporallappen dargestellt, könnten eine zufällig generierte Verbindung darstellen. Die AGR-R-map zeigt sich, obwohl sie deutlich weniger Informationen besitzt, in allen statistischen Gegenüberstellungen als belastbarer. Im Vergleich zu der GN-R-map, die den gesamten Datensatz aller Patient*innen beinhaltet, erzeugen Prädiktionen durch die AGR-R-map deutlich mehr klinische Varianz. Die AGR-R-map besitzt ebenfalls eine höhere Korrelation als die jeweiligen STN-/GPi-R-maps für ihre eigenen Kohorten selbst. Sie vereint somit Areale zu einem Netzwerk, dass es zu modulieren gilt und löst sich dabei von lokalen Zielorten.

Trotzdem bestehen auf mehreren mechanistisch zugrundeliegenden Ebenen Unterschiede. Zellulär herrscht im GPi der Neurotransmitter GABA vor, während subthalamisch überwiegend glutaminerg innerviert wird. Darüber hinaus bestehen vor allem in nichtmotorischen Domänen große Wirkdifferenzen, die teilweise durch unpräzise Insertion im Millimeterbereich Tragweiten von extremer Größenordnung erzeugen könnten. Der pallidale Informationsfluss wird in thematisch unterschiedlichen Rückkopplungsschleifen aufgeteilt, beispielsweise in eine Motor- oder Assoziationsschleife, welche die kortikale Anordnungen somatotopisch beibehalten. Außerdem wird eintretende Information trichterförmig komprimiert und vor der Zurückführung wieder expandiert. Geringste Abweichungen in diesen stark gebündelten Knotenpunkten führen zu Modulation gänzlich anderer Areale. Auch der STN als weitaus kleineres Target bietet mit seiner Nähe zur Zona inserta eine prekäre Nachbarschaft. Neurophysiologisch fallen unterschiedliche Signalwege wie der subthalamisch existierende hyperdirekte Weg mit direktem kortikalem Einfluss ins Gewicht.

Dass THS seine Wirkung nicht auf dieser Ebene entfaltet, kann durch das sogenannte Paradoxon funktioneller Neurochirurgie erklärt werden, dass den klinisch variablen Effekt

auf unterschiedliche Krankheitsentitäten verkörpert. So lassen sich nach Stimulation derselben Kerngebiete die hypokinetischen Symptome wie Bradykinesie lindern, ebenfalls hyperkinetische Erkrankungen wie Dystonie erfolgreich therapieren (Brown and Eusebio 2008). Durch Stimulation eines singulären Targets, wird in zwei Erkrankungen ein scheinbar gegenteiliger Effekt erzielt. Dieser Widerspruch unterstreicht die Annahme, dass THS durch das Zurückdrängen eines übergeordneten pathologischen Netzwerks wirkt. Dieses störende Rauschen ist somit nicht mehr in der Lage, die BG und deren Verbindungen zu infiltrieren. Aus diesen Gründen wird der Effekt von THS nicht mehr nur in der Stimulation eines Punktes, sondern in einer Austarierung eines aus dem Ruder gelaufenen Netzwerks gesehen (Kupsch et al. 2006; Ostrem et al. 2011). Zentrale Bedeutung hat dabei die Beta-Oszillation. Sie wird nicht nur im STN gemessen, sondern konnte ebenfalls einem weit über die Grenzen des BG verteilten Netzwerk zugeschrieben werden und ist kausal mit dem Parkinsonsyndrom verwoben (Litvak et al. 2011). Da Beta-Aktivität ohne Zeitverzögerung gemessen wird, lässt sie sich nicht in Konnektivität übersetzen. Jedoch existieren indirekte Hinweise, dass beide Modelle die gleiche Pathologie beschreiben. Das Maximum an Betaoszillation wird am dorsolateralen Anteil des STN gemessen, ebenfalls ein Wirkort effektiver THS. Weiter unterhalten die Beta-Oszillationen, ähnlich zur R-map, strukturelle Konnektivität zu präfrontalen Regionen. Dabei weisen die signalstärksten subthalamischen Betaoszillationen starke Konnektivität zu motorischen und prämotorischen Arealen auf (Accolla et al. 2016). Eine hochfrequente Stimulation von 130 Hz interferiert mit diesem Biomarker, dessen Abnahme wiederum mit der Symptomreduktion korreliert. Diese Reduktion der Oszillation war zuvor nur durch L-Dopa zu erreichen und könnte das Korrelat der AGR-R-map sein (Kühn et al. 2006; Kühn et al. 2009).

Die Konnektivität von Bradykinesie und Rigidität verhielt sich ähnlich prädiktiv zur Hauptanalyse, Tremor dagegen wich von den bisherigen Ergebnissen ab. Dieser Unterschied findet sich auch in den phänotypisch heterogenen Parkinsonentitäten wieder (Marras and Lang 2013). Erkrankte mit überwiegend hypokinetischen Symptomen werden dem akinetisch-rigiden Parkinsonstyp zugeteilt. Dieser Subtyp ist mit einer schlechteren Prognose und einer zügigeren Progression der Erkrankung assoziiert (Louis et al. 1999; Williams-Gray et al. 2007). Im Gegensatz dazu scheint Tremor ein unabhängiges Symptom zu sein, das in geringerem Maße auf Levodopa anspricht und dessen ätiologischer Ursprung stromabwärts der BG vermutet wird.

Der Grad der Beta-Suppression korreliert mit der motorischen Symptomverbesserung, Tremor ausgenommen (Kühn et al. 2006). Tremor-dominant Erkrankte sind in der Regel jünger, haben weniger nichtmotorische Komplikationen, profitieren in geringerem Maße von Levodopa und zeichnen sich durch längere Lebenszeit aus (Lian et al. 2019). Die Unterbrechung pathologischer Oszillationen des dentato-rubro-thalamischen Trakts wird als möglicher Wirkmechanismus dargestellt und gilt als wahrscheinliches anatomisches Korrelat für die Wirkung der Tremorsuppression bei STH-THS (Chen and Chen 2019b). GPI-Stimulation induzierte bei einigen Erkrankten eine deutliche Verschlechterung bradykinetischer Symptome, die bereits in vorausgehenden Studien beobachtet wurde. Hierbei scheint eine postero-laterale Elektrodenlokalisierung und eine parieto-okzipitale Konnektivität in besonderem Maße zur Verschlechterung beizutragen. Da entsprechende Patienten nach Symptomstärke selektiert wurden und die Beobachtung nicht Teil des primären Studienendpunkts darstellt, sind weitere Studien zur Beschreibung nötig.

