

Aus dem Institut für Klinische Neurowissenschaften

und Medizinische Psychologie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

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

***Beta-Peaks* für die Bestimmung
des Stimulationskontaktes
bei Parkinson-Patienten mit Tiefer Hirnstimulation**

Dissertation

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

vorgelegt von

Victoria Donata Mercedes Molinari

2026

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Alfons Schnitzler

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Philipp J. Slotty

Für meine Eltern

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Molinari, V., Sure, M., Spooner, R., Bahners, B., Schnitzler, A., Florin, E., Hartmann, C., (2025), *Subthalamic beta peak power ratio as an electrophysiological marker for deep brain stimulation contact selection in Parkinson's disease*. *Neurological Research and Practice*, (7), 81-89.

Zusammenfassung

Die Parkinson-Krankheit ist eine neurodegenerative Erkrankung bedingt durch den Untergang dopaminerger Nervenzellen in der *Substantia nigra pars compacta* und dem daraus resultierenden Dopaminmangel. Ein etabliertes Therapieverfahren neben der medikamentösen Therapie ist die Tiefe Hirnstimulation (THS). Die Stimulation erfolgt dabei über beidseitig in den *Nucleus subthalamicus* (STN) implantierte Elektroden.

Für ein optimales Therapieergebnis unter der STN-THS ist die Wahl des geeigneten Stimulationskontaktes von essenzieller Bedeutung. Die Selektion erfolgt im Rahmen des *monopolar review*, einer untersucherabhängigen und zeitaufwendigen klinischen Austestung der einzelnen Elektrodenkontakte. Die Forschung sucht daher nach neurophysiologischen Prädiktoren für die Wahl eines klinisch effizienten Stimulationskontaktes. Sowohl intraoperativ als auch postoperativ können über die Elektroden lokale Feldpotentiale (LFP) aufgezeichnet werden, die eine Analyse der Nervenaktivität ermöglichen. Parkinson-Patienten weisen insbesondere eine erhöhte *Beta*-Aktivität auf, die mit der motorischen Symptomatik korreliert und durch Stimulation reduziert wird. Bisherige Studien zeigen, dass die Stimulation des Kontaktes mit der höchsten *Beta*-Aktivität oft das beste klinische Ergebnis erzielt.

Die *Beta*-Aktivität ist jedoch nicht über den gesamten *Beta*-Frequenzbereich gleichmäßig erhöht, sondern erreicht an einer individuellen Frequenz einen Spitzenwert (*Beta-Peak*). Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den prädiktiven Stellenwert von *Beta-Peaks* für die Wahl des Stimulationskontaktes zu evaluieren. Dafür wurden bei 27 Patienten (acht Frauen, $59,0 \pm 8,9$ Jahre) ein bis drei Tage nach der Implantation der Elektroden LFP ohne sowie mit dopaminerger Medikation aufgezeichnet. Aus dem LFP-Datensatz wurden Powerspektren erstellt, um anschließend *Beta-Peaks* zu detektieren und deren prädiktiven Eigenschaften für die Bestimmung des therapeutischen Fensters (TW) sowie den Kontakt mit dem besten klinischen Stimulationsergebnis zu evaluieren.

Die vorliegende Studie zeigt erstmals, dass *Beta-Peaks* geeignete Prädiktoren für die Evaluation des Stimulationskontaktes sind. Der Großteil der Parkinson-Patienten weist *Beta-Peaks* auf, die vorwiegend im niedrigen *Beta*-Frequenzbereich (LBB) zwischen 12-20 Hz lokalisiert sind. Insbesondere das Verhältnis der *Beta-Peak-Power* des höchsten *Beta-Peaks* im LBB mit versus ohne Medikation dient als wichtiger Biomarker, der 23,7% der Varianz des TW erklärt. *Beta-Peaks* können folglich zusätzlich zu der bisher im Fokus stehenden gesamten *Beta*-Aktivität zu einer Objektivierung und Simplifizierung der Wahl des Stimulationskontaktes beitragen und somit die STN-THS optimieren.

Summary

The Parkinson's disease is a neurodegenerative disease caused by the loss of dopaminergic nerve cells in the substantia nigra pars compacta and the resulting dopamine deficiency. An established treatment method alongside drug therapy is the deep brain stimulation (DBS). The stimulation takes place via electrodes implanted on both sides of the subthalamic nucleus (STN).

The choice of a suitable stimulation contact is essential for achieving an optimal therapy result with STN-DBS. This selection is made during the monopolar review, which is an examiner-dependent and time-consuming clinical test of the single electrode contacts. Therefore, research is investigating neurophysiological predictors to aid the selection of a clinically efficient stimulation contact. Local field potentials (LFP) can be recorded via electrodes both during and after surgery, enabling analysis of nerve activity. Patients with Parkinson's disease, in particular, exhibit increased beta activity, which correlates with motor symptoms and is reduced by stimulation. Previous studies have shown that stimulating the contact with the highest beta activity often achieves the best clinical result.

However, beta activity does not increase uniformly across the entire beta frequency range. Rather, it reaches peak values at specific frequencies, known as beta peaks. The present study aims to evaluate the predictive power of beta peaks for selecting a stimulation contact. To this end, LFP were recorded in 27 patients (eight women, 59.0 ± 8.9 years) one to three days after implantation of the electrodes, both with and without dopaminergic medication. Power spectra were generated from the LFP dataset to detect beta peaks and evaluate their ability to predict the therapeutic window (TW) and the contact that achieves the best clinical stimulation result.

The present study shows for the first time that beta peaks are suitable predictors for the evaluation of stimulation contact. Most patients with Parkinson's disease exhibit beta peaks that are predominantly localized in the low beta band (LBB) between 12-20 Hz. In particular the ratio of the beta peak power of the highest beta peak in the LBB with versus without medication has been identified as a significant biomarker, explaining 23.7% of the variance of the TW. In addition to focusing on the beta-activity, beta peaks can optimize the STN-DBS by the objectification and simplification of the stimulation contact selection.

Abkürzungsverzeichnis

^{18}F-FDG	^{18}F -Fluordesoxyglucose
BCC	Bester klinischer Kontakt
COMT-Inhibitoren	Catechol-O-Methyl-Transferase-Inhibitoren
DBS	<i>Deep brain stimulation</i>
fHFO	Schnelle hochfrequente Oszillation
FOOOF	<i>Fitting Oscillations and One Over F</i>
GABA	<i>Gamma</i> -Aminobuttersäure
GPe	<i>Globus pallidus externus</i>
GPI	<i>Globus pallidus internus</i>
HBB	Hohes <i>Beta</i> -Frequenzband (21-35 Hz)
HFO	Hochfrequente Oszillation
Hz	Hertz
IPG	Impulsgenerator
LBB	Niedriges <i>Beta</i> -Frequenzband (12-20 Hz)
LF	Niederfrequenzbereich
LFP	Lokale Feldpotenziale
MAO-B-Inhibitoren	Monoaminoxidase-B-Inhibitoren
MDS	<i>Movement Disorder Society</i>
MDS-UPDRS-III	Teil III des MDS-UPDRS
MRT	Magnetresonanztomographie
OFF	Ohne dopaminerge Medikation
ON	Mit dopaminergem Medikation
PAK	Phasen-Amplituden-Kopplung
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PK	Parkinson-Krankheit
PPR_{LBB}	<i>Peak-Power</i> Verhältnis im niedrigen <i>Beta</i> -Frequenzband
PPR_{LBB+HBB}	<i>Peak-Power</i> Verhältnis im gesamten <i>Beta</i> -Frequenzband
sHFO	Langsame hochfrequente Oszillation
SN	<i>Substantia nigra</i>
SNc	<i>Substantia nigra pars compacta</i>
SNr	<i>Substantia nigra pars reticulata</i>
STN	<i>Nucleus subthalamicus</i>
TW	Therapeutische Fenster
UPDRS	<i>Unified Parkinson Disease Rating Scale</i>

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Vereinfachte Darstellung der Basalganglienschleife	5
--	---

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Definition	1
1.2	Epidemiologie.....	1
1.3	Ätiologie.....	2
1.4	Pathophysiologie	4
1.5	Klinische Symptomatik.....	5
1.5.1	Motorische Symptome	6
1.5.2	Nicht-motorische Symptome	8
1.6	Diagnostik.....	9
1.6.1	Klinische Kriterien	10
1.6.2	Bildgebende Verfahren	10
1.6.3	Klinische Skalen.....	11
1.7	Therapie.....	11
1.7.1	Medikamentöse Therapie.....	12
1.7.2	MRT-gesteuerter fokussierter Ultraschall	13
1.7.3	Tiefe Hirnstimulation: Einführung	14
1.7.4	Tiefe Hirnstimulation: Wirkung.....	14
1.7.5	Tiefe Hirnstimulation: Nebenwirkungen	15
1.7.6	Tiefe Hirnstimulation: Einflussfaktoren	16
1.7.7	Tiefe Hirnstimulation: Auswahl des Stimulationskontaktes	16
1.7.8	Adaptive Tiefe Hirnstimulation.....	17

1.8	Elektrophysiologie	18
1.8.1	Lokale Feldpotentiale	18
1.8.2	Frequenzbänder.....	18
1.9	Prognose	20
1.10	Ethikvotum	20
1.11	Ziele der Arbeit.....	21
2	<i>Subthalamic beta peak power ratio as an electrophysiological marker for deep brain stimulation contact selection in Parkinson's disease</i>, Molinari, V., Sure, M., Spooner, R., Banners, B., Schnitzler, A., Florin, E., Hartmann, C., <i>Neurological Research and Practice</i>, 7: 81–89, (2025).....	22
3	Diskussion.....	23
3.1	Ergebnisdiskussion	23
3.1.1	Auftreten von <i>Peaks</i> im <i>Beta</i> -Frequenzbereich	23
3.1.2	Abnahme der <i>Power</i> von <i>Beta-Peaks</i>	25
3.1.3	<i>Beta-Peak-Power</i> für die Bestimmung der durch dopaminerge Medikation bedingten Verbesserung motorischer Beeinträchtigungen	25
3.1.4	<i>Beta-Peaks</i> für die Bestimmung des Stimulationskontaktes	27
3.2	Methodendiskussion.....	29
3.2.1	Datenerhebung	29
3.2.2	Detektion von <i>Beta-Peaks</i>	30
3.2.3	Multiple Vergleiche.....	31
3.3	Ausblick.....	31
3.4	Schlussfolgerungen.....	32
4	Literatur- und Quellenverzeichnis.....	34

1 Einleitung

1.1 Definition

Die Parkinson-Krankheit (PK) ist die häufigste Bewegungsstörung und nach der Alzheimer-Erkrankung die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung des Zentralnervensystems (Kalia und Lang, 2015). Neben der PK, die idiopathische und monogene hereditäre Ursachen vereint, bestehen sekundäre sowie atypische Parkinson-Syndrome (Jankovic, 2008). Die PK verläuft progressiv und ist insbesondere durch den Untergang dopaminerger Neurone in der *Substantia nigra* (SN) sowie dem Vorliegen von Lewy-Körpern gekennzeichnet (Forno, 1996; Braak et al., 2003). Die klinische Manifestation erfolgt bei fortgeschrittenen pathologischen Veränderungen und ist durch die Kardinalsymptome *Bradykinese*, Ruhetremor, *Rigor* und posturale Instabilität gekennzeichnet (Braak et al., 2003; Tysnes und Storstein, 2017). Darüber hinaus manifestieren sich weitere motorische und nicht-motorische Symptome (Balestrino und Schapira, 2019). Im Jahr 1817 dokumentierte der englische Arzt James Parkinson die klinischen Merkmale des später nach ihm benannten Krankheitsbildes (Parkinson, 1817).

1.2 Epidemiologie

Bei der PK handelt sich vorwiegend um eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Weniger als 5% aller PK-Patienten erhalten die Diagnose vor dem 40. Lebensjahr (Tysnes und Storstein, 2017). In einigen Studien wurde ein geringfügig höheres Erkrankungsrisiko für Männer im Vergleich zu Frauen beobachtet, das am ehesten durch hormonelle Faktoren bedingt ist (Ascherio und Schwarzschild, 2016; Rommel et al., 2025).

Die Zahl der PK-Patienten lag 1990 weltweit bei 2,5 Millionen und stieg bis 2021 auf 11,8 Millionen an (Luo et al., 2024). In Deutschland waren im Jahr 2022 schätzungsweise 295.000 Menschen von der Erkrankung betroffen (Rommel et al., 2025). Prognostisch gesehen wird die Zahl der betroffenen Personen in den kommenden Jahrzehnten weiter zunehmen, sodass 2040 weltweit mit über 17 Millionen PK-Patienten zu rechnen ist (Dorsey et al., 2018). In der Gesamtbevölkerung von Industrienationen liegt die

Prävalenz bei 0,3%, steigt bei den über 60-Jährigen auf 1% und bei den über 80-Jährigen auf 3% (Balestrino und Schapira, 2019). Die Inzidenz liegt in der Gesamtbevölkerung zwischen 10 und 20 pro 100.000 Einwohner pro Jahr und bei über 65-Jährigen bei 160 pro 100.000 Einwohner pro Jahr (Tysnes und Storstein, 2017; Ascherio und Schwarzschild, 2016). Ursächlich für den weltweiten Anstieg der Prävalenz und Inzidenz ist vor allem die höhere Lebenserwartung der Menschen. Infolgedessen nimmt auch der Anteil an Patienten mit einer fortgeschrittenen PK zu, die einer komplexeren Therapie bedürfen (Dorsey et al., 2018).

1.3 Ätiologie

Die Ätiologie für die PK ist in den meisten Fällen nicht eindeutig geklärt (Tysnes und Storstein, 2017). Die aktuelle Forschung geht von einem komplexen Zusammenspiel verschiedener Faktoren aus, die sowohl genetische als auch nicht-genetische Komponenten umfassen (Kalia und Lang, 2015).

Charakteristisch für das Krankheitsbild ist die Degeneration dopaminerger Neurone in der *Substantia nigra pars compacta* (SNc), die vor allem von der *ventrolateralen* Ebene in das *Putamen* projizieren. Die Degeneration neuronaler Zellen betrifft auch weitere Hirnregionen wie den Raphe-Kern, die *Amygdala* und den *Hypothalamus* (Kalia und Lang, 2015). Darüber hinaus kommt es zur Bildung von Lewy-Körpern (Forno, 1996). Dabei handelt es sich um eosinophile Einschlüsse in neuronalen *Perikarya*, zu deren Hauptbestandteilen neben dem Hitzeschockprotein Ubiquitin auch α -Synuclein gehört (Balestrino und Schapira, 2019; Braak et al., 2003). Durch Fehlfaltungen des α -Synucleins entstehen unlösliche Amyloid-Aggregate, die reich an β -Faltblattstrukturen sind (Balestrino und Schapira, 2019). Während der Aggregation kommt es zur Bildung toxischer Zwischenformen, die aus 2-100 Monomeren des α -Synucleins bestehen (Kalia und Lang, 2015). Diese Zwischenformen bedingen durch die Schädigungen von Membranen und Zytosketten sowie der Funktionseinschränkung von Mitochondrien, Lysosomen und Proteasomen eine Neurodegeneration (Balestrino und Schapira, 2019). Die kortikale Ausbreitung von Lewy-Körpern geht mit einem vermehrten Auftreten kognitiver Beeinträchtigungen einher. Zudem weisen PK-Patienten vermehrt Tau-haltige Aggregate auf, die für die Alzheimer-Erkrankung charakteristisch sind (Kalia und Lang, 2015). Basierend auf den bisherigen Erkenntnissen wird angenommen, dass Lewy-Körper den Untergang der Neurone fördern und als Marker für die Degeneration von Neuronen im Rahmen der PK dienen. Allerdings gibt es auch monogenetische Formen

der PK, die nicht mit der Bildung von Lewy-Körpern einhergehen, sodass vermutlich andere Mechanismen eine pathologische Rolle spielen (Kalia und Lang, 2015).

Zu den genetischen Risikofaktoren werden verschiedene Mutationen und Veränderungen von α -Synuclein und Tau-Protein gezählt (Tysnes und Storstein, 2017). Im SNCA-Gen, das für das α -Synuclein kodiert, wurden verschiedene Mutationen identifiziert. Diese Mutationen können wie die A53T-Mutation mit einer verstärkten Neigung des α -Synucleins zu Fehlfaltungen und anschließender Aggregation einhergehen. Zudem können die Mutationen zu einer Vermehrung oder einem verlangsamten Abbau des α -Synucleins führen und eine veränderte Interaktion mit zellulären Bestandteilen bedingen (Balestrino und Schapira, 2019). Eine SNCA-Mutation ist mit einem zeitlich früheren Auftreten der Erkrankung sowie einem schnelleren Progress assoziiert (Nalls et al., 2019). Es gibt viele weitere pathologische Mutationen, die in Zusammenhang mit der PK gebracht werden. Diese Gene stellen mögliche therapeutische Zielstrukturen dar, sodass umfassende Studien notwendig sind, um weitere Genveränderungen zu detektieren und deren Relevanz zu beurteilen (Nalls et al., 2019; Balestrino und Schapira, 2019).

Des Weiteren können Veränderungen des Darmmikrobioms von pathologischer Relevanz sein (Balestrino und Schapira, 2019). Die Lewy-Körper treten sowohl im zentralen als auch im peripheren Nervensystem auf (Kalia und Lang, 2015). Untersuchungen legen nahe, dass diese α -Synuclein-haltigen Aggregate primär im peripheren Nervensystem wie dem autonomen Plexus des Gastrointestinaltraktes nachweisbar sind und erst zu einem späteren Zeitpunkt in tieferen Gehirnarealen und zum Teil im *Cortex* auftreten. Die Ausbreitung der Lewy-Körper vom Gastrointestinaltrakt ausgehend nach zentral erfolgt durch einen retrograden axonalen Transport (Holmqvist et al., 2014). Braak und Kollegen haben eine Klassifikation mit sechs Stufen aufgestellt, die die Ausbreitung der Läsionen ausgehend von der *Medulla oblongata*, den motorischen *Nuclei* des *Nervus glossopharyngeus* und *Nervus vagus* über das *Tegmentum* der *Pons* und das *Mesencephalon* mit der SN bis in den *Neocortex* darstellen (Braak et al., 2003).

1.4 Pathophysiologie

Die Afferenzen der Basalganglien stammen aus dem *Cortex* und steuern primär das *Striatum* an. Das *Striatum* setzt sich aus dem *Putamen* und dem *Nucleus caudatus* zusammen, die durch Fasern der *Capsula interna* voneinander getrennt sind (Albin et al., 1989). Von dem *Putamen* geht dann ein bewegungsfördernder (direkter Weg) und ein bewegungshemmender (indirekter Weg) ab (Abb. 1) (Rodriguez-Oroz et al., 2009).

Über den direkten Weg projizieren Neurone aus dem *Putamen* mittels des Transmitters *Gamma-Aminobuttersäure* (GABA) in den *Globus pallidus internus*. Von dort aus projizieren GABAerge Neurone in die *Nuclei ventrales laterales* des *Thalamus*. Der *Thalamus* projiziert über glutamaterge Neurone in den *Cortex*. Die Disinhibition der Neurone im *Thalamus* ermöglicht die glutamaterge Projektion in den *Cortex*, sodass Bewegungen gefördert werden (Rodriguez-Oroz et al., 2009).

Bei dem indirekten Weg projizieren vom *Putamen* aus GABAerge Neurone in den *Globus pallidus externus*. Darin gelegene GABAerge Neurone projizieren weiter in den *Nucleus subthalamicus* (STN). Vom STN aus projizieren glutamaterge Neurone zum einen in den *Globus pallidus internus* und aktivieren die inhibitorischen Neurone, die wie beim direkten Weg in den *Thalamus* projizieren. Zum anderen projizieren die Neurone in die *Substantia nigra pars reticulata* (SNr), von wo aus GABAerge Neurone in den *Thalamus* projizieren. Die Disinhibition des STN führt zu einer gesteigerten STN-Aktivität, die zu einer Inhibition der exzitatorischen Neurone des *Thalamus* führt. Es findet keine Projektion vom *Thalamus* in den *Cortex* statt, sodass eine Bewegungshemmung erzielt wird. Zusätzlich wird der STN über den „hyperdirekten Weg“ exzitatorisch vom *Cortex* angesteuert und verstärkt diese Wirkung (Rodriguez-Oroz et al., 2009).

