

Aus dem Institut für Klinische Neurowissenschaften
und Medizinische Psychologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Alfons Schnitzler

**Anterolaterale subthalamische Theta
Stimulation verbessert die Wortflüssigkeit bei
Morbus Parkinson**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Hannah Vivian Schönwald
2025

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Alfons Schnitzler

Zweitgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Jan Vesper

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Schoenwald, H., Bahners, B.H., Kannenberg, S., Dembek, T.A., Barbe, M.T., Sylaj, D., Spiewok, A., Elben, S., Muettel, T., Vesper, J., Slotty, P., Schnitzler, A. and Groiss, S.J. (2025),

Antero-Lateral Subthalamic Nucleus Theta Stimulation Improves Verbal Fluency in Parkinson's Disease.¹

Mov Disord, 40: 1195-1199. <https://doi.org/10.1002/mds.30185>

Zusammenfassung

Die hochfrequente tiefe Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus verbessert die motorischen Symptome bei Parkinson Patient*innen. Während die therapeutische hochfrequente Stimulation mit einer Verschlechterung der Wortflüssigkeit assoziiert wird, hat die niedrigfrequente Stimulation positive Auswirkungen auf die Wortflüssigkeit. Die anatomischen Erkenntnisse über den optimalen Stimulationsort, der diesem positiven Effekt zugrunde liegt, sind jedoch widersprüchlich und frühere Studien waren häufig durch mangelnde Verblindung und Kontrolle von Medikamentenwirkungen begrenzt.

Diese Arbeit untersucht die richtungsabhängigen und ortsspezifischen Effekte der niedrigfrequenten tiefen Hirnstimulation (Theta-Frequenz) auf die Wortflüssigkeit. In einem doppelt verblindeten Cross-over-Design wurde die Wortflüssigkeit bei 20 Parkinson Patient:innen unter linkshemisphärischer tiefer Hirnstimulation getestet. Um die Richtungsspezifität der Theta-Stimulation auf die Wortflüssigkeit zu untersuchen, wurden fünf Stimulationsbedingungen getestet: Omnidirektionale Stimulation, die drei direktionalen Stimulationsmöglichkeiten und das Stimulations-Off. Die Ergebnisse wurden in einem linear gemischten Modell statistisch untersucht. In einem zweiten Schritt wurden die Stimulationselektroden mithilfe von prä- und postoperativen CT und MRT-Bildern lokalisiert und die elektrischen Felder für jede Stimulationsbedingung berechnet. Mithilfe des probabilistischen Sweet-Spot-Mappings konnten Voxel mit signifikanten Veränderungen der Wortflüssigkeit identifiziert werden.

Diese Arbeit liefert erste Belege dafür, dass sich unter direktonaler tiefer Hirnstimulation der individuell besten Orientierung mit Theta-Frequenz die Leistung der Wortflüssigkeit im Vergleich zu omnidirektionaler Stimulation und dem Stimulations-Off verbessert. Der Stimulationseffekt folgt dabei einem Gradienten von medial nach antero-lateral, wobei eine stärkere Verbesserung der Wortflüssigkeit an der Grenze zwischen motorischem und assoziativem Teil des Nucleus subthalamicus beobachtet wurde.

Die Ergebnisse unterstützen die Vorstellung von stimulationsortspezifischen Effekten der tiefen Hirnstimulation im anterolateralen Nucleus subthalamicus und könnten wertvoll sein, um negative Effekte der hochfrequenten Stimulation auf die Wortflüssigkeit auszugleichen.

Summary

High-frequency deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves motor symptoms in patients with Parkinson's Disease. While therapeutic high frequency stimulation has been associated with a deterioration of verbal fluency, low frequency stimulation has positive effects on verbal fluency performance. Yet, anatomical findings on the optimal stimulation site underlying these beneficial effects are inconsistent and prior protocols were often limited due to a lack of blinding and control for medication effects.

In this prospective single-center study we aimed to investigate stimulation direction-dependent and site-specific effects of theta frequency deep brain stimulation on verbal fluency performance. In a double-blinded cross-over design we tested the effects of left subthalamic theta stimulation on verbal fluency in 20 patients with Parkinson's disease. Patients were tested during omnidirectional and each of the three directional stimulation conditions as well as off stimulation to explore the directional specificity of theta stimulation on verbal fluency outcomes using linear mixed effects models. In a second step, the deep brain stimulation leads were localized using pre- and postoperative CT and MRI images and electric fields for each stimulation condition were calculated. We employed probabilistic sweet spot mapping to identify voxels with significant change in verbal fluency.

Our findings demonstrate that with the best directional stimulation setting, verbal fluency improved significantly in comparison to the stimulation off and omnidirectional stimulation conditions.

The stimulation effect on verbal fluency follows a medial to antero-lateral gradient with higher verbal fluency improvement observed on the border between motor and associative subparts of the subthalamic nucleus.

We provide first evidence that directional theta frequency deep brain stimulation improves verbal fluency performance compared to omnidirectional and off conditions. Our results support the notion of stimulation site specific effects of deep brain stimulation within the antero-lateral subthalamic nucleus and may be valuable to counterbalance negative effects of high frequency stimulation on verbal fluency outcomes.

Abkürzungsverzeichnis

dTHS	direktionale THS
LEDD	Levodopa-Äquivalenzdosis
LME	Linear gemischtes Modell
MDRS	<i>Mattis Dementia Rating Scale</i>
MoCA	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
MP	<i>Morbus Parkinson</i>
oTHS	omnidirektionale THS
PP	Parkinson Patient*innen
STN	<i>Nucleus subthalamicus</i>
TEED	<i>Total eletrical energy delivered</i>
THS	Tiefe Hirnstimulation
THS-Off	Stimulations-Off
UPDRS	<i>Unified Parkinson's Dsease Rating Scale</i>
vs.	<i>Versus</i>
VF	Wortflüssigkeit

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Summary	II
Abkürzungsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis.....	VI
Einleitung	1
<i>Ziele der Arbeit.....</i>	<i>2</i>
<i>Ethikvotum.....</i>	<i>2</i>
Material und Methoden.....	3
<i>Teilnehmer.....</i>	<i>3</i>
<i>Verfahren</i>	<i>4</i>
<i>Stimulationsbedingungen.....</i>	<i>5</i>
<i>Lokalisation der Elektroden.....</i>	<i>5</i>
<i>Statistische Analysen.....</i>	<i>6</i>
<i>Probabilistisches Stimulations Mapping.....</i>	<i>7</i>
<i>Antero-Lateral Subthalamic Nucleus Theta Stimulation Improves Verbal Fluency in Parkinson's Disease.....</i>	<i>8</i>
Diskussion.....	9
<i>Direktionale Theta-Frequenz-THS verbessert die Wortflüssigkeit.....</i>	<i>9</i>
<i>Räumliche Spezifität der THS-Effekte auf die Verbesserung der Wortflüssigkeit.....</i>	<i>10</i>
<i>Theta-Frequenz-THS im subthalamo-präfrontalen Netzwerk.....</i>	<i>11</i>
<i>Beschränkungen.....</i>	<i>12</i>
<i>Schlussfolgerung.....</i>	<i>13</i>
Literatur- und Quellenverzeichnis.....	14

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Studiendesign	5
Abb. 2: Boxplots der VF-Leistung nach Stimulationsrichtung	13
Abb. 3: Normalisierte Lage aller untersuchten Ableitungen	15

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische Daten	3
Tabelle 2: Tabelle 2: Chronische Stimulationseinstellungen und LEDD	4

Einleitung

Die bilaterale hochfrequente tiefe Hirnstimulation (THS) des Nucleus subthalamicus (STN) hat sich bei der Behandlung motorischer Kardinalsymptome von Parkinson-Patient: innen (PP) als wirksam erwiesen^{2,3}. Die hochfrequente THS mit 130 Hz reduziert die motorischen Symptome bei Morbus Parkinson (MP)⁴ und verbessert so die Lebensqualität der PP². Neben den positiven Effekten führt die chronische THS allerdings auch zu neuropsychologischen Nebenwirkungen, wie einer Verschlechterung exekutiver Funktionen⁵.

Eine der häufig berichteten neuropsychologischen Nebenwirkungen der hochfrequenten STN-THS ist die Verschlechterung der Wortflüssigkeit (VF)⁶⁻⁸. VF gilt als Exekutivfunktion und komplexe Aufgabe, die mit präfrontalen kortikalen Arealen in Verbindung steht⁹⁻¹³ und das Arbeitsgedächtnis einbezieht¹⁴. Eine Reduktion der Stimulationsfrequenz von 130 Hz auf 10 Hz führte im Vergleich zu einer besseren VF-Leistung und einem nicht-signifikanten Trend zu einer besseren VF-Leistung im Vergleich zum Stimulations-Off¹⁵. Die Ergebnisse einer anderen Studie deuten auf eine Verbesserung der VF-Leistung unter dorsaler niedrigfrequenter Theta-Stimulation hin¹⁶.

Bisherige Studien konnten diese neuropsychologischen Nebenwirkungen mit der Aktivierung striato-thalamo-kortikaler Schaltkreise über die Stimulation benachbarter funktioneller Hirnareale, wie z. B. des linken inferioren frontalen Gyrus, in Verbindung bringen^{5,17}. Spontane subthalamische oszillatorische Aktivität sowie subthalamo-kortikale Kohärenz mit frontalen assoziativen Arealen im Alpha-Theta-Bereich wurden während VF-Aufgaben beobachtet und korrelierten mit der individuellen VF-Leistung¹⁸. Diese Ergebnisse lieferten einen weiteren Beweis für die Beteiligung des STN an der exekutiven Kontrolle¹⁸. Interessanterweise führte die Stimulation des linken dorsalen STN mit der individuellen Theta-Spitzenfrequenz zu einer Verbesserung der VF-Leistung, während dieser Effekt bei Stimulation mit der individuellen Gammafrequenz nicht reproduziert werden konnte¹⁶. Bildgebungsstudien, die an der Wortflüssigkeit beteiligte kortikale Strukturen untersuchten, zeigten die Aktivierung eines fronto-temporalen Netzwerks mit Beteiligung des mittleren frontalen Gyrus, anterioren Gyrus cinguli und inferioren frontalen Gyrus¹².

Die meisten Studien, die Effekte von THS auf VF untersuchten bezogen sich auf kleine Patientenkohorten und waren häufig durch insuffiziente Verblindung oder fehlende Kontrollbedingungen, beispielsweise der dopaminergen Medikation, limitiert^{6,9,19}. Zudem war mit konventionalen ringförmigen THS-Elektroden die Untersuchung direktonaler Stimulation des STN und deren Effekt auf VF lange nicht möglich^{7,20-23}. Neuere Stimulationselektroden ermöglichen durch die Segmentierung der Kontakte eine gezieltere und damit unter Umständen nebenwirkungsärmere Therapieoption²³.

