

**Aus dem Zentrum für Neurochirurgie der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Funktionelle Neurochirurgie und Stereotaxie
Direktorin: Universitätsprofessorin Dr. med. V. Visser-Vandewalle**

**Potenzial und Limitationen der direktionalen
Tiefen Hirnstimulation: Ein Simulationsansatz**

–

**Potentials and Limitations of Directional Deep
Brain Stimulation: A Simulation Approach**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Dr. rer. nat. Johanna Eva Maria Kramme
aus Siegburg

promoviert am 22.06.2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
Druckjahr 2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachterin: Universitätsprofessorin Dr. med. V. Visser-Vandewalle
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. rer. nat. A. Tresch

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.¹

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten: Dr. Veerle Visser-Vandewalle, Dr. Till A. Dembek, Dr. Harald Treuer, Dr. Haidar S. Dafsari, Dr. Michael T. Barbe, Dr. Jochen Wirths

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Erklärung zum eigenen Anteil an der Dissertation:

Die Erstellung des Studienplans der hier berichteten Studie erfolgte in gleichen Teilen durch Dr. Treuer, Dr. Wirths und mich.

Die Simulation der Daten in Lead DBS erfolgte mit Hilfe von Dr. Dembek durch die Bereitstellung von Skripten. Die Simulation der Daten in Python erfolgte durch mich, ebenso die Auswertung der Daten.

Die Interpretation der Ergebnisse und das Erstellen des Manuskriptes "Potentials and Limitations of Directional Deep Brain Stimulation: A Simulation Approach", welches anschließend in der Fachzeitschrift "Stereotactic and Functional Neurosurgery" mit der Auszeichnung Editor's Choice veröffentlicht wurde, erfolgte in enger Zusammenarbeit mit den Co-Autoren.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 01.09.2022

Unterschrift: 

¹Bei kumulativen Promotionen stellt nur die eigenständig verfasste Einleitung und Diskussion die Dissertationsschrift im Sinne der Erklärung gemäß dieser Erklärung dar.

Danksagung

Mein Dank gilt Allen die mich unterstützt haben, nicht nur bei dieser Arbeit, sondern auch während meines zweiten Studiums.

Besonderer Dank gilt:

- Frau Dr. Visser-Vandewalle, dafür das Sie mir die Chance gegeben haben die THS Welt kennen zu lernen. Sie haben mich jederzeit unterstützt und nicht zuletzt die Arbeit betreut. Mir hat die Arbeit in Ihrer Abteilung viel Freude bereitet.
- Jochen Wirths und Harald Treuer, dafür dass ihr mir so viel erklärt habt, Ideen mit mir entwickelt habt und jederzeit hinter mir standet.
- Dem gesamten Team der funktionellen Neurochirurgie, dafür dass ihr mich direkt herzlich aufgenommen habt und für die schöne Zeit mit euch.
- Till Dembek für das viele Erklären, sowie dass ich deine Skripte als Grundlage nutzen konnte.
- Meinen Paper Co-Autoren für die fachliche Unterstützung und die inhaltlichen Diskussionen.
- Meinem Mann Micha dafür, dass du mich immer unterstützt, mich meinen Weg gehen lässt und immer an mich glaubst.

Zufällig naht man sich,
man fühlt, man bleibt,
Und nach und nach wird man verflochten.
(Johann Wolfgang von Goethe)

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
ZUSAMMENFASSUNG	7
1. EINLEITUNG	8
1.1. Die Basalganglien	8
1.2. Tiefe Hirnstimulation	10
1.2.1. Physiologie der Tiefen Hirnstimulation	10
1.2.2. Implantation und Zielpunkte	11
1.2.3. Nebenwirkungen der Tiefen Hirnstimulation	11
1.3. Jaccard Index	12
1.4. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	13
2. PUBLIKATION	15
3. DISKUSSION	26
3.1. Diskussion der Ergebnisse	26
3.2. Diskussion des Studiendesigns	27
3.3. Schlussfolgerung und Ausblick	28
LITERATURVERZEICHNIS	29
4. ANHANG	33
4.1. Abbildungsverzeichnis	33

Abkürzungsverzeichnis

CT	Computertomographie
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GPI	Globus Pallidus internus
JC	Jaccard index
MRT	Magnetresonanztomographie
SNC	Substantia nigra pars compacta
SNr	Substantia nigra pars reticulata
STN	Nucleus subthalamicus
THS	Tiefe Hirnstimulation
VTA	volume of tissue activated

Zusammenfassung

Direktionale Elektroden werden zum Standard bei der Tiefen Hirnstimulation. Sie ermöglichen es, das elektrische Feld nicht nur entlang der Elektrodenachse, sondern ebenfalls axial zur Elektrode zu modulieren. Bei zirkulären Elektroden ist eine Modulation des elektrischen Feldes hingegen nur entlang der Elektrodenachse möglich. Die axiale Modulation reduziert Nebenwirkungen und erweitert das therapeutische Fenster. Die Einstellmöglichkeiten werden als Kehrseite jedoch sehr komplex, sodass computergestützte Verfahren von Nöten sind, um den Mediziner bei der optimalen Einstellung zu unterstützen und für den Patienten das klinisch bestmögliche Ergebnis zu erzielen. Zudem bringt jedes System technische Limitierungen mit sich. Die vorliegende Arbeit simuliert, inwieweit eine Abweichung der Elektrode von der Zielposition durch direktionale Stimulation kompensiert werden kann, um ein definiertes Zielvolumen zu stimulieren. Zielvolumina von aktiviertem Gewebe (volume of tissue activated = VTA) wurden für verschiedene Amplituden (1 mA-5 mA) bei zirkulärer Stimulation erstellt und stellen die Zielwerte dar. Mit einer Finiten-Elemente-Methode wurden VTAs für unterschiedliche prozentuale Amplitudenverteilungen der drei Elektroden eines direktionalen Kontaktes simuliert, für 1-5 mA jeweils über 80 verschiedene Kombinationen. Die VTAs wurden dann von 0 bis 2 mm radial zur Elektrodenachse und mit Verschiebungswinkeln in Schritten von $7,5^\circ$ verschoben und ihre Schnittmenge mit dem Zielvolumen berechnet. Es zeigte sich, dass Fehlplatzierungen bis 1 mm durch direktionale Stimulation weitestgehend kompensiert werden können. Bei größeren Verschiebungen nimmt die Schnittmenge um 10-30 % zu im Vergleich zu zirkulärer Stimulation. Hierbei spielen die Amplitude und der Verschiebungswinkel eine große Rolle, diese bestimmen maßgeblich die prozentuale Verteilung der Amplitude auf die drei Elektrodenkontakte. Um die Vorteile der direktionalen Elektroden voll ausnutzen zu können, ist es daher nötig, den Verschiebungswinkel und die Größe der Abweichung genau zu kennen. Bei Verschiebungen über 1 mm ist die Kompensationsmöglichkeit limitiert, jedoch verringert sich die Menge des stimulierten Gewebes außerhalb des Zielbereiches. Hierdurch werden Nebenwirkungen reduziert, was ein großer Vorteil ist. Datensätze wie in dieser Simulation werden nötig sein, um optimierte Algorithmen für die Elektrodenprogrammierung zu entwickeln.

1. Einleitung

Im Folgenden soll auf den Inhalt der Publikation „Potentials and Limitations of Directional Deep Brain Stimulation: A Simulation Approach“ in Kapitel 2 vorbereitet werden. Bei der Tiefen Hirnstimulation (THS) werden Elektroden implantiert. Mittlerweile werden hierbei überwiegend direktionale Elektroden verwendet. Diese erlauben es das elektrische Feld axial zur Elektrode zu modulieren. Die Arbeit simuliert inwieweit eine Abweichung der Elektrode von der Zielposition bei der Implantation durch direktionale Stimulation kompensiert werden kann, um ein definiertes Zielvolumen zu stimulieren. Die Einleitung soll Grundlagenwissen zur THS sowie mathematische Grundlagen zum Verständnis der Auswertung vermitteln. Abschnitt 1.1 stellt die Basalganglien vor, welche wichtige Zielstrukturen für die THS darstellen. Im Abschnitt THS wird zunächst auf die Physiologie, dann auf den Ablauf der Implantation von Elektroden mit möglichen Zielpunkten und auf die Nebenwirkungen der THS eingegangen. Abschnitt 1.3 stellt den Jaccard Index vor. Er ist eine mathematische Kennzahl für die Ähnlichkeit von Mengen und wird in der Publikation zur Auswertung genutzt. Im letzten Abschnitt 1.4 der Einleitung wird die Fragestellung und das Ziel der Arbeit vorgestellt.

1.1. Die Basalganglien

Der folgende Abschnitt beschreibt Grundlagenwissen zu den Basalganglien, da diese wichtige Zielpunkte für die THS darstellen. Die Kenntnis ihres Zusammenspiels bei der Kontrolle von motorischen Abläufen erleichtert das Verständnis der Physiologie der THS.

Die Basalganglien sind subkortikale Kerne, die mit vielen Funktionen verknüpft sind. Beispielhaft dafür können die Kontrolle der Bewegung sowie funktionelle Aspekte der kognitiven und limbischen Regelung sein.

Zu den Basalganglien gehören das Striatum, bestehend aus Nucleus caudatus und Putamen, sowie der Globus Pallidus mit einem internen (GPI) und einem externen Segment. Zu den erweiterten Basalganglien gehören der Nucleus subthalamicus (STN) und die Substantia nigra.

Der Regelkreis der Basalganglien beinhaltet direkte (exzitatorische) und indirekte (inhibitorische) Elemente. Nur eine feine und exakte Abstimmung erlaubt die Ausführung von gezielten Bewegungsabläufen. Jeder Teil der Basalganglien-Schleife kann, je nachdem ob er aktiviert oder gehemmt wird, die Motorik modulieren.

Die nun folgende Erläuterung zu den einzelnen Basalkernen und ihrer regulatorischen Funktion bei der Motorik orientiert sich an dem Buch von Huppelsberg ¹. Veranschaulicht wird dies zudem in Abbildung 1.

