Aus dem Zentrum für Neurologie und Psychiatrie der Universität zu Köln Klinik und Poliklinik für Neurologie Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

Der Einfluss der lokalen Ausbreitung der Stimulation bei Parkinson-Patienten nach Tiefer Hirnstimulation auf die nicht-motorischen Symptome

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

> vorgelegt von Max Krause aus Bremen

promoviert am 24.02.2025

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

Dekan:	Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter:	Privatdozent Dr. med. H. Dafsari
2. Gutachterin:	Universitätsprofessorin Dr. med. V. Visser-Vandewalle

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.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Jan Niklas Petry-Schmelzer, Till Dembek, Andreas Horn, Julian Evans, Keyoumars Ashkan, Alexandra Rizos, Monty Silverdale, Wibke Schumacher, Carolin Sack, Philipp Loehrer, Gereon Fink, Erich Fonoff, Pablo Martinez-Martin, Angelo Antonini, Michael Barbe, Veerle Visser-Vandewalle, Kallol Ray-Chaudhuri, Lars Timmermann und Haidar Dafsari

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.

Diese Dissertation beruht auf dem Manuskript "Non-motor outcomes depend on location of neurostimulation in Parkinson's disease", welches am 01. November 2019 in der Zeitschrift "BRAIN" publiziert wurde. Die Idee und das Konzept für dieses Paper habe ich zusammen mit Dr. Jan Niklas Petry-Schmelzer sowie PD Dr. Haidar Dafsari ausgearbeitet.

Die zugrundeliegende Studie wurde von den Mitgliedern der "Non-motor Parkinson's Disease Study Group" als Teil der International Parkinson's and Movement Disorders Society initiiert und konzeptioniert.

Während der Arbeit an dieser Dissertation habe ich die Beurteilungsskalen digitalisiert, die Datenakquisition durchgeführt und neue Patienten und Patientinnen am Standort Köln in die Studie eingeschlossen.

Ich habe die Bilddatenbank der untersuchten Patientenkohorte zusammengestellt, die Stimulationsparameter aus den klinischen Unterlagen extrahiert und die entsprechende Datenbank gepflegt. Die statistischen Analysen dieser Arbeit habe ich gemeinsam mit Herrn Dr. Jan Niklas Petry-Schmelzer durchgeführt.

Ich habe gemeinsam mit Herrn PD Dr. Haidar Dafsari sowie Herrn Dr. Jan Niklas Petry-Schmelzer das Manuskript verfasst. Unterstützungsleistungen bei der Korrektur habe ich von allen Koautorinnen und Koautoren erhalten. Die Erstellung der Abbildungen für das Manuskript erfolgte durch mich sowie durch Dr. Jan Niklas Petry-Schmelzer und PD Dr. Haidar Dafsari. 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 25.11.2024

Unterschrift:

Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die mich während dieses Projekts unterstützt haben. Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn PD Dr. med. Haidar Dafsari für die Möglichkeit, in seiner Arbeitsgruppe in einem motivierenden und vernetzten Umfeld lernen zu dürfen, für die thematische und inhaltliche Unterstützung und Förderung. Für die anregenden inhaltlichen Diskussionen und die enge Zusammenarbeit danke ich außerdem Dr. med. Jan Niklas Petry-Schmelzer. Auch möchte ich allen Koautorinnen und Koautoren danken, die an der zugrundeliegenden Publikation dieser Arbeit mitgewirkt haben. Durch die intensive Zusammenarbeit habe ich gelernt, was gutes wissenschaftliches Arbeiten bedeutet und die konstruktive Auseinandersetzung mit dem Thema und insbesondere der Diskussion zu schätzen gelernt. Außerdem danke ich der medizinischen Fakultät der Universität zu Köln für die Förderung dieses Projektes im Rahmen des "Köln Fortune"-Programms.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich außerdem bei allen Patientinnen und Patienten, die sich Zeit für diese wichtige Studie genommen haben und uns zu unterschiedlichen Zeitpunkten Einblick in die teils doch sehr persönlichen und privaten Einschränkungen gegeben haben, die das Leben mit der Parkinson-Krankheit ausmachen.

Ich danke außerdem meiner Familie und meinen Freunden.

Ich widme diese Arbeit meiner besseren Hälfte, Dr. Wibke Schumacher, für ihre unendliche Geduld, ihr Verständnis und ihre liebevolle Unterstützung in den herausforderndsten Momenten.

Inhaltsverzeichnis

ABK	KÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1	ZUSAMMENFASSUNG	9
2	EINLEITUNG	10
2.1	Parkinson-Krankheit	10
2.1	1.1 Definition	10
2.1	1.2 Epidemiologie	11
2.1	1.3 Diagnosestellung	11
2.1	1.4 Nicht-motorische Symptome	13
2.1	1.5 Klinische Scores	16
2.1	1.6 Therapie der Parkinson-Krankheit	18
2.2	Lead DBS	24
2.3	Stimulationswolken	25
2.4	Fragestellungen und Ziel der Arbeit	26
3	PUBLIKATION: NON-MOTOR OUTCOMES DEPEND ON I	OCATION OF
NEU	JROSTIMULATION IN PARKINSON'S DISEASE	28
3.1	Abstract	28
3.2	Introduction	29
3.3	Materials and methods	29
3.3	3.1 Design and ethical approval	29
3.3	3.2 Patients and clinical assessment	29
3.3	3.3 Statistical analysis of clinical outcomes	30
3.3	3.4 DBS lead localization	30
3.3	3.5 Volume of tissue activated estimation	30
3.3	3.6 Voxel-wise statistical testing	30
3.3	3.7 Quantitative neuroanatomical analysis	31
3.3	3.8 Technical realization	31
3.3	3.9 Data availability	31
3.4	Results	31
3.4	4.1 Patient characteristics and clinical outcomes	31
3.4	4.2 DBS localization and N-image	32
3.4	4.3 Voxel-wise statistics and stimulation location	32

3.5	Discussion	34
3.5.	1 Influence of the stimulation location on non-motor outcomes	35
3.5.2	2 Neurophysiological considerations	35
3.5.3	3 Methodological considerations and limitations	37
3.6	Conclusion	38
3.7	Funding	38
3.8	Competing interests	38
3.9	Supplementary material	38
3.10	Appendix I	38
3.11	References	38
4	DISKUSSION	41
4.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	41
4.2	Die lokale Ausbreitung der Stimulation beeinflusst nicht-motorische Symptome	43
4.3	Neurophysiologische Effekte der THS	47
4.4	Die lokale Ausbreitung der Stimulation als bildgebender Biomarker	48
4.5	Ökonomische Vorteile moderner Tiefer Hirnstimulation	49
4.6	Zusammenfassung, Limitationen und Ausblick	50
5	LITERATURVERZEICHNIS	52
6	ANHANG	71
6.1	Abbildungsverzeichnis	71
6.2	Tabellenverzeichnis	71
7	VORABVERÖFFENTLICHUNG VON ERGEBNISSEN	71

Abkürzungsverzeichnis

6-MFU	Six months Follow-Up
ADL	Activities of Daily Living/Aktivitäten des täglichen Lebens
BMT	Best medical therapy
CAPSIT-PD	Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies
	in PD
COMT	Catechol-O-Methyl-Transferase
cMRT	Magnetresonanztomographie des Schädels
сСТ	Computertomographie des Schädels
DBS	Deep Brain Stimulation
GPi	Globus pallidus internus
L-Dopa	Levodopa
LED	Levodopa equivalent dose
LEDD	Levodopa equivalent daily dose
MAO-B-Hemmer	Hemmer der Monoaminoxidase B
MDS	Movement Disorder Society
MER	Microelectrode Recordings
MMSE	Minimental State Examination
MOCA	Montreal Cognitive Assessment
NMS	Nicht-motorische Symptome
NMSS	Non-Motor Symptom Scale
NMSS-T	Non-Motor Symptom Scale - Total
NMSQ	Non-Motor Symptom Questionnaire
PD	Parkinson's Disease
PDQ	Parkinson's Disease Questionnaire
PDQ-8 SI	8-item Parkinson's Disease Questionnaire Summary Index
PD-MCI	Parkinson's Disease with mild cognitive impairment
PDSS	Parkinson's Disease Sleep Scale
PKD	Parkinson Krankheit mit Demenz
QoL	Quality of Life
SCOPA	Scales for Outcomes in PD
SCOPA-AUT	Scales for Outcomes in PD – Autonomic Dysfunction
SOP	Standard Operating Procedure
STN	Subthalamic Nucleus
THS	Tiefe Hirnstimulation
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
VTA	Volume of Tissue Activated

1 Zusammenfassung

Die Parkinson-Krankheit ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung weltweit.^{1,2} Ein kurativer Therapieansatz existiert bis heute nicht.³ In erster Linie erhalten Patienten eine medikamentöse Therapie mit Levodopa, um den Dopaminspiegel im zentralen Nervensystem zu erhöhen und den durch Degeneration von dopaminergen Zellen bedingten Mangel auszugleichen. Auch andere Medikamente, die Symptome wie Rigor, Tremor und Akinese sowie Begleitsymptome lindern sollen, sind zugelassen. Im fortgeschrittenen Stadium kann die rein medikamentöse Therapie jedoch nicht mehr ausreichen. Es kommt in der Regel zu Wirkfluktuationen, zunehmenden Nebenwirkungen und durch den Fortschritt der Erkrankung zu nicht beherrschbaren Symptomen. In diesem Stadium ist für viele Patienten die Tiefe Hirnstimulation, insbesondere des Nucleus subthalamicus, eine gut etablierte Behandlungsoption. Über stereotaktisch implantierte Elektroden werden kontinuierlich elektrische Impulse abgegeben, welche die Aktivität der Neurone bei Parkinsonpatienten beeinflussen und insbesondere die motorischen Symptome regulieren sollen. Neben der positiven Auswirkung auf die motorischen Symptome beeinflusst die Tiefe Hirnstimulation jedoch auch die Lebensqualität, den Schlaf sowie die Stimmung der Patienten. Der Einfluss auf diese nicht-motorischen Symptome variiert jedoch stark zwischen den einzelnen Patienten und der Wirkmechanismus ist bis heute noch nicht eindeutig geklärt.

In dieser Arbeit und der zugehörigen Publikation wurde der Einfluss der genauen lokalen Ausbreitung der elektrischen Stimulation auf die nicht-motorischen Symptome bei Parkinsonpatienten anhand einer prospektiven, offenen, multizentrischen und internationalen Studie untersucht. Präoperativ sowie sechs Monate nach aktiver Tiefer Hirnstimulation wurden die 91 eingeschlossenen Patienten zu ihren nicht-motorischen Symptomen befragt. Hierfür wurden etablierte Fragebögen, beispielsweise der NMSS sowie der PDQ-8, genutzt. Für jeden Patienten wurde die genaue Position seiner Stimulationselektroden in der Lead-DBS-Toolbox lokalisiert und das durch die Stimulation aktivierte Volumen berechnet.

Die Ergebnisse zeigten, dass sich insbesondere der NMSS-Gesamtscore sowie die Domänen Stimmung/Apathie, Aufmerksamkeit- und Gedächtnis nach der Stimulation signifikant verbesserten. Für die Domäne Stimmung/Apathie lagen die aktivierten Voxel vor allem im ventralen Randbereich des Nucleus subthalamicus, für Aufmerksamkeit/Gedächtnis in der assoziativen Unterregion. Der Ort der Neurostimulation beeinflusst also die verschiedenen nicht-motorischen Domänen unterschiedlich stark und scheint für die interindividuelle Variabilität der Ergebnisse nach Tiefer Hirnstimulation mit zu beeinflussen. Somit tragen die Ergebnisse einen Schritt dazu bei, dass das chirurgische Ziel patientenindividuell festgelegt werden muss, bzw. direktionale Stimulationstechniken effektiver genutzt werden können.

2 Einleitung

2.1 Parkinson-Krankheit

2.1.1 Definition

Die Parkinson-Krankheit ist eine progrediente neurodegenerative Erkrankung. Pathophysiologisch kommt es zu einem Verlust dopaminerger Neuronen in der Substantia nigra pars compacta und der Ausbildung von sogenannten Lewy-Körpern. Hierbei handelt es sich um intrazelluläre Einschlüsse, die vorwiegend aus aggregiertem Alpha-Synuclein bestehen.^{4–6} Klinisch äußert sich die Parkinson-Krankheit, welche umgangssprachlich teilweise auch als Schüttelkrankheit oder Schüttellähmung bezeichnet wird, insbesondere durch motorische Kardinalsymptome wie Bradykinesie, einem Ruhetremor, Rigor und posturaler Instabilität.⁷ Auch nichtmotorische Symptome sind häufig und können autonome Funktionsstörungen, kognitive Beeinträchtigungen und neuropsychiatrische Störungen umfassen.^{5,8}

Darüber hinaus wird der Begriff Parkinson-Syndrom (Synonym "Parkinsonismus") verwendet, welcher allein das klinische Bild einer Bradykinesie und eines oder mehrere der Symptome Tremor, Rigor oder posturale Instabilität beschreibt.

Die Ätiologie der Parkinson-Krankheit ist multifaktoriell und nicht abschließend geklärt. Sowohl genetische als auch umweltbedingte Faktoren tragen zur Pathogenese bei. Bis zu 10 % aller Fälle werden durch Mutationen in bestimmten Genen verursacht. Bekannte Mutationen, die mit der Parkinson-Krankheit in Verbindung stehen, betreffen die Gene *PRKN, PINK1, SNCA, VPS35, LRRK2, DJ-1* und *GBA*.^{4,8-11} Die Mehrzahl der Parkinson-Fälle tritt jedoch sporadisch auf und hat keine eindeutige genetische Ursache.⁷

Rund 75% aller Patienten mit Parkinson-Syndrom leiden unter der klassischen Parkinson-Krankheit. Neben der Parkinson-Krankheit sind jedoch auch atypische Parkinson-Syndrome beschrieben. Hierzu zählen andere neurodegenerative Erkrankungen wie beispielsweise die Multisystematrophie, die progressive supranukleäre Blickparese und die kortikobasale Degeneration. Bei atypischen Parkinson-Syndromen stellt die Behandlung eine größere Herausforderung dar. Diese Erkrankungen sprechen im Allgemeinen weniger gut auf eine dopaminerge Therapie an und es sind derzeit keine krankheitsmodifizierenden Behandlungen verfügbar.^{12–} ¹⁴ Eine symptomatische Behandlung mit klassischen Therapiekonzepten kann einen gewissen Nutzen bewirken, jedoch ist das Ansprechen oft nur gering ausgeprägt oder von kurzer, nur vorübergehender Dauer.¹² Atypische Parkinson-Syndrome sind im Vergleich zur Parkinson-Krankheit mit einer höheren Mortalität assoziiert. Patienten mit einem atypischen Parkinson-Syndrom leben wesentlich häufiger in einer Pflegeeinrichtung, bzw. haben eine erhöhte Pflegebedürftigkeit.^{15,16} Zusätzlich können sekundäre Parkinson-Syndrome abgegrenzt werden. Ursachen hierfür können posttraumatisch, entzündlich, metabolisch, vaskulär, toxin- oder tumorbedingt sein.^{17,18} Die häufigste Ursache eines sekundären Parkinson-Syndroms stellt jedoch der medikamenteninduzierte Parkinsonismus dar. In den meisten Fällen sind Neuroleptika für sekundäre Parkinson-Syndrome verantwortlich, da sie die Signalübertragung von Dopamin beeinflussen.¹⁷

2.1.2 Epidemiologie

Die Parkinson-Krankheit ist nach dem Morbus Alzheimer statistisch gesehen die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung der Welt.¹⁹ Das mittlere Erkrankungsalter bei Erstdiagnose beträgt 60 Jahre.²⁰ Hierbei ist davon auszugehen, dass der Diagnosestellung bereits eine große Zeitspanne vorausgeht, in der Symptome nur unterschwellig vorliegen und von den Betroffenen noch nicht als einschränkend eingeordnet werden. Somit ist die neurodegenerative Erkrankung eine Krankheit, die vor allem ältere Menschen betrifft. Zwischen 1990 und 2016 ist laut einer Erhebung innerhalb der Global Burden of Disease Study die Prävalenz der Parkinson Erkrankung um 74% gestiegen.²¹ Angesichts der globalen Altersentwicklung ist davon auszugehen, dass die Prävalenz und Inzidenz in den kommenden Jahren noch weiter zunimmt. Umso wichtiger ist es, neue Therapieoptionen zu untersuchen und der wachsenden Anzahl an Patienten eine möglichst lange Teilhabe am sozialen Leben, aber auch am Arbeitsalltag, zu ermöglichen. Bei der Geschlechterverteilung zeigt sich eine höhere Inzidenzrate der Parkinson-Krankheit bei Männern, wobei das relative Risiko bei Männern 1,5-mal höher ist als bei Frauen.²²

2.1.3 Diagnosestellung

Die Parkinson-Krankheit ist eine Diagnose, die anhand von klinischen Kriterien gestellt werden muss, da die definitiven diagnostischen Kriterien wie der Verlust der Substantia nigra erst postmortem untersucht werden können. Entsprechend der S2k-Leitlinie "Parkinson-Krankheit" soll die Diagnose anhand der MDS (Movement Disorder Society)-Kriterien von 2015 gestellt werden.²³ Die Diagnose kann bei Vorhandensein von Parkinsonismus und zwei supportiven Kriterien sowie Abwesenheit von absoluten Ausschlusskriterien und Warnzeichen, im Englischen als "red flags" bezeichnet, ausgesprochen werden.²⁴

Criteria Application:		
1. Does the patient have parkinsonism, as defined by the MDS criteria?	Yes 🗌	No
If no, neither probable PD nor clinically established PD can be diagnosed. If yes:		
2. Are any absolute exclusion criteria present?	Yes 🗌	No
If "yes," neither probable PD nor clinically established PD can be diagnosed. If no:		
3. Number of red flags present		
4. Number of supportive criteria present		
5. Are there at least 2 supportive criteria and no red flags?	Yes 🗌	No
If yes, patient meets criteira for clinically established PD. If no:		
6. Are there more than 2 red flags?	Yes	No
If "yes," probable PD cannot be diagnosed. If no:		
7. Is the number of red flags equal to, or less than, the number of supportive criteria?	Yes 🗌	No 🗌
If yes, patient meets criteria for probable PD		

Abbildung 1: Anwendung der MDS-Kriterien von 2015 für die klinische Diagnose der Parkinson-Krankheit im Rahmen des neurologischen diagnostischen Prozesses (aus Postuma et al., 2015).²⁴

Als supportive Kriterien gelten beispielsweise Störungen des Geruchsempfindens (Hyposmie oder Anosmie) oder ein deutliches Ansprechen auf eine dopaminerge Therapie mit Erreichen eines mindestens nahezu normalen Funktionsniveaus. Als Ausschlusskriterien zählen unter anderem die Neuroleptika-Therapie über einen Zeitraum und in einer Dosis, die ein medikamenteninduziertes Parkinson-Syndrom wahrscheinlich machen oder eine selektive Verlangsamung der abwärts gerichteten vertikalen Sakkaden. Unter den "red flags" werden beispielsweise ein bilateral symmetrisches Parkinson-Syndrom ohne Seitendominanz oder regelmäßige Stürze aufgrund von Gleichgewichtsstörungen innerhalb von drei Jahren nach Erkrankungsbeginn genannt.²⁴ Während die klinischen Kriterien für eine Diagnosestellung formal ausreichen, kommt bei den meisten Patienten insbesondere in Frühstadien noch zusätzliche apparative Diagnostik zum Einsatz. Eine mögliche Vorgehensweise gibt das untenstehende Flow-Chart aus dem SOP (Standard Operating Procedure) "Neurophysiologische Diagnostik" von Bischoff et al.²⁵ Patienten mit Parkinson-Erkrankung sollten langfristig durch erfahrene Neurologen oder an Zentren für Neurologie betreut werden.



Abbildung 2: Diagnostisches Vorgehen beim Parkinson-Syndrom (aus Bischoff et al., 2018, S. 110).25

2.1.4 Nicht-motorische Symptome

Definitionsgemäß ist die Parkinson-Krankheit eine Bewegungsstörung, bei der insbesondere zur Diagnosestellung das Vorhandensein der klassischen motorischen Symptome im Vordergrund steht.⁸ Fast alle Patienten leiden jedoch zusätzlich an einem Spektrum nicht-motorischer Symptome.^{26,27}

Neuropsychiatrische Symptome	Sensorische Symptome
 Depressionen Dysthymie, Apathie, herabgesetzte Schwingungsfähigkeit, Anhedonie 	SchmerzenKribbelparästhesienHyposmie
Schwingungsfähigkeit, Anhedonie Angst- und Zwangszustände Halluzinationen (insbesondere audi- ovisuell) Hypomanie/Manie Aufmerksamkeitsstörungen, Ver- gesslichkeit, Demenz Impulskontrollstörungen Fatigue Schlafstörungen, insbesondere ge- störter Schlaf-Wach-Zyklus Vermehrte Albträume Dysfunktionen des autonomen Nerven- systems Miktionsstörungen Hyperhidrose Erektile Dysfunktionen Libidoverlust	 Hyposmie Gastrointestinale Syndrome Obstipationen Diarrhoe Übelkeit Dysphagie Hypersalivation Völlegefühl Sonstiges Doppelbilder Seborrhoe Insomnie Tagesmüdigkeit Restless-Legs-Syndrom Gestörtes Temperaturempfinden
 Hypersexualitat Orthostatische Dysregulation Geschmacksverlust 	

Nicht-motorische Symptome der Parkinson-Krankheit

Tabelle 1: Übersicht der nicht-motorischen Parkinson-Symptome (in Anlehnung an Pont-Sunyer et al., 2014 und Schapira et al., 2017).^{28,29}

Die nicht-motorischen Symptome können sich in unterschiedlichen Organsystemen manifestieren, darunter gastrointestinale, kardiovaskuläre und urogenitale Symptome, Schlafstörungen, kognitive Beeinträchtigungen und neuropsychiatrische Symptome.^{30–32} Diese nicht-motorischen Symptome können sich lange vor dem Auftreten der charakteristischen motorischen Symptome der Parkinson-Krankheit manifestieren.^{33,34} Sie werden teilweise erst nach Diagnosestellung von den Patienten retrospektiv als Symptome empfunden.

Die Beeinflussung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch nicht-motorische Symptome stellt einen wesentlichen Faktor im klinischen Alltag von Menschen mit ParkinsonErkrankung dar. Die daraus resultierende Verschlechterung der Lebensqualität kann gravierende Ausmaße annehmen.³⁵ Insbesondere Angstzustände, kognitive Beeinträchtigungen und neuropsychiatrische Symptome können besonders schwierig zu therapieren sein.^{31,36} Die Erkennung und Behandlung dieser Symptome ist für eine optimale Betreuung von Patienten mit Morbus Parkinson unerlässlich. Pathophysiologisch werden die Ausprägung der nicht-motorischen Symptome auf mitbetroffene Areale des Gehirns zurückgeführt, die über das dopaminerge nigrostriatale System hinausgehen. Beispielsweise sind bei Morbus Parkinson auch der Locus coeruleus, der Hypothalamus oder das limbische System betroffen.³⁷ Erschwerend zu den pathophysiologisch ausgeprägten nicht-motorischen Symptomen kann es bei Patienten nach jahrelanger medikamentöser Therapie auch zu neuen medikamenteninduzierten, sozusagen sekundären, nicht-motorischen Symptomen kommen. Tabelle 1 gibt einen Überblick über mögliche individuelle nicht-motorische Symptome, welche bei Patienten mit Parkinson-Erkrankung häufig zu beobachten sind. Auf einige soll im Folgenden näher eingegangen werden.