Außer einer konsistenten Assoziation zwischen linkshemisphärischer THS und der Verschlechterung der Wortflüssigkeit bei PP¹⁹ gibt es unterschiedliche Berichte zu stimulationsortspezifischen Effekten innerhalb des linken STN. Eine Studie zeigte stärkere negative Effekte wenn die hochfrequente Stimulation medial des STN-Mittelpunkts und

medial von den Arealen, die Bradykinese und Rigidität verbessern appliziert wurde⁷. Andere Studien konnten keinen Gradienten der Wortflüssigkeitsleistung mit dem Stimulationsort entlang einer anterior-posterior oder lateral-medial Axe finden, dafür aber eine Verbesserung der Wortflüssigkeit bei Stimulation des inferioren¹⁹ oder dorsalen¹⁶ STN. Nachfolge Studien derselben Kohorte zeigten eine VF-Verbesserung bei Stimulation anterior des STN-Mittelpunkts¹⁹.

Ziele der Arbeit

Diese Arbeit untersucht die Effekte von direktonaler Theta-Frequenz STN-THS auf die phonematische Wortflüssigkeit von PP in einer single-center randomisiert-kontrollierten Studie. Wir nehmen an, dass direktonale niedrigfrequente THS eine stimulationsort-spezifische Verbesserung der VF ermöglicht, die sich im Stimulationsort von der chronischen hochfrequenten THS unterscheidet.

Ethikvotum

Die Ethikkommission für medizinische Forschung der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf erteilte die ethische Genehmigung für diese Arbeit (Studennummer: 2021-1505), die in Übereinstimmung mit der Erklärung von Helsinki durchgeführt wurde. Jeder Teilnehmer erklärte sich vor der Studienteilnahme schriftlich einverstanden.

Material und Methoden

Teilnehmer

20 PP (15 männlich, Durchschnittsalter: 68,3 Jahre $\pm$ 8,16) wurden zwischen Januar und August 2022 im Zentrum für Bewegungsstörungen und Neuromodulation am Universitätsklinikum Düsseldorf rekrutiert. Die Stichprobengröße basiert auf einem *Proof-of-Principle*-Verfahren, wobei frühere kleinere Stichprobengrößen ($n=9$)¹⁶ und unbekannte Effektgrößen berücksichtigt wurden. Die demografischen Daten der PP sind in Tabelle 1 aufgeführt. Alle Teilnehmer hatten bereits vor dieser Studie die Diagnose Parkinson und die Therapie durch direktionale THS-Elektroden in den STN beidseitig erhalten. Das Ansprechen auf Levodopa wurde vor der Implantation beurteilt, und alle PP wurden in separaten Kontrolluntersuchungen auf Teil III der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS-III) bezüglich der Effektivität der THS bewertet. Die chronischen THS-Einstellungen und die Levodopa-Äquivalenzdosis (LEDD) sind in der Tabelle 2 aufgeführt. PP wurden nicht für die Studie rekrutiert, wenn vorherige neuropsychologische Tests Hinweise auf demenzielle Veränderungen in der *Mattis Dementia Rating Scale* (MDRS)²⁴ und/oder dem *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) ergaben²⁵ (Grenzwerte: MDRS: 130/144, MoCA: 19/30).

Patient ID	Age ^a	Gender	Education ^a	Disease Duration ^a	DBS Duration ^b	DBS System	MDRS score	MoCA score
1	53	m	20	16	3	Abbott Infinity	141/144	29/30
2	72	w	13	10	2	Abbott Infinity	139/144	28/30
3	64	m	13	4	0.25	Abbott Infinity	143/144	20/30
4	61	m	15	18	58	Abbott Infinity	142/144	23/30
5	73	m	11	13	0.22	Abbott Infinity	137/144	17/30
6	67	m	13	5	0.22	Abbott Infinity	140/144	27/30
7	69	m	13	8	1.6	Abbott Infinity	136/144	22/30
8	59	w	13.5	11	2	Abbott Infinity	137/144	24/30
9	71	m	18	7	1	Abbott Infinity	144/144	30/30
10	65	w	13	20	21	Abbott Infinity	141/144	24/30
11	68	m	12	9	37.36	Abbott Infinity	142/144	23/30
12	75	w	12	20	32	Abbott Infinity	141/144	21/30
13	73	m	13	17	65.56	Abbott Infinity	144/144	missing
14	49	m	14	4	5.03	Abbott Infinity	142/144	26/30
15	74	m	13	12	12	Abbott Infinity	143/144	25/30
16	58	m	15	11	51	Abbott Infinity	142/144	22/30
17	65	m	19	12	2	Abbott Infinity	144/144	28/30
18	69	m	19	10	29	Abbott Infinity	131/144	23/30
19	46	m	14,5	7	36	Boston Scientific ^c	missing	missing
20	66	m	19	34	26.67	Abbott Infinity	137/144	25/30

Tabelle 1: Demographische Daten

Alter, Geschlecht, Ausbildung, Krankheitsdauer, Dauer der Tiefen Hirnstimulation (DBS) (Mittelwert und Standardabweichung), DBS-Systeme und letzte MDRS- und MoCA-Ergebnisse vor dieser Studie (Mittelwert und Standardabweichung).

Patient ID	Links-hemisphärischer Kontakt	Rechts-hemisphärischer Kontakt	Frequenz (Hz) Links/Rechts	Pulsweite (µs) Links & Rechts	Stimulationsintensität (mA) Links/Rechts	LEDD
1	3ABC-/ G+	11ABC-/ G+	130/130	60	0.5/0.5	830
2	2ABC/ G+	10ABC-/ G+	130/130	60	1/1	910
3	2ABC/ G+	10ABC-/ G+	130/130	60	0.5/1.3	840
4	2B-/ G+	10C-/ G+	130/130	60	1.6/1.8	100
5	-2ABC/ G+	-10ABC-/ G+	130/130	60	0.5/0.5	510
6	2C- / G+	10A-/ G+	130/130	60	0.4/1.2	1380
7	2ABC/ G+	11ABC-/ G+	130/130	60	1/1	2260
8	2ABC-/G+	10ABC-/ G+	130/130	60	1.2/1.2	630
9	-4/ G+	12-/ G+	130/130	60	3/2.5	180
10	10A-/ G+	2A-/ G+	130/130	60	1.45/1.45	530
11	1-/ G+	10B-/ G+	130/130	60	2.9/1.4	0
12	3C-/ G+	11C-/ G+	160/160	60	3.2/1.2	470
13	2B-/ G+	10B-/ G+	130/130	60	2.3/3	1320
14	-2ABC/ G+	-11ABC-/ G+	130/130	60	1.5/3.6	1030
15	3ABC-/ G+	11ABC-/ G+	130/130	60	2.3/1.2	670
16	11A-/ G+	4-/ G+	130/130	60	1.65/1.6	760
17	2 ABC/ G+	10ABC-/ G+	130/130	60	0.7/0.8	1590
18	4-/ G+	11ABC-/ G+	130/130	60	3.2/2.7	1130
19	2,3,4-/ G+	2,3,4-/ G+	132/159	60	4/5	400
20	10 ABC- / G+	2ABC-/ G+	125/125	60	0.8/1.2	240

Tabelle 2: Chronische Stimulationseinstellungen und LEDD

Individuelle chronische Stimulationseinstellungen (gewählter Kontakt, Frequenz, Pulsweite, Stimulationsintensität und LEDD) für die teilnehmenden PP.

Verfahren

Alle PP wurden im Medikations-Off getestet, nach mindestens 12-stündiger Pausierung der dopaminergen Medikation. Um überlappende Effekte der Stimulations-Bedingungen auszuschließen, wurden mindestens 20 Minuten Wartezeit zwischen der Veränderung der Stimulationsparameter und der Wortflüssigkeitstestung eingehalten. Die Reihenfolge der Stimulationsparameter wurde für jeden PP randomisiert und von einer unabhängigen Person eingestellt. Der Untersucher und PP waren hinsichtlich der Stimulationsbedingungen verblindet. In jeder der fünf Stimulationsbedingungen wurde die Wortflüssigkeit der PP mit einer Version des „Regensburger Wortflüssigkeitstest“ (RWT)²⁶ untersucht. Der RWT untersucht die phonematische Wortflüssigkeit mithilfe verschiedener Anfangsbuchstaben („P“, „B“, „M“, „K“, „S“). Unter Beachtung von vorgegebenen Regeln soll innerhalb einer Minute zu jedem dieser Anfangsbuchstaben so viele Wörter wie möglich genannt werden. Für jeden Buchstaben wurde die absolute Anzahl an korrekt genannten Wörtern gewertet. Wiederholungen, Wörter mit demselben Wortstamm, sowie Namen wurden nicht gewertet. Die Reihenfolge der Anfangsbuchstaben wurde für jeden PP randomisiert, um Reihenfolge-Effekte zu verhindern. Der Untersucher war ebenfalls hinsichtlich der Reihenfolge der Anfangsbuchstaben verblindet. Das Studiendesign ist in Abbildung 1 dargestellt.

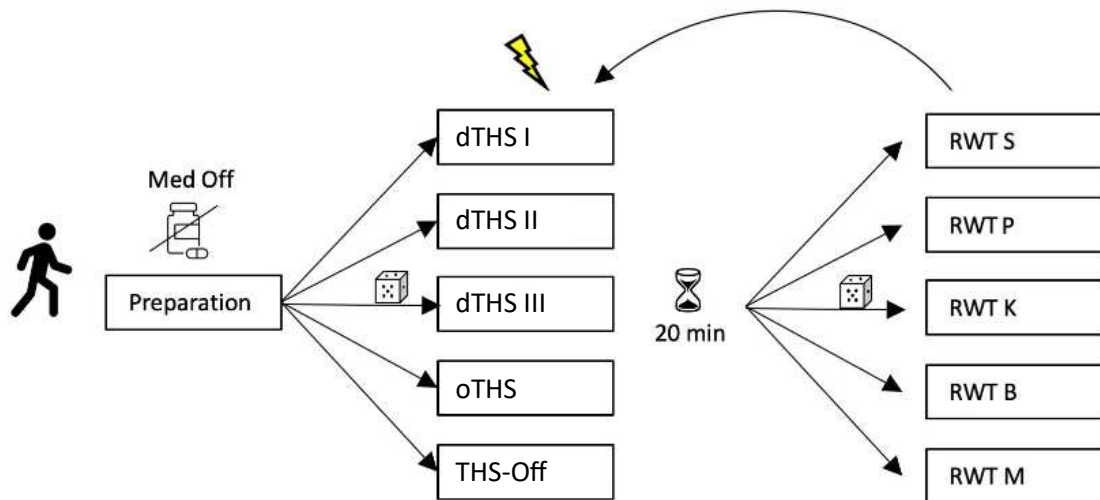


Abbildung 1: Studiendesign

Die PP wurden in einem medikamentenfreien Zustand getestet. Die Reihenfolge der Stimulationsbedingungen (dTHS I-III = drei directionale Stimulationseinstellungen, oTHS = omnidirectionale THS, THS-Off = Stimulations-Off) und die Reihenfolge der VF-Tests (RWT) wurde für jeden PP randomisiert, mit einer 20-minütigen Pause nach dem Wechsel der Stimulationseinstellungen. Die PP unterzogen sich allen fünf Stimulationsbedingungen und VF-Tests.

