

Aus dem

CharitéCentrum 15 für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie

Direktor: Prof. Dr. med. Matthias Endres

Habilitationsschrift

Untersuchungen zur therapiespezifischen Modulation motorischer und nicht-motorischer Symptome verschiedener Bewegungsstörungen mittels funktioneller Bildgebung

zur Erlangung der Lehrbefähigung

für das Fach für Neurologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät

Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Dorothee Kübler

Eingereicht: Dezember 2021

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachterin: Prof. Dr. med. Claudia Trenkwalder

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Michael Barbe

Allen Patient*innen
und denen, die sie versorgen und begleiten

Inhaltsverzeichnis

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 1. Einleitung..... | 5 |
| 1.1. Das idiopathische Parkinsonsyndrom | 6 |
| 1.2. Essentieller Tremor | 7 |
| 1.3. Multisystematrophie | 9 |
| 1.4. Ziele der wissenschaftlichen Arbeiten | 10 |
| 2. Eigene Arbeiten | 11 |
| 2.1. Tiefe Hirnstimulation bei Essentiellem Tremor | 11 |
| 2.1.1. Determining an efficient deep brain stimulation target in essential tremor - Cohort study and review of the literature | 11 |
| 2.1.2. Connectivity profile of thalamic deep brain stimulation to effectively treat essential tremor | 22 |
| 2.2. Microglia-Bildgebung bei Multisystematrophie | 37 |
| 2.2.1. Widespread microglial activation in multiple system atrophy | 37 |
| 2.3. Funktionelle Grundlagen neuropsychologischer Symptome beim idiopathischen Parkinsonsyndrom..... | 44 |
| 2.3.1. Cognitive performance correlates with the degree of dopaminergic degeneration in the associative part of the striatum in non-demented Parkinson's patients..... | 44 |
| 2.3.2. The effect of dopamine on response inhibition in Parkinson's disease | 55 |
| 2.3.3. Nucleus basalis of Meynert predicts cognition after deep brain stimulation in Parkinson's disease | 63 |
| 3. Diskussion..... | 72 |
| 4. Zusammenfassung | 80 |
| Literaturverzeichnis..... | 83 |
| Danksagung | 90 |
| Erklärung | 92 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------|---------------------------------------------------|
| DAT - | Dopamintransporter |
| DRTT - | dentato-rubro-thalamischer Trakt |
| ET - | Essentieller Tremor |
| iPS - | idiopathisches Parkinsonsyndrom |
| LOPD - | <i>late onset Parinson's disease</i> |
| MCI - | <i>mild cognitive impairment</i> |
| MoCA - | Montreal Cognitive Assessment |
| MSA-C | Multisystematrophie vom zerebellären Typ |
| MSA-P - | Multisystematrophie vom Parkinsontyp |
| NBM - | Nucleus basalis Meynert |
| PET - | Positronenemissionstomographie |
| POCD - | postoperatives kognitives Defizit |
| PSA - | <i>posterior subthalamic area</i> |
| SPECT - | <i>single-photon emission computed tomography</i> |
| THS - | Tiefe Hirnstimulation |
| VIM - | Nucleus ventralis intermedius des Thalamus |
| VBM - | <i>voxel-based morphometry</i> |
| VTA - | <i>volume of activated tissue</i> |
| YOPD - | <i>young onset Parkinson's disease</i> |
| Zi - | Zona incerta |

1. Einleitung

Das Feld der Bewegungsstörungen innerhalb der Neurologie hat sich in den letzten Jahren rasant entwickelt: Sowohl die Diagnostik, als auch pharmakologische und neurochirurgische Therapieoptionen werden immer differenzierter und das Verständnis sowohl motorischer als auch nicht-motorischer Symptome erweitert sich stets.

Bewegungsstörungen zeichnen sich entweder durch ein Zuviel oder Zuwenig an willkürlichen und unwillkürlichen Bewegungen aus. Weitere Symptome wie beispielsweise Paresen oder Spastizität können ebenfalls auftreten, sind jedoch nicht prominent. Pathophysiologisch liegt den meisten Bewegungsstörungen vordergründig eine Funktionsstörung der Basalganglien zugrunde. Diese Kerngebiete vermitteln Verhalten im Allgemeinen, in dem sie zur Entwicklung und Ausführung von motorischen, aber auch von emotionalen und kognitiven Impulsen maßgeblich beitragen (Haber, 2014). Die Basalganglien sind in funktionell getrennten, parallel angeordneten Schaltkreisen zum frontalen Kortex organisiert (Alexander et al., 1986).

Die von außen gut sichtbaren motorischen Symptome wie Hypokinese oder Tremor imponieren bei Bewegungsstörungen häufig nur scheinbar als Hauptmerkmale dieser viele Systeme involvierende Erkrankungen. Die vielfältigen nicht-motorischen Symptomen rücken immer mehr in den klinischen und wissenschaftlichen Fokus, da sie häufig die Lebensqualität der Patient*innen stark beeinflussen.

Im Folgenden werde ich drei verschiedene Bewegungsstörungen und deren Therapiemöglichkeiten einführen. Hierbei werde ich auch auf relevante neurowissenschaftliche Fragestellungen eingehen, die sich bei den vorgestellten Erkrankungen stellen, um auf dieser Basis dann meine eigenen klinischen Arbeiten darstellen zu können. Bei den drei Erkrankungen handelt es sich um das idiopathische Parkinsonsyndrom (iPS), den Essentiellen Tremor (ET) und die Multisystematrophie (MSA).

1.1. Das idiopathische Parkinsonsyndrom

Das idiopathische Parkinsonsyndrom (iPS) mit seinen motorischen, aber auch kognitiven und neuropsychiatrischen Symptomen und seinen therapeutischen Optionen kann als wertvolles Modell für die Erforschung von Kognition, Emotion und Verhalten herangezogen werden. Klinisch ist es charakterisiert durch die motorischen Hauptsymptome Tremor, Rigor, Akinese und posturale Instabilität. Mehr und mehr rückt eine Vielzahl von kognitiven und neuropsychiatrischen Dysfunktionen in den Fokus des Interesses, denn diese bestimmen sogar mehr als die motorischen Symptome die Lebensqualität der Patient*innen und die Prognose der Erkrankung (Lawson et al., 2014). Es besteht eine große Heterogenität in Ausprägung und Verlauf der motorischen und nicht-motorischen Symptome. Insbesondere im Bereich der häufig betroffenen Kognition existieren bisher keine validen Prädiktoren für die Entwicklung alltagsrelevanter Gedächtnisstörungen (Mollenhauer et al., 2014).

Pathophysiologisch liegt dem iPS die Degeneration der dopaminergen Substantia nigra des Mittelhirns zugrunde. Der von hier aus ins dorsale Striatum projizierende sensomotorische Anteil ist für die motorischen Symptome verantwortlich, die bereits im Frühstadium der Erkrankung beobachtet werden (Poletti and Bonuccelli, 2013). Im weiteren Krankheitsverlauf schreitet die nigrostriatale Degeneration von dorsokaudal nach anteroventral voran (MacDonald et al., 2011) und betrifft dann zunehmend auch kognitive und emotionale Domänen. Zur Beurteilung der regionalen Verteilung (ventrales versus dorsales Striatum) der dopaminergen Degeneration eignet sich die nuklearmedizinische [¹²³I]FP-CIT *single-photon emission computed tomography* (SPECT)-Untersuchung. Mit Hilfe des intravenös applizierten Dopamintransporter-Liganden [¹²³I]FP-CIT wird in diesem Verfahren der präsynaptische Dopamintransporter (DAT) markiert und damit die Zelldichte und -verteilung der nigrostriatalen Neurone quantifiziert.

Der Ersatz von Dopamin scheint einige kognitive Domänen zu verbessern, andere hingegen jedoch zu verschlechtern. Da sich die medikamentöse Substitution hauptsächlich an der Motorik orientiert, kann es nach der *overdose theory* zum Dopamin-Überschuss in nicht-depletierten Arealen kommen (MacDonald et al., 2011). So führt beispielsweise Dopamin in manchen Fällen zu einer verminderten Inhibition von Handlungsimpulsen mit der Folge einer Impulskontrollstörung. Bisher gibt es jedoch nur vereinzelte Studien mit heterogenen

Ergebnissen, die die Effekte von Dopamin auf unterschiedliche kognitive Domänen untersuchen. Dies liegt unter anderem daran, dass es eine große Herausforderung darstellt, Patient*innen auch ohne ihre indizierte dopaminerge Medikation zu testen. Doch nur so können die Effekte der Erkrankung selbst von den durch Dopamin hervorgerufenen unterschieden und ein tieferes Verständnis derselben erlangt werden.

Die Tiefe Hirnstimulation (THS) im Nucleus subthalamicus ist eine etablierte wirksame und sichere Therapie der motorischen Symptome des iPS. Sie ist dem *best medical treatment* sowohl hinsichtlich der Verbesserung Motorik als auch der Lebensqualität überlegen (Schuepbach et al., 2013; Weaver et al., 2009). Bezüglich des kognitiven Outcomes nach THS ist die Datenlage jedoch uneindeutig (Abboud et al., 2015; Aybek et al., 2007): Die großen randomisiert-kontrollierten Studien mit ihren gut selektionierten Patient*innenkollektiven zeigten zwar keine Verschlechterung der globalen Kognition nach THS, allerdings profitieren einige wenige Patient*innen zwar motorisch, sind nach der Operation aber kognitiv bedingt nicht mehr in der Lage, ihren Alltag selbstständig zu bewältigen. Als Hauptprädiktoren einer globalen kognitiven Verschlechterung und damit Kontraindikationen einer THS gelten insbesondere das biologische Alter >70 Jahre (Nimura et al., 2017) sowie eine vorbestehende Parkinson-Demenz (Mills et al., 2018). Diese sind unter anderem auch wesentliche Risikofaktoren eines allgemeinen persistierenden postoperativen kognitiven Defizits (POCD). Sowohl beim POCD als auch bei der Parkinson-Demenz scheinen cholinerge zerebrale Veränderungen maßgeblich (Halliday et al., 2014), die aber bisher weder bei Operationen allgemein noch bei der Evaluation einer THS bei iPS-Patient*innen routinemäßig Eingang in die präoperative Risikoabschätzung gefunden haben.

1.2. Essentieller Tremor

Tremor ist definiert als eine unwillkürliche oszillatorische Bewegung, die - solange sie nicht als störend wahrgenommen wird - zunächst keinen Krankheitswert hat (Bhatia et al., 2018). Der Essentielle Tremor (ET) stellt die häufigste Bewegungsstörung dar und ist gekennzeichnet durch einen beidseitigen Aktionstremor der Arme, der definitionsgemäß über drei Jahre bestehen muss. Andere Körperregionen wie der Kopf, die Stimme und die

Beine sind häufig mitbetroffen (Bhatia et al., 2018). Das Tremorsyndrom führt häufig zu Stigmatisierung mit der Folge von sozialem Rückzug.

Die zur Verfügung stehende medikamentöse Therapie dieser Erkrankung erreicht eine durchschnittliche Tremorreduktion von 50% und ist rasch durch das Auftreten von Nebenwirkungen limitiert (Findley et al., 1985; Koller and Biary, 1984). An invasiven Therapiestrategien stehen zwei minimalinvasive Verfahren und die THS zur Verfügung. Die minimalinvasiven Therapien setzen in einer einmaligen Sitzung mittels MRT-gesteuertem fokussiertem Ultraschall bzw. *gamma knife* meist unilateral eine irreversible Läsion im Tremornetzwerk, ohne dass dabei der Schädel eröffnet werden muss. Für die operative Implantation der THS-Elektroden und des Neurostimulators ist hingegen eine aufwändige Operation notwendig, bei der der Schädel über ein bis zwei kleine Bohrlöcher zur Implantation der Elektrode(n) eröffnet werden muss. Allerdings kann die Stimulation entgegen den anderen Verfahren in der Folge den individuellen Bedürfnissen der Patient*innen angepasst werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit der THS wurde auch für die Langzeitanwendung (Baizabal-Carvallo et al., 2014; Pahwa et al., 2006) und für Patient*innen im höheren Lebensalter (Klein et al., 2017) gezeigt. Die Datenlage der beiden minimalinvasiven Therapien ist aufgrund der geringeren Verfügbarkeit und der relativen Neuheit aktuell noch nicht so umfassend. Die Nebenwirkungen aller drei Verfahren bestehen hauptsächlich in Ataxia, Dysarthrie und Parästhesien.

Nach einem Jahr bilateraler THS bei Patient*innen mit ET wird eine Tremorreduktion um 66% - 78% angegeben (Dallapiazza et al., 2019), in einzelnen Fällen auch deutlich mehr. Die THS entfaltet ihre Wirkung über eine Modulation des Tremornetzwerkes, das den primärmotorischen Kortex mit dem kontralateralen Nucleus dentatus im Kleinhirn verbindet. Dies geschieht hauptsächlich über Fasern des dentato-rubro-thalamischen Trakts (DRTT) (Raethjen and Deuschl, 2012; Schnitzler et al., 2009), dessen zentralen Knotenpunkt der Nucleus ventralis intermedius des Thalamus (VIM) darstellt. Der VIM ist das klassische Zielgebiet für die Platzierung des aktiven THS-Elektrodenkontaktes (Benabid et al., 1991). Außer im VIM wurden aber auch in anderen Zielgebieten vergleichbare oder sogar bessere Stimulationseffekte bei Patient*innen mit ET berichtet. Hierzu zählen die *posterior subthalamic area* (PSA) und die caudale Zona incerta (Zi).

In den Vergleich der THS-Wirkung in den verschiedenen Zielgebieten sollten neben der Tremorsuppression auch das Auftreten von Nebenwirkungen und das subjektive Empfinden der behandelten Patient*innen einfließen. Nur so kann der Effekt unserer therapeutischen Strategien auf die Lebensqualität der Patient*innen abgeschätzt werden, deren Verbesserung unsere oberste Priorität darstellen sollte.

1.3. Multisystematrophie

Die Multisystematrophie (MSA) ist eine seltene neurodegenerative Erkrankung, die zu den atypischen Parkinsonsyndromen gezählt wird. Sie weist außer dem hypokinetisch-rigiden Syndrom vor allem autonome und zerebelläre Symptome auf. Zu den autonomen Symptomen gehören urogenitale, gastrointestinale und kardiovaskuläre Funktionsstörungen (Ubhi et al., 2011). Darüber hinaus spielen - entgegen revidierter Annahmen - auch bei dieser Erkrankung kognitive und neuropsychiatrische Defizite eine Rolle (Eschlböck et al., 2020; Robbins et al., 1992). Klinisch unterscheidet man die MSA vom Parkinsontyp (MSA-P) von der MSA vom zerebellären Typ (MSA-C) (Gilman et al., 2008).

Wie beim iPS geht die Neurodegeneration bei der MSA zurück auf eine Akkumulation von fehlgefaltetem α -Synuclein. Dieser pathophysiologische Prozess läuft bei der MSA jedoch schneller ab und ist weiträumiger verteilt als beim iPS (Wakabayashi and Takahashi, 2006). α -Synuclein scheint einerseits von zugrunde gehenden Neuronen in den Basalganglien, dem Zerebellum, Hirnstamm und frontaler Kortex freigesetzt zu werden und so in Neuroinflammation zu münden. Andererseits scheint es auch selbst zur Bildung neuer α -Synuclein-Aggregate zu führen und so den neurodegenerativen Prozess zu unterhalten (Vieira et al., 2015). Dass Neuroinflammation bei der MSA eine Rolle spielt, ist bereits seit Längerem bekannt (Vieira et al., 2015). Die Erforschung dieses pathophysiologischen Aspekts in vivo ist jedoch bisher kaum vorangeschritten. Eine Bildgebungstechnik, die sich hierzu eignet, ist die Mikroglia-Positronenemissionstomographie (PET). Als (bei intakter Blut-Hirn-Schranke einzige) immunkompetente Zellen des Gehirns können damit aktivierte Mikroglia mit Hilfe eines Radiopharmakons bereits dargestellt werden, bevor eine Gewebeschädigung offensichtlich wird.

1.4. Ziele der wissenschaftlichen Arbeiten

Ich bin überzeugt, dass wissenschaftliche Impulse aus der direkten Patient*innenversorgung kommen müssen, damit Forschung mit direkter klinischer Relevanz vorangetrieben werden kann. Ziel meiner Forschungsarbeiten ist die Charakterisierung der Bewegungsstörungen selbst sowie der Wirkung, aber auch der Nebenwirkungen der Therapiemöglichkeiten dieser Erkrankungen. Im Sinne der personalisierten Medizin soll so ein besseres Verständnis dieser Aspekte erlangt werden, um in der Folge Patient*innen dem für sie individuell passenden Therapieverfahren zuführen zu können. Hierzu setze ich verschiedene Techniken funktioneller Bildgebung ein und kombiniere diese mit sorgfältig erhobenen klinischen Daten. Aufgrund ihrer Bedeutung für die Lebensqualität der Betroffenen, lege ich ein besonderes Augenmerk auf die nicht-motorischen Symptome von Bewegungsstörungen. Motivation für meine Projekte ist die Optimierung des Therapieerfolgs im Sinne unserer Patient*innen durch Verknüpfung wissenschaftlicher und klinisch-therapeutischer Arbeit.

2. Eigene Arbeiten

2.1. Tiefe Hirnstimulation bei Essentiellem Tremor

2.1.1. Determining an efficient deep brain stimulation target in essential tremor - Cohort study and review of the literature

Kübler D°, Kroneberg D°, Al-Fatly B, Schneider GH, Ewert S, van Riesen C, Gruber D, Ebersbach G & Kühn AA. *Parkinsonism and Related Disorders* 2021; 89: 54-62

(° geteilte Erstautor*innenschaft)

<http://dx.doi.org/10.17169/refubium-31219>

<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.06.019>

In dieser retrospektiven Arbeit haben wir uns mit dem Outcome der THS bei Patient*innen mit ET in Abhängigkeit vom aktiven Stimulationsort befasst. In die Analyse sind die Daten von insgesamt 30 Patient*innen mit ET eingeflossen, die zwischen 2011 und 2017 an der Charité eine bilaterale THS erhalten haben. In der Kohorte waren 12 Frauen und 18 Männer. Das Durchschnittsalter betrug 68 ± 11 Jahre.

Zunächst wurden die auf Video festgehaltenen Tremorassessments vor der Elektrodenimplantation und 1 Jahr nach der Operation mit ein- und ausgeschalteter THS verblindet gerated. Aus der klinischen Dokumentation wurde zudem das Auftreten von Stimulationsnebenwirkungen und das *patient-reported outcome* in Form eines *activities of daily living*-Fragebogens extrahiert. Nur wenige Autor*innen hatten bisher das Auftreten von Nebenwirkungen und den THS-Effekt auf die von den Betroffenen selbst berichteten Einschränkungen im Alltag in ihre Studien einbezogen.

Anhand von Tremorreduktion unter THS und Nebenwirkungen haben wir im zweiten Schritt mit einer etablierten Methode probabilistisch den Stimulationsort mit der besten klinischen Wirkung, den sogenannten *sweet spot*, abgeleitet. Diesen haben wir mit Koordinaten von

sweet spots anderer Studien verglichen, nachdem alle Koordinaten in einen gemeinsamen neuroanatomischen Standardraum transformiert wurden.

Die THS konnte sowohl den Tremor als auch das *patient-reported outcome* signifikant verbessern. Die Ausprägung des Tremors wurde 1 Jahr nach der THS-Implantation durchschnittlich um $57 \pm 22\%$ reduziert und die von den Patient*innen berichteten Einschränkungen im Alltag durch den Tremor um $54 \pm 31\%$. Die Entwicklung der beiden Maße korrelierte signifikant untereinander.

Der *sweet spot* unserer Kohorte befand sich am unteren Rand des VIM in der PSA oberhalb der Zi. Der Vergleich mit *sweet spots* anderer Kohorten von Patient*innen mit THS bei ET ergab eine relativ weit gestreute Verteilung. Diese ähnelt in ihrer Anordnung dem Verlauf des DRTT, der die zentrale Faserverbindung des Tremornetzwerkes zwischen dem Kleinhirn und dem motorischen Kortex bildet.

Interessanterweise befand sich der Bereich, der mit dem Auftreten von Stimulationsnebenwirkungen vergesellschaftet war, in enger Nachbarschaft zum *sweet spot* unserer Kohorte. Dieses Ergebnis hat insofern klinische Implikationen, als dass Nebenwirkungen bei einer effektiven THS bei ET gängig sind und einer entsprechenden Anpassung der Stimulationsparameter bedürfen.

2.1.2. Connectivity profile of thalamic deep brain stimulation to effectively treat essential tremor

Al-Fatly B, Ewert S, Kübler D, Kroneberg D, Horn A & Kühn AA. Brain.

2019; 142 (10): 3086-3098

<https://doi.org/10.1093/brain/awz236>

In einer weiteren Arbeit zur THS bei ET wurden die Konnektivitätsprofile einer effektiven Stimulationseinstellung anhand der Daten von 36 Patient*innen untersucht. Diese Kohorte erhielt ihre bilaterale THS an der Charité zwischen den Jahren 2001 und 2017 und überlappt sich teilweise mit der Kohorte der ersten Arbeit dieser Habilitationsschrift. Das Durchschnittsalter betrug 74 ± 12 Jahre und unter den eingeschlossenen Patient*innen waren 13 Frauen und 23 Männer.

Die hier verwendeten Tremorscores wurden aus Videomaterial von vor der Operation und mindestens 3 Monate nach der THS-Implantation extrahiert. Anhand der zum Tremorassessment eingesetzten THS-Einstellung wurde das jeweilige *volume of activated tissue* (VTA) geschätzt. Zur Bestimmung der strukturellen Konnektivität wurde dann der Verlauf derjenigen Fasertrakte untersucht, die diese VTA durchlaufen. Für die Analyse der funktionellen Konnektivität wurden die Gehirnvoxel untersucht, die einen zeitlichen Zusammenhang der Aktivierung aufweisen. Beide Berechnungen basieren auf normativen Konnektomen. Das bedeutet, dass sowohl die Fasertrakte als auch die funktionelle Konnektivität anderen Studien mit gesunden Kontrollproband*innen entnommen sind und nicht von der hier untersuchten Kohorte stammen.

Um aus den oben genannten Daten ein ideales Konnektivitätsprofil zu erstellen, wurde nachfolgend die relative Veränderung des Tremors der kontralateralen Körperhälfte unter der THS mit der strukturellen und funktionellen Konnektivität der entsprechenden VTA zu allen anderen Gehirnvoxeln korreliert. So erhält man für jedes Voxel einen Korrelationskoeffizienten R , der farbkodiert als sogenannte *R-map* in einem Gehirnmodell dargestellt werden kann. Diese *R-map* zeigt topologisch, welche Regionen ein für das

Outcome vorteilhaftes Konnektivitätsprofil aufweisen und wurde sowohl für strukturelle als auch funktionelle Konnektivität errechnet.

Durch Kombination der strukturellen und funktionellen Konnektivitätskarten wurde auch hier der optimale Stimulationsort bestimmt - in Falle dieser Studie im Vergleich zur vorherigen rein datengetrieben. Die so identifizierte Lage an der Grenzzone zwischen dem unteren Rand des VIM und der PSA entspricht der VIM-Eintrittsstelle der vom Zerebellum kommenden afferenten Fasern des DRTT (Gallay et al., 2008).

