

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

Der Einfluss von Levodopa auf kortikale Ruhenetzwerke bei
Parkinson-Patienten
- eine magnetencephalographische Betrachtung auf Grundlage von Phasen-Amplituden-
Kopplung

Dissertation

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

vorgelegt von

Sean Patrick Mertiens

2026

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. Esther Florin

Zweitgutachter: Prof. Dr. Philipp Albrecht

Drittgutachter: Prof. Dr. Wolf-Julian Neumann

Für die Patientinnen und Patienten ohne deren Engagement,
Vertrauen und Anstrengungen diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Mertiens, S., Sure, M., Schnitzler, A., & Florin, E. (2023):

Alterations of PAC-based resting state networks in Parkinson's disease are partially alleviated by levodopa medication

in *Frontiers in Systems Neuroscience*, 17, 1219334.

Zusammenfassung

Der Morbus Parkinson ist eine häufige neurodegenerative Erkrankung, deren Prävalenz zunehmend steigt. Die Erkrankung ist durch Bradykinese, Rigor und/oder Tremor in unterschiedlicher Ausprägung charakterisiert, es zeigen sich jedoch auch eine Vielzahl nicht-motorischer Symptome. Therapeutisch werden Levodopa-Präparate und andere Dopamin-beeinflussende Medikamente sowie in fortgeschrittenen Stadien die tiefe Hirnstimulation eingesetzt. Ein tieferes Verständnis der neurophysiologischen Pathologie der Erkrankung könnte helfen, Therapien zu optimieren und zielgerichteter einzusetzen. Es konnte in der Vergangenheit gezeigt werden, dass der Morbus Parkinson auch einen Einfluss auf kortikale Ruhenetzwerke hat. Diese Ruhenetzwerke basieren meist auf Daten aus funktionellen MRT-Aufnahmen. In der vorliegenden Arbeit extrahierten wir Ruhenetzwerke auf Grundlage der maximalen Phasen-Amplituden-Kopplung (PAC) im Bereich des gesamten Cortex aus MEG-Daten. Dabei untersuchten wir die Kopplung der Phase von Oszillationen im delta/theta-Bereich und die Amplitude von Oszillationen im gamma-Bereich. Wir fanden drei kortikale Ruhenetzwerke (sensomotorisch, visuell, frontal) bei gesunden Probanden und Parkinson Patienten. Hier fanden wir signifikante Unterschiede in der Kopplungsstärke zwischen den gesunden Probanden und Parkinson Patienten ohne dopaminerge Medikation in allen drei Netzwerken. Einen Effekt von Levodopa bei Parkinson Patienten konnten wir nur im sensomotorischen Netzwerk nachweisen. Es fand sich keine signifikante Änderung der phasen-treibenden Komponente der PAC zwischen den verschiedenen Gruppen. Aus diesen Ergebnissen folgern wir, dass der Morbus Parkinson zu einer Veränderung PAC-basierter kortikaler Ruhenetzwerke führt und die Wirkung von Levodopa auf das motorische System bei Parkinson Patienten auch einen Einfluss auf PAC-basierte Ruhenetzwerke umfasst. Phasen-Amplituden-Kopplung könnte somit ein möglicher Biomarker für veränderte kortikale Aktivität bei Parkinson-Patienten sein und so helfen, Therapien wie zum Beispiel die tiefe closed-loop Hirnstimulation zu verbessern.

Summary

Parkinson's disease is a common neurodegenerative disease with rising prevalence. Its main characteristics are bradykinesia, rigor and/or tremor with varying manifestation depending on the patient. There are also many non-motor symptoms present. First-line symptomatic therapy includes levodopa and other medication affecting dopamine metabolism as well as at later disease stages deep brain stimulation. A deeper understanding of the neurophysiological pathologies of Parkinson's disease could aid in optimizing existing therapies and allow for a more targeted therapy. It has been shown that Parkinson's disease alters cortical resting state networks. These resting state networks are usually derived from functional MRI-data. In this study we used maximum phase-amplitude-coupling (PAC) over the whole cortex for network extraction based on MEG-data. We investigated coupling between the phase of oscillations in the delta/theta-range and the amplitude of oscillations in the gamma-range and found three cortical resting state networks (sensorimotor, visual, frontal) in healthy subjects and Parkinson's patients. We found significant differences in the coupling strength between the healthy subjects and Parkinson's patients without dopaminergic medication in all networks. An effect of levodopa on these networks could only be detected in the sensorimotor network. Furthermore, there was no difference between the phase-driving low-frequency component between all three groups. We therefore assume, that Parkinson's disease alters cortical resting state networks derived from PAC and that the effect of levodopa in Parkinson's disease includes alteration of the PAC within the sensorimotor network. Phase-amplitude-coupling could be a possible biomarker for altered cortical activity in Parkinson's disease and aid in improving therapies like closed-loop deep brain stimulation.

Abkürzungsverzeichnis

ADHS	<i>Attention deficite hyperactivity syndrome</i>
BDI-II	Beck Depressions Inventar II
BOLD	<i>blood oxygenation level dependent</i>
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
DBS	<i>deep brain stimulation</i>
EDI	<i>Edinburgh Handedness Inventory</i>
EEG	Elektroencephalography
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
GPe	Globus pallidus externus
GPI	Globus pallidus internus
Hz	Hertz
LFP	Lokales Feldpotential
MAO-B	Monoaminoxidase B
MDS	<i>Movement Disorder Society</i>
MEG	Magnetencephalographie
MMSE	<i>mini mental status examination</i>
MRI	<i>magnet resonance imaging</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
PAC	<i>phase-amplitude-coupling</i>
SD	<i>standard deviation</i>
SNc	Substantia nigra pars compacta
SNr	Substantia nigra pars reticulata
STN	Nucleus subthalamicus
UPDRS	<i>unified parkinson disease rating scale</i>

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: **Vereinfachtes Modell der Basalganglienschleife.** SNc: Substantia nigra pars compacta, GPe: Globus pallidus externus, STN: Nucleus subthalamicus, GPi: Globus pallidus internus, SNr: Substantia nigra pars reticulata. Grüne Pfeile: Aktivierung, Rote Pfeile: Inhibition. Basierend auf McGregor & Nelson (2019)..... 3
- Abb. 2: **Prinzip der Phasen-Amplituden-Kopplung.** Die obere Grafik zeigt eine hochfrequente Oszillation, deren Amplitude an die Phase der unteren niederfrequenten Oszillation gekoppelt ist. Die Ordinate ist Einheitenlos. 9

Tabellenverzeichnis

Für erläuternde Tabellen sei auf die Publikation verwiesen.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Morbus Parkinson	1
1.1.1 Klinik	1
1.1.2 Pathophysiologie	2
1.1.3 Therapie	4
1.1.3.1 Medikamentöse Therapie	4
1.1.3.2 Tiefe Hirnstimulation	5
1.2 Korticale Ruhenetzwerke	6
1.3 Magnetenzephalographie	8
1.4 Phasen-Amplituden-Kopplung	8
1.5 Ethikvotum	10
1.6 Ziele der Arbeit	10
2. Mertiens et al. 2023. Alterations of PAC-based resting state networks in Parkinson's disease are partially alleviated by levodopa medication, Frontiers in Systems Neuroscience, 17, 1219334.	12
3. Diskussion	13
3.1. Diskussion der Forschungsfragen	13
3.1.1 Lassen sich signifikante Veränderungen von megPAC-basierten Ruhenetzwerken bei Parkinson-Patienten detektieren?	13
3.1.2 Hat Levodopa einen Einfluss auf megPAC-basierte Ruhenetzwerke?	14
3.1.3 Gibt es einen signifikanten Unterschied im phasen-treibenden Frequenzband zwischen den einzelnen Studiengruppen?	14
3.2 Diskussion der Methoden	15
3.2.1 Probandenselektion und Levodopa-Dosen	15
3.2.2 MEG-Messung und Artefaktbereinigung	16
3.2.3 megPAC	17
3.3 Klinische Anwendung	18
4. Schlussfolgerungen	18
Literatur- und Quellenverzeichnis	20

1. Einleitung

1.1 Morbus Parkinson

Der Morbus Parkinson (oder auch idiopathisches Parkinson-Syndrom, in dieser Arbeit wird der Begriff Morbus Parkinson verwendet) ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung. Die Prävalenz in Deutschland liegt bei den über 65-jährigen bei 1680/100.000 Personen, bei den über 90-jährigen liegt sie sogar bei 4633/100.000 Personen (Riedel et al., 2016). Weltweit zeigt sich seit Jahrzehnten eine steigende Prävalenz. In Deutschland betrug dieser Anstieg seit 1990 14,5% (Dorsey et al., 2018). Vor diesem Hintergrund gibt es nicht nur immer mehr Patienten mit Morbus Parkinson zu versorgen, auch müssen Therapien für fortgeschrittene Krankheitsstadien sowie für zunehmend multimorbide Patienten zur Verfügung gestellt werden.

Der Morbus Parkinson gehört zu den Parkinson Syndromen, deren Kardinalsymptom die Bradykinese ist. Es treten zudem Rigor und/oder Tremor in jeweils variabler Ausprägung auf (Gibb & Lees, 1988; Postuma et al., 2015). Es können zudem weitere Begleitsymptome hinzukommen, hierzu gehören Störungen der Sensorik (z.B. Hyposmie), des Vegetativums, der Psyche, des Schlafes sowie kognitive Störungen (Chaudhuri et al., 2005). Sowohl die ausgeprägte Kardinalsymptomatik also auch die Breite an Begleiterscheinungen, welche mitunter bereits vor der Manifestation motorischer Symptome auftreten (Braak et al., 2003; Skjaerbaek et al., 2021), zeigen, dass der Morbus Parkinson nicht etwa nur das Gehirn, sondern den gesamten Organismus betrifft.

Im Folgenden wird näher auf die Klinik, Pathophysiologie sowie auf die Therapie des Morbus Parkinson eingegangen.

1.1.1 Klinik

Klinisch zeigt sich beim Morbus Parkinson das bereits eingangs erwähnte Parkinson Syndrom, bestehend aus Hypo- bzw. Bradykinese sowie mindestens einem Begleitsymptom aus Ruhetremor oder Rigor (Postuma et al., 2015). Hierbei ist das Parkinson Syndrom nicht mit dem Morbus Parkinson (idiopathisches Parkinson Syndrom) zu verwechseln. Ätiologisch kommen für das Parkinson Syndrom eine breite Reihe an

Differentialdiagnosen in Frage, hierzu gehören unter anderem Medikamentennebenwirkungen, atypische Parkinsonsyndrome und weitere neurologische Erkrankungen wie z.B. der Normaldruckhydrozephalus (Tolosa et al., 2006). Neben dem Vorhandensein eines Parkinsonismus verlangen die Kriterien der *Movement Disorder Society* (MDS) das Vorhandensein von mindestens zwei Nebenkriterien wie deutliche Symptomreduktion unter Levodopa und Ruhetremor einer Extremität (Postuma et al., 2015). Auch eine Demenz tritt beim Morbus Parkinson erst im späteren Verlauf der Erkrankung oder auch gar nicht auf. Hierin unterscheidet sich die Erkrankung z.B. von den atypischen Parkinson-Syndromen, insbesondere von der Lewy-Body-Demenz (McKeith et al., 2005).

Klinisch lassen sich unterschiedliche Ausprägungen des Morbus Parkinson unterscheiden. Häufig trifft man auf die Unterscheidung eines tremor-dominanten und eines akinetisch-rigiden Subtyps (Marras et al., 2020). Bei tremor-dominanten Patienten steht klinisch insbesondere der Tremor im Vordergrund. Bei den akinetisch-rigiden Patienten vor allem der Rigor sowie Bradykinese bis hin zur Akinese. Patienten, die diesem Subtyp zugehörig sind, entwickeln zudem häufig früher eine Demenz und haben im Allgemeinen eine schlechtere Prognose. (Aarsland et al., 2003; Kann et al., 2020). Es tritt nicht selten eine Mischung aus beiden Archetypen auf, es kommt zu einem Äquivalenztyp (Spiegel et al., 2007).

1.1.2 Pathophysiologie

Der Morbus Parkinson gehört histologisch zu den Lewy-Body-Erkrankungen. Hierbei handelt es sich um Erkrankungen bei denen Ablagerungen von Lewy-Körperchen in Körpergewebe, insbesondere im Gehirn, zu finden sind. Diese Lewy-Körperchen bestehen größtenteils aus alpha-Synuclein (Shults, 2006). Es wird vermutet, dass diese Ablagerungen über verschiedene Wege eine neurotoxische Wirkung entfalten. Alpha-synuclein nimmt Einfluss auf verschiedene intrazelluläre Funktionen und interferiert unter anderem mit der normalen Funktion von Mitochondrien, Lysosomen, dem Transport von Vesikeln sowie mit dem Golgi-Apparat (Vazquez-Velez & Zoghbi, 2021). Der Morbus Parkinson ist darüber hinaus jedoch sicherlich multifaktorieller Genese, ein singulärer kausaler Auslöser für die Erkrankungen ließ sich bisher nicht identifizieren. Hiervon abzugrenzen sind die familiären Parkinson Syndrome, bei denen eine Reihe an Gen Loci mit

unterschiedlicher Penetranz identifiziert wurden, die das Risiko für eine Parkinson Erkrankung mitunter deutlich erhöhen (Vazquez-Velez & Zoghbi, 2021).

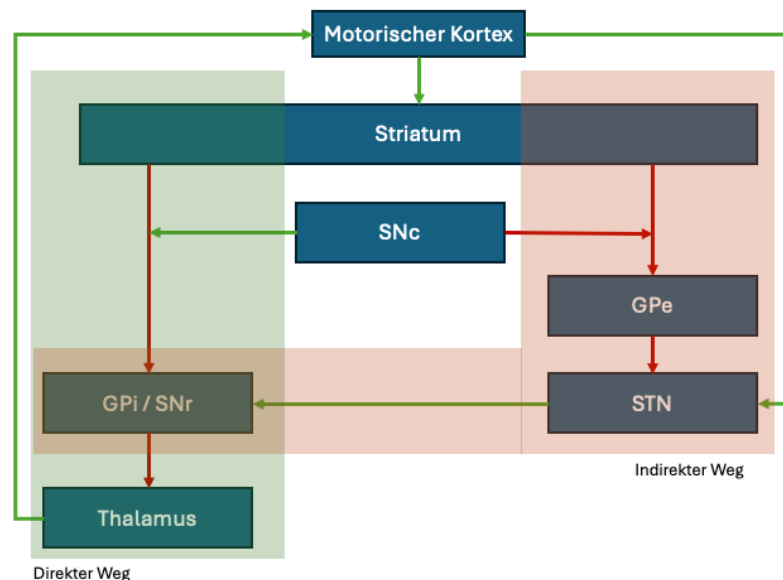


Abb. 1: **Vereinfachtes Modell der Basalganglienschleife.** SNc: Substantia nigra pars compacta, GPe: Globus pallidus externus, STN: Nucleus subthalamicus, GPi: Globus pallidus internus, SNr: Substantia nigra pars reticulata. Grüne Pfeile: Aktivierung, Rote Pfeile: Inhibition. Basierend auf McGregor & Nelson (2019)

Dem Parkinson-Syndrom liegt eine progrediente Degeneration der dopaminergen Neurone der Substantia nigra zugrunde. Es kommt in der Folge zu einem Dopaminmangel und zu einer Störung der neuronalen Kommunikation innerhalb der Cortico-basalen Schleife mit den bereits beschriebenen motorischen Symptomen. Abbildung 1 zeigte ein Schema der Cortico-basalen Schleife beim gesunden Menschen. Der Untergang der dopaminergen Substantia nigra pars compacta (SNc) führt zur Beeinflussung von zwei verschiedenen Verschaltungswegen. Durch die fehlende Inhibition der Projektionen vom Striatum zum Globus pallidus internus (GPi) bzw. zur Substantia nigra pars reticulata (SNr) kommt es zu erhöhter Aktivität von GPi und SNr und somit zu einer verstärkten Hemmung des Thalamus und dadurch zu verminderter Aktivierung des motorischen Kortex. Dieser „direkte Weg“ wird durch den Dopaminmangel inhibiert, mit der Folge einer motorischen Hemmung. Gleichzeitig tritt eine Verminderung der Inhibition von hemmenden Projektionen vom Striatum zum Globus pallidus externus (GPe) auf. Die verstärkte Inhibition des GPe führt zu verminderter Hemmung des Nucleus subthalamicus (STN) und somit wiederum zu verstärkter Aktivität des GPi/SNr mit konsekutiver Inhibition des Thalamus. Es kommt hier zur Aktivierung des „indirekten Weges“ und ebenfalls zu einer motorischen Hemmung.