2.1.4.1 Neuropsychiatrische Symptome

Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten sind im Verlauf der Krankheit von neuropsychiatrischen Symptomen betroffen.³⁸ Sie umfassen ein breites Spektrum an Erscheinungsformen. Zu den neuropsychiatrischen Parkinson-Symptomen gehören unter anderem Depressionen, Müdigkeit, Angstzustände, Apathie, Impulskontrollstörungen und psychotische Symptome.^{39,40} Neuropsychiatrische Symptome werden von Patienten und Pflegepersonal oft nicht wahrgenommen und von ärztlichem Personal unzureichend erkannt.⁴¹ Das Vorhandensein neuropsychiatrischer Symptome bei Morbus Parkinson ist mit einer verminderten gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden.^{42–44} Die hohen Prävalenzen vieler neuropsychiatrischer Symptome und kognitiver Beeinträchtigungen deuten darauf hin, dass die Parkinson-Erkrankung neben einer neuromotorischen auch als eine neuropsychiatrische Störung zu konzeptualisieren ist.⁴⁵ Der Umgang mit neuropsychiatrischen Manifestationen wird durch den Mangel an Evidenz für deren wirksame Behandlung erschwert.⁴⁶

2.1.4.2 Autonome Dysfunktion

Autonome Störungen wurden bereits im Jahr 1817 von James Parkinson selbst beschrieben.⁴⁷ Sie umfassen ein breites Spektrum an Symptomen, darunter gastrointestinale, urogenitale und sexuelle Funktionsstörungen und Störungen der Herz-Kreislauf- und Thermoregulation.^{48–51} Der Schweregrad dieser Symptome kann mit Fragebögen wie dem *"Scales for Outcomes in Parkinson's disease - Autonomic Dysfunction"* (SCOPA-AUT) objektiviert werden.^{49,50,52} Eine Dysfunktion des autonomen Nervensystems betrifft 70 bis 80 % der Parkinson-Patienten, verursacht erhebliche Beschwerden und trägt zu einer ausgeprägten Morbidität bei.⁵³ Symptome einer Parkinson-bedingten autonomen Dysfunktion sind bisweilen mit einem fortgeschrittenen Stadium der Parkinson-Krankheit assoziiert. Jedoch werden entsprechende Symptome in allen Stadien der Erkrankung beobachtet. Teilweise treten sie mehrere Jahre vor dem Auftreten klassischer motorischer Symptome in Erscheinung.^{28,49,54,55}

2.1.4.3 Kognition

Bei Parkinson-Patienten kann es zu einer kognitiven Einschränkung kommen, wobei die leichte kognitive Störung (PD-MCI, von engl. "Parkinson's Disease with mild cognitive impairment") die häufigste Ausprägungsform ist, die oft schon bei der Diagnosestellung nachgewiesen werden kann.^{56,57} Eine PD-MCI lässt sich bei mehr als einem Viertel der nicht an Demenz erkrankten Parkinson-Patienten nachweisen.⁵⁸

Die kognitiven Einschränkungen können unter anderem exekutive Funktionen, Aufmerksamkeitsfunktionen, visuell-räumliche Fähigkeiten, sprachliche Fähigkeiten und das Gedächtnis betreffen.^{57–59} Die kognitiven Störungen bei PD-MCI führen definitionsgemäß nicht zu Selbstständigkeitsverlust der Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL).⁵⁸

Da PD-MCI einen wesentlichen Risikofaktor für die Entwicklung einer Parkinson-Krankheit mit Demenz (PKD) darstellt, ist die frühzeitige Erkennung kognitiver Einschränkungen von entscheidender Bedeutung.^{60–62} Die Progression von einer PD-MCI zu einer PKD verläuft patientenindividuell unterschiedlich, wobei die meisten Patienten einen langsamen und schleichenden Progress erleben, während einige Patienten einen geradezu rapiden kognitiven Abbau erleiden können.⁶³

Zu den Risikofaktoren für eine frühe Progression zur Demenz gehören unter anderem das Auftreten von visuellen Halluzinationen, ein höheres Alter, der Schweregrad der motorischen Symptome, ein niedrigeres Bildungsniveau und das männliche Geschlecht.⁶³ Zum Ausschluss einer bereits bestehenden Demenz und Quantifizierung der kognitiven Einschränkung können unterschiedliche Tests erfolgen. Sowohl vor der THS-Operation als auch zur Verlaufskontrolle wurden in dieser Arbeit die weit verbreiteten Tests Montreal Cognitive Assessment (MOCA) und Minimental State Examination (MMSE) genutzt.^{64,65} Therapeutische Optionen für PD-MCI/PKD sind begrenzt. Cholinesterasehemmer bieten einen geringen positiven Therapieeffekt auf die kognitiven Funktionen bei PKD.⁶⁶ Nicht-pharmakologische Therapieansätze, einschließlich körperlicher Bewegung und kognitivem Training, können einen begrenzten positiven Einfluss auf die Ausprägung von PD-MCI und PKD haben.⁶⁷⁻⁷⁰

2.1.4.4 Schlafstörungen

Schlafstörungen sind eine häufige nicht-motorische Erscheinung bei der Parkinson-Krankheit und können die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigen. Sie betreffen ca. 60 – 70 % aller Parkinson-Erkrankten.^{71,72} Schlafstörungen können unterschiedliche Ursachen haben. Zunächst gibt es mehrere motorische Parkinson-Symptome, wie Tremor und Rigor, die sich ungünstig auf den Schlaf auswirken. Darüber hinaus gibt es mehrere Schlafstörungen, welche die direkte Folge der Parkinson-Krankheit sind. Das am häufigsten berichtete Problem ist häufiges Erwachen (sogenannte Schlaffragmentierung).⁷²

Weitere Schlafstörungen sind Insomnie, exzessive Tagesmüdigkeit, die REM-Schlaf-Verhaltensstörung (RBD, von engl. "REM sleep behavior disorder"), das Restless-Legs-Syndrom, die Periodic Limb Movement Disorder und schlafbezogene Atemstörungen.⁷³

2.1.5 Klinische Scores

Zur Quantifizierung motorischer und nicht-motorischer Symptome kommen bei der Parkinson-Krankheit verschiedene Assessments zum Einsatz. Diese wurden zur Quantifizierung der Symptome auch in dieser Arbeit verwendet und den Patienten präoperativ sowie nach sechs Monaten aktiver THS vorgelegt.

Die Non-Motor Symptoms Scale (NMSS) ist ein 2007 veröffentlichtes Instrument zur detaillierten Erfassung und Bewertung der Belastung von Patienten durch nicht-motorischer Parkinson-Symptome. Sie enthält 30 Fragen, die aktiv abgefragt werden. Sie beziehen sich auf die neun Kategorien kardiovaskuläre Symptome, Schlaf/Müdigkeit, Stimmung/Apathie, Wahrnehmungsstörungen/Halluzinationen, Aufmerksamkeit/Gedächtnis, gastrointestinale Symptome, urologische Symptome, Sexualfunktion und Sonstiges (beispielsweise exzessives Schwitzen). Die Antworten der Patienten sollen sich auf Beschwerden innerhalb der letzten vier Wochen beziehen. Die Bewertungen der Fragen werden per Befragung der Patienten durch das Gesundheitspersonal erhoben.⁷⁴ Es konnte gezeigt werden, dass das Ergebnis der NMSS Rückschlüsse auf die Lebensqualität der Patienten zulässt.⁷⁵ Die NMSS findet heute eine breite Anwendung in Parkinson-bezogenen klinischen Studien.

Non-Motor Symptom assessment scale for Parkinson's Disease									
Patient ID No:	Initials:	Age:							
Symptoms assessed over the last month. Each symptom scored with Severity: 0 = None, 1 = Mild: symptoms present but causes little di or disturbance to patient; 3 = Severe: major source of distress or dis Frequency: 1 = Rarely (<1/wk); 2 = Often (1/wk); 3 = Frequent (se Domains will be weighed differentially. Yes/ No answers are not in (Bracketed text in questions within the scale is included as an expla	h respect to: stress or disturbance to patient; 2 = Moderate: some di sturbance to patient. veral times per week); 4 = Very Frequent (daily or all heluded in final frequency x severity calculation. inatory aid).	stress the time)							
Domain 1: Cardiovascular including falls 1. Does the patient experience light-headedness, dizziness, or lying position?	weakness on standing from sitting	<u>Severity</u>	Frequency	Frequency <u>x Severity</u>					
2. Does the patient fall because of fainting or blacking out?SCORE:									

Abbildung 3: Auszug aus der Non-Motor Symptom assessment scale for Parkinson's Disease (NMSS) (aus Chaudhuri et al., 2017).⁷⁴

Bei dem Non-Motor Symptoms Questionaire (NMSQ) handelt es sich um ein 2006 veröffentlichtes Screening-Instrument. Es enthält 30 Ja-/Nein-Fragen, die eigenständig und ohne Aufsicht vom Patienten selbst beantwortet werden sollen, um ein möglichst ganzheitliches Bild über die nicht-motorische Symptomlage zu gewinnen. Das Ergebnis des Fragebogens soll keine Aussage über den Schweregrad der Symptome liefern, sondern lediglich das Vorhandensein nicht-motorischer Symptome aufzeigen und somit weitere diagnostische Maßnahmen bahnen.⁷⁶ Der NMSQ kommt in zahlreichen Parkinson-bezogenen Studien zum Einsatz ^{77–80}

Der Parkinson's Disease Questionaire (PDQ) ist ein Instrument zur Bewertung der Lebensqualität bei Parkinson-Patienten. Eine verkürzte Version dieses Fragebogens ist der PDQ-8, der aus acht Items besteht und vom längeren PDQ-39 abgeleitet ist. Er hat sich als zuverlässig bei der Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erwiesen und liefert ähnliche Ergebnisse wie der längere PDQ-39.^{81,82}

Die Scales for Outcomes in Parkinson's Disease (SCOPA) sind eine Reihe von Bewertungsinstrumenten, die ein möglichst umfassendes Bild insbesondere der motorischen Parkinson-Symptome abbilden sollen. SPES/SCOPA-Motor, eine Komponente der SCOPA-Skalen, ist ein Fragebogen, mit der motorische Beeinträchtigungen bei Parkinson-Patienten beurteilt werden. Die Skala besteht aus Items, die verschiedene Aspekte der motorischen Funktion in drei Kategorien abdecken: klinische motorische Untersuchung und Anamnese, Aktivitäten des täglichen Lebens und motorische Komplikationen. Die SCOPA-Tests leiten sich aus der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) ab.^{83–85}

2.1.6 Therapie der Parkinson-Krankheit

Die Parkinson-Krankheit wird heute ausschließlich symptomatisch behandelt. Krankheitsmodifizierende oder neuroprotektive Therapieansätze sind Gegenstand aktueller Forschung und werden teilweise in klinischen Studien erprobt.^{3,86}

2.1.6.1 Medikamentöse Therapie

Der Beginn einer medikamentösen Parkinson-Therapie soll sich nach den funktionellen Einschränkungen bei den ADL, Alter, Erkrankungsdauer und sozialer Situation richten und einer Risiko-Nutzen-Abwägung folgen. Wichtig hierbei ist die Beachtung der individuellen Therapieziele, wie beispielsweise der Erhalt der Berufsfähigkeit oder die Minderung einer Pflegebedürftigkeit.²³

Levodopa (L-Dopa) ist das wichtigste Medikament in der symptomatischen Behandlung der Parkinson-Krankheit.^{87–89} Eine Therapie sollte unmittelbar nach Diagnosestellung beziehungsweise bei Auftreten der ersten motorischen Symptome initijert werden. Levodopa ist ein Prodrug des Neurotransmitters Dopamin, kann die Blut-Hirn-Schranke passieren und soll den durch einen Untergang dopaminerger Nervenzellen in der Substantia nigra bedingten Dopaminmangel an den striatären Rezeptoren ausgleichen.⁹⁰ Dieser Dopaminmangel gilt als Hauptverursacher der motorischen Kardinalsymptome Hypo-/Bradykinese, Rigor, Tremor und posturale Instabilität.⁹⁰ Levodopa wird ausschließlich in Kombination mit einem DOPA-Decarboxylase-Inhibitor verabreicht, da die DOPA-Decarboxylase ohne diese Inhibition ca. 95 % des Levodopas bereits in der Peripherie zu Dopamin metabolisieren würde.⁹¹ Es wird empfohlen, die individuell benötigte Therapie mit Levodopa einzuschleichen und langsam auf zu titrieren.⁸⁸ Die langfristige Verabreichung von Levodopa kann zu Komplikationen wie beispielsweise motorischen Fluktuationen oder Dyskinesien führen.⁹² Diese Komplikationen sind nach einer vier- bis sechsjährigen Levodopa-Therapie bereits bei ca. 40 % aller Patienten zu beobachten.93 15 bis 20 Jahre nach Diagnosestellung sind nahezu alle Patienten von motorischen Fluktuationen oder Levodopa-induzierten Dyskinesien betroffen.⁹² Darüber hinaus können bei Patienten, die eine langfristige Levodopa-Therapie erhalten, nicht-motorische Fluktuationen auftreten, darunter neuropsychiatrische, autonome und sensorische Symptome, die mit dem Zeitpunkt der Levodopa-Gaben schwanken können.94

Ergänzt werden kann die dopaminerge Therapie durch COMT-Hemmer (beispielsweise Entacapon oder Tolcapon), die die Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT) kompetitiv inhibieren.⁹⁵ Die COMT ist verantwortlich für die Methylierung von Levodopa zum unwirksamen Metaboliten 3-O-Methyldopa, welcher nicht weiter zu Dopamin umgewandelt werden kann.⁹⁶ Durch die medikamentöse COMT-Inhibition wird die Levodopa-Elimination gebremst, ohne die maximale Serumkonzentration von Levodopa signifikant zu beeinflussen.^{97,98} Somit können eine längere Wirkdauer des Levodopas erreicht und Off-Intervalle reduziert werden.^{88,95,99} Aufgrund seines Wirkmechanismus werden COMT-Inhibitoren nur in Kombination mit Levodopa eingenommen.^{23,100}

Dopaminagonisten, Monoaminoxidase-B-Hemmer (MAO-B-Hemmer), NMDA-Rezeptor-Antagonisten und Anticholinergika stellen weitere medikamentöse Therapieoptionen dar.^{23,95}

Dopaminagonisten werden unterteilt in ergoline und non-ergoline Wirkstoffe. Ergoline Dopaminagonisten sind aufgrund schwerwiegender irreversibler Nebenwirkungen nicht mehr zur Therapie empfohlen.¹⁰¹ Non-ergoline Dopaminagonisten sind neben Levodopa zur Ersttherapie zugelassen. Entgegen dem Levodopa, welches im ZNS zu Dopamin umgewandelt wird, wirken Dopaminagonisten direkt auf die zentralen Dopaminrezeptoren. Bei jüngeren Patienten, insbesondere bei Patienten unter 60 Jahren, können Dopamin-Agonisten als Erstlinientherapie bevorzugt werden, da das Risiko motorischer Komplikationen im Vergleich zu Levodopa geringer ist.^{102,103}

Über die Hälfte aller Patienten, die eine Monotherapie mit einem MAO-B-Hemmer erhalten, sind nach zwei- bis dreijähriger Therapiedauer regelmäßig auf eine Therapieeskalation mit einer weiteren Wirkstoffgruppe angewiesen.¹⁰¹ Obwohl die symptomatische Wirksamkeit von MAO-B-Hemmern gegenüber Levodopa geringer ist, weisen sie weniger Nebenwirkungen auf und erweisen sich oftmals leichter in der Handhabung. Eine wesentliche Therapieindikation liegt somit insbesondere in frühen Parkinson-Stadien mit nur leichter motorischer Symptomatik.^{101,104}

Amantadin ist der derzeit einzige zur Therapie verfügbare NMDA-Rezeptor-Antagonist. Der Wirkstoff ist zugelassen zur Therapie Levodopa-induzierter Dyskinesien.^{105,106}

Mehrere Anticholinergika sind zur Parkinson-Therapie zugelassen. Der Einsatz ist aufgrund vorteiliger alternativer Therapieoptionen sehr begrenzt und beschränkt sich auf Patienten mit anderweitig nicht kontrollierbarem Tremor ohne kognitive Beeinträchtigungen.²³ Es besteht ein hohes Risiko anticholinerger Nebenwirkungen, was zu einem schlechten Nutzen-Risiko-Verhältnis führt.¹⁰⁷

2.1.6.2 Tiefe Hirnstimulation

Patienten mit einer Parkinson-Erkrankung sprechen definitionsgemäß zunächst gut auf eine medikamentöse Therapie mit L-Dopa an. Durchschnittlich nach fünf Jahren entwickeln die meisten Patienten jedoch zunehmende unerwünschte Arzneimittelwirkungen oder sogenannte on-off-Fluktuationen.¹⁰⁸ Diese äußern sich durch einen plötzlichen Wirkverlust der

Medikamente, sodass es unvorhergesehen zum Auftreten von Anlaufschwierigkeiten, Tremor oder anderen Symptomen kommen kann.

Erste größere therapeutische Versuche mit Hirnstimulationen über temporär implantierte Elektroden wurden bereits in den 1960er Jahren durchgeführt. Anwendung fand die Methode zunächst bei der Behandlung von Patienten mit chronischen Schmerzen, Schizophrenie und Epilepsie.^{109–112} Nachdem es auch erste Therapieversuche bei Parkinson-Patienten gab, wandte man sich vorerst von der THS bei der Parkinson-Krankheit ab, da durch die Einführung von L-Dopa zum Ende der 1960er Jahre ausgezeichnete Therapieerfolge erzielt werden konnten. Parallel dazu entwickelte sich jedoch die Technik der THS und die klinische Erfahrung in der Stimulationstherapie anderer Krankheiten weiter.¹¹¹ Im Jahr 1994 begann eine französische Arbeitsgruppe erstmals mit der THS des STN (Nucleus subthalamicus) bei Parkinson-Patienten und konnte unter anderem ein gutes Ergebnis bei der Symptomkontrolle von Tremor und Bradykinesie erzielen.^{111,113} Heute gilt die THS als eine der bedeutendsten therapeutischen Innovationen der letzten Jahrzehnte für Patienten mit Parkinson-Krankheit, insbesondere im fortgeschrittenen Stadium.¹¹⁴

Bei der modernen THS handelt es sich um eine mit dem Ziel der Symptomverbesserung erzeugte Neuromodulation durch elektrische Stimulation, die über chirurgisch implantierte Elektroden an definierte Zielregionen des Gehirns abgegeben wird. Die Elektroden sind verbunden mit einem Neurostimulator, welcher subkutan im Bereich des Pektoralismuskels implantiert wird.¹¹⁵



Abbildung 4: Schematische Darstellung der Elektroden und des implantierten Pulsgenerators. (aus Okun, 2012).¹¹⁶

Die THS soll Parkinson-Patienten mit Dyskinesien oder motorischen Fluktuationen angeboten werden, die durch medikamentöse Therapie nicht ausreichend behandelbar sind.²³ Auch kann die THS bei nicht kontrollierbarem Tremor indiziert sein. Die THS stellt einen operativen Eingriff mit entsprechenden Risiken dar, die gegen den zu erwartenden Therapieerfolg abgewogen werden müssen.^{23,117}

Geeignete Patienten, die wahrscheinlich von der THS profitieren	Fraglich/grenzwertig geeig- nete Patienten, die eventuell von einer THS profitieren	Nicht geeignete Patienten, denen keine THS als Thera- pieoption angeboten werden		
		sollte		
 Gutes Ansprechen auf die Therapie mit L-Dopa Vorhandensein von On- Off-Fluktuationen Beeinträchtigung der Le- bensqualität durch Dyski- nesien Medikamentenresistenter Tremor Ausreichend erhaltene kognitive Funktion 	 Schwere Dyskinesie mit geringem On-Off dopami- nergen Ansprechen On-Off-Fluktuationen bei bestehender kognitiver Einschränkung Medikamentenresistenter Tremor bei gleichzeitig moderater kognitiver Ein- schränkung und/oder schlechter On-Off dopami- nergem Ansprechen 	 Schwere Demenz Schwere autonome Dys- funktion Schlechtes Ansprechen auf die Therapie mit L- Dopa Atypische Parkinson-Syn- drome Instabile psychiatrische Begleiterkrankung Fehlen einer engagierten Betreuungsperson 		

Tabelle 2: Mögliche Auswahlkriterien für Patienten, die sich für die Therapieoption einer THS eignen (in Anlehnung an Okun, 2012).¹¹⁶

Die beiden wichtigsten Zielregionen der THS sind der Nucleus subthalamicus (STN-THS) und der Globus pallidus pars interna (GPi-THS). In einigen Fällen, in denen der Tremor das Hauptsymptom darstellt, kann der Nucleus ventro-intermedius thalami (VIM-THS) als Zielregion dienen.¹¹⁸

Der Nucleus subthalamicus ist ein linsenförmiger, glutamaterger Kern mit einem durchschnittlichen Volumen von 240 mm³, der basal des Thalamus liegt.¹¹⁹ Er ist funktionell an den Basalganglien-Schaltkreisen beteiligt.¹²⁰ Der STN empfängt afferente Signale aus dem Hirnstamm, dem Globus pallidus externus, dem Thalamus und der Großhirnrinde. Efferente Signale gelangen aus dem STN zum Hirnstamm, Striatum, Substantia nigra sowie zum Globus pallidus internus und externus.¹²¹ Der STN besteht zu einem erheblichen Anteil aus glutamatergen Neuronen. Im afferenten und efferenten Zusammenspiel mit dem ipsilateralen Pallidum erhält der STN von dort inhibitorische Signale und sendet erregende Signale zum Pallidum. Daraus ergibt sich ein kontrollierender hemmender Einfluss auf willkürliche Bewegungsimpulse.^{122,123} Der STN ist aufgrund seiner Konnektivität in drei funktionelle Zonen eingeteilt, den limbischen, assoziativen und sensorimotorischen STN. Die Zonen nehmen jeweils den vorderen, mittleren und hinteren Teil des Kerns ein.¹²⁴ Durch Läsionen des STN kann der Einfluss auf das Pallidum gestört werden. Als Folge können hyperkinetische Symptome im Sinne eines Ballismus und choreiformen Bewegungen der kontralateralen Seite des Körpers resultieren.¹²¹ Die STN-THS kann die Initiierung und die Geschwindigkeit von Bewegungen sowie das Anhalten laufender Bewegungen verbessern.¹²⁵

Bei der Parkinson-Krankheit kommt es durch den Untergang dopaminerger Neurone zu Störungen der neuronalen Aktivität innerhalb der Basalganglien-Schaltkreise. Es zeigen sich pathologisch veränderte Muster der abgefeuerten Aktionspotentiale der STN-Neurone. Dies trägt zu den typischen Parkinson-Symptomen Bradykinese, Rigor und Tremor bei. Die STN-THS kann die Feuermuster modulieren und somit physiologischere Muster wiederherstellen und gleichzeitig pathologische bewegungsbezogene STN-Aktivitäten unterbrechen.^{126,127}

Die Rolle des STN geht weit über die Beteiligung an der Motorik hinaus. Er ist auch an kognitiven Prozessen, der Motivation, der Entscheidungsfindung und den Emotionen beteiligt.¹²⁸ Zudem wird der STN mit Aversionslernen in Verbindung gebracht.¹²⁹

Entsprechend der aktuellen Leitlinie zur Parkinson-Krankheit soll die STN-THS der GPi-THS vorgezogen werden.²³ Begründet wird diese Empfehlung unter anderem durch die Ergebnisse der niederländischen NSTAPS-Studie, in der die STN-THS und die GPi-THS in einer randomisierten kontrollierten Studie verglichen wurde. Hier konnte zwischen beiden Gruppen kein Unterschied in den primären Endpunkten festgestellt werden. Unter den sekundären Endpunkten zeigten sich jedoch bessere Ergebnisse im "Unified Parkinson's Disease Rating Scale Motor Examination Score" (UPDRS-ME) und im "Amsterdam Linear Disability Score" (ALDS) sowie eine stärkere Reduktion der Levodopa-Äquivalenz-Dosis (LED, von engl.: "levodopa equivalent dose").¹³⁰

Im Vergleich zwischen der dopaminergen Standardtherapie und der STN-THS konnten der STN-THS in mehreren Studien signifikante Verbesserungen der motorischen Symptomatik und in den Bereichen ADL und QoL (Quality of Life) nachgewiesen werden.^{131–134} Bislang liegen keine Studien vor, die die Wirksamkeit von GPi-THS mit der besten medizinischen Therapie (englisch best medical treatment, kurz "BMT") vergleichen.²³

Die Auswahlkriterien für Patienten, denen eine THS angeboten wurde, konnten erstmals 1999 unter dem Titel "Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's Disease" (CAPSIT-PD) veröffentlicht werden.¹³⁵ Diese Kriterien haben die Indikationsstellung zur THS bei Parkinson-Patienten über mehr als zwei Jahrzehnte maßgeblich geprägt.¹³⁶ Ein wesentliches Kriterium, das im CAPSIT-PD definiert ist, ist eine Krankheitsdauer von mindestens fünf Jahren.¹³⁵ Die CAPSIT-PD-Kriterien gelten heute zunehmend als zu restriktiv.¹³⁶

Im Rahmen der EARLYSTIM-Studie wurde ab 2006 der Einsatz der THS bei Patienten im Alter zwischen 18 und 60 Jahren mit frühen motorischen Komplikationen der Parkinson-Krankheit untersucht. Die Studie zeigte, dass die THS des Nucleus subthalamicus in Kombination mit dem BMT allein bei der Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität bei Patienten mit frühen motorischen Komplikationen überlegen war.¹³⁷ Somit vollzog sich ein Paradigmenwechsel der THS als letzte therapeutische Option hin zu einem Therapieansatz in frühen Krankheitsstadien.^{138,139} Mittlerweile gibt es Bestrebungen, die THS zu beginnen, noch bevor motorische Komplikationen aufgetreten sind.¹⁴⁰ Der optimale Zeitpunkt für den Beginn der THS wird in der Literatur jedoch weiterhin diskutiert.¹³⁶ In Deutschland werden jährlich mehrere hundert Patienten mit THS behandelt.¹⁴¹

Vor dem operativen Eingriff wird eine Planungs-Magnetresonanztomographie des Schädels (cMRT) durchgeführt. Mithilfe einer Navigationssoftware werden die Ziel- sowie die Eintrittspunkte der Elektroden und somit auch deren Verlauf durch das Hirngewebe festgelegt. Im Rahmen der Operation wird dem Patienten ein mechanisches Referenzierungssystem (Stereotaxierahmen) angelegt. Es folgt die Aufnahme einer cerebralen Computertomographie (cCT) mit angelegtem Stereotaxierahmen. Das cCT wird mit der cMRT übereinandergelegt.