4.4 Limitationen

Die Kohorten beider Zielorte sind nicht gleich groß. Da GPi-Stimulationen für das IPS in den letzten zwei Jahrzehnten seltener durchgeführt wird und Daten retrospektiv ausgewertet wurden, konnte auf die Teilnehmeranzahl kein aktiver Einfluss genommen werden. Die zugrundeliegende Poweranalyse dieser Arbeit erfolgte auf der Basis der Korrelationskoeffizienten von 0.4, welcher sich in vorangegangenen Publikationen erzielen ließ. Hierunter betrug die statistische Trennschärfe 70%.

Ferner stützen sich alle Konnektivitätsanalysen auf Rekonstruktionen bildgebender Verfahren. Das fMRT stellt zeitlich korrelierende Voxel in einen ungerichteten Zusammenhang und ist zum einen ungeeignet, um einen Verlauf von Punkt A nach Punkt B zu detektieren. Der Informationsfluss des Gehirns wird allerdings durch elektrische Signale übertragen, die entlang von Axonen sehr wohl directional verlaufen. Zusätzlich wird jeder Voxel des Gehirns in funktionelle Korrelation oder Antikorrelation gestellt. Schwach korrelierende Areale konnten durch eine Maske gefiltert werden, kausalfrei korrelierende Voxel lassen sich hier jedoch nicht herausrechnen.

Ungeachtet der Übereinstimmung führen die R-maps der STN- und GPi-Kohorten auch Inkongruenzen. Während STN-Konnektivität zum paracentralen Lobulus mit einer Symptomverschlechterung einhergeht, korrelieren GPi-Stimulationen dort positiv. Weiter führen der inferiore Temporallappen und mediale Anteil des Frontallappens unterschiedlich gerichtete Konnektivität zwischen den beiden Kohorten.

Das verwendete Konnektom wurde aus 1000 Personen zusammengesetzt und bietet eine hohe Auflösung und einen guten statistischen Bevölkerungsquerschnitt. Die Teilnehmenden besitzen aufgrund ihrer Erkrankung aber wahrscheinlich von der Norm abweichenden Hirnstrukturen. Die Einführung personalisierter Konnektome ist aufgrund langer MRT-Dauer und schlechter Reproduzierbarkeit noch nicht praktikabel. Allerdings existieren bereits Konnektome, die Krankheitspezifisch erstellt wurden und somit für Parkinsonanalysen präferiert werden sollten (Horn, Neumann, et al. 2017). Aussagen über klinische Auswirkungen durch die THS scheinen sich jedoch nicht signifikant zwischen der Verwendung von normativen vs. Patienten-spezifischen Konnektomen zu unterscheiden (Wang et al. 2020).

Letzten Endes variieren die Datensätze der Bildgebungen, die in unterschiedlichen Zentren und mit unterschiedlichen Auflösungen erstellt worden sind. Um diese Fehler so gering wie möglich zu halten, wurden die Daten während der in Lead-DBS durchlaufenden Schritte manuell kontrolliert.

4.5 Implikationen für zukünftige Neuromodulation

4.5.1 Netzwerkorientierte Stimulation

Krankheitsmodelle neuronalen Netzwerken zuzuordnen ist nicht neu (Eric and Blaine 1998; Al-Fatly et al. 2019; Li et al. 2020; Horn and Fox 2020). Die Vorstellung einzelner losgelöster Zielorte hat sich seit den 90er Jahren einem Paradigmenwechsel hin zu netzwerkorientierten Stimulationen unterzogen. Auch in anderen neuropsychiatrischen Erkrankungen wie beispielsweise der Zwangsstörung wurden mehrere THS-Ziele zu einem gemeinsamen Trakt vereint (Li et al. 2020). Die Ergebnisse dieser Studie könnten zur besseren Charakterisierung der zu modulierenden Netzwerke beim IPS beitragen. Es ist zudem bereits bekannt, dass Krankheiten des neurologischen und psychiatrischen Formenkreises an mehreren Orten sowohl invasiv als auch nicht-invasiv moduliert werden können (Fox et al. 2014).

Die symptom-spezifischen R-maps unterstreichen, dass THS nicht nur Parkinson-spezifisch, sondern ebenfalls symptom-spezifisch zu stimulieren sein könnte. Dieser Theorie sind Akram et al. bereits 2017 in STN-THS nachgegangen. Patient*innen, deren THS strukturell gute Anbindung an die SMA haben, erleben eine größere Symptomreduktion der Bradykinese. Wirkt die THS hauptsächlich auf Weiterleitungen zu M1, wird Tremor besser unterdrückt, ähnlich einer Stimulation im VIM (Al-Fatly et al. 2019). Der Präfrontale Kortex scheint am besten auf Rigidität anzusprechen. Auch die hier dargestellten Ergebnisse aus der Subanalyse, in welcher die Symptome einzeln ausgewertet wurden, können als Hinweise darauf gedeutet werden, dass Tremor eine Sonderrolle einnehmen könnte. Bei der vorliegenden Kohortengröße und darunter wenigen Tremor-dominanten Patient*innen konnte jedoch keine eindeutige Aussage bezüglich eines möglichen gesonderten Tremor-Netzwerkes gemacht werden.

Der klinische Nutzen von dargestellter symptombezogener Konnektivität, ist eine symptombezogene THS. Patient*innen mit tremordominantem IPS werden teilweise anders therapiert als akinetische Patient*innen. Auch können sich multiple THS-Ziele ergänzen. Bei nicht suffizient therapierbaren Dyskinesien nach STN-THS ist es möglich, durch eine zweite THS im GPi ergänzende Effekte zu erzielen (Sriram et al. 2014). Falls Patient*innen sowohl einen starken Tremor wie auch schwere Akinese beklagen, könnten ebenfalls STN und VIM moduliert werden (Coenen et al. 2020).