Neben dieser motorischen Symptomatik kommt es jedoch ebenfalls zu einer großen Zahl nicht-motorischer Symptome wie Schlafstörungen, neuropsychiatrischen Symptomen wie etwa Depressionen, autonomen Symptomen wie Blasenstörungen, orthostatische Hypotension und sexuelle Dysfunktion sowie gastrointestinalen Symptomen wie zum Beispiel Obstipation, sensorischen Symptomen wie Riechstörungen und vielen weiteren Beschwerden (Chaudhuri et al., 2005).

Hierbei tritt die typische klinische motorische Symptomatik erst im späteren Verlauf der Erkrankung auf. Braak und Kollegen schlagen ein Konzept der Krankheitsprogression vor, bei dem es zu einer rostro-caudalen Ausbreitung der neuronalen Schädigung kommt. Diese beginnt im olfaktorischen Kern und breitet sich über den Hirnstamm bis zu den Basalganglien und in den Neocortex aus (Braak et al., 2003). Neuere Forschung lässt die Hypothese zu, dass der Gastrointestinaltrakt auch eine ätiopathogenetische Rolle in der frühen Krankheitsentwicklung spielen könnte, etwa durch Ausbreitung der alpha-Synucleinopathie entlang des Nervus vagus (Skjaerbaek et al., 2021).

1.1.3 Therapie

Da die genaue Ursache für die Krankheitsentstehung bis heute noch nicht vollständig aufgeklärt ist, steht keine ursächliche bzw. kurative Therapie für den Morbus Parkinson zur Verfügung. Als symptomatischer Therapieansatz steht insbesondere die Substitution von Dopamin an erster Stelle. Darüber hinaus hat sich auch die tiefe Hirnstimulation als hilfreicher Ansatz zur Linderung der Symptome erwiesen, auf sie soll aufgrund der elektrophysiologischen Natur der vorliegenden Arbeit etwas näher eingegangen werden.

1.1.3.1 Medikamentöse Therapie

Zum Ausgleich des Dopaminmangels in der Substantia nigra stehen unterschiedliche Präparate mit Levodopa zur Verfügung, zur Vermeidung einer verfrühten Metabolisierung vor Überschreiten der Blut-Hirn-Schranke erfolgt die Gabe in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer. Die Präparate unterscheiden sich in Dosierung und Pharmakokinetik. Des Weiteren stehen auch direkte Dopaminagonisten zur Verfügung. Mit MAO-B-Inhibitoren und COMT-Inhibitoren existieren zudem medikamentöse Optionen zur Erhöhung cerebraler Levodopa-Spiegel durch Hemmung ihres Abbaus. Zudem stehen mit Amantadin und Budipin auch NMDA-Rezeptor-Antagonisten mit einer breiten Wirkung

auf unterschiedliche Rezeptoren zur Verfügung (Jost, 2017). Bei fortschreitender Erkrankung und Erschöpfung der neuronalen Dopaminspeicher treten zunehmend Wirkungsfluktuationen und Dyskinesien auf (Bloem et al., 2021).

1.1.3.2 Tiefe Hirnstimulation

Bereits seit Ende der 1940er Jahre wurden neurochirurgische Interventionen zur Behandlung des Morbus Parkinson, insbesondere des hiermit assoziierten Tremors, genutzt. Hierbei handelte es sich vornehmlich um „Läsionschirurgie“, bei der ausgewählte Hirnteile z.B. durch Hitzeeinwirkung zerstört wurden. Das Zielgebiet dieser Läsionen bildete damals insbesondere der Globus pallidus medialis oder auch der ventrolaterale Thalamus. Mit Etablierung von L-Dopa als medikamentöse Therapieoption spielten neurochirurgische Therapien jedoch kaum noch eine Rolle. Erst Mitte der 1980er Jahre wurden wieder Pallidotomien durchgeführt, unter Anderem zur Linderung von Wirkungsfluktuationen und Dyskinesien (Hariz & Blomstedt, 2022).

Im Jahr 1987 behandelten Benabid und Pollack in Frankreich 18 Tremor-Patienten, von denen die Hälfte an einem Morbus Parkinson litten, im Rahmen einer Thalamotomie intraoperativ mittels einer hochfrequenten Elektrostimulation von 100 Hz. Dieser Versuch erwies sich als so erfolgreich, dass bereits drei der Patienten einen permanenten Neurostimulator erhielten. Unter Elektrostimulation zeigte sich eine deutliche Besserung des Tremors. Als Zielstruktur diente der Nucleus ventralis intermedius (Benabid et al., 1987). Einige Jahre später stellte man zunächst im Affenmodell fest, dass eine Stimulation im Bereich des Nucleus subthalamicus mit einer deutlichen Verbesserung von Akinesie, Muskelsteifigkeit und Tremor einherging (Bergman et al., 1990). Auch die Anwendung beim Menschen erwies sich als sicher und effektiv (Pollak et al., 1993), somit ist die tiefe Hirnstimulation eine gut etablierte symptomatische Therapie für Patienten, die unter medikamentöser Therapie unzureichend eingestellt sind und/oder ausgeprägte Wirkungsfluktuationen aufweisen. Das am häufigsten aufgesuchte Zielgebiet ist weiterhin der Nucleus subthalamicus (Harmsen et al., 2022).

Die Wirkweise der tiefen Hirnstimulation ist nicht abschließend geklärt, es wird sowohl eine inhibitorische wie auch exzitorische Wirkung auf die cortico-basale Schleife postuliert.

Auch eine unspezifische Unterbrechung der cortico-basalen Kommunikation bzw. der Efferenzen dieses Systems wird diskutiert (Chiken & Nambu, 2016).

Eine besondere Bedeutung insbesondere im Kontext von elektrophysiologischen Betrachtungen des Morbus Parkinson kommt der sogenannten *closed-loop* Stimulation zu. Üblicherweise sind die *DBS*-Aggregate mit festen Stimulationsparametern programmiert, die im Rahmen einer klinischen Testung durch einen Neurologen eingestellt werden. Hierbei wird versucht einen optimalen Therapieeffekt bei möglichst wenig Nebenwirkungen zu erzielen. Zwar bieten je nach Hersteller und Model die Geräte unterschiedliche Einstellungen, zwischen denen der Patient mittels eines eigenen Bediengerätes wechseln kann, jedoch kann nur sehr begrenzt auf die aktuelle Klinik des Patienten reagiert werden. Hier hat sich in den letzten Jahren eine Weiterentwicklung der herkömmlichen *DBS*-Aggregate ergeben. Bei der *closed-loop*-DBS existiert nicht nur eine Efferenz im Sinne der applizierten Neurostimulation, sondern auch eine Afferenz bestehend aus einem Sensor. Dieser Sensor kann verschiedene Biomarker, wie etwa ein Oberflächen-EEG oder auch intracorticale lokale Feldpotentiale (LFPs) aufzeichnen und die Stimulationsparameter auf Basis der gemessenen Signale als Korrelat des jeweiligen pathologischen Zustandes anpassen (Parastarfeizabadi & Kouzani, 2017). Hierbei ist kein Eingreifen von außen nötig („*closed-loop*“). Einer dieser möglichen Biomarker könnte zukünftig PAC sein. Hier konnte bereits eine erhöhte Kopplungsstärke über der dominanten Hemisphäre bei Parkinson Patienten mittels Oberflächen-EEG detektiert werden (Miller et al., 2019).

1.2 Kortikale Ruhenetzwerke

Die Komplexität des menschlichen Gehirns, die Grundlagen seiner Leistungs- und Anpassungsfähigkeit geben uns bis heute Rätsel auf. Es scheint offenkundig, dass eine minutiöse Abstimmung verschiedenster Hirnteile notwendig ist, um all jene Aufgaben zu meistern, denen sich unser Gehirn tagtäglich gegenüber sieht bis hin zu höherer Kognition und dem Vorhandensein eines „Bewusstseins“. Ein Puzzlestück ist in den letzten Jahren und Jahrzehnten vermehrt in den Fokus neurowissenschaftlicher Forschung gerückt, sogenannte *Resting State Networks* (Ruhenetzwerke). Diese Netzwerke stellen eine über die Neuroanatomie hinausgehende funktionelle Einheit dar, die sich aus unterschiedlichen

Hirnarealen rekrutiert, je nach Anforderung an das Netzwerk (Park & Friston, 2013; Raichle, 2011).

Lange Zeit war die Basis und bis heute der Goldstandard zur Detektion von Hirnnetzwerken die funktionelle MRT-Untersuchung (fMRT). Hierbei werden Änderungen des cerebralen Blutflusses und damit verbundene Fluktuationen der Sauerstoffsättigung im Blut als Korrelation von zu- oder abnehmender kortikaler Aktivität ausgewertet und miteinander korreliert, das sogenannte *BOLD*-Signal. Es fiel zunächst auf, dass miteinander zeitlich korrelierende *BOLD*-Signale räumlich dem motorischen Kortex entsprachen (Biswal et al., 1995).

Mit der Zeit wurde eine Reihe an verschiedenen Netzwerken identifiziert. Diese Netzwerke kommen aber nicht nur zum Tragen während eine bestimmte Aufgabe absolviert wird, etwa das Bewegen einer Hand, sondern auch in Ruhe. Die Netzwerke lassen sich entsprechend ihrer Komponenten unterschiedlichen Aufgabenbereichen zuordnen. Neben Sensorik und Motorik unter anderem auch dem visuellen System oder dem auditorischen System (Damoiseaux et al., 2006; Fox & Raichle, 2007). Hierbei ist nicht nur eine Korrelation auf Grundlage von etablierten neuranatomischen Systemen gegeben. Das sogenannte „*default mode network*“ formiert sich aus Gehirnregionen die während zielgerichteter Aufgaben „herunterreguliert“ werden, also eine verringerte Aktivität zeigen. Somit scheint dieses Netzwerk ein wichtiger Teil der intrinsischen Aktivität unseres Gehirns zu sein (Raichle et al., 2001). Der Untersuchung und dem Verständnis dieser Netzwerke kommt somit eine besondere Bedeutung zu, denn sie scheinen Teil der unverzichtbaren Grundlage unserer kognitiven Leistungsfähigkeit in Bezug auf unsere Umwelt als auch in Bezug auf uns selbst zu sein.

Es konnte in der Vergangenheit gezeigt werden, dass die Veränderung von Ruhenetzwerken ein Teil von vielen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen ist, unter anderem der Alzheimer Erkrankung, Depression, Schizophrenie und ADHS (Zhang & Raichle, 2010). Dies gilt auch für den Morbus Parkinson (Filippi et al., 2019; Ruppert et al., 2021; Steidel et al., 2022; Tessitore et al., 2020).

Wie bereits oben beschrieben, stellt Levodopa einen Eckpfeiler der medikamentösen Therapie des Morbus Parkinson dar. Insbesondere in frühen Stadien der Krankheit ist mitunter eine sehr gute Symptomkontrolle durch das Medikament möglich. Es stellt sich also die Frage, ob Levodopa einen Einfluss auf pathologisch veränderte Ruhenetzwerke hat. Hier konnte ein normalisierender Effekt von Levodopa auf das *default mode network* gezeigt werden (Delaveau et al., 2010; J. Zhong et al., 2019) sowie modulierende Effekte auf die funktionelle Konnektivität innerhalb des Cortex (M. Zhong et al., 2018).

1.3 Magnetenzephalographie

Wir untersuchten die Hirnaktivität unserer Probanden mittels Magnetenzephalographie (MEG). Diese Technik zur Messung von Hirnaktivität wird im Vergleich zur Elektroencephalographie (EEG) deutlich seltener genutzt, Gründe hierfür sind neben den hohen Kosten auch der erhöhte Aufwand für die Messungen (Baillet, 2017). Anstelle von elektrischer Aktivität werden Magnetfelder gemessen. Diese Magnetfelder werden überwiegend durch postsynaptische Signale von Nervenzellen induziert (Hämäläinen et al., 1993). Hierbei sind zwischen 10.000 und 50.000 Zellen nötig, um ein Signal zu erzeugen das stark genug ist, um von einem MEG-Gerät detektiert zu werden (Murakami & Okada, 2006). Die gemessenen Magnetfelder liegen im Bereich von Femtotesla (10^{-15} Tesla). Zum Vergleich: das Erdmagnetfeld beträgt etwa zwischen 25 und 65 Mikrottesla (Khan et al., 2017), ist also ungleich stärker als die zu messenden Felder. MEG-Messungen müssen daher in einem magnetisch abgeschirmten Raum durchgeführt werden (Kelhä et al., 1982), alle metallischen Objekte wie etwa Schmuck, Teile von Kleidung oder Zahnprothesen können je nach Nähe zu den Sensoren starke Artefakte erzeugen. Der Vorteil liegt aber insbesondere in der hervorragenden zeitlichen Auflösung (im Vergleich zu fMRT) bei ebenfalls guter örtlicher Auflösung, welcher bei unserer Betrachtung der zeitlichen Relation zwischen zwei Signalen eine immense Bedeutung zukommt.

1.4 Phasen-Amplituden-Kopplung

Da die Phasen-Amplituden-Kopplung (PAC) einen zentralen Faktor der vorliegenden Publikation darstellt, sollen hier einige Eckpunkte erläutert werden.

Die komplexen Aufgaben denen unser Gehirn ständig nachgeht, erfordern ein hohes Maß an Flexibilität und Koordination. Ein Teil dieser Koordinationsmechanismen ist die Verschränkung von zwei neuronalen Oszillationen um diese zeitlich miteinander zu synchronisieren (siehe Abb. 2). Eine Möglichkeit dieser Verschränkung ist die Phasen-Amplituden-Kopplung (Canolty et al., 2006). Hierbei ist die Phase einer niederfrequenten Schwingung synchronisiert mit der Amplitude einer höherfrequenten Schwingung (Cohen, 2014).

In der vorliegenden Arbeit nutzten wir, analog zu Florin und Baillet (2015), die directPAC-Methode (Özkurt & Schnitzler, 2011) zur Quantifizierung der PAC:

$$PAC(f_\varphi, f_a) = \frac{1}{\sqrt{N}} \frac{|\sum_{n=1}^N a(n)e^{i\varphi(n)}|}{\sqrt{\sum_{n=1}^N a(n)^2}}$$

Formel 1: directPAC (modifiziert nach Özkurt & Schnitzler, 2011).