Der operative Eingriff wird durch einen Neurochirurgen durchgeführt, der zunächst Testelektroden einführt. In der Regel ist während der Operation ein Neurologe anwesend. Dieser untersucht Wirkung und Nebenwirkungen der Neurostimulation über die Testelektroden bereits im Operationssaal. Nach einer zufriedenstellenden Testung wird die Stimulationselektrode eingeführt und fixiert.¹⁴² Während der Operation können Mikroelektrodenaufzeichnungen (MER, von engl. "microelectrode recordings") abgeleitet werden, um die Lage der Elektroden innerhalb der subkortikalen Strukturen des Gehirns zu justieren. MER können die elektrophysiologischen Signaturen des STN identifizieren und bei der Abgrenzung dieses Kerns zu anderen subkortikalen Strukturen helfen.^{143,144} Die Ableitung von MER ist für einen erfolgreichen Eingriff jedoch nicht obligat, da die endgültige Elektrodenposition auch allein anhand der klinischen Ergebnisse gefunden werden kann.¹⁴⁵ Die Operation kann am wachen oder am sedierten Patienten durchgeführt werden. Der Wachzustand erlaubt unmittelbares Patientenfeedback, was entscheidend für den Therapieerfolg sein kann. Die Operation in Narkose dagegen kann für den Patienten weniger belastend sein. Beide Verfahren liefern vergleichbare klinische Ergebnisse.¹⁴⁶ Die Ableitung von MER kann bei beiden Vorgehensweisen verwendet werden, um die endgültige Elektrodenposition festzulegen.¹⁴⁷

Im Rahmen des chirurgischen Eingriffs können verschiedene Komplikationen auftreten, die bei 0,4 % der Patienten bis zum Tod führen können.¹⁴⁸ In seltenen Fällen ist eine intrakranielle Blutung möglich, die eine Halbseitenlähmung oder eine Bewusstseinsstörung zur Folge haben kann. Im langfristigen Verlauf ist eine Infektion des Implantats denkbar, was eine Explantation notwendig machen kann. Sehr selten kommt es zu technischen Defekten wie beispielsweise Kabelbrüchen, woraufhin das Implantat ausgetauscht werden muss. Auch die elektrische Stimulation kann Nebenwirkungen verursachen. Denkbar sind unter anderem kognitive Störungen, Depressionen oder Störungen der Bewegungskoordination.¹⁴⁹

Durch die STN-THS kann die Dosis dopaminerger Medikamente reduziert werden. Es lässt sich eine Verbesserung motorischer Symptome über einen langfristigen Zeitraum belegen.^{150,151}

Obwohl die THS allgemein eine sehr erfolgreiche Therapieoption darstellt, gibt es unter den Patienten eine interindividuelle Variabilität, die bislang nur unzureichend verstanden ist. Es ist bekannt, dass der therapeutische Erfolg der THS durch ein komplexes Zusammenspiel von genetischen Faktoren, klinischen Krankheitsmerkmalen und technischen Aspekten der THS beeinflusst wird.^{85,152,153}

2.2 Lead DBS

LeadDBS (www.lead-dbs.org) ist eine gut etablierte Toolbox in der Software MATLAB, die die Rekonstruktion und Visualisierung von THS-Elektroden auf der Grundlage von postoperativen Schnittbildgebungsdaten ermöglicht. Im Rahmen der Computer- oder Magnetresonanztomographie verursachen die Elektroden Bildartefakte, anhand derer die Lage der Elektroden rekonstruiert werden kann.¹⁵⁴

Zunächst werden die präoperativen MRT-Bilder mit der postoperativen Bildgebung ko-registriert. Die postoperative Bildgebung kann entweder als Computertomographie- oder Magnetresonanztomographie-Aufnahme vorliegen. Anschließend werden die Bilder normalisiert und somit in ein gemeinsames Koordinatensystem übertragen. Dieses Koordinatensystem bildet das Standard-Gehirn (MNI ICBM 2009b NLIN ASYM Space) des Montreal Neurological Institute (MNI-Space). Der MNI-Space basiert auf der durchschnittlichen Anatomie einer Gruppe hunderter erwachsener Gehirne, deren MRT-Bilder auf eine einheitliche Größe normiert und gleich ausgerichtet wurden.¹⁵⁵ Die Normalisierung von patientenindividueller Schnittbildgebung in einen definierten Standardraum, wie den MNI-Space, macht die Elektrodenplatzierung über das gesamte Patientenkollektiv und THS-Zentren hinweg vergleichbar.^{154,156}

Der Lead-DBS-Algorithmus durchläuft die Schnittbildgebung in dorsoventraler Richtung und definiert die Elektrodenposition anhand von geeigneten Schwellenwerten bis kein Elektrodenartefakt mehr zu erkennen ist. Die schrittweise ermittelten Positionen bilden den Elektrodenverlauf.¹⁵⁴

Mittels der klinischen Stimulationsparameter wurden zentriert auf die Koordinaten der jeweiligen Elektrode Stimulationswolken (VTAs, von engl. Volume of tissue activated) berechnet. Die Differenz der klinischen Scores von der Baseline-Untersuchung zur Follow-up-Untersuchung wurde jedem VTA zugeordnet.

2.3 Stimulationswolken

Als Stimulationswolken oder "Volume of Tissue Activated" (VTA) bezeichnet man den dreidimensionalen Bereich des Hirngewebes, der bei der THS die Stimulationselektroden umgibt und von dem angenommen wird, dass dieser durch den applizierten elektrischen Strom beeinflusst wird. Um den Zusammenhang zwischen der lokalen Ausbreitung der elektrischen Stimulation und nicht-motorischer Symptomatik herzustellen, ist es notwendig, die VTAs jedes Patienten zu berechnen und den Bezug zu den betroffenen subkortikalen Strukturen zu betrachten.

Zur Ermittlung der VTAs wird mittels der Software Lead-DBS ein dreidimensionales tetraedrisches Volumennetz nach einem auf der Finite-Elemente-Methode basierenden Ansatz berechnet.¹⁵⁷ Hierfür wurde im Bereich des Stimulationsortes, also sowohl für die weiße als auch für die subkortikale graue Substanz nach Åström et al. ein homogenes Hirngewebe mit einer Leitfähigkeit σ = 0,1 S/m angenommen. Gewebeheterogenitäten wurden somit in den nachfolgenden Untersuchungen nicht beachtet.¹⁵⁸ Mittels der klinischen Stimulationsparameter, also der Stromstärke sowie der Auswahl der aktiven Kontakte, können die VTAs berechnet werden.^{154,157,159} Im Rahmen der in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen wurden alle VTAs auf die rechte Hemisphäre gepoolt, indem die VTAs der linken Hemisphäre per Lead-DBS auf die rechte Hemisphäre gespiegelt wurden.

2.4 Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Die Tiefe Hirnstimulation ist für Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Krankheit eine etablierte und zugelassene Therapieoption, deren Kosten bei Indikationsstellung durch einen erfahrenen Neurologen durch die Krankenkassen übernommen wird. Diese invasiv-chirurgische Therapie wird leitliniengemäß vor allem dann empfohlen, wenn Patienten unter konservativmedikamentös therapierefraktären motorischen Symptomen leiden und keine absoluten Kontraindikationen bestehen.²³ Längst ist bekannt, dass auch nicht-motorische Symptome meist parallel zu den motorischen Symptomen bei den Erkrankten auftreten und für den Patienten und die Angehörigen belastend sind. Die unterschiedlichen Symptome sind schwieriger zu quantifizieren und zu erfassen, erweisen sich aber auch in der Einstellung und Therapie als durchaus herausfordernd. Bei erfolgreicher Tiefer Hirnstimulation verbessern sich in der Regel die motorischen Hauptsymptome, doch auch nicht-motorische Symptome zeigen häufig ein gutes Ansprechen. Trotzdem soll, laut aktueller Leitlinie, das Vorhandensein therapierefraktärer nicht-motorischer Symptome keine Indikation für die THS darstellen. Hier heißt es wörtlich: "Nicht motorische Symptome stellen heute keine etablierte Indikation für eine STN-THS oder GPi-THS dar".²³ Der Expertenkonsens entschied jedoch mit einer Konsensstärke von 100%, dass "das Vorhandensein nicht-motorischer Fluktuationen und/oder Impulskontrollstörungen und/oder Schlafstörungen" die Indikation einer STN-THS unterstützen kann.²³ Um sowohl den Patienten eine individuellere Therapie bieten zu können und den geeignetsten Stimulationsort für entsprechende Symptomatik zu definieren, ist ein genaueres Verständnis notwendig, inwieweit die lokale Ausbreitung der elektrischen Stimulation die Symptome beeinflusst.

Der Therapieerfolg der THS hängt in hohem Maße von der Platzierung der Elektroden und der Ausbreitung des elektrischen Feldes im Bereich der Zielregion ab.^{160–162} Wird der STN als Zielregion der THS ausgewählt, kann es bei einer Platzierung nahe des lateralen Randes vor allem bei hoher Stromstärke zu einer Fehlstimulation der Capsula interna kommen. Als Folge können beispielsweise motorische Nebenwirkungen auftreten.¹⁶³ Seit der Einführung direktionaler Elektroden in die klinische Praxis konnte gezeigt werden, dass diese im Rahmen der THS ein breiteres therapeutisches Fenster besitzen. Es ist möglich, die Stimulation bei vergleichbarer Wirksamkeit mit geringerer Stromstärke und weniger Nebenwirkungen, im Vergleich zur THS mit omnidirektionalen Elektroden durchzuführen.^{160,164} Diese technische Entwicklung öffnet den Weg für weitere Fragestellungen in Bezug auf die lokale Ausbreitung der elektrischen Stimulation. Frühere Untersuchungen der Arbeitsgruppe Bewegungsstörungen und Kognition (https://neurologie.uk-koeln.de/forschung/ag-bewe-gungsstoerungen-kognition/) konnten zeigen, dass die Position der aktiven THS-Kontakte einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität sowie die nicht-motorischen als auch die motorischen Symptome hat.⁸⁵ In dieser Arbeit und insbesondere der zugrundeliegenden Publikation soll untersucht werden, inwiefern die lokale Ausbreitung der elektrischen Stimulation nicht motorische Symptome beeinflusst. Die Arbeit soll dazu beitragen, eine Kartografie der nicht-motorischen Effekte der THS auf Subarealebene des STN zu erstellen, um die Vorteile der Technologie der direktionalen THS zu nutzen, da der genaue Zusammenhang zwischen NMS und der Lokalisation der VTA anhand bislang vorliegender wissenschaftlicher Literatur noch nicht vollständig beantwortet werden kann.

Folgende Hypothesen werden aufgestellt:

H₀-Hypothese: Die Lokalisation des durch die Stimulationselektrode erzeugte VTA hat keinen Einfluss auf die Verbesserung der NMS.

H₁-Hypothese: Die Lokalisation des durch die Stimulationselektrode erzeugte VTA hat einen Einfluss auf die Verbesserung der NMS. A JOURNAL OF NEUROLOGY



Non-motor outcomes depend on location of neurostimulation in Parkinson's disease

Jan Niklas Petry-Schmelzer,^{1,*} Max Krause,^{1,*} Till A. Dembek,¹ DAndreas Horn,² Julian Evans,³ Keyoumars Ashkan,⁴ Alexandra Rizos,⁴ Monty Silverdale,³ Wibke Schumacher,¹ Carolin Sack,¹ Philipp A. Loehrer,⁵ Gereon R. Fink,^{1,6} Erich T. Fonoff,⁷ Pablo Martinez-Martin,⁸ Angelo Antonini,⁹ Michael T. Barbe,¹ Veerle Visser-Vandewalle,¹⁰ K. Ray-Chaudhuri,^{4,11} Lars Timmermann^{1,5} and Haidar S. Dafsari^{1,4} on behalf of EUROPAR and the IPMDS Non-Motor PD Study Group[#]

*These authors contributed equally to this work. #Appendix 1.

Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus is an effective and established therapy for patients with advanced Parkinson's disease improving quality of life, motor symptoms and non-motor symptoms. However, there is a considerable degree of interindividual variability for these outcomes, likely due to variability in electrode placement and stimulation settings. Here, we present probabilistic mapping data from a prospective, open-label, multicentre, international study to investigate the influence of the location of subthalamic nucleus deep brain stimulation on non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease. A total of 91 Parkinson's disease patients undergoing bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus were included, and we investigated NMSScale, NMSQuestionnaire, Scales for Outcomes in Parkinson's disease-motor examination, -activities of daily living, and -motor complications, and Parkinson's disease Questionnaire-8 preoperatively and at 6-month follow-up after surgery. Leads were localized in standard space using the Lead-DBS toolbox and individual volumes of tissue activated were calculated based on clinical stimulation settings. Probabilistic stimulation maps and non-parametric permutation statistics were applied to identify voxels with significant above or below average improvement for each scale and analysed using the DISTAL atlas. All outcomes improved significantly at follow-up. Significant spatial distribution patterns of neurostimulation were observed for NMSScale total score and its mood/apathy and attention/ memory domains. For both domains, voxels associated with below average improvement were mainly located dorsal to the subthalamic nucleus. In contrast, above average improvement for mood/apathy was observed in the ventral border region of the subthalamic nucleus and in its sensorimotor subregion and for attention/memory in the associative subregion. A trend was observed for NMSScale sleep domain showing voxels with above average improvement located ventral to the subthalamic nucleus. Our study provides evidence that the interindividual variability of mood/apathy, attention/memory, and sleep outcomes after subthalamic nucleus deep brain stimulation depends on the location of neurostimulation. This study highlights the importance of holistic assessments of motor and non-motor aspects of Parkinson's disease to tailor surgical targeting and stimulation parameter settings to patients' personal profiles.

- 1 University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Department of Neurology, Cologne, Germany
- 2 Department of Neurology, Charité University Medicine Berlin, Berlin, Germany
- 3 Department of Neurology and Neurosurgery, Salford Royal Foundation Thrust, Greater Manchester, UK
- 4 National Parkinson Foundation Centre of Excellence, King's College Hospital, London, UK
- 5 Department of Neurology, University Hospital Giessen and Marburg, Campus Marburg, Marburg, Germany
- 6 Cognitive Neuroscience, Institute of Neuroscience and Medicine (INM-3), Research Center Jülich, Jülich, Germany
- 7 Division of Functional Neurosurgery of Institute of Psychiatry, Department of Neurology, University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil

Received April 8, 2019. Revised June 11, 2019. Accepted July 15, 2019. Advance Access publication September 23, 2019 © The Author(s) (2019). Published by Oxford University Press on behalf of the Guarantors of Brain. All rights reserved.

For permissions, please email: journals.permissions@oup.com

- 8 National Center of Epidemiology and CIBERNED, Carlos III Institute of Health, Madrid, Spain
- 9 Department of Neuroscience, University of Padua, Padua, Italy
- 10 University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Department of Stereotaxy and Functional Neurosurgery, Cologne, Germany
- 11 The Maurice Wohl Clinical Neuroscience Institute, King's College London, London, UK

Correspondence to: Jan Niklas Petry-Schmelzer Department of Neurology University Hospital Cologne Kerpenerstr. 62 50924 Cologne, Germany E-mail: jan.petry-schmelzer@uk-koeln.de

Correspondence may also be addressed to: Haidar S. Dafsari E-mail: haidar.dafsari@uk-koeln.de

Keywords: non-motor symptoms; deep brain stimulation; subthalamic nucleus; volume of activated tissue; volume of tissue activated

Abbreviations: DBS = deep brain stimulation; LEDD = levodopa equivalent daily dose; NMSQ = Non-motor Symptoms Questionnaire; NMSS-T = Non-motor Symptom Scale total score; PDQ-8 SI = 8-item Parkinson's disease Questionnaire Summary Index; SCOPA-A, -B, -C = Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-motor examination, -activities of daily living and -motor complications; STN = subthalamic nucleus; VTA = volume of tissue activated

Introduction

Subthalamic nucleus (STN) deep brain stimulation (DBS) is an effective treatment option for patients with advanced Parkinson's disease improving quality of life, motor symptoms, and non-motor symptoms (Krack et al., 2003; Deuschl et al., 2006; Dafsari et al., 2018d). However, a considerable degree of interindividual variability has been reported for these outcomes (Floden et al., 2014; Dafsari et al., 2018e). A previous study by our group provided evidence that the position of active DBS contacts significantly contributed to the interindividual variability of quality of life, motor and non-motor outcomes after STN-DBS in Parkinson's disease (Dafsari et al., 2018a). However, this approach neglected differences in stimulation parameters and the spatial distribution of the volume of tissue activated (VTA). Studies investigating motor, neuro-psychological and neuro-psychiatric DBS outcomes took this limitation into account by creating probabilistic stimulation maps (Butson et al., 2011; Eisenstein et al., 2014; Akram et al., 2017; Gourisankar et al., 2018) or considering the overlap of patient-specific VTAs with either a predefined target volume (Frankemolle et al., 2010) or the sensorimotor, associative, and limbic subregions of the STN (Mosley et al., 2018). Some studies provided evidence for a greater motor improvement in the dorsolateral STN (Eisenstein et al., 2014; Akram et al., 2017; Gourisankar et al., 2018) or zona incerta (Butson et al., 2011; Eisenstein et al., 2014), whereas neuropsychological impairment and the likelihood of neuropsychiatric side-effects could be reduced by focusing the stimulation towards the dorsal border (Frankemolle et al., 2010) or the motor subregion of the STN (Mosley et al., 2018). In contrast, other studies found no distinctive spatial patterns influencing motor (Eisenstein et al., 2014) or neuropsychiatric outcomes

(Gourisankar et al., 2018).

The aim of this study was to investigate whether the location of electrical stimulation influences the outcome on a wide range of non-motor symptoms in a prospective, multicentre cohort.

Materials and methods

Design and ethical approval

We prospectively recruited patients in an international, multicentre, open-label study (German Clinical Trials Register 0006375, DBS arm of the NILS study) and retrospectively analysed imaging data from the centres Cologne, London and Manchester. The study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the local ethics committees (Cologne, 0012-145; UK: NRES South East London REC3, 10/H0808/141, #10084) (Dafsari *et al.*, 2019*a*). All patients gave written informed consent prior to study participation.

Patients and clinical assessment

Parkinson's disease diagnosis was based on the UK Brain Bank criteria and patients were selected for bilateral STN-DBS according to guidelines of the International Parkinson and Movement Disorders Society (Lang *et al.*, 2006). Patients were excluded from the analysis when 6-month follow-up or postoperative imaging were missing.

Clinical assessments were performed at preoperative baseline in the ON medication state and at 6-month follow-up after surgery in ON medication and on stimulation states, using the following scales:

 Non-motor symptoms were assessed with two scales: (a) The clinician-rated Non-motor Symptom Scale (NMSS) was used to investigate non-motor symptoms in nine different domains (cardiovascular, sleep/fatigue, mood/apathy, perceptual problems/ hallucinations, attention/memory, gastrointestinal, urinary, sexual function, and miscellaneous symptoms including unexplained pain, olfaction, weight changes, and excessive sweating) over the last four weeks (Chaudhuri *et al.*, 2007); and (b) The patient-based Non-motor Symptoms Questionnaire (NMSQ) (Chaudhuri *et al.*, 2006).

- (ii) Quality of life was assessed with the 8-item Parkinson's disease Questionnaire (PDQ-8), reported as Summary Index (SI) (Martinez-Martin *et al.*, 2011; Dafsari *et al.*, 2018*c*). The PDQ-8 is an instrument recommended by the Movement Disorders Society Scales Committee for quality of life assessments in Parkinson's disease (Martinez-Martin *et al.*, 2011) and has been used in DBS studies before (Storch *et al.*, 2013; Dafsari *et al.*, 2018*b*, *c*).
- (iii) Motor aspects, such as motor examination, activities of daily living and motor complications were surveyed with corresponding parts of the Scales for Outcomes in Parkinson's disease (SCOPA-A, -B, -C). The SCOPA is a well-established, validated and time-efficient abbreviated version of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale from which it was derived and the two scales highly correlate (Marinus *et al.*, 2004; Martinez-Martin *et al.*, 2005; Dafsari *et al.*, 2018*a*).

The levodopa equivalent daily dose (LEDD) was calculated following Tomlinson *et al.* (2010).