Eine weiteres relevantes und aktuelles Themengebiet stellt die *Closed Loop Stimulation* dar. Bis auf manuelle Änderung der Stimulationsparameter werden THS-Systeme zur

chronischen, gleichförmigen Stimulation angewendet. Die kortikale Aktivität indessen, die pathologischen Netzwerke einbezogen, fluktuieren ebenso wie die ON- und OFF-Phasen der Erkrankten. In einer *Closed Loop Stimulation* adaptieren sich Stimulationseinstellungen an die Aktivität der kortikalen Netzwerke. So könnten Elektroden im Schlaf gedrosselt werden oder während einer Busfahrt aktiver in das Parkinsonnetzwerk eingreifen. Je nachdem welches Symptom momentan führt, könnten durch mehrere Kontakte ebenfalls auch eine adäquat lokalisierte Antwort auf Stimulationsebene gegeben werden. Eine Voraussetzung dafür ist ein zuverlässiger Biomarker, der den momentanen Stimulationsbedarf registriert. Aktuell sind Betafrequenzen die praktikabelste Variante, wenngleich nicht alle Symptome durch Sie fassbar sind. Die Definition von symptom-spezifischen Parkinsonnetzwerken könnte zur bedarfsgerechten Therapie der *Closed Loop Stimulation* beitragen.

4.5.2 Eine Brücke zu nichtinvasiver Neuromodulation

Neuromodulation kann unterschiedlich invasiv bis nicht-invasiv durchgeführt werden. Destruktiv und irreversibel sind läsionsbasierte Verfahren wie der *focused ultrasound*, in denen lokales Hirngewebe als pathologisch definiert und unwiderruflich zerstört wird. THS nimmt als potenziell reversible, aber invasive Methode eine Zwitterrolle in der Therapieleiter ein. Im Kontrast dazu vereint die Transkranielle Magnetstimulation (TMS) Vorteile eines konservativen Verfahrens wie auch der Reversibilität. TMS übt durch eine elektromagnetische Spule ein elektronisches Feld auf das unter der Kalotte liegende Hirngewebe aus (Dayan et al. 2013). Schnelle Fluktuationen dieses Magnetfeldes lösen Aktionspotentiale aus, nach wiederholter Anwendung hat TMS auch auf die Plastizität des Kortex Einfluss. Nieder- oder hochfrequente TMS vermindert - beziehungsweise verstärkt - die neurogene Erregbarkeit. Die neuromodulatorischen Effekte sind verglichen mit der THS breitflächiger, aber schwächer. Vor allem aufgrund eines geringen Nebenwirkungsprofils steht diese Neuromodulationsmethode für verschiedene Indikationen auf dem Prüfstand. 2008 wurde TMS für die Therapie schwerer Depression, 2018 für Zwangsstörungen von der FDA zugelassen. Laufende Studien evaluieren den klinischen Benefit für den Einsatz beim IPS. Durch repetitive TMS (rTMS) über M1 ließ sich ein durchschnittlich 3.8 Punkte großer Effekt gemessen anhand der UPDRS III feststellen, wenn auch nur für kurze Dauer (Zanjani et al. 2015). Auch die SMA, der DLPFC und weitere mit Parkinson assoziierten Areale verzeichneten im Ansatz potenzielle Erfolge für rTMS (Hamada, Ugawa, and Tsuji 2008; Shirota et al. 2013; Kim, Paeng, and Kang 2018). Insbesondere

die gleichzeitige Stimulation von mehreren Kortexarealen, beispielsweise die hochfrequente Aktivierung der SMA bei gleichzeitiger Hemmung von M1 werden als mögliche Verfahren besprochen (Chen and Chen 2019b). Ebenfalls nicht invasiv und reversibel ist die transkranielle Gleichstrom-Stimulation (tDCS). Hier wird analog zur Elektrokrampftherapie Strom direkt appliziert, allerdings in deutlich geringerem Maße. Gleichstrom fließt transkraniell über Anode und Kathode durch das Gewebe als Ionengradient. Gezielte Stromreize modulieren sogar in tieferen Hirnstrukturen die Erregbarkeit ausgewählter Kortexareale. Aus diesem Grund wird teilweise von nicht-invasiver tiefer Hirnmodulation gesprochen. tDCS wurde bisher nicht von der FDA zugelassen. Anodale tDCS setzt die Erregbarkeit der Kortexareale herauf und wird erfolgreich in Tierstudien durchgeführt (Grossman et al. 2017). Anodale Stimulation von M1 wies in ersten Studien auf einen möglichen Therapieeffekt im IPS-Erkrankten hin (Fregni et al. 2006). Auch tDCS über der SMA kombiniert mit Rehabilitationsmaßnahmen wirkte sich positiv auf die Motorfunktion aus (Costa-Ribeiro et al. 2016; Costa-Ribeiro et al. 2017). Nach gelungenen ersten Schritten sind hier weitere Untersuchungen erforderlich. Dennoch zeigen auch kortikale Stimulationen einen Effekt auf die Symptomatik beim IPS. Da die zu stimulierenden Areale weder invasiv noch irreversibel angesteuert werden, erlauben sie weitaus mehr Freiheitsgrade in der Therapieumstellung. Grundvoraussetzung sind in all diesen Szenarien gut definierte Zielstrukturen. Dies unterstreicht die Wichtigkeit funktioneller Netzwerkanalysen. Erkenntnisse über ein Netzwerk, welches durch Modulation an mehreren Orten zu einer Symptomverbesserung führt, kann zu der Planung einer zielgerichteten nicht-invasiven Neuromodulation beisteuern.

5. Schlussfolgerungen

Vorliegende Arbeit identifiziert ein funktionelles Netzwerk, dass zielortunabhängig mit bestmöglichem THS-Erfolg bei IPS assoziiert ist. Sollten dargestellte Strukturen kausal mit Symptomverbesserung zusammenhängen, könnten sie als Ansatzpunkt für weitere Neuromodulationsverfahren dienen und somit zum Verständnis der Pathologie beim IPS beitragen.