Das Ergebnis ist die Kopplungsstärke zwischen der niedrigfrequenten phasen-treibende Komponente f_φ und der hochfrequenten Komponente f_a . N ist die Länge der Daten, n der fortlaufende Index der aktuellen Stichprobe, a die Amplitude von f_a , φ ist die Phase von f_φ .

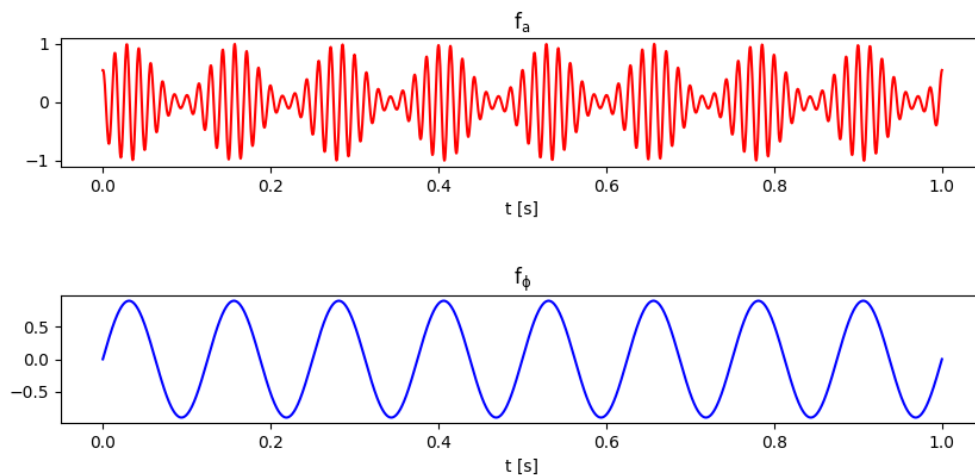


Abb. 2: Prinzip der Phasen-Amplituden-Kopplung. Die obere Grafik zeigt eine hochfrequente Oszillation, deren Amplitude an die Phase der unteren niederfrequenten Oszillation gekoppelt ist. Die Ordinate ist Einheitenlos.

1.5 Ethikvotum

Die Studie wurde durch das lokale Ethik Komitee am Universitätsklinikum Düsseldorf genehmigt (Studien-Nr. 5608R). Alle Probanden willigten schriftlich in die Studienteilnahme ein, die Durchführung erfolgte entsprechend der Deklaration von Helsinki (World Medical Association Declaration of Helsinki, 2013).

1.6 Ziele der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung der Veränderung kortikaler Ruhenetzwerke bei Parkinson-Patienten, der diesen Netzwerken zu Grunde liegende Phasen-Amplituden-Kopplung sowie der Wirkung von Levodopa auf diese Ruhenetzwerke. Der Morbus Parkinson hat Einfluss auf eine Reihe an Ruhenetzwerken, unter anderem das *default mode network*, *dorsal attention network* und das fronto-parietale Netzwerk (Baggio et al., 2015). Viele Arbeiten zur Untersuchung von *Resting State* Netzwerken nutzen funktionelle MRT-Daten zur Messung der Aktivität verschiedener Hirnregionen und deren zeitlicher Korrelation (Damoiseaux et al., 2006). Wir entschieden uns für einen datengetriebenen Ansatz, bei dem wir Netzwerke aus der Kopplung zwischen der Phase eines niederfrequenten Signals und der Amplitude eines hochfrequenten Signals extrahierten (Jensen & Colgin, 2007; Özkurt & Schnitzler, 2011). Hierbei können kortikale Ruhenetzwerke extrahiert werden, die mit den fMRT-basierten Netzwerken korrelieren (Florin & Baillet, 2015; Pelzer et al., 2021).

Wir erhoffen uns durch unsere Arbeit neue Erkenntnisse hinsichtlich der Auswirkungen der pathologischen Veränderungen eines Morbus Parkinson auf die Phasen-Amplituden-Kopplung innerhalb des Kortex und insbesondere auch die Wirkung von Levodopa als Erstlinientherapie auf diese Veränderungen. Wir wollen vor allem die folgenden Fragen beantworten:

- Lassen sich signifikante Veränderungen von megPAC-basierten Ruhenetzwerken bei Parkinson-Patienten detektieren?
- Hat Levodopa einen Einfluss auf diese megPAC-basierten Ruhenetzwerke?

- Gibt es einen signifikanten Unterschied im phasen-treibenden Frequenzband zwischen den einzelnen Studiengruppen?

Relevant sind diese Betrachtungen nicht nur für ein besseres Verständnis der neurophysiologischen Veränderungen im Rahmen der Erkrankung, sondern könnten zukünftig auch dazu beitragen, Therapien wie die invasive Neurostimulation zu verbessern.

2. Mertiens et al. 2023. Alterations of PAC-based resting state networks in Parkinson's disease are partially alleviated by levodopa medication, Frontiers in Systems Neuroscience, 17, 1219334.



OPEN ACCESS

EDITED BY

Elisa Tatti,
City University of New York, United States

REVIEWED BY

Luca Weis,
University of Padua, Italy
Daniele Corbo,
University of Brescia, Italy

*CORRESPONDENCE

Esther Florin
✉ esther.florin@hhu.de

RECEIVED 08 May 2023

ACCEPTED 10 July 2023

PUBLISHED 01 August 2023

CITATION

Mertiens S, Sure M, Schnitzler A and Florin E (2023) Alterations of PAC-based resting state networks in Parkinson's disease are partially alleviated by levodopa medication. *Front. Syst. Neurosci.* 17:1219334. doi: 10.3389/fnsys.2023.1219334

COPYRIGHT

© 2023 Mertiens, Sure, Schnitzler and Florin. This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License \(CC BY\)](#). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Alterations of PAC-based resting state networks in Parkinson's disease are partially alleviated by levodopa medication

Sean Mertiens¹, Matthias Sure¹, Alfons Schnitzler^{1,2} and Esther Florin^{1*}

¹Institute of Clinical Neuroscience and Medical Psychology, Medical Faculty, Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany, ²Department of Neurology, Center for Movement Disorders and Neuromodulation, Medical Faculty, Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

Introduction: Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder affecting the whole brain, leading to several motor and non-motor symptoms. In the past, it has been shown that PD alters resting state networks (RSN) in the brain. These networks are usually derived from fMRI BOLD signals. This study investigated RSN changes in PD patients based on maximum phase-amplitude coupling (PAC) throughout the cortex. We also tested the hypothesis that levodopa medication shifts network activity back toward a healthy state.

Methods: We recorded 23 PD patients and 24 healthy age-matched participants for 30 min at rest with magnetoencephalography (MEG). PD patients were measured once in the dopaminergic medication ON and once in the medication OFF state. A T1-MRI brain scan was acquired from each participant for source reconstruction. After correcting the data for artifacts and performing source reconstruction using a linearly constrained minimum variance beamformer, we extracted visual, sensorimotor (SMN), and frontal RSNs based on PAC.

Results: We found significant changes in all networks between healthy participants and PD patients in the medication OFF state. Levodopa had a significant effect on the SMN but not on the other networks. There was no significant change in the optimal PAC coupling frequencies between healthy participants and PD patients.

Discussion: Our results suggest that RSNs, based on PAC in different parts of the cortex, are altered in PD patients. Furthermore, levodopa significantly affects the SMN, reflecting the clinical alleviation of motor symptoms and leading to a network normalization compared to healthy controls.

KEYWORDS

Parkinson's disease, resting state networks, magnetoencephalography, phase-amplitude coupling, levodopa

1. Introduction

Parkinson's disease (PD) leads to degeneration and functional impairment throughout the brain, causing both motor and non-motor symptoms (Lang and Lozano, 1998). This widespread dysfunction also affects different cortical networks that make up short and long-range communication throughout the brain (Cerasa et al., 2016). The key neuropathological characteristic of PD is the decline of dopaminergic neurons (Mullin and Schapira, 2015),

and the resulting dopamine deficiency in basal ganglia could be linked to weaker connectivity within resting state networks (RSN) such as the Default Mode Network (DMN) (Tahmasian et al., 2017). A single measurement can be used to obtain RSN, and various functional networks can be determined, including motor, vision, emotional control, and attention (Yeo et al., 2011). Since the neural impairments and clinical representation in PD also involve different functional systems, analyses of RSN are suitable to determine PD-relevant changes.

In the literature, fMRI imaging is seen as the “gold standard” for identifying these RSNs in individuals (Biswal et al., 1995). For some time, data-driven approaches for RSN detection have been proposed for magnetoencephalography (MEG) and electroencephalography (EEG) data, showing a robust correlation with fMRI networks (Brookes et al., 2011; Florin and Baillet, 2015). In addition, Schneider et al. (2020) recently found that RSNs derived from scalp-EEG using a combination of amplitude envelope and independent component analysis (Envelope-ICA) (Brookes et al., 2011) are altered in PD patients and sensitive to levodopa medication (Schneider et al., 2020).

Here we investigate these network alterations further using instead of Envelope-ICA, an approach based on phase-amplitude coupling (PAC) (Florin and Baillet, 2015). With MEG, we reach a higher spatial resolution than with EEG, while deriving cortical networks from PAC produces networks more closely resembling those from fMRI (Pelzer et al., 2021). Furthermore, Swann et al. (2015) and De Hemptinne et al. (2013) showed that PAC is elevated in PD patients without medication compared to both healthy controls (HC) and PD patients with medication over the sensorimotor cortex. In addition, the decrease in PAC after levodopa administration is correlated with the improvement of bradykinesia-related subitems in the Unified Parkinson’s Disease Rating Scale motor (MDS-UPDRS-III) score (Miller et al., 2019). PAC was, therefore, recently proposed as a possible biomarker of the parkinsonian state (Miller et al., 2019), establishing a link between neuroscientific research and clinical application. In PD, PAC is modulated, especially within beta, as the low-frequency component of the PAC (De Hemptinne et al., 2013; Swann et al., 2015). However, these beta oscillations have a non-sinusoidal shape, which interferes with PAC estimation (Cole and Voytek, 2017).

In this study, we compared well-matched groups of PD patients with HC. PD patients were measured with and without medication to investigate whether PAC-RSNs are altered in PD and whether levodopa has a normalizing effect on these networks, as levodopa leads to symptom relief in PD. We also hypothesize that differences will be evident in different functional RSN, as PD patients have both motor and non-motor symptoms (Przedborski, 2017). We quantified the changes in cortical activation using jackknife statistics.

2. Materials and methods

2.1. Participants

We recorded 28 PD patients. Inclusion criteria were clinically confirmed PD with positive motor response to levodopa or

apomorphine and age ranging between 40 and 70 years, and exclusion criteria were any other severe neurological or psychiatric disease, a Parkinson-plus-syndrome as well as severe frontal executive dysfunction and hypokinetic-rigid movement disorders. Patients had been diagnosed with PD and were selected for DBS treatment within the nucleus subthalamicus according to the guidelines of the German Society for Neurology. Furthermore, patients were not selectively chosen for a phenotype, but patients with severe head tremor were excluded because it affects the quality of measurement. From the originally 28 patients, five patients were excluded because medication OFF and/or ON data quality was not sufficient for further analysis due to motion artifacts or the recordings yielded less than 10 min of usable MEG data per condition. We used the MDS-UPDRS-III motor score to assess motor dysfunction (Goetz et al., 2008) and levodopa response based on the change in the MDS-UPDRS-III motor score. The MDS-UPDRS-III score was obtained on the day of the MEG-measurement.

For the HC group, we recruited 25 participants in the age between 40 and 70 years, which were not regularly taking medication influencing the central nervous system. One participant could not be included in the study due to excessive motion artifacts.

All participants completed a Beck Depression Inventory (BDI-II) test to screen for depression and the mini-mental status test (MMSE) (Folstein et al., 1975) to assess cognitive abilities. Of the HC, 23 were right-handed (1 left). In the PD group, 22 subjects were right-handed (1 both) according to the Edinburgh Handedness Inventory (EHI) (Oldfield, 1971). For detailed descriptive statistics, see Table 1.

TABLE 1 Descriptive statistics.

	Control (n = 24)	PD (n = 23)
Age (years)	63.2 ± 5.1	60.2 ± 7.9
Gender	Female: 8 Male: 16	Female: 7 Male: 16
MMSE (points)	29.6 ± 0.6	28.7 ± 1.6
BDI-II (points)	4.3 ± 4.1	11.7 ± 7.9
EHI score (points)	73.5 ± 32.5	75.4 ± 25.1
Levodopa dosage (mg)	–	169.0 ± 37.0
Disease duration (years)	–	7.0 ± 3.9
MDS-UPDRS-III score OFF (points)	–	36.0 ± 11.0
MDS-UPDRS-III score ON (points)	–	21.6 ± 9.6
MDS-UPDRS-III improvement (off-on) (points) (percentage)	–	14.4 ± 8.4 40.8 ± 18.9
Number of PD patients with dopamine agonists	–	9
L-dopa equivalent dose (LEDD) for dopamine agonists (mg)	–	62.7 ± 112.9

Descriptive statistics of study groups. Values are referring to the mean ± standard deviation.

All participants gave written consent to participate in the study. The study was approved by the Local Ethics Committee (study no. 5608R) and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

2.2. MEG recording

Participants were seated in a magnetically shielded room. MEG measurements were done with a 306-channel Elekta system (Elekta Vectorview, Elekta Neuromag, Finland) at the University Clinic in Düsseldorf.

In addition to the MEG signals, we recorded electrocardiography, electrooculography, and pupil diameter (iView X 2.2, SensoMotoric Instruments, Teltow, Germany) in order to identify and correct artifacts during data preprocessing.

At the beginning of every MEG session, four head position indicator coils were placed on the patient's head, and their position was digitized using the Polhemus system (Polhemus Isotrack, Colchester, CT, USA). In addition, the fiducial points (nasion, left preauricular, and right preauricular) and the participant's head surface were digitized using the same system to allow for better registration of the head position within the MEG and the participant's MRI. Before each MEG recording block, the participant's head position inside the MEG helmet was registered using the four coils.

For each participant, three blocks of 10 min of eyes-open resting state data per condition were recorded with a sampling rate of 2,400 Hz, a lowpass filter of 800 Hz, and DC correction. Recordings were performed in a seated position, while a cardboard fixation cross was presented to limit eye movement and visual attention bias. After each 10-min section, the participant had the opportunity to take a break to reduce potential fatigue. Additionally, 5 min of empty room data were acquired for each MEG session on the same day. To ensure an OFF medication state for the patient's measurement, oral PD medication was discontinued at least 12 h before the start of the measurement. For the following ON block, one and a half times the morning levodopa dose was given as fast-acting soluble levodopa. To ensure a stable ON state, we waited until clinical improvement occurred. Two patients that were present in both PD groups were measured in "best medical on," meaning the patients took their regular dopaminergic medication and were measured at the time of maximal clinical effect.

For the PD patients, the 3T T1-MRIs, which were obtained as part of the clinical routine after the MEG, were used. For HC, T1-MRIs were acquired in the following days or weeks after the MEG measurement (MAGNETOM Prisma, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany; 3 Tesla). These T1-MRIs were used to reconstruct the cortical surface of each participant with FreeSurfer (Dale et al., 1999).