Das Striatum ist das Eingangstor zu den Basalganglien und erhält Informationen vom Kortex. Da es sowohl D1- als auch D2-Rezeptoren enthält, die beide durch den Neurotransmitter

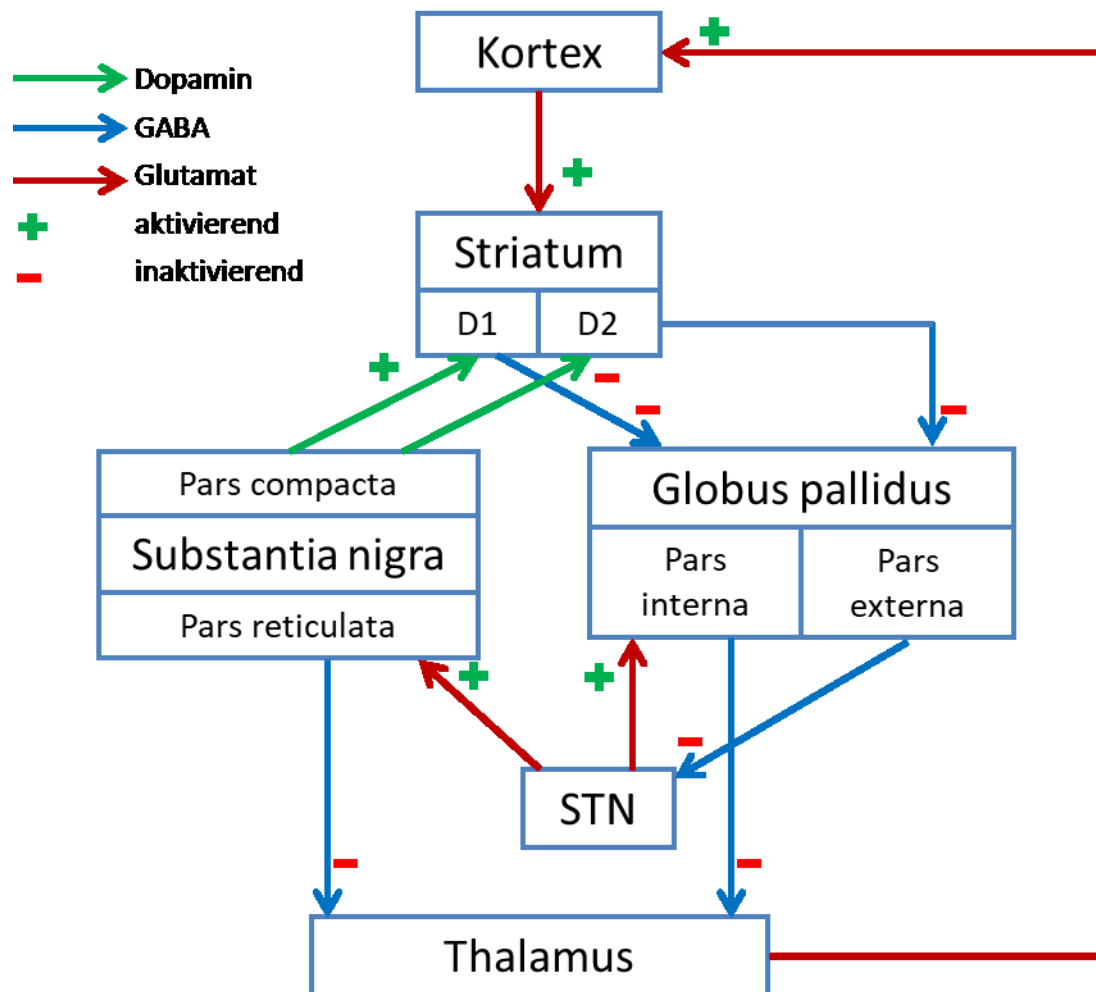


Abbildung 1: Regelkreis der Basalganglien. Veranschaulicht ist die Aktivierung und Hemmung der einzelnen Basalkerne untereinander und auf den Thalamus, sowie ihr Transmitterstoff.

Dopamin aktiviert werden, hat es sowohl stimulierende sowie hemmende Wirkung auf die Motorik.

Der motorikfördernde direkte Weg des Striatum wird über D1-Rezeptoren aktiviert. Er hemmt die pars interna des Globus pallidus. Die Pars interna – Hauptausgang der Basalganglien – hemmt über den Neurotransmitter Gamma-Aminobuttersäure (GABA) den Anteil des Thalamus, der für die Aktivierung des Motorkortexes verantwortlich ist. Daher führt die Hemmung der Pars interna des Globus pallidus letztendlich zu einer Aktivierung der Motorik.

Der motorikhemmende Weg des Striatum hemmt das externe Pallidumsegment durch die Aktivierung von D2-Rezeptoren. Das externe Pallidumsegment ist damit Teil des indirekten Weges der Basalganglien-Schleife. Es hemmt über GABA den STN und führt zu einer Motorikförderung.

Der STN aktiviert über Glutamat das interne Pallidumsegment und die Substantia nigra pars reticulata.

Die Substantia nigra hat zwei Anteile. Die Pars compacta (SNc) und die Pars reticulata (SNr). Die SNc wirkt über Dopamin wieder zurück auf den motorikfördernden und den motorikhemmenden Teil des Striatums. Die SNr ist ebenfalls eine Hauptausgangsstation der

Basalganglien und verhält sich wie das interne Pallidumsegment. Es hemmt mittels GABA den Thalamus und darüber die Aktivierung des Motorkortex.

Die Thalamuskernere erregen unter anderem die motorischen Kortexareale.

1.2. Tiefe Hirnstimulation

Der folgende Abschnitt geht genauer auf die THS ein. Nach einer kurzen Definition werden die physiologischen Erklärungsansätze der THS dargestellt. In Abschnitt 1.2.2 wird der Ablauf der Implantation mit Zielpunkten abhängig vom Krankheitsbild beschrieben. In Abschnitt 1.2.3 wird auf die Nebenwirkungen der THS eingegangen.

Bei der THS werden Elektroden in einem neurochirurgischen Eingriff in bestimmte Hirnareale implantiert, die dort durch den Hirnschrittmacher Strompulse abgeben.

Zur Implantation wird ein extrem präzises Verfahren verwendet, welches *Stereotaxie* genannt wird. Das Ziel ist es, durch die Strompulse Erregungsabläufe im Gehirn so zu verändern, dass Krankheitsbeschwerden reduziert werden können.

Das Verfahren kommt zum Einsatz, wenn konservative Möglichkeiten weitestgehend ausgeschöpft sind.

Am häufigsten wird die Tiefe Hirnstimulation bei Bewegungsstörungen angewendet, wie dem Morbus Parkinson ^{2,3}, essentiellen Tremor ⁴, Dystonie ⁵, sowie seltener bei Tremor bei Multipler Sklerose. Sie findet darüber hinaus Anwendung bei psychiatrischen Erkrankungen ⁶ wie Zwangsstörungen oder dem Tourette-Syndrom ⁷. Im Rahmen von Studien werden Einsatzgebiete wie Suchterkrankungen, schwere Depression oder Demenz erforscht.

1.2.1. Physiologie der Tiefen Hirnstimulation

Die genaue Physiologie der THS ist nicht bekannt. Es gibt verschiedene Erklärungsansätze, die durch Studien gezeigt werden konnten. Diese beinhalten direkte physiologische Effekte und langsame metabolische Effekte. Neuroprotektive Langzeiteffekte wurden bisher nur in Tiermodellen nachgewiesen. Aum et al. ⁸ beschreibt die verschiedenen Hypothesen sehr gut. Die Ergebnisse seiner Arbeit sind im Folgenden zusammengefasst. Weitestgehend einig ist sich die Wissenschaft darüber, dass die Feuerrate der Basalganglien und ihr Regelkreis durch die THS verändert werden. Es wird zwischen direkten (exzitatorischen) Verbindungen und indirekten (inhibitorischen) Verbindungen unterschieden. Die führende Theorie der THS geht davon aus, dass vorwiegend afferente Axone aktiviert werden, welche dann je nach aktiviertem Regelkreis inhibitorisch oder exzitatorisch wirken. Zusätzlich wirkt die THS unterbrechend bzw. entgegenwirkend auf pathologisch oszillierende Feuerraten und verbessert hierdurch die Klinik des Patienten. Es gibt Hinweise, dass durch gleiche Effekte wie bei der Neuromodulation der Feuerrate durch THS eine Veränderung der Genexpression von Rezeptoren und neurotrophischen Faktoren bewirkt wird, welche Neurone vor dem

programmierten Zelltod schützen. Dies muss jedoch noch in post mortem Studien neuropathologisch bewiesen werden.

1.2.2. Implantation und Zielpunkte

Bei der stereotaktischen Operation wird der Schädel des Patienten fest mit einem Rahmen verbunden. Durch den Rahmen ist das Einbringen der Elektroden in exakten Winkeln und Tiefen möglich. Die beste Position der Elektroden wird dabei vorher anhand von Computertomografie- (CT) und Magnetresonanztomographie- (MRT) Bildern über Simulationen ermittelt.

Während der Operation werden meist mehrere parallel verlaufende Elektroden durch ein Bohrloch eingebracht. Diese dienen zur Messung von singulärer Zellaktivität durch die Mikrospitze und lokaler Feldpotentiale durch die Makrospitze, anhand derer sich die optimale Positionierung ermitteln lässt^{9,10}. Zudem werden Teststimulationen durchgeführt, um die Wirkungen sowie Nebenwirkungen auf den Patienten zu ermitteln. Meistens ist der Patient während des Eingriffs wach, sodass er aktiv Rückmeldungen geben kann. Ist die beste Position anhand der Ableitungen und Teststimulationen gefunden worden, wird die eigentliche Elektrode an exakt dieser Position implantiert.

Die implantierten Elektroden werden über subkutan liegende Kabel mit einem meist infraklavikulär liegenden Pulsgenerator verbunden.

Klassische Zielpunkte der THS sind für Morbus Parkinson der STN und der GPi¹¹, für Dystonie ebenfalls der GPi⁸, bei der sekundären Form zudem der Thalamus und der STN¹², für den essentiellen Tremor der Nucleus ventralis intermedius^{13,14}, bei Tourette-Syndrom der Thalamus insbesondere der Centromediane nucleus und der ventrolaterale Kern, der GPi¹⁵ und bei Zwangsstörungen die Capsula Interna, sowie der Nucleus accumbens¹⁶.

1.2.3. Nebenwirkungen der Tiefen Hirnstimulation

Ein generelles Risiko bei Operationen sowie Implantation von Fremdmaterial ist die Gefahr einer Infektion. Diese scheint bei einem nach einigen Jahren erforderlichen Generatorwechsel sogar erhöht¹⁷. Zudem kann es unter der Implantation zu Blutungen kommen, welche z.B. eine Plegie oder eine kognitive Einschränkung zur Folge haben können¹⁸. Weiterhin kann es zu einer Verschiebung oder auch zum Bruch der Elektrode kommen. Ebenfalls beschreibt Polikov et al.¹⁹, dass die Impedanz der Elektrode durch Glianarben, welche durch Gewebsverletzungen entstehen können, beeinflusst werden kann. Neben den operationsbedingten Risiken können zusätzlich Nebenwirkungen durch die eigentliche Stimulation auftreten. Diese sind meist abhängig von der Stimulationsstärke und dem stimulierten Bereich. Bei Reduktion der Stimulation sind diese in der Regel vollständig reversibel. Diese Nebenwirkungen sollen durch die directionale THS besser kontrolliert werden können. Typische Nebenwirkungen sind Parästhesien, Dysarthrie, Laufstörungen, Dyskinesien oder Verhaltensstörungen wie eine erhöhte Impulsivität bei der STN Stimulation.

1.3. Jaccard Index

Der Jaccard Index (JC) ^{20,21} wird hier vorgestellt, da er zur Auswertung der simulierten Daten genutzt wird. Der JC ist eine mathematische Kennzahl für die Ähnlichkeit von Mengen. In dieser Arbeit wird er genutzt, um das Zielvolumen der Stimulation mit dem stimulierten Volumen einer verschobenen Elektrode zu berechnen. Um die Ergebnisse besser einordnen zu können, wird er hier kurz erläutert.

Der JC ist definiert als die Größe der Schnittmenge geteilt durch die Größe der Vereinigungsmenge:

$$JC(A, B) = \frac{|A \cap B|}{|A \cup B|}$$

Für n Mengen gilt

$$JC(S_1, S_2, \dots, S_n) = \frac{|S_1 \cap S_2 \cap \dots \cap S_n|}{|S_1 \cup S_2 \cup \dots \cup S_n|}$$

Je ähnlicher sich zwei Mengen sind, umso näher kommt der JC der 1. Sind sie gleich, ist JC = 1. Überschneiden sich Mengen nicht, ist JC = 0.