In einem weiteren Analyseschritt wurde die somatotopische Verteilung von Konnektivitätsprofilen anhand von isolierten Hand- und Kopftremorscores untersucht. Die hierzu bestimmten Konnektivitätskarten konnten die Anordnung der Hand- und Kopfareale des Zerebellums (Buckner et al., 2011) und des Homunculus des primärmotorischen Kortex (Penfield and Boldrey, 1937) nachzeichnen. In der somatotopischen Konnektivitätsanalyse der THS-Nebenwirkung der Ataxie konnte der Vermis des Zerebellums als Hauptakteur identifiziert werden. Dieses Ergebnis deckt sich mit anderen Studien zu THS-Nebenwirkungen bei ET, die in der Klinik eine relevante Rolle spielen (Reich et al., 2016).

Connectivity profile of thalamic deep brain stimulation to effectively treat essential tremor

 Bassam Al-Fatly,¹ Siobhan Ewert,¹ Dorothee Kübler,¹  Daniel Kroneberg,¹ Andreas Horn^{1,2,*} and Andrea A. Kühn^{1,3,*}

*These authors contributed equally to this work.

Essential tremor is the most prevalent movement disorder and is often refractory to medical treatment. Deep brain stimulation offers a therapeutic approach that can efficiently control tremor symptoms. Several deep brain stimulation targets (ventral intermediate nucleus, zona incerta, posterior subthalamic area) have been discussed for tremor treatment. Effective deep brain stimulation therapy for tremor critically involves optimal targeting to modulate the tremor network. This could potentially become more robust and precise by using state-of-the-art brain connectivity measurements. In the current study, we used two normative brain connectomes (structural and functional) to show the pattern of effective deep brain stimulation electrode connectivity in 36 patients with essential tremor. Our structural and functional connectivity models were significantly predictive of postoperative tremor improvement in out-of-sample data ($P < 0.001$ for both structural and functional leave-one-out cross-validation). Additionally, we segregated the somatotopic brain network based on head and hand tremor scores. These resulted in segregations that mapped onto the well-known somatotopic maps of both motor cortex and cerebellum. Crucially, this shows that slightly distinct networks need to be modulated to ameliorate head versus hand tremor and that those networks could be identified based on somatotopic zones in motor cortex and cerebellum. Finally, we propose a multi-modal connectomic deep brain stimulation sweet spot that may serve as a reference to enhance clinical care, in the future. This spot resided in the posterior subthalamic area, encroaching on the inferior borders of ventral intermediate nucleus and sensory thalamus. Our results underscore the importance of integrating brain connectivity in optimizing deep brain stimulation targeting for essential tremor.

- 1 Department of Neurology with Experimental Neurology, Movement Disorders and Neuromodulation Unit, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany
- 2 Berlin Institute of Health, Berlin, Germany
- 3 Exzellenzcluster NeuroCure, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

Correspondence to: Bassam Al-Fatly
Department of Neurology, Charité - Universitätsmedizin Berlin, CCM,
Neurowissenschaftliches Forschungszentrum, 2nd floor, Hufelandweg 14, 10117 Berlin,
Germany
E-mail: bassam.al-fatly@charite.de

Keywords: thalamic deep brain stimulation; essential tremor; connectivity; somatotopy; sweet spot

Abbreviations: DBS = deep brain stimulation; FTM = Fahn-Tolosa-Marin score; VIM = ventral intermediate nucleus; VTA = volume of tissue activated

Introduction

Essential tremor is the most common movement disorder that is encountered in clinical practice (Deuschl *et al.*, 2000). A satisfactory pharmacotherapeutic treatment is difficult if not impossible to attain in 25–55% of essential tremor cases (Flora *et al.*, 2010). Therefore, deep brain stimulation (DBS) has been accepted as an efficacious alternative to control medication-refractory tremor symptoms.

To date, multiple DBS targets have been proposed to effectively treat essential tremor (Deuschl *et al.*, 2011). Targeting the ventral intermediate (VIM) nucleus was regarded as an historical gold standard since the beginnings of modern-day DBS (Benabid *et al.*, 1991). Increasingly, the ventrally adjacent white matter has been proposed to lead to superior effects (Hamel *et al.*, 2007; Sandvik *et al.*, 2012; Eisinger *et al.*, 2018). This target has been referred to as the posterior subthalamic area (PSA). Thus, the optimal treatment coordinates are still a matter of debate.

Pathophysiological evidence has accumulated that a cerebello-thalamo-cortical tremor network plays a crucial role in mediating abnormal oscillatory tremor activity and its modulation is related to the therapeutic effects of DBS (Schnitzler *et al.*, 2009; Raethjen and Deuschl, 2012). The cortical and subcortical nodes constituting the proposed network have been described with functional MRI and MEG (Schnitzler *et al.*, 2009; Sharifi *et al.*, 2014). In light of such a network-based mechanism, strong connectivity between DBS electrodes and network tremor nodes should lead to effective treatment response. This approach has been followed in individual cases by Coenen *et al.* (2011*a*, *b*, 2017) who proposed diffusion tensor imaging (DTI)-based targeting in tremor patients focusing on the connectivity between the cerebellum and the thalamus. Recently, a different approach has been proposed to use whole brain connectivity patterns to predict clinical outcome after DBS. This was first demonstrated in Parkinson disease across cohorts, and improvement scores could be predicted across DBS centres and surgeons (Horn *et al.*, 2017*a*, *b*). In case of essential tremor, few studies addressed the relationship between DBS connectivity and clinical outcome and to date, none has actually used brain connectivity to predict the DBS effects in out-of-sample data (Pouratian *et al.*, 2011; Gibson *et al.*, 2016; Akram *et al.*, 2018; Middlebrooks *et al.*, 2018).

Here, we aimed at constructing a ‘therapeutic network’ model for DBS in essential tremor. Following the concept of Horn *et al.* (2017*b*), we postulated that similarity to this connectivity fingerprint could linearly predict clinical outcome in patients with essential tremor. We traced DBS-electrode connectivity to other brain regions using high resolution normative connectomes (functional and structural) as surrogate neuroimaging models in a data-driven fashion. We validated the resulting optimal connectivity fingerprints by predicting individual tremor improvements in a leave-one-out design. In a further step, we used DBS

connectivity to investigate somatotopic treatment effects. Specifically, we analysed how tremor improvement of hand and head could be associated with segregated DBS connectivity maps. Finally, we condensed findings to define an optimal surgical target for essential tremor, which is made publicly available as of a probabilistic atlas dataset.

Materials and methods

Patients: demographic and clinical details

Thirty-six patients underwent DBS (72 DBS electrodes) for severe, medically intractable essential tremor (13 female) were retrospectively included in the current study (mean age = 74.3 ± 11.9 years). Diagnosis of essential tremor followed the consensus criteria proposed in Deuschl *et al.* (1998). Patients with bilateral symmetric postural or kinetic tremor of the upper limb with the possibility of additional head tremor, were included as essential tremor cases. Any isolated voice, chin, tongue or leg tremor patients were excluded. Additionally, patients with dystonic, neuropathic, orthostatic, physiological or psychological tremor were excluded. Patients had a mean disease duration of 24.33 ± 4.99 years before DBS surgery. All patients received bilateral DBS implants in Charité–Universitätsmedizin, Berlin for the period between 2001 and 2017 (see Table 1 for clinical and demographic information and Supplementary Table 1 for individual patient clinical characteristics). All implanted DBS electrodes were Medtronic 3387 (except for three patients, two of which were implanted with Boston Scientific Vercice Directed and one with St Jude Medical). Preoperative MRI was used to define VIM/zona incerta DBS targets. Microelectrode recordings and test stimulation were used intraoperatively to guide DBS lead placement. Correct lead placement was confirmed by postoperative imaging using Lead-DBS to localize DBS

Table 1 Cohort demographics and clinical data

| Criteria | |
|---------------------------------------------|-------------|
| Age, years | 74.3 ± 11.9 |
| Age at diagnosis, years | 44.9 ± 18.4 |
| Disease duration, years | 24.3 ± 14.9 |
| Male sex, <i>n</i> (%) | 23 (72) |
| Baseline total FTM score | 33.3 ± 9.6 |
| Postoperative total FTM score | 10.9 ± 5.5 |
| Total FTM improvement (%) | 65.1 ± 18.4 |
| Baseline contralateral UL tremor score | 13.4 ± 4.3 |
| Postoperative contralateral UL tremor score | 4.6 ± 2.9 |
| Contralateral UL tremor improvement (%) | 63.4 ± 22.9 |
| Baseline head tremor score | 3.8 ± 2.8 |
| Postoperative head tremor score | 1.0 ± 1.7 |
| Head tremor improvement (%) | 80.8 ± 29.5 |

UL = upper limb.

Data are presented in mean ± standard deviation (SD).

Absolute tremor scores were reported at baseline and postoperative time points while tremor improvement was reported in percentage.

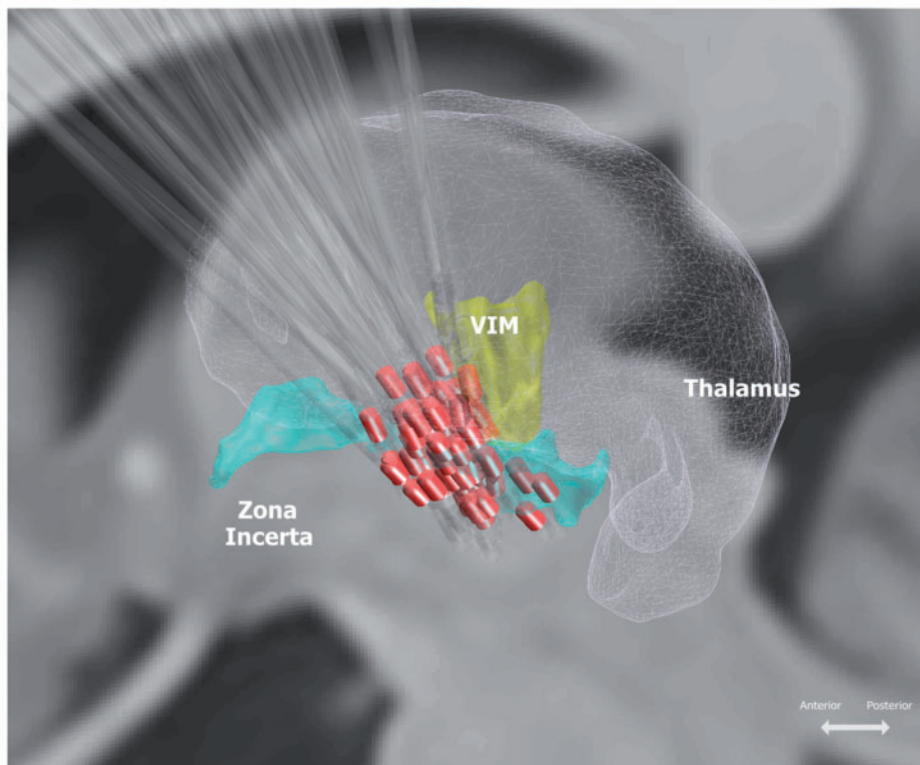
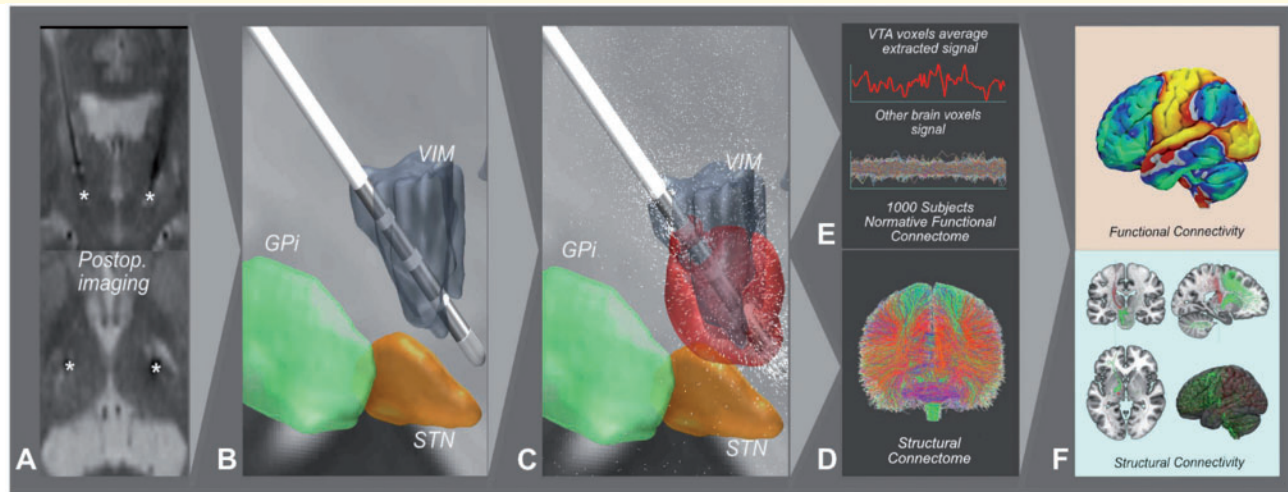


Figure 1 DBS electrode localization and connectivity estimation. *Top:* Methodological pipeline of data analysis. **(A)** DBS leads were localized using Lead-DBS software. **(B)** 3D reconstruction of the DBS lead in standard space. **(C)** Modelling volume of brain tissue electrically activated by the active electrode contact (VTA, red). Estimating functional **(D)** and structural **(E)** connectivity metrics using normative connectomes. Connectivity was calculated between the volume of tissue activated as a seed and the rest of the brain. **(F)** Building predictive models by correlating the connectivity metrics to clinical improvement. *Lower panel* demonstrates DBS electrode localizations in standard space. Red colour marks active contacts. All DBS leads shown on the left side after flipping right-sided electrodes. GPI = internal globus pallidus; STN = subthalamic nucleus.

electrodes in standard MNI space (Fig. 1). Per cent improvement in the Fahn-Tolosa-Marin (FTM) tremor score served as an index of clinical outcome (Fahn *et al.*, 1993). FTM scores before (baseline) and at least 3 months after electrode implantation have been obtained from archival video material. All videos have been rated by three clinicians experienced in movement disorders. Each clinician (B.A., D.Ku. and D.Ko.) rated separate parts of the cohort (i.e. no video was rated twice) and was blinded to the timing of the video (preoperative

versus postoperative). Postoperative FTM scores indicate tremor severity during the chronic DBS-on condition. Upper limb subscores contralateral to DBS electrodes were summed and used in the calculation of the main clinical outcome quantifying therapeutic effect. Upper limb subscore comprised the following items: rest tremor, postural tremor, action tremor, drawing of Archimedes spiral and repeated letter ‘L’ writing (modified FTM score). For somatotopy-related analyses, bilateral upper limb subscores and head scores were used. The

head score consisted of the sum of head, face, tongue, speech and voice-related subscores. All patients showed a reduction in FTM score of at least ~27% with a mean decrease of 22.4 ± 9.9 points of the average total FTM score (from 33.3 ± 9.6 at baseline to 10.9 ± 5.5 with chronic DBS). The average postoperative time at which patients were assessed for postoperative FTM scoring was 12 ± 9.86 months.

The study was approved by the local ethics committee of the Charité University Medicine - Berlin.

DBS electrode localizations

Preoperative MRI as well as postoperative MRI or CT were obtained in all patients. DBS electrodes were localized using Lead-DBS software (Horn and Kühn, 2015; www.lead-dbs.org) following the enhanced methodology described in Horn *et al.* (2018) (NeuroImage). Briefly, preoperative and postoperative patients' images were linearly co-registered using Advanced Normalization Tools (ANTs, Avants *et al.*, 2008; <http://stnava.github.io/ANTs/>) and manually refined when necessary.

Pre- and postoperative images were then normalized into ICBM 2009b NLIN asymmetric space using the symmetric diffeomorphic image registration approach implemented in ANTs (Avants *et al.*, 2008). Electrodes were then localized and volumes of tissue activated (VTA) modelled using Lead-DBS based on patient-specific stimulation parameters.

Functional and structural connectivity estimation

Using VTAs as seed regions, functional and structural connectivity estimates were computed using pipelines implemented in Lead-DBS. Two normative connectomes were used: first, a structural connectome (Horn *et al.*, 2014; Horn, 2015), which consisted of high density normative fibre tracts based on 20 subjects. Diffusion data were collected using single-shot spin-echo planar imaging sequence (repetition time = 10 000 ms, echo time = 94 ms, $2 \times 2 \times 2$ mm³, 69 slices). Global fibre-tracking was performed using Gibb's tracking method (Reisert *et al.*, 2011) [for more methodological details, see Horn and Blankenburg (2016)]. Structural connectivity was estimated by extracting tracts passing through VTA seeds and calculating the fibre counts in a voxel-wise manner across the whole brain. Second, a functional connectome defined on resting state functional MRI scans of 1000 healthy subjects (Yeo *et al.*, 2011; <https://dataverse.harvard.edu/dataverse/GSP>) and based on data of the Brain Genomics Superstruct Project. Data were collected with 3T Siemens MRI and the resting state blood oxygen level-dependent (BOLD) processed with signal regression and application of spatial smoothing kernel of 6 mm at full-width at half-maximum (Yeo *et al.*, 2011). For the purpose of the current study, connectivity estimates were performed for each of the 72 VTAs (36 bilateral implants) after non-linearly flipping right-sided VTA to the left side using Lead-DBS.

Models of optimal connectivity

Following the concept described in Horn *et al.* (2017b), clinical improvements in the contralateral upper limb were

correlated with structural and functional connectivity from the VTA (while these were accumulated on the left side of the brain) to each brain voxel across electrodes. This process resulted in R-maps that carry Spearman's rank-correlation coefficients for each voxel. The maps fulfil two concepts. First, they denote to which areas connectivity is associated with beneficial outcome. Second, their spatial distribution describes an optimal connectivity profile of DBS electrodes for essential tremor (Horn *et al.*, 2017b).

Thus, to make predictions, each VTA-derived structural or functional connectivity pattern was then tested for spatial similarity with this optimal connectivity model. Specifically, similarity between each VTA's connectivity profile and the 'optimal' connectivity profile (as defined by the R-map) was calculated using spatial correlation. The resulting similarity index estimates 'how optimal' each connectivity profile was and was used to explain clinical improvement in a linear regression model. To cross-validate the model, we correlated aforementioned predicted and empirical individual upper limb tremor improvements in a leave-one-out design. Furthermore, we calculated discriminative fibre tracts following the approach introduced by Baldermann *et al.* (2019). Briefly, fibre tracts connected to VTAs across the cohort were isolated from the normative group connectome. In a mass-univariate analysis, for each fibre tract, a two-sample *t*-test was performed between improvement scores of VTAs connected versus improvement of non-connected VTAs and fibres were labelled according to this *t*-score. The resulting positive *t*-score streamlines represent fibre tracts that may discriminate between poor and good responders. Again, this analysis was carried out across the left-sided accumulated VTAs using contralateral upper limb improvement subscores. This analysis was used to confirm the main analysis using a slightly different statistical concept.

Prospective case validation

We preoperatively scanned one patient with diffusion weighted imaging (Supplementary material) to investigate the validity of our model in predicting patient improvement using patient-specific tractography. The patient received a unilateral implant on the left (Abbott's St. Jude Medical Infinity model) for treatment of refractory essential tremor affecting the upper limbs. The VTA was modelled with the same pipeline as the main patient's cohort. Patient-specific diffusion weighted imaging (diffusion MRI) data were then used to calculate fibre streamlines seeding from the modelled left-VTA. The resulting connectivity profile was then fed into the structural predictive model created on the main cohort (using the normative connectome). Patients' empirical right upper limb FTM scores were calculated pre- and postoperatively following the same methodological description as in the main cohort.

Side effects-related connectivity profile

Connectivity seeding from electrodes associated with DBS-related side effects were also calculated in a subgroup of patients in which information about side effects were available using the same functional connectome (Yeo *et al.*, 2011). We then compared the resulting connectivity to a sample of control patients where DBS-induced side effects could be excluded.

To do so, mass-univariate voxel-wise two-sample *t*-tests were calculated between connectivity strengths seeding from VTAs associated with gait ataxia or dysarthria and that of control patients. Connectivity difference images were then masked by significant *P*-values (<0.05 , uncorrected) and presented as positive *t*-scores images.

Deriving somatotopic maps

In a further step, we segregated somatotopic maps informed by optimal functional connectivity models based on upper limb (hand) and head tremor improvements. As head tremor is an axial feature modulated by both left and right VTAs, those were combined in this analysis. Hence, bilateral VTAs were used to estimate functional somatotopic maps (i.e. connectivity was estimated seeding from both VTAs). The resulting connectivity maps were correlated with either summed bilateral hand scores or head scores. The resulting R-maps were overlaid on the cerebellum and primary motor cortex to investigate somatotopy.

Defining an optimal DBS target

As a final step, we applied our optimal predictive structural and functional models to define an 'optimal' DBS target. We masked our functional and structural R-maps to include only voxels in the cortical and cerebellar regions. This was done as otherwise the design would have been recursive (with subcortical information already present in the R-maps). The subcortical region with maximal connectivity to those R-maps was determined using Lead-DBS. The resulting connectivity maps were then overlapped to show where exactly they converged. This spot is characterized by optimal functional and structural brain connectivity for maximal therapeutic outcome.

Data availability

Patient datasets are not publicly available because of data privacy restrictions, but can be made available from the corresponding author upon reasonable request. All code used in the present manuscript is available within Lead-DBS software (<https://github.com/leaddbs/leaddbs>).