2.3. Data preprocessing

Data analysis was performed with the Matlab-based (PRID:SCR_001622; version R2019a; The MathWorks, Inc.,

Natick, MA, USA) Brainstorm software (RRID:SCR_001761; Tadel et al., 2011), which is documented and freely available for download online under the GNU general public license.¹

All recordings have been visually checked by at least one researcher; in case of low data quality (such as excessive noise or noise that could not be removed using the methods mentioned below), the data was reviewed independently by another researcher to obtain a consensus on the usability of the data. For all recordings the signal-space projectors (SSP) provided by the Neuromag system were applied to reduce the environmental noise. Frequently occurring artifacts such as eye-blinks and cardiovascular artifacts were removed using Brainstorm's built-in SSP functions (Uusitalo and Ilmoniemi, 1997). Movement and other artifacts that could not be cleaned with SSPs were removed by excluding these parts of the recording from further processing. In the case that artifacts appeared mainly in one MEG-channel, the MEG-channel in question was removed. On average, $10.1 \pm 5.2\%$ of the MEG-channels were removed per run. If there were too many artifacts in one of the individual measurement blocks that could not be removed from the data (e.g., jumps in the MEG sensor or head movement), then this block was completely excluded from further analysis.

Line noise in a range from 50 to 600 Hz with 50 Hz steps was removed using a notch filter. After artifact removal, the data were resampled to 1,000 Hz for the following steps.

2.4. Source reconstruction

We used the overlapping spheres head model available in Brainstorm (Huang et al., 1999). Source reconstruction was done inside Brainstorm using a linearly constrained minimum variance beamformer (Van Veen et al., 1997) on the participant's individual cortex surface obtained from FreeSurfer at a resolution of 15,002 vertices.

2.5. megPAC calculation

For the extraction of RSNs, we used the method from Florin and Baillet (2015). All source data for a participant (and in the case of patients for each medication state separately) were concatenated in time. PAC between the low frequencies from 2 to 30 Hz and the high frequencies from 80 to 150 Hz was calculated for each source time series using the method from Özkurt and Schnitzler (2011). Based on this, the frequency pair with the maximal PAC value was determined and used to extract the megPAC time series, which is the amplitude of the corresponding high-frequency signal interpolated between the peaks and the troughs of the low-frequency signal [for details on obtaining the megPAC time series see Florin and Baillet (2015)]. This was done for each vertex in the individually reconstructed cortical source space and down-sampled to 10 Hz. We then used Brainstorm's built-in methods to project these individual datasets on the ICBM152 standard

¹ <http://neuroimage.usc.edu/brainstorm>

brain (Fonov et al., 2011) and applied a spatial smoothing filter using Brainstorm's processing pipeline of 7 mm full width at half maximum to the cortex surface. We then calculated the correlation between all cortical time series concatenated across participants. The cortical RSNs were then extracted using a singular value decomposition after a dimensionality reduction on the correlation matrix (see Florin and Baillet, 2015). We also performed the same analysis on simulated Gaussian noise data, and the first component was used as a projector to control the noise (see Florin and Baillet, 2015). The resulting principal modes were cortical maps with values between 0 and 1, which we will refer to as coupling strength.

2.6. Group network comparison

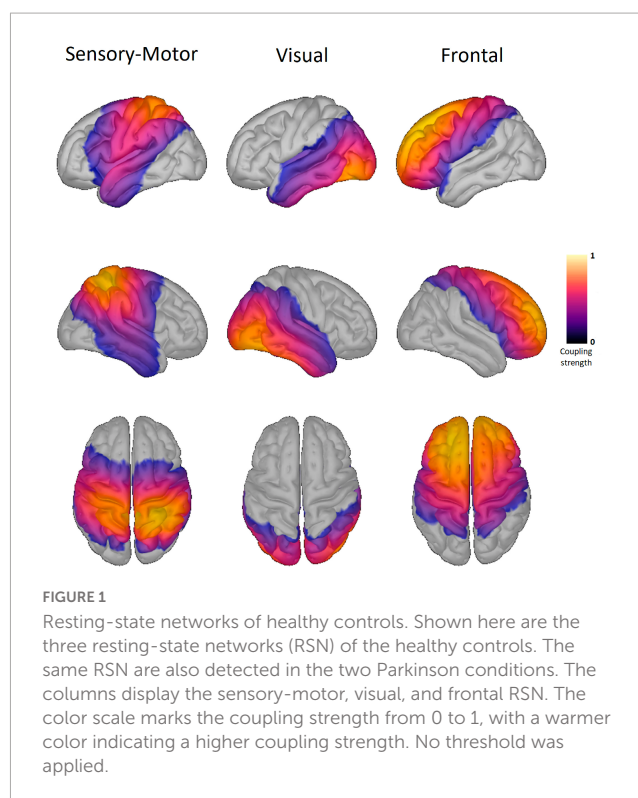
To compare the RSNs between HC, PD-ON, and PD-OFF, we used a jackknife approach (Stute, 1996; Efron and Stein, 2007). Therefore, we repeatedly calculated RSNs, each time leaving out one of the participants. That resulted in 23 jackknife runs for each PD condition and 24 runs in the HC group, respectively, with each participant missing in one of these runs (every participant was left out exactly once).

From each of the jackknife runs, we obtained nine networks. To quantify the similarity of these networks to known RSNs ("templates"), we used a phi coefficient between a list of template networks and the given component as a measure of the correlation between two binary variables (activity/no activity) (Yule, 1912). This step also helped in pre-sorting network components since networks would not necessarily be in the same order in all jackknife runs.

As templates, we calculated RSNs over all participants in each of the three groups, resulting in nine network components for every template. Of these components, we selected three components that we could detect in all three groups (i.e., HC, PD-OFF, and PD-ON). These networks are further referred to as sensorimotor (SMN), visual, and frontal networks due to their spatial distribution. These templates were also used in the jackknife pseudo-value calculation (see Figure 1).

For the assignment of networks to the corresponding template, we processed each of the jackknife runs in the following way:

1. Threshold the coupling strength at every cortical source to a minimum of 0.4 (values are normalized to a range between 0 and 1). All values below the threshold are set to 0, and all values above to 1, resulting in a binary map of the template.
2. For the two binary maps, we calculate the phi-coefficient R between every network found in the jackknife run and every template network.
3. The network with maximum positive R was assigned to the template. If the network matched with two templates, we determined the maximum difference between the R -values of both matches. If the difference was at least 0.2, the match with the highest R was chosen. If the difference was smaller, the best match was determined by visual comparison.
4. Both the network and the template are removed from the list of available networks, so they cannot be reassigned during the current run.



The result of this assignment step is a file for every template holding all matched components for this template from every participant.

An estimate of variance was determined using the jackknife method, analogous to Sure et al. (2023). For each vertex, we used a paired two-sided t -test for the comparison between PD-OFF and PD-ON and an unpaired t -test for the comparison between HC and PD. We corrected for multiple comparisons using the false discovery rate (FDR) correction. In addition to the vertices, we also corrected for the number of networks and conditions. Results were considered significant after correction at the 0.05 level. The anatomical regions referred to in the results section are based on the Desikan-Killiany atlas as provided in Brainstorm (Desikan et al., 2006). For the functional segregation of the sensorimotor cortex, we refer to Mayka et al. (2006). We will not discuss changes in the subcortical parts of the brain since MEG sensitivity is lower in these areas in comparison to the cortex and might produce false data.

Descriptive and test statistics on participant data have been calculated using the JASP Statistics Software (JASP Team, 2023).

2.7. Comparison of PAC frequencies

We were also interested in the phase-driving low-frequency component of the PAC signal and whether the frequency spectrum would change between groups and conditions.

For this analysis, we determined the maximum PAC value in the frequency plane of low and high frequencies for every vertex of each participant. To determine whether this value was significantly different from zero, we generated 100 PAC values from random noise data with a $1/f$ characteristic (Kasdin, 1995) and data length corresponding to each participant. We accepted a PAC

value from the participant data if it was above the 95th percentile of the noise data's value. For this PAC value, we then determined the corresponding low frequency. These low frequencies were then compared between the conditions for each vertex using an independent two-sided *t*-test as provided in Brainstorm's processing pipeline. FDR correction was used to correct for multiple comparisons. Results were considered significant after correction at the 0.05 level.

We further investigated the correlation between clinical scores (e.g., MDS-UPDRS-III score) and the PAC values, the associated low (phase), or high frequencies (amplitude). Therefore, the median PAC value (or low or high frequency) for the vertices belonging to one RSN (e.g., motor) in all groups (e.g., PD-OFF) was obtained for each patient. Those median values were then correlated with the clinical values. This was done for all three RSNs (motor, frontal, and visual) and PAC values, as well as the low and high frequency associated with the maximal PAC value.

3. Results

3.1. Comparison of study groups

Finally, we included the data of 23 patients, of which eight were female. The mean time since diagnosis of PD was 7.0 ± 3.9 years. Furthermore, we included 24 healthy participants, of which eight were female, in our analysis. We tested for significant differences in mean age, BDI, and mini-mental state exam (MMSE) scores between the 24 controls and 23 PD patients ($\alpha = 0.05$).

There was no significant age difference between the groups (see Table 2; Mann–Whitney $U = 344.0$, $p = 0.150$; Levene's test was significant). BDI scores were significantly lower in the HC group (Mann–Whitney $U = 92.5$, $p < 0.001$; Shapiro–Wilk's test was significant). Concerning the MMSE the mean score was significantly lower in the PD group (Mann–Whitney $U = 366.5$, $p = 0.036$; Levene's test and Shapiro–Wilk's test were significant). Both results are to be expected since the cognitive decline and a higher incidence of depression is common in PD patients (see also section “4.7. Limitations”).

Parkinson's disease patients received, on average, 169.0 ± 37.0 mg levodopa. MDS-UPDRS-III scores improved from 36.0 ± 11.0 points in med-OFF to 21.6 ± 9.6 points in med-ON. Of the 23 PD patients 73.9% had a good levodopa response ($>30\%$ improvement of the MDS-UPDRS-III score).

For detailed descriptive statistics, see Table 1.

TABLE 2 Test statistics.

PD vs. HC	Test results	Normality (Shapiro–Wilk)
Age (years)	Student 1.523 ($p = 0.135$)	HC: $W = 0.950$, $p = 0.271$ PD: $W = 0.977$, $p = 0.851$
BDI-II (points)	Mann–Whitney 92.500 ($p < 0.001$)	HC: $W = 0.865$, $p = 0.004$ PD: $W = 0.863$, $p = 0.006$
MMSE (points)	Mann–Whitney 366.500 ($p = 0.036$)	HC: $W = 0.681$, $p < 0.001$ PD: $W = 0.759$, $p < 0.001$

Test statistics of study groups. Significant results are printed in bold letters, for non-normal distributions we used the Mann–Whitney *U* test, for normal distributions an independent Student's *t*-test.

3.2. Network comparison

We found three RSNs in all jackknife runs: the SMN, frontal, and visual RSN (see Figure 1 and also see Table 3 for the MNI coordinates of the highest coupling strength within each RSN). Comparison between conditions yielded significant differences in the coupling strength of all three RSNs, at least in the comparison of HC versus PD-OFF.

3.2.1. Sensorimotor network

For the SMN, coupling strength was significantly higher for HC on the right hemisphere in the precuneus, inferior parietal gyrus, and superior parietal gyrus compared with PD-OFF and on the left hemisphere in regions of the insula and temporal pole (see Figure 2). A higher coupling strength in PD-OFF was only present for the right superior frontal gyrus at the transition to the precentral gyrus.

Compared with PD-ON, HC showed a significantly higher coupling strength in the right precuneus and superior parietal gyrus and on the left temporal pole. The comparison between PD-OFF and PD-ON showed a significant reduction of the coupling strength in the left insula after administration of the dopaminergic medication.

3.2.2. Visual network

For the visual RSN, HC had a significantly higher coupling strength in the right superior temporal gyrus and right insula compared to PD-OFF and PD-ON (see Figure 3). In PD-ON, however, coupling strength in the left superior parietal and lateral occipital gyrus was higher than in HC. There were no differences between PD-OFF and PD-ON.

3.2.3. Frontal network

Within the frontal network the bilateral superior parietal gyrus, precuneus, and left superior frontal gyrus had a significantly higher coupling strength for HC compared to PD-OFF (see Figure 4). Sparsely, HC also showed higher coupling strength in the area of the left superior parietal gyrus compared with PD ON. At the left supramarginal and superior temporal gyrus, the coupling strength was higher for both PD-OFF and PD-ON compared to HC. For PD-ON, this was also the case for the right insula and the right

TABLE 3 MNI coordinates of resting-state networks hot spots.

RSN	Study group	MNI coordinates in (m)
Motor	PD-OFF	0.021/−0.027/0.056
	PD-ON	0.026/−0.037/0.052
	HC	0.015/−0.043/0.054
Visual	PD-OFF	0.034/−0.072/−0.013
	PD-ON	−0.024/−0.076/−0.007
	HC	0.023/−0.074/−0.010
Frontal	PD-OFF	−0.007/0.070/0.010
	PD-ON	−0.001/0.007/0.068
	HC	−0.019/0.037/0.040

MNI coordinates of the highest coupling strength of each resting-state network (RSN) for each study group.

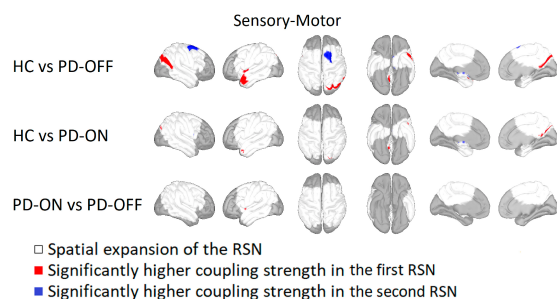


FIGURE 2

Comparison of the sensorimotor network. Sensorimotor network comparison between Parkinson's patients with medication (PD-ON), without medication (PD-OFF), and healthy participants (HC). Areas belonging to either one and/or both recording conditions are marked in white. Red indicates a significantly higher coupling strength for the former measurement group and blue for the latter one. Significance is given at a p -value below 0.05 after false discovery rate correction for the number of vertices, networks, and conditions based on a two-sided Student's t -test (HC vs. OFF/ON independent t -test, ON vs. OFF paired t -test). In particular, PD-OFF had a higher coupling strength in the right superior frontal gyrus than in HC, whereas the coupling strength in HC was higher in the left parietal and temporal gyrus.

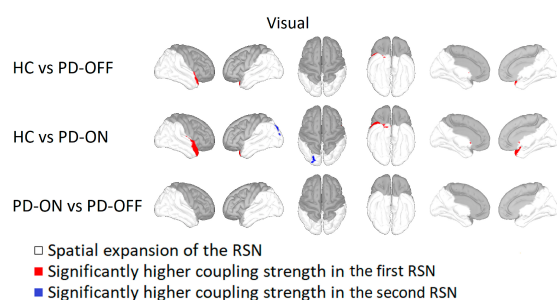


FIGURE 3

Comparison of the visual network. Visual network comparison between Parkinson's patients with medication (PD-ON), without medication (PD-OFF), and healthy participants (HC). There were significant differences in coupling strength between all three measurement groups. Only the comparison between PD and HC showed significant differences in coupling strength. Compared to PD-OFF as well as to PD-ON, HC had a higher coupling strength at the right superior temporal gyrus. For detailed description, refer to Figure 2.

pars opercularis. In contrast, there were no significant differences between PD-OFF and PD-ON.