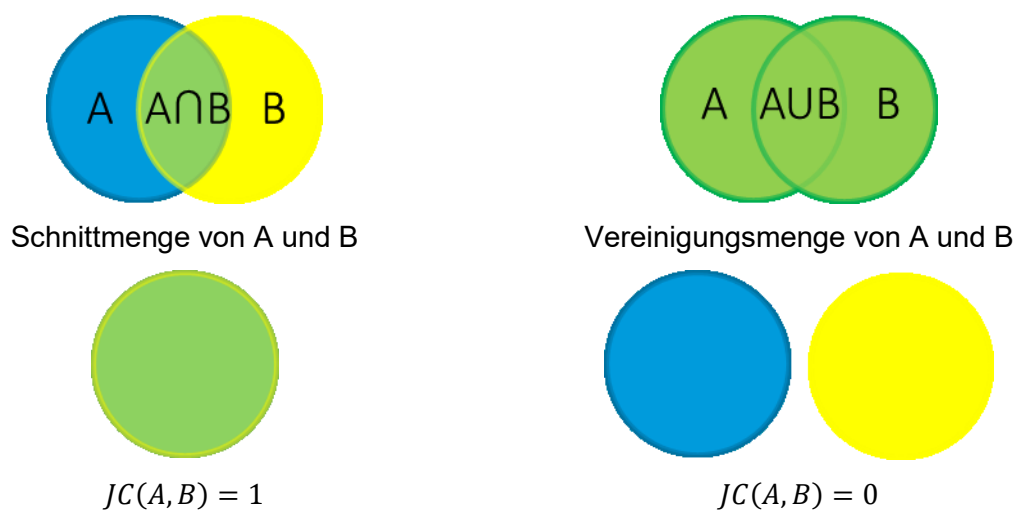


Abbildung 2: Jaccard Index

Haben die Mengen A und B das gleiche Volumen, kann der JC in die prozentuale Überschneidung umgerechnet werden.

$$\text{Überschneidung}[\%] = \frac{2JC}{1 + JC} * 100$$

Als Beispiele: eine 50 % Überschneidung entspricht einem JC von 0,33, eine 90 % Überschneidung einem JC von 0,82 und eine 95 % Überschneidung einem JC von 0,90.

1.4. Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Mittlerweile werden in den meisten kommerziellen THS Systemen direktionale Elektroden verwendet. Mit den konventionellen ungerichteten Elektroden ist eine Modulation des elektrischen Feldes nur entlang der Elektrodenachse möglich. Mit direktionalen Elektroden kann das elektrische Feld auch radial um die Elektrode moduliert werden. Intraoperative^{22,23} sowie klinische Studien^{24,25} zeigen, dass die radiale Modulation Nebenwirkungen reduzieren kann und das therapeutische Fenster vergrößert wird. Ob langfristig ein Vorteil gegenüber den ungerichteten Elektroden besteht, muss durch weitere klinische Studien gezeigt werden. Die direktionalen Elektroden bringen Herausforderungen mit sich, was die Komplexität der Programmierung betrifft. Durch die Fragmentierungsmöglichkeit der Stimulation auf einer Ebene und dem Winkel dieser Fragmente zum stimulierenden Zielvolumen nimmt die Anzahl der Einstellungsmöglichkeiten rapide zu. Hier sind intelligente Systeme gefragt, die den Arzt und die Ärztin bei der Einstellung der elektrischen Feldmodulation unterstützen²⁶. Studien zu so genannten Sweet Spots versuchen, eine Grundlage für probabilistische Programmierungsansätze zu bieten²⁷. Alle diese Ansätze können eine optimale Programmierung unterstützen. Doch wo liegen die Grenzen der direktionalen Stimulation, was sind die limitierenden Faktoren? Hierfür ist es entscheidend zu wissen wie genau eine Elektrode bei Ausschöpfung der stereotaktischen Möglichkeiten überhaupt positioniert werden kann. Li et al.²⁸ untersucht diese Frage mit einer Literatur Recherche von Publikationen aus den Jahren 2001 bis 2015. Hierbei kommt er zu dem Fazit, dass neuere Systeme eine Positionierungsgenauigkeit von 1-2 mm mit einer Standard Abweichung von 0,5 mm erreichen können. Der Positionierungsfehler setzt sich aus mehreren Faktoren zusammen. Bei der Anlage des stereotaktischen Rahmens kann es zu Abweichungen kommen. Die Bildkoordinaten des hochaufgelöste MR Bildes müssen in die physikalischen Koordinaten umgerechnet werden, hierbei ergeben sich Fehler durch Verzerrung und begrenzte Bildauflösung. Die Registrierung der MR und CT Bilder aufeinander bringt die gleichen Limitation mit sich. Durch die Eröffnung des Schädels kommt es durch die eintretende Luft zur Verschiebung des Gewebes, es wird vom Brain-Shift gesprochen. Bei der Implantation der Elektrode führen mechanische Fehler sowie die Flexibilität der Elektrode zu Abweichungen von der Zielposition. Die letzte Fehlerquelle stellt die Elektrodenfixierung und die postoperative Elektrodenwanderung dar.

Kann eine solche Fehlpositionierung von 1-2 mm durch direktionale Stimulation ausgeglichen werden? Ziel der vorliegenden Arbeit ist es dies zu simulieren und damit Potenziale und Limitationen der direktionalen Stimulation aufzuzeigen.

Zwei klinisch relevante Fragen stehen dabei im Vordergrund:

1. Aus chirurgischer Sicht: inwieweit lässt sich eine Abweichung der Elektrodenposition von der Zielposition durch directionale Stimulation ausgleichen?
2. Aus neurologischer Sicht: lässt sich bei einer Fehlpositionierung der Elektrode durch directionale Stimulation die Stimulation von Gewebe außerhalb der Zielregion minimieren bei voller Abdeckung des Zielvolumens?

2. Publikation

Das Paper erhielt die **Auszeichnung Editor's Choice**.

Abrufbar unter: <https://doi.org/10.1159/000509781>

Stereotactic and Functional Neurosurgery

Technical Report

Editor's Choice -  OPEN ACCESS

Potentials and Limitations of Directional Deep Brain Stimulation: A Simulation Approach

Kramme J.^a · Dembek T.A.^b · Treuer H.^a · Dafsari H.S.^b · Barbe M.T.^b · Wirths J.^a · Visser-Vandewalle V.^a

 Author affiliations

 Corresponding Author

Keywords: [> Directional deep brain stimulation](#) [> Lead-DBS](#) [> Volume of tissue activated](#)
[> Lead orientation angle](#) [> Stereotactic accuracy](#)

Stereotact Funct Neurosurg 2021;99:65-74

<https://doi.org/10.1159/000509781>

 PDF
 Help

Potentials and Limitations of Directional Deep Brain Stimulation: A Simulation Approach

Johanna Kramme^a Till A. Dembek^b Harald Treuer^a Haidar S. Dafsari^b
Michael T. Barbe^b Jochen Wirths^a Veerle Visser-Vandewalle^a

^aDepartment of Stereotactic and Functional Neurosurgery, University of Cologne Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Cologne, Germany; ^bDepartment of Neurology, University of Cologne Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Cologne, Germany

Keywords

Directional deep brain stimulation · Lead-DBS · Volume of tissue activated · Lead orientation angle · Stereotactic accuracy

Abstract

Background: Directional leads are increasingly used in deep brain stimulation. They allow shaping the electrical field in the axial plane. These new possibilities increase the complexity of programming. Thus, optimized programming approaches are needed to assist clinical testing and to obtain full clinical benefit. **Objectives:** This simulation study investigates to what extent the electrical field can be shaped by directional steering to compensate for lead malposition. **Method:** Binary volumes of tissue activated (VTA) were simulated, by using a finite element method approach, for different amplitude distributions on the three directional electrodes. VTAs were shifted from 0 to 2 mm at different shift angles with respect to the lead orientation, to determine the best compensation of a target volume. **Results:** Malpositions of 1 mm can be compensated with the highest gain of overlap with directional leads. For larger shifts, an improvement of overlap of 10–

30% is possible, depending on the stimulation amplitude and shift angle of the lead. Lead orientation and shift determine the amplitude distribution of the electrodes. **Conclusion:** To get full benefit from directional leads, both the shift angle as well as the shift to target volume are required to choose the correct amplitude distribution on the electrodes. Current directional leads have limitations when compensating malpositions >1 mm; however, they still outperform conventional leads in reducing overstimulation. Further, their main advantage probably lies in the reduction of side effects. Databases like the one from this simulation could serve for optimized lead programming algorithms in the future.

© 2020 The Author(s)
Published by S. Karger AG, Basel

Introduction

Using directional leads for deep brain stimulation (DBS) is the most recent approach in commercially available DBS devices. While with conventional, omnidirectional leads the electric field can only be adjusted along the lead axis, directional DBS also allows shaping the electrical field around the lead axis. Intraoperative studies

karger@karger.com
www.karger.com/sfn

© 2020 The Author(s)
Published by S. Karger AG, Basel

This is an Open Access article licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC) (<http://www.karger.com/Services/OpenAccessLicense>), applicable to the online version of the article only. Usage and distribution for commercial purposes requires written permission.

Karger
OPEN ACCESS

Johanna Kramme
Department of Stereotactic and Functional Neurosurgery
University of Cologne, Kerpener Strasse 62
DE-50937 Cologne (Germany)
Johanna.kramme@uk-koeln.de

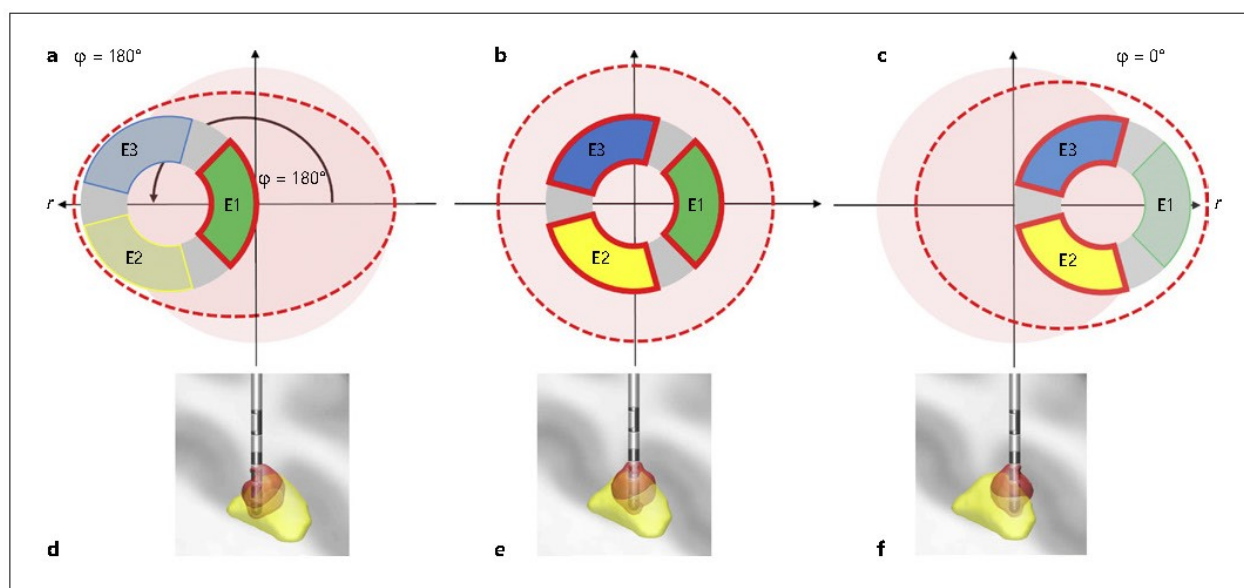


Fig. 1. **a–c** Schematic illustrations of a directional lead and VTA, in the axial plane. **b, e** Directional lead at target point in the STN, where the three electrodes are equally activated (omnidirectional stimulation). The red area schematically illustrates the size of the target volume and the dotted line the same VTA created by the three active contacts. **a, d** Malposition of r and shift angle $\varphi = 180^\circ$. Only contact E1 is activated to compensate for the malposition.