Literaturverzeichnis

- Abel, Taylor J., Timothy Walch, and Matthew A. Howard. 2016. 'Russell Meyers (1905–1999): pioneer of functional and ultrasonic neurosurgery', *Journal of neurosurgery*, 125: 1589-95.
- Accolla, E. A., M. Herrojo Ruiz, A. Horn, G. H. Schneider, T. Schmitz-Hübsch, B. Draganski, and A. A. Kühn. 2016. 'Brain networks modulated by subthalamic nucleus deep brain stimulation', *Brain*, 139: 2503-15.
- Al-Fatly, B., S. Ewert, D. Kübler, D. Kroneberg, A. Horn, and A. A. Kühn. 2019. 'Connectivity profile of thalamic deep brain stimulation to effectively treat essential tremor', *Brain*, 142: 3086-98.
- Anderson, V. C., K. J. Burchiel, P. Hogarth, J. Favre, and J. P. Hammerstad. 2005. 'Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease', *Arch Neurol*, 62: 554-60.
- Avants, B. B., C. L. Epstein, M. Grossman, and J. C. Gee. 2008. 'Symmetric diffeomorphic image registration with cross-correlation: evaluating automated labeling of elderly and neurodegenerative brain', *Med Image Anal*, 12: 26-41.
- Ballard, P. A., J. W. Tetrad, and J. W. Langston. 1985. 'Permanent human parkinsonism due to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP): seven cases', *Neurology*, 35: 949-56.
- Belliveau, J. W., K. K. Kwong, D. N. Kennedy, J. R. Baker, C. E. Stern, R. Benson, D. A. Chesler, R. M. Weisskoff, M. S. Cohen, R. B. Tootell, M. D. Fox, T. Brady, and B. R. Rosen. 1992. 'Magnetic resonance imaging mapping of brain function. Human visual cortex', *Investigative radiology*, 27 Suppl 2: S59-S65.
- Benabid, A. L., P. Pollak, D. Hoffmann, C. Gervason, M. Hommel, J. E. Perret, J. de Rougemont, and D. M. Gao. 1991. 'Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus', *The Lancet*, 337: 403-06.
- Bergman, H., T. Wichmann, B. Karmon, and M. R. DeLong. 1994. 'The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism', *J Neurophysiol*, 72: 507-20.
- Birkmayer, W., and O. Hornykiewicz. 1962. 'Der L-Dioxyphenylalanin (=L-DOPA)-Effekt beim Parkinson-Syndrom des Menschen: Zur Pathogenese und Behandlung der Parkinson-Akinese', *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 203: 560-74.
- Biswal, B. B., J. Van Kylen, and J. S. Hyde. 1997. 'Simultaneous assessment of flow and BOLD signals in resting-state functional connectivity maps', *NMR Biomed*, 10: 165-70.
- Blond, S., and J. Siegfried. 1991. 'Thalamic stimulation for the treatment of tremor and other movement disorders', *Acta Neurochir Suppl (Wien)*, 52: 109-11.
- Botvinick, Matthew M. 2007. 'Conflict monitoring and decision making: Reconciling two perspectives on anterior cingulate function', *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 7: 356-66.
- Brown, P., and A. Eusebio. 2008. 'Paradoxes of functional neurosurgery: clues from basal ganglia recordings', *Mov Disord*, 23: 12-20; quiz 158.
- Carlsson, A. 2002. 'Treatment of Parkinson's with L-DOPA. The early discovery phase, and a comment on current problems', *J Neural Transm (Vienna)*, 109: 777-87.
- Chen, K. S., and R. Chen. 2019a. 'Invasive and Noninvasive Brain Stimulation in Parkinson's Disease: Clinical Effects and Future Perspectives', *Clin Pharmacol Ther*, 106: 763-75.

- Chen, Kai-Hsiang Stanley, and Robert Chen. 2019b. 'Invasive and Noninvasive Brain Stimulation in Parkinson's Disease: Clinical Effects and Future Perspectives', *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 106: 763-75.
- Coenen, V. A., B. Sajonz, T. Prokop, M. Reisert, T. Piroth, H. Urbach, C. Jenkner, and P. C. Reinacher. 2020. 'The dentato-rubro-thalamic tract as the potential common deep brain stimulation target for tremor of various origin: an observational case series', *Acta Neurochir (Wien)*, 162: 1053-66.
- Cooper, I. S. 1954. 'Surgical occlusion of the anterior choroidal artery in parkinsonism', *Surg Gynecol Obstet*, 99: 207-19.
- Costa-Ribeiro, A., A. Maux, T. Bosford, Y. Aoki, R. Castro, A. Baltar, L. Shirahige, A. Moura Filho, M. A. Nitsche, and K. Monte-Silva. 2017. 'Transcranial direct current stimulation associated with gait training in Parkinson's disease: A pilot randomized clinical trial', *Dev Neurorehabil*, 20: 121-28.
- Costa-Ribeiro, A., A. Maux, T. Bosford, Y. Tenório, D. Marques, M. Carneiro, M. A. Nitsche, A. M. Filho, and K. Monte-Silva. 2016. 'Dopamine-independent effects of combining transcranial direct current stimulation with cued gait training on cortical excitability and functional mobility in Parkinson's disease', *J Rehabil Med*, 48: 819-23.
- Dayan, E., N. Censor, E. R. Buch, M. Sandrini, and L. G. Cohen. 2013. 'Noninvasive brain stimulation: from physiology to network dynamics and back', *Nat Neurosci*, 16: 838-44.
- DeLong, M. R. 1990. 'Primate models of movement disorders of basal ganglia origin', *Trends Neurosci*, 13: 281-5.
- Dorsey, E. Ray, Alexis Elbaz, Emma Nichols, Foad Abd-Allah, Ahmed Abdelalim, Jose C. Adsuar, Mustafa Geleto Ansha, Carol Brayne, Jee-Young J. Choi, Daniel Collado-Mateo, Nabila Dahodwala, Huyen Phuc Do, Dumessa Edessa, Matthias Endres, Seyed-Mohammad Fereshtehnejad, Kyle J. Foreman, Fortune Gbetoho Gankpe, Rahul Gupta, Graeme J. Hankey, Simon I. Hay, Mohamed I. Hegazy, Desalegn T. Hibstu, Amir Kasaeian, Yousef Khader, Ibrahim Khalil, Young-Ho Khang, Yun Jin Kim, Yoshihiro Kokubo, Giancarlo Logroscino, João Massano, Norlinah Mohamed Ibrahim, Mohammed A. Mohammed, Alireza Mohammadi, Maziar Moradi-Lakeh, Mohsen Naghavi, Binh Thanh Nguyen, Yirga Legesse Nirayo, Felix Akpojene Ogbo, Mayowa Ojo Owolabi, David M. Pereira, Maarten J. Postma, Mostafa Qorbani, Muhammad Aziz Rahman, Kedir T. Roba, Hosein Safari, Saeid Safiri, Maheswar Satpathy, Monika Sawhney, Azadeh Shafieesabet, Mekonnen Sisay Shiferaw, Mari Smith, Cassandra E. I. Szoeki, Rafael Tabarés-Seisdedos, Nu Thi Truong, Kingsley Nnanna Ukwaja, Narayanaswamy Venketasubramanian, Santos Villafaina, Kidu gidey weldegwergs, Ronny Westerman, Tissa Wijeratne, Andrea S. Winkler, Bach Tran Xuan, Naohiro Yonemoto, Valery L. Feigin, Theo Vos, and Christopher J. L. Murray. 2018. 'Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016', *The Lancet Neurology*, 17: 939-53.
- Eric, M. Gabriel, and S. Nashold Blaine. 1998. 'Evolution of Neuroablative Surgery for Involuntary Movement Disorders: An Historical Review', *Neurosurgery*, 42: 575-91.
- Evans, Alan C., Andrew L. Janke, D. Louis Collins, and Sylvain Baillet. 2012. 'Brain templates and atlases', *Neuroimage*, 62: 911-22.