Statistical analysis of clinical outcomes

Scores are reported as mean \pm standard deviation (SD). To detect significant changes from baseline, either a paired t-test or a Wilcoxon signed-rank test was used, depending on the normality of data which was examined using the Shapiro-Wilk test. P-values were Bonferroni corrected for multiple comparisons (seven scales) and reported as P-values corrected to the significance threshold P < 0.05. Additionally, effect sizes (Martinez-Martin and Kurtis, 2012), change scores computed as Test_{baseline} - Test_{follow-up} and relative change scores were calculated. Furthermore, we explored the relationship between outcome parameters with Spearman correlations or Pearson's correlations, if parametric test criteria were fulfilled. To investigate the relationship between changes of quality of life and other clinical outcome parameters, correlations were computed between change scores for PDQ-8 SI and respective scales. To test for confounding effects of medication requirements or motor impairment on non-motor outcomes, correlations were calculated between SCOPA-A or relative LEDD changes and non-motor symptoms (NMSQ, NMSS total and domain scores).

DBS lead localization

DBS leads were localized with the Lead-DBS toolbox (www. lead-dbs.org) (Horn *et al.*, 2019). The detailed processing pipeline has been described elsewhere (Horn *et al.*, 2017). In brief, postoperative images were linearly coregistered to preoperative MRI (Cologne: 3 T Philips Ingenia MRI system, Philips Medical Systems; London: 1.5 T General Electric Signa HDx MRI system, General Electric Healthcare; Manchester: 1.5 T Philips Intera MRI system) using ANTs (advanced normalization tools, http://stnava.github.io/ANTs/, n = 83) (Avants *et al.*, 2008) or BRAINSFit (https://www.nitrc.org/projects/ multimodereg/, n = 8) if results of ANTs coregistration were unsatisfactory. Then images were nonlinearly normalized into standard space (ICBM 2009b NLIN, Asym) using advanced normalization tools based on the preoperative MRI and the 'effective (low variance)' strategy as implemented in Lead-DBS. This procedure used preoperative MRI (T_1 and T_2) and was recently evaluated to register the STN to a template atlas as precisely as human experts (Ewert *et al.*, 2019).

DBS leads were automatically pre-reconstructed using the PaCER-algorithm (Husch *et al.*, 2018) (postoperative CT, n = 83) or TRAC/CORE algorithm (Horn *et al.*, 2019) (postoperative MRI, n = 8) and manually refined and corrected for brain shift as implemented in Lead-DBS. Orientation of directional leads was determined using the DiODe algorithm (Sitz *et al.*, 2017; Horn *et al.*, 2019).

Volume of tissue activated estimation

Volume of tissue activated estimation was conducted using a finite element method as introduced by Horn *et al.* (2017) based on clinically optimized stimulation parameters. The spread of the electric field was estimated for homogenous tissue with a conductivity of $\sigma = 0.1$ S/m (Astrom *et al.*, 2015). The VTA was thresholded at the electrical field isolevel of 0.19 V/mm (Astrom *et al.*, 2015) to reflect clinical stimulation results of Mädler and Coenen (2012), adapted depending on the respective pulse width (Dembek *et al.*, 2017).

Probabilistic stimulation maps

A probabilistic stimulation map was generated for each investigated clinical scale. First, all VTAs were pooled to the right hemisphere by non-linearly flipping left hemispheric VTAs as implemented in Lead-DBS (Horn *et al.*, 2019). The creation of probabilistic stimulation maps followed Dembek *et al.* (2017) and Eisenstein *et al.* (2014). First, the number of VTAs overlapping in each voxel was counted to create the *N*-image. Voxels in which fewer than 10 VTAs overlapped were discarded to ensure the validity of the subsequent voxel-wise statistical testing. To create a mean effect image, each individual change score was assigned to each voxel of its respective VTA. Subsequently, a mean effect image was generated by calculating the mean change score for each voxel. To increase visual comparability between different scales, the mean effect image was z-transformed.

Voxel-wise statistical testing

Voxel-wise statistical tests were performed for each voxel of the respective mean effect image to create the respective p-image. Two-sided Wilcoxon signed-rank tests were used to detect significant (P < 0.05) deviations of each voxel's mean change score from average, calculated as the mean of the respective change scores of all patients. Voxels with a mean change score significantly below average were reported as negative voxels, whereas those above average were reported as positive voxels. Type 1 errors were corrected by using a non-parametric permutation algorithm and summary statistic as proposed by Eisenstein *et al.* with n = 1000 permutations of the original dataset (Eisenstein *et al.*, 2014; Dembek *et al.*, 2017). A probabilistic stimulation map was accepted as valid if the sum of the negative decadic logarithm of the significant *P*-values ranked higher than the sum in 950 of the 1000 permuted datasets (Dembek *et al.*, 2017) (equals a significance threshold of P < 0.05).

Quantitative neuroanatomical analysis

All significant probabilistic stimulation maps were superimposed onto the DISTAL atlas (Ewert *et al.*, 2018) which features a tripartite STN model (Accolla *et al.*, 2014). Subsequently, the local distribution of the significant voxels of each probabilistic stimulation map in relation to the atlas STN was determined. Figure 1 shows a schematic overview of the analysis.

Technical realization

All computational work was carried out with MATLAB 2016b (The MathWorks Inc., Natick, Massachusetts, USA) on a DELL Precision T7910 Workstation with two Intel Xeon E5-2670 CPUs and 64 GB RAM (Dell Inc.).

Data availability

The data included in this study are available on request to the corresponding author. The data are not publicly available due to their containing information that could compromise the privacy of the participants.

Results

Patient characteristics and clinical outcomes

We included 91 patients (53 male) from our database (Fig. 2) aged 62.7 (± 7.9) years at intervention with 9.9 (± 4.6) years disease duration at intervention and a median Hoehn and Yahr score of 2.5 (interquartile range: 2.0-3.0). PDQ-8 SI, SCOPA-A, -B, -C, NMSS total score (NMSS-T), and NMSO, improved significantly and LEDD was significantly reduced at follow-up. An explorative analysis of NMSS domains showed a statistically significant improvement of sleep/fatigue, perceptual problems/hallucinations, urinary, and miscellaneous symptoms (Table 1). Effect sizes were moderate (0.50-0.79) for PDQ-8 SI, SCOPA-A, -B, NMSQ, and NMSS-T and large (>0.80) for SCOPA-C, and LEDD. NMSS domain effect sizes were small (0.20-0.49) for cardiovascular symptoms, perceptual problems/hallucinations, gastrointestinal, and urinary symptoms, and moderate (0.50-0.79) for miscellaneous symptoms.

Explorative correlation analysis between PDQ-8 SI and clinical outcome parameter change scores were significant for SCOPA-B [r(81) = 0.38; P < 0.001], NMSQ [r(77) = 0.31; P < 0.001], NMSS-T [r(81) = 0.29; P = 0.008],



Figure 1 Analysis workflow. Postoperative imaging was co-registered to preoperative MRI (**A**) and normalized to standard space following lead localization (**B**). VTAs were calculated (**C**) and assigned to the respective clinical outcome to create mean effect images (**D**). Finally, voxelwise statistical testing was applied to create *P*-images, revealing voxels deviating significantly from average (**E**).

NMSS sleep/fatigue [r(81) = 0.22; P = 0.043], NMSS mood/apathy [r(81) = 0.36; P < 0.001] and NMSS attention/memory [r(81) = 0.29; P = 0.007]. Other correlations



Figure 2 Patient selection. A total number of 145 patient undergoing STN-DBS were screened for the present study. In the final analysis, 91 patients were included.

for quality of life were not significant (P > 0.05). Correlations between relative LEDD or SCOPA-A changes and non-motor symptoms (NMSQ, NMSS total and domain scores) were not significant (P > 0.05).

DBS localization and *N*-image

The lead location of all patients (148 Medtronic 3389, Medtronic; six VerciseTM, 28 CartesiaTM, Boston Scientific) and the mean position of all leads pooled on the right hemisphere are illustrated in Fig. 3. Mean position of ventral contacts in relation to the mid commissural point was x = 11.67 mm (±1.47 mm), y = -3.60 mm (±2.35 mm), z = -4.75mm (±1.41 mm). The *N*-image revealed that most VTAs overlapped in the dorsolateral STN (Fig. 3B and C). The overall volume included in our voxel-based statistical analysis covered 81.3% of the STN (sensorimotor: 100%; associative: 90.7%, limbic: 45.3%).

Voxel-wise statistics and stimulation location

Probabilistic stimulation maps for NMSS-T (rank: 991/ 1000; P = 0.009), NMSS mood/apathy (rank: 996/1000; P = 0.004), attention/memory (rank: 967/ 1000; P = 0.043) and relative LEDD reduction (rank: 983/ 1000, P = 0.017) were statistically valid after permutation analysis. A trend was observed for NMSS sleep/fatigue (rank: 904/1000; P = 0.091), mainly driven by NMSS item 3 'unintentional sleep' (rank: 982/1000; P = 0.018) and NMSS item 5 'difficulties falling or staying asleep' (rank: 1000/1000; P < 0.001), whereas NMSS item 4 'fatigue' (rank: 204/1000; P = 0.769) and NMSS item 6 'restless

Table | Clinical outcomes

Scale [range] ^a		Baseline	e Follo		P	Relative	Effect	Р
		Mean	SD	Mean	SD	change, %	size ^D	
PDQ-8 SI* [0-100]	83	32.94	15.46	24.29	14.97	26.26	0.62	< 0.001
SCOPA-A* [0-42]	85	11.26	5.78	7.90	4.37	29.82	0.70	< 0.00 l
SCOPA-B* [0-21]	90	7.53	3.25	5.80	3.34	23.01	0.51	< 0.00 l
SCOPA-C* [0–12]	90	5.21	2.98	2.80	2.64	46.27	0.92	< 0.00 l
LEDD* [mg]	86	1060.97	489.26	611.07	354.37	42.40	0.85	< 0.00 l
NMSQ* [0–30]	82	10.39	4.61	8.00	3.75	23.00	0.54	< 0.00 l
NMSS-T* [0-360]	90	63.59	34.44	42.73	28.76	32.80	0.62	< 0.00 l
l Cardiovascular [0–24]		2.16	3.44	1.27	2.51	41.24	0.23	0.075
2 Sleep/fatigue [*] [0–48]		15.91	9.94	9.58	7.50	39.80	0.63	< 0.00 l
3 Mood/apathy [0–72]		6.53	9.16	6.06	10.82	7.31	0.04	0.298
4 Perceptual problems/hallucinations* [0–36]		1.33	3.47	0.43	1.27	67.50	0.30	0.005
5 Attention/memory [0–36]		4.76	5.90	4.50	5.78	5.37	0.04	0.692
6 Gastrointestinal tract [0–36]		6.62	7.10	5.10	6.47	22.99	0.23	0.060
7 Urinary [*] [0–36]		10.72	9.53	6.84	7.06	36.17	0.42	< 0.00 l
8 Sexual Function [0–24]		2.86	4.95	2.67	5.02	6.61	0.05	0.486
9 Miscellaneous [*] [0–48]		12.70	9.44	6.67	6.35	47.51	0.66	< 0.00 l

^{*}Significant improvement at follow-up.

^aHigher scores reflect more impairment for all scales.

^bEffect size: small (0.20–0.49), moderate (0.50–0.79), large (>0.80).



Figure 3 Lead location and N-image. (**A**) shows the frontal view of bilateral lead positions in standard stereotactic space projected on the STN as implemented in the DISTAL atlas (Ewert *et al.*, 2018). The lower row illustrates the N-map in frontal (**B**) and sagittal view (**C**). The number of VTAs overlapping in each voxel is colour-coded by grey (n < 10), green (n < 50), yellow (n < 90) and red ($n \ge 90$). The lead's outline illustrates the pooled mean lead position of all patients. Image orientation is indicated by 3D head model. Specific functional subregions of the STN are highlighted (sensorimotor STN in copper, associative STN in blue and limbic STN in yellow). 3D headmodel ('Head'; https://www.thingiverse.com/figure/about) is licensed under CC BY 3.0 (https://creativecommons.org/licenses/by/3. 0/); taken on 07/15/2018; increased transparency from the original in anterior view on the right side.

legs syndrome' (rank: 890/1000; P = 0.11) were not significant. Probabilistic stimulation maps for all other investigated scales and other NMSS domains were not significant.

Valid probabilistic stimulation maps showed a dorsoventral gradient in the respective mean effect image with more improvement towards the ventral border of the STN for NMSS and more improvement towards the dorsolateral border of the STN for LEDD reduction (Fig. 4A). Voxelwise statistical testing revealed the local distribution of voxels significantly deviating from the respective mean change score (Fig. 4B). For all significant *P*-images, >90% of the VTAs contributed data to the significant voxels (NMSS-T: 172/180; NMSS sleep/fatigue: 168/180; NMSS mood/apathy 177/180; NMSS attention/memory: 176/180; LEDD: 166/172). The quantitative analysis of the local distribution of significant voxels is shown in Table 2. For NMSS-T and NMSS mood/apathy most of the positive voxels were in the ventral border region of the STN. Positive voxels inside the STN were mainly located in the sensorimotor subregion. For NMSS attention/memory most positive voxels were located within the STN, mainly in the associative subregion. In contrast to the location of positive voxels, nearly all negative voxels of these probabilistic stimulation maps were located outside, dorsal to the STN. Compared to these subdomains NMSS sleep/fatigue showed a different distribution. Inside the STN were mainly negative voxels, whereas close to all positive voxels were located outside, ventral to the STN. For the relative LEDD reduction positive voxels were in the dorsolateral border region of the STN. Positive voxels inside the STN were only in the sensorimotor subregion. Negative voxels were located more anterior and outside, dorsal to the STN.



Figure 4 Mean effect and P-images. (A) Coronal slices of the respective mean effect image, colour-coded by the degree of deviation from the z-transformed mean change score (red = 1 SD below average; green = 1 SD above average) at 10 mm, 13 mm and 16 mm posterior to the anterior commissure (AC; slice position in relation to STN indicated in the first column). These are superimposed by the T₁ standard space template together with the DISTAL atlas (Ewert *et al.*, 2018). (B) The respective *P*-image. Voxels with a total change score significantly above (green) or below (red) average are shown in relation to the STN in sagittal and frontal view (*top* and *bottom* row). The image orientation is indicated by 3D head model. Specific functional subregions of the STN are highlighted (sensorimotor STN in copper, associative STN in blue and limbic STN in yellow). AC = anterior commissure; D = dorsal; GPe = globus pallidus externus; GPi = globus pallidus internus; L = left; R = right; RN = red nucleus; Th = thalamus; V = ventral. *Significant after non-parametric permutation analysis. ¹Trend after non-parametric permutation analysis. 3D headmodel ('Head'; https://www.thingiverse.com/thing:979818) by figure (https://www.thingiverse.com/figure/about) is licensed under CC BY 3.0 (https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/); taken on 07/15/2018; increased transparency from the original in anterior view on the right side.

Discussion

This study demonstrates in a large multicentre cohort that, while most non-motor symptoms generally improve after subthalamic DBS, the improvement in mood/apathy, attention/memory and sleep is dependent on the exact location of electrical stimulation. Moreover, our results provide evidence that there is no general non-motor hotspot but a specific location dependency for specific non-motor symptoms. While mood/apathy improved more with more

Table 2	Local	distribution	of significant vo	xels
---------	-------	--------------	-------------------	------

Region	NMSS-	T*	Mood/a	pathy*	Attentio	Attention/memory*		Sleep/fatigue [†]		
	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg	Pos	Neg
Voxels, n	242	505	602	243	53	441	68	418	184	724
Inside STN, %	15.7	3.4	28.6	1.2	64.5	0.5	2.9	24.4	14.1	1.7
Sensorimotor, %	14.1	0.4	23.1	0.0	0.0	0.5	2.9	9.3	14.1	0.3
Associative, %	1.2	3.0	1.2	1.2	52.8	0.0	0.0	0.5	0.0	0.0
Limbic, %	0.4	0.0	4.3	0.0	11.3	0.0	0.0	14.6	0.0	1.4
Outside STN, %	84.3	96.6	71.4	98.8	35.9	99.6	97.1	75.6	85.9	98.3

Values indicate the percentage of voxels with a mean change score significantly above (positive) or below (negative) average in relation to the STN.

Neg = negative voxels; Pos = positive voxels.

Significant after non-parametric permutation analysis.

[†]Trend after non-parametric permutation analysis.

ventral neurostimulation and in the sensorimotor subregion, attention/memory improved more in the associative subregion, and beneficial effects on sleep were observed for neurostimulation ventral to the STN. The importance of these findings is underlined by the fact that only these three non-motor subdomains were significantly correlated with quality of life outcome after subthalamic DBS.

Influence of the stimulation location on non-motor outcomes

In line with previous studies, relative reductions and effect sizes indicated considerable improvements of quality of life, motor and non-motor outcomes, and daily medication requirements after STN-DBS (Krack *et al.*, 2003; Deuschl *et al.*, 2006, 2018*d*, 2019*b*; Schuepbach *et al.*, 2019). However, only the changes in the NMSS subdomains mood/apathy, attention/memory and sleep/fatigue were found to depend on the location of stimulation in STN subregions and in the subthalamic area.

Regarding mood/apathy, the finding that a more ventral stimulation might be associated with beneficial effects is in accordance with previous studies only investigating the coordinates of the electrode position (York et al., 2009; Dafsari et al., 2018a). Additionally, there are reports of hypomania/mania associated with a stimulation in or near the ventromedial STN (Chopra et al., 2012), which might be interpreted as side-effect, due to overstimulation in this subregion. Eisenstein et al. (2014) reported mood and anxiety improvements to be strongly related to DBS sites within the left dorsal STN. Following the authors, the anteroventral and ventromedial STN were not represented in their sample of stimulation settings. Therefore, our study adds the finding that most of the more beneficial voxels for mood/apathy inside the STN were located in the sensorimotor STN. This subregion is also part of the posterior dorsal STN and, following the DISTAL atlas, extends to the posterior-ventral STN border (Ewert et al., 2018). In contrast, another study by the same group reported no alteration of the short-term effects on mood and cognition through the electrode site, although ventral STN

stimulation showed a better outcome for anxiety (Gourisankar *et al.*, 2018). As discussed by the authors, this might be due to the fact that (i) patients were tested without optimized DBS settings; and (ii) long-term effects on mood and cognitive function were not taken into account in the study design. While a stimulation of ventral non-motor STN subregions may result in beneficial effects on mood, early case reports provided evidence for an induction of acute severe depression by substantia nigra stimulation (Bejjani *et al.*, 1999; Blomstedt *et al.*, 2008).

Regarding attention/memory, our study provides evidence for beneficial effects of stimulation within the STN, especially the associative subregion. This finding is in line with previous studies, reporting a beneficial effect on cognition when focusing the stimulation to the dorsal part of the STN (Frankemolle *et al.*, 2010; Eisenstein *et al.*, 2014), overlapping the associative STN as defined by the DISTAL atlas (Ewert *et al.*, 2018).

In accordance with a recent study by our group, showing a more ventral active contact's location to be associated with improvement of sleep (Dafsari *et al.*, 2018*a*), a stimulation location ventral to the STN was beneficial for the sleep items of the NMSS sleep/fatigue domain. In contrast a study by Baumann-Vogel *et al.* (2017), including 42 patients, observed more improvement of sleep after STN-DBS in patients with Parkinson's disease for a bigger distance of the left hemispheric lowest active contact to the ventral STN margin. However, in this study differences in stimulation parameters were not taken in account.

Neurophysiological considerations

Non-motor symptoms are an agglomeration of symptoms defined by exclusion and result from a wide-range of pathomechanisms (Kurtis *et al.*, 2017; Dafsari *et al.*, 2018*d*). Neurodegenerative processes linked to specific neurotransmitter systems have been associated with non-motor symptoms, for example the dopaminergic system with apathy and depression, the cholinergic system with cognitive decline, and serotonergic system with anxiety (Qamar *et al.*, 2017). Furthermore, neurodegenerative
grey and white matter changes have been identified in Parkinson's disease patients with depressive symptoms (van Mierlo *et al.*, 2015), cognitive impairment (Hall and Lewis, 2019), and visual hallucinations (Lenka *et al.*, 2015). If neurodegeneration causes non-motor symptoms, however, the question arises, which mechanisms of action (location-specific and general) may mediate the observed beneficial non-motor effects of STN-DBS.

Location-specific mechanisms

Direct effects of neurostimulation in the target region

Recent electrophysiological studies provide evidence that a direct stimulation of the STN has profound effects on its function (Alkemade *et al.*, 2015). For example, the observed beneficial effects of neurostimulation in ventral parts of the STN on mood are in line, e.g. with a study by Buot *et al.* (2103) who reported that the ventral part of the STN processes the emotional valence of stimuli independently of the motor context, a study by Gourisankar *et al.* (2018) who reported that neurostimulation in the ventral STN results in better outcome of anxiety than in the dorsal STN (Gourisankar *et al.*, 2018), and with the concept of the functional tripartition of the STN with a limbic part located in ventral subregions (Krack *et al.*, 2010).

Spread of current to neighbouring structures

When stimulating in the STN, there may occur spread of current to anatomical structures in proximity to the STN, which could be beneficial for several non-motor symptoms. For example, the observed beneficial effects of neurostimulation ventral to the STN on sleep has previously been associated with a stimulation of the pedunculopontine nucleus (Romigi *et al.*, 2008; Stefani *et al.*, 2013), which is located ventral to the STN within ~5 mm and with even closer projections (Moreau *et al.*, 2008). Furthermore, regarding mood, the spatial distribution of more beneficial effects observed in our study is supported by previous reports of mood improvements facilitated by a spread of neurostimulation to the medial forebrain bundle, located near the medial STN (Coenen *et al.*, 2009, 2018).

Network effects

As the STN forms part of the basal ganglia and integrates projections from motor, associative and limbic basal ganglia-thalamo-cortical loops (Krack *et al.*, 2010; Castrioto *et al.*, 2014; Accolla *et al.*, 2016; Eisinger *et al.*, 2018), also network effects of STN-DBS have to be considered. For example, regarding cognition, Campbell *et al.* (2008) showed that variability in cognitive performance after STN-DBS is correlated to STN-DBS induced cortical blood flow changes in the dorsolateral prefrontal cortex and the anterior cingulate gyrus. These cortical regions are connected to the associative part of the STN and support the observed cognitive effects in the present study (Krack *et al.*, 2010; Accolla *et al.*, 2016).

General mechanisms

Sensory gating

Several studies reported an improvement of multimodal sensory information processing via STN-DBS, resulting, e.g. in an improvement of bladder control (Herzog *et al.*, 2008) and the processing of auditory stimuli (Gulberti *et al.*, 2015). Importantly, this improvement of sensory gating of specific sensory information, such as auditory stimuli, was not observed for dopaminergic medication and, therefore, is specific to neurostimulation (Gulberti *et al.*, 2015). Impaired sensory gating has also been observed in patients with depression (Wang *et al.*, 2009) and there is evidence for a correlation between sensory gating and cognitive functions in patients with Parkinson's disease. Further studies are needed to investigate the role of sensory gating in non-motor symptoms improvement after STN-DBS.

Effects of neurostimulation on multiple neurotransmitter systems

Non-motor symptoms are influenced by multi-neurotransmitter systems including central dopaminergic, cholinergic, noradrenergic, and serotonergic systems (Qamar *et al.*, 2017). A modulation of these neurotransmitter systems by STN-DBS seems feasible considering, e.g. the indirect connection of the STN to the serotonergic dorsal raphe nucleus via the lateral habenula, and the projections to the STN originating from the noradrenergic locus coeruleus (Jakobs *et al.*, 2019). Animal studies provided evidence for these hypothesized serotonin and noradrenalin-modulating effects of DBS, which might be related to depressive symptoms in patients with Parkinson's disease (Tan *et al.*, 2011; Navailles and De Deurwaerdere, 2012; Torres-Sanchez *et al.*, 2018).