The dotted line represents the VTA created by E1. The plane red area is the target volume. **c, f** Malposition of r and shift angle $\varphi = 0^\circ$. Electrode E2 and E3 are activated to compensate for the malposition. Their VTA is illustrated by the dotted line. **d–f** Simulations of the three configurations in lead DBS, for $r = 2$ mm with an amplitude of 2 mA, viewed from the sagittal plane. Red, VTA; yellow, STN.

with acute test stimulation [1, 2] as well as clinical studies with chronic DBS [3, 4] confirmed that this can help to control side effects and widen the therapeutic window. Still it is not clear whether long-term clinical outcome is also improved with directional compared to omnidirectional stimulation. Furthermore, directional lead programming is much more complex and time consuming for the clinician. There is a need for smart steering and field shaping [5, 6]. Recent studies tried to identify sweet spots [7–9] within the subthalamic nucleus (STN) which could provide the basis for an optimized probabilistic directional lead programming approach. However, to develop such an approach it is equally important to know the technical limitations of directional stimulation. Li et al. [10] conclude in their review that the average targeting error when placing the lead is 1 mm with a standard deviation of 0.5 mm. The aim of this simulation is to better understand to which extent directional steering may compensate in the case of malposition. Specifically, this study targets the potentials and limitations of directional stimulation in a simulation study, while focusing on two clinically relevant questions:

- 1 From a surgical point of view, to what extent is it possible to compensate a malposition with directional stimulation?
- 2 From a neurological point of view, how much overstimulation can be avoided with directional stimulation when fully stimulating a target volume with a malpositioned lead?

Materials and Methods

To evaluate malposition compensation possibilities with directional DBS, omnidirectional target volumes were simulated for different amplitudes to serve as ground truth. Afterwards volumes of tissue activated (VTAs) for several directional settings of the electrodes E1, E2, and E3 in an omnidirectional lead were simulated. To investigate our study question, the lead was shifted by up to 2 mm from the target at different shift angles (φ). φ is defined as the angle (measured counterclockwise) between the horizontal axis through the middle of the lead in the axial plane and the axis at which the lead is shifted (compare with Fig. 2). In our first analysis the two extreme cases of shift angles in which the shift was either perfectly aligned with one directional electrode ($\varphi = 180^\circ$) or exactly between two directional electrodes ($\varphi = 0^\circ$) were investigated to determine

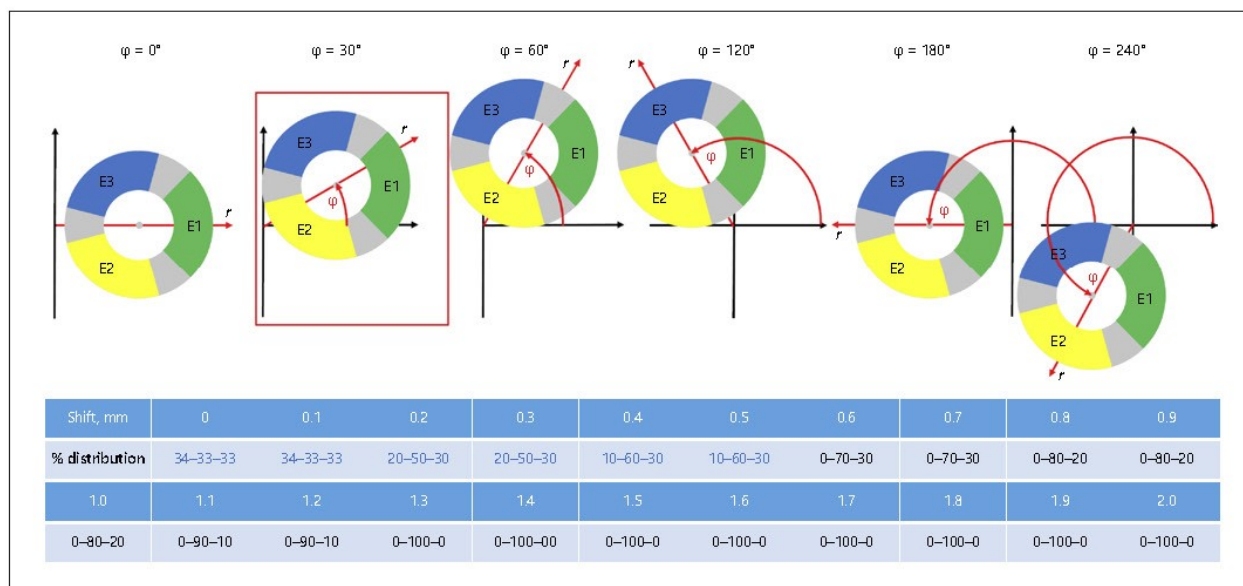


Fig. 2. Directional electrodes at different shift angles with a shift of r . It can be seen that lead configurations are repeated every 120° . For a shift angle of $\varphi = 30^\circ$, the amplitude distribution (2 mA) to the electrodes E1, E2, and E3 resulting in the best JC is shown for

different shifts. For a shift of 2 mm, the choice of amplitude distribution might be obvious but for small shifts a database is helpful for optimal programming approaches.

the possibilities of compensating malposition depending on the distance from and the size of the target volume (Fig. 1). In our second analysis, different shift angles were investigated to determine the impact of lead orientation on compensation capabilities.

Volume of Tissue Activated

The finite element method approach [11] implemented in the Lead-DBS toolbox v2.1.8.1 (www.lead-dbs.org) [12] on a Linux machine was used to simulate binary VTAs with a finite element method approach [11]. VTAs were calculated for a Boston Scientific Cartesia Directional lead, which was placed in the STN of the distal atlas [13] and aligned with the z axis of the coordinate system. The alignment of the segmented electrodes (E1, E2, E3) in the coordinate system is shown in Figure 1. An isotropic conductivity value of $\sigma = 0.1$ S/m was chosen for the surrounding matter. The electric field threshold for binarization was set to 0.2 V/mm which approximates the VTA radius estimate by Mädler and Coenen [11, 14, 15]. All VTAs were transferred to a standard space with isotropic 0.1 mm resolution.

Target Volume

As target volumes, VTAs were calculated with the lead on the target position and with all three directional electrodes activated with equal amplitudes (omnidirectional stimulation). These target volumes were calculated for amplitudes of 1–5 mA with a step size of 1 mA.

Shift Angle φ of the Lead

The lead was shifted along an axis (r) at different shift angles (φ) with respect to the lead orientation. As written earlier, φ is defined

as the angle (measured counterclockwise) between the horizontal axis through the middle of the lead in the axial plane and the axis at which the lead is shifted (Fig. 2). Seventeen shift angles were tested ($\varphi = 0-120^\circ$, step size 7.5°). The lead configurations were repeated every 120° , and results can be given for all angles ($0-360^\circ$).

VTA Simulation for Directional Settings

With shifting the electrodes at different angles, different percentage distributions at the three electrodes of the omnidirectional ring (E1, E2, E3) were necessary to best compensate for a shift of the target position. This is due to the different orientations of the segmented electrodes at different shift angles, which is displayed in Figure 2. The combinations of percentage distributions, in total 81 combinations, were calculated as follows:

- All combinations must fulfill $E1\% + E2\% + E3\% = 100\%$
- For each electrode the percentage was changed by 10%, permuting all possible combinations (66 combinations)
- Two electrodes have the same percentage with steps of 5%, making combinations like 50-25-25 possible (15 additional combinations)

The VTAs of the different percentage distributions were calculated as described above under VTA for 1–5 mA, in steps of 1 mA.

In the following the notation E1%-E2%-E3% is used (e.g., 100-0-0 = E1 activated with 100%, 70-20-10 = E1 activated with 70%, E2 with 20% and E3 with 10%).

Simulating Malposition and Calculating Overlap with Target Volume

After generating the VTAs and bringing them to the standard space, all processing was done with Python 3.7 [16]. Within Py-

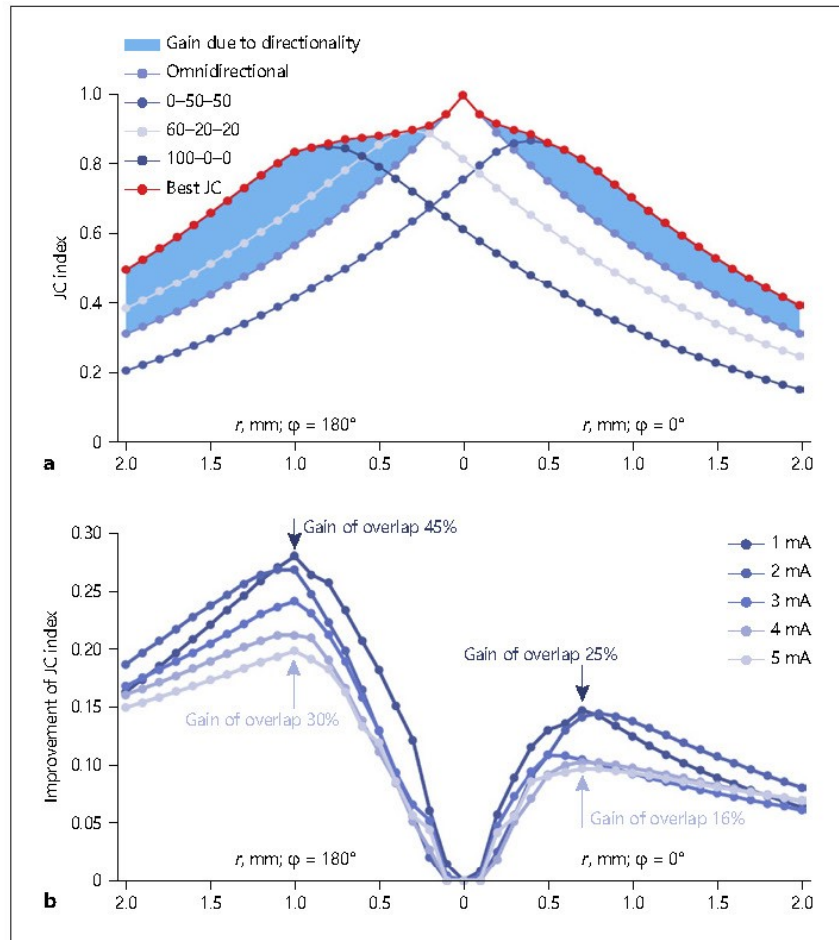


Fig. 3. a For different amplitude distributions of E1, E2, and E3, the JC at different shifts to the ground truth is shown at 2 mA. It is plotted for the two shift angles of $\varphi = 0^\circ$ and $\varphi = 180^\circ$. The red line indicates the best possible JC adjusting the percentage distribution on the three electrodes according to the shift. The turquoise area represents the possible improvement of the JC in relation to omnidirectional stimulation and no shift. **b** The improvement of JC is plotted for different amplitude values and shifts from the target position. For smaller amplitudes, a higher gain is possible as for bigger amplitudes. The maximum improvement for $\varphi = 180^\circ$ is reached at 1 mm and for $\varphi = 0^\circ$ around 0.7 mm.

tion for representing a malposition the VTAs were shifted $r = 0$ –2 mm, step size of 0.1 mm, at the different shift angles. The shifted VTAs were compared to the target volume with omnidirectional stimulation and with zero shift. To quantify the overlap of the VTAs the Jaccard index (JC) [17, 18] was used. It is defined as the size of the intersection divided by the size of the union of two sample sets.

The amount of volume of omnidirectional and directional stimulation is the same for equal amplitudes. Therefore, the best JC is achieved when the amplitude is kept the same and only the amplitude distribution of the three electrodes is varied to compensate for a malposition of the lead.

When target and stimulated volume have the same size, the JC can be converted to an overlap ($[2 \text{ JC} / (1 + \text{JC})] \times 100$), which signifies percentage of target volume overlapping with directional volume, since the overlap is a percentage value and might be a bit more intuitive. Due to this reason, it is additionally stated for some results. The gain of overlap is the subtraction of the JC at omnidirectional stimulation from the results of the JC at directional stimulation. The amount of gain of overlap depends on the shift angle and shift. The maximum shift for different amplitudes and shift

angles is determined for an overlap of 70 and 90%. The gain of overlap will be given as well.