- Ewert, Siobhan, Andreas Horn, F. Finkel, Ningfei Li, Andrea Kühn, and T. Herrington. Saturday, October 6, 2018. "Toward optimized nonlinear deformation algorithms for subcortical DBS target regions in MRI." In *Mov Disord*. 2018.
- Ewert, Siobhan, Philip Plettig, Ningfei Li, M. Mallar Chakravarty, D. Louis Collins, Todd M. Herrington, Andrea A. Kühn, and Andreas Horn. 2018. 'Toward defining deep brain stimulation targets in MNI space: A subcortical atlas based on multimodal MRI, histology and structural connectivity', *Neuroimage*, 170: 271-82.
- Fahn, S. 2005. 'Does levodopa slow or hasten the rate of progression of Parkinson's disease?', *J Neurol*, 252 Suppl 4: Iv37-iv42.
- Fenoy, Albert J., and Richard K. Simpson. 2014. 'Risks of common complications in deep brain stimulation surgery: management and avoidance: Clinical article', *Journal of Neurosurgery JNS*, 120: 132-39.
- Follett, K. A., F. M. Weaver, M. Stern, K. Hur, C. L. Harris, P. Luo, W. J. Marks, Jr., J. Rothlind, O. Sagher, C. Moy, R. Pahwa, K. Burchiel, P. Hogarth, E. C. Lai, J. E. Duda, K. Holloway, A. Samii, S. Horn, J. M. Bronstein, G. Stoner, P. A. Starr, R. Simpson, G. Baltuch, A. De Salles, G. D. Huang, D. J. Reda, and C. S. P. Study Group. 2010. 'Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease', *N Engl J Med*, 362: 2077-91.
- Fox, M. D., R. L. Buckner, H. Liu, M. M. Chakravarty, A. M. Lozano, and A. Pascual-Leone. 2014. 'Resting-state networks link invasive and noninvasive brain stimulation across diverse psychiatric and neurological diseases', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 111: E4367-75.
- Fregni, Felipe, Paulo S. Boggio, Marcelo C. Santos, Moises Lima, Adriana L. Vieira, Sergio P. Rigonatti, M. Teresa A. Silva, Egberto R. Barbosa, Michael A. Nitsche, and Alvaro Pascual-Leone. 2006. 'Noninvasive cortical stimulation with transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease', *Movement Disorders*, 21: 1693-702.
- Grossman, N., D. Bono, N. Dedic, S. B. Kodandaramaiah, A. Rudenko, H. J. Suk, A. M. Cassara, E. Neufeld, N. Kuster, L. H. Tsai, A. Pascual-Leone, and E. S. Boyden. 2017. 'Noninvasive Deep Brain Stimulation via Temporally Interfering Electric Fields', *Cell*, 169: 1029-41.e16.
- Hamada, M., Y. Ugawa, and S. Tsuji. 2008. 'High-frequency rTMS over the supplementary motor area for treatment of Parkinson's disease', *Mov Disord*, 23: 1524-31.
- Hassler, R., T. Riechert, F. Mundinger, W. Umbach, and J. A. Ganglberger. 1960. 'Physiological Observations In Stereotaxic Operations In Extrapyrmidal Motor Disturbances', *Brain*, 83: 337-50.
- Hillen, M. E., and J. I. Sage. 1996. 'Nonmotor fluctuations in patients with Parkinson's disease', *Neurology*, 47: 1180-3.
- Hommel, B.; Nattkemper, D. 2011. *Handlungspsychologie. Planung und Kontrolle intentionalen Handelns* (Springer Berlin, Heidelberg).
- Horn, A., and M. D. Fox. 2020. 'Opportunities of connectomic neuromodulation', *Neuroimage*, 221: 117180.
- Horn, A., N. Li, T. A. Dembek, A. Kappel, C. Boulay, S. Ewert, A. Tietze, A. Husch, T. Perera, W. J. Neumann, M. Reisert, H. Si, R. Oostenveld, C. Rorden, F. C. Yeh, Q. Fang, T. M. Herrington, J. Vorwerk, and A. A. Kuhn. 2019. 'Lead-DBS v2: Towards a comprehensive pipeline for deep brain stimulation imaging', *Neuroimage*, 184: 293-316.