Results

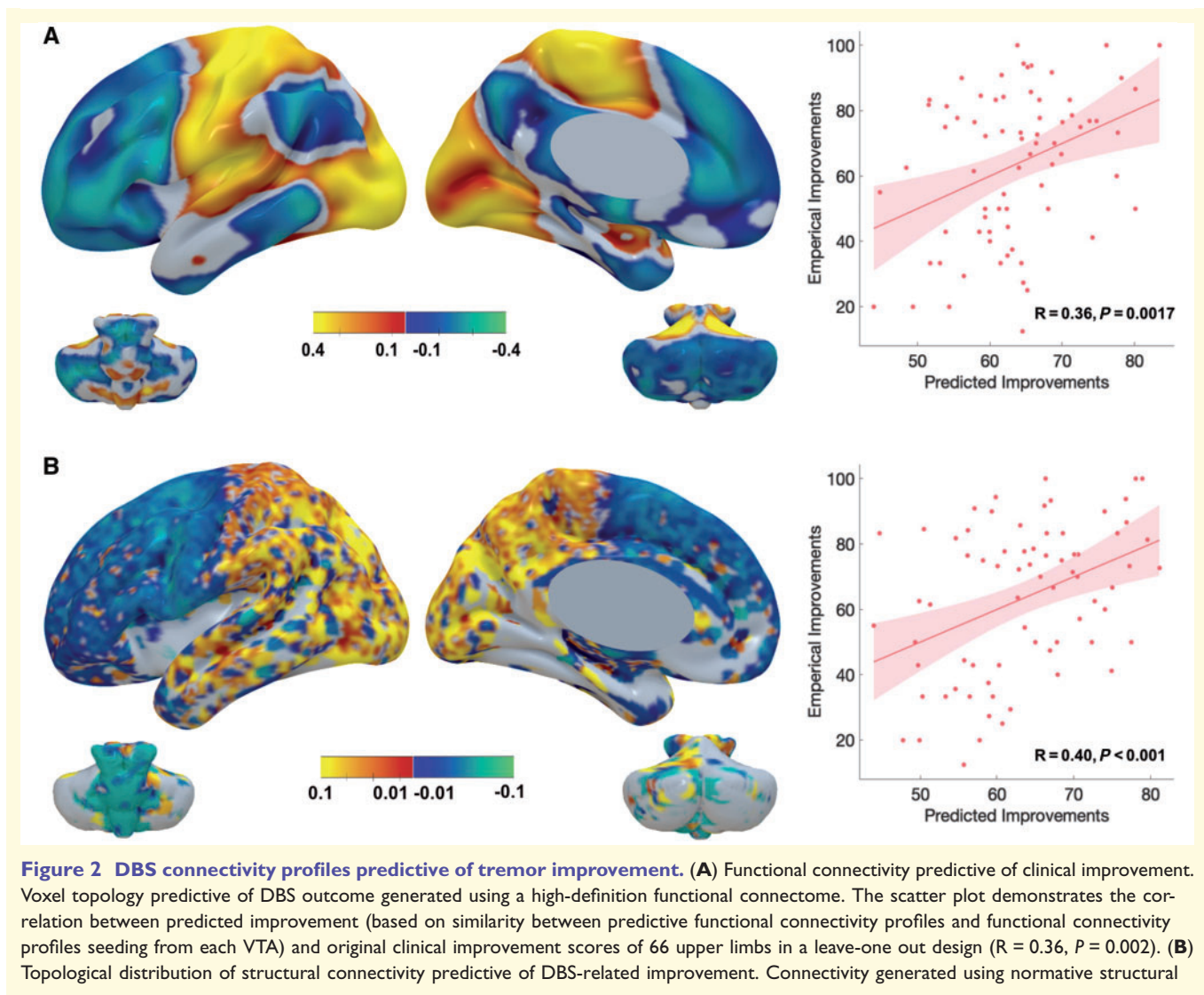
In total, 72 DBS electrodes were included in the analyses. Connectivity-based R-maps highlighted positively predictive voxels in multiple regions (Fig. 2) such as paracentral gyrus (M1 and sensory cortex), visual cortices (V1 and V2), superior temporal gyrus, and superior and inferior cerebellar lobules. Additionally, functional connectivity to part of the premotor cortex and supplementary motor area was associated with beneficial DBS outcome. On the other hand, structural optimal connectivity outlined additional regions such as superior parietal lobule and precuneus. Apart from those, the beneficial functional and structural connectivity profiles were largely congruent.

Functional connectivity profiles could explain 16.4% of the variance in DBS outcome ($R = 0.41$, $P < 0.001$), while structural connectivity profile could explain 25% of the variance in DBS outcome ($R = 0.50$, $P < 10^{-5}$). In a leave-one-out cross-validation, both structural ($R = 0.40$, $P < 0.001$) and functional connectivity ($R = 0.36$, $P = 0.0017$) remained significant predictors of individual clinical improvement. On average, predicted tremor improvements deviated from empirical improvements by $17.98 \pm 10.73\%$ for structural and $18.09 \pm 11.22\%$ for functional connectivity. As a proof of concept, similarity between VTA-seed connectivity in one modality and the R-map model of the other was also significantly predictive of tremor improvement (functional VTA-seed connectivity explained by structural model $R = 0.41$, $P < 0.001$; structural connectivity explained by functional model $R = 0.33$, $P = 0.005$). This may further illustrate similarities between optimal functional and structural connectivity maps. While our main analysis focused on improvements of hand-tremor scores, we repeated the main analysis for improvements of full tremor scores, which led to near identical results (Supplementary Fig. 1).

Structural DBS connectivity showed voxel clusters intersecting with a DBS target commonly used in essential tremor treatment (Papavassiliou *et al.*, 2004) and with the cerebello-thalamo-cortical tract (Fig. 3). The cluster extended from the M1 cortex down to the thalamic-subthalamic region. Discriminative fibre tract analysis delineated a well-defined tract connecting M1 and cerebellum (Fig. 5), passing through the motor thalamus. Crucially, based on our results, this tract represented the part of the cerebello-thalamo-cortical pathway that was associated with optimal improvement.

Beneficial structural connectivity (based on normative connectome) successfully predicted the magnitude of tremor improvement in a single prospective patient (empirical clinical improvement 61%, predicted clinical improvement 72%). This prediction was performed using patient-specific structural connectivity (Supplementary Fig. 2).

Next, we aimed at defining functional connectivity maps that could explain therapeutic response in different body parts (hand versus head tremor) (Fig. 4). Of note, only 22 patients were included in the functional connectivity model of head tremor as the symptom was not present in the remaining 11. All patients responded well to head tremor at baseline, thus a sub-analysis comparing good versus bad responders was not possible. The topology of M1 and cerebellar voxels predictive of hand and head tremor improvement followed the known homuncular organization of M1 and somatotopy of the cerebellum (Buckner *et al.*, 2011). Furthermore, connectivity to these somatotopy-specific subregions of the cerebellum and M1 could explain improvement of hand ($R = 0.44$, $P = 0.008$), and head tremor ($R = 0.59$, $P = 0.004$), respectively.



Additionally, we investigated functional connectivity patterns that could differentiate patients with DBS-related side effects (namely gait ataxia and dysarthria) from control subjects. Our analysis revealed side effect-specific clusters. Interestingly, these cortical and cerebellar clusters overlapped minimally with voxels positively correlated with optimal DBS outcome. Of note, these results are not corrected for multiple comparisons and should be interpreted with caution.

Our final goal was to define a clinically relevant surgical target that maximizes beneficial connectivity within the thalamo-subthalamic area. To obtain such a target, we seeded back from cortical voxels in our structural and functional R-maps (using their entries as a weighted connectivity seeds in Lead-DBS). Only cortical voxels were included to avoid confusion with already highlighted voxels in the sub-cortex. The resulting functional and structural connectivity patterns converged at the inferoposterior border of the VIM

and extended inferiorly and posteriorly to overlap with the dorsal part of the zona incerta (Fig. 6).

Discussion

We demonstrated that optimal tremor reduction with DBS is significantly correlated with a specific pattern of functional and structural connectivity including sensorimotor areas and cerebellum. Importantly, the connectivity fingerprint of brain tissue activated by DBS can predict tremor improvement in out-of-sample data. Our models of optimal ‘therapeutic connectivity’ largely overlap with brain regions that were linked to essential tremor pathophysiology before. More importantly, we demonstrated that tremor in distinct body parts is optimally ameliorated by modulating a specific network that includes somatotopic regions of both M1 and the cerebellum. Finally, we defined an

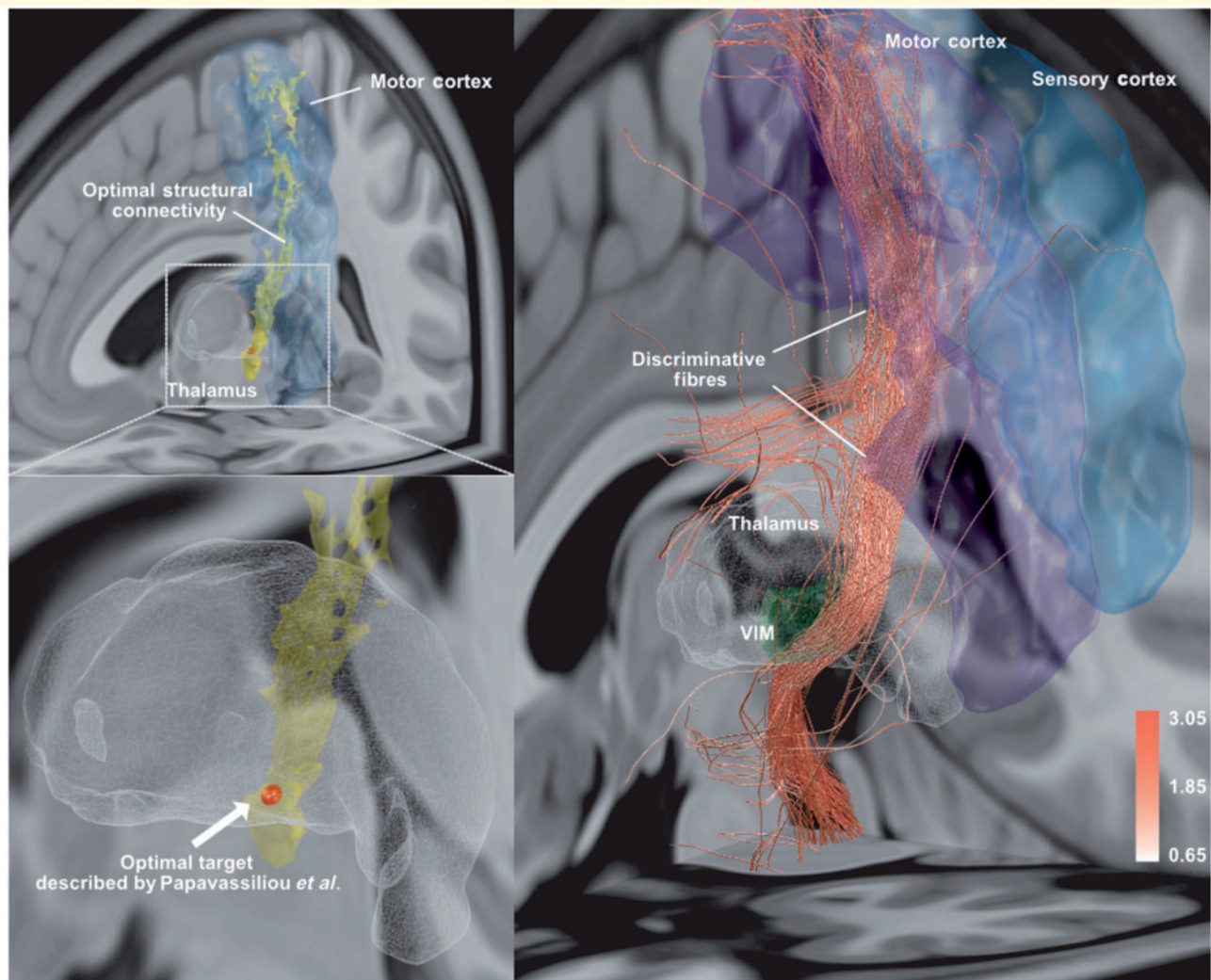


Figure 3 Overlap of predictive voxels in structural connectivity model with literature-based DBS. Voxels extend from the area of M1 to the thalamic-subthalamic region. Discriminative fibre tracts predictive of DBS outcome were statistically delineated and correspond well to the cerebello-thalamo-cortical pathway (right). Of note, tracts crossing the corpus callosum as well as non-decussating tracts toward the cerebellum are likely false-positive tracts commonly observed using diffusion-based tractography.

‘optimal’ DBS target that maximizes beneficial functional and structural connectivity.

The tremor network and pattern of beneficial DBS connectivity

The mechanism of tremor generation has been attributed to multiple central oscillators (Schnitzler *et al.*, 2009) that are synchronized in a tremor-specific frequency (Marsden *et al.*, 2000; Hellwig *et al.*, 2001) and distributed across nodes of the cerebello-thalamo-cortical pathway. It has been thought that the cerebellum drives tremorogenic oscillations (Deuschl *et al.*, 2000). However, several studies unveiled the involvement of cortical (sensorimotor, supplementary motor and premotor cortices) and subcortical (thalamus) nodes in tremor generation (McAuley and

Marsden, 2000; Pinto *et al.*, 2003; Schnitzler *et al.*, 2009; Helmich *et al.*, 2013). Theoretically, interference with any of these cerebello-thalamo-cortical nodes should suppress tremor oscillation. The thalamic (VIM) nucleus, which receives most of the cerebellar afferent fibres (Asanuma *et al.*, 1983), has been of much interest in tremor research (Pedrosa *et al.*, 2012; Basha *et al.*, 2014; Fang *et al.*, 2016; Milosevic *et al.*, 2018). The VIM also projects to the aforementioned tremor-related motor areas (McFarland and Haber, 2002; Haber and Calzavara, 2009). This property gives it a central position in the cerebello-thalamo-cortical tremor pathway. Historically, it was considered an excellent target for lesioning surgery (thalamotomy) yielding a satisfactory outcome of tremor control (Deuschl *et al.*, 2011). Later, DBS surgery started to replace thalamotomy in the majority of cases, given its reversible and adjustable stimulation

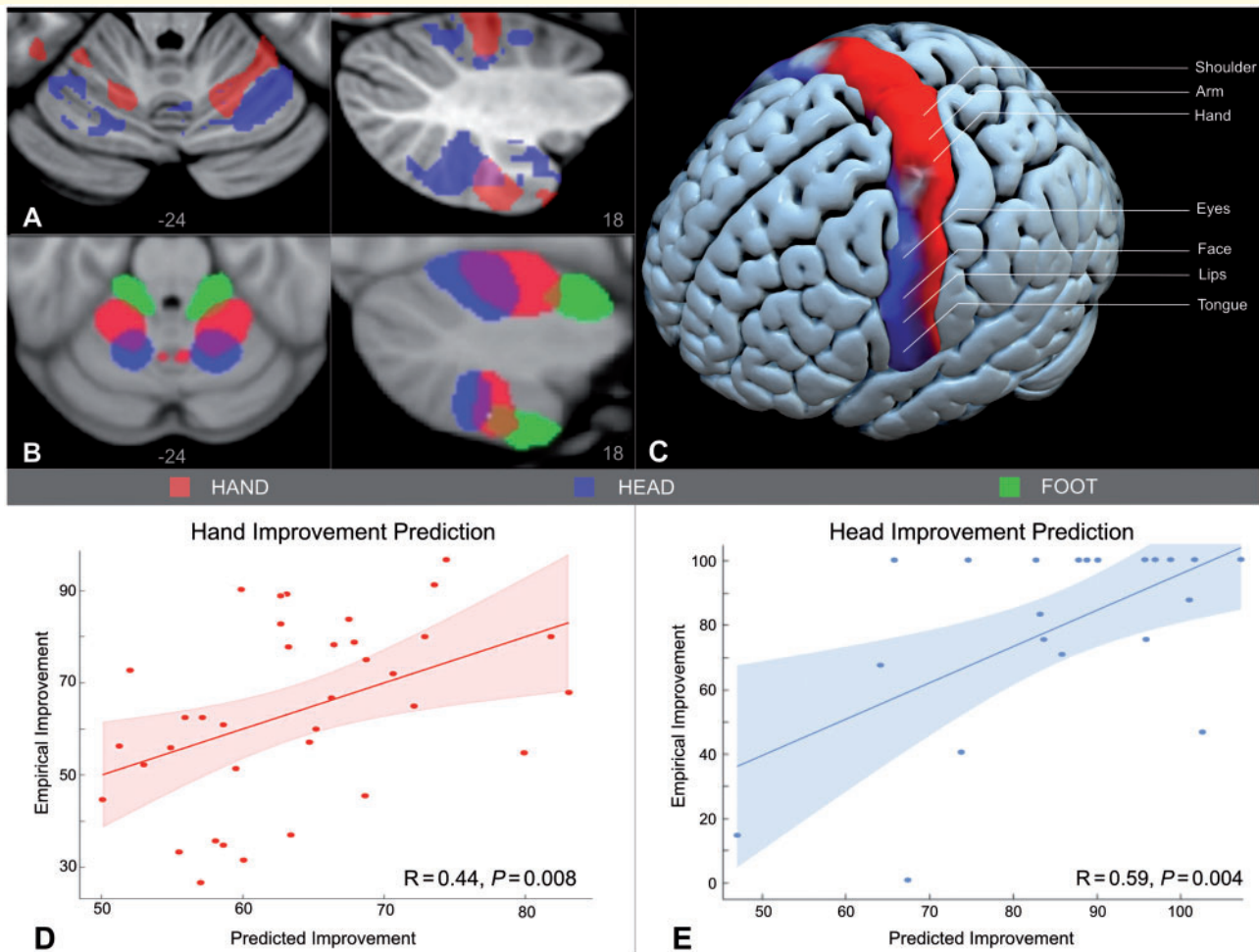


Figure 4 Somatotopic distribution of tremor-suppressive DBS connectivity. (A) Results from the current study and (B) a previous resting state functional MRI study carried out in healthy subjects (Yeo *et al.*, 2011). Regions of hand and head tremor score in the cerebellar grey matter conform to formerly depicted regions for hand and tongue somatotopic regions of the cerebellum (Buckner *et al.*, 2011). (C) Motor cortex distribution of regions associated with hand and head tremor score correspond to the well-known homuncular structure of M1. (D) Prediction of hand tremor improvement score (33 patients) using DBS connectivity to combined cerebellar and motor hand regions. (E) Prediction of head tremor improvement score (22 patients) using DBS connectivity to combined cerebellar and motor regions.

(Tasker, 1998). Nonetheless, clear visualization of the VIM region with conventional MRI is difficult even in contemporary DBS surgery with modern imaging protocols (Yamada *et al.*, 2010), this is why connectivity has already been used to target VIM-DBS surgeries (Anderson *et al.*, 2011; Coenen *et al.*, 2014).

This said, the optimal DBS target has to have tight functional and structural connectivity to the tremorogenic nodes in order to remotely modulate the nuisance tremor oscillations. Our results showed a connectivity pattern that agrees with this concept. Both structural and functional connectivity demonstrated areas in the pre- and postcentral gyri in addition to the superior and inferior cerebellar lobules. This is in line with the results of most studies that showed tremor-related alterations of the sensorimotor and cerebellar areas (Colebatch *et al.*, 1990; Jenkins *et al.*, 1993; Wills *et al.*, 1995; Czarnecki *et al.*, 2011; Fang *et al.*, 2013;

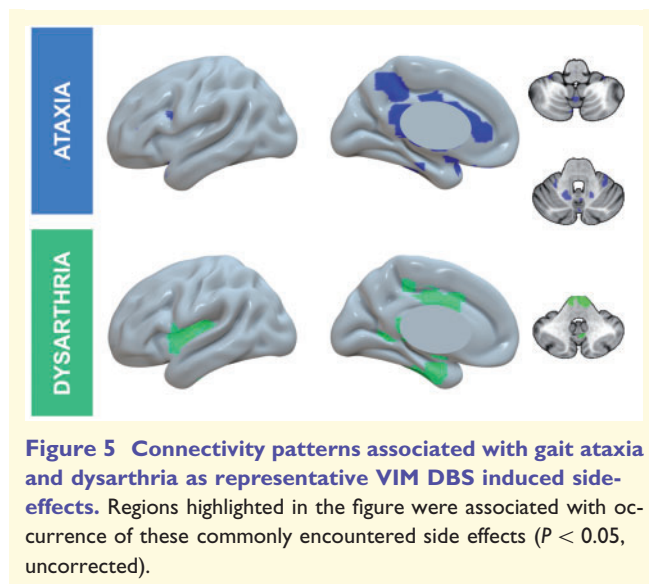
Mueller *et al.*, 2017). Additionally, target connectivity to the aforementioned areas was associated with tremor improvement in VIM-DBS and ablative (thalamotomy) surgeries (Klein *et al.*, 2012; Gibson *et al.*, 2016; Akram *et al.*, 2018; Middlebrooks *et al.*, 2018; Tuleasca *et al.*, 2018a).

Other regions that could potentially play a role based on present findings are primary and associative visual cortices. The importance of brain visual areas in tremor pathogenesis has been recently investigated by using a visual task of increasing difficulty to illustrate the impact of visuospatial network in tremor augmentation (Archer *et al.*, 2018). Furthermore, recent series of investigations suggested that structural and functional changes of the visual cortex could be a preoperative predictor of optimum tremor outcome after ablative radiosurgery (Tuleasca *et al.*, 2017, 2018b, c).

Somatotopic organization of beneficial DBS connectivity

Finely tuned DBS targeting with respect to the somatotopy of body regions has been considered in dystonia patients (Vayssiere *et al.*, 2004). We leveraged the nature of anatomical somatotopic distributions in order to explain how DBS-related connectivity profile could vary accordingly. Our results demonstrated two distinct connectivity profiles corresponding to hand and head in M1 and cerebellar regions. Crucially, these areas corresponded to formerly determined hand and tongue brain regions in the human M1 homunculus (Penfield and Boldrey, 1937) and cerebellum (Buckner *et al.*, 2011). Furthermore, they predicted

DBS tremor reduction in their respective body regions. Our finding supports the utility of hand and head tremor-driven connectivity profiles in guiding DBS targeting, which could be an important future step for further refinement of DBS treatment of focal motor symptoms. Head tremor is the second most common body distribution of tremor symptoms encountered in essential tremor patients that is highly disabling beside the predominant upper limbs tremor (Hoskovicová *et al.*, 2013; Bhatia *et al.*, 2018). Correspondingly, controlling head tremor has been an outcome issue in many patients undergoing DBS surgery (Obwegeser *et al.*, 2000; Putzke *et al.*, 2005). Our results may pave the way for personalized DBS targeting that is dependent on the tremor symptoms each patient may have. It is even conceivable to scan patients in the functional MRI while they perform (imaginary) tasks involving hand and head to identify their specific somatotopic organization of M1 and the cerebellum. These regions could then be used in single patients to define the tremor target optimally corresponding to their symptomatology.



Connectivity-derived predictive models

The beneficial connectivity profiles that were estimated in the present work were built using a completely data-driven design. This means that these profile maps can be interpreted as an answer to where in the brain connectivity may explain most of the variance in clinical improvement. The concept of using connectivity patterns to predict functional capacity and clinical symptoms has been a central dogma in contemporary studies (Beatty *et al.*, 2018; Cao *et al.*, 2018). We relied on this concept in order to draw conclusions about the optimal connectivity fingerprint that will ensure the best outcome. Of note, connectivity

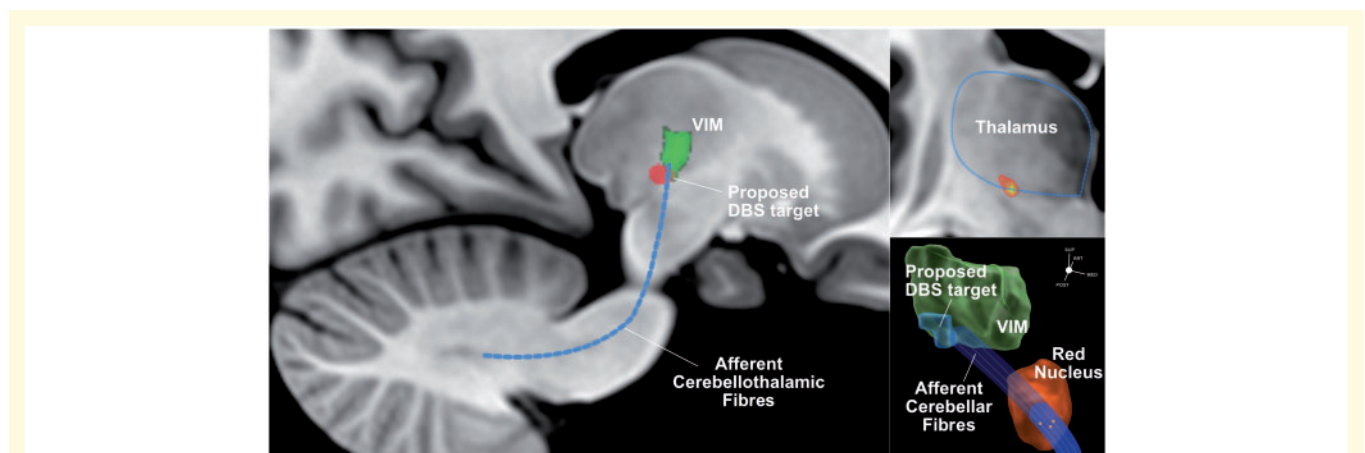


Figure 6 Connectivity-defined optimal location for DBS placement in essential tremor patients. (A) Sagittal view of MNI152 space showing VIM (green) and DBS target (red) derived from beneficial connectivity. The location of the proposed target is directly adjacent to the VIM (postero-inferiorly) in a subthalamic region where afferent cerebellothalamic fibres approach the VIM nucleus. (B) Coronal view showing the spatial relation between the connectivity-based DBS target and the thalamus (ventrolateral location). (C) 3D schematic reconstruction of VIM (green), and red nucleus (red) showing the location of connectivity-based DBS target (yellow) and its intersection with cerebello-thalamic fibres.

associated with the emergence of side effects involved inverse patterns of brain areas compared to beneficial DBS outcome. The cerebellar vermis was shown as a key region in ataxia-related analysis, which is in accordance with previous results (Reich *et al.*, 2016). Our models could significantly predict tremor improvement in out-of-sample data as well as in a single prospective patient using patient-specific diffusion MRI data. Future work should focus on validating such connectivity fingerprints in a larger sample of prospective patients. Furthermore, the isolated discriminative tract emphasized the importance of targeting cerebello-thalamo-cortical pathways for determining DBS outcome (Coenen *et al.*, 2014; Sammartino *et al.*, 2016).