Die Neurone der SNc projizieren über Dopamin in das *Striatum*. Dort bindet Dopamin zum einen an D1-Rezeptoren, wodurch insbesondere der direkte Weg gefördert wird. Der indirekte Weg wird hingegen durch die Bindung von Dopamin an D2-Rezeptoren gehemmt. Insgesamt trägt Dopamin über diese Signalwege zur Bewegungsförderung bei (Herrington et al., 2016).

Durch den Dopaminmangel bei der PK verändert sich die Aktivität der Basalganglienschleife. Im *Striatum* ist die über D1-Rezeptoren vermittelte Aktivierung des direkten Weges vermindert und es entfällt die über D2-Rezeptoren vermittelte Inhibition des indirekten Weges (Herrington et al., 2016). Zudem ist die Expression von D1-Rezeptoren im *Putamen* vermindert, während die Expression von D2-Rezeptoren

gesteigert ist (Rodriguez-Oroz et al., 2009). Dies hat eine verringerte neuronale Aktivität in der *pars externa* und eine gesteigerte neuronale Aktivität in der *pars interna* des *Globus pallidus* zur Folge. Außerdem besteht eine gesteigerte Aktivität im STN, aus der eine Inhibition der zum *Cortex* projizierenden Neurone im *Thalamus* resultiert (Rodriguez-Oroz et al., 2009). Demnach bedingt bei PK-Patienten die veränderte Expression von Dopaminrezeptoren und der Dopaminmangel die charakteristische Bewegungshemmung (Rodriguez-Oroz et al., 2009).

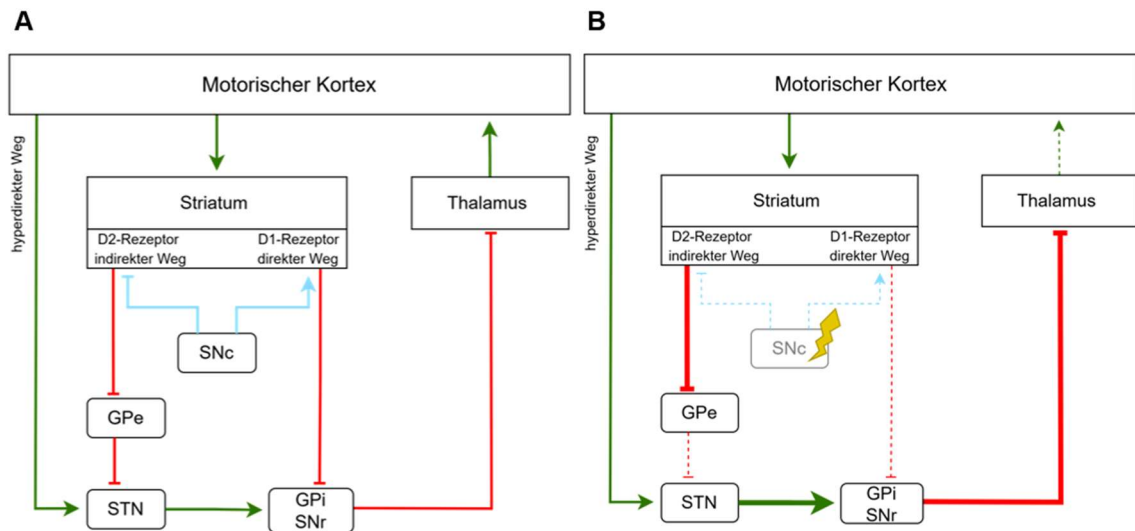


Abb. 1: Vereinfachte Darstellung der Basalganglienschleife

(A) Basalganglienschleife bei gesunden Personen. (B) Basalganglienschleife bei Parkinson-Patienten. *Substantia nigra pars compacta* (SNc), *Substantia nigra pars reticulata* (SNr), *Globus pallidus externus* (GPe), *Globus pallidus internus* (GPi), *Nucleus subthalamicus* (STN). Exzitatorische Verbindungen ($\rightarrow$), inhibitorische Verbindungen ($\perp$). Vermittelt über den Transmitter GABA (rote Linien), Glutamat (grüne Linien), Dopamin (blaue Linien). Quelle: Eigene Darstellung.

1.5 Klinische Symptomatik

Charakteristisch für die PK sind die vier motorischen Kardinalsymptome *Akinese*, *Rigor*, Ruhetremor und posturale Instabilität. Die Symptomatik variiert dabei von Patient zu Patient (Jankovic, 2008). In Abhängigkeit von der Ausprägung motorischer Symptome wird zwischen einer Tremor-dominanten und einer akinetisch-rigiden Patientengruppe unterschieden (Yin et al., 2021). Darüber hinaus können weitere motorische und nicht-motorische Symptome vorliegen, die die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigen (Balestrino und Schapira, 2019).

1.5.1 Motorische Symptome

Motorische Symptome werden meist erst einseitig klinisch apparent, nachdem im kontralateralen *Striatum* die Dopaminkonzentration um etwa 50% gesunken ist. Mit dem zunehmenden Verlust dopaminerger Neurone verstärken sich die motorischen Symptome (Rodriguez-Oroz et al., 2009).

Die *Akinese* beschreibt die Bewegungslosigkeit, während die *Hypokinese* durch eine reduzierte Amplitude sowie eine verringerte Frequenz spontaner Bewegungsabläufe gekennzeichnet ist (Rodriguez-Oroz et al., 2009). Die *Bradykinese* bezeichnet die Verlangsamung von Bewegungsabläufen. Dies betrifft sowohl die Planung als auch die Initiierung und Ausführung von Bewegungen (Berardelli et al., 2001). Ursächlich ist die durch den Dopaminmangel veränderte Aktivität der Basalganglien. Klinisch äußert sich dies in verlängerten Reaktionszeiten, verminderter Feinmotorik, *Mikrographie*, *Hypomimie*, vermindertem Blinzeln und vermindertem Mitschwingen der Arme beim Gehen (Jankovic, 2008). Sowohl die benötigte Zeit für eine Einzelbewegung als auch die Latenzzeit zwischen einzelnen Bewegungen ist verlängert (Rodriguez-Oroz et al., 2009). Insgesamt betrachtet korreliert die *Bradykinese* von den Kardinalsymptomen am stärksten mit dem Grad des Dopaminmangels (Jankovic, 2008).

Der Ruhetremor beschreibt den Wechsel zwischen *Pronation* und *Supination* mit einer Frequenz von 4-6 Hz. Dieser beginnt meist einseitig *distal* an einer Extremität. In einigen Fällen manifestiert sich der Tremor auch an den Lippen, dem Kinn, dem Kiefer oder den Beinen (Jankovic, 2008). Während der Durchführung einer Bewegung oder des Schlafes tritt der Tremor nicht auf (Shulman et al., 1996). Durch verschiedene Faktoren, wie z.B. Stress, kann die Symptomatik verstärkt werden (Rodriguez-Oroz et al., 2009). Ursächlich für den Ruhetremor ist die Degeneration nigrostriataler Neurone (Jankovic, 2008).

Der *Rigor* wird durch einen erhöhten Tonus der Muskulatur hervorgerufen (Jankovic, 2008). In frühen Stadien sind dabei insbesondere die Flexoren betroffen (Andrews et al., 1972). Je langsamer die Muskulatur gedehnt wird, desto stärker ist ein Widerstand spürbar (Rodriguez-Oroz et al., 2009). Die Symptomatik kann durch willkürliche Bewegungen der Gegenseite (Froment-Manöver) verstärkt werden (Broussolle et al., 2007). Überlagern sich der *Rigor* und der Ruhetremor, tritt bei passiver Bewegung der Gelenke das sog. Zahnradphänomen auf (Rodriguez-Oroz et al., 2009). Schmerzen, die

durch den erhöhten Muskeltonus bedingt sind, werden häufig falsch eingeordnet, da sie nicht als ein frühes Symptom der PK erkannt werden (Jankovic, 2008).

Im Verlauf der Erkrankung manifestiert sich eine posturale Instabilität durch den Verlust der Haltungsreflexe (Jankovic, 2008). Diese ist eine der Hauptursachen für Stürze, deren Häufigkeit mit dem Schweregrad der Erkrankung zunimmt (Williams et al., 2006). Eine klinische Diagnostik erfolgt durch die Testung der *Retro-* bzw. *Propulsion* mittels schnellen Zugs an den Schultern. Der Patient versucht derweil die stehende Position beizubehalten. Kommt es zu mehr als zwei Ausfallschritten, gilt dies als pathologisch (Jankovic, 2008).

Das *Freezing* ist eine Form der *Akinese*, die Männer häufiger betrifft als Frauen. Patienten mit einer Tremor-dominanten PK zeigen diese Symptomatik insgesamt seltener (Jankovic, 2008). Klinisch äußert sich das *Freezing* in verzögerten Bewegungen, die oft den Beginn oder das Ende des Bewegungsablaufes betreffen. Die Lebensqualität der Patienten ist durch die plötzliche Unfähigkeit die Füße zu heben und die erhöhte Sturzgefahr stark beeinträchtigt (Bloem et al., 2004). In einigen Fällen kann das *Freezing* durch spezielle Maßnahmen, wie z.B. das Übersteigen eines Gegenstandes, unterbrochen werden (Jankovic, 2008).

Außerdem kann es im Verlauf der PK zu Haltungsdeformitäten kommen. Häufig sind Achsabweichung und die charakteristisch gebeugte Körperhaltung. Diese geht mit einer Flexion des Nackens, des Rumpfes, der Knie und der Ellenbeugen einher und verbessert sich deutlich im Liegen (Bloch et al., 2006). Darüber hinaus können Deformitäten der Gliedmaßen auftreten, wie die *striatale* Hand und der *striatale* Fuß, den 21% der PK-Patienten aufweisen (Winkler et al., 2002).

Insgesamt entsteht ein für das Krankheitsbild charakteristisches Gangbild, das durch eine flektierte Körperhaltung, ein vermindertes Mitschwingen der Arme, eine verkürzte Schrittlänge, ein vermindertes Anheben der Füße vom Boden und daraus resultierende Sturzneigung gekennzeichnet ist (Rodriguez-Oroz et al., 2009; Jankovic, 2008).

Zu den weiteren motorischen Symptomen zählt die ausbleibende Habituation des Glabella-Reflexes, die durch eine Dysfunktion des Frontallappens verursacht wird (Jankovic, 2008). Außerdem kann eine *Dysarthrie* auftreten, die sich durch eine monotone Artikulation und Wortfindungsstörungen klinisch manifestiert (Liu et al., 2025). Außerdem sind Störungen der Okulomotorik, eine verminderte Rate an Lidschlägen und Veränderungen des Tränenfilms möglich (Jankovic, 2008). Zudem können restriktive und obstruktive Atemwegsstörungen auftreten, die mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergehen (Fernandez und Lapane, 2002; Sabaté et al., 1996).

1.5.2 Nicht-motorische Symptome

Es existiert eine Vielzahl nicht-motorischer Symptome, die zu weitreichenden Einschränkungen der Lebensqualität führen und deren Relevanz häufig unterschätzt wird. Dazu gehören autonome Funktionsstörungen, kognitive Veränderungen, Schlafstörungen und sensorische Veränderungen (Jankovic, 2008).

Die autonomen Funktionsstörungen umfassen Dysfunktionen des Gastrointestinal- und Urogenitaltraktes, sexuelle und kardiovaskuläre Dysfunktionen sowie Veränderungen der Thermoregulation und Pupillomotorik. Im Rahmen der gastrointestinalen Dysfunktionen kommt es bei etwa der Hälfte der PK-Patienten zu einem Gewichtsverlust und zur *Sialorrhoe* (Chen et al., 2020). Letztere ist mit einem erhöhten Risiko für Aspirationspneumonien assoziiert (Fernandez und Lapane, 2002). Die *Dysphagie* ist ein weiteres Symptom, dessen Schweregrad im Verlauf der Erkrankung zunimmt und im Spätstadium mit einem schlechteren Krankheitsverlauf einhergeht (Potulska et al., 2003). Außerdem können eine Obstipation, Stuhlinkontinenz und *Gastroparese* auftreten (Chen et al., 2020). Zu den kardiovaskulären Dysfunktionen der PK zählt insbesondere die *orthostatische Hypotonie*. PK-Patienten, die eine *orthostatische Hypotonie* aufweisen, sind zudem häufiger von einer *postprandialen Hypotonie* betroffen und weisen vermehrt keine nächtliche Absenkung des Blutdrucks auf (Yalcin et al., 2016). Die *Nykturie* ist die am häufigsten auftretende urogenitale Dysfunktion. Darüber hinaus kann es zu einer Harninkontinenz und einem vermehrten Harndrang kommen (Campos-Sousa et al., 2003). Zudem sind über 50% der PK-Patienten von sexuellen Dysfunktionen betroffen (Malek et al., 2017). Eine gestörte Thermoregulation äußert sich vor allem durch das Auftreten von Nachtschweiß und eine gestörte Pupillomotorik durch die Beeinträchtigung des Pupillenlichtreflexes (Chen et al., 2020).

Neben kognitive Störungen können Depressionen, Apathie, Halluzinationen und Angstzustände auftreten (Jankovic, 2008). Die kumulative Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Demenz beträgt nach zehn Jahren etwa 30% (Gibson et al., 2024). Zudem kann ein zwanghaftes Verhalten auftreten, das sich bspw. in Form einer Spielsucht oder gesteigerter Sexualität äußert. Dieses Verhalten steht vermutlich in Zusammenhang mit einer Dopamin-Dysregulation, bedingt durch die dopaminerge Therapie (Jankovic, 2008).

Des Weiteren sind Schlafstörungen von klinischer Relevanz. Tagesmüdigkeit und *Insomnie*, die bei etwa der Hälfte der Patienten vorkommt, schränken die Lebensqualität weiter ein (Gjerstad et al., 2007). Ein vermehrtes Vorkommen von gewalttätigen

Trauminhalten im Rahmen einer sogenannten *Rapid-Eye-Movement*-Schlafverhaltensstörung gilt als Vorstufe des Parkinsonismus (Boeve et al., 2007). Nächtliche motorische Aktivitäten wie Schlagen oder Treten können dabei zu Verletzungen führen (Jankovic, 2008).

Zu den sensorischen Veränderungen gehört insbesondere die *Hyposmie*. Diese olfaktorische Dysfunktion gilt als Frühmarker für die PK. Als Ursache wird der Untergang neuronaler Strukturen in der *Amygdala* und eine Verringerung der dopaminergen Neurone im Riechkolben diskutiert (Jankovic, 2008).

Bis zu 20 Jahre vor dem Auftreten motorischer Symptome können bereits *Hyposmie*, Schlafstörungen und Obstipationen auftreten (Ascherio und Schwarzschild, 2016). Diese Prodromalsymptome könnten es ermöglichen, Personen mit einem hohen Risiko für die PK frühzeitig zu identifizieren und durch neuroprotektive Behandlungen den Untergang dopaminergener Neurone zu verhindern oder zu verlangsamen (Balestrino und Schapira, 2019).

1.6 Diagnostik

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind schätzungsweise bis zu 60% der dopaminergen Neurone bereits degeneriert (Balestrino und Schapira, 2019). Die Diagnose wird klinisch gestellt. Am wichtigsten sind hierbei die Anamnese und die neurologische körperliche Untersuchung durch einen erfahrenen Arzt (Postuma et al., 2015). Außerdem kann eine diagnostische Gabe von Levodopa oder eine subkutane Apomorphin-Applikation erfolgen. Verbessern sich die motorischen Symptome unter der Gabe, spricht dies für die PK (Balestrino und Schapira, 2019; Jankovic, 2008). Der Goldstandard in der Diagnostik ist der postmortale Nachweis von Lewy-Körpern und degenerierten dopaminergen Neuronen in der SNc (Kalia und Lang, 2015). Aufgrund unterschiedlicher Therapien und der damit zusammenhängenden Prognose ist die Unterscheidung der PK von Differentialdiagnosen essenziell. Verschiedene bildgebende Verfahren können zum Ausschluss von Differentialdiagnosen beitragen, sind jedoch keine Voraussetzung für die Diagnosestellung (Balestrino und Schapira, 2019). Anhand der Hoehn-und-Yahr-Skala sowie der *Unified Parkinson Disease Rating Scale* (UPDRS) kann der Schweregrad der Erkrankung klassifiziert werden (Hoehn und Yahr, 1967; Goetz et al., 2008).

1.6.1 Klinische Kriterien

Sowohl die *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank* als auch das *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* und die *Movement Disorder Society* (MDS) haben klinische Kriterien aufgestellt, um die Diagnosestellung der PK zu vereinfachen und zu objektivieren (Jankovic, 2008; Postuma et al., 2015). Mithilfe dieser Kriterien soll eine möglichst hohe Sensitivität und Spezifität in der Diagnosestellung erreicht werden. Insgesamt betrachtet ist die diagnostische Sicherheit trotz dieser Kriterien variabel, da sie durch verschiedene Faktoren wie die Krankheitsdauer und die Erfahrung des Arztes beeinflusst werden (Postuma et al., 2015; Balestrino und Schapira, 2019). Die MDS-Kriterien unterscheiden zwischen essenziellen und unterstützenden Kriterien sowie Ausschlusskriterien und Warnhinweisen. Für die Diagnosestellung sind die *Bradykinese* sowie zusätzlich der Ruhetremor und/oder *Rigor* erforderlich. In Abhängigkeit von dem Vorliegen weiterer Kriterien wird zwischen einer klinisch-gesicherten und klinisch-wahrscheinlichen PK differenziert (Postuma et al., 2015).

1.6.2 Bildgebende Verfahren

Bei der Abgrenzung der PK von atypischen und sekundären Parkinson-Syndromen können die Magnetresonanztomographie (MRT), die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) sowie die Einzelphoton-Emissionscomputertomographie (SPECT) einen wertvollen diagnostischen Beitrag leisten. Mittels der MRT können strukturelle Läsionen ausgeschlossen und atrophische Prozesse, die bei typischer anatomischer Signatur auf Differentialdiagnosen hinweisen, quantifiziert werden (Pagano et al., 2016; Balestrino und Schapira, 2019). Die Dopamintransporter-Szintigraphie ist ein SPECT-Verfahren, das zur Abgrenzung neurodegenerativer von nicht-degenerativen Ursachen für die Symptomatik eingesetzt wird (Pagano et al., 2016). Der Einsatz des radioaktiven Tracers ^{18}F -Fluordesoxyglucose (^{18}F -FDG) im Rahmen einer PET ermöglicht die Darstellung charakteristisch gesteigerter oder reduzierter Aktivitätsmuster im *Cortex*, in den Basalganglien, im Pons und im Cerebellum, die eine Unterscheidung der PK von atypischen Parkinson-Syndromen ermöglichen (Balestrino und Schapira, 2019; Pagano et al., 2016).

1.6.3 Klinische Skalen

Die im Jahr 1967 von Hoehn und Yahr entwickelte Skala umfasst fünf Stadien. Je höher das Stadium, desto stärker sind die motorischen Symptome ausgeprägt und die Mobilität eingeschränkt (Hoehn und Yahr, 1967). Eine detaillierte Bewertung der klinischen Symptomatik erfolgt mittels UPDRS. Der UPDRS wurde im Jahr 1987 mit dem Ziel entwickelt, die verschiedenen Schweregrad-Skalen für Symptome durch eine international gültige und einheitliche Skala zu ersetzen (Goetz et al., 2008). Die MDS wies Anfang der 2000er Jahre auf einige Schwächen des UPDRS hin. Nicht-motorische Symptome werden in dem UPDRS nicht ausreichend abgedeckt. Zudem führen ungenaue Instruktionen zu einer Unschärfe bei der klinischen Beurteilung (Movement Disorder Society, 2003). Um diese Schwachstellen im UPDRS zu beheben, wurde im Jahr 2008 eine überarbeitete Version des UPDRS (MDS-UPDRS) von der MDS veröffentlicht (Goetz et al., 2008). Der MDS-UPDRS besteht aus vier Teilen mit mehreren Unterpunkten, für die jeweils 0-4 Punkte vergeben werden. Eine höhere Punktzahl spiegelt eine schwerere Symptomatik wider. Teil I bezieht sich auf nicht-motorische, Teil II auf motorische Erfahrungen im täglichen Leben. In Teil III werden die motorischen Symptome der PK-Patienten im Rahmen einer ärztlichen Untersuchung beurteilt und die entsprechende Anzahl an Punkten vergeben. Motorische Komplikationen in Form von Fluktuationen und *Dyskinesien* sind in Teil IV zusammengefasst. Anhand der Gesamtpunktzahl oder der Punktzahl einzelner Teilabschnitte kann der Schweregrad der Erkrankung beurteilt werden. Darüber hinaus ermöglicht der MDS-UPDRS im zeitlichen Verlauf den Krankheitsprogress und das Therapieansprechen abzubilden (Goetz et al., 2008).