3.2.4. PAC coupling frequencies

In addition to the RSNs, we also analyzed whether the frequency of the low-frequency component of the PAC differed between PD and HC groups or was altered by dopaminergic medication. There were no significant changes, neither between HC and PD-OFF nor between HC and PD-ON or PD-ON and PD-OFF groups. Overall, the low-frequencies coupling to high-gamma were in the delta and theta range (see Figure 5). We further tested for correlation between clinical values (i.e., MDS-UPDRS-III, MMSE, and BDI), and the PAC coupling frequencies, finding no significant correlations at $p < 0.05$.

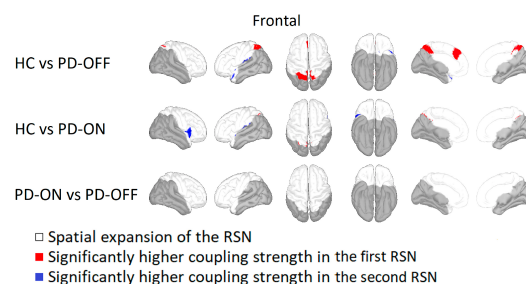


FIGURE 4

Comparison of the frontal network. Frontal network comparison between Parkinson's patients with medication (PD-ON), without medication (PD-OFF), and healthy participants (HC). There were significant differences in coupling strength between all three measurement groups. Only the comparison between PD and HC showed significant differences in coupling strength. While PD-OFF had a lower coupling strength at the bilateral parietal gyrus than in HC, the coupling strength for PD-ON was higher than in HC, especially for the right insula. For detailed description, refer to Figure 2.

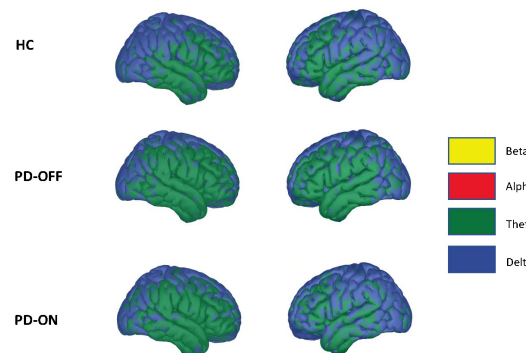


FIGURE 5

Driving low frequency component. Average low-frequency component of the phase-amplitude coupling used for network estimation across conditions. Statistically, we saw no significant differences in coupling frequencies using a two-sided independent Student's t -test (false discovery rate correction, $\alpha = 0.05$). The colors indicate the frequency spectrum at the given cortical location (delta: 2–4 Hz, theta: 4–8 Hz, alpha 8–12 Hz, beta: 12–30 Hz).

4. Discussion

In this work, we investigated whether RSNs determined via PAC differ between HC and PD depending on the administration of dopaminergic medication. Via the chosen methods, we detected in all three groups the SMN, the visual network, and the frontal network. For all three RSNs, significant differences in coupling strength were found, especially when comparing HC and PD, but less so between PD-OFF and PD-ON.

4.1. Alteration in various RSNs

Due to the dominant motor symptoms in PD, differences in coupling strength were expected between the three studied groups, especially in the SMN. However, because PD is also associated

with non-motor symptoms, we had as an initial hypothesis that coupling strength would be different in several functional RSNs. We were able to confirm this within the visual and frontal RSN. These findings match previous results from fMRI and also multimodal approaches, which indicated changes in different RSNs in PD (Filippi et al., 2019; Ruppert et al., 2021; Steidel et al., 2022).

In terms of PD-related impairment, there were significant differences in motor (MDS-UPDRS-III) as well as non-motor (BDI, MMSE) scores in our patient cohort. Thus, the differences in PAC-RSNs coupling strength could be electrophysiological correlates of the clinical scores. However, there was no significant correlation between the coupling strength values and the clinical scores. This may be due to used scores not being specific to a particular functional network. For example, we did not obtain scores related to visual impairments. A repeated analysis with scores functionally matching the considered RSNs could establish the link between RSN changes and scoring results.

Overall, this confirms that RSNs in PD determined via PAC are sensitive to changes in the patient's condition, e.g., the medication state, which was already evident when comparing RSNs before and after electrode implantation (Sure et al., 2023). In the present case, however, it is striking that the changes occurred mainly between HC and PD and less between PD-OFF and PD-ON. While there was a significant change between PD and HC for all three RSNs, this was only the case for the SMN for PD patients with and without dopaminergic medication. The dopamine-related difference in coupling strength of the SMN emerged only in the area of the left insula, where sensorimotor information, besides a wide variety of other functions, are processed (Uddin et al., 2017). However, at the insula, which is located at the periphery of the SMN, the overall coupling strength is lower than in the center of the SMN. As a result, the influence of this alteration in the coupling strength on the motor system is likely to be less relevant. Therefore, a normalizing effect on RSNs by dopaminergic medication as in previous work (Schneider et al., 2020) can only be confirmed with these data for the SMN but not for the visual and frontal RSNs. The absence of this difference may be related to the different approaches used for estimating the RSN: in Schneider et al. (2020) we used envelope correlation in specific frequency bands, while here we used PAC, which incorporates both low (delta and theta) as well as high (gamma) frequency oscillatory activity. Therefore, the changes in the previous study are likely tight to a specific frequency band and the PAC might not be the best marker to indicate the changes in dopamine related changes of the RSN.

4.2. Sensorimotor network

In the SMN, we detected a modulation of the coupling strength, especially in comparing HC and PD-OFF. Coupling strength increased, in particular within the supplementary motor area for PD-OFF, which is in line with the already described increase of the PAC values in this area (De Hemptinne et al., 2013). However, in this case, the frequency contributing to the PAC signal was in the beta range, whereas in our case, it was in the theta/delta range. Even though the beta band is considered very important for the motor function in PD, connections to the motor function could also be established for the theta/delta band (Brauns et al., 2014;

Hamel-Thibault et al., 2018; van der Crujisen et al., 2021). Since cortical network formation in PD also occurs in the theta/delta band (Sharma et al., 2021), this work further highlights that when looking at PAC in PD, broadband oscillatory activity, i.e., not only beta, should be considered.

For HC, coupling strength was higher compared to PD-OFF within two separate regions, the left temporal and right occipital/parietal. At the same time, coupling strength was higher in the supplementary motor area in PD-OFF, suggesting PD-induced modulation of the SMN. Here, the peripheral areas seem to be less important with respect to the coupling strength, while central areas are strengthened. This fits with higher PAC in the primary motor cortex of PD patients (De Hemptinne et al., 2013) and may reflect the prominent effect of PD on the motor system.

4.3. Visual network

Like many other parts of the cortex, also alterations within the visual system have been described in PD. Clinically visual hallucinations are often encountered in PD patients (Barnes and David, 2001; Meppelink et al., 2009). However, visual hallucinations occur mainly in severely advanced PD and, moreover, the role of dopaminergic medication in the development of hallucinations in PD is not fully elucidated (Powell et al., 2020). Nevertheless, surprisingly, coupling strength in the superior parietal and lateral occipital gyrus – areas around the visual cortex – was only increased when comparing HC and PD-ON. For PD-OFF, coupling strength was only altered in the temporal lobe. Still this dopaminergic effect on the visual RSN could be a further indication for the central role of dopamine in the visual system, as already shown anatomically in the retina (Harnois and Di Paolo, 1990; Jackson et al., 2012) or functionally in cognitive vision (Vitay and Hamker, 2007). Furthermore, the increased coupling strength for PD-ON could also be a reflection of the saccadic latency being prolonged by dopamine (Michell et al., 2006).

We did not find significant differences in the visual network comparing PD-ON versus PD-OFF. Schneider et al. (2020) described a shift in main frequency for the visual network component, i.e., in the delta band for HC and alpha band for PD patients OFF medication. In their investigation, levodopa was able to reinstate the physiological delta rhythm in PD patients. With the PAC-based network extraction, network components are not extracted separately for each frequency band. Since visual impairment is tied to whole-brain alteration in PD for both patients with and without visual hallucinations, significant changes in PAC that are related to visual impairments may be detectable in other network components than the ones we considered in this study.

4.4. Frontal network

The network described in this article as a frontal network approximates the well-known DMN (Mantini et al., 2007; Brookes et al., 2011), which has been investigated in the context of several diseases, revealing altered DMN activity in various neurological diseases like Alzheimer's disease, epilepsy, and also PD

(Mohan et al., 2016). Since dopamine has a modulatory effect on the DMN in face recognition (Delaveau et al., 2010), an influence on the frontal network described by us was expected due to the spatial similarity. Although there was no difference between PD-OFF and PD-ON for the frontal network, there were partial changes of coupling strength between PD-OFF and PD-ON compared to HC, suggesting an influence of dopamine on the network. Lacking a difference in coupling strength for the frontal network between PD-OFF and PD-ON, dopaminergic medication is not likely to have a normalizing effect, as it can be assumed for the SMN. Moreover, it can be assumed that there is no general attenuation or amplification of the frontal network when comparing PD and HC but rather a spatial modulation. This is because areas close to the sulcus centralis HC had higher coupling strength than in PD, and more distant areas tended to have higher coupling strength in PD compared to HC.

4.5. Driving low frequencies

The choice of the megPAC approach for network determination was made because previous studies have reported that the coupling between beta phase and high gamma amplitude is pathologically modulated in PD, and thus PD-specific RSN changes could be accentuated (De Hemptinne et al., 2013; Swann et al., 2015). These alterations are, however, most likely linked to a change in the non-sinusoidal characteristics of the oscillations and not PAC itself (Cole and Voytek, 2017). Still, the change of oscillations and the change in PAC, be it due to sinusoidal or non-sinusoidal characteristics, is an indication of pathologically changed brain activity. Of note here is that we did not test in the present paper for a non-sinusoidal character of the oscillations (Cole and Voytek, 2017). The main reason is that current methods to do these kinds of tests are not computationally feasible with the large number of signals we are analyzing, i.e., 15,002 per subject. Of note, the low-frequency strongest coupling to gamma is not significantly different between the patients and HC. Those are the signals which are the basis for the extraction of the megPAC-based RSN. Thus, the estimation of the RSN is based on more or less the same low-frequency component, making it likely not the driving effect of the RSN differences we report.

In our study, the PAC low-frequency was not in the beta band but in the delta/theta band. Of note here is that Swann and colleagues did not investigate the delta frequencies, and thus the findings are not directly comparable. Especially within the motor areas, where Swann et al. (2015) and De Hemptinne et al. (2013) report most of the changes in PAC, we determined delta as the main driving low-frequency from the PAC.

In addition, network formation in the delta/theta band could be detected in non-human primates under pharmacologically induced PD (Devergnas et al., 2019), PD patients under dopaminergic medication (Sharma et al., 2021), and also other measurement groups (Babiloni et al., 2017; Harper et al., 2017; Muthukrishnan et al., 2020). Since the low-frequency component of the PAC signal was in the delta/theta band in all three conditions with no significant difference between groups, in our comparison, network formation is based mainly on delta/theta activity. An indirect influence between our determined delta/theta PAC and beta is

conceivable because PAC between theta and beta has been shown for PD patients (Karimi et al., 2022).

4.6. Clinical applications

If levodopa effects on RSNs can reliably be derived from electrophysiological data such as with megPAC, new opportunities for clinical applications arise. Especially the objective nature of such measurements could be useful, e.g., in cases where the patients' own judgment might be limited due to their disease. It has been shown for instance, that in up to a quarter of PD patients dyskinesias due to overdosing of levodopa are not properly recognized by the patient (Amanzio et al., 2010; Pietracupa et al., 2013).

4.7. Limitations

Parkinson's disease patients had significantly higher BDI-II scores and lower MMSE scores. These differences in depression scores and cognitive abilities should be kept in mind when interpreting our findings. However, PD is also known to be associated with non-motor symptoms, which is also likely to affect functional networks.

It can be assumed that patients were in a dopaminergic OFF state because the patients were measured 12 h after the last administration of therapeutic medication for PD. However, nine patients received dopamine agonists [levodopa equivalent daily dose: 62.7 ± 112.9 mg (mean $\pm$ SD), calculated according to Schade et al. (2020)], which have a longer half-life. Therefore, it is possible that residual medication was present and influenced the OFF state so that the OFF state might not be the same for each patient. Yet, a washout period of 12 h is common practice in PD research. Furthermore, for the ON state, two patients received their regular dopaminergic medication and no fast-acting soluble levodopa. As this was the case for only two patients, this should not significantly impact the results.

Compared to Schneider et al. (2020), we could not find significant differences in the visual network after levodopa intake. This might be because we did not calculate the networks for different frequency bands separately. Thus, the changes within the visual network might only occur within a small frequency range, which might not be detectable by the PAC-based network extraction. With regard to other PAC studies on PD, our results are not completely comparable since most PAC studies in PD are investigating phase-amplitude coupling between a beta-phase and amplitude of high-gamma-oscillations, whereas the phase-driving low-frequency component in our study was in the delta to theta range.

Since subtype- and lateralization-specific changes in brain networks have been described for PD patients (Wang et al., 2016; Riederer et al., 2018), it would have been desirable to also compare the networks for different subtypes and disease lateralization. However, our sample was too small for such a comparison. Future studies with a larger sample should investigate this.

Furthermore, it would be interesting to confirm our findings within the frontal network/DMN using a task-based paradigm to assess activation/deactivation within the DMN. This would also allow for better comparability with other studies.

5. Conclusion

We determined significantly altered PAC RSNs in PD patients compared to HC and that dopaminergic medication has a normalizing effect for the SMN. Therefore, in extension to Florin and Baillet (2015) and Sure et al. (2023), PAC-RSN are present in both healthy and patient groups and RSN of different groups can be compared. Since Schneider et al. (2020) indicated a normalization effect for RSN with other methods, our results suggest that this effect is independent of the method used for RSN estimation. Nevertheless, while there are changes in coupling strength, the low-frequency component driving the PAC remains unchanged between HC and PD patients both ON and OFF medication. Our results indicate a role of PAC RSNs both in the pathogenesis of PD beyond the sensorimotor system as well as the effect of levodopa on motor symptoms. Our data-driven, PAC-based approach is thus in line with previous work based on fMRI and EEG, highlighting the potential of MEG-driven paradigms for investigating electrophysiological changes in PD.

Data availability statement

The datasets presented in this article are not readily available because of privacy law, data are available upon reasonable personal request. Enquiries can be sent to the corresponding author. Requests to access the datasets should be directed to EF, esther.florin@hhu.de.

Ethics statement

The studies involving human participants were reviewed and approved by Ethics Committee of the Medical Faculty, Heinrich Heine University Düsseldorf. The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study. Written informed consent was obtained from the individual(s) for the publication of any potentially identifiable images or data included in this article.

Author contributions

SM: software, validation, formal analysis, investigation, data curation, writing—original draft, and visualization. MS: software,

validation, formal analysis, investigation, and writing—review and editing. AS: methodology, resources, and writing—review and editing. EF: conceptualization, methodology, validation, formal analysis, investigation, data curation, writing—review and editing, supervision, project administration, and funding acquisition. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

Funding

This study was funded by the Volkswagen Foundation (Lichtenberg program 89387).

Acknowledgments

EF gratefully acknowledges support by the Volkswagen Foundation (Lichtenberg program 89387). Computational support and infrastructure was provided by the “Centre for Information and Media Technology” (ZIM) at the University of Düsseldorf (Germany).