- Horn, A., W. J. Neumann, K. Degen, G. H. Schneider, and A. A. Kühn. 2017. 'Toward an electrophysiological "sweet spot" for deep brain stimulation in the subthalamic nucleus', *Hum Brain Mapp*, 38: 3377-90.
- Horn, A., M. Reich, J. Vorwerk, N. Li, G. Wenzel, Q. Fang, T. Schmitz-Hübsch, R. Nickl, A. Kupsch, J. Volkmann, A. A. Kühn, and M. D. Fox. 2017. 'Connectivity Predicts deep brain stimulation outcome in Parkinson disease', *Annals of neurology*, 82: 67-78.
- Husch, A., V. Petersen M, P. Gemmar, J. Goncalves, and F. Hertel. 2018. 'PaCER - A fully automated method for electrode trajectory and contact reconstruction in deep brain stimulation', *Neuroimage Clin*, 17: 80-89.
- Jahanshahi, M., I. H. Jenkins, R. G. Brown, C. D. Marsden, R. E. Passingham, and D. J. Brooks. 1995. 'Self-initiated versus externally triggered movements. I. An investigation using measurement of regional cerebral blood flow with PET and movement-related potentials in normal and Parkinson's disease subjects', *Brain*, 118 (Pt 4): 913-33.
- Jankovic, J. 2002. 'Levodopa strengths and weaknesses', *Neurology*, 58: S19-32.
- Jiang, Tianzi, Yong He, Yufeng Zang, and Xuchu Weng. 2004. 'Modulation of functional connectivity during the resting state and the motor task', *Human Brain Mapping*, 22: 63-71.
- Kalia, Lorraine V., and Anthony E. Lang. 2015. 'Parkinson's disease', *The Lancet*, 386: 896-912.
- Kim, Sang Jin, Sung Hwa Paeng, and Suk Yun Kang. 2018. 'Stimulation in Supplementary Motor Area Versus Motor Cortex for Freezing of Gait in Parkinson's Disease', *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)*, 14: 320-26.
- Kühn, A. A., A. Kupsch, G. H. Schneider, and P. Brown. 2006. 'Reduction in subthalamic 8-35 Hz oscillatory activity correlates with clinical improvement in Parkinson's disease', *Eur J Neurosci*, 23: 1956-60.
- Kühn, A. A., A. Tsui, T. Aziz, N. Ray, C. Brücke, A. Kupsch, G. H. Schneider, and P. Brown. 2009. 'Pathological synchronisation in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease relates to both bradykinesia and rigidity', *Exp Neurol*, 215: 380-7.
- Kupsch, A., R. Benecke, J. Müller, T. Trottenberg, G. H. Schneider, W. Poewe, W. Eisner, A. Wolters, J. U. Müller, G. Deuschl, M. O. Pinsker, I. M. Skogseid, G. K. Roeste, J. Vollmer-Haase, A. Brentrup, M. Krause, V. Tronnier, A. Schnitzler, J. Voges, G. Nikkhah, J. Vesper, M. Naumann, and J. Volkmann. 2006. 'Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia', *N Engl J Med*, 355: 1978-90.
- Levy, R., P. Ashby, W. D. Hutchison, A. E. Lang, A. M. Lozano, and J. O. Dostrovsky. 2002. 'Dependence of subthalamic nucleus oscillations on movement and dopamine in Parkinson's disease', *Brain*, 125: 1196-209.
- LeWitt, P. A., and S. Fahn. 2016. 'Levodopa therapy for Parkinson disease: A look backward and forward', *Neurology*, 86: S3-12.
- Li, N., J. C. Baldermann, A. Kibleur, S. Treu, H. Akram, G. J. B. Elias, A. Boutet, A. M. Lozano, B. Al-Fatly, B. Strange, J. A. Barcia, L. Zrinzo, E. Joyce, S. Chabardes, V. Visser-Vandewalle, M. Polosan, J. Kuhn, A. A. Kuhn, and A. Horn. 2020. 'A unified connectomic target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive disorder', *Nat Commun*, 11: 3364.
- Lian, Teng-Hong, Peng Guo, Li-Jun Zuo, Yang Hu, Shu-Yang Yu, Qiu-Jin Yu, Zhao Jin, Rui-Dan Wang, Li-Xia Li, and Wei Zhang. 2019. 'Tremor-Dominant in Parkinson

- Disease: The Relevance to Iron Metabolism and Inflammation', *Frontiers in neuroscience*, 13.
- Litvak, V., A. Jha, A. Eusebio, R. Oostenveld, T. Foltynie, P. Limousin, L. Zrinzo, M. I. Hariz, K. Friston, and P. Brown. 2011. 'Resting oscillatory cortico-subthalamic connectivity in patients with Parkinson's disease', *Brain*, 134: 359-74.
- Louis, E. D., M. X. Tang, L. Cote, B. Alfaro, H. Mejia, and K. Marder. 1999. 'Progression of parkinsonian signs in Parkinson disease', *Arch Neurol*, 56: 334-7.
- Machado, A., A. R. Rezai, B. H. Kopell, R. E. Gross, A. D. Sharan, and A. L. Benabid. 2006. 'Deep brain stimulation for Parkinson's disease: surgical technique and perioperative management', *Mov Disord*, 21 Suppl 14: S247-58.
- Marras, C., and A. Lang. 2013. 'Parkinson's disease subtypes: lost in translation?', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 84: 409-15.
- Moro, E., A. M. Lozano, P. Pollak, Y. Agid, S. Rehncrona, J. Volkmann, J. Kulisevsky, J. A. Obeso, A. Albanese, M. I. Hariz, N. P. Quinn, J. D. Speelman, A. L. Benabid, V. Fraix, A. Mendes, M. L. Welter, J. L. Houeto, P. Cornu, D. Dormont, A. L. Tornqvist, R. Ekberg, A. Schnitzler, L. Timmermann, L. Wojtecki, A. Gironell, M. C. Rodriguez-Oroz, J. Guridi, A. R. Bentivoglio, M. F. Contarino, L. Romito, M. Scerrati, M. Janssens, and A. E. Lang. 2010. 'Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease', *Mov Disord*, 25: 578-86.
- Nambu, A., H. Tokuno, and M. Takada. 2002. 'Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway', *Neurosci Res*, 43: 111-7.
- Nikolov, P., S. J. Groiss, and A. Schnitzler. 2021. '[Deep brain stimulation for Parkinson's disease]', *Fortschr Neurol Psychiatr*, 89: 56-65.
- O'Sullivan, S. S., A. H. Evans, and A. J. Lees. 2009. 'Dopamine dysregulation syndrome: an overview of its epidemiology, mechanisms and management', *CNS Drugs*, 23: 157-70.
- Obeso, J. A., M. C. Rodríguez-Oroz, B. Benitez-Temino, F. J. Blesa, J. Guridi, C. Marin, and M. Rodriguez. 2008. 'Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease', *Mov Disord*, 23 Suppl 3: S548-59.
- Odekerken, V. J., T. van Laar, M. J. Staal, A. Mosch, C. F. Hoffmann, P. C. Nijssen, G. N. Beute, J. P. van Vugt, M. W. Lenders, M. F. Contarino, M. S. Mink, L. J. Bour, P. van den Munckhof, B. A. Schmand, R. J. de Haan, P. R. Schuurman, and R. M. de Bie. 2013. 'Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial', *Lancet Neurol*, 12: 37-44.
- Okun, Michael S., Hubert H. Fernandez, Samuel S. Wu, Lindsey Kirsch-Darrow, Dawn Bowers, Frank Bova, Michele Suelter, Charles E. th Jacobson, Xiping Wang, Clifford W. Gordon, Jr., Pam Zeilman, Janet Romrell, Pam Martin, Herbert Ward, Ramon L. Rodriguez, and Kelly D. Foote. 2009. 'Cognition and mood in Parkinson's disease in subthalamic nucleus versus globus pallidus interna deep brain stimulation: the COMPARE trial', *Annals of neurology*, 65: 586-95.
- Ostrem, J. L., C. A. Racine, G. A. Glass, J. K. Grace, M. M. Volz, S. L. Heath, and P. A. Starr. 2011. 'Subthalamic nucleus deep brain stimulation in primary cervical dystonia', *Neurology*, 76: 870-8.
- Pakkenberg, B., D. Pelvig, L. Marner, M. J. Bundgaard, H. J. Gundersen, J. R. Nyengaard, and L. Regeur. 2003. 'Aging and the human neocortex', *Exp Gerontol*, 38: 95-9.
- Parkinson, J. 1817. 'An essay on the shaking palsy. 1817', *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 14: 223-36; discussion 22.