1.7 Therapie

Bis heute steht kein kausaler Therapieansatz zur Verfügung und aufgrund des progressiven Verlaufs der PK ist eine kontinuierliche Anpassung der symptomatisch wirkenden Therapien erforderlich (Balestrino und Schapira, 2019). Begleitende Maßnahmen wie Gang-, Gleichgewichts- und Krafttraining, Physio- und Ergotherapie sowie logopädische Maßnahmen zum Sprach- und Schlucktraining können die Symptomatik zusätzlich zur medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapie verbessern (Armstrong und Okun, 2020). Die Entwicklung krankheitsmodifizierender Therapien stellt einen Schwerpunkt aktueller Forschungsaktivitäten dar. Ihr Ziel ist die

Neurodegeneration und den damit einhergehenden Krankheitsprogress zu verlangsamen oder zu stoppen (Armstrong und Okun, 2020; Kalia und Lang, 2015).

1.7.1 Medikamentöse Therapie

Die zentralen medikamentösen Ansätze umfassen einerseits die Erhöhung der Dopaminkonzentration durch die Applikation von Dopaminvorstufen und -derivaten und andererseits den Eingriff in den Dopaminmetabolismus (Balestrino und Schapira, 2019). Insbesondere der *Rigor* und die *Bradykinese* sprechen auf die dopaminerge Therapie an, während das Ansprechen des Ruhetremors variabler ist (Kalia und Lang, 2015).

Levodopa weist die höchste Wirksamkeit in Bezug auf motorische Symptome auf und stellt den Goldstandard in der medikamentösen Therapie dar. Es handelt sich um eine Vorstufe des Dopamins, die die Blut-Hirn-Schranke passieren kann und in noch vorhandenen dopaminergen Neuronen der SNc zu Dopamin umgewandelt wird (Balestrino und Schapira, 2019). Die Applikation erfolgt meist oral in Tablettenform in Kombination mit einem Decarboxylase-Inhibitor, um das Auftreten peripherer Nebenwirkungen wie *Nausea* und *Hypotension* zu reduzieren. Darüber hinaus können weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Müdigkeit und eine gestörte Impulskontrolle auftreten. Die Limitation der Levodopa Therapie ist insbesondere auf motorische Nebenwirkungen zurückzuführen. Die diskontinuierliche Stimulation *striataler* Dopaminrezeptoren induziert motorische Fluktuationen, *Dystonien* und *Dyskinesien*. Präparate mit einer verlangsamt Wirkstofffreisetzung zielen darauf ab, motorische Fluktuationen zu reduzieren (Balestrino und Schapira, 2019). Das Risiko für *Dyskinesien* steigt insbesondere durch hohe Dosen an Levodopa und nimmt mit dem Grad der Degeneration dopaminerg Neurone zu (Armstrong und Okun, 2020; Balestrino und Schapira, 2019). Ein höheres Risiko für Levodopa induzierte *Dyskinesien* besteht außerdem bei jungen PK-Patienten (Jankovic, 2008). Im zeitlichen Verlauf nimmt das Ansprechen auf die Therapie ab (Balestrino und Schapira, 2019). Höhere Dosen an Levodopa und kürzere zeitliche Intervalle zwischen den Applikationen werden notwendig (Armstrong und Okun, 2020).

Dopamin-Agonisten werden nach der Aufnahme nicht weiter metabolisiert, sondern binden direkt an postsynaptische Dopaminrezeptoren im *Striatum*. Der Einsatz als Monotherapie in frühen Stadien der Erkrankung oder als Kombinationstherapie mit Levodopa ist möglich. Im Vergleich zu Levodopa zeigen Dopamin-Agonisten eine geringere Wirksamkeit bei der Behandlung motorischer Symptome. Halluzinationen

sowie eine gestörte Impulskontrolle und Tagesmüdigkeit treten häufiger auf als bei Levodopa (Balestrino und Schapira, 2019). Daher sind Dopaminagonisten bei Suchtverhalten in der Patientenvorgeschichte zu vermeiden (Kalia und Lang, 2015). Des Weiteren gehören Beinödeme zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Von Vorteil ist das seltenere Auftreten von *Dyskinesien* (Balestrino und Schapira, 2019). Die Applikation kann oral, über transdermale Pflaster, als subkutane Injektionen oder als Dauerinfusion zur Reduktion motorischer Fluktuationen erfolgen (Balestrino und Schapira, 2019).

Monoaminoxidase-B-Inhibitoren (MAO-B-Inhibitoren) und Catechol-O-Methyl-Transferase-Inhibitoren (COMT-Inhibitoren) greifen in den Dopaminmetabolismus ein, indem sie den Dopaminabbau hemmen. Die Dopaminkonzentration steigt an und das Dopamin erzielt eine längere Wirkdauer, durch die motorische Fluktuationen reduziert werden. Wenn Decarboxylase-Inhibitoren aktiv sind, wird Levodopa über Catechol-O-Methyl-Transferasen metabolisiert. COMT-Inhibitoren verhindern somit die weitere Metabolisierung von Levodopa (Müller, 2015). Bei den MAO-B-Inhibitoren wird zwischen reversiblen und irreversiblen Inhibitoren unterschieden, die als Monotherapie oder im Rahmen von Kombinationstherapien Anwendung finden (Balestrino und Schapira, 2019). Im Vergleich zu Levodopa erzielen MAO-B-Inhibitoren und Dopamin-Agonisten eine geringere Wirkung gegenüber motorischen Symptomen, weisen jedoch ein geringeres Risiko für *Dyskinesien* auf (Armstrong und Okun, 2020).

Neben der dopaminergen Therapie gibt es weitere medikamentöse Ansatzpunkte, zu denen anticholinerg wirkende Substanzen, Glutamat-Rezeptor-Modulatoren, Serotonin-Rezeptor-Agonisten sowie die in Europa nicht zugelassenen Adenosin-A2a-Rezeptor-Modulatoren gehören (Balestrino und Schapira, 2019).

Insgesamt betrachtet wird meist eine Kombination aus verschiedenen Medikamenten verwendet, um die Vorteile einzelner Präparate zu vereinen und hohe Dosen einer Substanz sowie das damit verbundene erhöhte Risiko für Nebenwirkungen zu reduzieren (Armstrong und Okun, 2020).

1.7.2 MRT-gesteuerter fokussierter Ultraschall

Neben den medikamentösen Therapieoptionen können Behandlungen mit einem MRT-gesteuerten fokussierten Ultraschall erfolgen. Anwendung findet dieses Verfahren bei medikamentenrefraktärem Tremor. Durch die Ultraschallwellen werden Strukturen

des *Thalamus* gezielt thermokoaguliert. Das MRT dient dem zeitgleichen Monitoring (Armstrong und Okun, 2020).

1.7.3 Tiefe Hirnstimulation: Einführung

Die Tiefe Hirnstimulation (THS) ist ein etabliertes Therapieverfahren, das insbesondere bei motorischen Symptomen der PK, bei essentiellm Tremor und bei *Dystonien* angewandt wird (Herrington et al., 2016). Bei PK-Patienten wird die THS meist in fortgeschrittenen Stadien eingesetzt, wenn motorische Symptome weiterhin auf die dopaminerge Therapie ansprechen, aber der Therapieerfolg durch motorische Fluktuationen und *Dyskinesien* zunehmend limitiert wird (Balestrino und Schapira, 2019; Kalia und Lang, 2015). Neben der Kontrolle motorischer Symptome und Komplikationen wird eine Verbesserung nicht-motorischer Symptome wie z.B. schlafbezogener Veränderungen ermöglicht (Kalia und Lang, 2015; Balestrino und Schapira, 2019).

Ein Rechteckimpuls auf den *uni-* oder *bilateral* stereotaktisch implantierten Elektroden erzeugt ein elektrisches Feld. Durch dieses werden die Nervenzellen der Zielstruktur stimuliert. Anschließend fließt ein langsamerer Ausgleichsstrom mit niedrigerer Amplitude zurück (Armstrong und Okun, 2020). Bei PK-Patienten erfolgt die Implantation der Elektroden in den *Globus pallidus* oder den STN. Studien legen nahe, dass die Stimulation bei einer STN-THS am effektivsten ist, wenn die Elektroden im *dorsolateralen* STN positioniert werden (Herrington et al., 2016). Insgesamt weisen PK-Patienten mit einer THS im Vergleich zu PK-Patienten, die eine rein medikamentöse Therapie fortsetzen, eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität und eine höhere Überlebensrate auf (Ngoga et al., 2014; Balestrino und Schapira, 2019).

1.7.4 Tiefe Hirnstimulation: Wirkung

Der genaue Wirkmechanismus der THS ist bisher nicht abschließend geklärt und daher weiterhin ein wichtiger Teil der Forschung. Da die Wirkung der THS nicht identisch ist mit der Wirkung von Levodopa, wird ein Dopamin-unabhängiger Mechanismus vermutet. Darüber hinaus können Symptome wie der Ruhetremor behandelt werden, die nicht auf eine zusätzliche Dopaminzufuhr ansprechen (Herrington et al., 2016). Die Stimulation der Zielstruktur bedingt eine Unterbrechung der afferenten und efferenten Signale, sodass pathologische Erregungsmuster in den Basalganglien und deren Weiterleitung

über den *Thalamus* in den *Motorcortex* unterbunden werden (Balestrino und Schapira, 2019; Chiken und Nambu, 2016). *In-vitro*-Versuchen zufolge resultiert aus der Stimulation eine kontinuierliche Depolarisation an den *Somata*, die zur Inhibition von Natriumkanälen und Aktivierung von Kaliumkanälen führt. Dies hat zur Folge, dass sowohl die Ausbildung als auch die Ausbreitung der Aktionspotentiale eingeschränkt sind. Axone, insbesondere in räumlicher Nähe zur Elektrode, werden demgegenüber durch die THS aktiviert. Die durch die THS induzierten Aktionspotentiale laufen sowohl *orthodrom* als auch *antidrom*. Dabei werden größere und senkrecht zum elektrischen Feld liegende Axone leichter erregt (Herrington et al., 2016).

Darüber hinaus kann die THS synaptische Plastizität induzieren, den Glukosestoffwechsel im Gehirn beeinflussen und neuroprotektiv wirken (Herrington et al., 2016). Die Relevanz dieser synaptischen Plastizität in Bezug auf die Wirkmechanismen der THS ist bisher nicht abschließend geklärt. Klinische Effekte der THS, die erst mit einer zeitlichen Latenz zu beobachten sind, könnten durch Plastizitätseffekte bedingt sein (Agnesi et al., 2013). Bei PK-Patienten charakteristisch veränderte Glukosestoffwechsellmuster im ¹⁸F-FDG-PET korrelieren mit dem klinischen Schweregrad der Erkrankung und werden mittels STN-THS moduliert und verringert (Ma et al., 2007). Weitere Studien befassen sich mit der potenziell neuroprotektiven Wirkung der THS. Die Degeneration dopaminerger Neurone der SN wird verlangsamt und die Freisetzung neuroprotektiver Wachstumsfaktoren wie dem *brain-derived neurotrophic factor* induziert (Spieles-Engemann et al., 2011). Dennoch bleibt die Erkrankung progredient und schreitet in ähnlicher Geschwindigkeit fort (Herrington et al., 2016).

1.7.5 Tiefe Hirnstimulation: Nebenwirkungen

Bedingt durch die Stimulation umliegender anatomischer Strukturen können sowohl motorische als auch nicht-motorische Nebenwirkungen hervorgerufen werden. Ungewollte Muskelkontraktionen im Bereich des Gesichts und eine *Dysarthrie* treten durch die Stimulation der *lateral* und *anterior* des STN gelegenen *Capsula interna* auf. Durch die *Capsula interna* ziehen Fasern des frontalen Augenfeldes bei deren Aktivierung es zu okulomotorischen Störungen in Form von Blickabweichungen kommt. Darüber hinaus kann eine einseitige Blickabweichung und Diplopie durch die Stimulation von Fasern des *Nervus oculomotorius* auftreten, die *inferomedial* des STN verlaufen (Koeglsperger et al., 2019; Balestrino und Schapira, 2019). Zudem zeigen Studien, dass unter einer STN-THS eine Gangverschlechterung und *Dyskinesien* möglich sind, deren

Ursachen am ehesten multifaktoriell bedingt sind (Koeglsperger et al., 2019). Nicht-motorische Symptome wie Angst, Manie sowie Depressionen sind auf die Stimulation des *ventralen* STN und der SNr zurückzuführen (Herrington et al., 2016). Ebenso geht mit der Aktivierung von Fasern des *ventralen* STN und kortikaler Verbindungen die Verschlechterung exekutiver Funktionen einher (Herrington et al., 2016). Parästhesien können als unerwünschte Nebenwirkung aus der Stimulation des *Leminiscus mediales* resultieren (Koeglsperger et al., 2019).

1.7.6 Tiefe Hirnstimulation: Einflussfaktoren

Das Ergebnis der THS wird von verschiedenen Faktoren maßgeblich beeinflusst. Von wesentlicher Bedeutung sind die Auswahl der Patienten für diese Therapie, die Lage der Elektroden, die Wahl des Stimulationskontaktes und der Stimulationsparameter sowie die Anpassung der medikamentösen Therapie (Horn et al., 2017; Balestrino und Schapira, 2019). Die Patientenauswahl sollte durch ein multidisziplinäres Team unter Berücksichtigung von Faktoren wie dem Alter, dem Ansprechen auf Levodopa, dem Schweregrad der Symptome und Komorbiditäten erfolgen (Balestrino und Schapira, 2019). Ein höheres Lebensalter in Kombination mit Komorbiditäten, kognitive Defizite oder eine Levodopa-resistente Symptomatik gehen mit einem schlechteren Therapieergebnis einher (Armstrong und Okun, 2020).

1.7.7 Tiefe Hirnstimulation: Auswahl des Stimulationskontaktes

Die implantierten Elektroden setzen sich aus vier Kontaktebenen zusammen und sind über ein subkutanes Kabel mit dem am Thorax unterhalb der *Clavicula* oder dem abdominell implantierten Impulsgenerator (IPG) verbunden (Herrington et al., 2016; White-Dzuro et al., 2017). Die Stimulationsparameter werden drahtlos über ein Handgerät variiert. Dies ermöglicht die Stimulation jederzeit an den progredienten Krankheitsverlauf anzupassen (Volkman et al., 2006). Die Feineinstellung des Stimulators erfolgt für jeden Patienten individuell im Rahmen des *monopolar review*. Dabei wird der Elektrodenkontakt, der das beste klinische Ergebnis hervorruft, für die Stimulation ausgewählt. Dementsprechend muss jeder Elektrodenkontakt einzeln und nacheinander ausgetestet werden, sodass es sich um ein besonders zeitintensives Verfahren handelt (Tinkhauser et al., 2018; Volkman et al., 2006). Das therapeutische

Fenster (TW) dient im *monopolar review* als wichtiger Indikator für die Auswahl des Stimulationskontaktes. Je größer der Bereich zwischen der niedrigsten Stimulationsamplitude, die eine klinische Verbesserung erzielt, und der niedrigsten Stimulationsamplitude, die Nebenwirkungen hervorruft, desto größer ist das TW eines Kontaktes. Die Vorhersage des TW könnte somit die Wahl des Stimulationskontaktes vereinfachen (Schnitzler et al., 2022).

Die beiden mittleren Kontaktebenen sind in drei Segmente unterteilt. Pro Hemisphäre stehen somit acht verschiedene Stimulationskontakte zur Verfügung. Bei der omnidirektionalen Stimulation erfolgt die Stimulation über einen Ringkontakt. Durch die Stimulation eines einzelnen Segmentes kann das Stimulationsareal stärker fokussiert und somit Nebenwirkungen minimiert werden. Mit dem dadurch entstandenen direktionalen Stimulationsverfahren wird im Vergleich zu einer omnidirektionalen Stimulation das TW vergrößert und eine höhere Wirksamkeit erzielt (Tinkhauser et al., 2018). Gleichzeitig ist dieses Stimulationsverfahren energieeffizienter (Rammo et al., 2022). Nachteilig sind die höhere Komplexität und der höhere Zeitaufwand für die direktionale Stimulationseinstellung (Tinkhauser et al., 2018).

1.7.8 Adaptive Tiefe Hirnstimulation

In Zukunft soll anhand neurophysiologischer Biomarker die Wahl des Stimulationskontaktes und der Stimulationsparameter automatisiert erfolgen (Little et al., 2013). Im Gegensatz zur herkömmlichen THS wird die Stimulation bei der adaptiven THS in Echtzeit an pathologische neuronale Aktivitätsmuster angepasst. Die Patienten profitieren über den gesamten Tagesverlauf von einer präzisen und auf ihre Bedürfnisse abgestimmten Stimulation (Yin et al., 2021; Tinkhauser et al., 2018).

Die Biomarker müssen über einen Sensor aufgezeichnet und die Informationen an einen Prozessor weitergeleitet werden. Über- oder unterschreiten die Biomarker einen Schwellenwert kann diese Information vom Prozessor aus an den Stimulator weitergeleitet werden und eine Anpassung der Stimulation erfolgen. Es entsteht ein geschlossener Kreislauf, der eine optimierte Symptomreduktion und Minimierung von Nebenwirkungen ermöglicht (Acharyya et al., 2025).

Die Evaluation von Biomarkern und Stimulationsstrategien für die adaptive THS sind ein wesentlicher Bestandteil der aktuellen Forschungen (Acharyya et al., 2025). Hierzu wird die neuronale Aktivität der PK-Patienten untersucht, um pathologische Veränderungen

zu detektieren, anhand derer eine Stimulationsanpassung erfolgen kann. Im Fokus dieser Untersuchungen stehen die pathologischen Aktivitätsmuster im *Beta*-Frequenzbereich der PK-Patienten (Neumann et al., 2016; Oswal et al., 2021; Acharyya et al., 2025).

1.8 Elektrophysiologie

Die elektrophysiologische Aktivität der um die Elektrode herum gelegenen Nervenzellen insbesondere deren Transmembranströme erzeugen elektrische Felder, die als lokale Feldpotenziale (LFP) bezeichnet werden. LFP werden in standardisierten Frequenzintervallen untersucht und die daraus resultierenden Erkenntnisse können zu einer Optimierung der Stimulationseinstellung beitragen und sind somit von besonderem Interesse (Yin et al., 2021).

1.8.1 Lokale Feldpotentiale

LFP können bereits intraoperativ während der Elektrodenimplantation abgeleitet werden. Bei zweizeitig durchgeführten THS-Operationen können LFP-Aufzeichnungen erfolgen, bevor die Elektroden mit dem IPG verbunden werden. Die postoperative Ableitung von LFP über die Tiefenelektrode ist seit einer neuen Generation von Stimulatoren, zu denen der Medtronic Percept gehört, jederzeit möglich. Im Gegensatz zu kortikal abgeleiteten Potentialen bei der Elektroenzephalographie, der Elektrokortikographie und der Magnetoenzephalographie geben diese LFP direkten Aufschluss über die elektrophysiologische Aktivität in den Basalganglien. Somit können Veränderungen der LFP unter Variation der Stimulationsparameter über das Endgerät erfasst werden (Yin et al., 2021).

1.8.2 Frequenzbänder

Die genaue Grenze zwischen den einzelnen Frequenzintervallen kann je nach Literatur variieren. Orientierend erfolgt häufig eine Einteilung in folgende Frequenzbänder: *Delta* (0-3 Hz), *Theta* (4-7 Hz), *Alpha* (8-12 Hz), *Beta* (13-30 Hz), *Gamma* (31-200 Hz) und hochfrequente Oszillation (HFO, > 200 Hz) (Yin et al., 2021).