Reduction of dopaminergic medication

Closely related to the previous point, the postoperative reduction in dopaminergic medication below patient-specific thresholds may influence non-motor outcomes, such as apathy (Lhommee et al., 2012), and side-effects of dopaminergic treatment, e.g. gastrointestinal symptoms, daytime sleepiness, and hallucinations (Chaudhuri and Schapira, 2009). However, no significant correlation between LEDD and non-motor symptoms improvement was found, which is in line with previous studies (Dafsari et al., 2018a,d), and, importantly, no spatial overlap was observed between significant voxels for LEDD reduction and non-motor symptoms improvement in the present study. LEDD reduction is closely connected to motor outcomes, as it is usually higher for patients with particularly good effects on motor symptoms. In patients with less beneficial effects of STN-DBS on motor symptoms, in real-life scenarios, LEDD is typically maintained at rather high levels to achieve the same level of motor improvement. Therefore, SCOPA as outcome parameter for motor improvement may be influenced by the confounding effect of LEDD, which in turn may explain why LEDD was a more sensitive parameter for interindividual variability than SCOPA in the present study.

Taking together the above hypothesized mechanisms of action of STN-DBS on non-motor symptoms and our finding that specific non-motor outcomes can be influenced by the location of neurostimulation, we postulate that not just neurodegenerative processes underlie non-motor symptoms in Parkinson's disease, but also symptom-specific neural network changes, which are amenable to STN-DBS.

Methodological considerations and limitations

This study expands the findings of previous studies by investigating real-life 6-month non-motor effects of STN-DBS instead of immediate, task-specific outcomes (Frankemolle et al., 2010; Eisenstein et al., 2014; Gourisankar et al., 2018). The importance of long-term non-motor outcomes regarding quality of life after STN-DBS has recently been highlighted (Dafsari et al., 2018d) and longer follow-up periods beyond the immediate and short-term phase are needed. One should consider the role of possible confounding factors, such as placebo effects and an improvement of motor impairment, on postoperative non-motor outcome changes. However, relative contribution of these factors was not significant in the present study as (i) no significant correlations were observed between changes of non-motor symptoms and motor outcomes/medication requirements; and (ii) the spatial distributions of significant voxels differed for non-motor symptoms and motor outcomes/medication requirements. To the best of our knowledge this cohort including 91 patients was one of the largest in mapping studies. In contrast to previous studies, which only investigated electrode locations (York et al., 2009; Eisenstein et al., 2014; Dafsari et al., 2018a; Gourisankar et al., 2018), the present study included patient-specific stimulation parameters and a well-established VTA estimation approach (Madler and Coenen, 2012; Astrom et al., 2015; Dembek et al., 2017; Horn et al., 2017), resulting in models reflecting the individual spread of neurostimulation within the surgical target region. However, the theoretical concept of VTA modelling is still a simplistic approach and only approximates reality. Several factors beyond the state-ofthe-art approach implemented here, such as fibre orientation or differences in stimulation around cathodal and anodal electrodes in bipolar settings have to be considered in future studies (Anderson et al., 2019). There have been several previous approaches to create probabilistic stimulation maps, e.g. to investigate effects of STN-DBS in Parkinson's disease (Butson et al., 2011; Eisenstein et al., 2014; Gourisankar et al., 2018; Nguyen et al., 2019), antidystonic effects in dystonia (Cheung et al., 2014; Reich et al., 2019), and tremor control in essential tremor patients (Dembek et al., 2017). While some of the early approaches did not include any voxel-based statistical testing (Butson et al., 2011; Cheung et al., 2014), more recent works all used voxel-wise statistical testing to identify voxels which significantly improve or

worsen respective symptoms. As in the present work, most studies then used a correction for type I errors to increase the statistical validity of the respective maps (Eisenstein et al., 2014; Dembek et al., 2017; Gourisankar et al., 2018; Nguyen et al., 2019). Reich et al. recently chose a t-testbased analysis with a slightly different approach. Type I error correction was omitted and instead a leave-one-out design as well as an independent test dataset were used to demonstrate that the voxel overlap of individual VTAs with the stimulation map could predict clinical improvement (Reich et al., 2019). For the present study, different factors were considered to increase statistical validity: (i) only including voxels with data from more than 10 overlapping VTAs; (ii) using voxel-wise two-sided Wilcoxon signed-rank tests to account for the data distribution; and (iii) using a nonparametric correction for multiple comparisons to correct for type 1 errors (Eisenstein et al., 2014; Dembek et al., 2017). Using the maps provided by this study to predict non-motor outcomes in future independent cohorts of DBS patients may provide a path towards prospectively optimizing not only motor, but also non-motor DBS outcomes.

Some methodological limitations should be considered when interpreting the results of this study. First, we pooled the VTAs on the right hemisphere for statistical analysis as a previous study by our group did not find a dependency of non-motor outcomes on the hemisphere stimulated in linear mixed-effect models including 'hemisphere' as random effect (Dafsari et al., 2018a). Second, an atlas-based approach neglects a certain degree of interindividual heterogeneity. However, the state-of-the-art multispectral co-registration approach used in this study has proved to be accurate (Ewert et al., 2018, 2019). The algorithm used here performed best in comparison to multiple other deformation algorithms in a large study that involved manual segmentations of >100 brains and >11000 non-linear warps. Lastly, using probabilistic stimulation maps as an analytic approach results in some general limitations. First, only areas stimulated in patients of the study cohort can be analysed and possible DBS effects on non-stimulated areas cannot be explored. Second, probabilistic stimulation maps can overemphasize effects at the outer edges of the analysed volume ('shell-effect'), which is why we excluded voxels with <10 VTAs overlapping. We also showed that over 90% of the investigated VTAs contributed to our results. Therefore, it seems unlikely that only few outliers led to our results. Third, probabilistic stimulation maps only investigate local effects of DBS and do not account for activation or inhibition of larger networks. To take these limitations into account, further studies using more sophisticated imaging methods, such as (i) diffusion tensor imaging to investigate the individual connectivity of the stimulated STN subregions and its adjacent fibre connections; or (ii) functional MRI studies to reveal changes in functional connectivity patterns associated with non-motor symptoms are needed.

Conclusion

The results presented here provide evidence that 6-month outcomes of attention/memory, mood/apathy and sleep symptoms in patients with Parkinson's disease undergoing STN-DBS depend on the specific location of neurostimulation in the surgical target area. Marked improvements of mood/apathy were observed for neurostimulation in the ventral border region of the STN, mainly in its sensorimotor subregion, for attention/memory in the associative subregion, and for sleep symptoms ventral to the STN. This finding provides a rationale for preoperative holistic assessments of non-motor and motor symptoms to determine potential neurostimulation regions of interest for patients' individual clinical profiles. The long-term aim of this line of research is to identify symptom-specific brain networks and to utilize this knowledge to address each patient's individual clinical profile in concurrence with the concept of precision medicine.

Funding

This paper is independent research funded by the German Research Foundation (Grant KFO 219). J.N.P-S., M.K. W.S. and C.S. were funded by the Koln Fortune Program. P.A.L. was funded by the Koln Fortune Program and the Konrad-Adenauer Foundation. H.S.D. was funded by the Koln Fortune Program, the Prof. Klaus Thiemann Foundation and the Felgenhauer Foundation.

Competing interests

The authors report no competing interests.

Supplementary material

Supplementary material is available at Brain online.

Appendix I

Full details of the members of the Non-motor Parkinson's Disease Study Group of the International Parkinson's Disease and Movement Disorders Society (IPMDS) can be found in the Supplementary material.

Kallol Ray-Chaudhuri, UK; Angelo Antonini, Italy; Pablo Martinez-Martin, Spain; Per Odin, Sweden; Anette Schrag, UK; Daniel Weintraub, USA; Paolo Barone, Italy; David J Brooks, UK; Richard G Brown, UK; Peter Jenner, UK; B Jeon, Korea; Kelly Lyons, USA; Nicola Pavese, UK; Marios Politis, UK; Ronald B. Postuma, Canada; Anthony Schapira, UK; Fabrizio Stocchi, Italy; Lars Timmermann, Germany; Yoshio Tsuboi, Japan; Alexandra Rizos, UK; Anna Sauerbier, UK.

References

- Accolla EA, Dukart J, Helms G, Weiskopf N, Kherif F, Lutti A, et al. Brain tissue properties differentiate between motor and limbic basal ganglia circuits. Hum Brain Mapp 2014; 35: 5083–92.
- Accolla EA, Herrojo Ruiz M, Horn A, Schneider GH, Schmitz-Hubsch T, Draganski B, et al. Brain networks modulated by subthalamic nucleus deep brain stimulation. Brain 2016; 139 (Pt 9): 2503–15.
- Akram H, Sotiropoulos SN, Jbabdi S, Georgiev D, Mahlknecht P, Hyam J, et al. Subthalamic deep brain stimulation sweet spots and hyperdirect cortical connectivity in Parkinson's disease. Neuroimage 2017; 158: 332–45.
- Alkemade A, Schnitzler A, Forstmann BU. Topographic organization of the human and non-human primate subthalamic nucleus. Brain Struct Funct 2015; 220: 3075–86.
- 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: 016026.
- 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; 62: 664–72.
- Avants BB, Epstein CL, Grossman M, Gee JC. Symmetric diffeomorphic image registration with cross-correlation: evaluating automated labeling of elderly and neurodegenerative brain. Med Image Anal 2008; 12: 26–41.
- Baumann-Vogel H, Imbach LL, Surucu O, Stieglitz L, Waldvogel D, Baumann CR, et al. The impact of subthalamic deep brain stimulation on sleep-wake behavior: a prospective electrophysiological study in 50 Parkinson patients. Sleep 2017; 40: zsx033.
- Bejjani BP, Damier P, Arnulf I, Thivard L, Bonnet AM, Dormont D, et al. Transient acute depression induced by high-frequency deepbrain stimulation. N Engl J Med 1999; 340: 1476–80.
- Blomstedt P, Hariz MI, Lees A, Silberstein P, Limousin P, Yelnik J, et al. Acute severe depression induced by intraoperative stimulation of the substantia nigra: a case report. Parkinsonism Relat Disord 2008; 14: 253–6.
- Buot A, Welter ML, Karachi C, Pochon JB, Bardinet E, Yelnik J, et al. Processing of emotional information in the human subthalamic nucleus. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013; 84: 1331–8.
- Butson CR, Cooper SE, Henderson JM, Wolgamuth B, McIntyre CC. Probabilistic analysis of activation volumes generated during deep brain stimulation. Neuroimage 2011; 54: 2096–104.
- Campbell MC, Karimi M, Weaver PM, Wu J, Perantie DC, Golchin NA, et al. Neural correlates of STN DBS-induced cognitive variability in Parkinson disease. Neuropsychologia 2008; 46: 3162–9.
- Castrioto A, Lhommee E, Moro E, Krack P. Mood and behavioural effects of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. Lancet Neurol 2014; 13: 287–305.
- Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, Sethi K, Stocchi F, Odin P, et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: results from an international pilot study. Mov Disord 2007; 22: 1901–11.
- Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F, Sethi K, Odin P, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. Mov Disord 2006; 21: 916–23.
- Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. Lancet Neurol 2009; 8: 464–74.
- Cheung T, Noecker AM, Alterman RL, McIntyre CC, Tagliati M. Defining a therapeutic target for pallidal deep brain stimulation for dystonia. Ann Neurol 2014; 76: 22–30.
- Chopra A, Tye SJ, Lee KH, Sampson S, Matsumoto J, Adams A, et al. Underlying neurobiology and clinical correlates of mania status after subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a

review of the literature. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2012; 24: 102–10.

- Coenen VA, Honey CR, Hurwitz T, Rahman AA, McMaster J, Burgel U, et al. Medial forebrain bundle stimulation as a pathophysiological mechanism for hypomania in subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease. Neurosurgery 2009; 64: 1106–14; discussion 14–5.
- Coenen VA, Sajonz B, Reisert M, Bostroem J, Bewernick B, Urbach H, et al. Tractography-assisted deep brain stimulation of the superolateral branch of the medial forebrain bundle (slMFB DBS) in major depression. Neuroimage Clin 2018; 20: 580–93.
- Dafsari HS, Martinez-Martin P, Rizos A, Trost M, Dos Santos Ghilardi MG, Reddy P, et al. EuroInf 2: subthalamic stimulation, apomorphine, and levodopa infusion in Parkinson's disease. Mov Disord 2019a; 34: 353–65.
- Dafsari HS, Petry-Schmelzer JN, Ray-Chaudhuri K, Ashkan K, Weis L, Dembek TA, et al. Non-motor outcomes of subthalamic stimulation in Parkinson's disease depend on location of active contacts. Brain Stimul 2018a; 11: 904–12.
- Dafsari HS, Ray-Chaudhuri K, Mahlstedt P, Sachse L, Steffen JK, Petry-Schmelzer JN, et al. Beneficial effects of bilateral subthalamic stimulation on alexithymia in Parkinson's disease. Eur J Neurol 2019b; 26: 222–e17.
- Dafsari HS, Reker P, Silverdale M, Reddy P, Pilleri M, Martinez-Martin P, et al. Subthalamic stimulation improves quality of life of patients aged 61 years or older with short duration of Parkinson's disease. Neuromodulation 2018b; 21: 532–40.
- Dafsari HS, Reker P, Stalinski L, Silverdale M, Rizos A, Ashkan K, et al. Quality of life outcome after subthalamic stimulation in Parkinson's disease depends on age. Mov Disord 2018c; 33: 99–107.
- Dafsari HS, Silverdale M, Strack M, Rizos A, Ashkan K, Mahlstedt P, et al. Nonmotor symptoms evolution during 24 months of bilateral subthalamic stimulation in Parkinson's disease. Mov Disord 2018d; 33: 421–30.
- Dafsari HS, Weiss L, Silverdale M, Rizos A, Reddy P, Ashkan K, et al. Short-term quality of life after subthalamic stimulation depends on non-motor symptoms in Parkinson's disease. Brain Stimul 2018e; 11: 867–74.
- Dembek TA, Barbe MT, Astrom M, Hoevels M, Visser-Vandewalle V, Fink GR, et al. Probabilistic mapping of deep brain stimulation effects in essential tremor. Neuroimage Clin 2017; 13: 164–73.
- Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N Engl J Med 2006; 355: 896–908.
- Eisenstein SA, Koller JM, Black KD, Campbell MC, Lugar HM, Ushe M, et al. Functional anatomy of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease. Ann Neurol 2014; 76: 279–95.
- Eisinger RS, Urdaneta ME, Foote KD, Okun MS, Gunduz A. Nonmotor characterization of the basal ganglia: evidence from human and non-human primate electrophysiology. Front Neurosci 2018; 12: 385.
- Ewert S, Horn A, Finkel F, Li N, Kuhn AA, Herrington TM. Optimization and comparative evaluation of nonlinear deformation algorithms for atlas-based segmentation of DBS target nuclei. Neuroimage 2019; 184: 586–98.
- Ewert S, Plettig 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; 170: 271–82.
- Floden D, Cooper SE, Griffith SD, Machado AG. Predicting quality of life outcomes after subthalamic nucleus deep brain stimulation. Neurology 2014; 83: 1627–33.
- Frankemolle AM, Wu J, Noecker AM, Voelcker-Rehage C, Ho JC, Vitek JL, et al. Reversing cognitive-motor impairments in Parkinson's disease patients using a computational modelling approach to deep brain stimulation programming. Brain 2010; 133 (Pt 3): 746–61.

- Gourisankar A, Eisenstein SA, Trapp NT, Koller JM, Campbell MC, Ushe M, et al. Mapping movement, mood, motivation and mentation in the subthalamic nucleus. R Soc Open Sci 2018; 5: 171177.
- Gulberti A, Hamel W, Buhmann C, Boelmans K, Zittel S, Gerloff C, et al. Subthalamic deep brain stimulation improves auditory sensory gating deficit in Parkinson's disease. Clin Neurophysiol 2015; 126: 565–74.
- Hall JM, Lewis SJG. Chapter one neural correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease: a review of structural MRI findings. In: Politis M, editor. International review of neurobiology. Cambridge, MA: Academic Press; 2019. p. 1–28.
- Herzog J, Weiss PH, Assmus A, Wefer B, Seif C, Braun PM, et al. Improved sensory gating of urinary bladder afferents in Parkinson's disease following subthalamic stimulation. Brain 2008; 131 (Pt 1): 132–45.
- 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; 184: 293–316.
- 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; 82: 67–78.
- Husch A, Petersen MV, Gemmar P, Goncalves J, Hertel F. PaCER A fully automated method for electrode trajectory and contact reconstruction in deep brain stimulation. Neuroimage Clin 2018; 17: 80–9.
- Jakobs M, Fomenko A, Lozano AM, Kiening KL. Cellular, molecular, and clinical mechanisms of action of deep brain stimulation-a systematic review on established indications and outlook on future developments. EMBO Mol Med 2019; 11: e9575.
- Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. N Engl J Med 2003; 349: 1925–34.
- Krack P, Hariz MI, Baunez C, Guridi J, Obeso JA. Deep brain stimulation: from neurology to psychiatry? Trends Neurosci 2010; 33: 474–84.
- Kurtis MM, Rajah T, Delgado LF, Dafsari HS. The effect of deep brain stimulation on the non-motor symptoms of Parkinson's disease: a critical review of the current evidence. NPJ Parkinsons Dis 2017; 3: 16024.
- Lang AE, Houeto JL, Krack P, Kubu C, Lyons KE, Moro E, et al. Deep brain stimulation: preoperative issues. Mov Disord 2006; 21 (Suppl 14): S171–96.
- Lenka A, Jhunjhunwala KR, Saini J, Pal PK. Structural and functional neuroimaging in patients with Parkinson's disease and visual hallucinations: a critical review. Parkinsonism Relat Disord 2015; 21: 683–91.
- Lhommee E, Klinger H, Thobois S, Schmitt E, Ardouin C, Bichon A, et al. Subthalamic stimulation in Parkinson's disease: restoring the balance of motivated behaviours. Brain 2012; 135 (Pt 5): 1463–77.
- Madler 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; 33: 1072–80.
- Marinus J, Visser M, Stiggelbout AM, Rabey JM, Martinez-Martin P, Bonuccelli U, et al. A short scale for the assessment of motor impairments and disabilities in Parkinson's disease: the SPES/SCOPA. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75: 388–95.
- Martinez-Martin P, Benito-Leon J, Burguera JA, Castro A, Linazasoro G, Martinez-Castrillo JC, et al. The SCOPA-Motor Scale for assessment of Parkinson's disease is a consistent and valid measure. J Clin Epidemiol 2005; 58: 674–9.
- Martinez-Martin P, Jeukens-Visser M, Lyons KE, Rodriguez-Blazquez C, Selai C, Siderowf A, et al. Health-related quality-of-life scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. Mov Disord 2011; 26: 2371–80.
- Martinez-Martin P, Kurtis MM. Health-related quality of life as an outcome variable in Parkinson's disease. Ther Adv Neurol Disord 2012; 5: 105–17.

- Moreau C, Defebvre L, Destee A, Bleuse S, Clement F, Blatt JL, et al. STN-DBS frequency effects on freezing of gait in advanced Parkinson disease. Neurology 2008; 71: 80–4.
- Mosley PE, Smith D, Coyne T, Silburn P, Breakspear M, Perry A. The site of stimulation moderates neuropsychiatric symptoms after sub-thalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease. Neuroimage Clin 2018; 18: 996–1006.
- Navailles S, De Deurwaerdere P. Contribution of serotonergic transmission to the motor and cognitive effects of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus or levodopa in Parkinson's disease. Mol Neurobiol 2012; 45: 173–85.
- Nguyen TAK, Nowacki A, Debove I, Petermann K, Tinkhauser G, Wiest R, et al. Directional stimulation of subthalamic nucleus sweet spot predicts clinical efficacy: Proof of concept. Brain Stimul 2019; 12: 1127–34.
- Qamar MA, Sauerbier A, Politis M, Carr H, Loehrer P, Chaudhuri KR. Presynaptic dopaminergic terminal imaging and non-motor symptoms assessment of Parkinson's disease: evidence for dopaminergic basis? NPJ Parkinsons Dis 2017; 3: 5.
- Reich MM, Horn A, Lange F, Roothans J, Paschen S, Runge J, et al. Probabilistic mapping of the antidystonic effect of pallidal neurostimulation: a multicentre imaging study. Brain 2019; 142: 1386–98.
- Romigi A, Placidi F, Peppe A, Pierantozzi M, Izzi F, Brusa L, et al. Pedunculopontine nucleus stimulation influences REM sleep in Parkinson's disease. Eur J Neurol 2008; 15: e64–5.
- Schuepbach WMM, Tonder L, Schnitzler A, Krack P, Rau J, Hartmann A, et al. Quality of life predicts outcome of deep brain stimulation in early Parkinson disease. Neurology 2019; 92: e1109–20.
- 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; 44: 4463–73.

- Stefani A, Peppe A, Galati S, Bassi MS, D'Angelo V, Pierantozzi M. The serendipity case of the pedunculopontine nucleus low-frequency brain stimulation: chasing a gait response, finding sleep, and cognition improvement. Front Neurol 2013; 4: 68.
- Storch A, Schneider CB, Wolz M, Sturwald Y, Nebe A, Odin P, et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson disease: severity and correlation with motor complications. Neurology 2013; 80: 800–9.
- Tan SK, Hartung H, Sharp T, Temel Y. Serotonin-dependent depression in Parkinson's disease: a role for the subthalamic nucleus? Neuropharmacology 2011; 61: 387–99.
- Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. Mov Disord 2010; 25: 2649–53.
- Torres-Sanchez S, Perez-Caballero L, Mico JA, Celada P, Berrocoso E. Effect of Deep Brain Stimulation of the ventromedial prefrontal cortex on the noradrenergic system in rats. Brain Stimul 2018; 11: 222–30.
- van Mierlo TJ, Chung C, Foncke EM, Berendse HW, van den Heuvel OA. Depressive symptoms in Parkinson's disease are related to decreased hippocampus and amygdala volume. Mov Disord 2015; 30: 245–52.
- Wang Y, Fang YR, Chen XS, Chen J, Wu ZG, Yuan CM, et al. A follow-up study on features of sensory gating P50 in treatment-resistant depression patients. Chin Med J 2009; 122: 2956–60.
- York MK, Wilde EA, Simpson R, Jankovic J. Relationship between neuropsychological outcome and DBS surgical trajectory and electrode location. J Neurol Sci 2009; 287: 159–71.