Conflict of interest

AS has been serving as a consultant for Medtronic Inc., Boston Scientific, St. Jude Medical, and Grünenthal, and has received lecture fees from AbbVie, Boston Scientific, St. Jude Medical, Medtronic Inc., and UCB.

The remaining authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

References

- Amanzio, M., Monteverdi, S., Giordano, A., Soliveri, P., Filippi, P., and Geminiani, G. (2010). Impaired awareness of movement disorders in Parkinson's disease. *Brain Cogn.* 72, 337–346. doi: 10.1016/j.bandc.2009.10.011
- Babiloni, C., Del Percio, C., Lopez, S., Di Gennaro, G., Quarato, P. P., Pavone, L., et al. (2017). Frontal functional connectivity of electrocorticographic delta and theta rhythms during action execution versus action observation in humans. *Front. Behav. Neurosci.* 11:20. doi: 10.3389/FNBEH.2017.00020
- Barnes, J., and David, A. S. (2001). Visual hallucinations in Parkinson's disease: A review and phenomenological survey. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 70, 727–733. doi: 10.1136/JNPNP.70.6.727
- Biswal, B., Zerrin Yetkin, F., Haughton, V. M., and Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn. Reson. Med.* 34, 537–541. doi: 10.1002/mrm.1910340409
- Brauns, I., Teixeira, S., Velasques, B., Bittencourt, J., Machado, S., Cagy, M., et al. (2014). Changes in the theta band coherence during motor task after hand immobilization. *Int. Arch. Med.* 7:51. doi: 10.1186/1755-7682-7-51
- Brookes, M. J., Woolrich, M., Luckhoo, H., Price, D., Hale, J. R., Stephenson, M. C., et al. (2011). Investigating the electrophysiological basis of resting state networks using magnetoencephalography. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 108, 16783–16788. doi: 10.1073/pnas.1112685108

- Cerasa, A., Novellino, F., and Quattrone, A. (2016). Connectivity changes in Parkinson's disease. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 16:91. doi: 10.1007/S11910-016-0687-9
- Cole, S. R., and Voytek, B. (2017). Brain oscillations and the importance of waveform shape. *Trends Cogn. Sci.* 21, 137–149. doi: 10.1016/J.TICS.2016.12.008
- Dale, A. M., Fischl, B., and Sereno, M. I. (1999). Cortical surface-based analysis: I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage* 9, 179–194. doi: 10.1006/NIMG.1998.0395
- De Hemptinne, C., Ryaplova-Webb, E. S., Air, E. L., Garcia, P. A., Miller, K. J., Ojemann, J. G., et al. (2013). Exaggerated phase-amplitude coupling in the primary motor cortex in Parkinson disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 110, 4780–4785. doi: 10.1073/pnas.1214546110
- Delaveau, P., Salgado-Pineda, P., Fossati, P., Witjas, T., Azulay, J. P., and Blin, O. (2010). Dopaminergic modulation of the default mode network in Parkinson's disease. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 20, 784–792. doi: 10.1016/J.EURONEURO.2010.07.001
- Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., et al. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage* 31, 968–980. doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2006.01.021
- Devergnas, A., Caiola, M., Pittard, D., and Wichmann, T. (2019). Cortical phase-amplitude coupling in a progressive model of Parkinsonism in nonhuman primates. *Cereb. Cortex* 29, 167–177. doi: 10.1093/CERCOR/BHX314
- Efron, B., and Stein, C. (2007). The jackknife estimate of variance. *Ann. Stat.* 9, 586–596. doi: 10.1214/aos/1176345462
- Filippi, M., Sarasso, E., and Agosta, F. (2019). Resting-state functional MRI in Parkinsonian syndromes. *Mov. Disord. Clin. Pract.* 6, 104–117. doi: 10.1002/MDC3.12730
- Florin, E., and Baillet, S. (2015). The brain's resting-state activity is shaped by synchronized cross-frequency coupling of neural oscillations. *Neuroimage* 111, 26–35. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.01.054
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., and McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 12, 189–198. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
- Fonov, V., Evans, A. C., Botteron, K., Almli, C. R., McKinstry, R. C., and Collins, D. L. (2011). Unbiased average age-appropriate atlases for pediatric studies. *Neuroimage* 54, 313–327. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.07.033
- Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., et al. (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, 2129–2170. doi: 10.1002/mds.22340
- Hamel-Thibault, A., Thénault, F., Whittingstall, K., and Bernier, P. M. (2018). Delta-band oscillations in motor regions predict hand selection for reaching. *Cereb. Cortex* 28, 574–584. doi: 10.1093/CERCOR/BHW392
- Harnois, C., and Di Paolo, T. (1990). Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 31, 2473–2475.
- Harper, J., Malone, S. M., and Iacono, W. G. (2017). Theta- and delta-band EEG network dynamics during a novelty oddball task. *Psychophysiology* 54, 1590–1605. doi: 10.1111/PSYP.12906
- Huang, M. X., Mosher, J. C., and Leahy, R. M. (1999). A sensor-weighted overlapping-sphere head model and exhaustive head model comparison for MEG. *Phys. Med. Biol.* 44, 423–440. doi: 10.1088/0031-9155/44/2/010
- Jackson, C. R., Ruan, G. X., Aseem, F., Abey, J., Gamble, K., Stanwood, G., et al. (2012). Retinal dopamine mediates multiple dimensions of light-adapted vision. *J. Neurosci.* 32, 9359–9368. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0711-12.2012
- JASP Team, (2023). JASP (Version 0.17) [Computer software]. Amsterdam: JASP Team.
- Karimi, F., Almeida, Q., and Jiang, N. (2022). Large-scale frontoparietal theta, alpha, and beta phase synchronization: A set of EEG differential characteristics for freezing of gait in Parkinson's disease? *Front. Aging Neurosci.* 14:988037. doi: 10.3389/FNAGI.2022.988037
- Kasdin, N. J. (1995). Discrete simulation of colored noise and stochastic processes and 1/f α power law noise generation. *Proc. IEEE* 83, 802–827. doi: 10.1109/5.381848
- Lang, A. E., and Lozano, A. M. (1998). Parkinson's disease. First of two parts. *N. Engl. J. Med.* 339, 1044–1053. doi: 10.1056/NEJM199810083391506
- Mantini, D., Perrucci, M. G., Del Gratta, C., Romani, G. L., and Corbetta, M. (2007). Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 104, 13170–13175. doi: 10.1073/pnas.0700668104
- Mayka, M. A., Corcos, D. M., Leurgans, S. E., and Vaillancourt, D. E. (2006). Three-dimensional locations and boundaries of motor and premotor cortices as defined by functional brain imaging: A meta-analysis. *Neuroimage* 31, 1453–1474. doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2006.02.004
- Meppelink, A. M., De Jong, B. M., Renken, R., Leenders, K. L., Cornelissen, F. W., and Van Laar, T. (2009). Impaired visual processing preceding image recognition in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Brain* 132, 2980–2993. doi: 10.1093/BRAIN/AWP223
- Mitchell, A. W., Xu, Z., Fritz, D., Lewis, S. J. G., Foltynie, T., Williams-Gray, C. H., et al. (2006). Saccadic latency distributions in Parkinson's disease and the effects of L-dopa. *Exp. Brain Res.* 174, 7–18. doi: 10.1007/s00221-006-0412-z
- Miller, A. M., Miocinovic, S., Swann, N. C., Rajagopalan, S. S., Darevsky, D. M., Gilron, R., et al. (2019). Effect of levodopa on electroencephalographic biomarkers of the parkinsonian state. *J. Neurophysiol.* 122, 290–299. doi: 10.1152/JN.00141.2019
- Mohan, A., Roberto, A. J., Mohan, A., Lorenzo, A., Jones, K., Carney, M. J., et al. (2016). The significance of the default mode network (DMN) in neurological and neuropsychiatric disorders: A review. *Yale J. Biol. Med.* 89, 49–57.
- Mullin, S., and Schapira, A. H. V. (2015). Pathogenic mechanisms of neurodegeneration in Parkinson disease. *Neurol. Clin.* 33, 1–17. doi: 10.1016/j.ncl.2014.09.010
- Muthukrishnan, S. P., Soni, S., and Sharma, R. (2020). Brain networks communicate through theta oscillations to encode high load in a visuospatial working memory task: An EEG connectivity study. *Brain Topogr.* 33, 75–85. doi: 10.1007/S10548-019-00739-3
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9, 97–113. doi: 10.1016/0028-3932(71)90067-4
- Özkurt, T. E., and Schnitzler, A. (2011). A critical note on the definition of phase-amplitude cross-frequency coupling. *J. Neurosci. Methods* 201, 438–443. doi: 10.1016/j.jneumeth.2011.08.014
- Pelzer, E. A., Sharma, A., and Florin, E. (2021). Evaluation of data-driven MEG analysis approaches for the extraction of fMRI resting state networks. *bioRxiv* [Preprint]. doi: 10.1101/2021.04.29.441916
- Pietracupa, S., Fasano, A., Fabbrini, G., Sarchioto, M., Bloise, M., Latorre, A., et al. (2013). Poor self-awareness of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: Clinical features and mechanisms. *Parkinsonism Relat. Disord.* 19, 1004–1008. doi: 10.1016/j.parkreldis.2013.07.002
- Powell, A., Ireland, C., and Lewis, S. J. G. (2020). Visual hallucinations and the role of medications in parkinson's disease: Triggers, pathophysiology, and management. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 32, 334–343. doi: 10.1176/appi.neuropsych.19110316
- Przedborski, S. (2017). The two-century journey of Parkinson disease research. *Nat. Rev. Neurosci.* 18, 251–259. doi: 10.1038/nrn.2017.25
- Riederer, P., Jellinger, K. A., Kolber, P., Hipp, G., Sian-Hülsmann, J., and Krüger, R. (2018). Lateralisation in Parkinson disease. *Cell Tissue Res.* 373, 297–312. doi: 10.1007/s00441-018-2832-z
- Ruppert, M. C., Greuel, A., Freigang, J., Tahmasian, M., Maier, F., Hammes, J., et al. (2021). The default mode network and cognition in Parkinson's disease: A multimodal resting-state network approach. *Hum. Brain Mapp.* 42, 2623–2641. doi: 10.1002/HBM.25393
- Schade, S., Mollenhauer, B., and Trenkwalder, C. (2020). Levodopa equivalent dose conversion factors: An updated proposal including opicapone and safinamide. *Mov. Disord. Clin. Pract.* 7, 343–345. doi: 10.1002/MDC3.12921
- Schneider, L., Seeger, V., Timmermann, L., and Florin, E. (2020). Electrophysiological resting state networks of predominantly akinetic-rigid Parkinson patients: Effects of dopamine therapy. *NeuroImage Clin.* 25:102147. doi: 10.1016/j.nicl.2019.102147
- Sharma, A., Vidaurre, D., Vesper, J., Schnitzler, A., and Florin, E. (2021). Differential dopaminergic modulation of spontaneous cortico-subthalamic activity in parkinson's disease. *Elife* 10:e66057. doi: 10.7554/eLife.66057
- Steidel, K., Ruppert, M. C., Greuel, A., Tahmasian, M., Maier, F., Hammes, J., et al. (2022). Longitudinal trimodal imaging of midbrain-associated network degeneration in Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis.* 8:179. doi: 10.1038/s41531-022-00341-8
- Stute, W. (1996). The jackknife estimate of variance of a Kaplan-Meier integral. *Ann. Stat.* 24, 2679–2704. doi: 10.1214/aos/1032181175
- Sure, M., Mertiens, S., Vesper, J., Schnitzler, A., and Florin, E. (2023). Alterations of resting-state networks of Parkinson's disease patients after subthalamic DBS surgery. *NeuroImage Clin.* 37:103317. doi: 10.1016/J.NICL.2023.103317
- Swann, N. C., De Hemptinne, C., Aron, A. R., Ostrem, J. L., Knight, R. T., and Starr, P. A. (2015). Elevated synchrony in Parkinson disease detected with electroencephalography. *Ann. Neurol.* 78, 742–750. doi: 10.1002/ana.24507
- Tadel, F., Baillet, S., Mosher, J. C., Pantazis, D., and Leahy, R. M. (2011). Brainstorm: A user-friendly application for MEG/EEG analysis. *Comput. Intell. Neurosci.* 2011:879716. doi: 10.1155/2011/879716
- Tahmasian, M., Eickhoff, S. B., Giehl, K., Schwartz, F., Herz, D. M., Drzezga, A., et al. (2017). Resting-state functional reorganization in Parkinson's disease: An activation likelihood estimation meta-analysis. *Cortex* 92, 119–138. doi: 10.1016/J.CORTEX.2017.03.016
- Uddin, L. Q., Nomi, J. S., Hébert-Seropian, B., Ghaziri, J., and Boucher, O. (2017). Structure and function of the human insula. *J. Clin. Neurophysiol.* 34, 300–306. doi: 10.1097/WNP.0000000000000377

- Uusitalo, M. A., and Ilmoniemi, R. J. (1997). Signal-space projection method for separating MEG or EEG into components. *Med. Biol. Eng. Comput.* 35, 135–140. doi: 10.1007/BF02534144
- van der Cruisen, J., Manoochehri, M., Jonker, Z. D., Andrinopoulou, E. R., Frens, M. A., Ribbers, G. M., et al. (2021). Theta but not beta power is positively associated with better explicit motor task learning. *Neuroimage* 240:118373. doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2021.118373
- Van Veen, B. D., Van Drongelen, W., Yuchtman, M., and Suzuki, A. (1997). Localization of brain electrical activity via linearly constrained minimum variance spatial filtering. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 44, 867–880. doi: 10.1109/10.623056
- Vitay, J., and Hamker, F. H. (2007). “On the role of dopamine in cognitive vision,” in *Attention in cognitive systems. Theories and systems from an Interdisciplinary viewpoint. WAPCV 2007. Lecture notes in computer science*, eds L. Paletta, and E. Rome, (Berlin: Springer), 352–366. doi: 10.1007/978-3-540-77343-6_23
- Wang, Z., Chen, H., Ma, H., Ma, L., Wu, T., and Feng, T. (2016). Resting-state functional connectivity of subthalamic nucleus in different Parkinson's disease phenotypes. *J. Neurol. Sci.* 371, 137–147. doi: 10.1016/J.JNS.2016.10.035
- Yeo, B. T., Krienen, F. M., Sepulcre, J., Sabuncu, M. R., Lashkari, D., Hollinshead, M., et al. (2011). The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J. Neurophysiol.* 106, 1125–1165. doi: 10.1152/jn.00338.2011
- Yule, G. U. (1912). On the methods of measuring association between two attributes. *J. R. Stat. Soc.* 75, 579–652. doi: 10.2307/2340126

3. Diskussion

In unserer Arbeit wollten wir Veränderungen von kortikalen Ruhenetzwerken bei Morbus Parkinson Patienten untersuchen. Hierbei extrahierten wir die Ruhenetzwerke aus MEG-Daten auf Grundlage von Phasen-Amplituden-Kopplung. Wir wählten diesen datengetriebenen *whole-brain*-Ansatz zur Betrachtung von kortikalen Ruhenetzwerken, um möglichst sensitiv alle Veränderungen auf Kortexebene erfassen zu können. Hierbei verglichen wir gesunde Probanden („*Healthy*“) mit Parkinson Patienten. Zur Bestimmung von dopaminergen Effekten auf kortikale Ruhenetzwerke verglichen wir sowohl mit Parkinson-Patienten ohne dopaminerge Medikation („*PD-OFF*“) als auch mit Patienten unter klinisch optimaler dopaminergener Medikation („*PD-ON*“), wobei wir die klinische Effektivität der Medikation anhand des MDS-UPDRS-III *Scores* (Goetz et al., 2008) quantifizierten.