Die *Delta*-Aktivität ist anfällig für Bewegungsartefakte und wird daher häufig herausgefiltert (Yin et al., 2021). Eine starke *Delta*-Aktivität ist bei PK-Patienten mit Demenz im *Nucleus basalis* zu beobachten (Nazmuddin et al., 2018). Die *Theta*- und *Alpha*-Aktivitäten werden meist zusammenfassend als Niederfrequenzbereich (LF) bezeichnet. Die LF-Aktivität ist am stärksten im *ventromedialen* STN lokalisiert und nimmt bei einer Verbesserung der motorischen Symptome unter der Einnahme von Levodopa und THS zu (Yin et al., 2021).

Mehrere Studien weisen auf eine pathologisch erhöhte *Beta*-Aktivität im STN von PK-Patienten hin (Kühn et al., 2006; Neumann et al., 2016). Am höchsten ist die *Beta*-Aktivität im dorsalen STN, wo zudem die Stimulation am effektivsten ist (Tinkhauser et al., 2018). Charakteristisch sind eine vermehrte oszillatorische *Beta*-Aktivität, die in Form von kurzen hochfrequenten sog. *Beta-Bursts* auftreten kann, sowie die pathologische Beta-Synchronisation (Herrington et al., 2016; Yin et al., 2021).

Der *Beta*-Frequenzbereich wird in ein niedriges Frequenzband (LBB; 12-20 Hz) und ein hohes Frequenzband (HBB; 21-35 Hz) unterteilt (López-Azcárate et al., 2010; Oswal et al., 2021). Das LBB weist eine hohe Aktivität im STN auf und wird insbesondere durch dopaminerge Medikamente moduliert (Priori et al., 2004; Neumann et al., 2016). Im HBB ist die vermehrte oszillatorische Aktivität pathologisch relevant. In Abhängigkeit von der Phase der HBB-Oszillationen im STN verändert sich die Amplitude kortikaler hochfrequenter Oszillationen. Diese Phasen-Amplituden-Kopplung (PAK) tritt bei PK-Patienten verstärkt auf (López-Azcárate et al., 2010; Oswal et al., 2021).

Die dynamische Anpassung neuronaler Oszillationen spielt eine wichtige Rolle in der neuronalen Kommunikation. Die Reaktionszeit bei PK-Patienten korreliert mit der Desynchronisation der *Beta*-Aktivität vor Bewegungsbeginn (Kühn et al., 2004). Die vermehrte pathologische Synchronisation von Oszillationen nimmt somit einen pathophysiologischen Stellenwert in der Entstehung motorischer Symptome bei PK-Patienten ein (Oswal et al., 2013).

Die erhöhte *Beta*-Aktivität und PAK korrelieren mit dem Schweregrad der *Bradykinese* und des *Rigors* (Kühn et al., 2006; Neumann et al., 2016; Oswal et al., 2013). Entsprechend geht die Abnahme der *Beta*-Aktivität und der PAK mit einer Verbesserung der motorischen Beeinträchtigungen einher und kann durch die Therapie mit Levodopa und die THS erzielt werden (Kühn et al., 2006; Strelow et al., 2022). Die THS sollte auf pathologische Oszillationen abgestimmt sein, da andernfalls bei einer niedrigen Frequenzstimulation weiterhin pathologische Oszillationen zwischen einzelnen Stimulationsimpulsen auftreten können (Herrington et al., 2016).

Die *Beta*-Aktivität ist meist nicht über das gesamte *Beta*-Frequenzband hinweg erhöht, sondern erreicht an einer individuellen Frequenz ihren Spitzenwert (*Beta-Peak*) (Tinkhauser et al., 2017). Daraus ergibt sich die Fragestellung, ob *Beta-Peaks* geeignete Prädiktoren für die Auswahl eines effektiven Stimulationskontaktes sind.

Dem *Gamma*-Band und den HFO im STN werden prokinetische Wirkungen zugeschrieben. Während die *Beta*-Aktivität unter Levodopa abnimmt, steigt die Aktivität im *Gamma*-Band und der HFO. Es wird zwischen langsamer HFO (sHFO) im Bereich von 200 bis 300 Hz und schneller HFO (fHFO) zwischen 300 und 400 Hz differenziert. Nach der Gabe von Levodopa ist insgesamt eine Zunahme der HFO-Aktivität zu verzeichnen, wobei dieser Anstieg durch die Zunahme der fHFO-Aktivität bedingt ist, während die sHFO-Aktivität abnimmt. Das Verhältnis von sHFO zu fHFO korreliert dabei signifikant mit der *Akinese* und dem *Rigor* (Hirschmann et al., 2016).

1.9 Prognose

Im Anfangsstadium kann eine effektive Symptomkontrolle durch die pharmakologische Therapie erzielt werden (Balestrino und Schapira, 2019). Mit dem Fortschreiten der Erkrankung steigt auch die Belastung durch nicht-motorische und Levodopa-resistente Symptome. Das *Freezing*, Stürze, *Dysarthrie*, *Dysphagie* und Demenz treten vermehrt in den Vordergrund und sind zunehmend relevant (Armstrong und Okun, 2020; Balestrino und Schapira, 2019). Im weiteren Verlauf der Erkrankung steigt die Zahl der Arztbesuche und der Krankenhausaufenthalte. Es kommt zu einer zunehmenden Einschränkung der Lebensqualität und einem Verlust der Selbstständigkeit (Balestrino und Schapira, 2019). Insgesamt weisen PK-Patienten eine um 1,5–2,2-fach erhöhte Gesamt mortalität und verringerte Lebenserwartung auf (Balestrino und Schapira, 2019; Ng, 2018). Die häufigste Ursache für das Versterben an der PK ist das Auftreten einer Aspirationspneumonie (Armstrong und Okun, 2020; Fernandez und Lapane, 2002).

1.10 Ethikvotum

Die Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf hat dem Ethikantrag unter der Studiennummer 2019-629_2 am 15.02.2021 zugestimmt.

1.11 Ziele der Arbeit

Die PK ist eine weltweit vorkommende Erkrankung, deren Ätiologie nicht abschließend geklärt ist und für die bis heute kein kausaler Therapieansatz zur Verfügung steht (Dorsey et al., 2018; Tysnes und Storstein, 2017; Balestrino und Schapira, 2019). Die THS ist ein bewährtes therapeutisches Verfahren, das nachweislich motorische und nicht-motorische Symptome verbessert und die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhöht (Balestrino und Schapira, 2019; Kalia und Lang, 2015). Da die Wahl des Stimulationskontaktes und weiterer Stimulationsparameter mit einem hohen zeitlichen Aufwand verbunden sind und aufgrund der Progredienz des Krankheitsbildes wiederholt durchgeführt werden muss, gilt es, Prädiktoren zu evaluieren, die diese Prozesse verbessern (Volkman et al., 2006). Bisherige Studien analysierten dahingehend insbesondere die erhöhte *Beta*-Aktivität, *Beta*-Oszillationen und *Beta*-Suppression (Herrington et al., 2016; Yin et al., 2021).

Ziel dieser Arbeit ist die Evaluation, ob *Beta*-Peaks bei PK-Patienten mit einer STN-THS als Prädiktoren für die Wahl des klinisch effizientesten Stimulationskontaktes geeignet sind. Hinsichtlich dieser Fragestellung wurden LFP ein bis drei Tage nach Implantation der Elektroden aufgezeichnet, *Beta*-Peaks detektiert und deren Auftreten sowie deren Lokalisation innerhalb des *Beta*-Frequenzbereiches analysiert. Einen zentralen Stellenwert in der Analyse nimmt die Bestimmung des TW und des Stimulationskontaktes mit dem besten klinischen Ergebnis durch *Beta*-Peaks ein. Darüber hinaus wird der Einfluss von Levodopa auf *Beta*-Peaks bestimmt und evaluiert, ob *Beta*-Peaks als Prädiktoren für das motorische Ansprechen auf Levodopa dienen können.

Die aus dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse können zu einem verbesserten elektrophysiologischen Verständnis der THS im Zusammenhang mit dem klinischen Ansprechen auf die Stimulation beitragen. Das bisher zum Teil langwierige und möglicherweise fehleranfällige *monopolar review* könnte umgangen oder abgekürzt werden. Schließlich könnte das Therapieergebnis der THS maximiert und der *Beta*-Peak im Rahmen einer adaptiven THS als wichtiger Parameter miteinbezogen werden.

2 Subthalamic beta peak power ratio as an electrophysiological marker for deep brain stimulation contact selection in Parkinson's disease, Molinari, V., Sure, M., Spooner, R., Bahnners, B., Schnitzler, A., Florin, E., Hartmann, C., *Neurological Research and Practice*, 7: 81–89, (2025)

Reproduced with permission from Springer Nature.

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Subthalamic beta peak power ratio as an electrophysiological marker for deep brain stimulation contact selection in Parkinson's disease

Victoria D. M. Molinari¹, Matthias Sure¹, Rachel K. Spooner¹, Bahne H. Bahners^{1,2}, Alfons Schnitzler^{1,2}, Esther Florin^{1†} and Christian J. Hartmann^{1*†} 

Abstract

Background Previous studies have demonstrated that patients with Parkinson's disease (PD) exhibit pathologically increased beta band activity (12–35 Hz) in the basal ganglia, which peaks at an individual frequency and correlates with symptom severity. The purpose of this study was to determine whether different beta peak measures can serve as predictors for deep brain stimulation (DBS) contact selection.

Methods Subthalamic local field potentials were acquired from 27 patients with PD (8 female, 59.0 ± 8.9 years) with (ON) and without (OFF) dopaminergic medication. Peak amplitudes and frequencies were detected in the low (12–20 Hz) and high beta band (21–35 Hz), and their predictive value for the motor symptom improvement, the therapeutic window and the optimal stimulation contact were analyzed.

Results In particular, the power ratio of the highest low beta peak ON versus OFF medication explained 23.7% of the variance in the therapeutic window.

Conclusion Our results demonstrate that beta peak measures can serve as valuable markers to estimate contact selection to achieve an optimal DBS outcome in patients with PD.

Trial registration Not applicable.

Keywords Parkinson's disease, Deep brain stimulation, Local field potentials, Beta activity

[†]Esther Florin and Christian J. Hartmann contributed equally to this work.

*Correspondence:

Christian J. Hartmann

Christian.Hartmann@med.uni-duesseldorf.de

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, Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany



© The Author(s) 2025. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Background

Deep brain stimulation (DBS) is an effective treatment for patients with Parkinson's disease (PD) [1]. The clinical outcome of DBS depends on the choice of DBS contact and stimulation parameters [2]. As the contact levels of DBS electrodes can be divided into segments, the potential for more targeted stimulation has increased [3]. Despite the advantages of this approach, including a reduction in adverse effects and an extended therapeutic window, the process of stimulation adjustment in monopolar testing has become more complex and time-consuming [3–5]. Thus, the identification of physiological markers that facilitate DBS adjustment is necessary to advance DBS programming.

DBS electrodes can also be utilized to record local field potentials (LFP) from target areas [6]. Increased beta band activity (12–35 Hz) in the subthalamic nucleus (STN) correlates with the severity of rigidity and bradykinesia which are clinical hallmarks of PD [7]. A reduction in beta power leads to improved mobility and can be achieved through treatment with levodopa or DBS [8–10]. The amount of stimulation-induced beta power suppression at a particular DBS contact was associated with motor symptom improvements [11]. In addition, stimulation of the contact with the highest beta activity provided the best clinical outcome in the majority of patients [4, 12]. Furthermore, this contact frequently exhibited the largest therapeutic window (TW, minimal stimulation amplitude eliciting clinical benefits vs. side effects) [4].

Taken together, the identification of physiological markers that facilitate DBS adjustment is of fundamental importance. Considering the aforementioned findings on beta activity and the fact that the increase in beta activity is often not broadly distributed, but usually forms an individual peak at a specific frequency [13], we hypothesized that different beta peak measures could serve as predictors for DBS contacts with the broadest TW and the highest clinical efficacy. The present study therefore focused on the amplitude, frequency, standard deviation and power of these beta peaks to evaluate their potential as predictors of TW and the choice of stimulation contact with the best clinical outcome in subthalamic DBS.

Methods

Subjects, surgery and experimental setup

This study included 27 patients (8 female, median age 59.0 ± 8.9 years) with PD who were selected for STN DBS surgery based on the guidelines of the German Society of Neurology [14]. DBS electrodes were bilaterally implanted at the University Hospital Düsseldorf, targeting the dorsal STN (see additional file 1). The surgery was performed in two stages to enable LFP recordings from externalized DBS leads. First, DBS electrodes were implanted and externalized via the Abbott extension

6373 (Abbott Laboratories, Lake Bluff, United States). LFPs were measured 1–3 days postoperatively while the DBS electrode extensions were connected with an electroencephalogram amplifier integrated into a 306-channel magnetoencephalography system (Elekta Neuromag, Finland) [15, 16]. Only the LFP recordings were analyzed in this study.

Resting activity (eyes open) was measured with (ON) and without (OFF) dopaminergic medication in three consecutive blocks of 10 min each. One patient could be measured only in the ON state and one only in the OFF state. During the session, motor impairment was assessed using the MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (MDS-UPDRS-III) [17, 18]. One day after the recording, the pulse generator was implanted during a second surgical procedure. Since we used the raw data from a previous study, please refer to Sure et al. (2021) for details on data acquisition [15].

6–24 months after implantation, the TW of (mean $\pm$ standard deviation: 11 ± 5) DBS contacts was determined in 20 patients in a monopolar review [19]. For 4 of these patients, monopolar review data were only available for one electrode. The TW was defined as the range between the lowest stimulation amplitude that caused a relevant clinical improvement and the lowest stimulation amplitude that caused immediate side effects [3]. We defined the contact used for chronic stimulation 6–24 months after implantation as the best clinical contact (BCC) per electrode. One electrode was deactivated at the time of the examination, resulting in 53 BCCs in 27 patients.

Signal processing and detection of beta peaks

Data were processed using MATLAB (version R2018b; MathWorks, Natick, United States) and the Brainstorm toolbox (version 12-Aug-2022) [20]. Each electrode has eight contacts in four planes, resulting in eight LFP channels, which were re-referenced to the mean of all LFP channels per patient. At the two central levels, the ring contact is divided into three segments. To address the possibility of omnidirectional stimulation at the 2nd and 3rd contact level, we developed a method to create two artificial LFP channels per electrode. The signals from the three directional channels were averaged for each height, increasing the number of LFP channels per electrode from eight to ten. 20 LFP channels were examined per patient, considering both hemispheres. As in the case of Sure et al. (2021), all LFP data were reviewed and cleaned for artifacts [15]. Out of 540 LFP channels (20 per patient), 42 bad channels (17 in the OFF state and 25 in the ON state) were identified due to flat, noisy activity or multiple artifacts and were excluded from subsequent analyses. All data were subsequently down-sampled to 1000 Hz. A notch filter with a 3-dB bandwidth of 1 Hz

was employed to eliminate line noise, whereas a 1 Hz high-pass filter was utilized to remove motion-related artifacts. Power spectra were generated from the LFP data and calculated using Welch's method with a window length of 4000 msec and a window overlap ratio of 50% using the Brainstorm toolbox (version 12-Aug-2022) [20]. The Brainstorm implementation "fitting oscillations & one over f " was utilized to identify up to three peaks (henceforth referred to as "beta peaks") between 10 and 40 Hz in the power spectra [21]. This allowed analyzing the occurrence of peaks in the low (LBB; 12–20 Hz) and high (HBB; 21–35 Hz) beta band. Previous literature was utilized to define the frequency ranges of LBB and HBB [18, 22]. Furthermore, we selected a Gaussian peak model for peak detection, with a peak width limit between 0.5 and 12.0 Hz, a minimum peak height of 3 dB (in $\log[\text{Power}]$), and a proximity threshold of two standard deviations. The beta peak frequency, amplitude, standard deviation and power were calculated for the highest peak amplitude in the entire beta band and for the LBB only.

Statistics

Statistical analyses were conducted using SPSS Statistics (version 29.0.0.0, IBM, Ehningen, Germany). A significance level of 5% ($\alpha = 0.05$) was applied, and for multiple comparisons, the p -values were corrected using the Bonferroni method. The corrected p -values are provided in the text (see additional file 2 for uncorrected p -values).

We analyzed the number of beta peaks in the ON and OFF state and their occurrence in the LBB and HBB. For this purpose, the beta peak with the highest amplitude per LFP channel or per BCC was considered. A Wilcoxon signed rank test was used to examine the difference in the power of the highest amplitude beta peak in the OFF state before and after the administration of dopaminergic medication. Furthermore, two additional Wilcoxon signed rank tests were calculated. First, we tested whether the frequency of the highest peak differed between the ON and OFF state. Second, we compared the average power between the ON and OFF states across the entire beta band and across the LBB and HBB.

Subsequently, the amplitude, frequency and standard deviation of the highest beta peak per LFP channel were considered as predictors for the BCC and the TW. We chose the amplitude based on the correlation between beta activity and symptom severity [7]. Due to the different characteristics of LBB and HBB described in literature [6, 23, 24], we further included the frequency of the beta peak as a possible predictor. The standard deviation, which describes the spectral width of the detected peak allowed us to examine not only the impact of the peak amplitude but also the frequency selectivity of the oscillatory activity. A logistic regression was calculated using the amplitude, the standard deviation and the frequency

of the highest beta peak in the ON and OFF state as predictors of BCC. We further assessed the predictive power of these variables for the TW using linear regression.

Since beta suppression has been associated with bradykinesia improvement [10], we chose to calculate the power ratio of the highest beta peak amplitude between the medication ON and OFF state (beta peak power ON/beta peak power OFF) to assess its predictive value for BCC and TW. This peak power ratio (PPR) was calculated twice. First with the power of the highest amplitude when considering the entire beta band ($\text{PPR}_{\text{LBB+HBB}}$) and second when considering only the LBB (PPR_{LBB}). $\text{PPR}_{\text{LBB+HBB}}$ and PPR_{LBB} were used as independent variables to delineate their predictive value for the BCC and the TW. Binary logistic regressions were calculated for the prediction of the BCC, and linear regressions were used to predict the TW.

The medication-related improvement in MDS-UPDRS-III was calculated as a ratio to the OFF-state to assess whether beta peaks can reflect medication-related improvement.

To identify potential predictors of motor improvement, Pearson correlations between beta peak measures (amplitude, frequency and standard deviation in the ON and OFF state, $\text{PPR}_{\text{LBB+HBB}}$ and PPR_{LBB}) and MDS-UPDRS-III improvement were computed. According to these results, we used $\text{PPR}_{\text{LBB+HBB}}$ and PPR_{LBB} and calculated a linear regression model with each ratio to predict MDS-UPDRS-III improvement.

Results

Patient details

Information on the 27 patients is shown in Table 1.

Presence and localization of beta peaks

For each of the 27 patients, we determined 20 LFP channels, resulting in 540 LFP channels, of which 498 could be analyzed. To assess how reliable beta peaks can be detected in LFP recordings, we analyzed the number of beta peaks in the ON and OFF state. OFF medication, beta peaks were detected in 312 recordings (25 out of 27 patients). Among those, the beta peak with the highest amplitude was located in the LBB in 227 cases and the HBB in 85 cases (Fig. 1A). ON medication, beta peaks were observed in 288 channels (24 out of 27 patients). These peaks were found to be in the LBB in 216 cases, the remaining 72 peaks were assigned to the HBB (Fig. 1B).