Stimulationsbedingungen

Die Wortflüssigkeitsleistung wurde in fünf Stimulationsbedingungen untersucht: ohne Stimulation (THS-Off), unter omnidirektionaler Stimulation (oTHS) und unter Stimulation der drei directionalen Kontakte (dTHS). Untersucht wurde nur linkshemisphärische Stimulation, die rechthemisphärische Elektrode wurde für die Studie ausgestellt. Basierend auf einer Studie, die eine Verbesserung der VF nur unter dorsaler niedrigfrequenter THS zeigen konnte¹⁶, wurde für diese Studie der oberste directionale Kontakt zur Stimulation gewählt (Kontaktlevel 3). Die Stimulation wurde mit einer Frequenz von 6Hz, einer Pulsweite von 60µs und einer Intensität von 2mA für directionale Kontakte und 3mA für omnidirectionale Stimulation eingestellt. Die Stimulationsintensität wurde variiert, um die abgegebene Gesamtenergie (*total electrical energy delivered*, TEED)²⁷ zu kompensieren und so höhere Stimulationsintensitäten und gegebenenfalls stärkere Effekte der directionalen Stimulation auf VF zu vermeiden. Die TEED wurde mithilfe der Koss-Formel²⁸ für jeden Stimulationskontakt berechnet und die Unterschiede getestet (siehe Statistik).

Lokalisation der Elektroden

Um die Rolle der Stimulationsrichtung zu analysieren und einen ggf. optimalen Stimulationsort (*sweetspot*) für die VF-Verbesserung zu identifizieren, wurden die THS-Elektroden mithilfe der *advanced processing pipeline*²⁹ in LeadDBS³⁰ lokalisiert. Postoperative CT- oder MRT-Bilder aller Teilnehmer wurden mithilfe der *advanced normalisation tools (ANT)*³¹ linear auf die präoperativen MRT-Bilder registriert. Falls erforderlich, wurden die Ergebnisse der Koregistrierung verfeinert, gefolgt von einer *Brain Shift Correction*. Zur präzisen multispektralen Normalisierung in den *ICBM 2009b NLIN asymmetric space* („MNI space“)³² wurden alle präoperativen Volumina verwendet.

Das *ANTs SyN Diffeomorphic Mapping*³³ wurde mit der Voreinstellung „effective: low variance default + subcortical refinement“ angewendet. Alternativ wurde für PP, bei denen diese Strategie fehlschlug, eine multispektrale Implementierung des Unified Segmentation-Ansatzes in der *Statistical Parametric Mapping software* (SPM12, fil.ion.ucl.ac.uk/spm)³⁴ verwendet. Durch diese vordefinierten Methoden wurde der STN mit einer Genauigkeit segmentiert, die mit manuellen Expertensegmentierungen vergleichbar ist³⁵. Anschließend wurden die THS-Kontakte mit der phantom-validierten und vollautomatischen PaCER-Methode³⁶ oder der *TRAC/CORE-Methode* vorrekonstruiert, mit manueller Verfeinerung falls erforderlich. Zur Rekonstruktion der segmentierten Elektroden wurde der *Directional Orientation Detection* (DiODE) Algorithmus³⁷ genutzt.

Mit Ausnahme eines Patienten hatten alle Teilnehmer Stimulationselektroden der Firma Abbott (siehe Tabelle 1). Da der DiODE Algorithmus bisher nur für directionale Elektroden von *Boston Scientific* validiert wurde³⁸, wurden die DiODE-Ergebnisse für Abbott-Elektroden kritisch auf Plausibilität überprüft. Neben dem Abgleich der DiODE-Ergebnisse mit der Orientierung aus den Röntgenbildern wurde die Elektrodenlage auch mit dem manuellen Orientierungstool in LeadDBS visuell inspiziert. Falls DiODE keine Orientierung erkannte, die mit den Röntgenbildern übereinstimmte, oder falls nur postoperative MRT-Bilder vorlagen, wurde die Elektrodenausrichtung manuell auf 0° anterior, 90° medial, 180° posterior und -90° lateral basierend auf den Röntgenbildern angepasst. Der DISTAL Atlas³⁵ definierte die Atlas-Segmentierungen und mit der Lead Group toolbox³⁹ wurden Gruppen-Visualisierungen durchgeführt.

Statistische Analysen

Statistische Analysen wurden mit den Paketen lme4 und emmeans in R (Version 4.2.3) durchgeführt. Zunächst wurde eine nichtparametrische Spearman-Korrelation zwischen Bildungsjahren und MoCA sowie MDRS berechnet, um einen möglichen Einfluss der Bildungsjahre auf die in dieser Studie verwendeten Screening-Tests zur Patientenauswahl zu untersuchen. Die Ergebnisse der VF-Aufgabe wurden in z-Werte umgewandelt, basierend auf der Anzahl der generierten Wörter pro Minute. Ausreißer in den VF-Daten wurden anhand der 99. Perzentile identifiziert und von weiteren Analysen ausgeschlossen. Die Daten wurden mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung überprüft.

Für die directionalen Stimulationsbedingungen wurden die Ergebnisse als beste, zweitbeste und schlechteste VF-Leistung klassifiziert (Bedingungen: „beste-dTHS“, „zweitbeste-dTHS“ und „schlechteste-dTHS“). Anschließend wurde ein lineares gemischtes Modell (LME) mit den Variablen Stimulationsbedingung, Patient und VF-Leistung angepasst.

Um den Einfluss der Stimulationsrichtung zu untersuchen, wurden die directionalen Stimulationskontakte in vier Kategorien eingeteilt (anterior, medial, lateral und posterior) basierend auf dem oben beschriebenen Orientierungsgrad des Kontakts. Der Einfluss von

Kontaktorientierung und Kontaktausrichtung auf die VF-Leistung wurden separat mit LME unter Berücksichtigung des PP als zufällige Wirkung getestet.

Um Sequenzeffekte oder den Einfluss spezifischer Buchstaben der RWT-Aufgabe auf die VF-Leistung auszuschließen, wurden separate LME mit Reihenfolge der Bedingungen bzw. RWT-Anfangsbuchstaben als fixierte Effekte berechnet. Falls zutreffend, wurden post-hoc paarweise t-Tests durchgeführt, um die jeweiligen Kategoriestufen zu vergleichen. *P*-Werte wurden mittels Tukey-Methode für multiple Vergleiche korrigiert.

Ein paariger t-Test wurde durchgeführt, um die TEED zwischen der omnidirektionalen und allen gerichteten Stimulationskonfigurationen zu vergleichen. *P*-Werte < 0.05 wurden für alle Tests als signifikant betrachtet.

Probabilistisches Stimulations Mapping

Für jede Stimulationskonfiguration wurden die elektrischen Felder mit *FastField* unter der Annahme einer homogenen Gewebekonduktivität von 0,1 S/m geschätzt⁴⁰. Anschließend wurden die elektrischen Felder mithilfe einer Sigmoid-Funktion, basierend auf zuvor veröffentlichten Schwellenwerten, in Aktivierungswahrscheinlichkeiten im Bereich von 0 bis 1 umgewandelt^{41,42}. Alle Stimulationsfelder wurden dann nichtlinear auf die gemeinsame MNI-Vorlage transformiert, um eine voxelweise Analyse durchzuführen. Alle Voxel, die keine kumulative Aktivierungswahrscheinlichkeit von 15 aus verschiedenen Stimulationsfeldern erhielten, wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Für die verbleibenden Voxel wurde ein gewichtetes Mittelwerteffekt-Bild erstellt, indem jedem Voxel das mittlere VF-Ergebnis der beeinflussenden Stimulationsfelder zugewiesen wurde, gewichtet nach den jeweiligen Aktivierungswahrscheinlichkeiten. Anschließend wurde für jedes Voxel sein jeweiliger gewichteter Mittelwert mittels einer gewichteten linearen Regressionsanalyse gegen die gesamte durchschnittliche VF-Verbesserung getestet – analog zu einem Ein-Stichproben-t-Test, jedoch unter Berücksichtigung der Gewichtung jeder Beobachtung entsprechend ihrer jeweiligen Aktivierungswahrscheinlichkeit. Diese Analyse kann dann Voxel identifizieren, die eine signifikante über- oder unterdurchschnittliche Veränderung der VF aufweisen. Zusätzlich wurden die elektrischen Felder für die chronischen Stimulationsparameter berechnet und das Volumen bestimmt, in dem sich mindestens ein Drittel der klinisch verwendeten Stimulationen (n=6) überlappen, um es mit den VF-Voxeln zu vergleichen.

Antero-Lateral Subthalamic Nucleus Theta Stimulation Improves Verbal Fluency in Parkinson's Disease

Hannah Schoenwald, BSc,¹  Bahne H. Bahnners, MD,^{1,2*}  Silja Kannenberg, MSc,¹ Till A. Dembek, MD,³ 
 Michael T. Barbe, MD,³ Dafina Sylaj, BSc,^{1,2} Anja Spiewok,² Saskia Elben, PhD,^{1,2} Tomke Muettel, MD,⁴
 Jan Vesper, MD,⁵ Philipp Sloty, MD,⁶ Alfons Schnitzler, MD,^{1,2} and Stefan J. Groiss, MD^{1,2,7*}

ABSTRACT: Objective: Low-frequency deep brain stimulation (DBS) of the subthalamic nucleus (STN) has been associated with positive effects on verbal fluency (VF) in patients with Parkinson's disease. This prospective study investigates stimulation direction-dependent and site-specific effects of theta frequency DBS on VF.

Methods: In a double-blind, cross-over design (n = 20), we tested VF during left subthalamic theta stimulation (stimulation-off, omnidirectional, and threedirectional stimulation conditions). DBS electrode localization and electric field calculations were performed (n = 18). Probabilistic sweet spot mapping identified voxels with significant change in VF.

Results: Best directional stimulation improved VF performance significantly compared with the stimulation-off

and omnidirectional stimulation condition. This effect followed a medial-to-anterolateral gradient with higher VF improvement observed on the border between the motor and associative subparts of the STN.