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Die Parkinson-Krankheit ist eine neurodegenerative Erkrankung, von der weltweit Millionen von Menschen betroffen sind. Allein in Deutschland gibt es über 400.000 Parkinson-Erkrankte.¹⁶⁵ Wenngleich es erhebliche Fortschritte im Verständnis der Pathophysiologie der Parkinson-Krankheit gegeben hat, ist ein kurativer Ansatz, welcher das Fortschreiten der Krankheit aufhält oder umkehren kann, bis heute nicht verfügbar.^{3,166} Aktuelle therapeutische Ansätze sind somit ausschließlich symptomorientiert. Krankheitsmodifizierende Therapien, insbesondere gen- und stammzellbasierte Therapien befinden sich in der Erforschung und Entwicklung und werden in präklinischen und klinischen Studien getestet. Erkenntnisse zur langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit sind jedoch noch nicht vorhanden. Die groß angelegte Produktion solcher Therapieoptionen in klinischer Qualität wird mittelfristig jedoch einen Engpass für eine breite Versorgung der Parkinson-Patienten darstellen.³ Umso wichtiger erscheint es, dass die derzeitig etablierten therapeutischen Strategien besser verstanden und genutzt werden können. Ein wesentlicher Baustein der symptomorientierten Therapie bildet die Tiefe Hirnstimulation, die in den letzten Jahren eine fortlaufend zunehmende Verbreitung erfährt.¹⁶⁷

Im Rahmen dieser Arbeit sollen Hirnareale identifiziert werden, in denen eine stimulationsinduzierte Aktivierung die beste therapeutische Verbesserung unter individueller Betrachtung der nicht motorischen Symptome der Parkinson-Krankheit zeigt.

Es wurden insgesamt 91 Patienten, davon 53 männliche Studienteilnehmende, untersucht. Von der Baseline- zur Follow-up-Untersuchung nach sechs Monaten zeigte sich insgesamt ein gutes Ansprechen auf die Tiefe Hirnstimulation. Insbesondere verbesserten sich die Scores PDQ-8 SI, SCOPA-A, -B, -C, NMSS Total (NMSS-T) und NMSQ signifikant. Gleichzeitig konnte die tägliche Levodopa-äquivalente Dosis (LEDD, von engl. "levodopa equivalent daily dose") signifikant reduziert werden.¹⁶⁸ Die LEDD ist die Summe aller, in ihrer Wirksamkeit zur L-Dopa-äquivalenten Dosis umgerechneten, eingenommenen Antiparkinsonika als geschätzte Gesamtdosis¹⁶⁹. Somit zeigt die untersuchte Kohorte ein erwartet gutes und mit der aktuellen Literatur vergleichbares Therapieansprechen.^{131,133,134,137,170,171} Für weitere Analysen können die Ergebnisse somit als repräsentativ und anwendbar auf den durchschnittlichen, für die THS geeigneten Parkinson-Patienten, betrachtet werden.

In dieser Arbeit wurde die Elektrodenlage aller Patienten auf die rechte Hemisphäre gebündelt. Die gemittelte Position des ventralen Kontakts aller Elektroden lag in Bezug auf die mittlere Kommissur bei x = 11,67 mm, y = 3,60 mm, z = 4,75 mm. Die meisten Überschneidungen der VTAs zeigten sich im Bereich des dorsolateralen STN.

Das gesamte statistisch betrachtete Volumen deckte 100 % der sensorimotorischen, 90,7 % der assoziativen und 45,3 % der limbischen Subregion und somit 81,3 % des gesamten STN ab. Es wurden Voxel aus der statistischen Analyse ausgeschlossen, in denen sich weniger als 10 VTAs überlappten.

Es sollte untersucht werden, ob die genaue Ausrichtung der Stimulationselektroden, bzw. die lokale Ausbreitung der Stimulationswolken einen Einfluss auf einzelne nicht-motorische Symptome hat. Wir konnten feststellen, dass es keine allgemeine Ausrichtung der Elektroden gibt, bei der sich alle nicht-motorischen Domänen gleichzeitig verbessern. Vielmehr scheint es für unterschiedliche Domänen jeweils einen individuellen optimalen Stimulationsort zu geben. In unserer Kohorte war das Ansprechen auf die Therapie in den Subdomänen Schlaf ("Sleep"), Stimmung ("Mood") und Aufmerksamkeit/Gedächtnis ("Attention/Memory") von der exakten Lokalisation der elektrischen Stimulation abhängig.¹⁶⁸

Interessanterweise sind dies die einzigen nicht-motorischen Domänen, die signifikant mit einer Verbesserung der Lebensqualität nach STN-THS korreliert werden konnten. Es hat sich gezeigt, dass eine Stimulation der ventralen STN-Region und der sensorimotorischen Subregion einen besseren Einfluss auf die Stimmungslage hat, eine Stimulation der assoziativen Subregion einen besseren Einfluss auf die Aufmerksamkeit und das Gedächtnis haben und eine Stimulation ventral des STN einen positiven Einfluss auf Schlafstörungen hat. Weitere nichtmotorische Symptome wie Wahrnehmungsstörungen, Halluzinationen und Miktionsstörungen profitieren allgemein von der Tiefen Hirnstimulation, scheinen jedoch keinen eindeutigen Zusammenhang zu einem genauen Stimulationsort innerhalb des STN aufzuweisen.¹⁶⁸



Abbildung 5: Auswahl der "mean effect images" und "P-images" die nach der Permutationsanalyse als valide eingestuft wurden. (A) Koronare Schnitte der "mean effect images": Die Farbskala codiert Abweichung jedes Voxels vom z-transformierten mittleren Effekt (mean change score) der einzelnen Domänen (rot = eine Standardabweichung unter dem Durchschnitt, grün = eine Standardabweichung über dem Durchschnitt. (B) Das zugehörige "Pimage": Voxel mit einem Score signifikant unter (rot) und über (grün) dem Durchschnitt. Die funktionalen Subregionen des STN sind farblich gekennzeichnet (sensorimotorischer STN in orange, assoziativer STN in blau, limbischer STN in gelb).

4.2 Die lokale Ausbreitung der Stimulation beeinflusst nicht-motorische Symptome

In der Vergangenheit konnte gezeigt werden, dass Patienten nach THS neben der bekannten und indikationsgebenden Verbesserung der motorischen Symptome ebenfalls eine signifikant höhere Lebensqualität haben und zusätzlich nicht-motorische Symptome weniger stark ausgeprägt sind.^{132,172–176} Bei den meisten Patienten kann außerdem die tägliche Levodopa-Dosis reduziert werden. Krack et al. zeigten bereits im Jahr 2003 an einer Studie mit 49 Patienten, dass sich die motorische Symptomatik und die ADL ohne dopaminerge Therapie bei der Verlaufskontrolle signifikant verbesserten. Gleichzeitig konnten die LEDD und somit die Schwere von Levodopa-induzierte Dyskinesien signifikant reduziert werden.¹⁷⁷

Schuepbach et al. zeigten in einer Studie mit 251 Patienten, dass die Lebensqualität (QoL, von engl. "quality of life") ein wichtiger Indikator für den Gesamtnutzen einer THS war. Je schlechter die angegebene Lebensqualität der Patienten vor THS, desto stärker war die Verbesserung vom Ausgangswert nach zwei Jahren.¹⁷⁸

Auch in Vorarbeiten dieser Arbeitsgruppe und an der untersuchten Kohorte konnten in der Vergangenheit die Verbesserung der THS auf nicht-motorische Symptome gezeigt werden. Dafsari et al. demonstrierten in einer Studie mit 60 Patienten, dass sich die NMS nach sechsmonatiger STN-THS signifikant verringerten. In einer Post-hoc-Analyse verbesserten sich die NMSS-Domänen Schlaf/Müdigkeit, Wahrnehmungsprobleme/Halluzinationen, Miktion und Verschiedenes signifikant.¹⁷⁹



Abbildung 6: (a) Boxplot und (b) Netzdiagramm der NMSS-Domänen. Sterne kennzeichnen die Domänen mit signifikanter Verbesserung von der Baseline-Untersuchung (blau) zur Follow-up-Untersuchung nach sechs Monaten (rot) (aus Dafsari et al., 2015).¹⁷⁹

In einer weiteren Arbeit dieser Arbeitsgruppe aus dem Jahr 2018 wurde an 50 Patienten der Zusammenhang zwischen der Lage der aktiven Kontakte der Stimulationselektrode und des klinischen Outcomes untersucht. Die Patienten wurden für jeden erhobenen klinischen Score nach ihrem individuellen Ansprechen in "Responder" und "Non-Responder" eingeteilt. Die dreidimensionalen Koordinaten der Elektrodenkontakte wurden anhand der postoperativen Bildgebung erhoben und zur anatomischen Vergleichbarkeit auf einen etablierten Hirn-Atlas standardisiert. Es konnte gezeigt werden, dass NMS- und QoL-Responder im Vergleich zu Non-Respondern im Allgemeinen eher medial, anterior und ventral stimuliert werden (siehe Abb. 7). Bei Betrachtung der einzelnen NMSS-Subdomänen zeigte sich zudem, dass ein besseres Ansprechen der Domänen "Stimmung/Kognition" mit weiter ventraler sowie medialer Stimulation, "Schlaf/Müdigkeit" mit weiter ventraler Stimulation und "Gastrointestinaler Trakt" mit weiter medialer Stimulation einhergeht.⁸⁵



Abbildung 7: Nucleus subthalamicus (grau) und Nucleus ruber (kupferfarben) in axialer, sagittaler und koronaler Ebene. Grüne Punkte zeigen die mittlere Lage der aktiven Kontakte von "Respondern", rote Punkte zeigen die mittlere Lage der aktiven Kontakte von "Non-Respondern". Die transparenten grünen und roten Bereiche, die die jeweiligen Punkte umgeben, stellen eine Standardabweichung der Lage der aktiven Kontakte in der jeweiligen Ebene dar (aus Dafsari et al., 2018).

Eine der ersten Untersuchungen nicht-motorischer Effekte in Abhängigkeit von der Elektrodenlage der STN-THS bei der Parkinson-Krankheit veröffentlichten Tsai et al. im Jahr 2007. In dieser Studie wurden 38 Patienten in eine Gruppe mit neuropsychologischen Ereignissen in der postoperativen Phase und eine Gruppe ohne entsprechende Ereignisse eingeteilt. Zu den beobachteten neuropsychologischen Ereignissen zählten beispielsweise auftretende Psychosen oder manische Episoden. Es wurde allerdings keine Standardisierung der kranialen Schnittbildgebung durchgeführt und kein anatomischer Hirn-Atlas verwendet, so wie es in der dieser Arbeit zugrunde liegenden Publikation durchgeführt wurde. Die Elektrodenlage wurde anhand postoperativer MRTs relativ zum mittleren Kommissurpunkt angegeben. Eine signifikante Abweichung der Elektrodenlage zwischen beiden Gruppen zeigte sich auf der anteriorposterioren Achse. Die Autoren argumentierten, dass es einen Zusammenhang zwischen neuropsychologischen Nebenwirkungen und weiter anterior applizierter Stimulation geben könnte.¹⁸⁰

Auch York et al. vermuteten 2009 einen Zusammenhang zwischen dem Verlauf bzw. der Lage der Elektrode und dem neuropsychiatrischen Outcome. An 18 untersuchten Patienten konnte unter anderem gezeigt werden, dass eine größere Distanz der Elektroden vom STN in laterale Richtung mit erhöhter depressiver Symptomatik assoziiert war.¹⁸¹ Auch hier wurde kein anatomischer Hirn-Atlas genutzt. Die Lage des STN wurde softwaregestützt näherungsweise definiert. Die Lage der Elektroden wurde relativ als Abstand zum STN, weiteren anatomischen Landmarken und als Winkel ihrer Verläufe zu den Raumachsen definiert. Zudem wurden zur Erhebung der Symptome keine speziell für die Parkinson-Krankheit entwickelten neuropsychiatrischen Scores wie der NMSS verwendet.

Die klinischen Scores wurden bei den Patienten präoperativ und sechs Monate nach Beginn (6-MFU) der STN-THS erhoben. In mehreren Bereichen konnten signifikante Verbesserungen bei der Erhebung nach sechs Monaten festgestellt werden. Anhand postoperativer Bildgebung konnten die Stimulationselektroden exakt lokalisiert werden. Anschließend wurden die Elektrodenpositionen jedes Patienten mit einem anatomischen Gehirnatlas ko-registriert. Mittels der klinischen Stimulationsparameter wurden die Stimulationswolken (VTAs) berechnet.

Der Zusammenhang zwischen dem Stimulationsort und den NMS wurde bereits von mehreren Arbeitsgruppen untersucht. Eisenstein et al. zeigten 2014, dass die Stimulation des linken dorsalen STN Emotionsstörungen verbessert.¹⁸² Gourisankar et al. zeigten 2017, dass eine Stimulation des ventralen STN Angst-Symptomatik verbessert.¹⁸³ Dafsari et al. konnten 2018 zeigen, dass die anteriore, mediale und ventrale Stimulation des STN allgemein ein besseres nicht-motorisches Outcome bedingt.⁸⁵ Ein Case-Report aus dem Jahr 2021 von Schrock et al. präsentierte den Fall einer Parkinson-Patientin, bei der im Rahmen der STN-THS nur minimale motorische Verbesserungen bei jedoch schweren nicht-motorischen Nebenwirkungen verzeichnet wurden. Die Stimulationselektrode war in der limbischen/assoziativen Subregion des STN platziert. Eine Repositionierung in den sensorimotorischen STN milderte die nicht-motorischen Nebenwirkungen ab und verbesserte die motorischen Funktionen deutlich.¹⁸⁴ In den Untersuchungen der genannten Arbeitsgruppen wurde jedoch lediglich die Elektrodenposition und nicht die anhand der Stimulationsparameter modellierten VTAs mit den nicht-motorischen Symptomen verglichen.

Die STN-THS zeigte in Übereinstimmung mit der wissenschaftlichen Literatur zur Follow-up-Untersuchung in allen untersuchten Scores signifikante Verbesserungen.¹⁷⁶ Für die untersuchten Domänen Aufmerksamkeit/Gedächtnis, Stimmung/Kognition und Schlaf/Müdigkeit konnte dargelegt werden, dass das Therapieansprechen von der exakten Lokalisation der Stimulation im subthalamischen Bereich abhängt. Während sich der Bereich Aufmerksamkeit/Gedächtnis stärker bei Stimulation in der assoziativen Subregion verbessert, profitiert der Bereich Stimmung/Kognition bei Stimulation der ventralen Seite und der sensomotorischen Subregion und der Bereich Schlaf/Müdigkeit bei Stimulation ventral des STN.

4.3 Neurophysiologische Effekte der THS

Während die motorischen Symptome vor allem durch die Degeneration dopaminerger Neurone zustande kommen, müssen nicht-motorische Symptome differenzierter betrachtet werden. Beispielsweise konnte gezeigt werden, dass eine Degeneration im cholinergen System mit kognitiven Einschränkungen einhergeht und Veränderungen im serotonergen System Angstsymptomatiken verstärken.¹⁸⁵ Bei den mit der Parkinson-Krankheit in Verbindung stehenden nicht-motorischen Symptomen stellt sich die Frage, welche Wirkmechanismen der Verbesserung der Symptome bei einer lokalen elektrischen Stimulation zugrunde liegen. Die direkte elektrische Stimulation hat tiefgreifende Auswirkungen auf die Funktion des STN selbst, der in drei Subregionen unterteilt wird.¹⁸⁶ So zeigten beispielsweise Buot et al. die Beteiligung des ventralen STN bei der Verarbeitung von Emotionen, übereinstimmend mit dem hier beobachteten Effekt einer ventraleren Stimulation auf die Stimmungslage.¹⁸⁷

Die elektrische Stimulation kann auch dem STN benachbarte Strukturen erfassen. Der Nucleus pedunculopontinus befindet sich in der oberen Pons, kranial der Substantia nigra im dorsolateralen Teil des Tegmentum mesencephali und somit nur wenige Millimeter in ventrale Richtung vom STN entfernt.^{188,189} Ein Review von Stefani et al. von 2013 sammelte übereinstimmende Belege dafür, dass sich die elektrische Stimulation des Nucleus pedunculopontinus positiv auf die Schlafqualität auswirkt, im Einklang mit unserer gleichartigen Schlussfolgerung in Bezug auf die Stimulation ventral des STN.¹⁹⁰

Hinzu kommen allgemeine Effekte der STN-THS, wie die Beeinflussung der sensorischen Filterfunktion (engl. Gating). Sensorisches Gating bezeichnet die Fähigkeit des Gehirns, überflüssige Reize herauszufiltern. Diese Funktion ist bei der Parkinson-Krankheit häufig beeinträchtigt. Ein positiver Einfluss der STN-THS konnte beispielsweise von Gulberti et al. auf das auditive Gating, also auf die Verarbeitung auditorischer Reize nachgewiesen werden.¹⁹¹ Da diese Wirkungen durch komplexe neuronale Mechanismen vermittelt werden, an denen verschiedene kortikale und subkortikale Strukturen beteiligt sind, ist ein Zusammenhang zwischen dem sensorischen Gating und nicht-motorischer Symptome wahrscheinlich. Um den tatsächlichen Einfluss des Gatings zu untersuchen, wären in Zukunft weitere Studien erforderlich. Diese Wirkung ist insbesondere deshalb interessant, weil sie nur durch die THS beeinflusst werden kann und somit spezifisch für die THS ist. Der positive Effekt bei einer rein medikamentösen Therapie mit L-Dopa konnte demgegenüber nicht beobachtet werden.¹⁹¹ Die Parkinson-Krankheit ist auf eine Dysfunktion der Neurotransmittersysteme zurückzuführen. Es ist bekannt, dass Störungen des zentralen dopaminergen, cholinergen, noradrenergen und serotonergen Systems vorliegen können.¹⁸⁵ Erwähnenswert sind unter anderem noradrenerge Projektionen des Locus coeruleus zum STN.¹⁹² Die elektrische Stimulation des STN könnte die biogenen Wirkungen der Monoamine manipulieren und somit auf diese Weise die nicht-motorischen Symptome zusätzlich beeinflussen.¹⁹³

Weiterhin kann sich durch die mögliche postoperative Dosisreduktion dopaminerger Antiparkinsonika eine Symptomverbesserung ergeben, da Nebenwirkungen einer dopaminergen Behandlung (beispielsweise Halluzinationen, Tagesmüdigkeit oder gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Diarrhoe) so abgemildert werden.¹⁹⁴ Passend zu bereits existierenden Studien konnte jedoch auch in dieser Arbeit kein signifikanter Zusammenhang zwischen der individuellen LEDD und den verbesserten NMS gefunden werden.^{195,196} Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die hier nachgewiesene ortsabhängige Wirkung der STN-THS sowohl zugrunde liegende neurodegenerative Prozesse als auch unterschiedliche Arten pathologischer Veränderungen des neuronalen Netzwerks beeinflussen kann.

4.4 Die lokale Ausbreitung der Stimulation als bildgebender Biomarker

Um verschiedene Therapieoptionen und deren Erfolg untereinander vergleichen zu können, verwenden behandelnde Neurologen von Parkinson-Patienten die gut etablierte LEDD als standardisierte Einheit für die Gesamtheit der eingenommenen Medikamente. Parallel zur Etablierung neuer Wirkstoffe, die in der Parkinsonbehandlung eingesetzt werden können, wurde die LEDD kontinuierlich um diese erweitert. In einem kürzlich erschienenen Review von unserer Kölner Arbeitsgruppe (Jost et. al., 2023) werden die aktuell zur LEDD verfügbaren Daten zusammengefasst und eingeordnet.¹⁹⁷ Der Begriff der LEDD fasst derzeit jedoch ausschließlich medikamentöse Therapien zu einem Äquivalenzwert zusammen, um so die Krankheitsaktivität und -last sowie deren Dynamik am individuellen Patienten zu beschreiben und interindividuell zu vergleichen. Nach erfolgreich begonnener THS kann die LEDD um bis zu 40 - 50% reduziert werden.¹⁹⁸ In einer kürzlich veröffentlichten Arbeit von Theyer at al. wurde gezeigt, dass der positive Effekt auf die LEDD nach THS über etwa 14 Jahre anhält.¹⁹⁹ Aktuell wird der THS an sich jedoch noch kein numerischer Wert zugewiesen, welcher äquivalent einer Dosierung von 100 mg L-Dopa entspräche. Schreitet die Parkinson-Erkrankung weiter fort, dann sind oft erneut höhere Dosierungen der herkömmlichen medikamentösen Therapie notwendig, um die Symptome zu kontrollieren. Auch nach erfolgreichem Beginn einer THS wird die LEDD für gewöhnlich im Laufe der Zeit ansteigen. Bei fortschreitender Degeneration der dopaminergen Neurone kann es außerdem notwendig sein, auch die THS anzupassen und beispielsweise die Stromstärke zu erhöhen, die Frequenz zu modulieren oder sogar die

Elektrodenlage zu modifizieren. Eine Erweiterung des Begriffs und somit eine Anwendung auch auf die THS wäre daher naheliegend und durchaus denkbar, um eine holistische Abdeckung des gesamten aktuell vorliegenden Therapiekonzeptes zu erzeugen. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine signifikant höhere Reduktion der LEDD bei einer Stimulation der dorsolateralen Grenze des STN erreicht wird. Die Auswertung von VTAs als Stimulationskarte, so wie sie in dieser Arbeit gezeigt wurde, könnte somit als neuer, bildgebender Biomarker für die Entwicklung der LEDD verwendet werden. Ärzte könnten vorhersagen, wie verschiedene Stimulationsparameter potenziell die LEDD beeinflussen. Eine individuelle Beratung des Patienten wäre somit präinterventionell möglich. Außerdem könnte die repetitive Bestimmung der LEDD auch postinterventionell und im langfristigen Verlauf eine Aussage darüber treffen, ob mit einer steigenden LEDD zu rechnen ist und dem Patienten beispielsweise frühzeitig Alternativoptionen aufgezeigt werden sollen. Für den Patienten, der explizit über eine Prognose und mögliche Verschlechterungen und erwartbaren neuen Symptome aufgeklärt werden möchte, könnte diese LEDD inklusive der THS-Bewertung außerdem eine objektivierbare Basis für eine Beratung und einen Schritt hin zur personalisierten Medizin darstellen.

4.5 Ökonomische Vorteile moderner Tiefer Hirnstimulation

Als für die Indikation der fortgeschrittenen Parkinson-Erkrankung zugelassenes Verfahren wird die THS in Deutschland aktuell von allen gesetzlichen sowie privaten Krankenversicherungen bezahlt. In Zeiten der Wirtschaftskrise und Krankenhausreformen sowie angekündigten Einsparungen in einem bereits angeschlagenen Gesundheitssystem ist die Betrachtung ökonomischer Faktoren dennoch unerlässlich. Die Kosten für die Implementierung des Schrittmachers variieren stark, belaufen sich jedoch schätzungsweise, abhängig vom individuellen Patienten, auf insgesamt 20.000 – 40.000 Euro.^{200,201} Bei einer steigenden Inzidenz der Erkrankung (zwischen 2009 und 2015 hat sich die Anzahl der Neuerkrankungen beispielsweise verdoppelt), werden in den nächsten Jahren auch die Kosten zur Behandlung der Patienten steigen.²⁰² Im Optimalfall kann die THS den Patienten jedoch eine jahrelange Verbesserung der Lebensqualität und Symptomkontrolle bieten. So können Kosten für Medikamente gespart werden, weniger Arztbesuche und Krankenhausaufenthalte notwendig und sekundäre Komplikationen wie beispielsweise Frakturen durch Stürze oder behandlungsbedürftige Depressionen reduziert werden. Gerade bei jungen Patienten kann gegebenenfalls eine Wiedereingliederung in den ausgeübten Beruf und somit eine Teilnahme am Arbeitsmarkt bewirkt werden. Die Kenntnis der patientenindividuellen VTAs ist ein weiterer Baustein hin zur optimalen Einstellung der THS. Durch die Optimierung des stimulierten Areals können die Effekte der Therapie maximiert werden und somit langfristig ebenfalls Kosten reduziert werden. In der Zukunft ist so auch denkbar, dass die Operationsdauer verkürzt und die initiale und im Verlauf notwendige Kalibrierung der Stimulation vereinfacht werden kann. So könnten zukünftig auch in Entwicklungsländern, in denen die Therapie aktuell noch nicht etabliert ist, Patienten von der Tiefen Hirnstimulation profitieren.