Since the BCC was determined for both the left and right hemispheres, a total of 53 BCCs were identified (two for each of the 27 patients, one electrode was excluded). Beta peaks were detected in the LFP recordings of 32 BCCs in the OFF state. In 24 cases, the highest amplitude was in the LBB. ON medication, beta peaks

Table 1 Clinical features of the investigated patients

Patient	Sex	Age [years]	MDS-UPDRS-III			
			Left		Right	
			OFF	ON*	OFF	ON*
1	m	68	19	14	12	11
2	m	56	8	8	10	8
3	m	64	13	12	10	9
4	f	62	6	8	10	11
5	m	69	9	8	10	10
6	m	45	3	2	15	7
7	m	55	6	5	6	6
8	m	77	15	NA	15	NA
9	m	54	NA	5	NA	3
10	f	60	10	8	13	12
11	m	46	5	4	5	4
12	m	55	17	8	5	4
13	m	59	7	2	8	3
14	m	66	6	2	7	3
15	m	54	10	8	14	10
16	m	41	12	4	9	4
17	f	58	9	5	6	4
18	f	65	7	3	7	6
19	f	62	15	12	11	8
20	f	44	11	6	18	5
21	m	68	12	5	12	6
22	m	53	8	2	2	0
23	m	58	12	9	14	10
24	m	69	7	5	9	6
25	f	62	2	2	15	11
26	f	75	10	8	19	11
27	m	58	2	2	6	6

Notes: m = male, f = female, NA = not available, *Medication ON

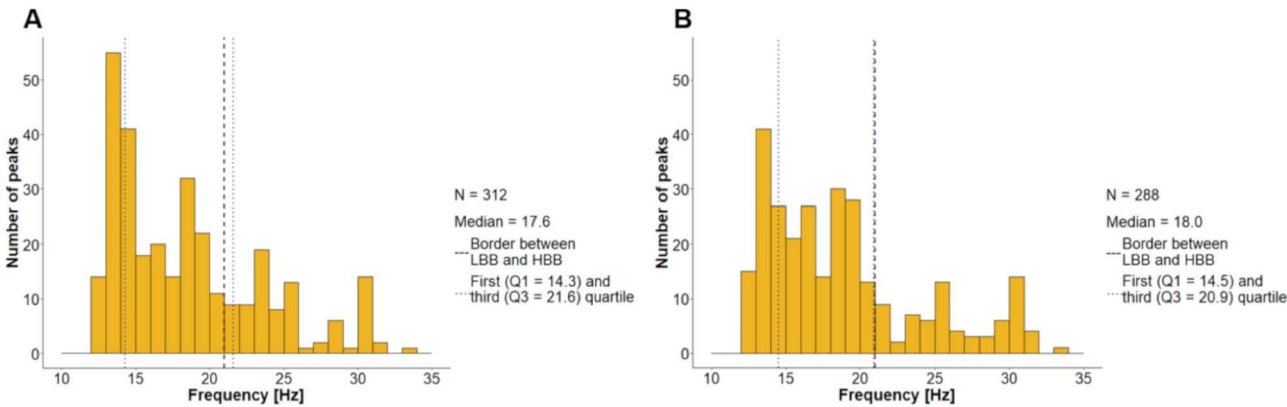


Fig. 1 Beta peak frequency distribution. Considering the highest amplitude per LFP channel without (A) or with (B) medication

occurred for 29 BCCs. The beta peaks with the highest amplitude were mostly in the LBB (17/29).

Changes in beta power

The power obtained in the frequency range of the highest beta peak amplitude in the OFF state significantly

decreased after the administration of dopaminergic medication (Wilcoxon signed-rank test: $Z = -11.068$, $p < .001$) (Fig. 2). To investigate whether this result was due to a reduction in peak amplitude and not a frequency shift in the peak, we additionally considered the frequency of the highest beta peak amplitude in the ON and OFF

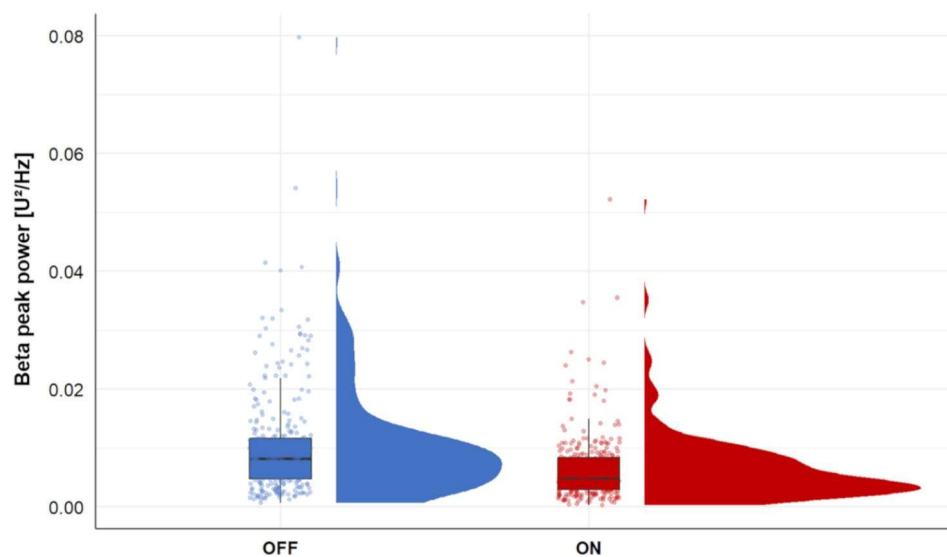


Fig. 2 Peak power comparison. Peak power at the frequency of the highest beta peak in the OFF state per LFP channel before (OFF) and after the administration of dopaminergic medication (ON)

state and the mean power, defined as the mean value of the power spectrum within the specified frequency range. The frequency of the highest beta peaks did not differ significantly between the ON and OFF states (Wilcoxon signed-rank test: $Z = -0.704$, $p = .482$). A significant decrease in mean power was observed across the entire beta band ($Z = -12.833$, $p < .001$), LBB ($Z = -10.647$, $p < .001$), and HBB ($Z = -12.969$, $p < .001$), ON vs. OFF medication.

Potential predictors of the BCC and TW

The following variables were examined to determine whether certain beta peak measures might facilitate the selection of DBS contact for optimal clinical outcome.

The amplitude, frequency, and standard deviation of the highest beta peak in the ON and OFF state had no predictive value for the BCC ($R^2 = 0.066$, $p > .999$), nor for the size of the TW ($R^2 = 0.107$, $F(6,78) = 1.557$, $p = .513$).

In turn, the $PPR_{LBB+HBB}$ was a significant predictor of the BCC ($R^2 = 0.064$, $p = .03$) but had no predictive value for the TW ($R^2 = 0.066$, $F(1,83) = 5.853$, $p = .054$). Conversely, the PPR_{LBB} had no predictive value for the BCC ($R^2 = 0.075$, $p = .063$), whereas significant results were observed for the TW ($R^2 = 0.237$, $F(1,52) = 16.180$, $p < .001$) (Fig. 3). A post-hoc analysis revealed a positive correlation between PPR_{LBB} and TW ($r = .487$, $p < .001$, Pearson correlation). Consequently, an increase in the PPR_{LBB} is associated with an increase in the TW.

Prediction of medication-related motor improvement

In addition to the relevance of beta peaks for DBS contact selection, we determined their predictive power for medication-related motor symptom improvement.

The frequency, amplitude, and standard deviation of the highest beta peak per LFP channel did not correlate with MDS-UPDRS-III improvement (Table 2). Significant correlations were observed between the PPRs and MDS-UPDRS-III improvement (Table 2). Consequently, the subsequent analysis focused on the prediction of the MDS-UPDRS-III improvement by PPRs.

The $PPR_{LBB+HBB}$ ($R^2 = 0.120$, $F(1,203) = 27.810$, $p < .001$) and the PPR_{LBB} ($R^2 = 0.092$, $F(1,151) = 15.317$, $p < .001$) were statistically significant predictors of motor improvement (linear regression models).

Discussion

Within this study, we leveraged a large LFP dataset with recordings from 540 subthalamic DBS contacts. The results confirmed that beta peaks occur in the STN of patients with PD, especially in the LBB, and that dopaminergic medication significantly reduce peak power. Our data provided further evidence that beta peaks in the STN LFP may facilitate the identification of the best clinical DBS contact. In particular, the beta peak power ratios were relevant predictors of the TW and the BCC.

Beta peaks mainly occurred in the LBB

The majority of patients had beta peaks (25 OFF and 24 ON medication), underlining their utility as electrophysiological markers. In the ON and OFF state, more than 72% of the highest amplitude beta peaks per LFP channel were detected in the LBB. Similarly, when looking only at the BCC, we observed more peaks in the LBB than in the HBB. The predominance of peaks in the LBB and the fact that beta peaks could not be detected in every patient has already been described in previous studies [4, 25].

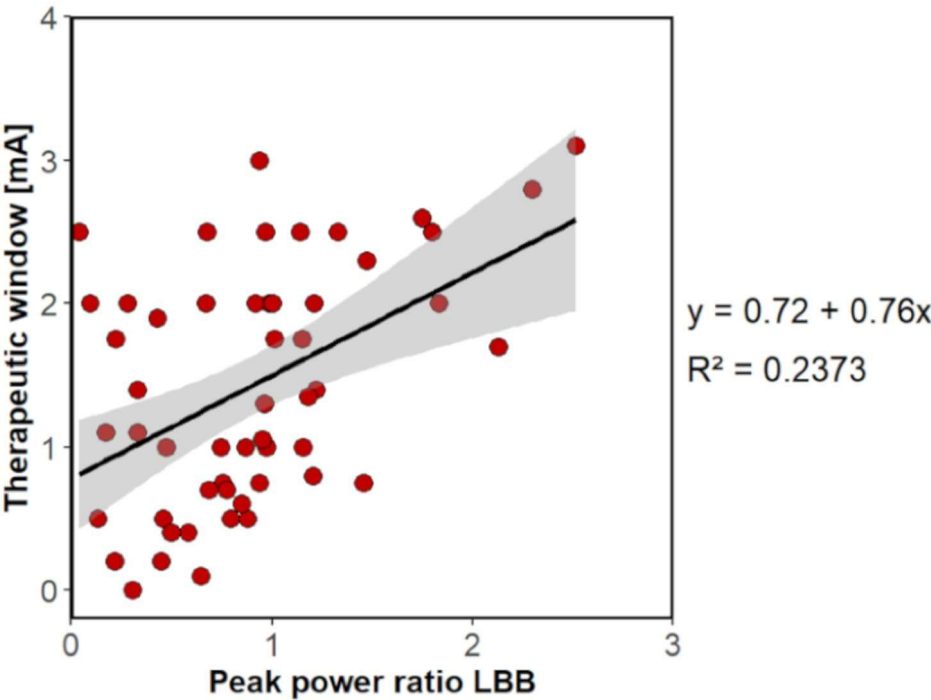


Fig. 3 Linear regression model for predicting the therapeutic window

Table 2 Pearson correlations between the MDS-UPDRS-III improvement and possible predictors

		PPR _{LBB+HBB}	PPR _{LBB}	Highest beta peak					
				Frequency		Amplitude		Standard deviation	
				OFF	ON	OFF	ON	OFF	ON
MDS-UPDRS-III improvement	<i>r</i>	0.347	0.303	0.139	−0.053	−0.021	−0.020	0.120	−0.007
	<i>p</i>	0.001	<0.001	0.135	>0.999	>0.999	>0.999	0.342	>0.999
	<i>N</i>	205	153	302	271	302	271	302	271

Dopaminergic drugs decreased the beta peak power

Previous studies have shown that beta band power decreases with levodopa and DBS [7, 8, 26–28]. It has further been demonstrated that the beta band is more sensitive to levodopa in the low frequency range between 13 and 20 Hz than at higher beta frequencies [23, 29]. In our study the power decreased significantly at the frequency of the highest beta peak in OFF after the administration of dopaminergic medication. This power reduction could be attributed to both, a reduction in power or a shift in the peak frequency. To rule out a shift in the peak frequency, we analyzed the mean power and observed a decrease in the medication ON state across the entire beta band as well as individually for the LBB and HBB. Furthermore, our data revealed no difference in the frequency of the highest beta peak amplitude between the ON and OFF state. Therefore, a decrease in beta peak power rather than a significant frequency shift of the beta peak can be assumed. These findings confirm previous data indicating a reduction in beta peak power due to dopaminergic medication [30].

Predictive value of beta peak power ratios for medication-related motor improvement

For patients, individual improvements in motor impairment and thus an increase in quality of life under therapy (medication and DBS) is of particular importance [1]. The results indicated that neither the frequency, amplitude, nor standard deviation of the highest beta peak per LFP channel in the ON and OFF status correlated with MDS-UPDRS-III improvement. However, the PPRs correlated with the MDS-UPDRS-III improvement and were statistically significant predictors. The PPR_{LBB+HBB} explained 12% and the PPR_{LBB} explained 9.8% of the variance in MDS-UPDRS-III improvement and thus served as markers of dopaminergic medication-related improvement in motor symptoms. A positive correlation between beta power and clinical impairment as well as a reduction in beta power due to dopaminergic medication has already been demonstrated in studies [7, 23]. Our data complement those findings by indicating that beta peak power ratios are of predictive value for the MDS-UPDRS-III improvement. Furthermore, the response to

levodopa is a selection criterion for patients undergoing DBS therapy, as these patients demonstrated enhanced clinical outcomes with DBS [31, 32]. As PPRs are related to levodopa-induced MDS-UPDRS-III improvement, they might also serve to estimate the response to DBS. Indeed, in our study, the PPR_{LBB} was associated with the size of the TW.

Determination of the BCC and the TW with beta peaks

Algorithms based on LFP data are being investigated to predict the contact with the best clinical outcome [9, 11, 12] and the DBS contact with the highest beta activity often has the largest TW [4]. Therefore, the initial analysis focused on whether contact with the highest beta peak amplitude during ON or OFF medication could serve as a predictor for the BCC and TW. Our data revealed that neither the amplitude nor the corresponding frequency or standard deviation of this beta peak were suitable predictors. In the present study, the power ratio between the highest beta peak amplitudes ON vs. OFF occurring in the LBB (PPR_{LBB}) was identified as the most robust predictor for determining the TW and explained 23.7% of the variance in the TW. Tinkhauser et al. (2018) demonstrated that contacts with the largest TW corresponded to the BCC in most cases [4]. Since the size of the PPR_{LBB} correlated positively with the TW, it could be assumed that contacts with a high ratio are more likely to have high clinical effectiveness. Although the PPR_{LBB} was not a significant predictor for the BCC. Conversely, the $PPR_{LBB+HBB}$ had no predictive value for the TW, but showed statistical significance in determining the BCC. This could be related to the fact, that HBB power is particularly reduced by DBS, while dopaminergic medication rather suppresses LBB power [23, 29].

Various factors can cause the deviation of the TW and BCC predictions. In a monopolar review, a decision must be made in favor of one contact, even if several contacts have a high TW [4]. Delayed effects cannot be considered, and other factors such as cooperation and residual medication effects, may also influence the choice of contact [19]. Thus, the monopolar review has certain weaknesses in evaluating the stimulation contact, which are reflected in the definition of the BCC and make it difficult to determine.

The observation that only the PPRs possess predictive value, while the amplitude, standard deviation, and frequency do not, indicates that the change between two states is clinically relevant, rather than the absolute values. Furthermore, ratios eliminate external factors like impedances, are robust against systematic errors and facilitate comparisons between individuals.

Our findings suggest that beta peak power ratios may be integrated into future adaptive DBS algorithms, reducing reliance on lengthy monopolar reviews. Using

novel sensing-enabled neurostimulators [10], a levodopa challenge could be performed alongside LFP recordings to determine the PPRs. However, it should be noted that the correlation between PPRs and BCC is low, which limits their direct and sole clinical utility. We consider PPRs to be additional factors that, alongside other parameters, may contribute to improved and simplified selection of stimulation contacts in the future.

Limitations

In terms of limitations, it should be noted that the patient's attention could be impaired due to fatigue or exhaustion caused by the anesthetics used during the surgical procedure [33]. Furthermore, the data were collected between one and three days after surgery, a period during which the stun effect may have influenced beta activity and thus the results reported here [34]. Studies have demonstrated that beta activity and beta peak frequency remain constant over several months following DBS surgery [35]. Nevertheless, taking chronic measurements weeks or months after surgery to rule out the stun effect could lead to changes in predictive accuracy.

Conclusions

Our findings indicate that the majority of patients with PD in our study had a beta peak within the STN. The occurrence of these peaks was primarily observed in the LBB, and their power decreased in response to dopaminergic medication. We show that beta peak power ratios can estimate the response to levodopa in terms of MDS-UPDRS-III improvement. In addition, the $PPR_{LBB+HBB}$ predicted the BCC, while the PPR_{LBB} emerged as a significant predictor of the TW. With novel sensing-enabled neurostimulators, LFP readout has become accessible in clinical DBS care. In the future, PPRs could contribute to further optimizing the choice of stimulation contact, in addition to other parameters. The predictive power of beta peak measures should be further investigated in larger cohorts to advance electrophysiology-based DBS programming.

Abbreviations

BCC	Best clinical contact
DBS	Deep brain stimulation
HBB	High beta band (21–35 Hz)
LBB	Low beta band (12–20 Hz)
LFP	Local field potential
MDS-UPDRS-III	MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III
OFF	Without dopaminergic medication
ON	With dopaminergic medication
PD	Parkinson's disease
PPR	Peak power ratio
PPR_{LBB}	Peak power ratio considering the low beta band
$PPR_{LBB+HBB}$	Peak power ratio considering the entire beta band
STN	Subthalamic nucleus
TW	Therapeutic window

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s42466-025-00441-9>.

Supplementary Material 1

Acknowledgements

We would like to thank the patients for their participation. BB gratefully acknowledges support by the Prof. Dr. Klaus Thiemann Foundation (Parkinson Fellowship 2022).

Author contributions

The project was initiated by VM and CH. VM, MS, EF, CH and AS participated in the design and coordination of the study. The data were collected by EF and analyzed by VM, MS, RS and BB. EF, CH and AS supervised the analysis. VM drafted the manuscript, which was critically revised by all authors. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. EF gratefully acknowledges support by the Volkswagen Foundation.

Data availability

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

Declarations

Ethics approval and consent to participate

All patients provided written informed consent to participate in the study, which was approved by the ethics committee of the Medical Faculty and University Hospital Düsseldorf (study no. 2019–629_2) and conducted according to the Declaration of Helsinki.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

CH received honoraria and travel support from Alexion Pharma GmbH Germany, Orphan, and Univar Solutions B.V. He received speaker fees from Abbvie and Abbott. AS was supported by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, TRR 295) and the Brunhilde Moll Foundation. He received, unrelated to this research, consulting fees/speaker honoraria from Abbott, Zambon, Abbvie, bsh medical communication, Alexion, and GE Healthcare. He received an editor's fee from Georg Thieme Verlag.