- Pollak, P., A. L. Benabid, C. Gross, D. M. Gao, A. Laurent, A. Benazzouz, D. Hoffmann, M. Gentil, and J. Perret. 1993. '[Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease]', *Rev Neurol (Paris)*, 149: 175-6.
- Schapira, Anthony H. V., K. Ray Chaudhuri, and Peter Jenner. 2017. 'Non-motor features of Parkinson disease', *Nature Reviews Neuroscience*, 18: 435-50.
- Schönecker, Thomas, Andreas Kupsch, Andrea Kühn, Gerd-Helge Schneider, and K. T. Hoffmann. 2009. 'Automated Optimization of Subcortical Cerebral MR Imaging-Atlas Coregistration for Improved Postoperative Electrode Localization in Deep Brain Stimulation', *AJNR. American journal of neuroradiology*, 30: 1914-21.
- Sethi, K. D. 2010. 'The impact of levodopa on quality of life in patients with Parkinson disease', *Neurologist*, 16: 76-83.
- Shirota, Y., H. Ohtsu, M. Hamada, H. Enomoto, and Y. Ugawa. 2013. 'Supplementary motor area stimulation for Parkinson disease: a randomized controlled study', *Neurology*, 80: 1400-5.
- Siegfried, J., and B. Lippitz. 1994. 'Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: a new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms', *Neurosurgery*, 35: 1126-9; discussion 29-30.
- Sobesky, L., L. Goede, V. J. J. Odekerken, Q. Wang, N. Li, C. Neudorfer, N. Rajamani, B. Al-Fatly, M. Reich, J. Volkmann, R. M. A. de Bie, A. A. Kühn, and A. Horn. 2022. 'Subthalamic and pallidal deep brain stimulation: are we modulating the same network?', *Brain*.
- Spiegel, E. A., H. T. Wycis, M. Marks, and A. J. Lee. 1947. 'Stereotaxic Apparatus for Operations on the Human Brain', *Science*, 106: 349-50.
- Sriram, Ashok, Kelly D. Foote, Genko Oyama, Joshua Kwak, Pam R. Zeilman, and Michael S. Okun. 2014. 'Brittle Dyskinesia Following STN but not GPi Deep Brain Stimulation', *Tremor and other hyperkinetic movements (New York, N.Y.)*, 4: 242-42.
- Tallon-Baudry, Catherine, Olivier Bertrand, Claude Delpuech, and Jacques Pernier. 1996. 'Stimulus Specificity of Phase-Locked and Non-Phase-Locked 40 Hz Visual Responses in Human', *The Journal of Neuroscience*, 16: 4240-49.
- Treu, Svenja, Bryan Strange, Simon Oxenford, Wolf-Julian Neumann, Andrea Kühn, Ningfei Li, and Andreas Horn. 2020. 'Deep brain stimulation: Imaging on a group level', *Neuroimage*, 219: 117018.
- 'The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations'. 2003. *Mov Disord*, 18: 738-50.
- Vincent, J. L., I. Kahn, A. Z. Snyder, M. E. Raichle, and R. L. Buckner. 2008. 'Evidence for a frontoparietal control system revealed by intrinsic functional connectivity', *J Neurophysiol*, 100: 3328-42.
- Wang, Q., H. Akram, M. Muthuraman, G. Gonzalez-Escamilla, S. A. Sheth, S. Oxenford, F. C. Yeh, S. Groppa, N. Vanegas-Arroyave, L. Zrinzo, N. Li, A. Kühn, and A. Horn. 2020. 'Normative vs. patient-specific brain connectivity in Deep Brain Stimulation', *Neuroimage*: 117307.
- Weaver, F. M., K. A. Follett, M. Stern, P. Luo, C. L. Harris, K. Hur, W. J. Marks, Jr., J. Rothlind, O. Sagher, C. Moy, R. Pahwa, K. Burchiel, P. Hogarth, E. C. Lai, J. E. Duda, K. Holloway, A. Samii, S. Horn, J. M. Bronstein, G. Stoner, P. A. Starr, R. Simpson, G. Baltuch, A. De Salles, G. D. Huang, and D. J. Reda. 2012. 'Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes', *Neurology*, 79: 55-65.
- Wichmann, T., H. Bergman, and M. R. DeLong. 1994. 'The primate subthalamic nucleus. III. Changes in motor behavior and neuronal activity in the internal pallidum