A connectomic DBS target for essential tremor

The exact DBS target for optimal therapeutic benefit in essential tremor is not yet entirely clear. Four main surgical targets have been suggested for essential tremor treatment. Located within the thalamus, the VIM nucleus has been regarded as the mainstay therapeutic target (Benabid *et al.*, 1991; Pahwa *et al.*, 2006; Zhang *et al.*, 2010; Baizabal-Carvallo *et al.*, 2014), while the other three targets within the subthalamic area (the PSA, which encompasses the caudal zona incerta, the radiatio prelemniscalis and subthalamic nucleus) were the focus of other studies (Herzog *et al.*, 2004; Plaha *et al.*, 2008; Fytagoridis and Blomstedt, 2010). VIM DBS has proven to be an effective tremor target since the beginnings of modern-day DBS (Benabid *et al.*, 1991; Deuschl *et al.*, 2011). On the other hand, there is growing evidence that DBS to the directly adjacent PSA is similarly effective (Plaha *et al.*, 2004, 2011; Fytagoridis *et al.*, 2012; Barbe *et al.*, 2018). Deciding which target is optimal for tremor suppression is a critical step in stereotactic surgery. The results of the present study showed that the discussed targets may in fact be the same—fibres that pass along the red nucleus toward the thalamus and in doing so traverse through the PSA and zona incerta. Structural and functional connectivity maps converged in a region that impinges the inferior-thalamic border and extend to the PSA. Moreover, the proposed DBS spot is located ventrolateral to the thalamus, in an area medial to the internal capsule and directly inferior to the VIM and sensory thalamic nuclei, encroaching on their inferior borders. This area has been described in the literature as the entry of the afferent cerebellar fibres to the thalamus (particularly, the VIM nucleus) (Gallay *et al.*, 2008). Our results further imply the importance of the cerebellothalamic tremor pathway and encourage tract-based targeting for essential tremor treatment (Sammartino *et al.*, 2016; Fenoy and Schiess, 2018). Intriguingly, the identified spot is in accordance with a recently described optimal location for focused ultrasound thalamotomy in essential tremor treatment (Boutet *et al.*,

2018) and with a previously published sweet spot (Papavassiliou *et al.*, 2004).

Limitations of the study

We used normative connectome data to estimate seed-based connectivity in individual patients. This concept has been introduced for studies in clinical domains such as stroke (Darby *et al.*, 2018; Joutsa *et al.*, 2018a, b), DBS (Fox *et al.*, 2014; Horn *et al.*, 2017b) or transcranial magnetic stimulation (Weigand *et al.*, 2018) where patient-specific connectivity data are often lacking. Although these connectome atlases do not represent patient-specific connectivity, they in turn have the benefit of high signal-to-noise ratios. The functional connectome we used was defined on a high n (1000 subjects) and was acquired using specialized magnetic resonance hardware (Yeo *et al.*, 2011). In addition, the structural connectome was calculated using a modern approach that was best performer among 10 different tractography processing algorithms in an open competition (Fillard *et al.*, 2011). Finally, this limitation should bias our results toward non-significance to predict out-of-sample data, but instead, the models proved highly robust in cross-validation.

Second, the retrospective design of our study poses a limitation. Needless to say, our exemplary attempt to validate the model on a single case scanned with patient-specific diffusion MRI should only be considered as anecdotal evidence. Despite the good performance of our models in predicting individual outcome, a prospective multicentre study is needed to translate our results into clinical practice. Additionally, our side effects connectivity analysis was based on a small number of patients and did not involve a quantitative assessment of side effects. As a consequence, results did not survive correction for multiple comparisons. Nevertheless, these results could be used to form hypotheses for further studies that may specifically address the connectivity fingerprints of VIM-DBS induced side effects.

Third, interindividual anatomical variability implies another challenge in predicting individual optimal DBS target using an optimal target from a group analysis. Nevertheless, our target was built on a connectome-based model, which emphasizes the importance of targeting structural and functional connectivity between DBS electrode and regions delineated by the predictive models (specifically M1 and the cerebellum).

Lastly, our cohort assumed a single category of tremor syndromes, namely essential tremor. This could be of concern as other tremor syndromes equally benefit from DBS surgery (Kumar *et al.*, 2003; Herzog *et al.*, 2004; Foote *et al.*, 2006; Mandat *et al.*, 2010; Kilbane *et al.*, 2015; Cury *et al.*, 2017). For example, parkinsonian tremor is successfully treated with subthalamic nucleus (Diamond *et al.*, 2007) and VIM (Kumar *et al.*, 2003) DBS. How connectivity patterns of effective DBS therapy could predict tremor reduction across different targets and tremor semiology remains to be established.

Conclusion

We identified patterns of connectivity that allow us to predict individual clinical outcomes of DBS in essential tremor patients. More specifically, we introduced somatotopic connectivity maps that bear the potential of steering DBS targeting and programming toward patient-specific profiles with respect to the body distribution of symptoms. Finally, we estimated an ‘optimal’ DBS target and set it in relation to known essential tremor-DBS targets. Our target is based on the convergence of beneficial functional and structural connectivity patterns and is available as a probabilistic, deformable atlas that we have made openly available within the Lead-DBS software. Our results add to the ongoing effort of connectivity-based DBS targeting and foster the advance of connectomic surgery.

Acknowledgements

We would like to thank Igor Ilinsky and Kristy-Kultas Ilinsky (University of Iowa) for their helpful comments on our results. We also thank Wolf-Julian Neumann (Charité – University Medicine Berlin) for his valuable advice and comments.

Funding

The study is supported by German Research Foundation grants (DFG grant SPP2041 to A.K.K. and Emmy Noether DFG grant 410169619 to A.H.). B.A. is supported by a Doctoral Research Grant from the German Academic Exchange Service - DAAD.

Competing interests

A.H. reports one-time lecture fee by Medtronic unrelated to the present work. A.A.K. reports personal fees and non-financial support from Medtronic, personal fees from Boston Scientific, personal fees from Ipsen Pharma, grants and personal fees from St. Jude Medical outside the current work. B.A., D.Ku, D.Kr and S.E. have nothing to disclose.

Supplementary material

Supplementary material is available at *Brain* online.

References

- Akram H, Dayal V, Mahlknecht P, Georgiev D, Hyam J, Foltyniec T, et al. Connectivity derived thalamic segmentation in deep brain stimulation for tremor. *NeuroImage Clin* 2018; 18: 130–42.
- Anderson JS, Dhatt HS, Ferguson MA, Lopez-Larson M, Schrock LE, House PA, et al. Functional connectivity targeting for deep brain stimulation in essential tremor. *Am J Neuroradiol* 2011; 32: 1963–8.
- Archer DB, Coombes SA, Chu WT, Chung JW, Burciu RG, Okun MS, et al. A widespread visually-sensitive functional network relates to symptoms in essential tremor. *Brain* 2018; 141: 472–85.
- Asanuma C, Thach WT, Jones EG. Brainstem and spinal projections of the deep cerebellar nuclei in the monkey, with observations on the brainstem projections of the dorsal column nuclei [review]. *Brain Res Rev* 1983; 5: 299–322.
- Avants B, Epstein C, Grossman M, Gee J. Symmetric diffeomorphic image registration with cross-correlation: evaluating automated labeling of elderly and neurodegenerative brain. *Med Image Anal* 2008; 12: 26–41.
- Baizabal-Carvallo JF, Kagnoff MN, Jimenez-Shahed J, Fekete R, Jankovic J. The safety and efficacy of thalamic deep brain stimulation in essential tremor: 10 years and beyond. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 567–72.
- Baldermann JC, Melzer C, Zapf A, Kohl S, Timmermann L, Tittgemeyer M, et al. Connectivity profile predictive of effective deep brain stimulation in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2019; 85: 735–43.
- Barbe MT, Reker P, Hamacher S, Franklin J, Kraus D, Dembek TA, et al. DBS of the PSA and the VIM in essential tremor. *Neurology* 2018; 91: e543–50.
- Basha D, Dostrovsky JO, Lopez Rios AL, Hodaie M, Lozano AM, Hutchison WD. Beta oscillatory neurons in the motor thalamus of movement disorder and pain patients. *Exp Neurol* 2014; 261: 782–90.
- Beaty RE, Kenett YN, Christensen AP, Rosenberg MD, Benedek M, Chen Q, et al. Robust prediction of individual creative ability from brain functional connectivity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018; 115: 1087–92.
- Benabid AL, Pollak P, Hoffmann D, Gervason C, Hommel M, Perret JE, et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 1991; 337: 403–6.
- Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, et al. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord* 2018; 33: 75–87.
- Boutet A, Ranjan M, Zohng J, Germann J, Xu D, Schwart ML, et al. Focused ultrasound thalamotomy location determines clinical benefits in patients with essential tremor. *Brain* 2018; 141: 3405–3414.
- Buckner RL, Krienen FM, Castellanos A, Diaz JC, Yeo BTT. The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol* 2011; 106: 2322–45.
- Cao H, Chén OY, Chung Y, Forsyth JK, McEwen SC, Gee DG, et al. Cerebello-thalamo-cortical hyperconnectivity as a state-independent functional neural signature for psychosis prediction and characterization. *Nat Commun* 2018; 9: 3836.
- Coenen VA, Allert N, Mädler B. A role of diffusion tensor imaging fiber tracking in deep brain stimulation surgery: DBS of the dentato-rubro-thalamic tract (drt) for the treatment of therapy-refractory tremor. *Acta Neurochir (Wien)* 2011a; 153: 1579–85.
- Coenen VA, Allert N, Paus S, Kronenbürger M, Urbach H, Mädler B. Modulation of the cerebello-thalamo-cortical network in thalamic deep brain stimulation for tremor. *Neurosurgery* 2014; 75: 657–70.
- Coenen VA, Mädler B, Schiffbauer H, Urbach H, Allert N. Individual fiber anatomy of the subthalamic region revealed with diffusion tensor imaging: a concept to identify the deep brain stimulation target for tremor suppression. *Neurosurgery* 2011b; 68: 1069–76.
- Coenen VA, Varkuti B, Parpaley Y, Skodda S, Prokop T, Urbach H, et al. Postoperative neuroimaging analysis of DRT deep brain stimulation revision surgery for complicated essential tremor. *Acta Neurochir (Wien)* 2017; 159: 779–87.
- Colebatch J, Findley LJ, Frackowiak RS, Marsden CD, Brooks DJ. Preliminary report: activation of the cerebellum in essential tremor. *Lancet* 1990; 336: 1028–30.

- Cury RG, Fraix V, Castrioto A, Pérez Fernández MA, Krack P, Chabardes S, et al. Thalamic deep brain stimulation for tremor in Parkinson disease, essential tremor, and dystonia. *Neurology* 2017; 89: 1416–23.
- Czarnecki K, Jones DT, Burnett MS, Mullan B, Matsumoto JY. SPECT perfusion patterns distinguish psychogenic from essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17: 328–32.
- Darby RR, Horn A, Cushman F, Fox MD. Lesion network localization of criminal behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018; 115: 601–6.
- Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord* 1998; 13: 2–23.
- Deuschl G, Raethjen J, Hellriegel H, Elble R. Treatment of patients with essential tremor [review]. *Lancet Neurol* 2011; 10: 148–61.
- Deuschl G, Wenzelburger R, Löffler K, Raethjen J, Stolze H. Essential tremor and cerebellar dysfunction clinical and kinematic analysis of intention tremor. *Brain* 2000; 123: 1568–80.
- Diamond A, Shahed J, Jankovic J. The effects of subthalamic nucleus deep brain stimulation on parkinsonian tremor. *J Neurol Sci* 2007; 260: 199–203.
- Eisinger RS, Wong J, Almeida L, Ramirez-Zamora A, Cagle JN, Giugni JC, et al. Ventral intermediate nucleus versus zona incerta region deep brain stimulation in essential tremor. *Mov Disord Clin Pract* 2018; 5: 75–82.
- Fahn S, Tolosa E, Conception M. Clinical rating scale for tremor In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's disease and movement disorders*. Baltimore, MD: Williams and Wilkins; 1993. p. 271–80.
- Fang W, Chen H, Wang H, Zhang H, Puneet M, Liu M, et al. Essential tremor is associated with disruption of functional connectivity in the ventral intermediate Nucleus-Motor Cortex-Cerebellum circuit. *Hum Brain Mapp* 2016; 37: 165–78.
- Fang W, Lv F, Luo T, Cheng O, Liao W, Sheng K, et al. Abnormal regional homogeneity in patients with essential tremor revealed by resting-state functional MRI. *PLoS One* 2013; 8: e69199.
- Fenoy AJ, Schiess MC. Comparison of tractography-assisted to atlas-based targeting for deep brain stimulation in essential tremor. *Mov Disord* 2018; 33: 1–7.
- Fillard P, Descoteaux M, Goh A, Gouttard S, Jeurissen B, Malcolm J, et al. Quantitative evaluation of 10 tractography algorithms on a realistic diffusion MR phantom. *Neuroimage* 2011; 56: 220–34.
- Flora ED, Perera CL, Cameron AL, Maddern GJ. Deep brain stimulation for essential tremor: a systematic review. *Mov Disord* 2010; 25: 1550–9.
- Fox MD, Buckner RL, Liu H, Chakravarty MM, Lozano AM, Pascual-Leone A, et al. Resting-state networks link invasive and noninvasive brain stimulation across diverse psychiatric and neurological diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: E4367–75.
- Foote KD, Seignourel P, Fernandez HH, Romrell J, Whidden E, Jacobson C, et al. Dual electrode thalamic deep brain stimulation for the treatment of posttraumatic and multiple sclerosis tremor. *Neurosurgery* 2006; 58: 280–5.
- Fytogoridis A, Blomstedt P. Complications and side effects of deep brain stimulation in the posterior subthalamic area. *Stereotact Funct Neurosurg* 2010; 88: 88–93.
- Fytogoridis A, Sandvik U, Åström M, Bergenheim T, Blomstedt P. Long term follow-up of deep brain stimulation of the caudal zona incerta for essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 258–62.
- Gallay MN, Jeanmonod D, Liu J, Morel A. Human pallidothalamic and cerebellothalamic tracts: anatomical basis for functional stereotactic neurosurgery. *Brain Struct Funct* 2008; 212: 443–63.
- Gibson WS, Jo HJ, Testini P, Cho S, Felmler JP, Welker KM, et al. Functional correlates of the therapeutic and adverse effects evoked by thalamic stimulation for essential tremor. *Brain* 2016; 139: 2198–210.
- Haber SN, Calzavara R. The cortico-basal ganglia integrative network: the role of the thalamus. *Brain Res Bull* 2009; 16;78: 69–74.
- Hamel W, Herzog J, Kopper F, Pinsker M, Weinert D, Müller D, et al. Deep brain stimulation in the subthalamic area is more effective than nucleus ventralis intermedialis stimulation for bilateral intention tremor. *Acta Neurochir (Wien)* 2007; 149: 749–58.
- Hellwig B, Häußler S, Schelter B, Lauk M, Guschlbauer B, Timmer J, et al. Tremor-correlated cortical activity in essential tremor. *Lancet* 2001; 357: 519–23.
- Helmich RC, Toni I, Deuschl G, Bloem BR. The pathophysiology of essential tremor and parkinson's tremor [review]. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13: 378.
- Herzog J, Fietzek U, Hamel W, Morsnowski A, Steigerwald F, Schrader B, et al. Most effective stimulation site in subthalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004; 19: 1050–4.
- Horn A. A structural group-connectome in standard stereotactic (MNI) space. *Data Brief* 2015; 5: 292–6.
- Horn A, Blankenburg F. Toward a standardized structural-functional group connectome in MNI space. *Neuroimage* 2016; 124: 310–22.
- Horn A, Kühn AA. Lead-DBS: a toolbox for deep brain stimulation electrode localizations and visualizations. *Neuroimage* 2015; 107: 127–35.
- Horn A, Kühn AA, Merkl A, Shih L, Alterman R, Fox M. Probabilistic conversion of neurosurgical DBS electrode coordinates into MNI space. *Neuroimage* 2017a; 150: 395–404.
- 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* 2018; 184: 293–316.
- Horn A, Ostwald D, Reiser M, Blankenburg F. The structural-functional connectome and the default mode network of the human brain. *Neuroimage* 2014; 102: 142–51.
- 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* 2017b; 82: 67–78.
- Hoskovcová M, Ulmanová O, Šprdlík O, Sieger T, Nováková J, Jech R, et al. Disorders of balance and gait in essential tremor are associated with midline tremor and age. *Cerebellum* 2013; 12: 27–34.
- Jenkins IH, Bain PG, Colebatch JG, Thompson PD, Findley LJ, Frackowiak RSJ, et al. A positron emission tomography study of essential tremor: evidence for overactivity of cerebellar connections. *Ann Neurol* 1993; 34: 82–90.
- Joutsa J, Horn A, Hsu J, Fox MD. Localizing parkinsonism based on focal brain lesions. *Brain* 2018a; 141: 2445–56.
- Joutsa J, Shih LC, Horn A, Reich MM, Wu O, Rost NS, et al. Identifying therapeutic targets from spontaneous beneficial brain lesions. *Ann Neurol* 2018b; 84: 153–7.
- Kilbane C, Ramirez-Zamora A, Ryapolova-Webb E, Qasim S, Glass GA, Starr PA, et al. Pallidal stimulation for Holmes tremor: clinical outcomes and single-unit recordings in 4 cases. *J Neurosurg* 2015; 122: 1306–14.
- Klein JC, Barbe MT, Seifried C, Baudrexel S, Runge M, Maarouf M, et al. The tremor network targeted by successful VIM deep brain stimulation in humans. *Neurology* 2012; 78: 787–95.
- Kumar R, Lozano AM, Sime E, Lang AE. Long-term follow-up of thalamic deep brain stimulation for essential and parkinsonian tremor. *Neurology* 2003; 61: 1601–4.
- Mandat T, Koziara H, Tutaj M, Rola R, Bonicki W, Nauman P. Thalamic deep brain stimulation for tremor among multiple sclerosis patients. *Neurol Neurochir Pol* 2010; 44: 542–5.
- Marsden JF, Ashby P, Limousin-Dowsey P, Rothwell JC, Brown P. Coherence between cerebellar thalamus, cortex and muscle in man: cerebellar thalamus interactions. *Brain* 2000; 123: 1459–70.
- McAuley JH, Marsden CD. Physiological and pathological tremors and rhythmic central motor control [review]. *Brain* 2000; 123: 1545–67.
- McFarland NR, Haber SN. Thalamic relay nuclei of the basal ganglia form both reciprocal and nonreciprocal cortical connections, linking