Conclusion: We provide first proof-of-principle evidence that directional theta frequency DBS improves VF, possibly related to stimulation of the anterolateral STN. © 2025 The Author(s). *Movement Disorders* published by Wiley Periodicals LLC on behalf of International Parkinson and Movement Disorder Society.

Key Words: deep brain stimulation; neurocognitive side effects; low-frequency stimulation; verbal fluency sweet spot; left hemisphere

High-frequency bilateral deep brain stimulation (DBS) of the subthalamic nucleus (STN) has proven effective to treat cardinal motor symptoms in patients with Parkinson's disease (PwP) with some reports of mild neuropsychological side effects.¹⁻⁴ One frequently reported neuropsychological side effect of high-frequency STN-DBS is the deterioration of verbal fluency (VF).⁵⁻⁹ A reduction of stimulation frequency from 130 Hz to 10 Hz resulted in better VF performance and a non-significant trend of better VF compared with DBS-Off.¹⁰ Another study suggested an improvement

of VF performance under theta stimulation of the left dorsal STN.¹¹

Reports on stimulation site-specific effects within the left STN vary.^{5,9,11,12} Most of the mentioned studies on VF effects of DBS are based on small patient cohorts and are often limited by insufficient blinding and a lack of control conditions.^{7,9,13} Previously, with conventional, ring-shaped DBS electrodes the investigation of directed current administration to STN targets and its effect on VF was not possible.^{5,14-17} Therefore, the aim

¹Institute of Clinical Neuroscience and Medical Psychology, Medical Faculty and University Hospital Düsseldorf, Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany; ²Department of Neurology, Center for Movement Disorders and Neuromodulation, Medical Faculty and University Hospital Düsseldorf, Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany; ³Department of Neurology, Faculty of Medicine, University of Cologne, Cologne, Germany; ⁴Department of Neurology, Hospital Leverkusen, Leverkusen, Germany; ⁵Department of Functional Neurosurgery and Stereotaxy, Department of Neurosurgery, Medical Faculty and University Hospital Düsseldorf, Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany; ⁶Clinic for Orthopaedics and Trauma Surgery, Functional Neurosurgery and Neuromodulation, Helios St. Josefhospital Uerdingen, Krefeld, Germany; ⁷Neurocenter, Düsseldorf, Germany

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) License, which permits use, distribution and

reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

***Correspondence to:** Dr. Bahne H. Bahnners and Dr. Stefan J. Groiss, Department of Neurology, Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Moorenstraße 5, 40225 Düsseldorf, Germany; E-mail: bahne@med.uni-duesseldorf.de and groiss@uni-duesseldorf.de

Potential conflict of interest: There are no potential conflicts of interest to report.

Funding agency: No funding was received towards this work.

Received: 12 August 2024; **Revised:** 31 January 2025; **Accepted:** 12 March 2025

Published online in Wiley Online Library ([wileyonlinelibrary.com](https://onlinelibrary.wiley.com)). DOI: 10.1002/mds.30185

of this study was to probe the effects of directional left-hemisphere low-frequency (LF) STN-DBS on phonemic VF in PwP in a prospective, single-center, randomized controlled design. We hypothesized that directional LF-STN-DBS allows for a stimulation site-specific improvement of VF performance.

Methods

Twenty PwP with directional STN-DBS were recruited for this double-blind study. Patient demographics, characteristics and chronic stimulation parameters are detailed in Table S1 and S2. Patients underwent five different phonemic VF tests (Regensburger Wortflüssigkeitstest, RWT) under different left STN stimulation conditions (off-stimulation [DBS-off], omnidirectional stimulation [oDBS], and stimulation of each of the three directional contacts [dDBS]), using contact level 3,¹¹ while off-medication, in a randomized order. Stimulation settings were set to 6 Hz, 60 μ s, 3 mA for oDBS and 2 mA for dDBS, to compensate for the total electrical energy delivered (TEED) under directional stimulation.^{11,12} The study design is summarized in Figure S1.

Statistical analyses were performed using the lme4 and emmeans packages in R (Version 4.2.3). A linear mixed effects model (LME) with stimulation condition as fixed effect, patient as random effect, and VF performance as the dependent variable was fitted. To assess the effect of stimulation direction, dDBS contacts were categorized into anterior, medial, lateral, and posterior based on the determined contact orientation degree. We tested the effect of contact orientation and contact degree on VF performance separately using LME with patient as random effect. If applicable, post-hoc paired *t*-tests were performed to compare the respective categorical variable levels. *P*-values < 0.05 were considered significant for all tests.

We used Lead-DBS to localize DBS electrodes and to perform the sweet spot mapping analysis.^{18,19} Two patients had to be excluded from the Lead-DBS analysis due to missing postoperative imaging (*n* = 18). Although Abbott electrodes have a small marker size, directional electrode orientations were correctly determined in 15/18 electrodes using DioDe,²⁰ when compared with X-ray images (see Table S3). We estimated electric fields for each stimulation setting²¹ and then identified voxels with significantly above or below average change in VF. A nonparametric permutation statistic was used to control for errors due to multiple comparisons and within-subject effects.

Results

Effects of Low-Frequency DBS on VF Performance

Regarding the effect of stimulation condition on VF performance, results indicated a significant main effect [$F(4, 69.238) = 9.354, P < 0.001$]. Post-hoc tests

(Table S4) revealed a significant difference between best-dDBS and each of the other conditions (Figs 1 and S2): *best-dDBS* versus *oDBS* [$t(69.5) = 3.34, P = 0.001$], *best-dDBS* versus *DBS-off* [$t(69.4) = 4.034, P = 0.011$], *best-dDBS* versus *second-best-dDBS* [$t(69) = 3.385, P = 0.01$], and *best-dDBS* versus *worst-dDBS* [$t(69.3) = 5.939, P = 0.001$]. Neither *contact orientation* nor *contact degree* had a significant main effect on VF performance in the respective LME.

TEED, Condition Order, and VF Task Letter

The comparison between the TEED with the oDBS and all dDBS settings showed a significantly higher TEED for oDBS in a *t*-test for related samples ($P_{best} < 0.001$; $P_{second-best} < 0.001$; $P_{worst} = 0.0012$). When labeling directional stimulation settings based on the anatomical contact orientations (lateral, medial, anterior, posterior, and omnidirectional) and fitting the linear mixed model using VF improvement as dependent variable and contact orientation and TEED as fixed effects, we neither observed a significant main effect of contact orientation nor TEED on VF improvement [TEED: $F(1, 46.000) = 2.5093, P = 0.1200$, contact orientation: $F(4, 40.689) = 0.4525, P = 0.7699$]. Post-hoc results are detailed in Table S5. Further results are reported in the supplementary material and Figure S5.

No main effects of *condition order* or *VF task letter* on VF performance were found [$F_{order}(1, 69.864) = 1.463, P = 0.231$; $F_{letter}(4, 67.212) = 1.54, P = 0.201$].

Probabilistic Stimulation Mapping

After pooling all investigated stimulation fields for voxel-wise analysis, the resulting weighted mean image showed a clear medial-to-anterolateral gradient with higher VF improvement observed toward the (atlas defined)²² border to the associative subpart of the STN and anterolateral to it (Fig. 2). Voxel-wise statistical analysis revealed a cluster of voxels associated with better-than-average VF improvement centered on the dorsolateral border of the associative subpart of the STN, but this cluster failed to reach statistical significance during non-parametric permutation testing (rank 689/1000; $P = 0.311$). Further analyses are detailed in the supplementary material and Figures S3, S4 and S6.

Discussion

The aim of this study was to investigate the site-specific effects of left STN theta frequency DBS on VF performance in PwP. In comparison with the DBS-off and oDBS conditions, the best-dDBS setting elicited significantly better VF outcomes (Fig. 1). Voxelwise analysis suggested that stimulation at the border between the

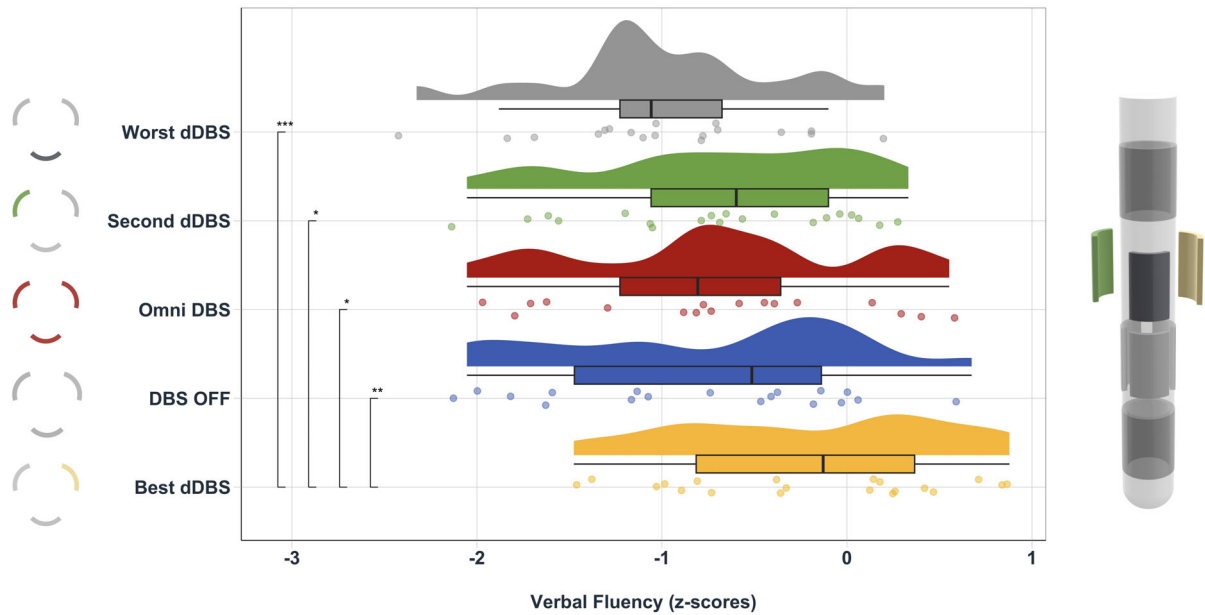


FIG. 1. Verbal fluency mean z-scores (Regensburger Wortflüssigkeitstest, RWT) across stimulation conditions. Asterisks represent the post-hoc test results after multiple comparison correction using Tukey's method between conditions (* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$). Left column shows exemplary contact orientations. dDBS, directional deep brain stimulation. [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

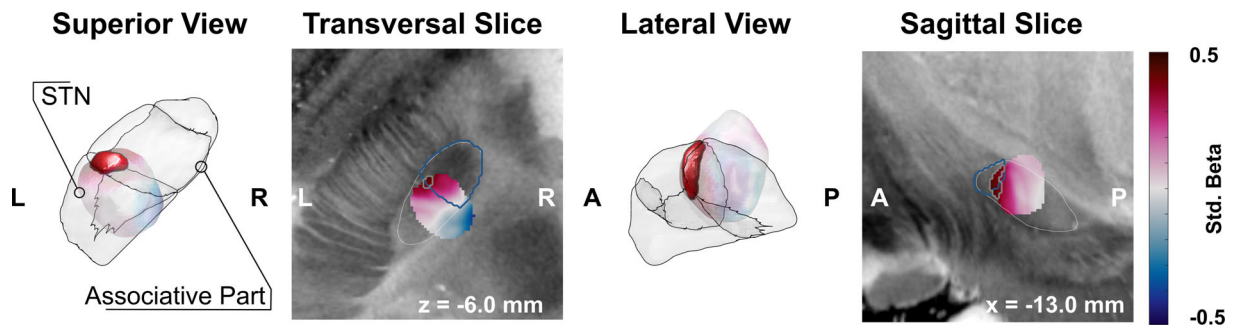


FIG. 2. Probabilistic stimulation mapping of the z-scored verbal fluency (VF) improvement in three- and two-dimensional views. VF improvement is shown in the weighted mean-effect image (outliers excluded) and scaled according to standardized regression coefficient (see color bar on right). The cluster of voxels with significant above-average improvement is highlighted, with non-significant voxels in transparent colors. The subthalamic nucleus (STN) according to the DISTAL atlas is outlined in grey. L, left; R, right; A, anterior; P, posterior. [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

motor and associative subparts of the STN might be related to a higher-than-average VF improvement, but so far statistical evidence to confirm this assumption is lacking.