3.1. Diskussion der Forschungsfragen

3.1.1 Lassen sich signifikante Veränderungen von megPAC-basierten Ruhenetzwerken bei Parkinson-Patienten detektieren?

Bei der Bestimmung der Ruhenetzwerke aus den megPAC-Daten extrahierten wir für jede Studiengruppe (*Healthy*, *PD-ON*, *PD-OFF*) insgesamt neun Komponenten, welche potenziellen Ruhenetzwerken entsprechen könnten. Drei der Komponenten zeigten sich zum einen stabil zwischen allen Studiengruppen und zum anderen kongruent mit etablierten fMRT-basierten Ruhenetzwerken. Hierbei handelte es sich um:

- ein Sensomotorisches Netzwerk im Bereich des primärmotorischen und primärsensorischen Cortex
- ein frontales Netzwerk im Bereich des Lobus frontalis, welches einen Teil des *default mode* Netzwerkes (Raichle et al., 2001) darstellen könnte
- ein visuelles Netzwerk mit punctum maximum im Bereich der Sehrinde [Brodmann Areale 17, 18 und 19 (Brodmann, 1909)] und Ausläufern in andere Teile des Lobus occipitalis sowie in die Lobi temporales

Wir fanden signifikante Veränderungen in allen Netzwerken zwischen den gesunden Probanden und den Parkinson Patienten im medikamentösen *Off*.

Wir folgern daraus, dass es signifikante Änderungen der Phasen-Amplituden-Kopplung bei Morbus Parkinson gibt und diese Veränderungen eine Störung von kortikalen Ruhenetzwerken bedingen. Dabei ist zu beobachten, dass nicht nur das Sensomotorische Netzwerk verändert ist, sondern auch ein frontales Ruhenetzwerk sowie ein visuelles Ruhenetzwerk. Wie bereits in der Einleitung berichtet, zeigt sich hier der umfassende Einfluss den die Erkrankung auf das Gehirn hat, weit über das motorische System hinaus.

3.1.2 Hat Levodopa einen Einfluss auf megPAC-basierte Ruhenetzwerke?

Beim Vergleich der PD-*OFF* Gruppe mit der PD-*ON* Gruppe fanden sich signifikante Unterschiede lediglich im Sensomotorischen Netzwerk. Hier zeigte sich unter dopaminerger Medikation eine Abnahme der Kopplungsstärke im Bereich der linken Insula. Dieser Bereich, der recht weit am Rand des von uns extrahierten sensomotorischen Netzwerkes steht, zeigt jedoch im Vergleich zu proximaleren Anteilen wie etwa den primär sensorischen und motorischen Kortices eine insgesamt geringere Kopplungsstärke. Die Veränderung könnte also von nur geringer Relevanz sein (Mertiens et al., 2023).

Der Effekt von Levodopa auf die betrachteten Ruhenetzwerke lässt sich in unserer Studie nur im Sensomotorischen Netzwerk nachweisen, hier ist die Auswirkung lediglich gering. Klinisch zeigt sich jedoch ein deutlicher Effekt. Der MDS-UPDRS III *Score* (Goetz et al., 2008) für die Patienten im medikamentösen *Off* betrug im Mittelwert 36 Punkte ($SD \pm 11$ Punkte), nach der Levodopa-Einnahme betrug dieser im Mittelwert nur noch 21.6 Punkte ($SD \pm 9.6$ Punkte). Das entspricht einer Verbesserung von 14.4 Punkten ($SD \pm 8.4$ Punkten). Die Phasen-Amplituden-Kopplung zeigt sich in unserer Studie lediglich mäßig sensibel für den Netzwerk-Effekt von Levodopa.

3.1.3 Gibt es einen signifikanten Unterschied im phasen-treibenden Frequenzband zwischen den einzelnen Studiengruppen?

Neben der Veränderung der Ruhenetzwerke untersuchten wir ebenfalls, ob sich bei Parkinson Patienten das Spektrum der phasentreibenden Komponente des PAC-Signals signifikant unterscheidet und zudem, ob Levodopa einen signifikanten Einfluss hierauf hat.

Hierbei fand sich in allen drei Studiengruppen (*Healthy*, *PD-ON*, *PD-OFF*) die phasentreibende Frequenz der maximalen Kopplungsstärke im Delta- und Theta-Bereich ohne signifikante Unterschiede (Siehe hierzu auch Abbildung 5 in der Publikation).

Die von uns beobachteten Effekte scheinen also eher der unterschiedlichen Rekrutierung von Hirnarealen innerhalb der Netzwerke zu entstammen als der Veränderung der PAC-Frequenzkomponenten.

3.2 Diskussion der Methoden

Für einen genauen Ablauf der Datenanalyse sowie eine Erörterung der technisch-mathematischen Methodik sei auf die Publikation verwiesen. Im folgenden Abschnitt sollen einzelne methodische Eckpfeiler kritisch im Hinblick auf mögliche Verzerrungen und Einschränkungen ergänzend diskutiert werden.

3.2.1 Probandenselektion und Levodopa-Dosen

Die Rekrutierung der Studienpatienten erfolgte innerhalb des Zentrums für Bewegungsstörungen und Neuromodulation an der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Düsseldorf im Zeitraum zwischen Januar 2017 und Juli 2019. Die Patienten waren dort zur Implantation eines *DBS*-Gerätes stationär aufgenommen worden. Die Messungen für unsere Studie erfolgten vor der Implantation der Stimulationselektroden. Als MRT-Referenz diente jeweils das seitens der Neurochirurgie angefertigte Planungs-MRT. Die mittlere Erkrankungsdauer betrug 7 Jahre ($SD \pm 3.9$ Jahre).

Die Rekrutierung der gesunden Kontrollgruppe erfolgte aus der Allgemeinbevölkerung, insofern keine neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen und keine Einnahme von Psychopharmaka bestand. Aufgrund der MEG-Messung waren auch Implantate ein Ausschlusskriterium. Die Kohorten zeigten sich hinreichend altersgematcht (Patienten 60.2 Jahre, $SD \pm 7.9$ Jahre vs. Kontrollgruppe 63.2, $SD \pm 5.1$ Jahre). Wir konnten 24 gesunde Probanden und 23 Parkinson Patienten in die finale Auswertung einschließen.

Bei der Auswahl der Patienten ist ein sehr ausgeprägter Tremor, insbesondere des Kopfes, mitunter ein Ausschlusskriterium, da durch den Tremor zu starke Artefakte während der MEG-Aufzeichnung, insbesondere im medikamentösen *Off*, entstehen. Von unseren 23

Patienten waren 17 dem akinetisch-rigiden Subtyp zuzuordnen. Für die Eingruppierung der Patienten nutzten wir den MDS-UPDRS III *Score* analog zu Spiegel et al. (2007). Hier kann unter Umständen ein Bias der Daten entstehen, da wie bereits in der Einleitung erwähnt, der Krankheitsverlauf und auch die Prognose vom Subtyp abhängen können.

Die Medikation der Patienten umfasste vor allem Levodopa-Präparate, aber teilweise auch andere Parkinson Medikamente aus den unter 1.1.3.1 genannten Substanzklassen. Für die Messung im medikamentösen *Off* wurde die Parkinson-Medikation 12 Stunden vor der Messung abgesetzt. Für die *On*-Messung wurde ein schnellwirksames Levodopa-Präparat gegeben (Madopar LT) in mindestens der 1,5-fachen Dosis der morgendlichen Levodopa-Dosis. Patienten die klinisch nur wenig Ansprechen auf die Medikation zeigten, erhielten eine höhere Dosis. In zwei Fällen war aus organisatorischen Gründen eine *On*-Messung im Anschluss an die *Off*-Phase nicht möglich, sodass die Patienten unter der eigenen Regelmedikation bei optimaler klinischer Wirkung (anhand des MDS-UPDRS III *Scores*) gemessen wurden. Es zeigt sich also hier eine gewisse Heterogenität, die aus klinisch-praktischen und ethischen Gründen nur schwer vermeidbar ist. Da wir als Maß des medikamentösen *On*-Zustandes nicht die absolute Dosis der Medikation, sondern die klinische Verbesserung des UPDRS III *Scores* herangezogen haben, halten wir die oben genannte Limitation durch unterschiedliche Medikation für vertretbar. Wie unter 3.1.2 bereits erwähnt zeigte sich bei den Patienten jeweils ein gutes Ansprechen auf die dopaminerge Medikation.

3.2.2 MEG-Messung und Artefaktbereinigung

Wie bei jeder Messung ist auch bei Nutzung des MEGs vor der Datenanalyse eine Trennung von Nutz- und Störsignalen nötig. Hier besteht immer auch die Gefahr eines Verlustes an Nutzdaten. Neben der magnetischen Abschirmung wie unter 1.3 besprochen, müssen auch die aufgezeichneten Rohdaten bereinigt werden. Mittels *Notch-Filter* wurden Artefakte aufgrund der Wechselspannung von 50 Hz und ihren Harmonischen entfernt. Wir nutzten die von *Brainstorm* (Tadel et al., 2011) zur Verfügung gestellten Tools zur Entfernung von Herz- und Zwinkerartefakten mittels begleitender Elektrokardiografie und Elektrookulographie (Jousmäki & Hari, 1996; Uusitalo & Ilmoniemi, 1997).

In einem zweiten Schritt wurden alle MEG-Aufzeichnungen von einem Teammitglied durchgeschaut und Artefakte wie Bewegungen und Muskelzuckungen händisch als solche markiert. Diese Abschnitte wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Insofern durchgängig Artefakte im Bereich eines einzelnen Sensor-Kanals auftraten, wurde dieser Kanal ebenfalls von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Probandendaten wurden nur weitergenutzt, wenn diese nach Artefaktbereinigung mindestens noch 10 Minuten Daten enthielten. Vor dem Ausschluss von Daten wurden diese von einem zweiten Teammitglied unabhängig erneut visuell überprüft.

Insgesamt konnten wir in der vorliegenden Arbeit den größten Teil der Probandendaten verwenden, bei den Parkinson Patienten mussten fünf Datensätze aufgrund von zu viel Artefakten ausgeschlossen werden, bei den Kontrollen ein Datensatz. Von den MEG-Kanälen mussten 10.1% (SD: $\pm 5.2\%$) aufgrund von Artefakten ausgeschlossen werden.

3.2.3 megPAC

Wie bereits unter 3.1.1. erwähnt, eignet sich die von uns gewählte megPAC-Methode gut zur Extraktion von kortikalen Ruhenetzwerken sowie zur Detektion von pathologischen Veränderungen. Ein Einfluss von Levodopa konnte in geringem Umfang nur im Sensomotorischen Netzwerk nachgewiesen werden.

Ein möglicher einschränkender Faktor unserer Methodik liegt in der Wahl der Frequenzspektren. Bei Bestimmung der Phasen-Amplituden-Kopplung wird im Allgemeinen der Zusammenhang zwischen der Phase des einen Frequenzbandes mit der Amplitude innerhalb eines zweiten Frequenzbandes betrachtet. Das Phasen-treibende Frequenzband in unserer Studie lag im delta/theta Bereich (2-8 Hz). So konnten in einer vorangegangenen Arbeit z.B. auch Netzwerkänderungen innerhalb des visuellen Netzwerkes unter Levodopa-Einnahme gezeigt werden. Hier wurden die Ruhenetzwerke jedoch für mehrere Frequenzbänder separat inkl. Alpha und Beta berechnet (Schneider et al., 2020).

3.3 Klinische Anwendung

Die Bestimmung elektrophysiologischer Parameter bietet eine große Breite an potenziellen klinischen Einsatzmöglichkeiten. Seit einigen Jahren hat sich, analog zum Genom, auch der Begriff des Konnektoms in den Neurowissenschaften durchgesetzt (Elam et al., 2021), die Erforschung der Konnektivität des menschlichen Gehirns. Das Verständnis eben jener (funktionellen) Konnektivität und deren Veränderung bei Erkrankungen könnte helfen, die Stratifizierung von Patienten zu verbessern, im Sinne einer „personalisierten Medizin“. Ein Ausdruck funktioneller Konnektivität ist unter anderem Phasen-Amplituden-Kopplung (Florin & Baillet, 2015). Es wäre denkbar, dass die Erfolgsrate einer medikamentösen oder operativen Therapie durch eine bessere Eingruppierung von Patienten in verschiedene Subgruppen zuverlässiger vorhersagbar wird. Somit ließen sich Therapien zielgerichteter beginnen und steuern.

Die PAC als elektrophysiologischer Biomarker ist bereits zuvor als ein Merkmal des Morbus Parkinson beschrieben worden (De Hemptinne et al., 2013). Da die PAC jeweils abhängig vom aktuellen Zustand des Gehirns ist, stellt sie insbesondere hinsichtlich der zeitlichen Dimension ein sehr sensibles Messinstrument für Veränderungen dar und ist für zeitkritische Veränderung z.B. besser geeignet als ein Blutwert, der durch sekretorische Vorgänge unter Umständen erst zeitverzögert reagiert. Von Nutzen wäre die PAC daher zum Beispiel zur Steuerung eines *closed-loop-DBS*-Systems (vgl. Abschnitt 1.1.3.2). Da bei diesen Patienten die Ableitung der neuronalen Signale bereits invasiv in einem definierten Zielbereich wie z.B. dem Nucleus subthalamicus erfolgen könnte, wäre zudem im Vergleich zu nicht-invasiven Messungen eine deutliche Verbesserung des Signal-Rauschabstandes bzw. Ausschaltung einiger Artefakte möglich.

4. Schlussfolgerungen

Wir konnten zeigen, dass sich mittels MEG-Daten-getriebenen Ansätzen wie megPAC stabile kortikale Ruhenetzwerke bei Gesunden sowie bei Parkinson Patienten extrahieren lassen. Diese Netzwerke, insbesondere das sensomotorische, zeigen signifikante Veränderungen der Kopplungsstärke bei Parkinson Patienten. Die Veränderungen des sensomotorischen Netzwerkes zeigen sich sensibel auf eine Therapie mit Levodopa. Eine weitere Erforschung pathologischer Phasen-Amplituden-Kopplung bei Parkinson Patienten

aber auch bei anderen neurologischen Erkrankungen könnte neue Ansätze bei Diagnostik und Therapie erbringen. Wichtig ist hierbei aber auch die Betrachtung unterschiedlicher Frequenzbänder bei der Extraktion von Ruhenetzwerken auf Basis von PAC. Zukünftig könnten so insbesondere elektrophysiologische Therapien wie die tiefe Hirnstimulation optimiert und zielgerichteter bei Patienten eingesetzt werden.