4.6 Zusammenfassung, Limitationen und Ausblick

Zunächst konnte in dieser Arbeit und der zugrundeliegenden Publikation, in Einklang mit der aktuellen Literatur, noch einmal demonstriert werden, dass sich nicht-motorische Symptome nach Tiefer Hirnstimulation bei Patienten mit Morbus Parkinson signifikant verbessern. Die Kohorte war mit 91 Patienten, welche sowohl vor der Intervention der THS als auch nach sechs Monaten in insgesamt drei Zentren untersucht wurden, im Vergleich zu ähnlichen Studien dieser Art groß.²⁰³ Zusätzlich wurde erstmals gezeigt, wie distinkte nicht-motorische Symptome von der genauen Lokalisation und räumlichen Ausbreitung der stimulierten Areale, also der VTAs, abhängt. Für die Kategorien Stimmung/Apathie, Aufmerksamkeit/Gedächtnis und Schlaf konnten Areale identifiziert werden, die durch eine direkte Stimulation eine Verbesserung herbeiführten. Beispielsweise verbesserte sich die Stimmung der Patienten insbesondere dann, wenn der STN weiter ventral stimuliert wurde.

Für die untersuchten Domänen unterscheidet sich der Ort der besten lokalen Ausbreitung der Stimulationswolke und somit gibt es keinen "Hotspot", bei dessen Stimulation sich alle nichtmotorischen Symptome gleichermaßen verbessern. Neben der bekannten Pathogenese der Parkinson-Erkrankung, welche auf der Neurodegeneration dopaminerger Neurone beruht, scheint es so auch symptom-spezifische neuronale Netzwerke zu geben, die sich durch spezifische Stimulation des STN beeinflussen lassen. In Folgearbeiten sollen diese Netzwerke kleinschrittiger analysiert werden. Eine bessere zielgerichtete und individuelle Therapie könnte durchführbar sein, wenn eine genaue Kartierung dieser stimulierbaren lokalen Areale und Netzwerke vorliegt. So könnte beispielsweise ein Patient, bei dem die Schlafstörungen vordergründig präsent sind und sich negativ auf die Lebensqualität auswirkt, eine andere Ausrichtung der Stimulationselektrode benötigen als ein Patient, bei dem Dysthymie und Angst die Hauptsymptome bilden. In dieser Arbeit wurden etablierte Scores zur Erhebung der nicht-motorischen Symptome, beispielsweise der NMSS, verwendet. Es wurden bei allen Patienten die Ergebnisse bei Baseline, also vor der operativen Anlage der Stimulationselektroden, sowie nach sechs Monate durchgeführter STN-THS verglichen. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um auch die Langzeitergebnisse beispielsweise nach 24-monatiger Stimulation zu beschreiben und die hier getesteten Hypothesen auch langfristig zu bestätigen.

Bei der Interpretation der Ergebnisse sollten einige Limitationen bedacht werden. Die in den Follow-Up-Untersuchungen genutzten Scores beruhen häufig auf der subjektiven Einschätzung der Patienten selbst. Sie werden beispielsweise gefragt, ob sie in den letzten Monaten

vermehrt aktiv geträumt haben oder sich schlechter an kürzlich Erlebtes erinnern können. Diese Einschätzung wird von jedem Patienten individuell interpretiert und bewertet werden. Auch ein gewisser Placebo-Effekt nach stattgehabter Intervention, in diesem Fall der THS, kann nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Außerdem werden nicht-motorische Symptome oft subjektiv erlebt und werden von verschiedensten, auch externen Stimuli, beeinflusst. Es ist nicht auszuschließen, dass ein Teil der Verbesserung der nicht-motorischen Symptome, beispielsweise die Lebensqualität oder Stimmung, sich durch die Verbesserung der motorischen Symptome bedingt. Diese Störfaktoren wurden in den vorliegenden Analysen nicht berücksichtigt und sind im Allgemeinen schwierig zu quantifizieren. Das Konzept der VTA-Modellierung, welches in dieser Arbeit Anwendung fand, ist gut etabliert und kann die individuelle Ausbreitung der Stimulation im Zielgebiet wiedergeben. Trotzdem bleibt auch diese Methode ein vereinfachter Ansatz und nähert sich dem realen Ergebnis nur an.

Für die statistische Auswertung wurden die linkshemisphärischen VTAs gespiegelt und mit der rechten Hemisphäre für die statistische Analyse zusammengefasst. Hemisphären-spezifische Aussagen lassen sich demnach aus den durchgeführten Untersuchungen nicht ableiten.

Zudem lässt ein Atlas-basierter Ansatz keinen Spielraum für einzelne individuelle Heterogenität der Gehirne der Patienten, ist aber eine weit verbreitete und etablierte Methode. Durch die Co-Registrierung wurde versucht, die VTAs so präzise wie möglich zu berechnen. Dieser Ansatz wurde bereits in anderen Studien angewandt.^{204,205}

Weiterhin lassen sich mittels Probabilistic Stimulation Maps lediglich die lokalen Auswirkungen der THS untersuchen. Der Effekt auf größere Netzwerke wird hierbei nicht beachtet, obwohl dies einen möglichen Wirkmechanismus auf nicht-motorische Symptome darstellt. Zukünftig wären Studien mit weiterführenden Bildgebungsmodalitäten, wie der funktionellen Magnetresonanztomographie notwendig, um mögliche Zusammenhänge aufzuklären.

Darüber hinaus kann die Reduktion der LEDD im Rahmen der STN-THS medikamentenbedingte Nebenwirkungen reduzieren.²⁰⁶ Ein Einfluss auf Levodopa-aggravierte nicht-motorische Symptome, bzw. Nebenwirkungen durch die Dosisreduktion ist somit möglich, auch wenn der Zusammenhang nach aktueller Studienlage nicht durchschlagend zu belegen ist.²⁰⁷

5 Literaturverzeichnis

- 1 Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, Poewe W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2021; 20: 385–97.
- 2 Feigin VL, Nichols E, Alam T, *et al.* Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019; **18**: 459–80.
- 3 Chandrababu K, Radhakrishnan V, Anjana AS, *et al.* Unravelling the Parkinson's puzzle, from medications and surgery to stem cells and genes: a comprehensive review of current and future management strategies. *Exp Brain Res* 2024; **242**: 1–23.
- 4 Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *The Lancet* 2009; **373**: 2055–66.
- 5 Beitz JM. Parkinson s disease a review. *Front Biosci* 2014; **S6**: 65–74.
- 6 Marino BLB, De Souza LR, Sousa KPA, *et al.* Parkinson's Disease: A Review from Pathophysiology to Treatment. *Mini-Rev Med Chem* 2020; **20**: 754–67.
- 7 Fahn S. Description of Parkinson's Disease as a Clinical Syndrome. Ann N Y Acad Sci 2003; 991: 1–14.
- 8 Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. *The Lancet* 2021; **397**: 2284–303.
- 9 Cherian A, K.P D, Vijayaraghavan A. Parkinson's disease genetic cause. *Curr Opin Neurol* 2023; **36**: 292–301.
- 10 Kumar K, Djarmati-Westenberger A, Grünewald A. Genetics of Parkinson's Disease. *Semin Neurol* 2011; **31**: 433–40.
- 11 Benitez BA, Davis AA, Jin SC, *et al.* Resequencing analysis of five Mendelian genes and the top genes from genome-wide association studies in Parkinson's Disease. *Mol Neurodegener* 2016; **11**: 29.
- 12 Giagkou N, Stamelou M. Therapeutic Management of the Overlapping Syndromes of Atypical Parkinsonism. CNS Drugs 2018; 32: 827–37.
- Moretti DV. Available and future treatments for atypical parkinsonism. A systematic review. CNS Neurosci Ther 2019; 25: 159–74.

- 14 Przewodowska D, Marzec W, Madetko N. Novel Therapies for Parkinsonian Syndromes– Recent Progress and Future Perspectives. *Front Mol Neurosci* 2021; **14**: 720220.
- 15 Bäckström D, Granåsen G, Domellöf ME, *et al.* Early predictors of mortality in parkinsonism and Parkinson disease: A population-based study. *Neurology* 2018; **91**. DOI:10.1212/WNL.00000000006576.
- 16 Fielding S, Macleod AD, Counsell CE. Medium-term prognosis of an incident cohort of parkinsonian patients compared to controls. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; **32**: 36–41.
- 17 Höllerhage M. Secondary parkinsonism due to drugs, vascular lesions, tumors, trauma, and other insults. In: International Review of Neurobiology. Elsevier, 2019: 377–418.
- 18 Xing F, Marsili L, Truong DD. Parkinsonism in viral, paraneoplastic, and autoimmune diseases. *J Neurol Sci* 2022; **433**: 120014.
- 19 Lewis SJ, Gangadharan S, Padmakumar CP. Parkinson's disease in the older patient. *Clin Med* 2016; **16**: 376–8.
- 20 Kulisevsky Bojarski J. Tratamiento farmacológico de los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson: actualización y recomendaciones de un experto. *Rev Neurol* 2022; **75**: S1.
- 21 Dorsey ER, Elbaz A, Nichols E, *et al.* Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2018; **17**: 939–53.
- 22 Wooten GF. Are men at greater risk for Parkinson's disease than women? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; **75**: 637–9.
- 23 Höglinger G, Trenkwalder C. Parkinson-Krankheit. *Dtsch Ges Für Neurol* 2023; published online Oct 25. http://www.dgn.org/leitlinien (accessed Feb 11, 2024).
- 24 Postuma RB, Berg D, Stern M, *et al.* MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease: MDS-PD Clinical Diagnostic Criteria. *Mov Disord* 2015; **30**: 1591–601.
- 25 Bischoff C, Buchner H, editors. SOPs Neurophysiologische Diagnostik. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2018.

- 26 Sauerbier A, Jenner P, Todorova A, Chaudhuri KR. Non motor subtypes and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; **22**: S41–6.
- 27 Goldman JG, Postuma R. Premotor and nonmotor features of Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2014; **27**: 434–41.
- 28 Pont-Sunyer C, Hotter A, Gaig C, *et al.* The O nset of N onmotor S ymptoms in P arkinson's disease (T he ONSET PD S tudy). *Mov Disord* 2015; **30**: 229–37.
- 29 Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci* 2017; **18**: 435–50.
- 30 Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR, on Behalf of the NMSS Validation Group. The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; **26**: 399–406.
- 31 Martín-Bastida A, Delgado-Alvarado M, Navalpotro-Gómez I, Rodríguez-Oroz MC. Imaging Cognitive Impairment and Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease. *Front Neurol* 2021; **12**: 733570.
- 32 Dehiya A, Assistant Professor, Department of Anatomy, Government Medical College and Hospital, Amritsar - 143001, Punjab, India;, Rai SS, Consultant Neurologist, Department of Neurology, IVY Hospital, Amritsar □ 143001, Punjab, India; Study on Gender Specific Variability of Non-Motor Symptoms Including Cardiovascular, Sexual Disorders, Apathy, Hallucinations, Sleep Disorders and Some Miscellaneous Symptoms of Parkinson □s Disease. *Int J Med Dent Sci* 2020; **9**: 1–8.
- 33 Adler CH, Beach TG. Neuropathological basis of nonmotor manifestations of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2016; **31**: 1114–9.
- 34 Xu Y, Surface M, Chan AK, *et al.* COVID-19 manifestations in people with Parkinson's disease: a USA cohort. *J Neurol* 2022; **269**: 1107–13.
- 35 Nicoletti A, Mostile G, Stocchi F, *et al.* Factors influencing psychological well-being in patients with Parkinson's disease. *PLOS ONE* 2017; **12**: e0189682.
- 36 Lovegrove CJ, Bannigan K. What is the lived experience of anxiety for people with Parkinson's? A phenomenological study. *PLOS ONE* 2021; **16**: e0249390.

- 37 Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2008; **15**: 14–20.
- 38 Aarsland D, Kramberger MG. Neuropsychiatric Symptoms in Parkinson's Disease. *J Park Dis* 2015; **5**: 659–67.
- 39 Aarsland D, Marsh L, Schrag A. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; **24**: 2175–86.
- 40 Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, *et al.* Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; **67**: 492–6.
- 41 Martinez-Martin P, Leentjens AFG, De Pedro-Cuesta J, Chaudhuri KR, Schrag AE, Weintraub D. Accuracy of screening instruments for detection of neuropsychiatric syndromes in Parkinson's disease: Screening for Neuropsychiatric Symptoms in PD. *Mov Disord* 2016; 31: 270–9.
- 42 Eichel HV, Heine J, Wegner F, *et al.* Neuropsychiatric Symptoms in Parkinson's Disease Patients Are Associated with Reduced Health-Related Quality of Life and Increased Caregiver Burden. *Brain Sci* 2022; **12**: 89.
- 43 Nene D, Yadav R. Neuropsychiatric symptoms and caregiver burden in Parkinson's Disease: Mitigating the lack of awareness! *Ann Indian Acad Neurol* 2020; **23**: 575.
- 44 Abrantes AM, Friedman JH, Brown RA, *et al.* Physical Activity and Neuropsychiatric Symptoms of Parkinson Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2012; **25**: 138–45.
- 45 Weintraub D, Caspell-Garcia C, Simuni T, *et al.* Neuropsychiatric symptoms and cognitive abilities over the initial quinquennium of Parkinson disease. *Ann Clin Transl Neurol* 2020;
 7: 449–61.
- 46 Molina Ruiz RM, Evans AH, Velakoulis D, Looi JC. A guide to management of neuropsychiatric manifestations of Parkinson's disease. *Australas Psychiatry* 2016; **24**: 534–7.
- 47 Rajput AH, Rozdilsky B. Dysautonomia in Parkinsonism: a clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976; **39**: 1092–100.
- 48 Jost WH. Autonomic dysfunctions in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol* 2003; **250**: i28–30.

- 49 Pfeiffer RF. Autonomic Dysfunction in Parkinson's Disease. *Neurotherapeutics* 2020; **17**: 1464–79.
- 50 Pavy-Le Traon A, Amarenco G, Duerr S, *et al.* The *Movement* Disorders task force review of dysautonomia rating scales in Parkinson's disease with regard to symptoms of orthostatic hypotension. *Mov Disord* 2011; **26**: 1985–92.
- 51 Evatt ML, Chaudhuri KR, Chou KL, *et al.* Dysautonomia rating scales in Parkinson's disease: Sialorrhea, dysphagia, and constipation—Critique and recommendations by movement disorders task force on rating scales for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 635–46.
- 52 Visser M, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten JJ. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: The SCOPA-AUT. *Mov Disord* 2004; **19**: 1306–12.
- 53 Zesiewicz TA, Baker MJ, Wahba M, Hauser RA. Autonomic nervous system dysfunction in Parkinson's disease. *Curr Treat Options Neurol* 2003; **5**: 149–60.
- 54 Cersosimo MG, Raina GB, Pecci C, *et al.* Gastrointestinal manifestations in Parkinson's disease: prevalence and occurrence before motor symptoms. *J Neurol* 2013; **260**: 1332–8.
- 55 Savica R, Carlin JM, Grossardt BR, *et al.* Medical records documentation of constipation preceding Parkinson disease: A case-control study. *Neurology* 2009; **73**: 1752–8.
- 56 Aarsland D, Creese B, Politis M, *et al.* Cognitive decline in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2017; **13**: 217–31.
- 57 Pagonabarraga J, Kulisevsky J. Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2012; **46**: 590–6.
- 58 Litvan I, Aarsland D, Adler CH, *et al.* MDS task force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Critical review of PD-MCI. *Mov Disord* 2011; **26**: 1814–24.
- 59 Papagno C, Trojano L. Cognitive and behavioral disorders in Parkinson's disease: an update. I: cognitive impairments. *Neurol Sci* 2018; **39**: 215–23.

- 60 Baiano C, Barone P, Trojano L, Santangelo G. Prevalence and Clinical Aspects of Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Mov Disord* 2020; **35**: 45– 54.
- 61 Hoogland J, Boel JA, De Bie RMA, *et al.* Risk of Parkinson's disease dementia related to level I MDS PD-MCI. *Mov Disord* 2019; **34**: 430–5.
- 62 Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K. Subtypes of mild cognitive impairment in parkinson's disease: Progression to dementia. *Mov Disord* 2006; **21**: 1343–9.
- 63 Aarsland D, Batzu L, Halliday GM, *et al.* Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nat Rev Dis Primer* 2021; **7**: 47.
- 64 Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, *et al.* The Montreal Cognitive Assessment, MoCA:
 A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; **53**: 695–9.
- 65 Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roqué-Figuls M, *et al.* Mini-Mental State Examination (MMSE) for the early detection of dementia in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev* 2021; **2021**. DOI:10.1002/14651858.CD010783.pub3.
- 66 Zhang Q, Aldridge GM, Narayanan NS, Anderson SW, Uc EY. Approach to Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Neurotherapeutics* 2020; **17**: 1495–510.
- 67 Angelucci F, Peppe A, Carlesimo GA, *et al.* A pilot study on the effect of cognitive training on BDNF serum levels in individuals with Parkinson's disease. *Front Hum Neurosci* 2015; **9**: 130.
- 68 Costa A, Peppe A, Serafini F, *et al.* Prospective memory performance of patients with Parkinson's disease depends on shifting aptitude: evidence from cognitive rehabilitation. *J Int Neuropsychol Soc JINS* 2014; **20**: 717–26.
- 69 Kalbe E, Folkerts A-K, Ophey A, *et al.* Enhancement of Executive Functions but Not Memory by Multidomain Group Cognitive Training in Patients with Parkinson's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Park Dis* 2020; 2020: 4068706.
- 70 Schmidt N, Tödt I, Berg D, *et al.* Memory enhancement by multidomain group cognitive training in patients with Parkinson's disease and mild cognitive impairment: long-term effects of a multicenter randomized controlled trial. *J Neurol* 2021; **268**: 4655–66.

- 71 Oerlemans WGH, De Weerd AW. The prevalence of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Sleep Med* 2002; **3**: 147–9.
- 72 Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; **13**: 895–9.
- 73 Schulte EC, Winkelmann J. When Parkinson's disease patients go to sleep: specific sleep disturbances related to Parkinson's disease. *J Neurol* 2011; **258**: 328–35.
- 74 Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, *et al.* The metric properties of a novel nonmotor symptoms scale for Parkinson's disease: Results from an international pilot study. *Mov Disord* 2007; **22**: 1901–11.
- 75 Barone P, Antonini A, Colosimo C, *et al.* The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 24: 1641–9.
- 76 Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AHV, *et al.* International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: The NMSQuest study. *Mov Disord* 2006; **21**: 916–23.
- 77 Li Y, Wang C, Luo N, *et al.* Efficacy of idebenone in the Treatment of iRBD into Synucleinopathies (EITRS): rationale, design, and methodology of a randomized, double-blind, multi-center clinical study. *Front Neurol* 2022; **13**: 981249.
- 78 Nagaki K, Nakagawa R, Ishido M, *et al.* Impact of Parkinson's Disease on Caregiver Quality of Life in Japan. *Mov Disord Clin Pract* 2023; **10**: 658–63.
- 79 Kurihara K, Nakagawa R, Ishido M, *et al.* Impact of motor and nonmotor symptoms in Parkinson disease for the quality of life: The Japanese Quality-of-Life Survey of Parkinson Disease (JAQPAD) study. *J Neurol Sci* 2020; **419**: 117172.
- 80 Zhang L-L, Zhang L, Dong J, Zhao Y, Wang X-P. Factors Contributing to Malnutrition in Parkinson's Disease Patients With Freezing of Gait. *Front Neurol* 2022; **13**: 816315.
- 81 Chen K, Yang Y-J, Liu F-T, *et al.* Evaluation of PDQ-8 and its relationship with PDQ-39 in China: a three-year longitudinal study. *Health Qual Life Outcomes* 2017; **15**: 170.

- 82 Kahraman T, Genc A, Soke F, Goz E, Donmez Colakoglu B, Keskinoglu P. Validity and Reliability of the Turkish Version of the 8-Item Parkinson's Disease Questionnaire. *Noro Psikiyatri Arsivi* 2017; published online July 21. DOI:10.5152/npa.2017.19343.
- 83 Marinus J. A short scale for the assessment of motor impairments and disabilities in Parkinson's disease: the SPES/SCOPA. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; **75**: 388–95.
- 84 Martínez-Martín P, Benito-León J, Burguera JA, *et al.* The SCOPA–Motor Scale for assessment of Parkinson's disease is a consistent and valid measure. *J Clin Epidemiol* 2005;
 58: 674–9.
- 85 Dafsari HS, Petry-Schmelzer JN, Ray-Chaudhuri K, *et al.* Non-motor outcomes of subthalamic stimulation in Parkinson's disease depend on location of active contacts. *Brain Stimulat* 2018; **11**: 904–12.
- 86 Wolff A, Schumacher NU, Pürner D, *et al.* Parkinson's disease therapy: what lies ahead? *J Neural Transm* 2023; **130**: 793–820.
- 87 LeWitt PA, Fahn S. Levodopa therapy for Parkinson disease: A look backward and forward. *Neurology* 2016; 86. DOI:10.1212/WNL.00000000002509.
- 88 Connolly BS, Lang AE. Pharmacological Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA* 2014; **311**: 1670.
- 89 De Bie RMA, Clarke CE, Espay AJ, Fox SH, Lang AE. Initiation of pharmacological therapy in Parkinson's disease: when, why, and how. *Lancet Neurol* 2020; **19**: 452–61.
- 90 Hacke W, editor. Neurologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2016 DOI:10.1007/978-3-662-46892-0.
- 91 Berchou RC. Maximizing the Benefit of Pharmacotherapy in Parkinson's Disease. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* 2000; **20**. DOI:10.1592/phco.20.2.33S.34632.
- 92 Aradi SD, Hauser RA. Medical Management and Prevention of Motor Complications in Parkinson's Disease. *Neurotherapeutics* 2020; **17**: 1339–65.
- 93 Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord* 2001; **16**: 448–58.

- 94 Aquino CC, Fox SH. Clinical spectrum of levodopa-induced complications. *Mov Disord* 2015; **30**: 80–9.
- 95 Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA* 2020; **323**: 548.
- 96 Müller, Thomas. Opicapon. *Psychopharmakotherapie* 2016; published online Jan 1. https://www.ppt-online.de/heftarchiv/2016/05/opicapon.html.
- 97 Entacapone improves motor fluctuations in levodopa- treated Parkinson's disease patients. *Ann Neurol* 1997; **42**: 747–55.
- 98 Clarke CE. Neuroprotection and pharmacotherapy for motor symptoms in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2004; **3**: 466–74.
- 99 Reichmann H, Boas J, Macmahon D, *et al.* Efficacy of combining levodopa with entacapone on quality of life and activities of daily living in patients experiencing wearing-off type fluctuations. *Acta Neurol Scand* 2005; **111**: 21–8.
- 100Bonifácio MJ, Palma PN, Almeida L, Soares-da-Silva P. Catechol- O -methyltransferase and Its Inhibitors in Parkinson's Disease. *CNS Drug Rev* 2007; **13**: 352–79.
- 101Pringsheim T, Day GS, Smith DB, *et al.* Dopaminergic Therapy for Motor Symptoms in Early Parkinson Disease Practice Guideline Summary: A Report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology* 2021; **97**: 942–57.
- 102Clarke C, Guttman M. Dopamine agonist monotherapy in Parkinson's disease. *The Lancet* 2002; **360**: 1767–9.
- 103Kondo T. Initial therapy for Parkinson's disease: levodopa vs. dopamine receptor agonists. *J Neurol* 2002; **249**: 1–1.
- 104Löhle M, Reichmann H. Controversies in Neurology: why monoamine oxidase B inhibitors could be a good choice for the initial treatment of Parkinson's disease. *BMC Neurol* 2011;
 11: 112.
- 105Rascol O, Fabbri M, Poewe W. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease and other movement disorders. *Lancet Neurol* 2021; **20**: 1048–56.