The range of $r = 0$ –2 mm was chosen due to the findings in the review of Li et al. [10], who report a targeting error of 1 ± 0.5 mm and because the distance between the centers of two parallel trajectories used intraoperatively in microelectrode recording is usually 2 mm. For each shift, the directional VTA with the best JC was identified, i.e. the stimulation settings with best compensation for the respective shift.

Overstimulation with Full Target Coverage

For shift angles of $\varphi = 0^\circ$ and $\varphi = 180^\circ$ with a shift of $r = 0$ –2 mm (steps of 0.1 mm), it was calculated how much the initial amplitude needs to be increased to fully overlap (99%, 1% is statistical fluctuation in the simulation) the target volume. The calculation was done for VTAs with initial amplitudes of 1–4 mA, step size 1 mA. If the amplitude to reach full coverage exceeded 5 mA, the calculation was stopped, because data were only calculated for amplitudes up to 5 mA. This is the reason why for target volumes of 3 and 4 mA the calculation was not possible for all shifts and no data are shown for 5 mA, because full target coverage would need

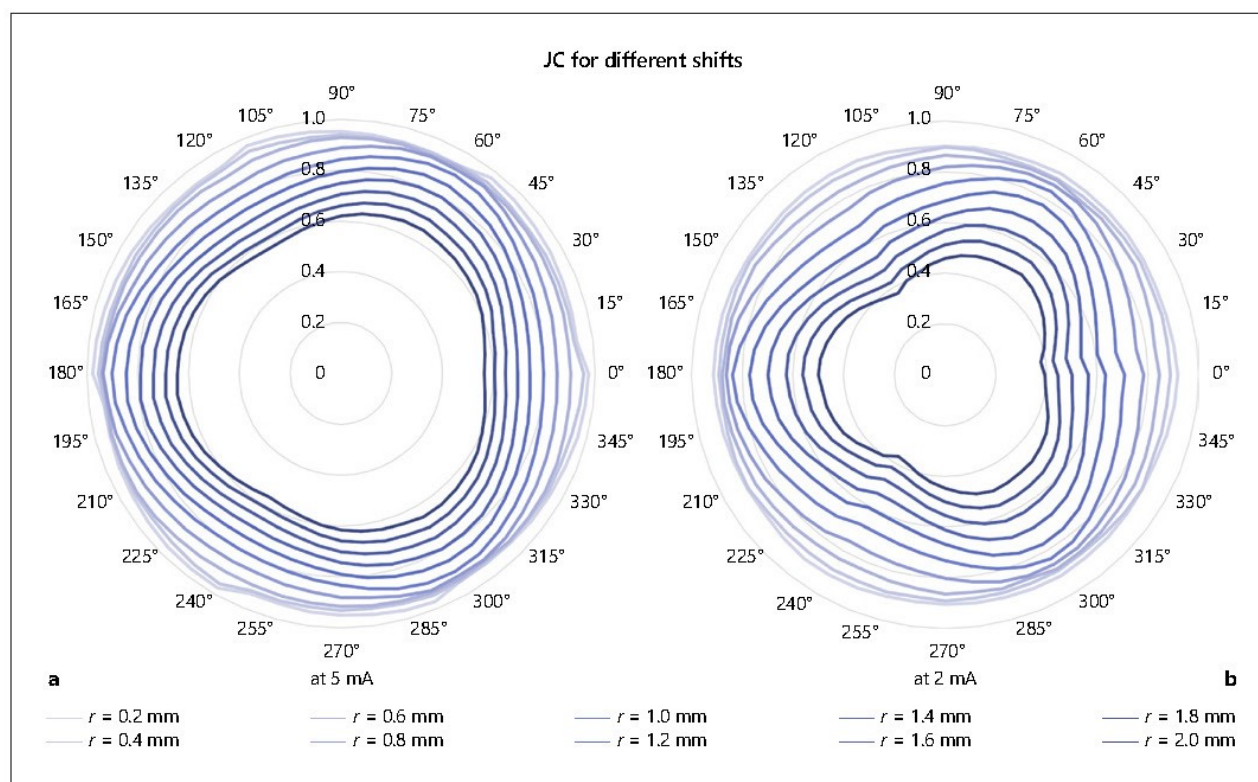


Fig. 4. Best JC at different shifts (r), for each shift angle for 5 mA (**a**) and 2 mA (**b**). For smaller shifts, the JC is higher as well as for higher amplitudes.

amplitudes exceeding 5 mA. The amount of stimulated out-of-target volume in relation to the target volume was calculated. Optimized directionality, with best amplitude distribution to the three electrodes for a certain shift and shift angle was always regarded. For this analysis additional VTAs with an amplitude of 0.1–5.0 mA, step size 0.1 mA, were calculated.

Results

Directional Stimulation for $\varphi = 0^\circ$ and $\varphi = 180^\circ$

For every shift, another amplitude distribution to the three lead electrodes results in the best JC (Fig. 3).

When shifting the electrode so that the shift could be compensated by stimulation on only one electrode ($\varphi = 180^\circ$), the maximum JC improvement compared to omnidirectional DBS is reached at a shift of about 1 mm. Here the gain of overlap lies between 30 and 45%, being lowest for an amplitude of 5 mA and highest for an amplitude of 1 mA. On the other hand, when the shift needed to be compensated by stimulation on two electrodes

with equal amplitude ($\varphi = 0^\circ$), the maximum benefit of directional stimulation is already reached at a shift of about 0.7 mm. The gain of overlap is here 16–25% with respect to the different stimulation amplitudes (Fig. 3b).

It is possible to have an overlap of at least 70% (JC = 0.5) between best VTA for compensation and target volume for a shift of 2 mm for amplitudes of 2 mA and higher, and one electrode is needed for compensation. For 1 mA, 70% overlap is only possible for a maximum shift of 1.5 mm. If two electrodes are needed for compensation, the maximum shift for 70% overlap is 1.2–2 mm depending on the stimulation amplitude. For an overlap of at least 90% (JC = 0.81) the maximum shift values drop to 0.7–1.3 mm for compensation with one electrode and to 0.5–1.0 mm for compensation with two electrodes. The results for all amplitudes are given in Table 1.

Shift Angle of the Lead

When investigating different shift angles, the highest JC values (Fig. 4) and most JC improvement compared to

Table 1. For different amplitudes the maximum shift while having an overlap of 70% (JC = 0.5) and 90% (JC = 0.81) between best VTA for compensation and target volume

Amplitude	Lead shift angle $\varphi = 0^\circ$				Lead shift angle $\varphi = 180^\circ$			
	shift JC >0.5/ overlap 0.7	gain of overlap	shift JC >0.81/ overlap 0.9	gain of overlap	shift JC >0.5/ overlap 0.7	gain of overlap	shift JC >0.81/ overlap 0.9	gain of overlap
1 mA	1.2 mm	20%	0.5 mm	23%	1.5 mm	36%	0.7 mm	38%
2 mA	1.6 mm	19%	0.7 mm	25%	2.0 mm	31%	1.1 mm	42%
3 mA	1.8 mm	13%	0.8 mm	18%	>2.0 mm	29%	1.2 mm	37%
4 mA	>2.0 mm	13%	0.9 mm	18%	>2.0 mm	28%	1.2 mm	34%
5 mA	>2.0 mm	13%	1.0 mm	17%	>2.0 mm	26%	1.3 mm	31%

The gain of overlap for this shift is also depicted.

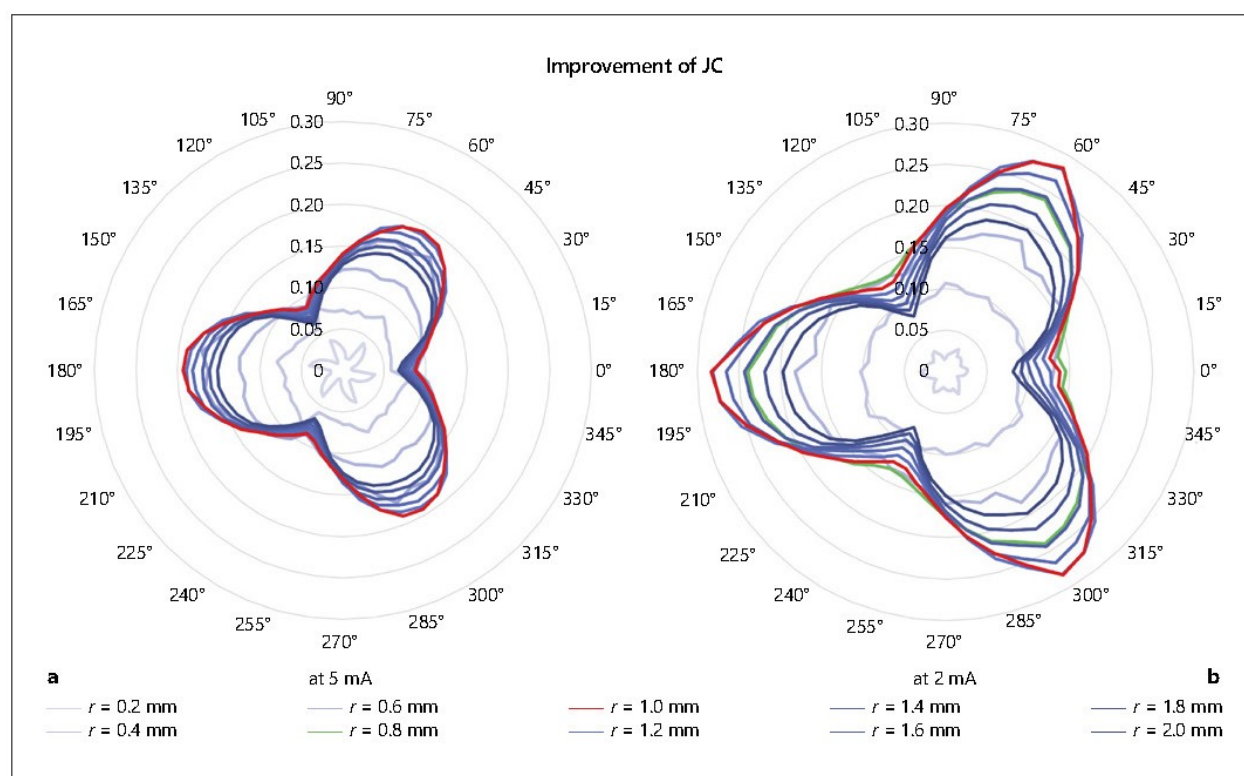


Fig. 5. Gain in JC considering shift and lead shift angle in relation to omnidirectional stimulation. This is equal to the blue area in Figure 3 but for all shift angles. The gain for higher amplitudes is less (**a**, 5 mA) than for smaller amplitudes (**b**, 2 mA). The best compensation is possible for $r = 1.0$ mm (red line) decreasing to $r = 0.8$ mm (green line) for smaller amplitudes with shift angles of 0, 120, and 240°.

omnidirectional stimulation (Fig. 5) are again seen for angles of 60, 180, and 300°, meaning angles in which the shift could be compensated via stimulation of only one segment. The lowest JC values on the other hand are seen

for shift angles of 0, 120, and 240°, where the shift had to be compensated via equal stimulation on two segments. All other shift angles are configurations between these extremes. As before, with a higher amplitude higher JC

Table 2. For different shift angles of the lead the maximum shift while having an overlap of 70% (JC = 0.5) and 90% (JC = 0.81) at amplitudes of 2 and 5 mA

Shift angle	2 mA				5 mA			
	shift JC >0.5/ overlap 0.7	gain of overlap	shift JC >0.81/ overlap 0.9	gain of overlap	shift JC >0.5/ overlap 0.7	gain of overlap	shift JC >0.81/ overlap 0.9	gain of overlap
0°	1.6 mm	19%	0.7 mm	25%	2.3 mm	11%	1.0 mm	17%
15°	1.6 mm	25%	0.7 mm	36%	2.4 mm	15%	1.1 mm	19%
30°	1.8 mm	28%	0.8 mm	30%	2.6 mm	20%	1.2 mm	24%
45°	1.9 mm	36%	0.9 mm	25%	2.6 mm	21%	1.3 mm	29%
60°	2.0 mm	31%	1.1 mm	37%	2.7 mm	21%	1.4 mm	31%
75°	1.9 mm	33%	1.0 mm	40%	2.6 mm	21%	1.3 mm	30%
90°	1.8 mm	29%	0.8 mm	32%	2.6 mm	20%	1.2 mm	25%
105°	1.7 mm	22%	0.7 mm	26%	2.4 mm	16%	1.0 mm	20%
120°	1.5 mm	18%	0.7 mm	24%	2.3 mm	11%	1.0 mm	16%

The gain of overlap for this shift is also depicted. Values for 5 mA and 70% overlap (JC = 0.5) were extrapolated from the data of JC for shifts of 1.7–2.0 mm at the respective shift angle.

values can be reached as for the same shift with a smaller amplitude. For a shift of $r = 2$ mm the JC at 5 mA is between 0.55 and 0.65 but only between 0.4 and 0.5 at 2 mA. If the gain in JC is compared, higher values are possible for smaller stimulation amplitudes. The maximum gain is for all shift angles at shifts between 0.8 and 1.0 mm (Fig. 5).