- induced by subthalamic inactivation in the MPTP model of parkinsonism', *J Neurophysiol*, 72: 521-30.
- Williams-Gray, C. H., T. Foltynie, C. E. Brayne, T. W. Robbins, and R. A. Barker. 2007. 'Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort', *Brain*, 130: 1787-98.
- Wong, J. K., J. H. Cauraugh, K. W. D. Ho, M. Broderick, A. Ramirez-Zamora, L. Almeida, A. Wagle Shukla, C. A. Wilson, R. M. de Bie, F. M. Weaver, N. Kang, and M. S. Okun. 2019. 'STN vs. GPi deep brain stimulation for tremor suppression in Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis', *Parkinsonism Relat Disord*, 58: 56-62.
- Wu, Tao, Xiangyu Long, Liang Wang, Mark Hallett, Yufeng Zang, Kuncheng Li, and Piu Chan. 2011. 'Functional connectivity of cortical motor areas in the resting state in Parkinson's disease', *Human Brain Mapping*, 32: 1443-57.
- Yeo, B. T., F. M. Krienen, J. Sepulcre, M. R. Sabuncu, D. Lashkari, M. Hollinshead, J. L. Roffman, J. W. Smoller, L. Zöllei, J. R. Polimeni, B. Fischl, H. Liu, and R. L. Buckner. 2011. 'The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity', *J Neurophysiol*, 106: 1125-65.
- Zanjani, A., K. K. Zakzanis, Z. J. Daskalakis, and R. Chen. 2015. 'Repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex in the treatment of motor signs in Parkinson's disease: A quantitative review of the literature', *Mov Disord*, 30: 750-8.
- Zapparoli, Laura, Silvia Seghezzi, Paola Scifo, Alberto Zerbi, Giuseppe Banfi, Marco Tettamanti, and Eraldo Paulesu. 2018. 'Dissecting the neurofunctional bases of intentional action', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115: 7440-45.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Leon Sobesky, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Connectivity analysis of subthalamic and pallidal Deep Brain Stimulation in Parkinson’s Disease“ / „Konnektivitätsanalyse zur Tiefen Hirnstimulation im Nucleus subthalamicus und Globus pallidus internus beim idiopathischen Parkinson-Syndrom“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer

unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Leon Sobesky hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

„Subthalamic and pallidal deep brain stimulation: are we modulating the same network?“, Leon Sobesky, Lukas Goede, Vincent J J Odekerken, Qiang Wang, Ningfei Li, Clemens Neudorfer, Nanditha Rajamani, Bassam Al-Fatly, Martin Reich, Jens Volkmann, Rob M A de Bie, Andrea A Kühn, Andreas Horn, Brain, 2022

Als Mitglied der Arbeitsgruppe Netzwerkstimulation unter Leitung von Dr. Andreas Horn sind folgende Bestandteile auf meine selbstständige Arbeit zurückzuführen:

- Geteilte Erstautorschaft
- Konzeptualisierung der Studie (70%)
- Poweranalyse vor Datenauswertung (100%)
- Datenanalyse (100%:
Elektrodenrekonstruktion, Ko-registration, Normalisierung, Brainshift-Korrektur, UPDRS-Score, Analyseskripte, statistische Auswertung mittels MATLAB)
- Erstellung der Abbildungen zur Publikation (100%)
- Erstverfassung des Manuskripts zur Einreichung der Publikation (100%).

Dr. Lukas Goede hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

- Geteilte Erstautorschaft
- Revision und Umsetzung der Anmerkungen der Reviewer gemeinsam mit weiteren Ko-Autoren
- Zusatzanalysen nach Entscheidung „Major Revision“ durch Fachgutachter der Zeitschrift „Brain“.

Unterschrift, Datum und Stempel Dr. med / PhD Andreas Horn

Unterschrift Dr. Lukas Goede

Unterschrift Leon Sobesky

Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2019** Selected Editions: SCIE, SSCI
 Selected Categories: **"NEUROSCIENCES"** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 271 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	NATURE REVIEWS NEUROSCIENCE	42,809	33.654	0.055400
2	NATURE NEUROSCIENCE	62,933	20.071	0.144390
3	BEHAVIORAL AND BRAIN SCIENCES	9,395	17.333	0.008170
4	TRENDS IN COGNITIVE SCIENCES	27,705	15.218	0.036050
5	JOURNAL OF PINEAL RESEARCH	10,537	14.528	0.009430
6	NEURON	95,056	14.415	0.199640
7	ACTA NEUROPATHOLOGICA	21,908	14.251	0.040740
8	TRENDS IN NEUROSCIENCES	20,011	12.891	0.021220
9	Annual Review of Neuroscience	13,215	12.547	0.012740
10	MOLECULAR PSYCHIATRY	22,227	12.384	0.054730
11	Nature Human Behaviour	2,457	12.282	0.014190
12	BIOLOGICAL PSYCHIATRY	44,016	12.095	0.053910
13	BRAIN	53,282	11.337	0.067050
14	SLEEP MEDICINE REVIEWS	8,077	9.613	0.013000
15	Molecular Neurodegeneration	4,933	9.599	0.011840
16	PROGRESS IN NEUROBIOLOGY	12,791	9.371	0.011250
17	FRONTIERS IN NEUROENDOCRINOLOGY	4,491	9.059	0.007050
18	ANNALS OF NEUROLOGY	37,304	9.037	0.044120
19	NEUROSCIENCE AND BIOBEHAVIORAL REVIEWS	28,873	8.330	0.051900
20	Neurology-Neuroimmunology & Neuroinflammation	2,232	7.724	0.008400
21	NEUROPATHOLOGY AND APPLIED NEUROBIOLOGY	3,992	7.500	0.005960

Publikation

<https://doi.org/10.1093/brain/awab258>

Lebenslauf

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

Komplette Publikationsliste

Leon Sobesky

Originalarbeit

„Subthalamic and pallidal deep brain stimulation: are we modulating the same network?“
Leon Sobesky, Lukas Goede, Vincent J J Odekerken, Qiang Wang, Ningfei Li, Clemens Neudorfer, Nanditha Rajamani, Bassam Al-Fatly, Martin Reich, Jens Volkmann, Rob M A de Bie, Andrea A Kühn, Andreas Horn, Brain, 2022,

Impact Factor (2019): 11,337

Danksagung

Zum Gelingen dieser Arbeit möchte ich drei Parteien besonderen Dank aussprechen: Einerseits meinen Eltern und Großeltern, deren Unterstützung mir eine Studienzeit ermöglichte, auf die ich gern zurückblicke. Zweitens danke ich Dir, Anthea. Dein Halt und deine Rückendeckung für das Erreichen meiner Ziele halte ich nicht für eine Selbstverständlichkeit und ich kann mir keine bessere Familie vorstellen. Zuletzt gilt jedoch mein größter Dank meiner Arbeitsgruppe und natürlich Andreas Horn, ohne deren Betreuung ich diese Worte nicht hätte schreiben können.