Received: 15 March 2025 / Accepted: 16 October 2025

Published online: 28 October 2025

References

1. Deuschl, G., et al. (2006). A randomized trial of deep-brain stimulation for parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 355(9), 896–908.
2. Volkmann, J., et al. (2002). Introduction to the programming of deep brain stimulators. *Movement Disorders*, 17(Suppl 3), S181–S187.
3. Schnitzler, A., et al. (2022). Directional deep brain stimulation for parkinson's disease: Results of an international crossover study with Randomized, Double-Blind primary endpoint. *Neuromodulation*, 25(6), 817–828.
4. Tinkhauser, G., et al. (2018). Directional local field potentials: A tool to optimize deep brain stimulation. *Movement Disorders*, 33(1), 159–164.
5. Pollo, C., et al. (2014). Directional deep brain stimulation: An intraoperative double-blind pilot study. *Brain*, 137(Pt 7), 2015–2026.
6. Priori, A., et al. (2004). Rhythm-specific Pharmacological modulation of subthalamic activity in parkinson's disease. *Experimental Neurology*, 189(2), 369–379.
7. Kühn, A. A., et al. (2006). Reduction in subthalamic 8–35 hz oscillatory activity correlates with clinical improvement in parkinson's disease. *European Journal of Neuroscience*, 23(7), 1956–1960.
8. Oswal, A., et al. (2016). Deep brain stimulation modulates synchrony within spatially and spectrally distinct resting state networks in parkinson's disease. *Brain*, 139(Pt 5), 1482–1496.
9. Strelow, J. N. (2022). *Local Field Potential-Guided Contact Selection Using Chronically Implanted Sensing Devices for Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease*. *Brain Sci*, 12(12).
10. Feldmann, L. K., et al. (2022). Toward therapeutic electrophysiology: beta-band suppression as a biomarker in chronic local field potential recordings. *NPJ Parkinsons Dis*, 8(1), 44.
11. Busch, J. L., et al. (2023). Local field potentials predict motor performance in deep brain stimulation for parkinson's disease. *Movement Disorders*, 38(12), 2185–2196.
12. Binder, T., et al. (2023). Feasibility of local field potential-guided programming for deep brain stimulation in parkinson's disease: A comparison with clinical and neuro-imaging guided approaches in a randomized, controlled pilot trial. *Brain Stimulation*, 16(5), 1243–1251.
13. Tinkhauser, G., et al. (2017). The modulatory effect of adaptive deep brain stimulation on beta bursts in parkinson's disease. *Brain*, 140(4), 1053–1067.
14. Höglinger, G., & Trenkwalder, C. *Parkinson-Krankheit, S2k-Leitlinie*. German Society for Neurology e.V, Guidelines for diagnostics and therapy in neurology, 2023 [cited 25.02.2025]; Available from: www.dgn.org/leitlinien
15. Sure, M., et al. (2021). Dopaminergic modulation of spectral and Spatial characteristics of parkinsonian subthalamic nucleus beta bursts. *Front Neurosci*, 15, 724334.
16. Sharma, A. (2021). *Differential dopaminergic modulation of spontaneous cortico-subthalamic activity in Parkinson's disease*. *Elife*, 10.
17. Goetz, C. G., et al. (2008). Movement disorder Society-sponsored revision of the unified parkinson's disease rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. *Movement Disorders*, 23(15), 2129–2170.
18. Yin, Z., et al. (2021). Local field potentials in parkinson's disease: A frequency-based review. *Neurobiology of Diseases*, 155, 105372.
19. Volkmann, J., Moro, E., & Pahwa, R. (2006). Basic algorithms for the programming of deep brain stimulation in parkinson's disease. *Movement Disorders*, 21 Suppl 14, S284–S289.
20. Tadel, F., et al. (2011). Brainstorm: A user-friendly application for MEG/EEG analysis. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2011, 879716.
21. Donoghue, T., et al. (2020). Parameterizing neural power spectra into periodic and aperiodic components. *Nature Neuroscience*, 23(12), 1655–1665.
22. López-Azcarate, J., et al. (2010). Coupling between beta and high-frequency activity in the human subthalamic nucleus May be a pathophysiological mechanism in parkinson's disease. *Journal of Neuroscience*, 30(19), 6667–6677.
23. Neumann, W. J., et al. (2016). Subthalamic synchronized oscillatory activity correlates with motor impairment in patients with parkinson's disease. *Movement Disorders*, 31(11), 1748–1751.
24. Oswal, A., et al. (2021). Neural signatures of hyperdirect pathway activity in parkinson's disease. *Nature Communications*, 12(1), 5185.
25. Plate, A., et al. (2022). Peaks in the beta band of the human subthalamic nucleus: A case for low beta and high beta activity. *Case Report Journal of Neurosurgery*, 136(3), 672–680.
26. Ray, N. J., et al. (2008). Local field potential beta activity in the subthalamic nucleus of patients with parkinson's disease is associated with improvements in bradykinesia after dopamine and deep brain stimulation. *Experimental Neurology*, 213(1), 108–113.
27. Whitmer, D., et al. (2012). High frequency deep brain stimulation attenuates subthalamic and cortical rhythms in parkinson's disease. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6, 155.
28. Mathiopoulou, V., et al. (2024). Modulation of subthalamic beta oscillations by movement, dopamine, and deep brain stimulation in parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis*, 10(1), 77.
29. Binns, T. S. (2025). *Shared pathway-specific network mechanisms of dopamine and deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease*. bioRxiv: p. 2024.04.14.586969.
30. Darcy, N., et al. (2022). Spectral and Spatial distribution of subthalamic beta peak activity in parkinson's disease patients. *Experimental Neurology*, 356, 114150.
31. Welter, M. L., et al. (2002). Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in parkinson's disease. *Brain*, 125(Pt 3), 575–583.
32. Wolke, R., et al. (2023). The role of Levodopa challenge in predicting the outcome of subthalamic deep brain stimulation. *Mov Disord Clin Pract*, 10(8), 1181–1191.
33. Mashour, G. A. (2021). *Recovery of consciousness and cognition after general anesthesia in humans*. *Elife*, 10.

34. Chen, C. C., et al. (2006). Intra-operative recordings of local field potentials can help localize the subthalamic nucleus in parkinson's disease surgery. *Experimental Neurology*, 198(1), 214–221.
35. Neumann, W. J., et al. (2017). Long term correlation of subthalamic beta band activity with motor impairment in patients with parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology*, 128(11), 2286–2291.

Publisher's note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

3 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden 27 Patienten mit der PK und beidseitiger STN-THS untersucht. Ein bis drei Tage nach Implantation der Elektroden wurden sowohl ohne (OFF) als auch mit (ON) dopaminergem Medikation LFP von 540 im STN liegenden THS-Kontakten aufgezeichnet. Für die Detektion von *Beta-Peaks* wurden aus dem von Artefakten bereinigten LFP-Datensatz Powerspektren erstellt (Molinari et al., 2025). Zur Beantwortung der in Kapitel 1.11 aufgeführten Fragestellung wurden anschließend das Vorkommen, die Verteilung von *Peaks* im *Beta*-Frequenzband sowie der Einfluss dopaminergem Medikation auf die *Beta-Peak-Power* analysiert. Neben der Analyse der prädiktiven Eigenschaften von *Beta-Peaks* hinsichtlich des motorischen Ansprechens auf Levodopa standen die *Beta-Peaks* als Prädiktor für die Wahl des effektivsten Stimulationskontaktes im Vordergrund. Welchen Stellenwert *Beta-Peaks* als elektrophysiologische Parameter für die Selektion des Stimulationskontaktes einnehmen und inwieweit diese Erkenntnisse zukünftig zu einer Vereinfachung und Optimierung der THS beitragen, wird im Folgenden erläutert und diskutiert.

3.1 Ergebnisdiskussion

3.1.1 Auftreten von *Peaks* im *Beta*-Frequenzbereich

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen deutlich, dass der Großteil der PK-Patienten *Beta-Peaks* aufweist. Ohne dopaminergem Medikation haben 93% (25 von 27) der Patienten mindestens einen *Beta-Peak*, mit Medikation sind es 89% (24 von 27) (Molinari et al., 2025). Diese Erkenntnisse untermauern die Ergebnisse der bisherigen Literatur (Tinkhauser et al., 2018; Plate et al., 2022; Darcy et al., 2022). Plate et al. (2022) zeichneten die LFP vergleichbar zu der hier gezeigten Studie ein bis zwei Tage postoperativ über externalisierte Elektroden auf. In der Studie von Darcy et al. (2022) wurden die LFP bis zu einer Woche postoperativ abgeleitet. Ohne Medikation weisen 92% der Patienten in beiden Studien mindestens einen *Beta-Peak* auf (Plate et al., 2022; Darcy et al., 2022). Wieso ein Großteil der PK-Patienten *Beta-Peaks* aufweist, während bei einem geringen Anteil an PK-Patienten keine *Beta-Peaks* zu detektieren sind, ist nicht abschließend geklärt. Die Elektrodenlage, Signalqualität und Unterdrückung von Artefakten könnten dabei eine Rolle spielen (Plate et al., 2022). Dass es Patienten gibt,

die unabhängig von diesen Einflussfaktoren keine *Beta-Peaks* aufweisen, konnte bisher nicht ausgeschlossen werden (Tinkhauser et al., 2018; Plate et al., 2022; Darcy et al., 2022).

Fasano et al. (2024) erhoben die LFP postoperativ zu drei verschiedenen Zeitpunkten. Im Rahmen der klinischen Routine erfolgte die Ableitung der LFP direkt über die implantierten Elektroden. Zwischen den einzelnen Messungen lagen im Median über 30 Tage. Das *Peak*-Profil definiert als das Auftreten von *Beta-Peaks* in beiden, einer oder keiner Hemisphäre eines Patienten zeigt keine signifikanten Veränderungen zwischen den drei zeitlich auseinander gelegenen Messungen (Fasano et al., 2024). Es konnte somit eine Stabilität in dem Auftreten von *Beta-Peaks* über die Zeit nachgewiesen werden. In Anbetracht dessen ist bereits eine frühzeitige postoperative Erhebung von LFP und Detektion von *Beta-Peaks* sinnvoll, um therapierelevante Erkenntnisse zu gewinnen.

Die Stimulation des *dorsalen* STN erzielt bei der PK die besten klinischen Ergebnisse (Herzog et al., 2004). Zudem ist die *Beta*-Aktivität insbesondere in den *dorsalen* Anteilen des STN erhöht (Tinkhauser et al., 2018). Da das LBB im Vergleich zum HBB eine stärkere Aktivität im STN aufweist (Priori et al., 2004; Neumann et al., 2016), ist insbesondere die Relevanz des LBB für die Wahl des Stimulationskontaktes und der Stimulationseinstellungen zu überprüfen. In der hier dargelegten Studie zeigt sich eine deutliche Dominanz an *Peaks* im LBB. Bei Betrachtung des jeweils höchsten *Beta-Peaks* pro LFP-Kanal liegen im OFF- und ON-Medikationsstatus über 72% der *Peaks* zwischen 12 und 20 Hz. Ebenso liegt die Mehrheit der *Peaks* an den besten klinischen Kontakten (BCC, sechs bis 24 Monate postoperativ für die Stimulation aktivierter Kontakt einer Elektrode) im LBB (Molinari et al., 2025). In früheren Studien wie der von Plate et al. (2022) wird ebenfalls ein häufigeres Auftreten von *Peaks* in den niedrigen Frequenzen des *Beta*-Frequenzbandes beobachtet (Plate et al., 2022), während Fasano et al. (2024) die Mehrheit der *Peaks* im Frequenzbereich von 20-30 Hz detektieren (Plate et al., 2022; Fasano et al., 2024). Das vermehrte Auftreten von *Peaks* im niedrigen *Beta*-Frequenzband könnte durch die insgesamt höhere Aktivität der niedrigen im Vergleich zu den hohen *Beta*-Frequenzen im STN bedingt sein (Priori et al., 2004).

Insgesamt ist zu beachten, dass die hier aufgeführten Studien die LFP zu verschiedenen Zeitpunkten (intra- bzw. postoperativ) aufzeichnen und unterschiedliche Methoden zur Ableitung der LFP verwenden. Des Weiteren unterscheiden sich die Dauer der LFP-Aufzeichnungen sowie teilweise die Kriterien zur Detektion von *Beta-Peaks* voneinander. Diese Kriterien haben direkten Einfluss auf die Anzahl und damit

einhergehende Verteilung der *Peaks* im *Beta*-Frequenzband. Dennoch wird deutlich, dass die erhöhte *Beta*-Aktivität bei PK-Patienten insbesondere durch eine deutlich gesteigerte Aktivität in einem schmalen Frequenzbereich gekennzeichnet ist. *Beta-Peaks* können somit intra- als auch langfristig postoperativ insbesondere im LBB detektiert werden.

3.1.2 Abnahme der *Power* von *Beta-Peaks*

Die THS und die dopaminerge Medikation reduzieren nachweislich die Aktivität im gesamten *Beta*-Frequenzband (Oswal et al., 2016; Feldmann et al., 2022; Priori et al., 2004). In ihrer Studie zeigen Plate et al. (2022), dass die THS zu einer Reduktion von *Beta-Peaks* im LBB und HBB führt. In diesem Zusammenhang weisen *Beta-Peaks* im HBB eine höhere Sensitivität gegenüber der Stimulation auf (Plate et al., 2022). Dies impliziert, dass bei geringer Stimulation zunächst *Peaks* im HBB reduziert werden. Demgegenüber weisen Frequenzen zwischen 13 und 20 Hz eine deutlich höhere Sensitivität gegenüber Levodopa auf (Priori et al., 2004; Neumann et al., 2016). In der vorliegenden Studie wird nach der Gabe dopaminerger Medikation eine Reduktion der Anzahl an *Beta-Peaks* beobachtet. Des Weiteren ist eine signifikante Abnahme der *Beta-Peak-Power* zu verzeichnen. Die Frequenz der *Beta-Peaks* zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen dem ON- und dem OFF-Medikationsstatus. Zudem nimmt die mittlere *Power* sowohl im LBB als auch im HBB nach Gabe dopaminerger Medikation ab. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die Abnahme der *Beta-Peak-Power* nicht durch eine Frequenzverschiebung der *Beta-Peaks* bedingt ist (Molinari et al., 2025). In der Studie von Darcy et al. (2022) nimmt nach Gabe der Medikation ebenso die Anzahl der *Beta-Peaks* sowie deren *Power* ab (Darcy et al., 2022). Die dopaminerge Medikation bedingt demnach sowohl eine Aktivitätsabnahme über das gesamte *Beta*-Frequenzband als auch eine gezielte Abnahme der *Beta-Peak-Power*.

3.1.3 *Beta-Peak-Power* für die Bestimmung der durch dopaminerge Medikation bedingten Verbesserung motorischer Beeinträchtigungen

Bisherige Untersuchungen fokussieren sich insbesondere auf die Aktivität im gesamten *Beta*-Frequenzband und weisen eine Korrelation zwischen der Höhe der *Beta*-Aktivität und der Schwere klinischer Beeinträchtigungen nach (Kühn et al., 2006; Neumann et al.,

2016). Eine Reduktion der *Beta*-Aktivität und damit einhergehende Verbesserung der Symptome können durch die THS sowie dopaminerge Medikation erzielt werden (Oswal et al., 2016; Strelow et al., 2022; Feldmann et al., 2022). Die Lebensqualität der Patienten ist durch motorische und nicht-motorische Symptome deutlich eingeschränkt (Deuschl et al., 2006). Aus diesem Grund ist es wichtig, Parameter zu ermitteln, die das Ausmaß der klinischen Verbesserung und die damit einhergehende Steigerung der Lebensqualität abbilden.

In der vorliegenden Studie wurde die Verbesserung des MDS-UPDRS Teil III (MDS-UPDRS-III) nach Gabe dopaminerger Medikation untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass weder die Frequenz noch die Amplitude oder die Standardabweichung des höchsten *Beta*-Peaks pro LFP-Kanal mit der Verbesserung des MDS-UPDRS-III korrelieren (Molinari et al., 2025). Diese *Beta*-Peak-Parameter eignen sich demnach nicht zur Bestimmung des motorischen Ansprechens auf die dopaminerge Medikation.

Die bisherigen Erkenntnisse zeigen, dass die Medikation eine Abnahme der *Beta*-Peak-Power bedingt (Darcy et al., 2022; Molinari et al., 2025). Vor diesem Hintergrund könnte die *Beta*-Peak-Power ein potenzieller Indikator für das medikamentöse Ansprechen sein. In der Studie von Darcy et al. (2022) korreliert die gemittelte Power der Peaks im LBB mit den Werten des UPDRS-III (Darcy et al., 2022). Die Feststellung, dass lediglich die Power der im LBB gelegenen Peaks eine Korrelation mit dem UPDRS-III aufweist, könnte im Zusammenhang mit der höheren Aktivität niedriger *Beta*-Frequenzen im STN stehen. Diese Erkenntnisse legen nahe, dass niedrige *Beta*-Frequenzen in diesem Kontext einen besonderen Stellenwert einnehmen (Darcy et al., 2022; Priori et al., 2004). In der vorliegenden Studie wird die Power der höchsten Peak-Amplitude im gesamten *Beta*-Frequenzband vor und nach Gabe der dopaminergen Medikation betrachtet und zueinander ins Verhältnis gesetzt. Dieses Peak-Power-Verhältnis ($PPR_{LBB+HBB}$) korreliert mit der Verbesserung des MDS-UPDRS-III durch dopaminerge Medikation und erklärt 12% der Varianz des motorischen Ansprechens ($R^2 = 0,120$) (Molinari et al., 2025). Ein Peak-Power-Verhältnis aus den höchsten Peak-Amplituden im niedrigen *Beta*-Frequenzband (PPR_{LBB}) erweist sich ebenfalls als geeigneter Prädiktor ($R^2 = 0,092$) (Molinari et al., 2025).

Die Auswahl geeigneter Patienten für die THS erfolgt unter der Berücksichtigung des Ansprechens auf die dopaminerge Medikation. Empirische Daten belegen, dass dieses Ansprechen mit besseren klinischen Ergebnissen unter der Stimulation einhergeht (Welter et al., 2002; Wolke et al., 2023). Obwohl nach der THS die Medikation meist deutlich reduziert werden kann, bleibt bei vielen Patienten parallel zur THS eine

medikamentöse Therapie bestehen (Balestrino und Schapira, 2019). Die Ermittlung elektrophysiologischer Parameter, die neben dem Ansprechen auf die Stimulation auch das medikamentöse Ansprechen ermitteln, könnten folglich beide Therapieformen besser aufeinander abstimmen und das Gesamtergebnis optimieren. Die *Power* von *Beta-Peaks* wird somit einerseits durch die Medikation reduziert und kann andererseits in Form von PPRs Aufschluss über das medikamentöse Ansprechen geben (Molinari et al., 2025). Demzufolge können die PPRs in Zukunft zu einer optimierten Auswahl des Stimulationskontaktes beitragen.

3.1.4 *Beta-Peaks* für die Bestimmung des Stimulationskontaktes

Die Wahl des Stimulationskontaktes erfolgt bei jedem Patienten individuell im Rahmen des *monopolar review* (Volkman et al., 2006; Tinkhauser et al., 2018). Dieses Verfahren ist zeitaufwendig und hängt von dem Erfahrungsgrad des untersuchenden Arztes ab, der die einzelnen Kontakte austestet (Volkman et al., 2006). Einen zentralen Stellenwert bei der Wahl des geeigneten Kontaktes spielt das TW. Je größer das TW ist, desto mehr Möglichkeiten bestehen, eine Stimulationsamplitude zu wählen, mit der klinische Effekte ohne Nebenwirkungen erzielt werden (Schnitzler et al., 2022). Prädiktoren für das TW können die komplexen und zeitaufwendigen klinischen Abläufe verkürzen und zu einer Objektivierung der Wahl eines geeigneten Stimulationskontaktes beitragen.

In der Studie von Tinkhauser et al. (2018) wurde der Kontakt mit der höchsten *Beta*-Aktivität analysiert. Dieser weist in 42% der Fälle das breiteste TW auf (Tinkhauser et al., 2018). Ähnliche Ergebnisse sind zu beobachten, wenn ausschließlich die Kontakte in Hemisphären betrachtet werden, die einen *Beta-Peak* aufweisen. Hinsichtlich der klinischen Effektivität ist der Kontakt mit der höchsten *Beta*-Aktivität in 63% der Fälle der klinisch effizienteste Stimulationskontakt (Tinkhauser et al., 2018). Im Gegensatz zur Bestimmung des TW erhöht sich bei ausschließlicher Betrachtung der Hemisphären mit einem *Beta-Peak* die Vorhersage des klinisch besten Stimulationskontaktes deutlich auf 92% (Tinkhauser et al., 2018). Neben der Höhe der *Beta*-Aktivität ist demnach auch das Vorhandensein eines *Beta-Peaks* für die Bestimmung des besten klinischen Kontaktes von Relevanz. Strelow et al. (2022) betrachten ebenfalls die *Beta*-Aktivität und entwickeln darauf basierend einen Algorithmus zur Bestimmung des effektivsten Stimulationskontaktes. Die dafür benötigten LFP wurden postoperativ durch die standardisierte *Brainsense-Survey*-Funktion des *Medtronic Percept PC* Neurostimulators aufgezeichnet. In 50% der Fälle (7 von 14 Hemisphären) ist die

Kontaktebene und in 71% der Fälle (10 von 14 Hemisphären) der direktionale Kontakt mit dem besten klinischen Ergebnis anhand der höchsten *Beta*-Aktivität zu bestimmen. Zudem gibt es keinen signifikanten Unterschied bei der Wahl des Stimulationskontaktes durch klinische Evaluation oder *Beta*-Aktivität basierendem Algorithmus (Strelow et al., 2022). Dies unterstreicht zusätzlich die Eignung der *Beta*-Aktivität für die Wahl des Stimulationskontaktes. Busch et al. (2023) zeichneten die LFP ebenfalls postoperativ über die *Brainsense-Survey*-Funktion auf. Im Vergleich zu den Studien von Tinkhauser et al. (2018) und Strelow et al. (2022) wird nicht die absolute *Beta*-Aktivität, sondern die stimulationsbedingte Suppression der *Beta*-Aktivität als Prädiktor betrachtet. Die Stimulation von Kontakten mit einer hohen *Beta*-Suppression erzielt ein besseres motorisches Ergebnis in Bezug auf die Bewegungsgeschwindigkeit. Bei Betrachtung der beiden Kontakte mit der höchsten *Beta*-Suppression ist in 75% der Fälle der Kontakt vertreten, der unter Stimulation die höchste Bewegungsgeschwindigkeit erzielt (Busch et al., 2023). Die THS bedingte Suppression der *Beta*-Aktivität erfolgt nicht linear. Eine Steigerung der Stimulation geht demnach nicht proportional mit der Suppression der *Beta*-Aktivität einher (Busch et al., 2023). Neben der gesamten *Beta*-Aktivität ist somit auch die *Beta*-Suppression ein geeigneter Parameter für die adaptive THS.