Table 2 summarizes the maximum shift for an overlap of 70% (JC = 0.5) and 90% (JC = 0.81) for rotation angles from 0 to 120° at 2 and 5 mA. The lowest shift values are for shift angles of 0 and 120°, the highest for 60°. For 5 mA 70% overlap can be reached for all shift angles, even exceeding shifts of 2 mm. In Table 2 the maximum shift values are extrapolated for this case.

Overstimulation with Full Target Coverage

As can be seen in Figure 6, the needed increase in amplitude to fully stimulate the target volume for different shifts is almost independent from the initial amplitude and therefore the size of the target volume.

The amplitude for a full compensation increases rapidly and follows almost a linear trend. For the compensation with two electrodes the amplitude needs to be increased more than when compensating with one electrode. At 1 mm shift an original VTA of 2 mA needs already over 3 mA of final stimulation amplitude, and a 3-mA original VTA already exceeds the 4-mA final stimulation amplitude (Fig. 6a).

Increasing the stimulation amplitude to better cover a target volume comes with the disadvantage of also stimu-

lating more out-of-target volume (Fig. 6b). The stimulated out-of-target volume in relation to the size of the target VTA was calculated. The smaller the target VTA, the more severe is the effect of stimulated out-of-target volume. For a VTA of 2 mA at $r = 2$ mm the stimulated out-of-target volume is more than double (200%) the size of the target VTA. For a target VTA of 1 mA the stimulated out-of-target volume is between 4.5 and 6 times (450–600%) the size of the target VTA depending on the shift angle.

Discussion/Conclusion

In this simulation study, we investigated to what extend the electrical field can be shaped using directional leads. Shaping of the field is important to compensate lead malposition and to avoid stimulation-induced side effects due to overstimulation. Programming approaches become very complex, due to the high degrees of freedom like: amplitude, frequency, pulse width, pulse shape, monopolar, bipolar stimulation, shift of the lead to target position, shift angle, directional or omnidirectional stimulation. Our paper shows the importance of knowledge of the shift to the target volume and the shift angle. The necessity to have databases for optimized programming approaches as well as the constraints in compensation of lead malposition are demonstrated.

The amount of volume of omnidirectional and directional stimulation is the same for equal amplitudes.

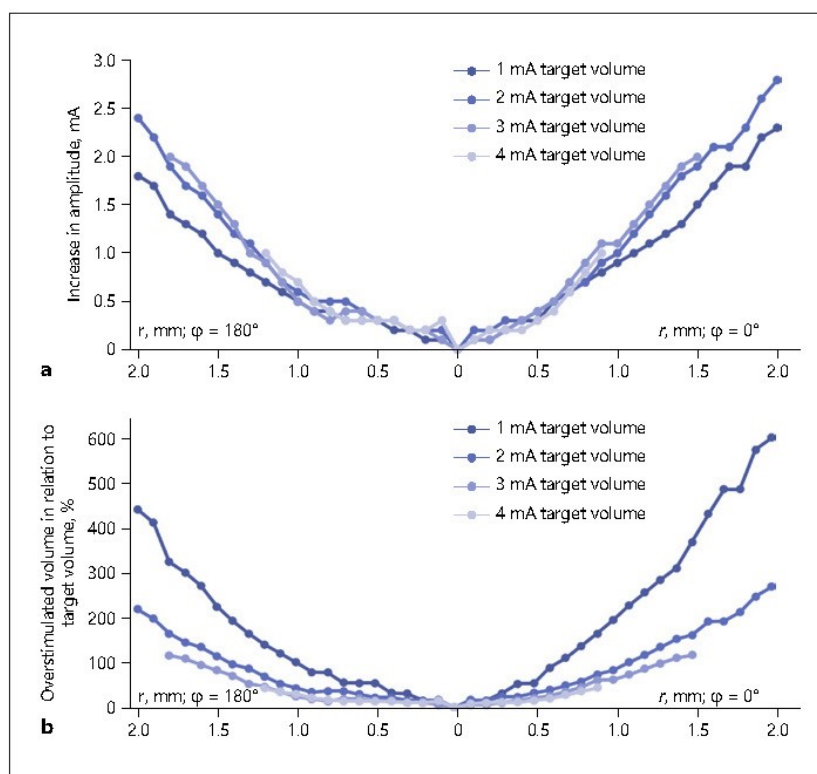


Fig. 6. **a** Amount of amplitude increase for different initial amplitudes until the target volume is fully compensated. As a rule of thumb for shift angles of $\varphi = 0^\circ$, the amplitude needs to be increased by 1.2 mA for a shift of 1 mm and by 1 mA per 1 mm shift for $\varphi = 180^\circ$. The values are not calculated if the total amplitude exceeded 5 mA. **b** The amount of stimulated out-of-target volume when the target volume is fully compensated. The smaller the target volume, the bigger is the stimulated out-of-target volume at full compensation. Optimized directionality, as best amplitude distribution depending on the shift and shift angle is regarded in both graphs.

Therefore, the best JC is achieved when the amplitude is kept the same and only the amplitude distribution of the three electrodes is varied to compensate for a malposition of the lead. VTA volumes increase with rising amplitude. Bigger volumes can be compensated for with a higher JC. The reason is that, if a small volume is shifted the same distance as a bigger volume, the relative change is bigger for the small volume.

Overall, the results show that a malposition of the lead of 1 mm can be compensated for with the highest gain with directional stimulation. This might be less than expected, but also for greater malpositions an improvement in JC between 10 and 30% is possible. The gain due to directional stimulation should not be confounded with the total overlap of target area and stimulated volume. The overlap can be 70% for an amplitudes of 2 mA and above even for shifts of 2 mm with optimal lead rotation (compare Tables 1 and 2). Due to the limited range of compensation, the main advantage of the directional electrodes might be the reduction of side effects by steering the electric field away from critical areas. This is as well postulated by Anderson et al. [19], who nicely show the advantage of directional electrodes over circular ones in an op-

timized programming approach that tries to maximize the target area by minimizing avoidance regions.

The knowledge of the shift angle is highly important as shown in Figures 4 and 5. Being unaware of the shift angle will lead to inefficient programming. All simulations were done with the same lead orientation, therefore the lead shift angles can easily be transferred to situations of lead rotation. Different groups [20–23] showed that it is possible to determine the rotation very precisely, and this knowledge should be used in optimized programming approaches. Especially, since deviations from the planned orientation of more than 30° in 42% and of more than 60° in about 11% of the leads were seen [24].

As shown in Figure 2, the optimal distribution of the amplitude distribution related to the three electrodes strongly depends on the shift and the shift angle. Therefore, it is proposed to establish databases to guide the programming. Due to statistic fluctuations in the simulation (1% volume change in repeated simulations), amplitude distributions might vary by 10–15% on the different electrodes but the main stimulation direction is kept the same.

Increasing the initial amplitude to compensate more of the target volume may easily result in side effects [19],

since the amount of stimulated out-of-target volume increases rapidly especially for smaller target VTAs. As a rule of thumb for shift angles of $\varphi = 0^\circ$, the amplitude needs to be increased by 1.2 mA to compensate a shift of 1 mm and by 1 mA per 1-mm shift to compensate for $\varphi = 180^\circ$. All other shift angles have values between these two.

The study is limited by the fact that it only targets a shift in axial direction and no combination of segments along the z axis is regarded. Moreover, we limited the model to equal values for gray and white matter resulting in an additional simplification [25]. Importantly, we also limited our analysis to monopolar stimulation settings. There is some evidence that combining directional and bipolar settings might lead to a further increase in side effect thresholds by avoiding stimulation spread in unwanted directions [26, 27]. On the other hand, recent modeling studies suggest that the clinical effects of bipolar stimulation might be related to differential selectivity for stimulating axons running in different directions, and thus the classical VTA concept is insufficient to address the complexity of bipolar stimulation settings [28, 29]. Despite these limitations, it becomes clear that a database to guide optimized programming approaches is necessary to fully benefit from the use of directional leads. More advanced models taking into account different tissue types, neuronal fibers, or other electric parameters will probably improve programming strategies, especially with regard to the prediction of side effects. However, they are not expected to change the general range of compensation with direction leads demonstrated in this study.

References

- Pollo C, Kaelin-Lang A, Oertel MF, Stieglitz L, Taub E, Fuhr P, et al. Directional deep brain stimulation: an intraoperative double-blind pilot study. *Brain*. 2014 Jul;137(Pt 7):2015–26.
- Contarino MF, Bour LJ, Verhagen R, Lourens MA, de Bie RM, van den Munckhof P, et al. Directional steering: A novel approach to deep brain stimulation. *Neurology*. 2014 Sep; 83(13):1163–9.
- Dembek TA, Reker P, Visser-Vandewalle V, Wirths J, Treuer H, Klehr M, et al. Directional DBS increases side-effect thresholds—A prospective, double-blind trial. *Mov Disord*. 2017 Oct;32(10):1380–8.
- Steigerwald F, Matthies C, Volkmann J. Directional Deep Brain Stimulation. *Neurotherapeutics*. 2019 Jan;16(1):100–4.
- Deeb W, Giordano JJ, Rossi PJ, Mogilner AY, Gunduz A, Judy JW, et al. Proceedings of the Fourth Annual Deep Brain Stimulation Think Tank: a review of emerging issues and technologies. *Front Integr Neurosci*. 2016;10:38.
- Hariz M. Deep brain stimulation: new techniques. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Jan; 20 Suppl 1:S192–6.
- Dembek TA, Roediger J, Horn A, Reker P, Oehr C, Dafsari HS, et al. Probabilistic sweetspots predict motor outcome for deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2019 Oct;86(4):527–38.
- Nguyen TA, Djilas M, Nowacki A, Mercanzini A, Schüpbach M, Renaud P, et al. Analysis of patient-specific stimulation with segmented leads in the subthalamic nucleus. *PLoS One*. 2019 Jun;14(6):e0217985.
- Petry-Schmelzer JN, Krause M, Dembek TA, Horn A, Evans J, Ashkan K, et al.; EUROPAR and the IPMDS Non-Motor PD Study Group. Non-motor outcomes depend on location of neurostimulation in Parkinson's disease. *Brain*. 2019 Nov;142(11):3592–604.
- Li Z, Zhang JG, Ye Y, Li X. Review on Factors Affecting Targeting Accuracy of Deep Brain Stimulation Electrode Implantation between 2001 and 2015. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2016;94(6):351–62.
- Horn A, Reich M, Vorwerk J, Li N, Wenzel G, Fang Q, et al. Connectivity Predicts deep brain stimulation outcome in Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2017 Jul;82(1):67–78.
- Horn A, Li N, Dembek TA, Kappel A, Boulay C, Ewert S, et al. Lead-DBS v2: towards a comprehensive pipeline for deep brain stimulation imaging. *Neuroimage*. 2019 Jan;184: 293–316.
- Ewert S, Pletting P, Li N, Chakravarty MM, Collins DL, Herrington TM, et al. Toward defining deep brain stimulation targets in MNI space: a subcortical atlas based on multimodal MRI, histology and structural connectivity. *Neuroimage*. 2018 Apr;170: 271–82.