- multiple frontal cortical areas [review]. *J Neurosci* 2002; 22: 8117–32.
- Middlebrooks EH, Tuna IS, Almeida L, Grewal SS, Wong J, Heckman MG, et al. Structural connectivity-based segmentation of the thalamus and prediction of tremor improvement following thalamic deep brain stimulation of the ventral intermediate nucleus. *NeuroImage Clin* 2018; 20: 1266–73.
- Milosevic L, Kalia SK, Hodaie M, Lozano AM, Popovic MR, Hutchison WD. Physiological mechanisms of thalamic ventral intermediate nucleus stimulation for tremor suppression. *Brain* 2018; 141: 2142–55.
- Mueller K, Jech R, Hoskocová M, Ulmanová O, Urgošik D, Vymazal J, et al. General and selective brain connectivity alterations in essential tremor: a resting state fMRI study. *NeuroImage Clin* 2017; 16: 468–76.
- Obwegeser AA, Uitti RJ, Turk MF, Strongosky AJ, Wharen RE. Thalamic stimulation for the treatment of midline tremors in essential tremor patients. *Neurology* 2000; 54: 2342–4.
- Pahwa R, Lyons KE, Wilkinson SB, Simpson RK, Ondo WG, Tarsy D, et al. Long-term evaluation of deep brain stimulation of the thalamus. *J Neurosurg* 2006; 104: 506–12.
- Papavassiliou E, Rau G, Heath S, Aboosh A, Barbaro NM, Larson PS, et al. Thalamic deep brain stimulation for essential tremor: relation of lead location to outcome. *Neurosurgery* 2004; 54: 1120–29.
- Pedrosa DJ, Reck C, Florin E, Pauls KAM, Maarouf M, Wojtecki L, et al. Essential tremor and tremor in Parkinson's disease are associated with distinct 'tremor clusters' in the ventral thalamus. *Exp Neurol* 2012; 237: 435–43.
- Penfield W, Boldrey E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 1937; 60: 389–443.
- Pinto AD, Lang AE, Chen R. The cerebellothalamocortical pathway in essential tremor. *Neurology* 2003; 60: 1985–7.
- Plaha P, Javed S, Agombar D, O' Farrell G, Khan S, Whone A, et al. Bilateral caudal zona incerta nucleus stimulation for essential tremor: outcome and quality of life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 899–904.
- Plaha P, Khan S, Gill SS. Bilateral stimulation of the caudal zona incerta nucleus for tremor control. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 504–13.
- Plaha P, Patel NK, Gill SS. Stimulation of the subthalamic region for essential tremor. *J Neurosurg* 2004; 101: 48–54.
- Pouratian N, Zheng Z, Bari AA, Behnke E, Elias WJ, Desalles AAF. Multi-institutional evaluation of deep brain stimulation targeting using probabilistic connectivity-based thalamic segmentation. *J Neurosurg* 2011; 115: 995–1004.
- Putzke JD, Uitti RJ, Obwegeser AA, Wszolek ZK, Wharen RE. Bilateral thalamic deep brain stimulation: midline tremor control. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 684–90.
- Raethjen J, Deuschl G. The oscillating central network of Essential tremor [review]. *Clin Neurophysiol* 2012; 123: 61–4.
- Reich MM, Brumberg J, Pozzi NG, Marotta G, Roothans J, Åström M, et al. Progressive gait ataxia following deep brain stimulation for essential tremor: adverse effect or lack of efficacy? *Brain* 2016; 139: 2948–56.
- Reisert M, Mader I, Anastasopoulos C, Weigel M, Schnell S, Kiselev V. Global fiber reconstruction becomes practical. *Neuroimage* 2011; 54: 955–62.
- Sammartino F, Krishna V, King NKK, Lozano AM, Schwartz ML, Huang Y, et al. Tractography-based ventral intermediate nucleus targeting: novel methodology and intraoperative validation. *Mov Disord* 2016; 31: 1217–1225.
- Sandvik U, Koskinen L-O, Lundquist A, Blomstedt P. Thalamic and subthalamic deep brain stimulation for essential tremor. *Neurosurgery* 2012; 70: 840–6.
- Schnitzler A, Munks C, Butz M, Timmermann L, Gross J. Synchronized brain network associated with essential tremor as revealed by magnetoencephalography. *Mov Disord* 2009; 24: 1629–35.
- Sharifi S, Nederveen AJ, Booi J, van Rootselaar A-F. Neuroimaging essentials in essential tremor: a systematic review [review]. *NeuroImage Clin* 2014; 5: 217–31.
- Tasker RR. Deep brain stimulation is preferable to thalamotomy for tremor suppression. *Surg Neurol* 1998; 49: 145–54.
- Tuleasca C, Najdenovska E, Régis J, Witjas T, Girard N, Champoudry J, et al. Pretherapeutic functional neuroimaging predicts tremor arrest after thalamotomy. *Acta Neurol Scand* 2018a; 137: 500–8.
- Tuleasca C, Najdenovska E, Régis J, Witjas T, Girard N, Champoudry J, et al. Clinical response to Vim's thalamic stereotactic radiosurgery for essential tremor is associated with distinctive functional connectivity patterns. *Acta Neurochir (Wien)* 2018b; 160: 611–24.
- Tuleasca C, Witjas T, Najdenovska E, Verger A, Girard N, Champoudry J, et al. Assessing the clinical outcome of Vim radiosurgery with voxel-based morphometry: visual areas are linked with tremor arrest! *Acta Neurochir (Wien)* 2017; 159: 2139–44.
- Tuleasca C, Witjas T, Van de Ville D, Najdenovska E, Verger A, Girard N, et al. Right Brodmann area 18 predicts tremor arrest after Vim radiosurgery: a voxel-based morphometry study. *Acta Neurochir (Wien)* 2018c; 160: 603–9.
- Vayssiere N, van der Gaag N, Cif L, Hemm S, Verdier R, Frerebeau P, et al. Deep brain stimulation for dystonia confirming a somatotopic organization in the globus pallidus internus. *J Neurosurg* 2004; 101: 181–8.
- Weigand A, Horn A, Caballero R, Cooke D, Stern AP, Taylor SF, et al. Prospective validation that subgenual connectivity predicts antidepressant efficacy of transcranial magnetic stimulation sites. *Biol Psychiatry* 2018; 84: 28–37.
- Wills AJ, Jenkins LH, Thompson PD, Findley LJ, Brooks DJ. A Positron emission tomography study of cerebral activation associated with essential and writing tremor. *Arch Neurol* 1995; 52: 299–305.
- Yamada K, Akazawa K, Yuen S, Goto M, Matsushima S, Takahata A, et al. MR Imaging of ventral thalamic nuclei. *Am J Neuroradiol* 2010; 31: 732–5.
- Yeo BY, Krienen FM, Sepulcre J, Sabuncu MR, Lashkari D, Hollinshead M, et al. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol* 2011; 106: 1125–65.
- Zhang K, Bhatia S, Oh MY, Cohen D, Angle C, Whiting D. Long-term results of thalamic deep brain stimulation for essential tremor. *J Neurosurg* 2010; 112: 1271–6.

2.2. Microglia-Bildgebung bei Multisystematrophie

2.2.1. Widespread microglial activation in multiple system atrophy

Kübler D, Wächter T, Cabanel N, Su Z, Turkheimer FE, Dodel R, Brooks DJ, Oertel WH & Gerhard A. Movement Disorders. 2019; 34 (4): 564-568

<https://doi.org/10.1002/mds.27620>

<http://dx.doi.org/10.17169/refubium-31217>

Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung des Ausmaßes und der Verteilung zerebraler Neuroinflammation und deren Zusammenhang mit klinischen Charakteristika bei Patient*innen mit Multisystematrophie vom Parkinson-Typ (MSA-P). Zu diesem Zweck haben wir 14 MSA-P-Patient*innen und 10 gesunde Kontrollproband*innen hinsichtlich zerebraler Mikrogliaaktivierung als Marker von Neuroinflammation untersucht. Hierzu wurde erstmals bei dieser seltenen Erkrankung [¹¹C](R)-PK11195 Positronenemissionstomographie (PET) eingesetzt, um das Ausmaß der Neuroinflammation in vivo zu bestimmen und dessen Zusammenhang mit verschiedenen klinisch erhobenen Parametern zu untersuchen.

Aus histopathologischen Studien war bekannt, dass die der Erkrankung zugrundeliegende Anreicherung von α -Synuclein mit Aktivierung von Microglia einhergeht (Ishizawa et al., 2004). Diese immunkompetenten Zellen reagieren auf verschiedene Noxen und exprimieren im aktivierten Zustand das mitochondriale Translokatorprotein (Ginhoux et al., 2013; Kreutzberg, 1996; Papadopoulos et al., 2006). Dieses bindet an den selektiven Liganden (R)-PK11195 (1-[2-chlorophenyl]-N-methyl-N-[1-methylpropyl]-3-isoquinoline carboxamide), der mit ¹¹C markiert als PET-Tracer eingesetzt wurde.

Die untersuchte MSA-P-Kohorte umfasste jeweils sieben Männer und Frauen mit einem Durchschnittsalter von 58 (45-73) Jahren. Die mittlere Erkrankungsdauer lag bei 2,9 (2-5) Jahren und war damit relativ kurz.

Verglichen mit den gesunden Kontrollproband*innen zeigten die MSA-Patient*innen signifikant mehr [¹¹C](R)-PK11195-Aktivität in den Basalganglien (Nucleus caudatus, Putamen und Pallidum), aber auch in verschiedenen kortikalen Arealen (orbitofrontal, anterior-

subgenual und superior parietal). Ein Zusammenhang dieser [¹¹C](R)-PK11195-Aktivität zu den soziodemographischen und klinischen Charakteristika Alter, Erkrankungsdauer und dem Schweregrad der Parkinsonsymptome konnte jedoch nicht festgestellt werden.

Diese Studie hat erstmals zerebrale Neuroinflammation bei Patient*innen mit MSA-P im frühen Krankheitsstadium untersucht und dabei eine Beteiligung großer Teile des erkrankten Gehirns festgestellt. Zu dem nicht nachzuweisenden Zusammenhang zwischen Mikroglia-Aktivierung und dem klinischen Phänotyp kann aufgrund des Mangels weiterer Studien zum Thema nur gemutmaßt werden: Die Neuroinflammation scheint bereits früh im Laufe der Erkrankung eine Rolle zu spielen; die Ausprägung und Verteilung derselben unterliegt aber offensichtlich keinem linearen Zusammenhang mit der klinischen Präsentation.

Widespread Microglial Activation in Multiple System Atrophy

Dorothee Kübler, MD,^{1*} Tobias Wächter, MD,^{2,3} Nicole Cabanel, MD,⁴ Zhangjie Su, MD, PhD,⁵ Federico E. Turkheimer, PhD,⁶ Richard Dodel, MD, MBA,⁷ David J. Brooks, MD, DSc,^{8,9} Wolfgang H. Oertel, MD^{10,11} and Alexander Gerhard, MD^{12,13}

¹Movement Disorders Section, Department of Neurology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany ²Hertie-Institute for Clinical Brain Research, Department of Neurodegenerative Diseases, Tübingen, Germany ³Department of Neurology, Rehabilitation Centre Bad Gögging, Passauer Wolf, Bad Gögging, Germany ⁴Vitos Clinical Centre for Psychiatry and Psychotherapy, Giessen-Marburg, Germany ⁵Department of Neurosurgery, Salford Royal NHS Foundation Trust, Salford, UK ⁶Department of Neuroimaging, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK ⁷Chair of Geriatrics, University Hospital Essen, Center for Geriatric Medicine Haus Berge, Essen, Germany ⁸Department of Nuclear Medicine and PET-Centre, Institute of Clinical Medicine, Aarhus University, Aarhus C, Denmark ⁹Institute of Neuroscience, Newcastle University, Newcastle Upon Tyne, UK ¹⁰Department of Neurology, Philipps-Universität Marburg, Marburg, Germany ¹¹Institute for Neurogenetics, Helmholtz Center for Health and Environment, München, Germany ¹²Departments of Nuclear Medicine and Geriatric Medicine, University Hospital Essen, Germany ¹³Wolfson Molecular Imaging Centre, University of Manchester, Manchester, UK

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

*Correspondence to: Dorothee Kübler, Movement Disorders Section, Department of Neurology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany; E-mail: dorothee.kuebler@charite.de

Relevant conflicts of interest/financial disclosures: Nothing to report.

Funding agencies: The project has been supported by Action Research (SP 3615), the Parkinson's Disease Society UK (MAP 02/04), the Medical Research Council (MRC) and the European Union's Seventh Framework Program (FP7/2007-2013) under the grant agreement HEALTH-F2-2011-278850 (INMiND). D. Kübler is a participant in the BIH-Charité Clinician Scientist Program funded by the Charité-Universitätsmedizin Berlin and the Berlin Institute of Health. W.H. Oertel is Hertie Senior Research Professor supported by the Charitable Hertie Foundation, Frankfurt, Germany.

Received: 16 September 2018; **Revised:** 31 December 2018; **Accepted:** 2 January 2019

DOI: 10.1002/mds.27620

ABSTRACT

Background: The pattern and role of microglial activation in multiple system atrophy is largely unclear. The objective of this study was to use [¹¹C](R)-PK11195 PET to determine the extent and correlation of activated microglia with clinical parameters in MSA patients.

Methods: Fourteen patients with the parkinsonian phenotype of MSA (MSA-P) with a mean disease duration of 2.9 years (range 2-5 years) were examined with [¹¹C](R)-PK11195 PET and compared with 10 healthy controls.

Results: Patients with the parkinsonian phenotype of MSA showed a significant ($P \leq 0.01$) mean increase in binding potentials compared with healthy controls in the caudate nucleus, putamen, pallidum, precentral gyrus, orbitofrontal cortex, presubgenual anterior cingulate cortex, and the superior parietal gyrus. No correlations between binding potentials and clinical parameters were found.

Conclusions: In early clinical stages of the parkinsonian phenotype of MSA, there is widespread microglial activation as a marker of neuroinflammatory changes without correlation to clinical parameters in our patient population. © 2019 The Authors. *Movement Disorders* published by Wiley Periodicals, Inc. on behalf of International Parkinson and Movement Disorder Society.

Key Words: microglia; multiple system atrophy; neuroinflammation; PET; PK11195

Multiple system atrophy (MSA) is a sporadically occurring, adult-onset progressive neurodegenerative disease and presents clinically with variable combinations of marked autonomic insufficiency combined with a progressive akinetic-rigid syndrome and/or cerebellar dysfunction.^{1,2} The parkinsonian phenotype of MSA (MSA-P) exhibits predominant parkinsonism, whereas MSA-C has predominant cerebellar signs.

Histopathological findings in MSA show neuronal loss mainly in the nigrostriatal and olivopontocerebellar pathways, with α -synuclein positive glial cytoplasmic inclusions³ associated with reactive astrocytes and activated microglia.⁴⁻⁶ α -Synuclein aggregates are released from degenerating neurons, inducing neuroinflammation in the form of glial activation that results in cell loss and the formation of further aggregates and thus potentiates its neurodegenerating effect.⁵ Although the exact role of activated microglia in MSA and other neurodegenerative diseases is still a matter of discussion, there is evidence that microglia, once activated, continue to promote disease progression.

Neuropathological findings demonstrate that microglial activation parallels system degeneration in MSA.⁷

Microglia are the resident immunocompetent cells of the CNS.⁸ They respond to a variety of pathological stimuli by developing phagocytic properties and express immunologically relevant molecules.⁹ As these cells react before signs of tissue damage are apparent, they provide an early marker of active disease. One of the molecules selectively expressed by activated microglia is the mitochondrial translocator protein 18-kDa TSPO.¹⁰ In lesions with an intact blood-brain barrier, activated microglia are the primary source of TSPO expression. (R)-PK11195 (1-[2-chlorophenyl]-N-methyl-N-[1-methylpropyl]-3-isoquinoline carboxamide) is a selective ligand for TSPO and, when labeled with [¹¹C], can be used as a PET tracer.¹¹

In a pilot study in patients with MSA using [¹¹C](R)-PK11195 PET, we previously demonstrated increased microglial activation in the dorsolateral prefrontal cortex, putamen, pallidum, substantia nigra (SN) and pons in 5 patients with MSA.¹²

The aim of our present study was to assess the quantity and distribution of microglial activation in a large MSA patient cohort using a high-resolution, high-sensitivity PET camera and to correlate the extent of microglial activation with clinical parameters.

Methods

Fourteen patients (7 female, 7 male; mean age, 58 years; range 45-73 years) with MSA-P according to consensus criteria¹ were recruited for [¹¹C](R)-PK11195 PET. Mean disease duration (from the onset of first motor symptoms) was 2.9 years (range 2 to

5 years). For clinical details, see Table 1. Ten healthy controls (HCs; 4 female, 6 male, mean age, 59 years; range 38-70 years) also had [¹¹C](R)-PK11195 PET. None of the HCs reported any relevant medical history, and all HCs had a normal neurologic examination.

Ethical approval and permission were given by the Hammersmith Hospitals Trust Ethics Committee and the Administration of Radioactive Substances Advisory Committee of the UK Department of Health. Informed written consent was obtained from all study participants prior to enrollment. All procedures were conducted according to the Declaration of Helsinki.

MRI

Volumetric T₁-weighted MR images were acquired for coregistration with PET to define anatomical regions of interest using a 1.0 T Picker HPQ scanner (Picker, Cleveland, OH).

[¹¹C](R)-PK11195 PET

Participants underwent 3-dimensional [¹¹C](R)-PK11195 PET using an ECAT EXACT HR++ (CTI/Siemens 966) camera located in the Cyclotron Building at Hammersmith Hospital, London, UK, with an axial field of view of 23.4 cm. The tomograph has a spatial resolution of 4.8 ± 0.2 mm FWHM (transaxial, 1 cm off axis) and 5.6 ± 0.5 mm (axial, on axis) after image reconstruction.¹³ Scanning procedures were performed according to previously established protocols (please refer to reference 14 and online supplement). Binding potential (BP), a measure of specific binding of the tracer (B_{max}/K_d — available concentration of binding sites/receptor dissociation constant), was calculated at a voxel level using a

TABLE 1. Clinical and demographic data of the MSA-P cohort

| Patient number | Age | Disease duration | UPDRS III | H + Y | S + E | Autonomic | Cerebellar | Pyramidal | L-Dopa response | MSA-P |
|----------------|-----|------------------|-----------|-------|-------|-----------------------------------|----------------------|-----------|-----------------|----------|
| 1 | 45 | 2 | 28 | 2 | 100 | OH | None | yes | No | Possible |
| 2 | 54 | 5 | 52 | 4 | 40 | OH, urinary urgency | None | None | Only initially | Probable |
| 3 | 51 | 4 | 31 | 3 | 80 | urinary frequency and urgency | None | None | Partial | Possible |
| 4 | 53 | 2 | 28 | 2,5 | 90 | Urinary incontinence, ED | None | None | No | Probable |
| 5 | 64 | 4 | 44 | 3 | 70 | Urinary incontinence | None | Yes | Partial | Possible |
| 6 | 59 | 2 | 42 | 4 | 50 | OH, urinary incontinence | None | None | Poor | Probable |
| 7 | 59 | 3 | 41 | 3 | 70 | Marginal OH | Slight action tremor | Yes | Poor | Possible |
| 8 | 73 | 4 | 31 | 3 | 40 | OH | None | Yes | Only initially | Probable |
| 9 | 69 | 2.5 | 13 | 2,5 | 80 | ED, urinary urgency, OH | None | None | Partial | Probable |
| 10 | 47 | 2 | 14 | 2 | 80 | ED, OH | None | None | No | Probable |
| 11 | 57 | 2.5 | 31 | 2,5 | 70 | Urinary frequency and urgency, OH | None | None | No | Probable |
| 12 | 47 | 3 | 45 | 4 | 40 | Urinary incontinence, OH | None | None | Poor | Probable |
| 13 | 63 | 2 | 30 | 2,5 | 70 | ED, urinary incontinence, OH | None | Yes | Poor | Probable |
| 14 | 69 | 3 | 30 | 2,5 | 80 | ED | None | None | No | Possible |

ED, erectile dysfunction.

Overview of clinical patient data including age and disease duration at study participation in years, UPDRS III, Hoehn and Yahr stage (H + Y), and Schwab and England scale (S + E). Orthostatic hypotension (OH) is defined by a reduction of systolic blood pressure by at least 30 mm Hg or of diastolic blood pressure by at least 15 mm Hg within 3 minutes of standing from the recumbent position.

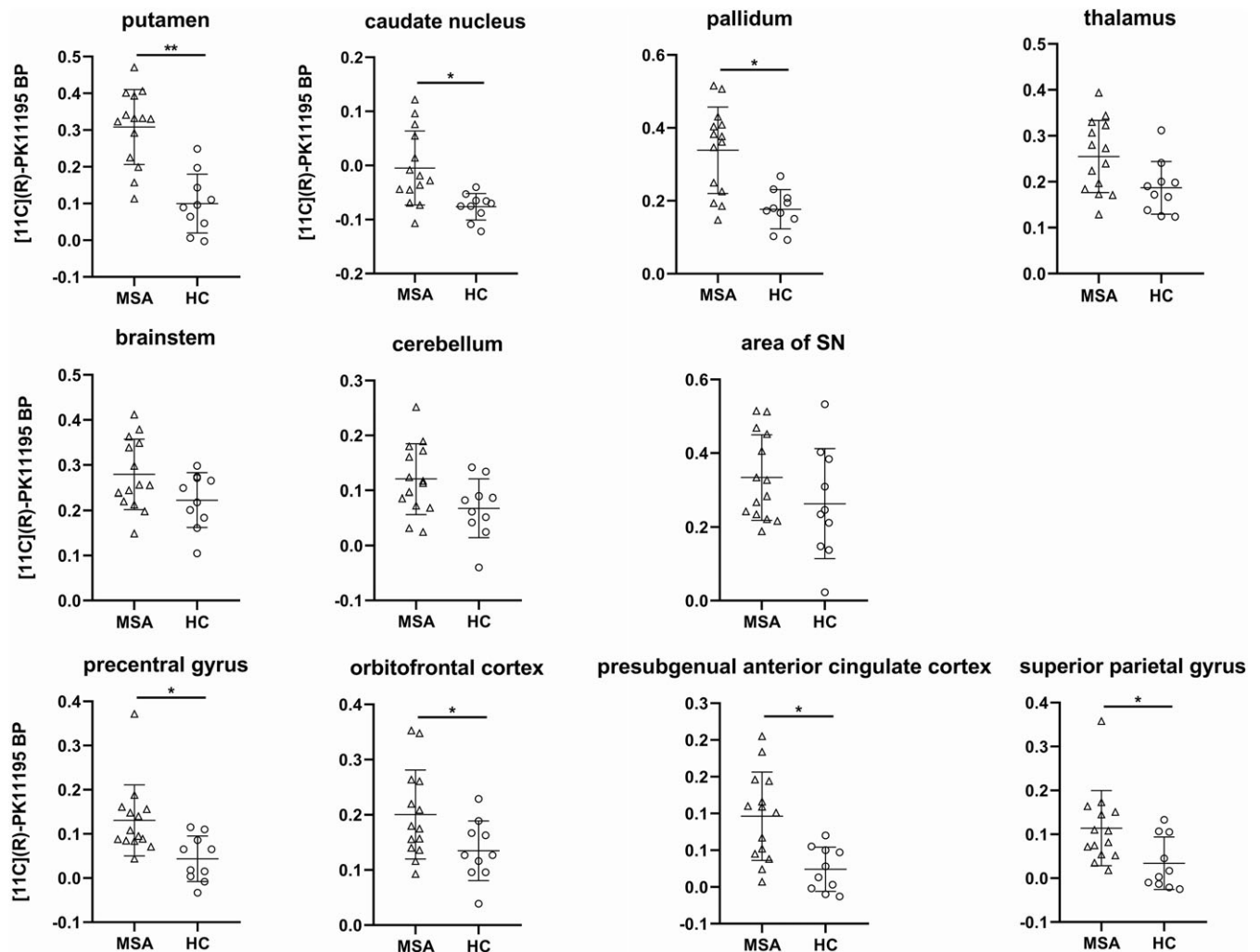


FIG. 1. Comparison of binding potential (BP) values of MSA-P patients and HCs. $[^{11}\text{C}](R)\text{-PK11195}$ BP of MSA-P patients in the 7 selected VOIs and selected cortical VOIs (mean of left and right, if given). Horizontal bars indicate mean and standard deviation. * $P < 0.01$, ** $P \leq 0.001$.

simplified reference tissue model.¹⁵ For details, see reference 16 and online supplement.

Image Analysis

Parametric BP images were coregistered to the patients' MRIs (see Fig. 1 in the online supplement). Volumes of interest (VOIs) were outlined on the MRI using a probabilistic atlas¹⁷ and applied to the corresponding BP maps using Analyze software.¹⁸ We defined the SN on MRI slices where clearly visible, but as its volume is small compared with PET resolution, anatomical definition was imprecise when coregistering the BP map to the MRI. To account for this inaccuracy, we use the term *area of SN*.

Mann-Whitney U tests performed with SPSS 23 (SPSS Inc., Chicago, IL) were used to interrogate the presence of significant differences in mean BP values between groups, and a Z value was calculated for each VOI. Seven VOIs that were reported to be affected in MSA by previous studies (brain stem

[includes the pons and medulla oblongata], cerebellum, caudate nucleus, putamen, pallidum, thalamus, and area of SN) were selected. Results were corrected for multiple comparisons using p-plot on an α level of 0.05 (Hochberg correction).¹⁹

Data Availability

The data sets generated and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Results

$[^{11}\text{C}](R)\text{-PK11195}$ PET

A significant increase in microglial activation in MSA-P patients compared with HCs (Fig. 1) was seen in the putamen ($P = 0.001$), caudate nucleus ($P = 0.002$), pallidum ($P = 0.002$), precentral gyrus ($P = 0.004$), orbitofrontal cortex ($P = 0.006$), presubgenual anterior cingulate cortex

($P = 0.006$), and superior parietal gyrus ($P = 0.007$). The other VOIs did not show a significant difference between MSA-P patients and HCs. Comparison of BP between groups looking at the whole brain ($P = 0.013$), the parietal lobe ($P = 0.016$), and the frontal lobe ($P = 0.022$) revealed a trend toward an increase in BP in MSA-P patients but did not reach statistical significance (p-plot, $\alpha = 0.05$).