Directional Theta Frequency DBS Improves VF Performance

There was a significant difference between VF performance in the best-dDBS and oDBS condition as well as between the best-dDBS and DBS-off condition. Previous studies with smaller sample sizes were only able to find positive trends for LF-DBS on VF¹⁰ or a VF improvement but only compared with the off-condition.¹¹ In fact, omnidirectional LF-DBS did not result in a significant difference in VF improvement

compared with the stimulation-off condition in our study, which could also hint towards a site-specific VF effect and could explain why earlier work did not find a strong effect of LF-DBS on VF performance.⁵ Our findings provide evidence of VF performance improvement through directional theta DBS in a double-blind, randomized controlled study design.

Spatial Specificity of Theta DBS Effects on VF Improvement in the Associative STN

Neither contact orientation nor contact degree explained a significant amount of variance in VF improvement in the respective models. If we expect a spatially specific effect within the STN, this should not only be reflected by the contact orientation but also – maybe

more importantly – the anatomical location of the DBS lead itself in relation to the STN. When translating the analysis to anatomical space, we found a medial-to-anterolateral gradient of VF improvement. The results of our LME show a contact-dependent relationship between distance to sweet spot and VF, with anterior contact stimulation showing the strongest relationship without significant differences between contact orientations in post-hoc tests. Ultimately, our sweet spot analysis addresses the effect of anatomical location on VF in a more elaborate way than our LME and is better suited to resolving all the anatomical information relevant for DBS-related improvements that the variables included in our linear mixed models fail to capture. However, a cluster of voxels with significantly better-than-average VF within the associative subpart of the STN failed to reach overall significance in the non-parametric permutation analysis.

Individual theta-frequency dDBS was shown to significantly improve VF.¹¹ With newly available sensing-enabled neurostimulators, the adjustment towards the individual theta-frequency peak for VF modulation is feasible and could be used to further tune the modulatory effects on VF in a personalized manner.²³ These developments will help gain a better understanding of low-frequency oscillations in the STN and might eventually facilitate treatment options through more specific targeting and personalized stimulation paradigms.

Limitations

With a sample size of 20 patients the observed effects might not be generalizable to larger cohorts of PwP, even though the effect sizes of post-hoc tests were relatively high. Our study protocol was based on several assumptions from previous research and the effect of other DBS contacts or stimulation frequencies was not accounted for in this study. Also, we did not record motor scores for the tested settings.

Given the variable anatomical locations and orientations of DBS leads across patients, the categorization of directional contacts is challenging. We decided to rank dDBS contacts based on VF performance. To a certain extent, this inflates the effect on VF improvement, especially comparing dDBS contacts. However, the main focus of our analysis is the difference between the *DBS-off* and *dDBS* conditions. Our findings with ranked dDBS contacts were further supported by the anatomical findings, even though they did not translate to the two-dimensional variables of contact orientation and degree. Finally, none of the experimental circumstances such as condition order or VF task letter had an effect on VF performance that would have had to be accounted for in our LME models (see Supplementary Material; Data S1). TEED was higher in the *oDBS* than the *dDBS* condition, suggesting an effective

compensation of contact impedance differences by the adjusted stimulation amplitude for directional contacts.

Probabilistic mapping results were most likely impacted by the limited amount of data. While voxel-wise mapping revealed a clear spatial gradient and a cluster of voxels associated with better-than-average VF improvement, the lack of statistical confirmation during non-parametric permutation analysis suggests insufficient power of these findings.

Outlook

Future studies are needed to replicate our results within larger cohorts exploring a larger number of stimulation settings. Regarding the orientation and placement of each patient's electrode, a multi-frequency or interleaving stimulation of both high- and low-frequency DBS could be tested to investigate whether theta-frequency DBS can counteract negative side effects of high-frequency DBS, allowing for an individually optimized treatment for PwP in the future.

Conclusions

We provide the first proof-of-principle evidence that directional theta-frequency STN-DBS improves VF performance compared with omnidirectional and DBS-off conditions. Our results support the notion of stimulation site-specific effects of dDBS within the STN on VF performance and may potentially provide new opportunities to counteract negative effects of high-frequency STN-DBS on VF. ■

Author Roles: (1) Research Project: A. Conception, B. Organization, C. Execution; (2) Statistical Analysis: A. Design, B. Execution, C. Review and Critique; (3) Manuscript Preparation: A. Writing of the First Draft, B. Review and Critique. H.S.: Conception; Organization and Execution of research project; Design and execution of statistical analysis; Lead DBS analysis; Manuscript preparation (first draft and reviews). B.H.B.: Statistical analysis (execution); Lead DBS analysis; manuscript review and critique. S.K.: Statistical analysis (execution); Lead DBS analysis; manuscript review and critique. T.A.D.: Lead DBS analysis; probabilistic stimulation mapping; manuscript review. M.T.B.: Manuscript review. D.S.: Execution of research project. A.Sp.: Execution of research project. S.E.: Research project conception; manuscript review. T.M.: Execution of research project. J.V.: Manuscript review. P.S.: Manuscript review. A.Sch: Organization of research project, manuscript review. S.J.G.: Conception and organization of research project, manuscript review.

Acknowledgments: B.H.B. gratefully acknowledges support from the Prof. Dr. Klaus Thiemann Foundation (Parkinson Fellowship 2022). A. S. was supported by the Deutsche Forschungsgemeinschaft and received consulting fees and/or speaker honoraria from Abbot, AbbVie, Alexion, BSH Medical Communication, Kyowa Kirin, Novartis, and Zambon. S.J. G. received consulting fees/honoraria unrelated to this research from Abbott, AbbVie, Bial, Boston Scientific, and Inomed. M.B. received speaker's honoraria from Medtronic, Boston Scientific, Abbott (formerly St. Jude), FomF, derCampus, GE Medical, UCB, Bial, Apothekerverband Köln e.V., BDN, Ever Pharma, and Esteve, as well as advisory honoraria from the IQWiG, Medtronic, Esteve, Boston Scientific, and AbbVie. Research funding was provided by the Felgenhauer-Stiftung, Forschungspool Klinische Studien und Köln Fortune (University of Cologne), Horizon 2020 (Gondola), Medtronic (ODIS, OPEL, BeAble), and Boston Scientific. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Financial Disclosures: H.S.: None. B.H.B.: Support from the Prof. Dr. Klaus Thiemann Foundation (Parkinson Fellowship 2022). S.K.: None. T.A.D.: Speaker honoraria: Movement Disorder Society and Medtronic. Travel support from Boston Scientific. M.T.B.: Research funding: Felgenhauer-Stiftung, Forschungspool Klinische Studien und Köln Fortune (University of Cologne), Horizon 2020 (Gondola), Medtronic (ODIS, OPEL, BeAble), Boston Scientific. Consultancies: IQWiG, Medtronic, Esteve, Boston Scientific, AbbVie. Honoraria: Medtronic, Boston Scientific, Abbott (formerly St. Jude), FomF, derCampus, GE Medical, UCB, Bial, Apothekerverband Köln e.V., BDN, Ever Pharma, Esteve. D.S.: None. A. Sp.: None. S.E.: None. T.M.: None. J.V.: None. P.S.: None. A.Sch.: Grants: Deutsche Forschungsgemeinschaft. Consultancies/Honoraria: Abbott, AbbVie, Alexion, BSH Medical Communication, Kyowa Kirin, Novartis, Zambon. S.J.G.: Consultancies: AbbVie, Bial. Honoraria: Abbott, Boston Scientific, Inomed.

Data Availability Statement

The data that support the findings of this study are available from the corresponding authors upon reasonable request.