Statement of Ethics

Computer simulation study, no ethics apply.

Conflict of Interest Statement

Veerle Visser-Vandewalle reports advisory board membership payments and speaker honoraria, and grants from Boston Scientific and Aleva. Michael T. Barbe received speaker's honoraria from Medtronic, Boston Scientific, Abbott (formerly St. Jude), GE Medical, UCB, Apothekerverband Köln e.V., and Bial as well as research funding from the Felgenhauer-Stiftung, Forschungspool Klinische Studien (University of Cologne), Horizon 2020 (Gondola), Medtronic (ODIS), and Boston Scientific and advisory honoraria for the IQWIG. Till A. Dembek received speaker honoraria from Medtronic and Boston Scientific. Haidar S. Dafsari received honoraria from Medtronic and Boston Scientific. Jochen Wirths received speaker honoraria from Boston Scientific. All other authors report no disclosures.

Funding Sources

Granted by EIT-Health. Project 19109: DBS-Select-Selective Deep Brain Stimulation: Time and space for a change?

Author Contributions

Study design: all authors. Computer simulation: Kramme, Dembek. Data evaluation: all authors. Drafting the work: Kramme. Final approval: all authors.

- 14 Mädler B, Coenen VA. Explaining clinical effects of deep brain stimulation through simplified target-specific modeling of the volume of activated tissue. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012 Jun;33(6):1072–80.
- 15 Astrom M, Diczfalusy E, Martens H, Wardell K. Relationship between neural activation and electric field distribution during deep brain stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2015 Feb;62(2):664–72.
- 16 Python (cited 2019 Aug 7). Available from: <https://www.python.org/>
- 17 Jaccard P. The distribution of the flora in the Alpine Zone. *New Phytol*. 1912;11(2):37–50.
- 18 Shi R, Ngan KN, Li S. Jaccard index compensation for object segmentation evaluation. In: 2014 IEEE International Conference on Image Processing (ICIP); 10/27/2014 - 10/30/2014; Paris, France. Piscataway, NJ: IEEE; 2014. p. 4457–61.
- 19 Anderson DN, Osting B, Vorwerk J, Dorval AD, Butson CR. Optimized programming algorithm for cylindrical and directional deep brain stimulation electrodes. *J Neural Eng*. 2018 Apr;15(2):026005.
- 20 Hellerbach A, Dembek TA, Hoevels M, Holz JA, Gierich A, Luyken K, et al. DiODe: Directional Orientation Detection of Segmented Deep Brain Stimulation Leads: A Sequential Algorithm Based on CT Imaging. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2018;96(5):335–41.
- 21 Hunsche S, Neudorfer C, Majdoub FE, Maarouf M, Sauner D. Determining the Rotational Orientation of Directional Deep Brain Stimulation Leads Employing Flat-Panel Computed Tomography. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*. 2019 Apr;16(4):465–70.
- 22 Reinacher PC, Krüger MT, Coenen VA, Shah M, Roelz R, Jenkner C, et al. Determining the Orientation of Directional Deep Brain Stimulation Electrodes Using 3D Rotational Fluoroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017 Jun;38(6):1111–6.
- 23 Sitz A, Hoevels M, Hellerbach A, Gierich A, Luyken K, Dembek TA, et al. Determining the orientation angle of directional leads for deep brain stimulation using computed tomography and digital x-ray imaging: A phantom study. *Med Phys*. 2017 Sep;44(9):4463–73.
- 24 Dembek TA, Hoevels M, Hellerbach A, Horn A, Petry-Schmelzer JN, Borggrefe J, et al. Directional DBS leads show large deviations from their intended implantation orientation. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019 Oct;67:117–21.
- 25 Nordin T, Zsigmond P, Pujol S, Westin CF, Wårdell K. White matter tracing combined with electric field simulation - a patient-specific approach for deep brain stimulation. *Neuroimage Clin*. 2019;24:102026.
- 26 Steffen JK, Reker P, Mennicken FK, Dembek TA, Dafsari HS, Fink GR, et al. Bipolar Directional Deep Brain Stimulation in Essential and Parkinsonian Tremor. *Neuromodulation*. 2020 Jun;23(4):543–9.
- 27 Soh D, Ten Brinke TR, Lozano AM, Fasano A. Therapeutic Window of Deep Brain Stimulation Using Cathodic Monopolar, Bipolar, Semi-Bipolar, and Anodic Stimulation. *Neuromodulation*. 2019 Jun;22(4):451–5.
- 28 Slopsma JP, Peña E, Patriat R, Lehto LJ, Gröhn O, Mangia S, et al. Clinical deep brain stimulation strategies for orientation-selective pathway activation. *J Neural Eng*. 2018 Oct;15(5):056029.
- 29 Anderson DN, Duffley G, Vorwerk J, Dorval AD, Butson CR. Anodic stimulation misunderstood: preferential activation of fiber orientations with anodic waveforms in deep brain stimulation. *J Neural Eng*. 2019 Feb;16(1):016026.

3. Diskussion

Unsere Simulationsstudie zeigt inwieweit es möglich ist, das elektrische Feld mit direktionalen Elektroden zu modulieren. Eine solche Modulation ist wichtig, um Platzierungsfehler auszugleichen und Nebenwirkungen durch die Stimulation von Gewebe außerhalb des Zielvolumens zu minimieren. Direktionale Elektroden erhöhen die Freiheitsgrade der Programmierung enorm. Die Berücksichtigung aller dieser Freiheitsgrade wie: Amplitude, Frequenz, Pulsbreite, Pulsform, monopolare oder bipolare Stimulation, Abweichung von der Zielposition, Verschiebungswinkel und zirkuläre oder direktionale Stimulation machen die Programmierung sehr komplex.

Unsere Simulation zeigt, dass es wichtig ist, die Abweichung von der Zielposition und den Verschiebungswinkel zu kennen, um die Möglichkeiten der direktionalen Stimulation auszunutzen. Sie zeigt jedoch auch die Grenzen auf. Auch direktionale Elektroden können Verschiebungen über 1 mm nicht kompensieren.

Im Folgenden sollen zunächst die Ergebnisse der Simulation diskutiert werden. In Abschnitt 3.2. werden das Studiendesign und seine Limitierungen besprochen. Abschnitt 3.3 beinhaltet die Schlussfolgerung und den Ausblick.

3.1. Diskussion der Ergebnisse

Um das Zielvolumen mit dem Volumen der direktionalen Stimulation zu vergleichen, wurde der Jaccard index (JC) ^{20,21} benutzt. Haben das Zielvolumen und das Volumen der direktionalen Stimulation die gleiche Größe, kann eine bestmögliche Überschneidung und maximaler JC erreicht werden. Dies ist der Fall, wenn in beiden Fällen die gleiche Amplitude gewählt wird. Bei der direktionalen Stimulation wird die Amplitude prozentual auf die drei Elektroden verteilt. Je nachdem, wie die Verteilung gewählt wird, kann die beste Kompensation für eine fehlplatzierte Elektrode erreicht werden.

Werden zwei verschieden große Volumina um die gleiche Strecke verschoben, wird die Überschneidung mit dem Zielvolumen für das größere Volumen größer sein als für das kleinere. Dies ist der Fall, weil die gleiche Verschiebung relativ zum Volumen für das große Volumen geringer ist. Die Volumina der VTAs sind größer, je höher die Amplitude gewählt wird. Daher ist es für höhere Amplituden leichter, eine Fehlplatzierung auszugleichen und ein höherer JC kann erzielt werden.

Bei der folgenden Betrachtung ist es wichtig, zwischen der Überschneidung und dem Zugewinn an Überschneidung zu unterscheiden. Der Zugewinn an Überschneidung bei direktonaler Stimulation ist für eine Verschiebung von 1 mm am größten. Für größere Verschiebungen liegt er zwischen 10 und 30 %. Dies heißt nicht, dass die Überschneidung des Zielvolumens und des VTA nur bei 10 bis 30 % liegt. Diese kann zum Beispiel bei einer Amplitude von 2 mA und einer Verschiebung von 2 mm 70 % betragen, der Zugewinn an

Überschneidung liegt hier bei 31 %. Dies ist in Tabelle 1 und 2 der Publikation genauer dargestellt.

Nach Li et al. ²⁸ liegt der Positionierungsfehler der Elektrode bei Ausschöpfung der stereotaktischen Präzision bei 1 mm mit 0,5 mm Standardabweichung. Dieser kann nach unserer Simulation ausgeglichen werden, größere Abweichungen jedoch nicht. Jedoch bringt die Möglichkeit der gerichteten Stimulation den Vorteil, dass das elektrische Feld bewusst von kritischen Bereichen fort gelenkt werden kann. Dies mag der größte Vorteil der direktionalen Stimulation sein, da Nebenwirkungen reduziert werden können. Die Arbeit von Anderson et al. ²⁹ zeigt die Vorteile der direktionalen Stimulation im Vergleich zur zirkulären Stimulation, indem durch einen Optimierungsansatz versucht wird, das Volumen des Zielbereiches zu maximieren bei gleichzeitiger Minimierung des stimulierten Volumens von kritischen Bereichen.

Um ein Zielvolumen bestmöglich stimulieren zu können, ist es wichtig zu wissen, wie die Elektroden orientiert sind. In der vorliegenden Arbeit wurde dies in der Veränderung des Verschiebungswinkels berücksichtigt. Nur wenn dieser bekannt ist, ist eine effiziente Programmierung der Stimulation möglich, vergleiche hierzu Abbildungen 4 und 5 der Veröffentlichung. Dembek et al. ³⁰ zeigte, dass in 42 % der Fälle Abweichungen von 30° und in 11 % der Fälle Abweichungen von 60° zur geplanten Elektrodenorientierung vorkommen. Die Bestimmung der finalen Lage ist sehr präzise möglich ³¹⁻³³. Es erscheint sinnvoll, Datenbanken, wie in dieser Arbeit erstellt, zu etablieren, in denen die beste prozentuale Verteilung für verschiedene Amplituden und Verschiebungswinkel hinterlegt ist.

Statistische Fluktuationen nehmen ebenfalls Einfluss auf die Simulation. Bei einer zehnmaligen Simulation des gleichen Volumens für verschiedene Amplituden ergaben sich Unterschiede von 1 %, hinzukommt, dass an den realen Elektroden die Amplitudenverteilung um 10-15 % variieren kann.

Wird versucht, das Zielvolumen nach einer Verschiebung mit einer höheren Amplitude abzudecken, führt dies leicht zu Nebenwirkungen. Das zusätzlich stimulierte Gewebe hat schnell das gleiche Volumen wie das Zielvolumen und weit darüber hinaus. Als Faustregel lässt sich festhalten, dass bei einem Verschiebungswinkel von $\varphi = 0^\circ$ die Amplitude um 1,2 mA und bei einem Verschiebungswinkel von $\varphi = 180^\circ$ um 1 mA bei 1 mm Verschiebung erhöht werden muss.