Correlation BP Clinical Parameters

Spearman correlation between BP in the selected VOIs and the clinical parameters age and disease duration at study participation, sum of the motor part (III) of the UPDRS, Hoehn and Yahr stage, and Schwab and England scale did not show significant results ($P \leq 0.05$ was considered significant).

Discussion

Neuroinflammation is a crucial part of the neuropathological changes in MSA,⁷ and [¹¹C](R)-PK11195 PET allows detection of the location and extent of activated microglia in vivo. In our study, [¹¹C](R)-PK11195 PET in patients with MSA-P detected increased signals in regions known to be targeted by the disease: the striatum and pallidum. In addition, frontal and parietal regions also displayed increased BP. Interestingly, there was a trend toward an increase in BP on a whole-brain level and in the frontal and parietal lobes. The failure to find a significant BP increase in the SN is in contrast to our earlier findings.¹⁵ However, 12 of our 14 patients showed an increase in this region compared with the mean BP value of HCs in at least 1 SN. Also, the patients in the previous study had longer mean disease duration than in our present study (68 versus 35 months) and were clinically more severely affected.

Although the changes in BP values in the cerebellums of MSA patients were not statistically significant when compared with those in the HCs, a number of patients showed raised values. This is of particular interest, as all our patients were classified as MSA-P and only 1 of them had a slight tremor. Potentially, the raises in [¹¹C](R)-PK11195 binding indicate a “preclinical” change. Studies in other neurological diseases have shown that microglial activation can precede clinical manifestations. Asymptomatic gene carriers have shown increased striatal and cortical BP in Huntington’s disease.²⁰ Patients with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder showed an increase in BP in the left SN along with a decrease in F-dopa uptake in the bilateral putamen compared with HCs.²¹ As most cases are converting to α -synucleinopathies, these findings support the role of microglia as an early component of neurodegenerative disorders that could be a potential therapeutic target.

Our patients were clinically at an early stage of the disease, and we did not find a correlation between regional BP values and clinical severity. Most had a diagnosis of probable MSA-P but showed some clinical heterogeneity. There was high intersubject variability for regional BP values, a phenomenon that has been observed in other neurodegenerative disorders that have been examined with TSPO PET tracers. The high variability of microglial activation is also reflected in PET studies of idiopathic Parkinson’s disease, with some authors finding a correlation with clinical phenotype, but others failing to do so.²² Because of the lack of TSPO studies in MSA, we can only assume at this stage that the clinical phenotype and severity will not be a simple linear function of the amount and localization of microglial activation. Overall, microglial activation appears to happen early in neurological diseases, and the mutual relationship between neurodegeneration and neuroinflammation is complex. Ishizawa and colleagues suggest a distinction in the course of microglial activation between gray and white matter. They hypothesize that the amount of microglial activation in MSA is reduced with increasing severity of tissue injury in white- but not in gray-matter areas, where such correlations could not be shown.⁶ Also, although some authors assume that microglial activation is part of pathogenesis, it might also be that these cells play a protective role initially, as has been postulated for patients with early-stage Alzheimer’s disease.^{23,24}

To further elucidate the complex interaction between microglial activation and clinical phenotype and progression in MSA and other neurodegenerative disorders, longitudinal combined clinical and imaging studies are needed that also investigate other aspects of microglial activation apart from TSPO expression.²⁵

When interpreting our results, it is important to realize that TSPO expression is only one part of the much more complex phenomenon of microglial activation. We currently do not have in vivo imaging methods available that allow distinguishing between different types of activated micro- and astroglia. In our study, we used [¹¹C](R)-PK11195 as a marker of TSPO rather than one of the second-generation TSPO PET tracers. [¹¹C](R)-PK11195 is the best characterized TSPO tracer and has enabled us to compare our results with those of previous studies of microglial activation in α -synucleinopathies. Also, its binding affinity is not influenced by the TSPO polymorphism. However, [¹¹C](R)-PK11195 has a lower specific-to-background signal ratio than newer microglial tracers, which might lead to underestimation of the extent of microglial activation.²⁶

We provide evidence that microglial activation is an important feature of the pathological changes in MSA. Decoding the role of neuroinflammation in the pathophysiology of neurodegenerative diseases is a crucial step toward possible therapeutic strategies. ■

Acknowledgments: We thank the patients and volunteers who participated in this study. A. Blyth, H. McDevitt, and L. Schnorr provided expert technical assistance with PET data acquisition. N. Quinn and C. Mathias, National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London, kindly helped with patient identification.

References

1. Wenning GK, Gilman S, Seppi K. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Aktuelle Neurologie* 2008; 35:670-676.
2. Ubhi K, Low P, Masliah E. Multiple system atrophy: a clinical and neuropathological perspective. *Trends Neurosci* 2011;34:581-590.
3. Wakabayashi K, Takahashi H. Cellular pathology in multiple system atrophy. *Neuropathology* 2006;26:338-345.
4. Brück D, Wenning GK, Stefanova N, Fellner L. Glia and alpha-synuclein in neurodegeneration: a complex interaction. *Neurobiol Dis* 2016;85:262-274.
5. Vieira B, Radford RA, Chung RS, Guillemin GJ, Pountney DL. Neuroinflammation in Multiple System Atrophy: Response to and Cause of α -Synuclein Aggregation. *Front Cell Neurosci* 2015; 9:437.
6. Ishizawa K, Komori T, Arai N, Mizutani T, Hirose T. Glial cytoplasmic inclusions and tissue injury in multiple system atrophy: A quantitative study in white matter (olivopontocerebellar system) and gray matter (nigrostriatal system). *Neuropathology* 2008;28:249-257.
7. Ishizawa K, Komori T, Sasaki S, Arai N, Mizutani T, Hirose T. Microglial activation parallels system degeneration in multiple system atrophy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004;63:43-52.
8. Ginhoux F, Lim S, Hoeffel G, Low D, Huber T. Origin and differentiation of microglia. *Front Cell Neurosci* 2013;7:45.
9. Kreutzberg G. Microglia: a sensor for pathological events in the CNS. *Trends Neurosci* 1996;19:312-318.
10. Papadopoulos V, Baraldi M, Guilarte T, et al. Translocator protein (18kDa): new nomenclature for the peripheral-type benzodiazepine receptor based on its structure and molecular function. *Trends Pharmacol Sci* 2006;27:402-409.
11. Turkheimer F, Rizzo G, Bloomfield P, et al. The methodology of TSPO imaging with positron emission tomography. *Biochem Soc Trans* 2015;43:586-592.
12. Gerhard A, Banati RB, Goerres GB, et al. [11C](R)-PK11195 PET imaging of microglial activation in multiple system atrophy. *Neurology* 2003;61:686-689.
13. Spinks TJ, Jones D, Bailey DL, et al. Physical performance of a positron tomograph for brain imaging with retractable septa. *Phys Med Biol* 1992;37:1637-1655.
14. Gerhard A, Pavese N, Hotton G, et al. In vivo imaging of microglial activation with [11C](R)-PK11195 PET in idiopathic Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2006;21:404-412.
15. Gunn R, Lammertsma A, Hume S, Cunningham V. Parametric imaging of ligand-receptor binding in PET using a simplified reference region model. *Neuroimage* 1997;6:279-287.
16. Banati RB, Newcombe J, Gunn RN, et al. The peripheral benzodiazepine binding site in the brain in multiple sclerosis: quantitative in vivo imaging of microglia as a measure of disease activity. *Brain* 2000;123(Pt 11):2321-2337.
17. Hammers A, Allom R, Koeppe M, et al. Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe. *Hum Brain Mapp* 2003;19:224-247.
18. Robb RA, Hanson DP. A software system for interactive and quantitative visualization of multidimensional biomedical images. *Australas Phys Eng Sci Med* 1991;14:9-30.
19. Turkheimer FE, Smith CB, Schmidt K. Estimation of the number of 'true' null hypotheses in multivariate analysis of neuroimaging data. *Neuroimage* 2001;13:920-930.
20. Tai Y, Pavese N, Gerhard A, et al. Microglial activation in presymptomatic Huntington's disease gene carriers. *Brain* 2007;130:1759-1766.
21. Stokholm M, Iranzo A, Østergaard K, et al. Assessment of neuroinflammation in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a case-control study. *The Lancet Neurology* 2017;16(10):789-798.
22. Gerhard A. TSPO imaging in parkinsonian disorders. *Clin Transl Imaging* 2016;4:183-190.
23. Hamelin L, Lagarde J, Dorothée G, et al. Early and protective microglial activation in Alzheimer's disease: a prospective study using 18F-DPA-714 PET imaging. *Brain* 2016;139:1252-1264.
24. Fan Z, Okello A, Brooks D, Edison P. Longitudinal influence of microglial activation and amyloid on neuronal function in Alzheimer's disease. *Brain* 2015;138:3685-3698.
25. Janssen B, Vugts D, Windhorst A, Mach R. PET imaging of microglial activation—beyond targeting TSPO. *Molecules* 2018;23:607.
26. Cumming P, Burgher B, Patkar O, et al. Sifting through the surfeit of neuroinflammation tracers. *J Cereb Blood Flow Metab* 2017;38: 204-224.

Supporting Data

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article at the publisher's web-site.

2.3. Funktionelle Grundlagen neuropsychologischer Symptome beim idiopathischen Parkinsonsyndrom

2.3.1. Cognitive performance correlates with the degree of dopaminergic degeneration in the associative part of the striatum in non-demented Parkinson's patients

Kübler D, Schroll H, Buchert R & Kühn AA. Journal of Neural Transmission. 2017; 124 (9): 1073-1081.

<https://doi.org/10.1007/s00702-017-1747-2>

<http://dx.doi.org/10.17169/refubium-31215>

Die dopaminerge Therapie hat unterschiedliche Effekte auf verschiedene kognitive Domänen. Während sie einige verbessert, kann sie unter bestimmten Voraussetzungen, wie in der zuvor vorgestellten Arbeit gezeigt, auch negative Folgen für andere kognitive Domänen haben.

In dieser Studie haben wir die Rolle der funktionellen Untereinheiten des Striatums in Hinsicht auf globale Kognition und Exekutivfunktionen (nicht automatisiertes Stimulus-Antwort-Verhalten, notwendig z.B. für Planung, Bewertung, Aufmerksamkeitswechsel, mentale Flexibilität) bei 16 nicht-dementen Patient*innen mit iPS untersucht. Hierzu wurde der kognitive Screeningtest MoCA (Montreal Cognitive Assessment) für globale Kognition und der Stroop-Test für Exekutivfunktionen unter stabil eingestellter dopaminergem Medikation und nach vollständigem Absetzen derselben durchgeführt. Zusätzlich wurde auch bei diesen Patient*innen ein [¹²³I]FP-CIT SPECT durchgeführt. Die Untereinheiten des hier funktionell dargestellten Striatums wurden anhand eines funktionellen Atlases dargestellt. Anhand dieses Atlases lässt sich die nigrostriatale Degeneration der sensomotorischen, kognitiven und limbischen Anteile differenzieren. Diese sind im Laufe der iPS-Erkrankung unterschiedlich stark von Degeneration betroffen, da diese von kaudal-posterior nach ventral-anterior voranschreitet.

Die Hypothese lautete, dass die globale kognitive Leistung ohne dopaminerge Medikation von der Integrität des kognitiven striatalen Anteils abhängt.

Wie erwartet gingen Einschränkungen im MoCA-Test im medikamentösen Off-Zustand, also nach Absetzen der dopaminergen Medikation, mit nigrostriataler Degeneration einher. Diese war im kognitiven Teil des Striatums am stärksten ausgeprägt. Eine Korrelation zwischen der nigrostriatalen Degeneration und dem Abschneiden im Stroop-Test fand sich nicht, jedoch schnitten die Proband*innen hier im medikamentösen On-Zustand signifikant besser ab als im Off-Zustand. Im Gegensatz dazu fand sich kein signifikanter Unterschied im Abschneiden im MoCA-Test zwischen dem medikamentösen On- und Off-Zustand.

Mit diesen Daten konnten wir die Rolle der funktionellen striatalen Untereinheiten für Kognition beim iPS betonen, deren Funktion oder Dysfunktion, wie auch in der vorherigen Arbeit gezeigt, maßgeblich von der untersuchten kognitiven Domäne und dem Ausmaß der dopaminergen Exposition abhängt. Dass globale Kognition sich nicht verändert hat zwischen On und Off, kann damit erklärt werden, dass bei diesem Screening-Test ganz unterschiedliche kognitive Domänen abgefragt werden, die unterschiedlich auf Dopamin reagieren und sich in der Summe mitteln.

2.3.2. The effect of dopamine on response inhibition in Parkinson's disease relates to age-dependent patterns of nigrostriatal degeneration

Kübler D, Schroll H, Hamker FH, Joutsa J, Buchert R & Kühn AA. Parkinsonism and Related Disorders. 2019; 63: 185-190.

<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.02.003>

<http://dx.doi.org/10.17169/refubium-31218>

Diese Arbeit kombinierte behaviorale Daten aus einem selbst entwickelten Paradigma mit funktioneller Bildgebung und bewertet den Zusammenhang dieser beiden Komponenten anhand eines computationalen Computermodells. Sie beschäftigte sich mit der Wirkung von dopaminergem Medikation auf Impulsivität beim iPS in Abhängigkeit des Ausmaßes der nigrostriatalen Degeneration und des Patient*innenalters.

Hierzu wurden 27 iPS-Patient*innen ohne Impulskontrollstörung anhand ihres Erkrankungsalters (Symptombeginn vor oder nach dem 50. Lebensjahr) in *young* und *late onset Parkinson's disease* eingeteilt, abgekürzt YOPD bzw. LOPD. Sie bearbeiteten ein computerisiertes Go/NoGo-Paradigma einmal unter ihrer individuell und stabil eingestellten dopaminergen Medikation und ein weiteres Mal nach komplettem Ausschleichen derselben. Das Paradigma enthielt eine Go-Bedingung sowie eine globale und eine spezifische NoGo-Bedingung. Diese werden respektive dem direkten Weg (Disinhibition des Thalamus über das Globus pallidum internum), dem indirekten Weg (verstärkt über das Globus pallidum externum die Inhibition des Thalamus) und dem hyperdirekten Weg (direkt vom Kortex zum Nucleus subthalamicus, verstärkt in der Endstrecke ebenfalls über das Globus pallidum externum die Inhibition des Thalamus) zugeordnet.

20 Proband*innen aus dieser Kohorte wurden zusätzlich einem [¹²³I]FP-CIT SPECT unterzogen, das mittels eines funktionellen Atlases bezüglich der nigrostriatalen Degeneration in den einzelnen Unterabschnitten ausgewertet wurde. So konnte das Verhältnis von DAT-Besatz im kognitiven relativ zum sensomotorischen Striatum errechnet werden.

Um die erhobenen Daten aus dem Go/NoGo-Paradigma und dem [¹²³I]FP-CIT SPECT in Zusammenhang zu bringen, wurden diese in ein computationales Modell der Kortex-Basalganglienschleife eingespeist. Diese Methode erlaubte es uns, Rückschlüsse auf die der Go/NoGo-Performance zugrundeliegenden neuronalen Mechanismen zu ziehen.

Als Hauptergebnis konnten wir zeigen, dass YOPD- und LOPD-Patient*innen gegensätzliche Effekte der dopaminergen Medikation in der spezifischen NoGo-Bedingung aufwiesen: Während die YOPD-Gruppe unter Dopamin mehr Fehler in dieser Bedingung machte, konnte die LOPD-Gruppe ihre Fehlerrate unter Dopamin reduzieren. Auch in der Analyse der [¹²³I]FP-CIT SPECT-Daten zeigte sich ein signifikanter Gruppenunterschied: Nur die YOPD-Gruppe wies ein relativ intaktes kognitives Striatum auf.

Durch die computationale Simulation unterschiedlicher Dopaminspiegel im kognitiven Striatum und unterschiedlicher Fehlerraten in der spezifischen NoGo-Bedingung konnte modellhaft gezeigt werden, dass die Unterschiede zwischen YOPD- und LOPD-Patient*innen auf gruppenspezifischen nigrostriatalen Degenerationsmustern beruhen: Bei YOPD-Patient*innen, die im Gegensatz zu LOPD-Patient*innen ein relativ intaktes kognitives Striatum aufweisen, ist im Modell unter Dopamin eine höhere Aktivität des direkten Wegs der Kortex-Basalganglienschleife zu verzeichnen. Diese Überaktivierung des direkten Wegs kann die erhöhte Fehlerzahl durch vorschnelle Antworten in der spezifischen NoGo-Bedingung unter Dopamin erklären.

2.3.3. Nucleus basalis of Meynert predicts cognition after deep brain stimulation in Parkinson's disease

Kübler D, Wellmann SK, Kaminski J, Skowronek C, Schneider GH, Neumann WJ, Ritter K° & Kühn AA°. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2022; 94: 89-95.

(° geteilte Letztautorinnenschaft)

<https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.12.002>

Diese Arbeit beschäftigte sich mit der Prädiktion kognitiver Verschlechterung nach subthalamischer THS beim iPS. Da im klinischen Alltag einige wenige iPS-Patient*innen trotz umfangreicher präoperativer Evaluation eine globale kognitive Verschlechterung erleiden (Puy et al., 2018), war unser Anliegen, die Risikofaktoren hierfür genauer einzugrenzen. Da andere Studien das Volumen des cholinergen Hauptkerns Nucleus basalis Meynert (NBM) als robusten Prädiktor der Entwicklung kognitiver Leistungen beim iPS identifiziert haben, wurde dieser von uns erstmals im Zusammenhang mit der THS untersucht.

In die Studie gingen die Daten von 55 iPS-Patient*innen ein, die ihre bilaterale subthalamische THS an der Charité erhalten haben. Darunter waren 39 Männer. Das Durchschnittsalter betrug 61 ± 8 Jahre und die durchschnittlichen Krankheitsdauer 11 ± 5 Jahre. Als kognitives Outcome wurde die relative Veränderung der Screening-Scores Mini Mental bzw. DemTect im Vergleich präoperativ versus 1 Jahr postoperativ definiert. Die NBM-Volumina wurden mittels *voxel-based morphometry* (VBM) aus den präoperativ angefertigten MRTs bestimmt. Dieses muss immer in Relation zur Größe des Gesamtgehirns gesehen werden.

Um das kognitive Outcome vorherzusagen, wurde eine für die Variablen präoperativ einschränkte kognitive Domänen und Krankheitsschwere adjustierte multiple lineare Regression errechnet. Um jedoch der Vielzahl der möglichen Einflussfaktoren kognitiver Entwicklung nach subthalamischer THS und potentiellen nicht-linearen Effekten gerecht zu werden, wurde zusätzlich eine *machine learning*-Analyse (*random forests*) durchgeführt. Hier gingen neben den in der Regression verwendeten Parametern auch das Volumen der angrenzenden cholinergen Kerngebiete, Geschlecht, Alter, Krankheitsdauer, L-Dopa-

Äquivalenzdosis, der motorische Phänotyp des iPS sowie die Narkosedauer und -art bei der THS-Operation mit ein.

Über die gesamte Kohorte betrachtet, war wie erwartet keine signifikante Verschlechterung der kognitiven Leistungen zu verzeichnen. Die individuelle kognitive Entwicklung war jedoch sehr variabel. Mithilfe des linearen Regressionsmodells konnte das kognitive Outcome statistisch signifikant vorausgesagt werden. Auch die *random forest*-Analyse mit den vielen oben aufgeführten Prädiktoren konnte kognitive Leistungen 1 Jahr nach der THS-Operation vorhersagen. Hier wies das NBM-Volumen ebenfalls den höchsten prädiktiven Wert auf.

Zusammengefasst konnten wir das NBM-Volumen mit zwei unterschiedlichen statistischen Verfahren als Prädiktor kognitiver Entwicklung 1 Jahr nach Implantation der subthalamischen THS beim iPS bestätigen. Dies ist interessant, da er nicht-invasiv und ohne Zusatzuntersuchungen aus dem präoperativ ohnehin notwendigen MRT bestimmt werden kann. Insbesondere in der Zusammenschau mit anderen klinischen Parametern kann er helfen das postoperative Risiko einer kognitiven Verschlechterung abzuschätzen und Patient*innen dementsprechend zu beraten.

3. Diskussion

Die in dieser Habilitationsschrift aufgeführten Arbeiten beschäftigen sich mit unterschiedlichen Bewegungsstörungen und deren Therapien. Anhand der verschiedenen Erkrankungen und deren Therapieoptionen konnte hoffentlich deutlich gemacht werden, wie vielgestaltig das Feld der Bewegungsstörungen ist, obwohl es nur einen Teilbereich der Neurologie abdeckt. Es ist vor allem deshalb wissenschaftlich reizvoll, weil diese Erkrankungen die unterschiedlichsten Systeme betreffen und sie die Erforschung verschiedener zerebraler Funktionen und damit ein besseres Verständnis des menschlichen Gehirns ermöglichen. Durch systematische Untersuchungen der Auswirkungen unseres therapeutischen Eingreifens mittels Pharmakotherapie und der THS können wir diese Erkenntnisse zusätzlich bereichern.

Bewegungsstörungen gehören weltweit zu den häufigen Ursachen von Morbidität und Mortalität. Da sie nicht nur, aber vor allem ältere Menschen betreffen, nehmen sie entsprechend des demographischen Wandels zu (Erkkinen et al., 2018). So wird die Prävalenz des iPS mit 0,3% in der Allgemeinbevölkerung angegeben, bei Menschen ab 60 Jahren mit ca. 1% und bei Menschen ab 80 Jahren mit ca. 3% (Lau and Breteler, 2006). Aufgrund der alternden Weltbevölkerung wird erwartet, dass sich die Prävalenz des iPS in den nächsten beiden Jahrzehnten verdoppelt (Dorsey et al., 2018). Beim ET wird die Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung mit 0,9% geschätzt, bei Menschen ab 65 Jahren mit 4,6% und bei Menschen ab 95 Jahren sogar mit bis zu 20% (Louis and Ferreira, 2010). Entgegen dieser beiden häufigsten Bewegungsstörungen ist die MSA als *orphan disease* relativ selten. Bei dieser Erkrankung wird die Prävalenz bei Menschen, die älter als 50 Jahre alt sind mit 1,9 bis 4,4 Fällen pro 100 000 Personen angegeben (Tison et al., 2000).

Diese Zunahme an Patient*innen mit Bewegungsstörungen bringt nicht nur soziale und ökonomische Herausforderungen mit sich. Sie stellt auch hohe Anforderungen an die medizinische Versorgung der Betroffenen: Viele Kliniker*innen sind in der Diagnose und Therapie dieser Erkrankungen nicht ausreichend geschult (Erkkinen et al., 2018). Die unterschiedlichen motorischen und nicht-motorischen Systeme, die bei Bewegungsstörungen differentiell betroffen sind, stellen das Personal im Gesundheitswesen

sowie die Versorgungsstrukturen vor große Herausforderungen. Hinzu kommt, dass zusätzlich zu den krankheitsspezifischen Symptomen iatrogen verursachte Therapienebenwirkungen auftreten. Im Rahmen dieser Habilitationsschrift ist aus diesem Bereich exemplarisch die Beeinflussung von neuropsychiatrischen und kognitiven Domänen, konkret im Sinne von gesteigerter Impulsivität unter dopaminerger Therapie vorgestellt worden. Vor allem aber die THS schafft ganz neue Phänotypen der Erkrankungen, bei denen sie eingesetzt wird. So müssen in der Betreuung von THS-Patient*innen eine Progredienz der Erkrankung von einer Habituation an die Stimulation bzw. stimulationsinduzierten Nebenwirkungen voneinander unterschieden werden, damit entsprechende Anpassungen der THS und/oder Medikation vorgenommen werden können.