References

- Deuschl G, Krack P, Bötzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006; 355(9):896–908. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa060281>
- Limousin P, Krack P, Pollak P, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998; 339(16):1105–1111. <https://doi.org/10.1056/NEJM199810153391603>
- Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2009;8(1):67–81. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70291-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70291-6)
- Saint-Cyr JA. Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain* 2000;123(10):2091–2108. <https://doi.org/10.1093/brain/123.10.2091>
- Mossner JM, Chou KL, Maher AH, Persad CC, Patil PG. Localization of motor and verbal fluency effects in subthalamic DBS for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2020;79:55–59. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.08.023>
- Witt K, Daniels C, Reiff J, et al. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2008;7(7):605–614. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70114-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70114-5)
- Højlund A, Petersen MV, Sridharan KS, Østergaard K. Worsening of verbal fluency after deep brain stimulation in Parkinson's disease: a focused review. *Comput Struct Biotechnol J* 2017;15:68–74. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2016.11.003>
- Del Bene VA, Martin RC, Brinkerhoff SA, et al. Differential cognitive effects of unilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2024;95:1205–1219. <https://doi.org/10.1002/ana.26903>
- John KD, Wylie SA, Dawant BM, et al. Deep brain stimulation effects on verbal fluency dissociated by target and active contact location. *Ann Clin Transl Neurol* 2021;8(3):613–622. <https://doi.org/10.1002/acn3.51304>
- Wojtecki L, Timmermann L, Jörgens S, et al. Frequency-dependent reciprocal modulation of verbal fluency and motor functions in subthalamic deep brain stimulation. *Arch Neurol* 2006;63(9):1273–1276. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.9.1273>
- Lee DJ, Drummond NM, Saha U, et al. Acute low frequency dorsal subthalamic nucleus stimulation improves verbal fluency in Parkinson's disease. *Brain Stimul* 2021;14(4):754–760. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.04.016>
- Moro E, Esselink RJA, Xie J, Hommel M, Benabid AL, Pollak P. The impact on Parkinson's disease of electrical parameter settings in STN stimulation. *Neurology* 2002;59(5):706–713. <https://doi.org/10.1212/WNL.59.5.706>
- Henry JD, Crawford JR. Verbal fluency deficits in Parkinson's disease: a meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc* 2004;10(4):608–622. <https://doi.org/10.1017/S1355617704104141>
- Kühn AA, Volkmann J. Innovations in deep brain stimulation methodology. *Mov Disord* 2017;32(1):11–19. <https://doi.org/10.1002/mds.26703>
- Steigerwald F, Müller L, Johannes S, Matthies C, Volkmann J. Directional deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: a pilot study using a novel neurostimulation device. *Mov Disord* 2016;31(8):1240–1243. <https://doi.org/10.1002/mds.26669>
- Schnitzler A, Mir P, Brodsky MA, Verhagen L, Groppa S, Alvarez R, et al. Directional deep brain stimulation for Parkinson's disease: results of an international crossover study with randomized, double-blind primary endpoint. *Neuromodulation* 2022;25(6):817–828. <https://doi.org/10.1111/ner.13407>
- Bruno S, Nikolov P, Hartmann CJ, Trenado C, Slotty PJ, Vesper J, et al. Directional deep brain stimulation of the thalamic ventral intermediate area for essential tremor increases therapeutic window. *Neuromodulation* 2021;24(2):343–352. <https://doi.org/10.1111/ner.13234>
- Horn A, Kühn AA. Lead-DBS: a toolbox for deep brain stimulation electrode localizations and visualizations. *Neuroimage* 2015;107:127–135. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.12.002>
- Horn A, Li N, Dembek TA, et al. Lead-DBS v2: towards a comprehensive pipeline for deep brain stimulation imaging. *Neuroimage* 2019; 184:293–316. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.08.068>
- Sitz A, Hoevels M, Hellerbach A, et al. Determining the orientation angle of directional leads for deep brain stimulation using computed tomography and digital x-ray imaging: a phantom study. *Med Phys* 2017;44(9):4463–4473. <https://doi.org/10.1002/mp.12424>
- Baniasadi M, Proverbio D, Gonçalves J, Hertel F, Husch A. FastField: an open-source toolbox for efficient approximation of deep brain stimulation electric fields. *Neuroimage* 2020;223: 117330. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117330>
- Ewert S, Plettig P, Li N, et al. Toward defining deep brain stimulation targets in MNI space: a subcortical atlas based on multimodal MRI, histology and structural connectivity. *Neuroimage* 2018;170: 271–282. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.05.015>
- Feldmann IK, Lofredi R, Neumann WJ, Al-Fatly B, Roediger J, Banners BH, et al. Toward therapeutic electrophysiology: beta-band suppression as a biomarker in chronic local field potential recordings. *NPJ Parkinsons Dis* 2022;8(1):44. <https://doi.org/10.1038/s41531-022-00301-2>

Supporting Data

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

Diskussion

Ziel dieser Studie war es, die lokalisierungsspezifischen Auswirkungen der direktionalen Theta-Frequenz-THS im linken STN auf die VF-Leistung bei PP zu untersuchen. Im Vergleich zum „Stimulation-Off“ und „omnidirektionaler THS“ führte die beste direktionale Stimulationseinstellung zu einer signifikanten Verbesserung der Wortflüssigkeit. Die Kontaktausrichtung und der Orientierungsgrad der Stimulation allein erklärten keinen signifikanten Anteil der Varianz in der VF-Verbesserung. Keiner der experimentellen Faktoren wie die Reihenfolge der Bedingungen oder der RWT-Anfangsbuchstabe beeinflusste die VF-Leistung. Die Stimulation an der Grenze zwischen motorischem und assoziativem Teil des STN führte zu einer überdurchschnittlichen Verbesserung der VF, entlang eines medial bis anterolateral laufenden Gradienten.

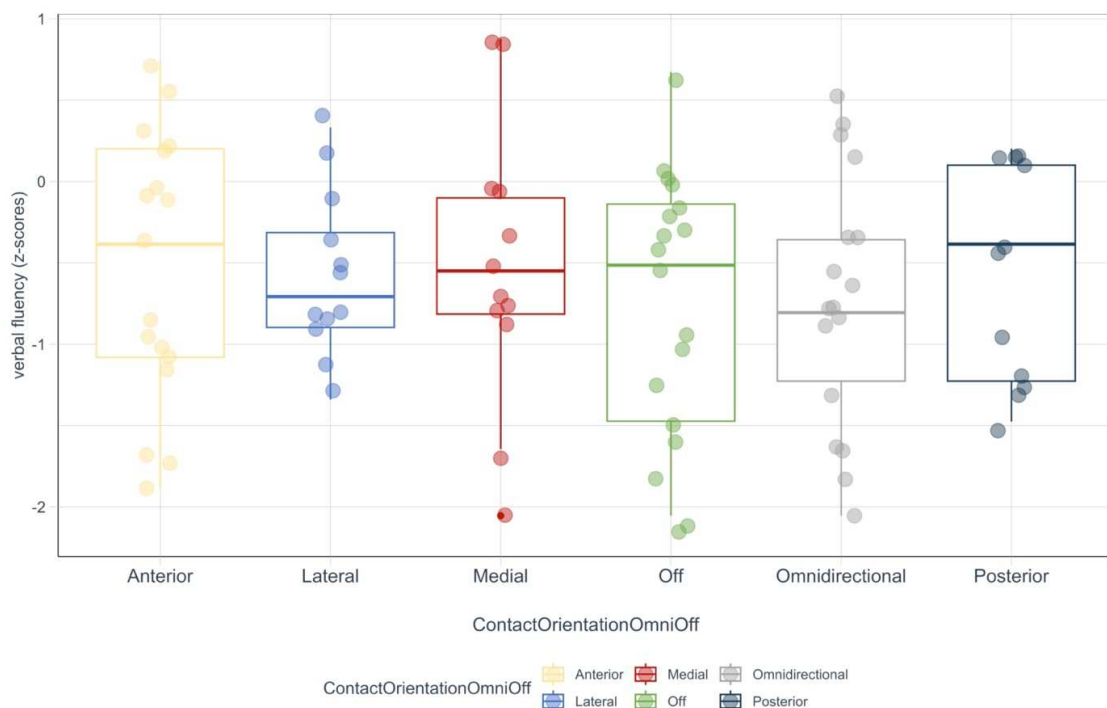


Abbildung 2: Boxplots der VF-Leistung nach Stimulationsrichtung

Dargestellt sind die z-Werte der VF-Leistung für anteriore, laterale, mediale und posterior direktionale Stimulation, Stimations-Off und omnidirektionale Stimulation

Direktionale Theta-Frequenz-THS verbessert die Wortflüssigkeit

Es bestand ein signifikanter Unterschied zwischen der VF-Leistung unter der besten direktionalen Stimulation und omnidirektionaler Stimulation sowie zwischen den Bedingungen der besten direktionalen Stimulation und dem Stimulations-Off. Eine frühere Studie zeigte nur einen Trend zur Verbesserung der VF im Vergleich zum Stimulations-Off¹⁵. Eine andere Studie konnte eine Verbesserung der VF unter dorsaler Theta-Frequenz-THS im Vergleich zum Stimulations-Off nachweisen¹⁶. In beiden Studien lagen die Stichprobengrößen zwischen 9 und 12 PP und segmentierte Elektroden waren noch nicht durchgängig verfügbar¹⁵.

Tatsächlich führte die omnidirektionale niederfrequente THS in unserer Studie nicht zu einem signifikanten Unterschied in der Verbesserung der VF im Vergleich zum Stimulations-Off, was auf einen arealspezifischen VF-Effekt hindeuten könnte. Dies könnte erklären, warum frühere Studien keinen starken Effekt niederfrequenter THS auf die VF-Leistung gefunden haben⁷. Zudem variierte die Stimulationsfrequenz zwischen 4 und 10 Hz verwendet, was den Vergleich zwischen den Studien erschwert.

Räumliche Spezifität der THS-Effekte auf die Verbesserung der Wortflüssigkeit

Weder die Kontaktorientierung noch der Orientierungsgrad allein erklärten einen signifikanten Anteil der Varianz in der VF-Verbesserung in den jeweiligen Modellen. Falls ein ortsspezifischer Effekt innerhalb des STN existiert, sollte dieser nicht nur durch die Kontaktorientierung, sondern – möglicherweise noch wichtiger – durch die anatomische Lage der THS-Elektrode in Bezug auf den STN widergespiegelt werden. Bei der Übertragung der Analyse in den dreidimensionalen anatomischen Raum zeigte sich ein medialer bis anterolateraler Gradient der VF-Verbesserung. Die Ergebnisse unseres LME zeigen eine kontaktabhängige Beziehung zwischen der Distanz zum *Sweetspot* und der VF-Leistung, wobei die anterior gelegene Kontaktstimulation die stärkste Korrelation zeigte – ohne signifikante Unterschiede zwischen den Kontaktorientierungen in den post-hoc Tests. Letztendlich adressiert unsere *Sweetspot* Analyse den Einfluss der anatomischen Lage auf die VF-Verbesserung detaillierter als das LME-Modell und ist besser geeignet, alle anatomischen Informationen zu erfassen, die für THS-bedingte Verbesserungen relevant sind und die in unseren LME nicht vollständig berücksichtigt werden konnten. Allerdings erreichte ein Cluster von Voxeln mit signifikant überdurchschnittlicher VF-Verbesserung innerhalb der assoziativen STN-Subregion keine gesamtheitliche Signifikanz in der nichtparametrischen Permutationsanalyse.

Der Stimulationsort mit einer signifikant überdurchschnittlichen VF war im assoziativen Teil des STN lokalisiert. Die bisherige Literatur über ortsspezifische Effekte der THS des linken STN auf die VF ist uneinheitlich. Einige Studien zeigten eine Verbesserung mit medialer STN-THS⁷, während andere keinen Unterschied entlang der medio-lateralen oder der antero-posterioren Achse fanden¹⁹. Dieselbe Studie berichtet über eine VF-Verbesserung bei der Nachuntersuchung mit anteriorer STN-THS, was mit den Ergebnissen dieser Studie übereinstimmen würde.