Die elektrophysiologischen Parameter für die adaptive THS sollten bestmöglich mit der Schwere der klinischen Symptomatik korrelieren und nicht durch umgebende Faktoren wie die körpereigene Motorik beeinflusst werden (Plate et al., 2022). Sowohl die im LBB als auch die im HBB gelegenen *Peaks* korrelieren mit der Stärke von *Rigor* und *Bradykinese* (Neumann et al., 2017; Kühn et al., 2009), sodass potenziell *Peaks* beider *Beta*-Frequenzbereiche geeignete Parameter für die adaptive THS sind. Plate et al. (2022) weisen in ihrer Studie nach, dass beim Gehen der Patienten nur die im HBB gelegenen *Peaks* reduziert werden. *Peaks* im LBB werden durch das Gehen nicht beeinflusst. Demgegenüber führt die THS sowohl zur Reduktion der im HBB und als auch der im LBB gelegenen *Peaks* (Plate et al., 2022). Dies deutet darauf hin, dass insbesondere die im LBB gelegenen *Peaks* als Parameter für die adaptive THS geeignet sind, da diese im Alltag weniger durch die Motorik moduliert werden.

In der vorliegenden Studie erweisen sich die Amplitude, die Standardabweichung sowie die Frequenz, an der die *Beta-Peaks* lokalisiert sind, als nicht geeignete Prädiktoren für die Bestimmung des TW. Ebenso kann kein prädiktiver Stellenwert dieser *Beta-Peak*-Variablen für die Evaluation des 6-24 Monate postoperativ gewählten BCC nachgewiesen werden (Molinari et al., 2025). Eine wichtige Rolle in diesem Kontext übernimmt hingegen die *Power* der *Beta-Peaks*. Dabei nehmen die *Peaks* im LBB für die Bestimmung des TW einen besonderen Stellenwert ein. Das PPR_{LBB} erweist sich als

der robusteste und stärkste Prädiktor des TW. 23,7% der Varianz des TW werden durch das Verhältnis der *Beta-Peak-Power* erklärt (Molinari et al., 2025). Je höher das PPR_{LBB} , desto größer ist das TW eines Kontaktes. Gemäß der Studie von Tinkhauser et al. (2018) wird bei Stimulation des Kontaktes mit dem größten TW meist die höchste klinische Wirksamkeit, definiert als prozentuale Verbesserung des *Rigors* dividiert durch die Stromstärke, erzielt (Tinkhauser et al., 2018). Demzufolge ist anzunehmen, dass mit zunehmendem PPR_{LBB} auch die Wahrscheinlichkeit für die Wahl eines klinisch effizienten Kontaktes steigt. In der vorliegenden Studie ermöglicht das PPR_{LBB} keine signifikante Bestimmung des BCC (Molinari et al., 2025). Im Vergleich zu der Studie von Tinkhauser et al. (2018) wird der BCC hier als der Kontakt definiert, welcher 6-24 Monate postoperativ für die Stimulation verwendet wird. Neben dem *Rigor* sind demnach auch weitere Symptome und deren Verbesserung wie die des Tremors oder der Sprache unter Stimulation von Relevanz. Während das $PPR_{LBB+HBB}$ nicht zur Bestimmung des TW dient, stellt es sich als signifikanter Prädiktor für den BCC heraus (Molinari et al., 2025). Die alleinige Betrachtung der *Peaks* im LBB ermöglicht somit die Bestimmung des TW. Diese Methode erweist sich jedoch als unzureichend, um den BCC zu ermitteln. Für die Bestimmung des BCC ist in der vorliegenden Studienpopulation die *Power* der höchsten *Beta-Peaks* nicht nur im LBB sondern im gesamten *Beta*-Frequenzband in Form des $PPR_{LBB+HBB}$ zu betrachten.

Diese neuen Erkenntnisse könnten bereits einen Beitrag zur Verkürzung des zeitintensiven *monopolar review* leisten. Sensorgesteuerte Stimulatoren könnten verwendet werden, um LFP während einer Levodopa-Belastung aufzuzeichnen und daraus das Verhältnis der *Beta-Peak-Power* zu berechnen. Auf Grundlage der PPRs ließe sich die Wahl eines klinisch effizienten Stimulationskontaktes vereinfachen und Prozesse im klinischen Alltag beschleunigen.

3.2 Methodendiskussion

3.2.1 Datenerhebung

Die Operation der 27 Patienten wurde zweizeitig durchgeführt. Gemäß dem Studienprotokoll erfolgte die Aufzeichnung der LFP über die externalisierten Elektroden ein bis drei Tage nach dem ersten operativen Eingriff. Anschließend wurden die Elektroden in einem zweiten operativen Eingriff mit dem IPG verbunden (Molinari et al.,

2025). Ob Müdigkeit und Erschöpfung der Patienten nach dem ersten operativen Eingriff die neuronale Aktivität und damit einhergehend die aufgezeichneten LFP beeinflusst haben, ist nicht sicher auszuschließen (Mashour et al., 2021). Um diesen potenziellen Einflussfaktoren entgegenzuwirken, erfolgte die Aufzeichnung der LFP in drei aufeinanderfolgenden Abschnitten von jeweils 10 Minuten (Molinari et al., 2025). Dabei ist anzumerken, dass die Gesamtdauer der LFP-Aufzeichnung von 30 Minuten in dieser Studie signifikant länger ist als in anderen Studien, in denen LFP über einen deutlich kürzeren Zeitrahmen zwischen 20 Sekunden und wenigen Minuten erfasst wurden (Abosch et al., 2012; Tinkhauser et al., 2018; Busch et al., 2023). Dennoch handelt es sich lediglich um eine Momentaufnahme der neuronalen Aktivität. Neue Stimulatoren, die eine dauerhafte Ableitung von LFP über die implantierten Elektroden ermöglichen (Goyal et al., 2021), könnten zu weiteren Erkenntnissen beitragen. Um eine Beeinflussung der Daten durch die Motorik zu vermeiden, wurden die Patienten angewiesen während der gesamten Aufzeichnung eine ruhige Sitzhaltung einzunehmen (Molinari et al., 2025). In der wissenschaftlichen Literatur wurde bereits nachgewiesen, dass die Implantation der Elektroden im STN zu Mikroläsionen führt (Mann et al., 2009). Diese bedingen postoperativ eine vorübergehende Modulation der neuronalen Aktivität und können bis zu mehreren Wochen andauern (Chen et al., 2006; Mann et al., 2009). Die LFP der vorliegenden Studie unterliegen somit ebenfalls diesem Effekt. Da die *Beta*-Aktivität jedoch über mehrere Monate postoperativ eine Stabilität aufweist (Neumann et al., 2017), kann eine frühzeitige Erhebung von LFP als sinnvoll erachtet werden.

3.2.2 Detektion von *Beta*-Peaks

In der vorliegenden Studie wurde eine Methode entwickelt, mit der sich eine omnidirektionale Stimulation auf der zweiten und dritten Kontaktebene abbilden lässt. Die Signale der zweiten bzw. dritten Ebene wurden gemittelt, sodass zwei zusätzliche virtuelle LFP-Kanäle pro Elektrode generiert wurden. LFP-Kanäle, die zahlreiche Artefakte, eine sehr flache oder verrauschte Aktivität aufwiesen, wurden in der weiteren Analyse nicht berücksichtigt. Aus den LFP wurden zunächst *Powerspektren* erstellt, um anschließend mittels der *Fitting Oscillations and One Over F* (FOOOF) Methode bis zu drei *Peaks* zu detektieren (Molinari et al., 2025). Für alle Patienten wurden die gleichen Einstellungen zur *Peak*-Detektion verwendet, sodass eine Vergleichbarkeit der Daten interindividuell gewährleistet ist. Für Patienten, deren *Beta*-Aktivität insgesamt ein niedriges Niveau aufweist, kann die standardisierte Auswahl an Parametern nachteilig

sein. Dies ist auf die Tatsache zurückzuführen, dass diese *Peaks* spezifische Kriterien, wie die minimal erforderliche Höhe, nicht erfüllen und folglich nicht als *Peaks* erkannt werden. Im Vergleich zur teilweise verwendeten 1/f-Methode ermöglicht die FOOOF-Methode eine automatische Erkennung von *Beta-Peaks*, sodass diese nicht manuell bestimmt werden müssen (Donoghue et al., 2020). Darüber hinaus können automatisch die Breite und die Amplitude der *Beta-Peaks* ermittelt und sich überlappende *Beta-Peaks* besser voneinander differenziert werden (Donoghue et al., 2020). Die FOOOF-Methode ermöglicht demnach eine präzise Bestimmung von *Beta-Peaks* und deren Eigenschaften, vorausgesetzt die Auswahlkriterien für die *Peak*-Detektion werden im Vorfeld klar definiert.

3.2.3 Multiple Vergleiche

Im Rahmen der statistischen Analyse wurden bei multiplen Vergleichen die p-Werte nach Bonferroni korrigiert. Diese sehr konservative Methode reduziert das Risiko falsch-positiver Ergebnisse. Ein Nachteil dieser Vorgehensweise besteht darin, dass echte Effekte möglicherweise übersehen werden und häufiger falsch-negative Ergebnisse vorliegen (Aickin und Gensler, 1996). Die Wahl der Korrekturmethode ist somit bei der Interpretation der Ergebnisse und insbesondere im Vergleich mit anderen Studien zu berücksichtigen.

3.3 Ausblick

Zukünftig soll ein vollständig automatisiertes Stimulationssystem entwickelt werden, das sich in Echtzeit an die Gegebenheiten der einzelnen Patienten anpasst (Little et al., 2013; Arlotti et al., 2018; Feldmann et al., 2022; Acharyya et al., 2025). Motorische Fluktuationen sollen minimiert werden und Patienten über den gesamten Tag optimal von der THS profitieren. Dafür ist es zum einen notwendig, den geeigneten Stimulationskontakt und zum anderen die Stimulationsparameter, die das beste klinische Ergebnis erzielen, zu evaluieren (Little und Brown, 2012; Acharyya et al., 2025). Im Rahmen dessen beschäftigt sich die Forschung mit der Entwicklung von LFP-basierten Algorithmen zur Bestimmung des optimalen Stimulationskontaktes (Strelow et al., 2022, Busch et al., 2023, Binder et al., 2023).

Eine neue Generation von Stimulatoren ermöglicht die kontinuierliche Aufzeichnung von LFP. Diese dauerhaften LFP-Ableitungen könnten im Vergleich zu den bisherigen Momentaufnahmen von LFP zur Erkennung neuer elektrophysiologischer Muster und einem besseren Verständnis der THS beitragen. Des Weiteren könnten dadurch elektrophysiologische Parameter in Echtzeit erhoben und die Stimulation zukünftig anhand dieser variiert werden. Insbesondere die *Beta*-Aktivität und die *Beta*-Suppression stehen bisher als Parameter für die adaptive THS im Vordergrund (Feldmann et al., 2022; Busch et al., 2023). Die Stimulationseinstellung anhand der *Beta*-Aktivität im Vergleich mit dem *monopolar review* zeigte eine ähnliche klinische Wirksamkeit bei deutlich reduziertem Zeitaufwand (Binder et al., 2023). Die adaptive THS wird somit neben der Objektivierung auch zu einer deutlich schnelleren Einstellung der Stimulation beitragen.

Dass der geeignete Stimulationskontakt durch die *Beta*-Aktivität zu einem höheren Prozentsatz bestimmt wird, wenn in der Hemisphäre *Beta*-Peaks vorliegen (Tinkhauser et al., 2018), lässt vermuten, dass auch im Rahmen der adaptiven THS verschiedene Parameter gleichzeitig betrachtet werden müssen. Die zuvor beschriebenen Studien fokussieren sich lediglich auf den prädiktiven Stellenwert einzelner Parameter und nicht auf deren Kombination. Somit bleibt die Frage, inwieweit die gleichzeitige Betrachtung mehrerer Parameter wie der *Beta*-Aktivität, der *Beta*-Suppression und der PPRs für die Bestimmung eines Stimulationskontaktes mit hoher klinischer Wirksamkeit sinnvoll ist.

3.4 Schlussfolgerungen

Ziel der vorliegenden Studie ist es das Auftreten, die Verteilung und insbesondere die prädiktiven Eigenschaften von *Beta*-Peaks in Bezug auf die Auswahl eines klinisch effizienten Stimulationskontaktes zu evaluieren. Diese Studie zeigt deutlich, dass fast alle Patienten *Beta*-Peaks aufweisen und diese vorwiegend im LBB auftreten. Nach der Gabe dopaminerger Medikation wird eine signifikante Abnahme der *Beta*-Peak-Power beobachtet. Erstmals weist die vorliegende Studie nach, dass Verhältnisse aus der *Power* von *Beta*-Peaks robuste Biomarker für die Wahl des Stimulationskontaktes sind. Insbesondere das Verhältnis der *Power* der im LBB gelegenen *Peaks* vor und nach Gabe dopaminerger Medikation weist einen hohen prädiktiven Stellenwert für die Bestimmung des TWs auf. Die *Beta*-Peak-Power kann in diesem Kontext eine valide Entscheidungsgrundlage zur Vorauswahl geeigneter Stimulationskontakte bieten und die Effizienz der initialen Programmierung verbessern. *Beta*-Peaks sind somit neben der

Beta-Aktivität und deren Suppression in Form von PPRs vielversprechende Parameter, die einen wichtigen Beitrag in Richtung einer objektivierten THS-Programmierung leisten. In Zusammenschau mit den bisherigen Erkenntnissen aus der Literatur könnte insbesondere die Kombination verschiedener *Beta*-Parameter zu einer weiteren Optimierung der Kontaktauswahl beitragen und ist entsprechend zu untersuchen. Inwieweit *Beta-Peaks* als *Feedback*-Signal im Rahmen der adaptiven THS dienen können und welchen Stellenwert die Verteilung der *Peaks* innerhalb des *Beta*-Frequenzbandes dabei einnimmt, muss in weiteren Studien evaluiert werden.

4 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Abosch, A., Lanctin, D., Onaran, I., Eberly, L., Spaniol, M. & Ince, N. F. 2012. Long-term recordings of local field potentials from implanted deep brain stimulation electrodes. *Neurosurgery*, 71, 804-14.
- Acharyya, P., Daley, K. W., Choi, J. W., Wilkins, K. B., Karjagi, S., Cui, C., Seo, G., Abay, A. K. & Bronte-Stewart, H. M. 2025. Closing the loop in DBS: A data-driven approach. *Parkinsonism Relat Disord*, 134, 107348.
- Agnesi, F., Johnson, M. D. & Vitek, J. L. 2013. Deep brain stimulation: how does it work? *Handb Clin Neurol*, 116, 39-54.
- Aickin, M. & Gensler, H. 1996. Adjusting for multiple testing when reporting research results: the Bonferroni vs Holm methods. *Am J Public Health*, 86, 726-8.
- Albin, R. L., Young, A. B. & Penney, J. B. 1989. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci*, 12, 366-75.
- Andrews, C. J., Burke, D. & Lance, J. W. 1972. The response to muscle stretch and shortening in Parkinsonian rigidity. *Brain*, 95, 795-812.
- Arlotti, M., Marceglia, S., Foffani, G., Volkmann, J., Lozano, A. M., Moro, E., Cogiamanian, F., Prenassi, M., Bocci, T., Cortese, F., Rampini, P., Barbieri, S. & Priori, A. 2018. Eight-hours adaptive deep brain stimulation in patients with Parkinson disease. *Neurology*, 90, e971-e976.
- Armstrong, M. J. & Okun, M. S. 2020. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *Jama*, 323, 548-560.
- Ascherio, A. & Schwarzschild, M. A. 2016. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol*, 15, 1257-1272.
- Balestrino, R. & Schapira, A. H. V. 2019. Parkinson disease. *Eur J Neurol*, 27, 27-42.
- Berardelli, A., Rothwell, J. C., Thompson, P. D. & Hallett, M. 2001. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain*, 124, 2131-46.
- Binder, T., Lange, F., Pozzi, N., Musacchio, T., Daniels, C., Odorfer, T., Fricke, P., Matthies, C., Volkmann, J. & Capetian, P. 2023. Feasibility of local field potential-guided programming for deep brain stimulation in Parkinson's disease: A comparison with clinical and neuro-imaging guided approaches in a randomized, controlled pilot trial. *Brain Stimul*, 16, 1243-1251.
- Bloch, F., Houeto, J. L., Tezenas Du Montcel, S., Bonneville, F., Etchepare, F., Welter, M. L., Rivaud-Pechoux, S., Hahn-Barma, V., Maisonobe, T., Behar, C., Lazenec, J. Y., Kurys, E., Arnulf, I., Bonnet, A. M. & Agid, Y. 2006. Parkinson's disease with camptocormia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77, 1223-8.

- Bloem, B. R., Hausdorff, J. M., Visser, J. E. & Giladi, N. 2004. Falls and freezing of gait in Parkinson's disease: a review of two interconnected, episodic phenomena. *Mov Disord*, 19, 871-84.
- Boeve, B. F., Silber, M. H., Saper, C. B., Ferman, T. J., Dickson, D. W., Parisi, J. E., Benarroch, E. E., Ahlskog, J. E., Smith, G. E., Caselli, R. C., Tippman-Peikert, M., Olson, E. J., Lin, S. C., Young, T., Wszolek, Z., Schenck, C. H., Mahowald, M. W., Castillo, P. R., Del Tredici, K. & Braak, H. 2007. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain*, 130, 2770-88.
- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., De Vos, R. A., Jansen Steur, E. N. & Braak, E. 2003. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 24, 197-211.
- Broussolle, E., Krack, P., Thobois, S., Xie-Brustolin, J., Pollak, P. & Goetz, C. G. 2007. Contribution of Jules Froment to the study of parkinsonian rigidity. *Mov Disord*, 22, 909-14.
- Busch, J. L., Kaplan, J., Bahnners, B. H., Roediger, J., Faust, K., Schneider, G. H., Florin, E., Schnitzler, A., Krause, P. & Kühn, A. A. 2023. Local Field Potentials Predict Motor Performance in Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *Mov Disord*, 38, 2185-2196.
- Campos-Sousa, R. N., Quagliato, E., Da Silva, B. B., De Carvalho, R. M., Jr., Ribeiro, S. C. & De Carvalho, D. F. 2003. Urinary symptoms in Parkinson's disease: prevalence and associated factors. *Arq Neuropsiquiatr*, 61, 359-63.
- Chen, C. C., Pogosyan, A., Zrinzo, L. U., Tisch, S., Limousin, P., Ashkan, K., Yousry, T., Hariz, M. I. & Brown, P. 2006. Intra-operative recordings of local field potentials can help localize the subthalamic nucleus in Parkinson's disease surgery. *Exp Neurol*, 198, 214-21.
- Chen, Z., Li, G. & Liu, J. 2020. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: Implications for pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurobiol Dis*, 134, 104700.
- Chiken, S. & Nambu, A. 2016. Mechanism of Deep Brain Stimulation: Inhibition, Excitation, or Disruption? *Neuroscientist*, 22, 313-22.
- Darcy, N., Lofredi, R., Al-Fatly, B., Neumann, W. J., Hübl, J., Brücke, C., Krause, P., Schneider, G. H. & Kühn, A. 2022. Spectral and spatial distribution of subthalamic beta peak activity in Parkinson's disease patients. *Exp Neurol*, 356, 114150.
- Deuschl, G., Schade-Brittinger, C., Krack, P., Volkmann, J., Schäfer, H., Bötzel, K., Daniels, C., Deuschländer, A., Dillmann, U., Eisner, W., Gruber, D., Hamel, W., Herzog, J., Hilker, R., Klebe, S., Kloss, M., Koy, J., Krause, M., Kupsch, A.,

- Lorenz, D., Lorenzl, S., Mehdorn, H. M., Moriglane, J. R., Oertel, W., Pinsker, M. O., Reichmann, H., Reuss, A., Schneider, G. H., Schnitzler, A., Steude, U., Sturm, V., Timmermann, L., Tronnier, V., Trottenberg, T., Wojtecki, L., Wolf, E., Poewe, W. & Voges, J. 2006. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 355, 896-908.
- Donoghue, T., Haller, M., Peterson, E. J., Varma, P., Sebastian, P., Gao, R., Noto, T., Lara, A. H., Wallis, J. D., Knight, R. T., Shestyuk, A. & Voytek, B. 2020. Parameterizing neural power spectra into periodic and aperiodic components. *Nat Neurosci*, 23, 1655-1665.
- Dorsey, E. R., Sherer, T., Okun, M. S. & Bloem, B. R. 2018. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *J Parkinsons Dis*, 8, S3-S8.
- Fasano, A., Mure, H., Oyama, G., Murase, N., Witt, T., Higuchi, Y., Singer, A., Sannelli, C. & Morelli, N. 2024. Subthalamic nucleus local field potential stability in patients with Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*, 199, 106589.
- Feldmann, L. K., Lofredi, R., Neumann, W. J., Al-Fatly, B., Roediger, J., Bahners, B. H., Nikolov, P., Denison, T., Saryyeva, A., Krauss, J. K., Faust, K., Florin, E., Schnitzler, A., Schneider, G. H. & Kühn, A. A. 2022. Toward therapeutic electrophysiology: beta-band suppression as a biomarker in chronic local field potential recordings. *NPJ Parkinsons Dis*, 8, 44.
- Fernandez, H. H. & Lapane, K. L. 2002. Predictors of mortality among nursing home residents with a diagnosis of Parkinson's disease. *Med Sci Monit*, 8, Cr241-6.
- Forno, L. S. 1996. Neuropathology of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 55, 259-72.
- Gibson, L. L., Weintraub, D., Lemmen, R., Perera, G., Chaudhuri, K. R., Svenningsson, P. & Aarsland, D. 2024. Risk of Dementia in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mov Disord*, 39, 1697-1709.
- Gjerstad, M. D., Wentzel-Larsen, T., Aarsland, D. & Larsen, J. P. 2007. Insomnia in Parkinson's disease: frequency and progression over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78, 476-9.
- Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stern, M. B., Dodel, R., Dubois, B., Holloway, R., Jankovic, J., Kulisevsky, J., Lang, A. E., Lees, A., Leurgans, S., Lewitt, P. A., Nyenhuis, D., Olanow, C. W., Rascol, O., Schrag, A., Teresi, J. A., Van Hilten, J. J. & Lapelle, N. 2008. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*, 23, 2129-70.