Die Hauptindikationen für die THS in der Neurologie sind jeweils fortgeschrittene Formen des iPS, des ETs und der Dystonie mit unterschiedlichen Zielgebieten. Seit der ersten Beschreibung in den späten 1980ern hat sich die THS bei diesen Erkrankungen zu einer effektiven und sicheren Therapieform etabliert (Krack et al., 2019). Um Patient*innen mit THS evidenzbasiert und personalisiert versorgen zu können, erfordert sie ein interdisziplinäres Team und ein hohes Maß an Spezialwissen. Gerade bei älteren Patient*innen darf hierbei nicht in Vergessenheit geraten, dass diese häufig an zusätzlichen anderen Erkrankungen leiden, die ebenfalls behandelt werden müssen. Es ist somit ebenfalls ein breites medizinisches Wissen und eine enge Kooperation mit anderen nicht-neurologischen medizinischen Disziplinen notwendig.

Die beiden in dieser Habilitationsschrift vorgestellten **Arbeiten zur THS bei ET** nähern sich auf unterschiedliche Art dem Thema des optimalen Stimulationsorts. Wie dem in der Arbeit *Determining an efficient deep brain stimulation target in essential tremor - Cohort study and review of the literature* (Kübler et al., 2021a) enthaltenen Review der bisher vorgeschlagenen *sweet spots* der THS bei ET entnommen werden kann, ist die Debatte darüber aktuell sehr lebhaft. Diese klinisch-wissenschaftliche Diskussion bringt auf faszinierende Weise das Verständnis der ET-Pathophysiologie und -Neuroanatomie zusammen mit der personalisierten Optimierung der THS.

Wie auch andere Autor*innen gehen wir davon aus, dass die Stimulation des DRTT als gemeinsamer neuroanatomischer Zielstruktur entscheidend für die Tremorsuppression ist. Diese Annahme kann verwendet werden, um durch spezialisierte Bildgebung die intraoperative Platzierung der THS-Elektroden zu personalisieren und dadurch die Therapie zu optimieren. Natürlich muss dies zunächst im Rahmen von Studien geschehen, um die vorgestellte Hypothese vor der Implementierung in die Elektrodenimplantationsplanung prospektiv zu validieren. Die vorgestellten Ergebnisse der Arbeit *Connectivity profile of thalamic deep brain stimulation to effectively treat essential tremor* (Al-Fatly et al., 2019) geben bereits einen Eindruck, wie die THS in der Zukunft konnektivitätsbasiert personalisiert angepasst werden könnte: Die bei jeder einzelnen Patient*in vom Tremor betroffenen Körperteile könnten mittels funktioneller Bildgebung in ihrem Netzwerk-Fingerabdruck dargestellt werden, um sie dann durch gezielte Ansteuerung der korrespondierenden DRTT-Anteile modulieren zu können (Coenen and Reisert, 2022).

Auch bezüglich der Entstehung von Nebenwirkungen unter der THS bei ET konnten wir unsere Erkenntnisse erweitern: Der hierfür ursächliche Stimulationsbereich lag in sehr enger Nachbarschaft mit dem identifizierten *sweet spot*. Nebenwirkungen bedeuten also keineswegs eine Fehllage der Elektroden, sondern sollten Kliniker*innen dazu ermutigen, durch Anpassung der Stimulationseinstellung ein besseres Verhältnis von Tremorsuppression und Nebenwirkungen zu erreichen. Dabei kann beispielsweise die Anpassung der Stimulationsfrequenz helfen oder der Einsatz von direktionalen Elektroden.

Obwohl es sich bei beiden ET-Studien um retrospektive Arbeiten handelt, ist es mir wichtig zu betonen, dass in der erstgenannten Arbeit alle Tremorscores einem verblindeten Rating entsprungen sind, was die Datenqualität im Vergleich zu anderen Arbeiten deutlich steigert. Zudem haben wir - was eigentlich selbstverständlich sein sollte - auch Stimulationsnebenwirkungen und das *patient-reported outcome* in unsere Datenanalyse aufgenommen, um dem Anspruch einer ganzheitlichen klinischen Analyse gerecht zu werden.

In der dritten Arbeit dieser Habilitationsschrift, der **PET-Studie zur MSA** *Widespread microglial activation in multiple system atrophy* (Kübler et al., 2019b) wurde erstmals bei

dieser seltenen Erkrankung das Ausmaß und die Verteilung von Neuroinflammation untersucht. Hierzu wurde in vivo die nuklearmedizinische Darstellung von Mikroglia, den immunkompetenten Zellen des Gehirns, genutzt. Diese Zellen scheinen in der Pathogenese von neurodegenerativen Erkrankungen schon früh eine Rolle zu spielen und stellen einen möglichen therapeutischen Ansatzpunkt dar. Freilich ist dabei die teure, aufwändige und nicht zuletzt invasive Technik des [¹¹C](R)-PK11195 PET keine routinemäßig einsetzbare Technik. Nicht zuletzt benötigt man zu deren Einsatz aufgrund der kurzen Halbwertszeit des Radiopharmakons einen Teilchenbeschleuniger vor Ort, um den Tracer direkt nach der Herstellung intravenös infundieren zu können. Die Vorteile bestehen darin, dass sich mit dieser Bildgebungstechnik in vivo sowohl funktionelle als auch qualitative Aussagen zur Mikroglia-Aktivität im Gehirn treffen lassen, was vor Entwicklung dieser Technik nur post mortem möglich war.

Es gibt Hinweise darauf, dass Mikroglia im aktivierten Zustand den Prozess der Neurodegeneration weiter vorantreiben (Ishizawa et al., 2004). Aus Untersuchungen anderer neurodegenerativer Erkrankungen ist bekannt, dass Neuroinflammation der klinischen Manifestation vorausgehen kann (Stokholm et al., 2017; Tai et al., 2007). Unsere Ergebnisse legen in der Zusammenschau den Schluss nahe, dass Mikroglia-Aktivierung eine frühe Krankheitserscheinung darstellt und aufgrund dessen ein potentielles Therapieziel darstellt, das bereits moduliert werden könnte, bevor Krankheitssymptome entstehen.

Die beiden ersten **Arbeiten zum idiopathischen Parkinsonsyndrom** in dieser Habilitationsschrift beschäftigen sich mit unterschiedlichen kognitiven Fähigkeiten und deren Modulation durch Dopamin in Anhängigkeit vom Ausmaß der nigrostriatalen Degeneration. Dies ist ein klinisch hoch relevantes Thema: Patient*innen mit iPS zeigen in 10-30% bereits kognitive Defizite bei Stellung der Erstdiagnose. In der großen internationalen Registerstudie *Parkinson's Progression Markers Initiative* erfüllten zum Zeitpunkt der Diagnose bereits 22% die Diagnose eines *MCI* (Weintraub et al., 2015). Zu Beginn der Erkrankung sind die kognitiven Defizite häufig auf den Dopaminmangel zurückzuführen und können dementsprechend medikamentös beeinflusst werden. Mit fortschreitender Erkrankungsdauer spielen dann zunehmend auch andere Transmittersysteme, insbesondere das cholinerge System, eine Rolle (Halliday et al., 2014).

Nach 20 Jahren Erkrankungsdauer wird vom Vorliegen dementieller Syndrome in 80% der iPS-Patient*innen berichtet (Reid et al., 2011).

In der Arbeit *Cognitive performance correlates with the degree of dopaminergic degeneration in the associative part of the striatum in non-demented Parkinson's patients* (Kübler et al., 2017) fanden wir einen Zusammenhang zwischen der allgemeinen kognitiven Performance nicht-dementen iPS-Patient*innen nach Absetzen der dopaminergen Medikation und dem Grad der Neurodegeneration im kognitiven Anteil des Striatums. Für den Stroop-Test, ein Paradigma, das vor allem intakte Exekutivfunktionen erfordert, fand sich ein solcher Zusammenhang nicht. Hier zeigten die Proband*innen im Vergleich jedoch eine signifikante Verbesserung mit dopaminergem Medikation. Andere Studien haben ebenfalls gezeigt, dass Exekutivfunktionen bei iPS-Patient*innen wie Aufmerksamkeitswechsel im Sinne von Updates neuer relevanter Stimuli (Cools et al., 2001) und Entscheidung zwischen verschiedenen Stimuli, vor allem bei erforderter Flexibilität (Costa et al., 2013) durch Dopamin verbessert werden. Eine signifikante Veränderung der globalen kognitiven Performance, gemessen mit dem MoCA-Test, war im Vergleich der dopaminergen On- und Off-Zustände jedoch nicht festzustellen. Dies hat sicherlich damit zu tun, dass dieser Test die unterschiedlichsten kognitiven Domänen prüft, die sich zum Teil unter Dopamin auch verschlechtern können. Hierzu gehören beispielsweise Aufmerksamkeitswechsel im Sinne eines Ignorierens zuvor relevanter Stimuli (Moustafa et al., 2008), *reversal learning*, insbesondere bei negativem Feedback (Cools et al., 2006) sowie Impulsivität und Wettstrategie (Cools et al., 2003). Zusammengefasst unterstreicht die Arbeit zum einen die Rolle der funktionellen striatalen Untereinheiten sowie die differentielle Modulation unterschiedlicher kognitiver Domänen durch Dopamin.

Frontostriatale Schaltkreise regulieren mit ihren Rückkopplungsschleifen zwischen den Basalganglien und frontalen Kortexarealen die Selektion von Motorik, Gedanken, Emotionen und Verhalten. Als Neurotransmitter spielt Dopamin hierbei die Rolle des Vermittlers, in dem es die frontostriatalen Schaltkreise aufeinander abstimmt (Alexander et al., 1986). Jeder einzelne der Schaltkreise kann krankheitsbedingt in seiner Aktivität vermindert oder aber auch therapiebedingt überaktiv sein (Volkman et al., 2010). Man kann sich die Funktionszustände wie ein umgedrehtes U vorstellen (*inverted U-shaped hypothesis* (Costa et al., 2014)), bei dem die beiden Enden die Extreme bedingt durch dopaminerge Unter-

bzw. Überstimulation und die Kurve des Us den kleinen Bereich der optimalen Dopaminwirkung darstellen. Im Falle der motorischen Schleifen wären die Extreme hierbei Akinese bzw. *peak dose* Dyskinesien, in Bezug auf die Kognition exekutive Dysfunktion bzw. mangelnde Inhibition vorschneller Handlungsimpulse und im Bereich des der limbischen Schleifen Depressivität bzw. Manie. Ziel unserer Therapien des iPS wie der dopaminergen Medikation sowie der THS muss also immer sein, für jede einzelne dieser Schaltkreise einen ausgeglichenen Zustand herzustellen.

Zum besseren Verständnis dieser Kortex-Basalganglien-Interaktion im Bereich der Kognition und daraus bedingter Nebenwirkungen wie erhöhter Impulsivität haben wir für die Arbeit *The effect of dopamine on response inhibition in Parkinson's disease relates to age-dependent patterns of nigrostriatal degeneration* (Kübler et al., 2019a) ein neues Go/NoGo-Paradigma erstellt. Die verschiedenen Bedingungen wurden so gestaltet, dass sie behavioral den verschiedenen Verschaltungen zwischen den Basalganglien und dem frontalen Kortex entsprachen: Die Go-Bedingung erfordert eine Faszilitation von Bewegung bzw. schnellem Antwortverhalten und damit den direkten Weg (Disinhibition des Thalamus über das Globus pallidum internum). Dass 70% der eingesetzten Stimuli aus der Go-Bedingung stammten, sollte den Automatismus, schnell zu reagieren noch weiter verstärken. Die globale NoGo-Bedingung erfordert eine schnelle Hemmung des Handlungsimpulses und damit den indirekten Weg (Inhibition des Thalamus über das Globus pallidum externum). Die spezifische NoGo-Bedingung war gekennzeichnet durch einen Go- und einen NoGo-Impuls, was einen Antwortkonflikt auslösen sollte. In einem solchen Fall wird durch eine Aktivierung des hyperdirekten Wegs (vom Kortex zum Nucleus subthalamicus, im Endeffekt ebenfalls Inhibition des Thalamus über das Globus pallidum externum) die Antwortschwelle angehoben, damit konkurrierende Inputsignale integriert werden können (Jahanshahi et al., 2015).

Mit Hilfe des Einsatzes dieses Go/NoGo-Paradigmas bei iPS-Patient*innen unterschiedlichen Alters unter und nach Absetzen von Dopamin, konnten wir einen Effekt des Erkrankungsalters auf die dopaminabhängige Veränderung der kognitiven Inhibition zeigen. Bemerkenswerterweise verschlechterten sich jung erkrankte iPS-Patient*innen unter Dopamin, während die Älteren davon profitierten. Im Vergleich der beiden Gruppen wiesen auch nur die jung Erkrankten ein relative intaktes kognitives Striatum in der [¹²³I]FP-CIT

SPECT auf. Im Computermodell der Kortex-Basalganglienschleifen wurden diese beiden Ergebnisse kausal zusammengeführt: Hier war bei den Jüngeren unter Dopamin eine Überaktivierung des direkten Weges zu verzeichnen, die auf das in dieser Gruppe von der Degeneration noch nicht betroffene kognitive Striatum zurückzuführen war.

Diese altersabhängigen *overdosing* Effekte sind klinisch äußerst relevant und sollten unbedingt bei der Wahl individueller therapeutischer Strategien bedacht werden. Sie stimmen überein mit der klinischen Beobachtung, dass Impulskontrollstörungen häufiger bei jungen iPS-Patient*innen und unter höheren Dosen dopaminerger Medikation auftreten. Diese Nebenwirkungen können relevante soziale und finanzielle Nachteile nach sich ziehen und müssen bei der Wahl der individuellen therapeutischen Strategie berücksichtigt werden. Hierbei kommt es darauf an, eine Balance zwischen den angestrebten motorischen Effekten der dopaminergen Therapie und der potentiellen Nebenwirkungen einer solchen auf Kognition und Neuropsychiatrie zu finden.

Im Falle der THS-Operation beim iPS müssen nicht nur der natürliche Krankheitsverlauf, sondern auch operations- und narkosebedingte Faktoren beachtet werden. Da die Assoziation zwischen einem POCD und dem kognitiven Outcome nach THS trotz großer Überschneidungen und hoher klinischer Relevanz bisher kaum erforscht ist, wurden in der Arbeit *Nucleus basalis of Meynert predicts cognition after deep brain stimulation in Parkinson's disease* (Kübler et al., 2021b) erstmals interdisziplinär sowohl Risikomarker einer kognitiven Verschlechterung beim iPS (ohne THS) als auch eines POCDs angewendet. Wir verfolgten die Hypothese, dass nur ein Modell, das sowohl operations- als auch narkoseassoziierte Prädiktoren als auch stimulations- und parkinsonspezifische Aspekte umfasst, das Risiko einer kognitiven Verschlechterung nach THS robust schätzen kann. Wir konnten zeigen, dass ein kleinerer NBM mit einem schlechteren Outcome 1 Jahr nach THS-Operation assoziiert ist. Dieses Ergebnis passt zu denen anderer Studien (Gargouri et al., 2019; Ray et al., 2018; Schulz et al., 2018), die das NBM-Volumen als Prädiktor kognitiver Leistungen bei iPS-Patient*innen mit medikamentöser Behandlung untersucht haben. Die Bestimmung des NBM-Volumens aus dem präoperativen MRT kann helfen, das Risiko einer globalen kognitiven Verschlechterung in Folge der subthalamischen THS genauer einzugrenzen, insbesondere wenn man diesen Prädiktor mit anderen kombiniert. In der *machine learning* Analyse wissen die bisher etablierten Risikofaktoren Alter und

vorbestehende kognitive Defizite interessanterweise einen relativ niedrigen prädiktiven Wert auf. Hierbei muss jedoch bedacht werden, dass unsere Kohorte vorselektioniert war, da nur Patient*innen mit iPS eingeschlossen wurden, die anhand genau dieser Risikofaktoren ausgewählt wurden. Weitere Limitationen der Studie stellen das retrospektive Design, die lediglich einjährige Studienperiode sowie die - insbesondere für *machine learning* Ansätze - relativ niedrige Fallzahl dar. Dennoch unterstützt die Arbeit die Rolle des NBM-Volumens als nicht-invasivem Prädiktor kognitiver Leistungen nach subthalamischer THS.

Zur prospektiven Validierung und Erweiterung der Ergebnisse, führen wir derzeit eine Anschlussstudie durch, deren Details unter der Nummer NCT03982953 auf www.clinicaltrials.gov nachgelesen werden können. Hier wird eine Tablet-basierte neuropsychologische Testbatterie vor der THS-Operation sowie 3 und 12 Monate nachderselben angewendet. Zudem werden weitere mögliche Prädiktoren eines POCDs wie das postoperative Delir und die Narkosetiefe prospektiv miterfasst.

4. Zusammenfassung

Neurologische Bewegungsstörungen sind vielgestaltige Erkrankungen mit motorischen, aber auch zahlreichen nicht-motorischen Symptomen. Die Erforschung sowohl der Erkrankungen selbst, als auch der Wirkung und Nebenwirkungen deren Therapiemöglichkeiten bietet einzigartige Einblicke in die Funktionsweisen des menschlichen Gehirns. Die ganzheitliche Versorgung von Patient*innen mit Bewegungsstörungen erfordert funktionierende medizinische Versorgungsstrukturen mit guter interdisziplinärer und interprofessioneller Vernetzung, zumal eine weitere demographisch bedingte Zunahme zu erwarten ist.

In dieser Habilitationsschrift wurde in den beiden Arbeiten zum optimalen THS-Stimulationsort bei ET-Patient*innen gezeigt, wie eng ein besseres neuroanatomisches Verständnis des Tremornetzwerkes mit einer personalisierten Therapieoptimierung zusammenhängt: Wir konnten zeigen, dass der *sweet spot* der aktiven THS-Elektrode unserer eigenen Kohorten genauso wie die meisten *sweet spots* aus Studien anderer Autor*innen dem Verlauf des DRTTs folgt. Dieser Trakt kristallisiert sich mehr und mehr als gemeinsame neuroanatomische Zielstruktur einer effektiven THS bei ET heraus. Eine prospektive Validierung mittels einer randomisiert-kontrollierten Vergleichsstudie (präoperative Darstellung des individuellen DRTTs als Zielgebiet der Elektrodenimplantation vs. konventionelle indirekte Ansteuerung der VIM-Untergrenze) muss nun folgen. Der Stimulationsort, der mit THS-Nebenwirkungen vergesellschaftet war, befand sich in enger Nachbarschaft mit dem von uns identifizierten *sweet spot*. Dieses Ergebnis sollte dazu führen, bei einem Auftreten von Stimulations-Nebenwirkungen die VTA leicht umzulenken und die Stimulationsparameter anzupassen. Eine Elektrodenfehlage muss jedoch nicht angenommen werden.

Bezüglich der Pathogenese der MSA konnten wir erstmals bei dieser *orphan disease* mittels Mikrogli-PET eine früh im Krankheitsverlauf auftretende und weit verteilte Aktivierung von Mikrogli in vivo zeigen. Studien zu anderen neurodegenerativen Erkrankungen haben demonstriert, dass eine durch Mikrogli (mit-)verursachte Neuroinflammation bereits in präklinischen Krankheitsstadien auftritt. Damit stellt die Behandlung der Neuroinflammation einen vielversprechenden therapeutischen Ansatz dar, obwohl bisherige klinische Studien

keine signifikanten Effekte einer antiinflammatorischen Therapie zeigen konnten (Dodel et al., 2010). Weitere Forschung ist vonnöten, um die Interaktion dieses inflammatorischen Prozesses mit dem voranschreitenden Neuronenuntergang besser zu charakterisieren.

Die Relevanz von kognitiven Symptomen beim iPS und deren differentielle Modulation durch dopaminerge Therapie wurde anhand zweier weiterer in dieser Habilitationsschrift vorgestellten Arbeiten thematisiert. Diesbezüglich konnte gezeigt werden, dass Einschränkungen der globalen Kognition mit nigrostriataler Degeneration im kognitiven Teil des Striatums assoziiert sind. Diese hat sich im Gegensatz zu den im Stroop-Test bestimmten Exekutivfunktionen nicht in Abhängigkeit der dopaminergen Medikation geändert, was am Ehesten an einem Mittelungseffekt sich unter Dopamin verbessernder und verschlechternder kognitiver Domänen liegt, die im eingesetzten MoCA-Test abgefragt werden. Neben den für einen Test erforderlichen kognitiven Domänen konnten wir auch das Erkrankungsalter als relevant für den Effekt von Dopamin auf Kognition beim iPS herausarbeiten. In dem von uns entwickelten Go/NoGo-Paradigma, das v.a. die Inhibition vorschneller Handlungsimpulse prüft, schnitten nach dem 50. Lebensjahr Erkrankte besser mit und jüngere erkrankte iPS-Patient*innen besser ohne dopaminerge Medikation ab. Die Jüngeren zeigten zudem ein relativ intaktes kognitives Striatum im [¹²³I]FP-CIT SPECT. Anschließende computationale Simulationen konnten zeigen, dass diese Gruppenunterschiede einen ursächlichen Zusammenhang von Verhaltens- und Bildgebungsdaten vermuten lassen: Unter Dopamin war bei den Jüngeren im Modell eine Überdosierung des relativ intakten kognitiven Striatums zu verzeichnen, welche durch eine höhere Aktivität des direkten Wegs der Kortex-Basalganglienschleife zu mehr Fehlern in der spezifischen NoGo-Bedingung geführt hat. Unsere dopaminerge Therapie muss sich dementsprechend nicht nur an den motorischen Symptomen orientieren, sondern insbesondere bei jüngeren iPS-Patient*innen auch Aspekte wie gesteigerte Impulsivität mit beachten.

In der letzten Arbeit dieser Habilitationsschrift konnten wir erstmals zeigen, dass das Volumen des cholinergen Hauptkerns NBM nicht nur bei iPS-Patient*innen unter medikamentöser Behandlung, sondern auch bei solchen mit THS als Prädiktor kognitiver Leistungen genutzt werden kann. Um dies zu zeigen wurde in der Studie neben einer herkömmlichen multiplen linearen Regression eine *machine learning*-Analyse mittels

random forrests durchgeführt. Beide Ansätze bestätigten, dass das NBM-Volumen gefolgt von der Krankheitsschwere bezüglich der Vorhersagekraft kognitiver Veränderung vor den anderen untersuchten möglichen Risikofaktoren lag. Diese Ergebnisse werden aktuell in einer Anschlussstudie prospektiv validiert und ergänzt. Das übergeordnete Ziel dieser Arbeiten besteht in der Verbesserung der individuellen Risikoerfassung, um Patient*innen personalisiert dem für sie passenden Therapieverfahren mit möglichst gutem Effekt zuzuführen.