Wir beobachteten außerdem, dass sich die chronischen THS-Einstellungen in einem dorso-medialen Stimulationsareal überlappten, das außerhalb und posterior zum dem identifizierten VF-Sweetspot liegt (Abbildung 3). Dieses Areal entspricht eher den THS-Sweetspots für motorische Verbesserungen im dorsolateralen STN⁴³. Die Auswirkung der chronischen THS-Einstellungen oder der hochfrequenten THS auf die VF-Leistung wurden in dieser Studie nicht untersucht. Die meisten der in der Studie verwendeten Elektroden-Kontakte lagen oberhalb des chronischen THS-Kontakts (siehe Tabelle 1 im Anhang). Nur bei vier PP entsprach die Hochfrequenz-Stimulationshöhe der in den experimentellen Bedingungen für den VF-Test verwendeten Kontaktebene 3. Nur einer dieser vier PP zeigte

die beste VF-Leistung bei derselben Kontaktkombination der chronischen Stimulationseinstellung (omnidirektionale Stimulation, Kontaktstufe 3). Bei den anderen drei PP stimmte zwar die Kontakthöhe überein, das Kontaktsegment der besten VF-Leistung unterschied sich jedoch von denen der chronischen THS. Diese Abweichungen zwischen dem Kontakt für die chronische THS und dem in unserer Studie getesteten Kontakt sind nicht überraschend, da die Stimulationseinstellungen für die Hochfrequenz-THS in der Regel an die motorischen Symptome angepasst werden und - basierend auf dem Konzept des dreigeteilten STN – von dem optimalen Stimulationsort für die VF abweichen sollten. Die Ergebnisse des probabilistischen Mappings könnten aufgrund der Verwendung der Kontaktebene 3 bei allen PP verzerrt sein. Allerdings variiert die Kontaktposition dieser Ebene innerhalb der Kohorte (Abb. 4), sodass die interessierenden Dimensionen (d. h. die postero-anteriore und latero-medialen STN-Achsen) durch die Wahl der Kontaktebene weniger beeinflusst sind. Zudem erstreckt sich das VF-Stimulationsareal über die gesamte vertikale Achse des assoziativen STN, unabhängig von unserer hypothesengetriebenen Vorauswahl des dorsal gerichteten Kontaktlevels¹⁶.

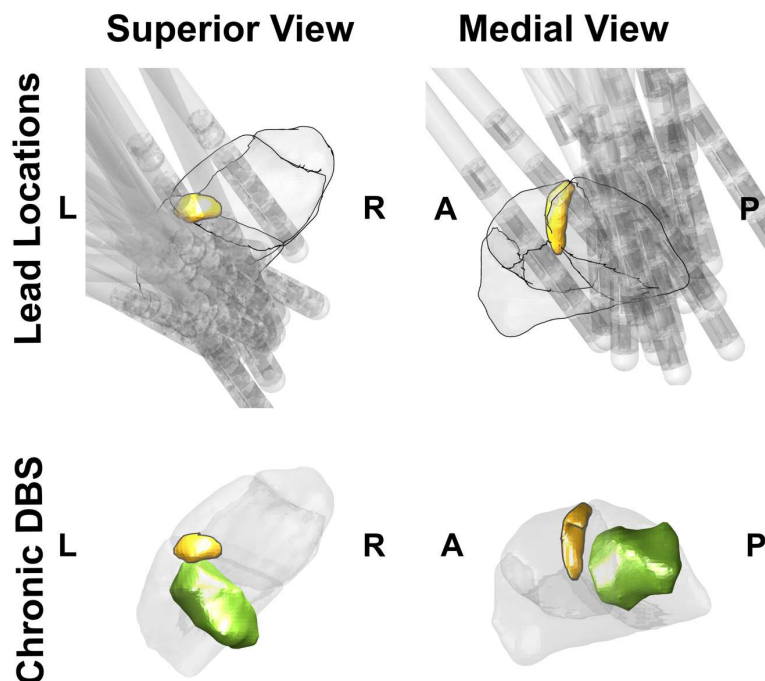


Abbildung 3: Normalisierte Lage aller untersuchten Ableitungen

Berechnung ohne Ausreißer (obere Reihe) und Volumen, bei dem sich mindestens ein Drittel der klinisch verwendeten Stimulationen (n=6) überlappte (untere Reihe, grün) in Bezug auf den *Sweetspot* für die VF-Verbesserung (gelb), der STN nach dem DISTAL-Atlas (grau umrandet).

Theta-Frequenz-THS im subthalamo-präfrontalen Netzwerk

Theta-Frequenz-THS an der Grenze zwischen motorischen und assoziativen STN-Subregionen führte zu einer überdurchschnittlichen Verbesserung der VF. Dieses Areal ist strukturell und funktionell mit dem präfrontalen Kortex verbunden^{44,45}. Frühere Studien verknüpften die Theta-Kohärenz zwischen STN und präfrontalem Kortex mit VF-Leistung

sowie anderen kognitiven Aufgaben^{18,46}. Generell spielen subthalamische Alpha-Theta-Oszillationen eine entscheidende Rolle für Arbeitsgedächtnis¹⁴ und VF-Leistung^{16,18}. Eine aktuelle Studie zeigte, dass Theta-Frequenz-THS (6 Hz) das Arbeitsgedächtnis verbessert, ohne die Motorik zu beeinflussen¹⁴. Die Analyse dieser Studie verknüpfte die VF-Verbesserung mit einer erhöhten Konnektivität zwischen STN und rechtem mittleren Frontalkortex, spezifisch für Frequenz und Aufgabe. Dies zeigt das Potenzial der Theta-Frequenz-THS und gezielter Interventionen für kognitive Funktionen wie das Arbeitsgedächtnis¹⁴.

Interessanterweise überlappt das von uns identifizierte VF-Stimulationsareal teilweise mit dem elektrophysiologischen Alpha-Band-Peak⁴⁷, was auf eine *Entrainment*-Mechanik physiologischer niederfrequenter Oszillationen in der ventrolateralen Region der assoziativen STN-Zone hindeuten könnte. Dies könnte einen potenziellen Wirkmechanismus der VF-Verbesserung durch directionale THS darstellen.

Individuelle directionale Theta-Frequenz THS konnte eine signifikante Verbesserung der VF zeigen¹⁶, während eine THS mit hoher Frequenz diesen Effekt nicht zeigte¹⁵. Mit den mittlerweile verfügbaren *sensing*-fähigen Neurostimulatoren ist eine Anpassung an den individuellen Theta-Frequenz-Peak zur VF-Modulation möglich und könnte genutzt werden, um die modulatorischen Effekte auf die VF personalisiert zu optimieren⁴⁸. Diese Entwicklungen tragen dazu bei, ein besseres Verständnis der niederfrequenten Oszillationen im STN zu gewinnen und könnten langfristig die Behandlungsmöglichkeiten durch gezieltere und personalisierte Stimulationsparadigmen verbessern.

Die Ergebnisse der probabilistischen Kartierung wurden höchstwahrscheinlich auch durch die begrenzte Datenmenge beeinflusst. Während die voxelweise Kartierung einen klaren räumlichen Gradienten sowie ein Cluster von Voxeln mit überdurchschnittlicher VF-Verbesserung zeigte, deutet das Fehlen einer statistischen Bestätigung in der nichtparametrischen Permutationsanalyse auf eine unzureichende statistische Power dieser Befunde hin.

Beschränkungen

Bei einer Stichprobengröße von 20 PP sind die beobachteten Effekte möglicherweise nicht auf größere Kohorten von PP verallgemeinerbar, auch wenn die Effektstärken der Post-hoc-Tests relativ hoch waren. Unser Studienprotokoll basierte auf mehreren Annahmen aus früheren Studien und die Effekte anderer THS-Kontakte oder Stimulationsfrequenzen wurden in dieser Studie nicht untersucht. Außerdem haben wir in unserer Studie keine motorischen Scores für die niederfrequenten THS-Bedingungen erfasst.

In Anbetracht der unterschiedlichen anatomischen Lage und Ausrichtung der THS-Elektroden bei den verschiedenen PP ist die Kategorisierung der directionalen Stimulationskontakte eine Herausforderung. Wir haben uns entschieden, die directionalen Stimulationskontakte auf der Grundlage der VF-Leistung zu skalieren. Bis zu einem gewissen Grad wird dadurch der Effekt auf die VF-Verbesserung künstlich vergrößert, insbesondere beim Vergleich der directionalen Stimulationskontakte. Das Hauptaugenmerk unserer Analyse lag jedoch auf dem Unterschied zum Stimulations-Off und der

omnidirektionalen Stimulation. Unsere Ergebnisse zu den direktionalen THS-Kontakten wurden durch die anatomischen Befunde weiter gestützt, auch wenn sie sich nicht auf die zweidimensionalen Variablen der Kontaktausrichtung und der Kontaktrotation übertragen ließen. Schließlich hatte keiner der experimentellen Umstände wie die Reihenfolge der Stimulationsbedingungen oder der Anfangsbuchstabe der VF-Aufgabe einen Effekt auf die VF-Leistung, der in LME hätte berücksichtigt werden müssen. Die TEED war in der oTHS-Bedingung höher als in der dTHS-Bedingung, was auf eine effektive Kompensation der Kontaktimpedanz-Unterschiede durch die angepasste Stimulationsamplitude für die direktionalen Kontakte hindeutet.

Zukünftige Studien sind notwendig, um die Ergebnisse dieser Studie mit größeren Kohorten und mit mehreren Stimulationseinstellungen zu replizieren. Um herauszufinden, ob Theta-Frequenz-THS die negativen Nebenwirkungen der hochfrequenten THS kompensieren kann, könnte eine Multifrequenz-Stimulation oder abwechselnde Stimulation zwischen Hoch- und Niedrigfrequenz untersucht werden, unter Berücksichtigung der individuellen Orientierung und Platzierung der Elektroden bei jedem PP. Motorische Symptome wie Gang Initiierung oder motorische Sprache könnten ebenfalls von einer Verbesserung der Exekutivfunktionen durch niedrigfrequente THS profitieren. Insgesamt erlauben die Erkenntnisse dieser Studie eine weiter individualisierte Optimierung der Behandlung von PP in der Zukunft.

Schlussfolgerung

Unsere Studie liefert erste Hinweise, dass direktionale Theta-Frequenz-THS des STN die Wortflüssigkeit im Vergleich zu omnidirektionaler Stimulation und Stimulations-Off verbessert. Die Ergebnisse unterstützen den Ansatz der lokalisationspezifischen Effekte von THS innerhalb des STN in Bezug auf Wortflüssigkeit und liefern zusätzliche Einblicke in die funktionelle Relevanz der subthalamisch-kortikalen Anatomie. Mit weiteren Untersuchungen können die Ergebnisse dieser Studie in der Zukunft zum Ausgleich negativer Effekte der hochfrequenten THS genutzt werden.

Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Schoenwald H, Bahnert BH, Kannenberg S, et al. Antero-Lateral Subthalamic Nucleus Theta Stimulation Improves Verbal Fluency in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*. 2025;40(6):1195-1199. doi:10.1002/mds.30185
2. Deuschl G, Krack P, Bötzel K, et al. A Randomized Trial of Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *N Engl J Med*. 2006;(355(9)):96-908. doi:https://doi.org/10.1056/NEJMoa060281
3. Limousin P, Krack P, Pollak P, et al. Electrical Stimulation of the Subthalamic Nucleus in Advanced Parkinson's Disease. *N Engl J Med*. 1998;339(16):1105-1111. doi:10.1056/NEJM199810153391603
4. Krack P, Volkmann J, Tinkhauser G, Deuschl G. Deep Brain Stimulation in Movement Disorders: From Experimental Surgery to Evidence-Based Therapy. *Movement Disorders*. 2019;34(12):1795-1810. doi:10.1002/mds.27860
5. Saint-Cyr JA. Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain*. 2000;123(10):2091-2108. doi:10.1093/brain/123.10.2091
6. Højlund A, Petersen MV, Sridharan KS, Østergaard K. Worsening of Verbal Fluency After Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: A Focused Review. *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 2017;15:68-74. doi:10.1016/j.csbj.2016.11.003
7. Mossner JM, Chou KL, Maher AH, Persad CC, Patil PG. Localization of motor and verbal fluency effects in subthalamic DBS for Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2020;79:55-59. doi:10.1016/j.parkreldis.2020.08.023
8. Witt K, Daniels C, Reiff J, et al. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *The Lancet Neurology*. 2008;7(7):605-614. doi:10.1016/S1474-4422(08)70114-5
9. Henry JD, Crawford JR. Verbal fluency deficits in Parkinson's disease: A meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc*. 2004;10(4):608-622. doi:10.1017/S1355617704104141
10. Herrera E, Cuetos F, Ribacoba R. Verbal fluency in Parkinson's disease patients on/off dopamine medication. *Neuropsychologia*. 2012;50(14):3636-3640. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2012.09.016
11. Paulesu, E., Goldacre, B., Scifo, P., Cappa, S. F., Gilardi, M. C., Castiglioni, I., et al. (1997). Functional heterogeneity of left inferior frontal cortex as revealed by fMRI. *Neuro Report*. 1997;(8):2011-2016.
12. Rende B, Ramsberger G, Miyake A. Commonalities and differences in the working memory components underlying letter and category fluency tasks: A dual-task investigation. *Neuropsychology*. 2002;16(3):309-321. doi:10.1037/0894-4105.16.3.309
13. Robinson G, Shallice T, Bozzali M, Cipolotti L. The differing roles of the frontal cortex in fluency tests. *Brain*. 2012;135(7):2202-2214. doi:10.1093/brain/aws142
14. Salehi N, Nahrgang S, Petershagen W, et al. Theta frequency deep brain stimulation in the subthalamic nucleus improves working memory in Parkinson's disease.

Brain. 2024;147(4):1190-1196. doi:10.1093/brain/awad433

15. Wojtecki L, Timmermann L, Jörgens S, et al. Frequency-Dependent Reciprocal Modulation of Verbal Fluency and Motor Functions in Subthalamic Deep Brain Stimulation. *Archives of Neurology*. 2006;63(9):1273-1276.

doi:10.1001/archneur.63.9.1273

16. Lee DJ, Drummond NM, Saha U, et al. Acute low frequency dorsal subthalamic nucleus stimulation improves verbal fluency in Parkinson's disease. *Brain Stimulation*. 2021;14(4):754-760. doi:10.1016/j.brs.2021.04.016

17. Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 2009;8:15. doi:10.1016/S1474-4422(08)70291-6

18. Wojtecki L, Elben S, Vesper J, Schnitzler A. The rhythm of the executive gate of speech: subthalamic low-frequency oscillations increase during verbal generation. *European Journal of Neuroscience*. 2017;45(9):1200-1211. doi:10.1111/ejn.13429

19. John KD, Wylie SA, Dawant BM, et al. Deep brain stimulation effects on verbal fluency dissociated by target and active contact location. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021;8(3):613-622. doi:10.1002/acn3.51304

20. Bruno S, Nikolov P, Hartmann CJ, et al. Directional Deep Brain Stimulation of the Thalamic Ventral Intermediate Area for Essential Tremor Increases Therapeutic Window. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*. 2021;24(2):343-352.

doi:10.1111/ner.13234

21. Kühn AA, Volkmann J. Innovations in deep brain stimulation methodology. *Movement Disorders*. 2017;32(1):11-19. doi:10.1002/mds.26703

22. Schnitzler A, Mir P, Brodsky MA, et al. Directional Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease: Results of an International Crossover Study With Randomized, Double-Blind Primary Endpoint. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*. 2022;25(6):817-828. doi:10.1111/ner.13407

23. Steigerwald F, Müller L, Johannes S, Matthies C, Volkmann J. Directional deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: A pilot study using a novel neurostimulation device. *Movement Disorders*. 2016;31(8):1240-1243. doi:10.1002/mds.26669

24. Mattis S. Dementia Rating Scale (DRS). Published online 1988.

25. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment: MoCA: A brief screening tool for MCI. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005;53(4):695-699.

doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x

26. Aschenbrenner S, Tucha O, Lange KW. *Regensburger Wortflüssigkeits-Test: RWT*. Hogrefe, Verlag für Psychologie; 2000.

27. Moro E, Esselink RJA, Xie J, Hommel M, Benabid AL, Pollak P. The impact on Parkinson's disease of electrical parameter settings in STN stimulation. *Neurology*. 2002;59(5):706-713. doi:10.1212/WNL.59.5.706

28. Koss AM, Alterman RL, Tagliati M, Shils JL. Calculating total electrical energy delivered by deep brain stimulation systems. *Ann Neurol*. 2005;58(1):168-168.

doi:10.1002/ana.20525

29. Horn A, Li N, Dembek TA, et al. Lead-DBS v2: Towards a comprehensive pipeline for deep brain stimulation imaging. *NeuroImage*. 2019;184:293-316.

doi:10.1016/j.neuroimage.2018.08.068

30. Horn A, Kühn AA. Lead-DBS: A toolbox for deep brain stimulation electrode localizations and visualizations. *NeuroImage*. 2015;107:127-135.

doi:10.1016/j.neuroimage.2014.12.002

31. Avants BB, Tustison NJ, Song G, Cook PA, Klein A, Gee JC. A reproducible evaluation of ANTs similarity metric performance in brain image registration. *NeuroImage*. 2011;54(3):2033-2044. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.09.025

32. Fonov V, Evans AC, Botteron K, Almli CR, McKinstry RC, Collins DL. Unbiased average age-appropriate atlases for pediatric studies. *NeuroImage*. 2011;54(1):313-327.

doi:10.1016/j.neuroimage.2010.07.033

33. Avants B, Epstein C, Grossman M, Gee J. Symmetric diffeomorphic image registration with cross-correlation: Evaluating automated labeling of elderly and neurodegenerative brain. *Medical Image Analysis*. 2008;12(1):26-41.

doi:10.1016/j.media.2007.06.004

34. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JP, Frith CD, Frackowiak RSJ. Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Hum Brain Mapp*. 1994;2(4):189-210. doi:10.1002/hbm.460020402

35. Ewert S, Plettig P, Li N, et al. Toward defining deep brain stimulation targets in MNI space: A subcortical atlas based on multimodal MRI, histology and structural connectivity. *NeuroImage*. 2018;170:271-282. doi:10.1016/j.neuroimage.2017.05.015

36. Husch A, V. Petersen M, Gemmar P, Goncalves J, Hertel F. PaCER - A fully automated method for electrode trajectory and contact reconstruction in deep brain stimulation. *NeuroImage: Clinical*. 2018;17:80-89. doi:10.1016/j.nicl.2017.10.004

37. Dembek TA, Hoevels M, Hellerbach A, et al. Directional DBS leads show large deviations from their intended implantation orientation. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2019;67:117-121. doi:10.1016/j.parkreldis.2019.08.017

38. Sitz A, Hoevels M, Hellerbach A, et al. Determining the orientation angle of directional leads for deep brain stimulation using computed tomography and digital x-ray imaging: A phantom study. *Medical Physics*. 2017;44(9):4463-4473.

doi:10.1002/mp.12424

39. Treu S, Strange B, Oxenford S, et al. Deep brain stimulation: Imaging on a group level. *NeuroImage*. 2020;219:117018. doi:10.1016/j.neuroimage.2020.117018

40. Baniasadi M, Proverbio D, Gonçalves J, Hertel F, Husch A. FastField: An open-source toolbox for efficient approximation of deep brain stimulation electric fields. *NeuroImage*. 2020;223:117330. doi:10.1016/j.neuroimage.2020.117330

41. Astrom M, Diczfalusy E, Martens H, Wardell K. Relationship between Neural Activation and Electric Field Distribution during Deep Brain Stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2015;62(2):664-672. doi:10.1109/TBME.2014.2363494

42. Jergas H, Petry-Schmelzer JN, Hannemann J, et al. One side effect – two

- networks? Lateral and postero-medial stimulation spreads induce dysarthria in subthalamic deep brain stimulation for Parkinson's Disease. *medRxiv*. Published online January 1, 2023:2023.04.26.23289100. doi:10.1101/2023.04.26.23289100
43. Dembek TA, Roediger J, Horn A, et al. Probabilistic sweet spots predict motor outcome for deep brain stimulation in Parkinson disease. *Annals of Neurology*. 2019;86(4):527-538. doi:10.1002/ana.25567
 44. Aron AR, Herz DM, Brown P, Forstmann BU, Zaghoul K. Frontosubthalamic Circuits for Control of Action and Cognition. *J Neurosci*. 2016;36(45):11489-11495. doi:10.1523/JNEUROSCI.2348-16.2016
 45. Bahners BH, Waterstraat G, Kannenberg S, et al. Electrophysiological characterization of the hyperdirect pathway and its functional relevance for subthalamic deep brain stimulation. *Experimental Neurology*. 2022;352:114031. doi:10.1016/j.expneurol.2022.114031
 46. Kelley R, Flouty O, Emmons EB, et al. A human prefrontal-subthalamic circuit for cognitive control. *Brain*. 2018;141(1):205-216. doi:10.1093/brain/awx300
 47. Horn A, Neumann WJ, Degen K, Schneider GH, Kühn AA. Toward an electrophysiological "sweet spot" for deep brain stimulation in the subthalamic nucleus: Subcortical Mapping of Beta Band Activity in Parkinson's Disease. *Hum Brain Mapp*. 2017;(38):3377-3390. doi:10.1002/hbm.23594
 48. Feldmann LK, Lofredi R, Neumann WJ, et al. Toward therapeutic electrophysiology: beta-band suppression as a biomarker in chronic local field potential recordings. *npj Parkinsons Dis*. 2022;8(1):44. doi:10.1038/s41531-022-00301-2