- 106Wolf E, Seppi K, Katzenschlager R, *et al.* Long-term antidyskinetic efficacy of amantadine in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; **25**: 1357–63.
- 107 Ehrt U, Broich K, Larsen JP, Ballard C, Aarsland D. Use of drugs with anticholinergic effect and impact on cognition in Parkinson's disease: a cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; **81**: 160–5.
- 108Fahn S. The spectrum of levodopa-induced dyskinesias. *Ann Neurol* 2000; **47**: S2-9; discussion S9-11.
- 109Melzack R, Wall PD. Pain Mechanisms: A New Theory: A gate control system modulates sensory input from the skin before it evokes pain perception and response. *Science* 1965; **150**: 971–9.
- 110Sweet WH, Wepsic JG. Treatment of chronic pain by stimulation of fibers of primary afferent neuron. *Trans Am Neurol Assoc* 1968; **93**: 103–7.
- 111Sironi VA. Origin and Evolution of Deep Brain Stimulation. *Front Integr Neurosci* 2011; **5**. DOI:10.3389/fnint.2011.00042.
- 112Delgado JMR, Hamlin H, Chapman WP. Technique of Intracranial Electrode Implacement for Recording and Stimulation and its Possible Therapeutic Value in Psychotic Patients. *Stereotact Funct Neurosurg* 1952; **12**: 315–9.
- 113Pollak P, Benabid AL, Gross C, *et al.* [Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease]. *Rev Neurol (Paris)* 1993; **149**: 175–6.
- 114Krack P, Volkmann J, Tinkhauser G, Deuschl G. Deep Brain Stimulation in Movement Disorders: From Experimental Surgery to Evidence-Based Therapy. *Mov Disord* 2019; 34: 1795–810.
- 115Greenberg MS. Greenberg's handbook of neurosurgery, Tenth edition. New York Stuttgart Dehli: Thieme, 2023 DOI:10.1055/b000000751.
- 116Okun MS. Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *N Engl J Med* 2012; **367**: 1529–38.
- 117Pollak P. Deep brain stimulation for Parkinson's disease patient selection. In: Handbook of Clinical Neurology. Elsevier, 2013: 97–105.

- 118Lee DJ, Lozano CS, Dallapiazza RF, Lozano AM. Current and future directions of deep brain stimulation for neurological and psychiatric disorders: JNSPG 75th Anniversary Invited Review Article. *J Neurosurg* 2019; **131**: 333–42.
- 119Hardman CD, Henderson JM, Finkelstein DI, Horne MK, Paxinos G, Halliday GM. Comparison of the basal ganglia in rats, marmosets, macaques, baboons, and humans: Volume and neuronal number for the output, internal relay, and striatal modulating nuclei. *J Comp Neurol* 2002; **445**: 238–55.
- 120Emmi A, Campagnolo M, Stocco E, *et al.* Neurotransmitter and receptor systems in the subthalamic nucleus. *Brain Struct Funct* 2023; **228**: 1595–617.
- 121Hamani C. The subthalamic nucleus in the context of movement disorders. *Brain* 2004; **127**: 4–20.
- 122Polyakova Z, Chiken S, Hatanaka N, Nambu A. Cortical Control of Subthalamic Neuronal Activity through the Hyperdirect and Indirect Pathways in Monkeys. *J Neurosci* 2020; **40**: 7451–63.
- 123Guillaumin A, Serra GP, Georges F, Wallén-Mackenzie Å. Experimental investigation into the role of the subthalamic nucleus (STN) in motor control using optogenetics in mice. *Brain Res* 2021; **1755**: 147226.
- 124Lambert C, Zrinzo L, Nagy Z, *et al.* Confirmation of functional zones within the human subthalamic nucleus: Patterns of connectivity and sub-parcellation using diffusion weighted imaging. *NeuroImage* 2012; **60**: 83–94.
- 125Lofredi R, Auernig GC, Irmen F, *et al.* Subthalamic stimulation impairs stopping of ongoing movements. *Brain* 2021; **144**: 44–52.
- 126 Macerollo A, Zrinzo L, Akram H, Foltynie T, Limousin P. Subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease: current trends and future directions. *Expert Rev Med Devices* 2020; **17**: 1063–74.
- 127 Schor JS, Gonzalez Montalvo I, Spratt PW, *et al.* Therapeutic deep brain stimulation disrupts movement-related subthalamic nucleus activity in parkinsonian mice. *eLife* 2022; **11**: e75253.

- 128Drummond NM, Chen R. Deep brain stimulation and recordings: Insights into the contributions of subthalamic nucleus in cognition. *NeuroImage* 2020; **222**: 117300.
- 129Serra GP, Guillaumin A, Vlcek B, *et al.* A role for the subthalamic nucleus in aversive learning. *Cell Rep* 2023; **42**: 113328.
- 130Odekerken VJ, Van Laar T, Staal MJ, *et al.* Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2013; **12**: 37–44.
- 131Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, *et al.* A Randomized Trial of Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *N Engl J Med* 2006; **355**: 896–908.
- 132Weaver FM. Bilateral Deep Brain Stimulation vs Best Medical Therapy for Patients With Advanced Parkinson DiseaseA Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2009; **301**: 63.
- 133Schüpbach WMM, Maltête D, Houeto JL, *et al.* Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease: A randomized, controlled trial. *Neurology* 2007; **68**: 267–71.
- 134Okun MS, Gallo BV, Mandybur G, *et al.* Subthalamic deep brain stimulation with a constant-current device in Parkinson's disease: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; **11**: 140–9.
- 135Defer G-L, Widner H, Mari□ R-M, R□my P, Levivier M, Conference Participants: Conference Participants: G. L. Defer, MD (Caen, France, Chairman of the CAPSIT-PD committee), and M. Levivier, MD, PhD (Brussels, Belgium, coordinator of the NIPD program) served as moderators for all the sessions. They, together with H. Widner, MD, PhD (Lund, Sweden); R. M. Mari□, MD, PhD (Caen, France); Ph. R□my, MD, PhD (Cr□teil, France) served as coordinators and cowriters for the dyskinesia/dystonia, cognitive and behavioral, and imaging sections, respectively. P. C. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov Disord* 1999; **14**: 572–84.
- 136Artusi CA, Lopiano L, Morgante F. Deep Brain Stimulation Selection Criteria for Parkinson's Disease: Time to Go beyond CAPSIT-PD. *J Clin Med* 2020; **9**: 3931.
- 137 Schuepbach WMM, Rau J, Knudsen K, *et al.* Neurostimulation for Parkinson's Disease with Early Motor Complications. *N Engl J Med* 2013; **368**: 610–22.

- 138Sharma VD, Patel M, Miocinovic S. Surgical Treatment of Parkinson's Disease: Devices and Lesion Approaches. *Neurotherapeutics* 2020; **17**: 1525–38.
- 139Crammond DJ, Richardson RM. Parkinson's Disease: Deep Brain Stimulation. In: Pouratian N, Sheth SA, eds. Stereotactic and Functional Neurosurgery. Cham: Springer International Publishing, 2020: 253–70.
- 140Charles D, Konrad PE, Neimat JS, *et al.* Subthalamic nucleus deep brain stimulation in early stage Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; **20**: 731–7.
- 141 Parkinson: Tiefe Hirnstimulation. Gesundheitsinformation. 2023; published online Feb 22. https://www.gesundheitsinformation.de/parkinson-tiefe-hirnstimulation.html (accessed April 29, 2024).
- 142 Van Horne CG, Vaughan SW, Massari C, *et al.* Streamlining deep brain stimulation surgery by reversing the staging order. *J Neurosurg* 2015; **122**: 1042–7.
- 143 Soares MI, Soares-dos-Reis R, Rosas MJ, Monteiro P, Massano J. Intraoperative microelectrode recording in Parkinson's disease subthalamic deep brain stimulation: Analysis of clinical utility. *J Clin Neurosci* 2019; **69**: 104–8.
- 144Bour LJ, Contarino MF, Foncke EMJ, *et al.* Long-term experience with intraoperative microrecording during DBS neurosurgery in STN and GPi. *Acta Neurochir (Wien)* 2010; **152**: 2069–77.
- 145Krauss P, Oertel MF, Baumann-Vogel H, *et al.* Intraoperative Neurophysiologic Assessment in Deep Brain Stimulation Surgery and its Impact on Lead Placement. *J Neurol Surg Part Cent Eur Neurosurg* 2021; **82**: 018–26.
- 146 Vesper J, Mainzer B, Senemmar F, Schnitzler A, Groiss SJ, Slotty PJ. Anesthesia for deep brain stimulation system implantation: adapted protocol for awake and asleep surgery using microelectrode recordings. *Acta Neurochir (Wien)* 2022; **164**: 1175–82.
- 147Holewijn RA, Verbaan D, Van Den Munckhof PM, *et al.* General Anesthesia vs Local Anesthesia in Microelectrode Recording–Guided Deep-Brain Stimulation for Parkinson Disease: The GALAXY Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2021; **78**: 1212.
- 148Voges J, Hilker R, Bötzel K, *et al.* Thirty days complication rate following surgery performed for deep-brain-stimulation. *Mov Disord* 2007; **22**: 1486–9.

- 149Fenoy AJ, Simpson RK. Risks of common complications in deep brain stimulation surgery: management and avoidance: Clinical article. *J Neurosurg* 2014; **120**: 132–9.
- 150Fasano A, Daniele A, Albanese A. Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation. *Lancet Neurol* 2012; **11**: 429–42.
- 151 Hariz M, Blomstedt P. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *J Intern Med* 2022; **292**: 764–78.
- 152 Rizzone MG, Martone T, Balestrino R, Lopiano L. Genetic background and outcome of Deep Brain Stimulation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2019; 64: 8– 19.
- 153Lin Z, Zhang X, Wang L, *et al.* Revisiting the L-Dopa Response as a Predictor of Motor Outcomes After Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Front Hum Neurosci* 2021; **15**: 604433.
- 154Horn A, Kühn AA. Lead-DBS: A toolbox for deep brain stimulation electrode localizations and visualizations. *NeuroImage* 2015; **107**: 127–35.
- 155Evans AC, Collins DL, Mills SR, Brown ED, Kelly RL, Peters TM. 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. In: 1993 IEEE Conference Record Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference. San Francisco, CA, USA: IEEE, 1993: 1813–7.
- 156Chau W, McIntosh AR. The Talairach coordinate of a point in the MNI space: how to interpret it. *NeuroImage* 2005; **25**: 408–16.
- 157Horn A, Reich M, Vorwerk J, *et al.* Connectivity Predicts deep brain stimulation outcome in P arkinson disease. *Ann Neurol* 2017; **82**: 67–78.
- 158Astrom M, Diczfalusy E, Martens H, Wardell K. Relationship between Neural Activation and Electric Field Distribution during Deep Brain Stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng* 2015; **62**: 664–72.
- 159Horn A, Li N, Dembek TA, *et al.* Lead-DBS v2: Towards a comprehensive pipeline for deep brain stimulation imaging. *NeuroImage* 2019; **184**: 293–316.
- 160Pollo C, Kaelin-Lang A, Oertel MF, *et al.* Directional deep brain stimulation: an intraoperative double-blind pilot study. *Brain* 2014; **137**: 2015–26.

- 161Contarino MF, Bour LJ, Verhagen R, *et al.* Directional steering: A novel approach to deep brain stimulation. *Neurology* 2014; **83**: 1163–9.
- 162 Hart M, Posa M, Buttery P, Morris R. Increased variance in second electrode accuracy during deep brain stimulation and its relationship to pneumocephalus, brain shift, and clinical outcomes: a retrospective cohort study. Neurology, 2022 DOI:10.1101/2022.03.06.22271981.
- 163Hariz M. Deep brain stimulation: new techniques. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; **20**: S192–6.
- 164 Steigerwald F, Müller L, Johannes S, Matthies C, Volkmann J. Directional deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: A pilot study using a novel neurostimulation device. *Mov Disord* 2016; **31**: 1240–3.
- 165Heinzel S, Berg D, Binder S, *et al.* Do We Need to Rethink the Epidemiology and Healthcare Utilization of Parkinson's Disease in Germany? *Front Neurol* 2018; **9**: 500.
- 166Chhetri JK, Mei S, Wang C, Chan P. New horizons in Parkinson's disease in older populations. *Age Ageing* 2023; **52**: afad186.
- 167 Richter D, Bartig D, Jost W, et al. Dynamics of device-based treatments for Parkinson's disease in Germany from 2010 to 2017: application of continuous subcutaneous apomorphine, levodopa–carbidopa intestinal gel, and deep brain stimulation. J Neural Transm 2019; **126**: 879–88.
- 168Petry-Schmelzer JN, Krause M, Dembek TA, *et al.* Non-motor outcomes depend on location of neurostimulation in Parkinson's disease. *Brain* 2019; **142**: 3592–604.
- 169Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; **25**: 2649–53.
- 170 Vitek JL, Jain R, Chen L, *et al.* Subthalamic nucleus deep brain stimulation with a multiple independent constant current-controlled device in Parkinson's disease (INTREPID): a multicentre, double-blind, randomised, sham-controlled study. *Lancet Neurol* 2020; **19**: 491– 501.

- 171 Williams A, Gill S, Varma T, *et al.* Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol* 2010; **9**: 581–91.
- 172Kähkölä J, Katisko J, Lahtinen M. Deep Brain Stimulation of Subthalamic Nucleus Improves Quality of Life in General and Mental Health Domains in Parkinson's Disease to the Level of the General Population. *Neuromodulation Technol Neural Interface* 2024; **27**: 520–7.
- 173Lyons KE, Pahwa R. Long-term benefits in quality of life provided by bilateral subthalamic stimulation in patients with Parkinson disease. *J Neurosurg* 2005; **103**: 252–5.
- 174Zhang Y, Chen L, Sun B, *et al.* Quality of Life and Motor Outcomes in Patients With Parkinson's Disease 12 Months After Deep Brain Stimulation in China. *Neuromodulation Technol Neural Interface* 2023; **26**: 443–50.
- 175Jost ST, Aloui S, Evans J, *et al.* Neurostimulation for Advanced Parkinson Disease and Quality of Life at 5 Years: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Netw Open* 2024; **7**: e2352177.
- 176Witt K, Daniels C, Reiff J, *et al.* Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2008; **7**: 605–14.
- 177Krack P, Batir A, Van Blercom N, *et al.* Five-Year Follow-up of Bilateral Stimulation of the Subthalamic Nucleus in Advanced Parkinson's Disease. *N Engl J Med* 2003; **349**: 1925–34.
- 178Schuepbach WMM, Tonder L, Schnitzler A, *et al.* Quality of life predicts outcome of deep brain stimulation in early Parkinson disease. *Neurology* 2019; **92**. DOI:10.1212/WNL.000000000007037.
- 179Dafsari HS, Reddy P, Herchenbach C, *et al.* Beneficial Effects of Bilateral Subthalamic
 Stimulation on Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease. *Brain Stimulat* 2016; **9**: 78–85.
- 180Tsai S-T, Lin S-H, Lin S-Z, Chen J-Y, Lee C-W, Chen S-Y. NEUROPSYCHOLOGICAL EFFECTS AFTER CHRONIC SUBTHALAMIC STIMULATION AND THE TOPOGRAPHY OF THE NUCLEUS IN PARKINSON'S DISEASE. *Neurosurgery* 2007; **61**: E1024–30.

- 181 York MK, Wilde EA, Simpson R, Jankovic J. Relationship between neuropsychological outcome and DBS surgical trajectory and electrode location. *J Neurol Sci* 2009; **287**: 159– 71.
- 182Eisenstein SA, Koller JM, Black KD, *et al.* Functional anatomy of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease. *Ann Neurol* 2014; **76**: 279–95.
- 183Gourisankar A, Eisenstein SA, Trapp NT, *et al.* Mapping movement, mood, motivation and mentation in the subthalamic nucleus. *R Soc Open Sci* 2018; **5**: 171177.
- 184Schrock LE, Patriat R, Goftari M, *et al.* 7T MRI and Computational Modeling Supports a Critical Role of Lead Location in Determining Outcomes for Deep Brain Stimulation: A Case Report. *Front Hum Neurosci* 2021; **15**: 631778.
- 185Qamar M, Sauerbier A, Politis M, Carr H, Loehrer PA, Chaudhuri KR. Presynaptic dopaminergic terminal imaging and non-motor symptoms assessment of Parkinson's disease: evidence for dopaminergic basis? *Npj Park Dis* 2017; **3**: 5.
- 186Alkemade A, Schnitzler A, Forstmann BU. Topographic organization of the human and non-human primate subthalamic nucleus. *Brain Struct Funct* 2015; **220**: 3075–86.
- 187Buot A, Welter M-L, Karachi C, *et al.* Processing of emotional information in the human subthalamic nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; **84**: 1331–9.
- 188French IT, Muthusamy KA. A Review of the Pedunculopontine Nucleus in Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci* 2018; **10**: 99.
- 189Moreau C, Defebvre L, Destée A, et al. STN-DBS frequency effects on freezing of gait in advanced Parkinson disease. Neurology 2008; 71: 80–4.
- 190 Stefani A, Peppe A, Galati S, Bassi MS, D'Angelo V, Pierantozzi M. The Serendipity Case of the Pedunculopontine Nucleus Low-Frequency Brain Stimulation: Chasing a Gait Response, Finding Sleep, and Cognition Improvement. *Front Neurol* 2013; 4. DOI:10.3389/fneur.2013.00068.
- 191 Gulberti A, Hamel W, Buhmann C, *et al.* Subthalamic deep brain stimulation improves auditory sensory gating deficit in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2015; **126**: 565–74.

- 192 Jakobs M, Fomenko A, Lozano AM, Kiening KL. Cellular, molecular, and clinical mechanisms of action of deep brain stimulation—a systematic review on established indications and outlook on future developments. *EMBO Mol Med* 2019; **11**: e9575.
- 193 Perez-Caballero L, Torres-Sanchez S, Romero-López-Alberca C, González-Saiz F, Mico JA, Berrocoso E. Monoaminergic system and depression. *Cell Tissue Res* 2019; **377**: 107–13.
- 194 Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 2009; **8**: 464–74.
- 195Dafsari HS, Silverdale M, Strack M, *et al.* Nonmotor symptoms evolution during 24 months of bilateral subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2018; **33**: 421–30.
- 196Dafsari HS, Reker P, Silverdale M, et al. Subthalamic Stimulation Improves Quality of Life of Patients Aged 61 Years or Older With Short Duration of Parkinson's Disease. Neuromodulation Technol Neural Interface 2018; 21: 532–40.
- 197 Jost ST, Kaldenbach M, Antonini A, *et al.* Levodopa Dose Equivalency in Parkinson's Disease: Updated Systematic Review and Proposals. *Mov Disord* 2023; **38**: 1236–52.
- 198 Samura K, Miyagi Y, Kawaguchi M, Yoshida F, Okamoto T, Kawashima M. Predictive Factors of Antiparkinsonian Drug Reduction after Subthalamic Stimulation for Parkinson's Disease. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2019; **59**: 331–6.
- 199Theyer C, Beliveau V, Krismer F, *et al.* Long-Term Medication Profiles in Parkinson's Disease under Subthalamic Deep Brain Stimulation: A Controlled Study. *Mov Disord Clin Pract* 2024; **11**: 855–60.
- 200Bishay AE, Lyons AT, Koester SW, *et al.* Global Economic Evaluation of the Reported Costs of Deep Brain Stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg* 2024; **102**: 257–74.
- 201Fundament T, Eldridge PR, Green AL, *et al.* Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease with Early Motor Complications: A UK Cost-Effectiveness Analysis. *PloS One* 2016; 11: e0159340.
- 202Wattenbach C, Ellrichmann G, Feinkohl I, Voß S, Brinks R. Incidence of Parkinson's disease in Germany based on prevalence data from 70 million patients of the statutory health insurance. *BMC Neurol* 2024; **24**: 221.

- 203Frankemolle AMM, Wu J, Noecker AM, *et al.* Reversing cognitive–motor impairments in Parkinson's disease patients using a computational modelling approach to deep brain stimulation programming. *Brain* 2010; **133**: 746–61.
- 204Ewert S, Horn A, Finkel F, Li N, Kühn AA, Herrington TM. Optimization and comparative evaluation of nonlinear deformation algorithms for atlas-based segmentation of DBS target nuclei. *NeuroImage* 2019; **184**: 586–98.
- 205Ewert S, Plettig P, Li N, *et al.* Toward defining deep brain stimulation targets in MNI space: A subcortical atlas based on multimodal MRI, histology and structural connectivity. *NeuroImage* 2018; **170**: 271–82.
- 206Vingerhoets FJG, Villemure J-G, Temperli P, Pollo C, Pralong E, Ghika J. Subthalamic DBS replaces levodopa in Parkinson's disease: Two-year follow-up. *Neurology* 2002; **58**: 396–401.
- 207 Vizcarra JA, Situ-Kcomt M, Artusi CA, *et al.* Subthalamic deep brain stimulation and levodopa in Parkinson's disease: a meta-analysis of combined effects. *J Neurol* 2019; **266**: 289–97.

6 Anhang

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anwendung der MDS-Kriterien von 2015 für die klinische Diagnose der	
Parkinson-Krankheit	12
Abbildung 2: Diagnostisches Vorgehen beim Parkinson-Syndrom	12
Abbildung 3: Auszug aus der Non-Motor Symptom Assessment Scale for Parkinson's	
disease (NMSS)	17
Abbildung 4: Schematische Darstellung der Elektroden und des implantierten	
Pulsgenerators	21
Abbildung 5: Auswahl der "mean effect images" und "p-images" die nach der	
Permutationsanalyse als valide eingestuft wurden	43
Abbildung 6: Boxplot und Netzdiagramm der NMSS-Domänen	44
Abbildung 7: Nucleus subthalamicus und Nucleus ruber in axialer, sagittaler und	
koronaler Ebene	45

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der nicht-motorischen Parkinson-Symptome	.13
Tabelle 2: Mögliche Auswahlkriterien für Patienten, die sich für die Therapieoption einer	
THS eignen	.21

7 Vorabveröffentlichung von Ergebnissen

Dieser kumulativen Dissertation liegt die Publikation mit dem Titel **"Non-motor outcomes depend on location of neurostimulation in Parkinson's disease**" zugrunde, welche am 1. November 2019 nach erfolgreichem Peer-Review in der Fachzeitschrift BRAIN publiziert wurde:

Petry-Schmelzer JN[†], **Krause M**[†], Dembek TA, Horn A, Evans J, Ashkan K, Rizos A, Silverdale M, Schumacher W, Sack C, Loehrer PA, Fink GR, Fonoff ET, Martinez-Martin P, Antonini A, Barbe MT, Visser-Vandewalle V, Ray-Chaudhuri K, Timmermann L, Dafsari HS; EUROPAR and the IPMDS Non-Motor PD Study Group. **Non-motor outcomes depend on location of neurostimulation in Parkinson's disease**. Brain. 2019 Nov 1;142(11):3592-3604. doi: 10.1093/brain/awz285. PMID: 31553039.

† geteilte Erstautorenschaft