Literaturverzeichnis

- Abboud, H., Floden, D., Thompson, N.R., Genc, G., Oravivattanakul, S., Alsallom, F., Swa, B., Kubu, C., Pandya, M., Gostkowski, M., Cooper, S., Machado, A.G., Fernandez, H.H., 2015. Impact of mild cognitive impairment on outcome following deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat D* 21, 249–253. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.12.018>
- Alexander, G.E., DeLong, M.R., Strick, P.L., 1986. Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex. *Annu Rev Neurosci* 9, 357–381. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.09.030186.002041>
- Al-Fatly, B., Ewert, S., Kübler, D., Kroneberg, D., Horn, A., Kühn, A.A., 2019. Connectivity profile of thalamic deep brain stimulation to effectively treat essential tremor. *Brain* 142, 3086–3098. <https://doi.org/10.1093/brain/awz236>
- Aybek, S., Gronchi-Perrin, A., Berney, A., Chiuvé, S.C., Villemure, J., Burkhard, P.R., Vingerhoets, F.J.G., 2007. Long-term cognitive profile and incidence of dementia after STN-DBS in Parkinson's disease. *Movement Disord* 22, 974–981. <https://doi.org/10.1002/mds.21478>
- Baizabal-Carvallo, J.F., Kagnoff, M.N., Jimenez-Shahed, J., Fekete, R., Jankovic, J., 2014. The safety and efficacy of thalamic deep brain stimulation in essential tremor: 10 years and beyond. *J Neurology Neurosurg Psychiatry* 85, 567. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-304943>
- Benabid, A.L., Pollak, P., Hoffmann, D., Gervason, C., Hommel, M., Perret, J.E., Rougemont, J. de, Gao, D.M., 1991. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 337, 403–406. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)91175-t](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)91175-t)
- Bhatia, K.P., Bain, P., Bajaj, N., Elble, R.J., Hallett, M., Louis, E.D., Raethjen, J., Stamelou, M., Testa, C.M., Deuschl, G., Society, T.T.F. of the I.P. and M.D., 2018. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Movement Disord* 33, 75–87. <https://doi.org/10.1002/mds.27121>
- Buckner, R.L., Krienen, F.M., Castellanos, A., Diaz, J.C., Yeo, B.T.T., 2011. The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol* 106, 2322–2345. <https://doi.org/10.1152/jn.00339.2011>
- Coenen, V.A., Reisert, M., 2022. Connectomic Deep Brain Stimulation 465–481. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-821861-7.00001-4>

- Cools, R., Altamirano, L., D'Esposito, M., 2006. Reversal learning in Parkinson's disease depends on medication status and outcome valence. *Neuropsychologia* 44, 1663–1673. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.03.030>
- Cools, R., Barker, R.A., Sahakian, B.J., Robbins, T.W., 2003. L-Dopa medication remediates cognitive inflexibility, but increases impulsivity in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 41, 1431–1441. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(03\)00117-9](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(03)00117-9)
- Cools, R., Barker, R.A., Sahakian, B.J., Robbins, T.W., 2001. Mechanisms of cognitive set flexibility in Parkinson's disease. *Brain* 124, 2503–2512. <https://doi.org/10.1093/brain/124.12.2503>
- Costa, A., Fougère, C. la, Pogarell, O., Möller, H.-J., Riedel, M., Ettinger, U., 2013. Impulsivity is related to striatal dopamine transporter availability in healthy males. *Psychiatry Res Neuroimaging* 211, 251–256. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2012.07.011>
- Costa, A., Peppe, A., Mazzù, I., Longarzo, M., Caltagirone, C., Carlesimo, G.A., 2014. Dopamine Treatment and Cognitive Functioning in Individuals with Parkinson's Disease: The "Cognitive Flexibility" Hypothesis Seems to Work. *Behav Neurol* 2014, 260896. <https://doi.org/10.1155/2014/260896>
- Dallapiazza, R.F., Lee, D.J., Vloos, P.D., Fomenko, A., Hamani, C., Hodaie, M., Kalia, S.K., Fasano, A., Lozano, A.M., 2019. Outcomes from stereotactic surgery for essential tremor. *J Neurology Neurosurg Psychiatry* 90, 474–482. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-318240>
- Dodel, R., Spottke, A., Gerhard, A., Reuss, A., Reinecker, S., Schimke, N., Trenkwalder, C., Sixel-Döring, F., Herting, B., Kamm, C., Gasser, T., Sawires, M., Geser, F., Köllensperger, M., Seppi, K., Kloss, M., Krause, M., Daniels, C., Deuschl, G., Böttger, S., Naumann, M., Lipp, A., Gruber, D., Kupsch, A., Du, Y., Turkheimer, F., Brooks, D.J., Klockgether, T., Poewe, W., Wenning, G., Schade-Brittinger, C., Oertel, W.H., Eggert, K., 2010. Minocycline 1-year therapy in multiple-system-atrophy: Effect on clinical symptoms and [11C] (R)-PK11195 PET (MEMSA-trial). *Movement Disord* 25, 97–107. <https://doi.org/10.1002/mds.22732>
- Dorsey, E.R., Sherer, T., Okun, M.S., Bloem, B.R., 2018. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *J Park Dis* 8, S3–S8. <https://doi.org/10.3233/jpd-181474>
- Erkkinen, M.G., Kim, M.-O., Geschwind, M.D., 2018. Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Csh Perspect Biol* 10, a033118. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a033118>
- Eschlböck, S., Delazer, M., Krismer, F., Bodner, T., Fanciulli, A., Heim, B., Garvin, A.H., Kaindlstorfer, C., Karner, E., Mair, K., Rabensteiner, C., Raccagni, C., Seppi, K., Poewe, W., Wenning, G.K., 2020. Cognition in multiple system atrophy: a single-center cohort study. *Ann Clin Transl Neur* 7, 219–228. <https://doi.org/10.1002/acn3.50987>

- Findley, L.J., Cleeves, L., Calzetti, S., 1985. Primidone in essential tremor of the hands and head: a double blind controlled clinical study. *J Neurology Neurosurg Psychiatry* 48, 911. <https://doi.org/10.1136/jnnp.48.9.911>
- Gallay, M.N., Jeanmonod, D., Liu, J., Morel, A., 2008. Human pallidothalamic and cerebellothalamic tracts: anatomical basis for functional stereotactic neurosurgery. *Brain Struct Funct* 212, 443–463. <https://doi.org/10.1007/s00429-007-0170-0>
- Gargouri, F., Gallea, C., Mongin, M., Pyatigorskaya, N., Valabregue, R., Ewenczyk, C., Sarazin, M., Yahia-Cherif, L., Vidailhet, M., Lehericy, S., 2019. Multimodal magnetic resonance imaging investigation of basal forebrain damage and cognitive deficits in Parkinson's disease. *Movement Disord* 34, 516–525. <https://doi.org/10.1002/mds.27561>
- Gilman, S., Wenning, G.K., Low, P.A., Brooks, D.J., Mathias, C.J., Trojanowski, J.Q., Wood, N.W., Colosimo, C., Dürr, A., Fowler, C.J., Kaufmann, H., Klockgether, T., Lees, A., Poewe, W., Quinn, N., Revesz, T., Robertson, D., Sandroni, P., Seppi, K., Vidailhet, M., 2008. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophySYMBOL. *Neurology* 71, 670–676. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000324625.00404.15>
- Ginhoux, F., Lim, S., Hoeffel, G., Low, D., Huber, T., 2013. Origin and differentiation of microglia. *Front Cell Neurosci* 7, 45. <https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00045>
- Haber, S.N., 2014. The place of dopamine in the cortico-basal ganglia circuit. *Neuroscience* 282, 248–257. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.10.008>
- Halliday, G.M., Leverenz, J.B., Schneider, J.S., Adler, C.H., 2014. The neurobiological basis of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disord* 29, 634–650. <https://doi.org/10.1002/mds.25857>
- Ishizawa, K., Komori, T., Sasaki, S., Arai, N., Mizutani, T., Hirose, T., 2004. Microglial Activation Parallels System Degeneration in Multiple System Atrophy. *J Neuropathology Exp Neurol* 63, 43–52. <https://doi.org/10.1093/jnen/63.1.43>
- Jahanshahi, M., Obeso, I., Baunez, C., Alegre, M., Krack, P., 2015. Parkinson's Disease, the Subthalamic Nucleus, Inhibition, and Impulsivity. *Movement Disord* 30, 128–140. <https://doi.org/10.1002/mds.26049>
- Klein, J., Büntjen, L., Jacobi, G., Galazky, I., Panther, P., Zaehle, T., Kaufmann, J., Heinze, H.-J., Voges, J., Kupsch, A., 2017. Bilateral thalamic deep brain stimulation for essential tremor in elderly patients. *J Neural Transm* 124, 1093–1096. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1741-8>
- Koller, W.C., Biary, N., 1984. Metoprolol Compared With Propranolol in the Treatment of Essential Tremor. *Arch Neurol-chicago* 41, 171–172. <https://doi.org/10.1001/archneur.1984.04050140069026>

- Krack, P., Volkmann, J., Tinkhauser, G., Deuschl, G., 2019. Deep Brain Stimulation in Movement Disorders: From Experimental Surgery to Evidence-Based Therapy. *Movement Disord* 34, 1795–1810. <https://doi.org/10.1002/mds.27860>
- Kreutzberg, G.W., 1996. Microglia: a sensor for pathological events in the CNS. *Trends Neurosci* 19, 312–318. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(96\)10049-7](https://doi.org/10.1016/0166-2236(96)10049-7)
- Kübler, D., Kroneberg, D., Al-Fatly, B., Schneider, G.-H., Ewert, S., Riesen, C. van, Gruber, D., Ebersbach, G., Kühn, A.A., 2021a. Determining an efficient deep brain stimulation target in essential tremor - Cohort study and review of the literature. *Parkinsonism Relat D* 89, 54–62. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.06.019>
- Kübler, D., Schroll, H., Buchert, R., Kühn, A.A., 2017. Cognitive performance correlates with the degree of dopaminergic degeneration in the associative part of the striatum in non-demented Parkinson's patients. *J Neural Transm* 124, 1073–1081. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1747-2>
- Kübler, D., Schroll, H., Hamker, F.H., Joutsa, J., Buchert, R., Kühn, A.A., 2019a. The effect of dopamine on response inhibition in Parkinson's disease relates to age-dependent patterns of nigrostriatal degeneration. *Parkinsonism Relat D* 63, 185–190. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.02.003>
- Kübler, D., Wächter, T., Cabanel, N., Su, Z., Turkheimer, F.E., Dodel, R., Brooks, D.J., Oertel, W.H., Gerhard, A., 2019b. Widespread microglial activation in multiple system atrophy. *Movement Disord* 34, 564–568. <https://doi.org/10.1002/mds.27620>
- Kübler, D., Wellmann, S.K., Kaminski, J., Skowronek, C., Schneider, G.-H., Neumann, W.-J., Ritter, K., Kühn, A., 2021b. Nucleus basalis of Meynert predicts cognition after deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat D*. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.12.002>
- Lau, L.M. de, Breteler, M.M., 2006. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurology* 5, 525–535. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(06\)70471-9](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(06)70471-9)
- Lawson, R.A., Yarnall, A.J., Duncan, G.W., Khoo, T.K., Breen, D.P., Barker, R.A., Collerton, D., Taylor, J.-P., Burn, D.J., 2014. Severity of mild cognitive impairment in early Parkinson's disease contributes to poorer quality of life. *Parkinsonism Relat D* 20, 1071–1075. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.07.004>
- Louis, E.D., Ferreira, J.J., 2010. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Movement Disord* 25, 534–541. <https://doi.org/10.1002/mds.22838>
- MacDonald, P.A., MacDonald, A.A., Seergobin, K.N., Tamjeedi, R., Ganjavi, H., Provost, J.-S., Monchi, O., 2011. The effect of dopamine therapy on ventral and dorsal striatum-mediated cognition in Parkinson's disease: support from functional MRI. *Brain* 134, 1447–1463. <https://doi.org/10.1093/brain/awr075>

- Mills, K.A., Donohue, K., Swaminathan, A., Leoutsakos, J.-M., Smith, G., Brandt, J., 2018. Neuropsychological predictors of patient-reported cognitive decline after deep brain stimulation in Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 41, 1–10. <https://doi.org/10.1080/13803395.2018.1526889>
- Mollenhauer, B., Rochester, L., Chen-Plotkin, A., Brooks, D., 2014. What can biomarkers tell us about cognition in Parkinson's disease? *Movement Disord* 29, 622–633. <https://doi.org/10.1002/mds.25846>
- Moustafa, A.A., Sherman, S.J., Frank, M.J., 2008. A dopaminergic basis for working memory, learning and attentional shifting in Parkinsonism. *Neuropsychologia* 46, 3144–3156. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.07.011>
- Nimura, T., Nagamatsu, K., Ando, T., Matsumoto, A., Hisanaga, K., Tominaga, T., 2017. An investigation into the effects and prognostic factors of cognitive decline following subthalamic nucleus stimulation in patients with Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 44, 164–168. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.06.018>
- Pahwa, R., Lyons, K.E., Wilkinson, S.B., Simpson, R.K., Ondo, W.G., Tarsy, D., Norregaard, T., Hubble, J.P., Smith, D.A., Hauser, R.A., Jankovic, J., 2006. Long-term evaluation of deep brain stimulation of the thalamus. *J Neurosurg* 104, 506–512. <https://doi.org/10.3171/jns.2006.104.4.506>
- Papadopoulos, V., Baraldi, M., Guilarte, T.R., Knudsen, T.B., Lacapère, J.-J., Lindemann, P., Norenberg, M.D., Nutt, D., Weizman, A., Zhang, M.-R., Gavish, M., 2006. Translocator protein (18kDa): new nomenclature for the peripheral-type benzodiazepine receptor based on its structure and molecular function. *Trends Pharmacol Sci* 27, 402–409. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2006.06.005>
- Penfield, W., Boldrey, E., 1937. Somatic Motor and Sensory Representation in the Cerebral Cortex of Man as studied by Electrical Stimulation. *Brain* 60, 389–443. <https://doi.org/10.1093/brain/60.4.389>
- Poletti, M., Bonuccelli, U., 2013. Acute and chronic cognitive effects of levodopa and dopamine agonists on patients with Parkinson's disease: a review. *Ther Adv Psychopharmacol* 3, 101–113. <https://doi.org/10.1177/2045125312470130>
- Puy, L., Tir, M., Lefranc, M., Yaïche, H., Godefroy, O., Krystkowiak, P., 2018. Acute Dementia After Deep Brain Stimulation in Parkinson Disease. *World Neurosurg* 119, 63–65. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.07.197>
- Raethjen, J., Deuschl, G., 2012. The oscillating central network of Essential tremor. *Clin Neurophysiol* 123, 61–64. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.09.024>
- Ray, N.J., Bradburn, S., Murgatroyd, C., Toseeb, U., Mir, P., Kountouriotis, G.K., Teipel, S.J., Grothe, M.J., 2018. In vivo cholinergic basal forebrain atrophy predicts cognitive decline in de novo Parkinson's disease. *Brain* 141, 165–176. <https://doi.org/10.1093/brain/awx310>

- Reich, M.M., Brumberg, J., Pozzi, N.G., Marotta, G., Roothans, J., Åström, M., Musacchio, T., Lopiano, L., Lanotte, M., Lehrke, R., Buck, A.K., Volkmann, J., Isaias, I.U., 2016. Progressive gait ataxia following deep brain stimulation for essential tremor: adverse effect or lack of efficacy? *Brain* 139, 2948–2956. <https://doi.org/10.1093/brain/aww223>
- Reid, W.G.J., Hely, M.A., Morris, J.G.L., Loy, C., Halliday, G.M., 2011. Dementia in Parkinson's disease: a 20-year neuropsychological study (Sydney Multicentre Study). *J Neurology Neurosurg Psychiatry* 82, 1033. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.232678>
- Robbins, T.W., James, M., Lange, K.W., Owen, A.M., Quinn, N.P., Marsden, C.D., 1992. Cognitive Performance in Multiple System Atrophy. *Brain* 115, 271–291. <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/brain/115.1.271>
- Schnitzler, A., Münks, C., Butz, M., Timmermann, L., Gross, J., 2009. Synchronized brain network associated with essential tremor as revealed by magnetoencephalography. *Movement Disord* 24, 1629–1635. <https://doi.org/10.1002/mds.22633>
- Schuepbach, W.M.M., Rau, J., Knudsen, K., Volkmann, J., Krack, P., Timmermann, L., Hälbig, T.D., Hesekamp, H., Navarro, S.M., Meier, N., Falk, D., Mehdorn, M., Paschen, S., Maarouf, M., Barbe, M.T., Fink, G.R., Kupsch, A., Gruber, D., Schneider, G.-H., Seigneuret, E., Kistner, A., Chaynes, P., Ory-Magne, F., Courbon, C.B., Vesper, J., Schnitzler, A., Wojtecki, L., Houeto, J.-L., Bataille, B., Maltête, D., Damier, P., Raoul, S., Sixel-Doering, F., Hellwig, D., Gharabaghi, A., Krüger, R., Pinski, M.O., Amtage, F., Régis, J.-M., Witjas, T., Thobois, S., Mertens, P., Kloss, M., Hartmann, A., Oertel, W.H., Post, B., Speelman, H., Agid, Y., Schade-Brittinger, C., Deuschl, G., Group, E.S., 2013. Neurostimulation for Parkinson's Disease with Early Motor Complications. *New Engl J Medicine* 368, 610–622. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1205158>
- Schulz, J., Pagano, G., Bonfante, J.A.F., Wilson, H., Politis, M., 2018. Nucleus basalis of Meynert degeneration precedes and predicts cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain* 141, 1501–1516. <https://doi.org/10.1093/brain/awy072>
- Stokholm, M.G., Iranzo, A., Østergaard, K., Serradell, M., Otto, M., Svendsen, K.B., Garrido, A., Vilas, D., Borghammer, P., Santamaria, J., Møller, A., Gaig, C., Brooks, D.J., Tolosa, E., Pavese, N., 2017. Assessment of neuroinflammation in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a case-control study. *Lancet Neurology* 16, 789–796. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(17\)30173-4](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(17)30173-4)
- Tai, Y.F., Pavese, N., Gerhard, A., Tabrizi, S.J., Barker, R.A., Brooks, D.J., Piccini, P., 2007. Microglial activation in presymptomatic Huntington's disease gene carriers. *Brain* 130, 1759–1766. <https://doi.org/10.1093/brain/awm044>
- Tison, F., Yekhlef, F., Chrysostome, V., Sourgen, C., 2000. Prevalence of multiple system atrophy. *Lancet* 355, 495–496. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)82050-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)82050-4)
- Ubhi, K., Low, P., Masliah, E., 2011. Multiple system atrophy: a clinical and neuropathological perspective. *Trends Neurosci* 34, 581–590. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.08.003>

- Vieira, B.D.M., Radford, R.A., Chung, R.S., Guillemin, G.J., Pountney, D.L., 2015. Neuroinflammation in Multiple System Atrophy: Response to and Cause of α -Synuclein Aggregation. *Front Cell Neurosci* 9, 437. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00437>
- Volkman, J., Daniels, C., Witt, K., 2010. Neuropsychiatric effects of subthalamic neurostimulation in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 6, 487–498. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2010.111>
- Wakabayashi, K., Takahashi, H., 2006. Cellular pathology in multiple system atrophy. *Neuropathology* 26, 338–345. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1789.2006.00713.x>
- Weaver, F.M., Follett, K., Stern, M., Hur, K., Harris, C., Marks, W.J., Rothlind, J., Sagher, O., Reda, D., Moy, C.S., Pahwa, R., Burchiel, K., Hogarth, P., Lai, E.C., Duda, J.E., Holloway, K., Samii, A., Horn, S., Bronstein, J., Stoner, G., Heemskerk, J., Huang, G.D., Group, for the C. 468 S., 2009. Bilateral Deep Brain Stimulation vs Best Medical Therapy for Patients With Advanced Parkinson Disease: A Randomized Controlled Trial. *Jama* 301, 63–73. <https://doi.org/10.1001/jama.2008.929>
- Weintraub, D., Simuni, T., Caspell-Garcia, C., Coffey, C., Lasch, S., Siderowf, A., Aarsland, D., Barone, P., Burn, D., Chahine, L.M., Eberling, J., Espay, A.J., Foster, E.D., Leverenz, J.B., Litvan, I., Richard, I., Troyer, M.D., Hawkins, K.A., Initiative, the P.P.M., 2015. Cognitive performance and neuropsychiatric symptoms in early, untreated Parkinson's disease. *Movement Disord* 30, 919–927. <https://doi.org/10.1002/mds.26170>

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Andrea Kühn, Leiterin der Sektion Bewegungsstörungen und Neuromodulation, die mich von Anfang meiner Zeit an der Charité an gefördert und gefordert hat. Der gesamten Sektion danke ich herzlich für die Motivation und kollegiale Zusammenarbeit, ohne die die Verwirklichung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Für meine klinische Ausbildung und schöne Zeit als Assistenzärztin danke ich Prof. Dr. med. Christoph Ploner und dem gesamten Kollegium der Neurologie am Charité Campus Virchow Klinikum. Als Oberärztin wurde ich sehr freundlich vom Kollegium der Neurologie am Charité Campus Benjamin Franklin unter der Leitung von Prof. Dr. med. Heiner Audebert aufgenommen, wodurch neue wissenschaftliche Impulse entstanden sind. Besten Dank dafür!

Meiner Mentorin PD Dr. med. Christiane Montag möchte ich herzlich für ihre (psychiatrisch-impliziten) Ratschläge und ihre Freundschaft danken.

Weiterhin möchte ich Prof. Dr. med. Richard Dodel, Dr. Dipl. Psych. Maren Bodden und dem ganzen Marburger Team von Prof. Dr. Sören Krach danken, die mich im Rahmen meiner Dissertation an das wissenschaftliche Arbeiten herangeführt haben. Dr. med. Alexander Gerhard danke ich für die langjährige gute Kooperation.

Allen bisherigen und neu hinzugekommenen Mitstreiter*innen sowohl in der Klinik als auch bei den wissenschaftlichen Projekten möchte ich ebenfalls danken. Auch wenn ich nicht alle einzeln hier aufzählen kann: Der persönliche Austausch mit euch und Ihnen allen bedeutet mir viel.

Außerdem danke ich dem gesamten Team des BIH-Charité Clinician Scientist Programms, ohne dessen geschützte Forschungszeit meine wissenschaftlichen Projekte nicht zustande gekommen wären.

Besonderen Dank möchte ich meinem Partner Mathis Weller aussprechen, der mich in allen Lebenslagen motiviert und unterstützt. Ganz herzlich danke ich auch meinen Eltern Rosemarie Jung-Kübler und Walter Kübler und meinen Geschwistern Agnes und Gregor Kübler, der ganzen Familie und allen Freundinnen und Freunden für Ihren Halt und Ihre Begleitung.

Es liegt mir außerdem am Herzen, mich bei allen Patient*innen zu bedanken, die sich immer wieder ganz selbstlos bereit erklären, an unseren Studien teilzunehmen und klinische Forschung damit überhaupt erst möglich machen.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité - Universitätsmedizin Berlin

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftler*innen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité - Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Berlin, den 08.12.2021