3.2. Diskussion des Studiendesigns

Das Studiendesign weist folgende Limitierungen auf. Es wurde nur eine radiale Verschiebung berücksichtigt und keine solche entlang der Elektrodenachse. Genauso wurden keine Kombinationen von mehreren übereinander liegenden Segmenten untersucht. Physiologische Faktoren wie Unterschiede von grauer und weißer Substanz wurden nicht berücksichtigt ³⁴. Unterschiedliche Frequenzen, Pulsbreiten und Pulsformen wurden ebenso

wenig berücksichtigt wie die bipolare Stimulation. Es gibt Anhaltspunkte, dass die bipolare Stimulation die Nebenwirkungsschwelle erhöhen kann, wenn diese von unerwünschten Zielbereichen weggelenkt wird^{35,36}. Neuere physiologische Konzepte gehen bei bipolarer Stimulation von unterschiedlicher Selektivität der Axone je nach Faserrichtung aus^{37,38}. In diesem Fall ließe sich der hier benutzte klassische VTA Ansatz nicht einfach übertragen.

3.3. Schlussfolgerung und Ausblick

Ungeachtet der Limitationen dieser Arbeit wird deutlich, dass Datenbanken notwendig sind, welche die Vielzahl der Freiheitsgrade der Elektrodenprogrammierung beinhalten und als Grundlage dienen für optimierte Programmierungsansätze. Ärzte und Ärztinnen werden bei der Einstellung die verschiedenen Einflussfaktoren berücksichtigen müssen, um bestmögliche Ergebnisse zu erzielen und das Potenzial der direktionalen Elektroden ausschöpfen zu können.

Verbesserte VTA Modelle, die unterschiedliches biologisches Gewebe, Faserrichtungen und weitere elektrische Parameter berücksichtigen, haben sicherlich das Potenzial, die Elektrodenprogrammierung weiter zu verbessern, insbesondere was die Reduktion von Nebenwirkungen betrifft. Sie werden aber die Grenzen der Kompensation einer Elektrodenfehlplatzierung nicht überwinden können. Die vorliegende Arbeit trägt wesentlich dazu bei, diese Grenzen aufzuzeigen.

Literaturverzeichnis

- 1 Huppelsberg J, Walter K. Kurzlehrbuch Physiologie. 42 Tabellen ; [nach dem neuen GK 1]. Stuttgart [u.a.]: Thieme, 2005.
- 2 Limousin P, Foltynie T. Long-term outcomes of deep brain stimulation in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2019; **15**: 234–42. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0145-9>.
- 3 Okun MS. Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2012; **367**: 1529–38. <https://doi.org/10.1056/NEJMct1208070>.
- 4 Wong JK, Hess CW, Almeida L, et al. Deep brain stimulation in essential tremor: targets, technology, and a comprehensive review of clinical outcomes. *Expert Rev Neurother* 2020; **20**: 319–31. <https://doi.org/10.1080/14737175.2020.1737017>.
- 5 Moro E, LeReun C, Krauss JK, et al. Efficacy of pallidal stimulation in isolated dystonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol* 2017; **24**: 552–60. <https://doi.org/10.1111/ene.13255>.
- 6 Lee DJ, Lozano CS, Dallapiazza RF, Lozano AM. Current and future directions of deep brain stimulation for neurological and psychiatric disorders. *J Neurosurg* 2019; **131**: 333–42. <https://doi.org/10.3171/2019.4.JNS181761>.
- 7 Porta M, Brambilla A, Cavanna AE, et al. Thalamic deep brain stimulation for treatment-refractory Tourette syndrome: two-year outcome. *Neurology* 2009; **73**: 1375–80. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181bd809b>.
- 8 Aum DJ, Tierney TS. Deep brain stimulation: foundations and future trends. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2018; **23**: 162–82. <https://doi.org/10.2741/4586>.
- 9 Garonzik IM, Hua SE, Ohara S, Lenz FA. Intraoperative microelectrode and semi-microelectrode recording during the physiological localization of the thalamic nucleus ventral intermediate. *Mov Disord* 2002; **17 Suppl 3**: S135-44. <https://doi.org/10.1002/mds.10155>.
- 10 Kiefe TM, Vesper J. The impact of multichannel microelectrode recording (MER) in deep brain stimulation of the basal ganglia. *Acta Neurochir Suppl* 2013; **117**: 27–33. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1482-7_5.
- 11 Zhang J, Li J, Chen F, et al. STN versus GPi deep brain stimulation for dyskinesia improvement in advanced Parkinson's disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Neurol Neurosurg* 2021; **201**: 106450. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.106450>.
- 12 Rodrigues FB, Duarte GS, Prescott D, Ferreira J, Costa J. Deep brain stimulation for dystonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; **1**: CD012405. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012405.pub2>.

- 13 Rehncrona S, Johnels B, Widner H, Törnqvist A-L, Hariz M, Sydow O. Long-term efficacy of thalamic deep brain stimulation for tremor: double-blind assessments. *Mov Disord* 2003; **18**: 163–70. <https://doi.org/10.1002/mds.10309>.
- 14 Hubble JP, Busenbark KL, Wilkinson S, Penn RD, Lyons K, Koller WC. Deep brain stimulation for essential tremor. *Neurology* 1996; **46**: 1150–53. <https://doi.org/10.1212/WNL.46.4.1150>.
- 15 Shahed J, Poysky J, Kenney C, Simpson R, Jankovic J. GPi deep brain stimulation for Tourette syndrome improves tics and psychiatric comorbidities. *Neurology* 2007; **68**: 159–60. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000250354.81556.90>.
- 16 Tierney TS, Abd-El-Barr MM, Stanford AD, Foote KD, Okun MS. Deep brain stimulation and ablation for obsessive compulsive disorder: evolution of contemporary indications, targets and techniques. *Int J Neurosci* 2014; **124**: 394–402. <https://doi.org/10.3109/00207454.2013.852086>.
- 17 Pepper J, Zrinzo L, Mirza B, Foltynie T, Limousin P, Hariz M. The risk of hardware infection in deep brain stimulation surgery is greater at impulse generator replacement than at the primary procedure. *Stereotact Funct Neurosurg* 2013; **91**: 56–65. <https://doi.org/10.1159/000343202>.
- 18 Zrinzo L, Foltynie T, Limousin P, Hariz MI. Reducing hemorrhagic complications in functional neurosurgery: a large case series and systematic literature review. *J Neurosurg* 2012; **116**: 84–94. <https://doi.org/10.3171/2011.8.JNS101407>.
- 19 Polikov VS, Tresco PA, Reichert WM. Response of brain tissue to chronically implanted neural electrodes. *J Neurosci Methods* 2005; **148**: 1–18. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2005.08.015>.
- 20 Jaccard P. The Distributuion of the Flora in the Alpine Zone. *New Phytol* 1912; **11**: 37–50. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8137.1912.tb05611.x>.
- 21 Shi R, Ngan KN, Li S. Jaccard index compensation for object segmentation evaluation. In: ICIP 2014. 2014 IEEE International Conference on Image Processing (ICIP) took place 27-30 October 2014 in Paris, France. Piscataway, NJ: IEEE, 2014: 4457–61.
- 22 Pollo C, Kaelin-Lang A, Oertel MF, et al. Directional deep brain stimulation: an intraoperative double-blind pilot study. *Brain* 2014; **137**: 2015–26. <https://doi.org/10.1093/brain/awu102>.
- 23 Contarino MF, Lo Bour J, Verhagen R, et al. Directional steering: A novel approach to deep brain stimulation. *Neurology* 2014; **83**: 1163–69. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000823>.
- 24 Dembek TA, Reker P, Visser-Vandewalle V, et al. Directional DBS increases side-effect thresholds-A prospective, double-blind trial. *Mov Disord* 2017; **32**: 1380–88. <https://doi.org/10.1002/mds.27093>.

- 25 Steigerwald F, Matthies C, Volkmann J. Directional Deep Brain Stimulation. *Neurotherapeutics* 2019; **16**: 100–04. <https://doi.org/10.1007/s13311-018-0667-7>.
- 26 Deeb W, Giordano JJ, Rossi PJ, et al. Proceedings of the Fourth Annual Deep Brain Stimulation Think Tank: A Review of Emerging Issues and Technologies. *Front Integr Neurosci* 2016; **10**: 38. <https://doi.org/10.3389/fnint.2016.00038>.
- 27 Dembek TA, Roediger J, Horn A, et al. Probabilistic sweet spots predict motor outcome for deep brain stimulation in Parkinson disease. *Ann Neurol* 2019; **86**: 527–38. <https://doi.org/10.1002/ana.25567>.
- 28 Li Z, Zhang J-G, Ye Y, Li X. Review on Factors Affecting Targeting Accuracy of Deep Brain Stimulation Electrode Implantation between 2001 and 2015. *Stereotact Funct Neurosurg* 2016; **94**: 351–62. <https://doi.org/10.1159/000449206>.
- 29 Anderson DN, Osting B, Vorwerk J, Dorval AD, Butson CR. Optimized programming algorithm for cylindrical and directional deep brain stimulation electrodes. *J Neural Eng* 2018; **15**: 26005. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/aaa14b>.
- 30 Dembek TA, Hoevels M, Hellerbach A, et al. Directional DBS leads show large deviations from their intended implantation orientation. *Parkinsonism & Related Disorders* 2019; **67**: 117–21. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.08.017>.
- 31 Hunsche S, Neudorfer C, Majdoub FE, Maarouf M, Sauner D. Determining the Rotational Orientation of Directional Deep Brain Stimulation Leads Employing Flat-Panel Computed Tomography. *Oper Neurosurg (Hagerstown)* 2019; **16**: 465–70. <https://doi.org/10.1093/ons/opy163>.
- 32 Reinacher PC, Krüger MT, Coenen VA, et al. Determining the Orientation of Directional Deep Brain Stimulation Electrodes Using 3D Rotational Fluoroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017; **38**: 1111–16. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5153>.
- 33 Sitz A, Hoevels M, Hellerbach A, et al. Determining the orientation angle of directional leads for deep brain stimulation using computed tomography and digital x-ray imaging: A phantom study. *Med Phys* 2017; **44**: 4463–73. <https://doi.org/10.1002/mp.12424>.
- 34 Nordin T, Zsigmond P, Pujol S, Westin C-F, Wårdell K. White matter tracing combined with electric field simulation - A patient-specific approach for deep brain stimulation. *Neuroimage Clin* 2019; **24**: 102026. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102026>.
- 35 Steffen JK, Reker P, Mennicken FK, et al. Bipolar Directional Deep Brain Stimulation in Essential and Parkinsonian Tremor. *Neuromodulation* 2020. <https://doi.org/10.1111/ner.13109>.
- 36 Soh D, Brinke TR ten, Lozano AM, Fasano A. Therapeutic Window of Deep Brain Stimulation Using Cathodic Monopolar, Bipolar, Semi-Bipolar, and Anodic Stimulation. *Neuromodulation* 2019; **22**: 451–55. <https://doi.org/10.1111/ner.12957>.

- 37 Slopsema JP, Peña E, Patriat R, et al. Clinical deep brain stimulation strategies for orientation-selective pathway activation. *J Neural Eng* 2018; **15**: 56029. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/aad978>.
- 38 Anderson DN, Duffley G, Vorwerk J, Dorval AD, Butson CR. Anodic stimulation misunderstood: preferential activation of fiber orientations with anodic waveforms in deep brain stimulation. *J Neural Eng* 2019; **16**: 16026. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/aae590>.

4. Anhang

4.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Regelkreis der Basalganglien. Veranschaulicht ist die Aktivierung und Hemmung der einzelnen Basalkerne untereinander und Transmitterstoff.

Abbildung 2: Jaccard Index