- Goyal, A., Goetz, S., Stanslaski, S., Oh, Y., Rusheen, A. E., Klassen, B., Miller, K., Blaha, C. D., Bennet, K. E. & Lee, K. 2021. The development of an implantable deep brain stimulation device with simultaneous chronic electrophysiological recording and stimulation in humans. *Biosens Bioelectron*, 176, 112888.
- Herrington, T. M., Cheng, J. J. & Eskandar, E. N. 2016. Mechanisms of deep brain stimulation. *J Neurophysiol*, 115, 19-38.
- Herzog, J., Fietzek, U., Hamel, W., Morsnowski, A., Steigerwald, F., Schrader, B., Weinert, D., Pfister, G., Müller, D., Mehdorn, H. M., Deuschl, G. & Volkmann, J. 2004. Most effective stimulation site in subthalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 19, 1050-4.
- Hirschmann, J., Butz, M., Hartmann, C. J., Hoogenboom, N., Özkurt, T. E., Vesper, J., Wojtecki, L. & Schnitzler, A. 2016. Parkinsonian Rest Tremor Is Associated With Modulations of Subthalamic High-Frequency Oscillations. *Mov Disord*, 31, 1551-1559.
- Hoehn, M. M. & Yahr, M. D. 1967. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, 17, 427-42.
- Holmqvist, S., Chutna, O., Bousset, L., Aldrin-Kirk, P., Li, W., Björklund, T., Wang, Z. Y., Roybon, L., Melki, R. & Li, J. Y. 2014. Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats. *Acta Neuropathol*, 128, 805-20.
- Horn, A., Neumann, W. J., Degen, K., Schneider, G. H. & Kühn, A. A. 2017. Toward an electrophysiological "sweet spot" for deep brain stimulation in the subthalamic nucleus. *Hum Brain Mapp*, 38, 3377-3390.
- Jankovic, J. 2008. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79, 368-76.
- Kalia, L. V. & Lang, A. E. 2015. Parkinson's disease. *Lancet*, 386, 896-912.
- Koeglsperger, T., Palleis, C., Hell, F., Mehrkens, J. H. & Bötzel, K. 2019. Deep Brain Stimulation Programming for Movement Disorders: Current Concepts and Evidence-Based Strategies. *Front Neurol*, 10, 410.
- Kühn, A. A., Kupsch, A., Schneider, G. H. & Brown, P. 2006. Reduction in subthalamic 8-35 Hz oscillatory activity correlates with clinical improvement in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci*, 23, 1956-60.
- Kühn, A. A., Tsui, A., Aziz, T., Ray, N., Brücke, C., Kupsch, A., Schneider, G. H. & Brown, P. 2009. Pathological synchronisation in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease relates to both bradykinesia and rigidity. *Exp Neurol*, 215, 380-7.

- Kühn, A. A., Williams, D., Kupsch, A., Limousin, P., Hariz, M., Schneider, G. H., Yarrow, K. & Brown, P. 2004. Event-related beta desynchronization in human subthalamic nucleus correlates with motor performance. *Brain*, 127, 735-46.
- Little, S. & Brown, P. 2012. What brain signals are suitable for feedback control of deep brain stimulation in Parkinson's disease? *Ann N Y Acad Sci*, 1265, 9-24.
- Little, S., Pogosyan, A., Neal, S., Zavala, B., Zrinzo, L., Hariz, M., Foltynie, T., Limousin, P., Ashkan, K., Fitzgerald, J., Green, A. L., Aziz, T. Z. & Brown, P. 2013. Adaptive deep brain stimulation in advanced Parkinson disease. *Ann Neurol*, 74, 449-57.
- Liu, V., Smith, D. & Yip, H. 2025. Prevalence and Treatment of Dysphonia in Parkinson's Disease: A Cross-Sectional National Database Study. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*, 10, e70149.
- López-Azcárate, J., Tainta, M., Rodríguez-Oroz, M. C., Valencia, M., González, R., Guridi, J., Iriarte, J., Obeso, J. A., Artieda, J. & Alegre, M. 2010. Coupling between beta and high-frequency activity in the human subthalamic nucleus may be a pathophysiological mechanism in Parkinson's disease. *J Neurosci*, 30, 6667-77.
- Luo, Y., Qiao, L., Li, M., Wen, X., Zhang, W. & Li, X. 2024. Global, regional, national epidemiology and trends of Parkinson's disease from 1990 to 2021: findings from the Global Burden of Disease Study 2021. *Front Aging Neurosci*, 16, 1498756.
- Ma, Y., Tang, C., Spetsieris, P. G., Dhawan, V. & Eidelberg, D. 2007. Abnormal metabolic network activity in Parkinson's disease: test-retest reproducibility. *J Cereb Blood Flow Metab*, 27, 597-605.
- Malek, N., Lawton, M. A., Grosset, K. A., Bajaj, N., Barker, R. A., Burn, D. J., Foltynie, T., Hardy, J., Morris, H. R., Williams, N. M., Ben-Shlomo, Y., Wood, N. W. & Grosset, D. G. 2017. Autonomic Dysfunction in Early Parkinson's Disease: Results from the United Kingdom Tracking Parkinson's Study. *Mov Disord Clin Pract*, 4, 509-516.
- Mann, J. M., Foote, K. D., Garvan, C. W., Fernandez, H. H., Jacobson, C. E. T., Rodriguez, R. L., Haq, I. U., Siddiqui, M. S., Malaty, I. A., Morishita, T., Hass, C. J. & Okun, M. S. 2009. Brain penetration effects of microelectrodes and DBS leads in STN or GPi. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 80, 794-7.
- Mashour, G. A., Palanca, B. J., Basner, M., Li, D., Wang, W., Blain-Moraes, S., Lin, N., Maier, K., Muench, M., Tarnal, V., Vanini, G., Ochroch, E. A., Hogg, R., Schwartz, M., Maybrier, H., Hardie, R., Janke, E., Golmirzaie, G., Picton, P., McKinstry-Wu, A. R., Avidan, M. S. & Kelz, M. B. 2021. Recovery of consciousness and cognition after general anesthesia in humans. *Elife*, 10.

- Molinari, V. D. M., Sure, M., Spooner, R. K., Bahnners, B. H., Schnitzler, A., Florin, E. & Hartmann, C. J. 2025. Subthalamic beta peak power ratio as an electrophysiological marker for deep brain stimulation contact selection in Parkinson's disease. *Neurol Res Pract*, 7, 81.
- Movement disorder society 2003. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord*, 18, 738-50.
- Müller, T. 2015. Catechol-O-methyltransferase inhibitors in Parkinson's disease. *Drugs*, 75, 157-74.
- Nalls, M. A., Blauwendraat, C., Vallerga, C. L., Heilbron, K., Bandres-Ciga, S., Chang, D., Tan, M., Kia, D. A., Noyce, A. J., Xue, A., Bras, J., Young, E., Von Coelln, R., Simón-Sánchez, J., Schulte, C., Sharma, M., Krohn, L., Pihlstrøm, L., Siitonen, A., Iwaki, H., Leonard, H., Faghri, F., Gibbs, J. R., Hernandez, D. G., Scholz, S. W., Botia, J. A., Martinez, M., Corvol, J. C., Lesage, S., Jankovic, J., Shulman, L. M., Sutherland, M., Tienari, P., Majamaa, K., Toft, M., Andreassen, O. A., Bangale, T., Brice, A., Yang, J., Gan-Or, Z., Gasser, T., Heutink, P., Shulman, J. M., Wood, N. W., Hinds, D. A., Hardy, J. A., Morris, H. R., Gratten, J., Visscher, P. M., Graham, R. R. & Singleton, A. B. 2019. Identification of novel risk loci, causal insights, and heritable risk for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet Neurol*, 18, 1091-1102.
- Nazmuddin, M., Oterdoom, D. L. M., Van Dijk, J. M. C., Van Zijl, J. C., Kampman, A. K., Drost, G., Van Laar, T. & Beudel, M. 2018. Oscillatory activity and cortical coherence of the nucleus basalis of Meynert in Parkinson's disease dementia. *Parkinsonism Relat Disord*, 52, 102-106.
- Neumann, W. J., Degen, K., Schneider, G. H., Brücke, C., Huebl, J., Brown, P. & Kühn, A. A. 2016. Subthalamic synchronized oscillatory activity correlates with motor impairment in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 31, 1748-1751.
- Neumann, W. J., Staub-Bartelt, F., Horn, A., Schanda, J., Schneider, G. H., Brown, P. & Kühn, A. A. 2017. Long term correlation of subthalamic beta band activity with motor impairment in patients with Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol*, 128, 2286-2291.
- Ng, J. S. C. 2018. Palliative care for Parkinson's disease. *Ann Palliat Med*, 7, 296-303.
- Ngoga, D., Mitchell, R., Kausar, J., Hodson, J., Harries, A. & Pall, H. 2014. Deep brain stimulation improves survival in severe Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 85, 17-22.
- Oswal, A., Beudel, M., Zrinzo, L., Limousin, P., Hariz, M., Foltynie, T., Litvak, V. & Brown, P. 2016. Deep brain stimulation modulates synchrony within spatially and

- spectrally distinct resting state networks in Parkinson's disease. *Brain*, 139, 1482-96.
- Oswal, A., Brown, P. & Litvak, V. 2013. Synchronized neural oscillations and the pathophysiology of Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*, 26, 662-70.
- Oswal, A., Cao, C., Yeh, C. H., Neumann, W. J., Gratwicke, J., Akram, H., Horn, A., Li, D., Zhan, S., Zhang, C., Wang, Q., Zrinzo, L., Foltynie, T., Limousin, P., Bogacz, R., Sun, B., Husain, M., Brown, P. & Litvak, V. 2021. Neural signatures of hyperdirect pathway activity in Parkinson's disease. *Nat Commun*, 12, 5185.
- Pagano, G., Niccolini, F. & Politis, M. 2016. Imaging in Parkinson's disease. *Clin Med (Lond)*, 16, 371-5.
- Parkinson, J. 1817. *An Essay on the Shaking Palsy*, London, Sherwood, Neely and Jones.
- Plate, A., Hell, F., Mehrkens, J. H., Koeglsperger, T., Bovet, A., Stanslaski, S. & Bötzel, K. 2022. Peaks in the beta band of the human subthalamic nucleus: a case for low beta and high beta activity. *J Neurosurg*, 136, 672-680.
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B. R., Adler, C. H. & Deuschl, G. 2015. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 30, 1591-601.
- Potulska, A., Friedman, A., Królicki, L. & Spychala, A. 2003. Swallowing disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 9, 349-53.
- Priori, A., Foffani, G., Pesenti, A., Tamma, F., Bianchi, A. M., Pellegrini, M., Locatelli, M., Moxon, K. A. & Villani, R. M. 2004. Rhythm-specific pharmacological modulation of subthalamic activity in Parkinson's disease. *Exp Neurol*, 189, 369-79.
- Rammo, R. A., Ozinga, S. J., White, A., Nagel, S. J., Machado, A. G., Pallavaram, S., Cheeran, B. J. & Walter, B. L. 2022. Directional Stimulation in Parkinson's Disease and Essential Tremor: The Cleveland Clinic Experience. *Neuromodulation*, 25, 829-835.
- Rodriguez-Oroz, M. C., Jahanshahi, M., Krack, P., Litvan, I., Macias, R., Bezard, E. & Obeso, J. A. 2009. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol*, 8, 1128-39.
- Rommel, A., Deuschl, G., Dodel, R., Yessimova, D., Neuhauser, H., Brückner, G., Schröder, H., Schüssel, K. & Porst, M. 2025. Parkinson disease - Prevalence, trends and regional patterns in Germany. An analysis based on routine data from the statutory health insurance. *J Health Monit*, 10, e13070.
- Sabaté, M., González, I., Ruperez, F. & Rodríguez, M. 1996. Obstructive and restrictive pulmonary dysfunctions in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 138, 114-9.

- Schnitzler, A., Mir, P., Brodsky, M. A., Verhagen, L., Groppa, S., Alvarez, R., Evans, A., Blazquez, M., Nagel, S., Pilitsis, J. G., Pötter-Nerger, M., Tse, W., Almeida, L., Tomycz, N., Jimenez-Shahed, J., Libionka, W., Carrillo, F., Hartmann, C. J., Groiss, S. J., Glaser, M., Defresne, F., Karst, E., Cheeran, B. & Vesper, J. 2022. Directional Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease: Results of an International Crossover Study With Randomized, Double-Blind Primary Endpoint. *Neuromodulation*, 25, 817-828.
- Shulman, L. M., Singer, C., Bean, J. A. & Weiner, W. J. 1996. Internal tremor in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 11, 3-7.
- Spieles-Engemann, A. L., Steece-Collier, K., Behbehani, M. M., Collier, T. J., Wohlgenant, S. L., Kemp, C. J., Cole-Strauss, A., Levine, N. D., Gombash, S. E., Thompson, V. B., Lipton, J. W. & Sortwell, C. E. 2011. Subthalamic nucleus stimulation increases brain derived neurotrophic factor in the nigrostriatal system and primary motor cortex. *J Parkinsons Dis*, 1, 123-36.
- Strelow, J. N., Dembek, T. A., Baldermann, J. C., Andrade, P., Jergas, H., Visser-Vandewalle, V. & Barbe, M. T. 2022. Local Field Potential-Guided Contact Selection Using Chronically Implanted Sensing Devices for Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Brain Sci*, 12.
- Tinkhauser, G., Pogosyan, A., Debove, I., Nowacki, A., Shah, S. A., Seidel, K., Tan, H., Brittain, J. S., Petermann, K., Di Biase, L., Oertel, M., Pollo, C., Brown, P. & Schuepbach, M. 2018. Directional local field potentials: A tool to optimize deep brain stimulation. *Mov Disord*, 33, 159-164.
- Tinkhauser, G., Pogosyan, A., Little, S., Beudel, M., Herz, D. M., Tan, H. & Brown, P. 2017. The modulatory effect of adaptive deep brain stimulation on beta bursts in Parkinson's disease. *Brain*, 140, 1053-1067.
- Tysnes, O. B. & Storstein, A. 2017. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*, 124, 901-905.
- Volkman, J., Moro, E. & Pahwa, R. 2006. Basic algorithms for the programming of deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 21 Suppl 14, S284-9.
- Welter, M. L., Houeto, J. L., Tezenas Du Montcel, S., Mesnage, V., Bonnet, A. M., Pillon, B., Arnulf, I., Pidoux, B., Dormont, D., Cornu, P. & Agid, Y. 2002. Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain*, 125, 575-83.
- White-Dzuro, G. A., Lake, W. & Neimat, J. S. 2017. Subpectoral Implantation of Internal Pulse Generators for Deep Brain Stimulation: Technical Note for Improved Cosmetic Outcomes. *Oper Neurosurg*, 13, 529-534.

- Williams, D. R., Watt, H. C. & Lees, A. J. 2006. Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: a retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77, 468-73.
- Winkler, A. S., Reuter, I., Harwood, G. & Chaudhuri, K. R. 2002. The frequency and significance of 'striatal toe' in parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord*, 9, 97-101.
- Wolke, R., Becktepe, J. S., Paschen, S., Helmers, A. K., Kübler-Weller, D., Youn, J., Brinker, D., Bergman, H., Kühn, A. A., Fasano, A. & Deuschl, G. 2023. The Role of Levodopa Challenge in Predicting the Outcome of Subthalamic Deep Brain Stimulation. *Mov Disord Clin Pract*, 10, 1181-1191.
- Yalcin, A., Atmis, V., Cengiz, O. K., Cinar, E., Aras, S., Varli, M. & Atli, T. 2016. Evaluation of Cardiac Autonomic Functions in Older Parkinson's Disease Patients: a Cross-Sectional Study. *Aging Dis*, 7, 28-35.
- Yin, Z., Zhu, G., Zhao, B., Bai, Y., Jiang, Y., Neumann, W. J., Kühn, A. A. & Zhang, J. 2021. Local field potentials in Parkinson's disease: A frequency-based review. *Neurobiol Dis*, 155, 105372.

Danksagung

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Institutsdirektor Prof. Dr. Alfons Schnitzler, der mein Promotionsvorhaben ermöglicht, mich über den gesamten Zeitraum mit seiner fachlichen Expertise unterstützt und meine Teilnahme am *International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders* 2024 in Philadelphia ermöglicht hat. Für die Co-Betreuung aus dem Fachbereich Neurochirurgie gilt ein weiterer Dank Prof. Dr. Philipp Slotty. Ein großer Dank gilt PD Dr. Christian Hartmann, der mir zusätzlich zu seiner Funktion als Betreuer vor allem als lehrender Mentor zur Seite gestanden hat. Von Beginn meiner Arbeit an hat er mir die Möglichkeit eröffnet, eigene Ideen einzubringen, und mich nachhaltig bei der Entwicklung meines wissenschaftlichen Denkens und Arbeiten gefördert. Ich danke ihm sehr für die zahlreichen fachlichen Gespräche und kritischen Diskussionen, die maßgeblich zu der Qualität meiner Arbeit beigetragen haben. Prof. Dr. Esther Florin danke ich für die Bereitstellung des Datensatzes und Einbindung in ihre Arbeitsgruppe. Ihre Expertise sowie ihre kritischen und konstruktiven Anmerkungen haben die inhaltliche Präzision meiner Dissertation wesentlich geprägt. Ein weiterer Dank gilt Dr. Matthias Sure für seine tatkräftige Unterstützung bei der Analyse der Daten und der anschließenden Einordnung und Interpretation der Ergebnisse. Sein kontinuierliches Engagement hat entscheidend zum Fortschritt meiner Arbeit beigetragen. Ich danke auch all jenen, die mich während meiner Arbeit auf vielfältige Weise begleitet, ermutigt und gefördert haben, ohne an dieser Stelle namentlich erwähnt zu werden. Abschließend danke ich meinen Eltern für ihre unermüdliche Unterstützung und ihren bestärkenden Rückhalt.