Literatur- und Quellenverzeichnis

- Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J. P., Lolk, A., & Per Kragh-Sørensen, ; (2003). *Prevalence and Characteristics of Dementia in Parkinson Disease An 8-Year Prospective Study*.
- Baggio, H. C., Segura, B., & Junque, C. (2015). Resting-State Functional Brain Networks in Parkinson's Disease. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 21(10), 793. <https://doi.org/10.1111/CNS.12417>
- Baillet, S. (2017). Magnetoencephalography for brain electrophysiology and imaging. *Nature Neuroscience* 2017 20:3, 20(3), 327–339. <https://doi.org/10.1038/nn.4504>
- Benabid, A. L., Pollak, P., Louveau, A., Henry, S., & De Rougemont, J. (1987). Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Applied Neurophysiology*, 50(1–6), 344–346. <https://doi.org/10.1159/000100803>
- Bergman, H., Wichmann, T., & DeLong, M. R. (1990). Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science (New York, N.Y.)*, 249(4975), 1436–1438. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.2402638>
- Biswal, B., Zerrin Yetkin, F., Haughton, V. M., & Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 34(4), 537–541. <https://doi.org/10.1002/MRM.1910340409>
- Bloem, B. R., Okun, M. S., & Klein, C. (2021). Parkinson's disease. *The Lancet*, 397(10291), 2284–2303. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00218-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00218-X)
- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., De Vos, R. A. I., Jansen Steur, E. N. H., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 24(2), 197–211. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(02)00065-9)
- Brodmann, K. (1909). *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. J.A. Barth.
- Canolty, R. T., Edwards, E., Dalal, S. S., Soltani, M., Nagarajan, S. S., Kirsch, H. E., Berger, M. S., Barbaro, N. M., & Knight, R. T. (2006). High Gamma Power Is Phase-Locked to Theta Oscillations in Human Neocortex NIH Public Access. *Science*, 313(5793), 1626–1628. <https://doi.org/10.1126/science.1128115>
- Chaudhuri, K. R., Yates, L., & Martinez-Martin, P. (2005). The non-motor symptom complex of Parkinson's disease: a comprehensive assessment is essential. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 5(4), 275–283. <https://doi.org/10.1007/S11910-005-0072-6>
- Chiken, S., & Nambu, A. (2016). Mechanism of Deep Brain Stimulation. *The Neuroscientist*, 22(3), 313–322. <https://doi.org/10.1177/1073858415581986>
- Cohen, M. X. (2014). *Analyzing Neural Time Series Data*. The MIT Press. <https://doi.org/10.7551/mitpress/9609.001.0001>
- Damoiseaux, J. S., Rombouts, S. A. R. B., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., Smith, S. M., & Beckmann, C. F. (2006). Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(37), 13848–13853. <https://doi.org/10.1073/PNAS.0601417103>
- De Hemptinne, C., Ryapolova-Webb, E. S., Air, E. L., Garcia, P. A., Miller, K. J., Ojemann, J. G., Ostrem, J. L., Galifianakis, N. B., & Starr, P. A. (2013). Exaggerated phase-amplitude coupling in the primary motor cortex in Parkinson disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(12), 4780–4785. <https://doi.org/10.1073/pnas.1214546110>

- Delaveau, P., Salgado-Pineda, P., Fossati, P., Witjas, T., Azulay, J. P., & Blin, O. (2010). Dopaminergic modulation of the default mode network in Parkinson's disease. *European Neuropsychopharmacology*, 20(11), 784–792. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2010.07.001>
- Dorsey, E. R., Elbaz, A., Nichols, E., Abbasi, N., Abd-Allah, F., Abdelalim, A., Adsuar, J. C., Ansha, M. G., Brayne, C., Choi, J.-Y. J., Collado-Mateo, D., Dahodwala, N., Do, H. P., Edessa, D., Endres, M., Fereshtehnejad, S.-M., Foreman, K. J., Gankpe, F. G., Gupta, R., ... Murray, C. J. L. (2018). Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 17(11), 939–953. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30295-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30295-3)
- Elam, J. S., Glasser, M. F., Harms, M. P., Sotiropoulos, S. N., Andersson, J. L. R., Burgess, G. C., Curtiss, S. W., Oostenveld, R., Larson-Prior, L. J., Schoffelen, J.-M., Hodge, M. R., Cler, E. A., Marcus, D. M., Barch, D. M., Yacoub, E., Smith, S. M., Ugurbil, K., & Van Essen, D. C. (2021). The Human Connectome Project: A retrospective. *NeuroImage*, 244, 118543. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118543>
- Filippi, M., Sarasso, E., & Agosta, F. (2019). Resting-state Functional MRI in Parkinsonian Syndromes. *Movement Disorders Clinical Practice*, 6(2), 104–117. <https://doi.org/10.1002/MDC3.12730>
- Florin, E., & Baillet, S. (2015). The brain's resting-state activity is shaped by synchronized cross-frequency coupling of neural oscillations. *NeuroImage*, 111, 26–35. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.01.054>
- Fox, M. D., & Raichle, M. E. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(9), 700–711. <https://doi.org/10.1038/nrn2201>
- Gibb, W. R. G., & Lees, A. J. (1988). The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. In *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* (Vol. 51, Issue 6, pp. 745–752). J Neurol Neurosurg Psychiatry. <https://doi.org/10.1136/jnnp.51.6.745>
- 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., ... Zweig, R. M. (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. <https://doi.org/10.1002/mds.22340>
- Hämäläinen, M., Hari, R., Ilmoniemi, R. J., Knuutila, J., & Lounasmaa, O. V. (1993). Magnetoencephalography—theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Reviews of Modern Physics*, 65(2), 413. <https://doi.org/10.1103/RevModPhys.65.413>
- Hariz, M., & Blomstedt, P. (2022). Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Journal of Internal Medicine*, 292(5), 764–778. <https://doi.org/10.1111/JOIM.13541>
- Harmsen, I. E., Wolff Fernandes, F., Krauss, J. K., & Lozano, A. M. (2022). Where Are We with Deep Brain Stimulation? A Review of Scientific Publications and Ongoing Research. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 100(3), 184–197. <https://doi.org/10.1159/000521372>
- Jensen, O., & Colgin, L. L. (2007). Cross-frequency coupling between neuronal oscillations. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(7), 267–269. <https://doi.org/10.1016/J.TICS.2007.05.003>

- Jost, W. H. (2017). Medikamentöse Therapie der motorischen Symptome beim Morbus Parkinson. *Nervenarzt*, 88, 373–382. <https://doi.org/10.1007/s00115-017-0309-z>
- Jousmäki, V., & Hari, R. (1996). Cardiac artifacts in magnetoencephalogram. *Journal of Clinical Neurophysiology : Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, 13(2), 172–176. <https://doi.org/10.1097/00004691-199603000-00008>
- Kann, S. J., Chang, C., Manza, P., & Leung, H.-C. (2020). *Akinetic rigid symptoms are associated with decline in a cortical motor network in Parkinson's disease.* <https://doi.org/10.1038/s41531-020-00120-3>
- Kelhä, V. O., Pukki, J. M., Peltonen, R. S., Penttinen, A. J., Ilmoniemi, R. J., & Heino, J. J. (1982). Design, Construction, and Performance of a Large-Volume Magnetic Shield. *IEEE Transactions on Magnetics*, 18(1), 260–270. <https://doi.org/10.1109/TMAG.1982.1061780>
- Khan, T., Kadir, K., Alam, M., Shahid, Z., & Mazliham, M. S. (2017). Geomagnetic field measurement at earth surface: Flash flood forecasting using tesla meter. *2017 International Conference on Engineering Technology and Technopreneurship, ICE2T 2017, 2017-January*, 1–4. <https://doi.org/10.1109/ICE2T.2017.8215991>
- Marras, C., Chaudhuri, K. R., Titova, N., & Mestre, T. A. (2020). Therapy of Parkinson's Disease Subtypes. *Neurotherapeutics : The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 17(4), 1366–1377. <https://doi.org/10.1007/S13311-020-00894-7>
- McGregor, M. M., & Nelson, A. B. (2019). Circuit Mechanisms of Parkinson's Disease. *Neuron*, 101(6), 1042–1056. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.004>
- McKeith, I. G., Dickson, D. W., Lowe, J., Emre, M., O'Brien, J. T., Feldman, H., Cummings, J., Duda, J. E., Lippa, C., Perry, E. K., Aarsland, D., Arai, H., Ballard, C. G., Boeve, B., Burn, D. J., Costa, D., Del Ser, T., Dubois, B., Galasko, D., ... Yamada, M. (2005). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB consortium. *Neurology*, 65(12), 1863–1872. https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000187889.17253.B1/SUPPL_FILE/6.5_04_2_LEWY_BODY_DEMENTIA_-_KOMENTARZ_BARCIKOWSKA.DOC
- Mertiens, S., Sure, M., Schnitzler, A., & Florin, E. (2023). Alterations of PAC-based resting state networks in Parkinson's disease are partially alleviated by levodopa medication. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 17, 1219334. <https://doi.org/10.3389/FNSYS.2023.1219334>
- Miller, A. M., Miocinovic, S., Swann, N. C., Rajagopalan, S. S., Darevsky, D. M., Gilron, R., De Hemptinne, C., Ostrem, J. L., & Starr, P. A. (2019). Effect of levodopa on electroencephalographic biomarkers of the parkinsonian state. *Journal of Neurophysiology*, 122(1), 290–299. <https://doi.org/10.1152/JN.00141.2019/ASSET/IMAGES/LARGE/Z9K0071951080005.JPEG>
- Murakami, S., & Okada, Y. (2006). Contributions of principal neocortical neurons to magnetoencephalography and electroencephalography signals. *The Journal of Physiology*, 575(Pt 3), 925–936. <https://doi.org/10.1113/JPHYSIOL.2006.105379>
- Özkurt, T. E., & Schnitzler, A. (2011). A critical note on the definition of phase-amplitude cross-frequency coupling. *Journal of Neuroscience Methods*, 201(2), 438–443. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2011.08.014>
- Parastarfeizabadi, M., & Kouzani, A. Z. (2017). Advances in closed-loop deep brain stimulation devices. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation* 2017 14:1, 14(1), 1–20. <https://doi.org/10.1186/S12984-017-0295-1>

- Park, H.-J., & Friston, K. (2013). Structural and Functional Brain Networks: From Connections to Cognition. *Science*, 342(6158).
<https://doi.org/10.1126/science.1238411>
- Pelzer, E. A., Sharma, A., & Florin, E. (2021). Evaluation of data-driven MEG analysis approaches for the extraction of fMRI resting state networks. *BioRxiv*, 2021.04.29.441916. <https://doi.org/10.1101/2021.04.29.441916>
- Pollak, P., Benabid, A. L., Gross, C., Gao, D. M., Laurent, A., Benazzouz, A., Hoffmann, D., Gentil, M., & Perret, J. (1993). Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease. *Revue Neurologique*, 149(3), 175–176.
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Warren Olanow, C., 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, unther. (2015). *MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease*. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>
- Raichle, M. E. (2011). The Restless Brain. *Brain Connectivity*, 1(1), 3.
<https://doi.org/10.1089/BRAIN.2011.0019>
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(2), 676–682.
<https://doi.org/10.1073/PNAS.98.2.676>
- Riedel, O., Bitters, D., Amann, U., Garbe, E., & Langner, I. (2016). Estimating the prevalence of Parkinson's disease (PD) and proportions of patients with associated dementia and depression among the older adults based on secondary claims data. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 31(8), 938–943.
<https://doi.org/10.1002/gps.4414>
- Ruppert, M. C., Greuel, A., Freigang, J., Tahmasian, M., Maier, F., Hammes, J., van Eimeren, T., Timmermann, L., Tittgemeyer, M., Drzezga, A., & Eggers, C. (2021). The default mode network and cognition in Parkinson's disease: A multimodal resting-state network approach. *Human Brain Mapping*, 42(8), 2623–2641.
<https://doi.org/10.1002/HBM.25393>
- Schneider, L., Seeger, V., Timmermann, L., & Florin, E. (2020). Electrophysiological resting state networks of predominantly akinetic-rigid Parkinson patients: effects of dopamine therapy. *NeuroImage: Clinical*, 102147.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102147>
- Shults, C. W. (2006). Lewy bodies. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(6), 1661–1668.
<https://doi.org/10.1073/PNAS.0509567103>
- Skjaerbaek, C., Knudsen, K., Horsager, J., Borghammer, P., Skjaerbaek, C. ;, Knudsen, C. ;, Horsager, K. ;, & Borghammer, J. ; (2021). *Clinical Medicine Gastrointestinal Dysfunction in Parkinson's Disease*. <https://doi.org/10.3390/jcm10030493>
- Spiegel, J., Hellwig, D., Samnick, S., Jost, W., Möllers, M. O., Fassbender, K., Kirsch, C. M., & Dillmann, U. (2007). Striatal FP-CIT uptake differs in the subtypes of early Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 114(3), 331–335.
<https://doi.org/10.1007/s00702-006-0518-2>
- Steidel, K., Ruppert, M. C., Greuel, A., Tahmasian, M., Maier, F., Hammes, J., van Eimeren, T., Timmermann, L., Tittgemeyer, M., Drzezga, A., Pedrosa, D. J., & Eggers, C. (2022). Longitudinal trimodal imaging of midbrain-associated network degeneration in Parkinson's disease. *Npj Parkinson's Disease* 2022 8:1, 8(1), 1–11.
<https://doi.org/10.1038/s41531-022-00341-8>

- Tadel, F., Baillet, S., Mosher, J. C., Pantazis, D., & Leahy, R. M. (2011). Brainstorm: A user-friendly application for MEG/EEG analysis. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2011. <https://doi.org/10.1155/2011/879716>
- Tessitore, A., Cirillo, M., & De Micco, R. (2020). Functional Connectivity Signatures of Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 9(4), 637–652. <https://doi.org/10.3233/JPD-191592>
- Tolosa, E., Wenning, G., & Poewe, W. (2006). The diagnosis of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 5(1), 75–86. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70285-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70285-4)
- Uusitalo, M. A., & Ilmoniemi, R. J. (1997). Signal-space projection method for separating MEG or EEG into components. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 35(2), 135–140. <https://doi.org/10.1007/BF02534144/METRICS>
- Vazquez-Velez, G. E., & Zoghbi, H. Y. (2021). Parkinson's Disease Genetics and Pathophysiology. *Annual Review of Neuroscience*, 44, 87–108. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-NEURO-100720-034518>
- World Medical Association Declaration of Helsinki. (2013). *JAMA*, 310(20), 2191. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
- Zhang, D., & Raichle, M. E. (2010). Disease and the brain's dark energy. *Nature Reviews Neurology*, 6, 15. doi.org/10.1038/nrneurol.2009.198
- Zhong, J., Guan, X., Zhong, X., Cao, F., Gu, Q., Guo, T., Zhou, C., Zeng, Q., Wang, J., Gao, T., & Zhang, M. (2019). Levodopa imparts a normalizing effect on default-mode network connectivity in non-demented Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, 705, 159–166. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.04.042>
- Zhong, M., Yang, W., Huang, B., Jiang, W., Zhang, X., Liu, X., Wang, L., Wang, J., Zhao, L., Zhang, Y., Liu, Y., Lin, J., & Huang, R. (2018). Effects of levodopa therapy on voxel-based degree centrality in Parkinson's disease. <https://doi.org/10.1007/s11682-018-9936-7>

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Esther Florin, für ihre engagierte Betreuung, ihr Vertrauen und fortwährende Unterstützung.

Matthias Sure danke ich für seine geduldige Unterstützung bei allen mathematischen und physikalischen Fragen.

Bahne Bahnners danke ich für die gute Einarbeitung.

Danke an alle Patienten, die sich trotz aller Einschränkungen zu den aufwändigen und kräftezehrenden Messungen bereiterklärt haben.

Zuletzt gilt mein tief empfundener Dank meiner Familie, meinen Eltern und Schwiegereltern und ganz besonders meiner Frau und meiner Tochter für ihre unermüdliche Unterstützung in den letzten Jahren.