

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

# **Ruhenetzwerke von Parkinsonpatienten – Effekte der Dopamintherapie**

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

vorgelegt von  
Lukas Schneider  
aus Münster (Westfalen)

promoviert am 17. Februar 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink  
1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. L. Timmermann  
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. T. van Eimeren

## Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

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

Frau Professorin Dr. rer. nat. Esther Florin  
Herr Universitätsprofessor Dr. med. L. Timmermann  
Herr Valentin Seeger

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Experimente sind von mir mit Herrn Valentin Seeger im EEG Labor der Arbeitsgruppe von Herrn Universitätsprofessor Dr. med. L. Timmermann durchgeführt worden. Dabei wurden sowohl die Probanden als auch die Patienten an der Klinik für Neurologie der Uniklinik Köln rekrutiert. Bei der Bearbeitung und Auswertung der erhobenen Daten mit der Software Brainstorm, Freesurfer und Matlab habe ich Unterstützung von Frau Professorin Dr. rer. nat. Esther Florin erhalten.

## Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 19.10.2022



Unterschrift: Lukas Schneider

## Danksagung

Besonders und an erster Stelle möchte ich mich bei Frau **Professorin Dr. Esther Florin** bedanken, die mich über die Vorbereitung und Ausführung der Versuche, die Datenauswertung und -verarbeitung bis hin zur wissenschaftlichen Veröffentlichung stets geduldig angeleitet und unterstützt hat. Eine bessere Betreuung hätte ich mir nicht wünschen können. Ohne sie wäre diese Arbeit nie entstanden.

Außerdem gilt mein besonderer Dank Herrn **Universitätsprofessor Dr. med. Lars Timmermann**. Durch seine klinische und wissenschaftliche Expertise sind die Voraussetzungen für die vorliegende Arbeit überhaupt erst geschaffen worden. Insbesondere die Nutzung des EEG Labors und von Räumlichkeiten seiner Arbeitsgruppe während des praktischen Teils der Promotion waren unabdingbar für das Gelingen dieser Arbeit. Seine Begeisterung für die wissenschaftliche und klinische Neurologie werden mir auch in Zukunft ein Vorbild sein.

Schließlich will ich mich an dieser Stelle bei denjenigen Menschen bedanken, die sich für diese Erforschung der Parkinsonkrankheit zur Verfügung gestellt haben. Insbesondere den Kranken gegenüber empfinde ich im Angesicht ihres chronischen und unheilbaren Leidens eine tiefe Demut – diese soll mir in meinem ärztlichen und wissenschaftlichen Handeln stets bewusst sein.

Meinen Eltern in Liebe gewidmet.

# Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1. ZUSAMMENFASSUNG	8
2. EINLEITUNG	10
<b>2.1 Idiopathisches Parkinsonsyndrom</b>	<b>10</b>
2.1.1. Pathogenese	11
2.1.2. Pathohistologie	11
2.1.3. Pathophysiologie	11
2.1.4. Klinische Symptomatik	12
2.1.5. Diagnostik	14
2.1.6. Atypische Parkinsonsyndrome	16
2.1.7. Symptomatische Parkinsonsyndrome	16
2.1.8. Therapie	17
<b>2.2 Elektroenzephalographie</b>	<b>23</b>
2.2.1. Physiologische Grundlagen	23
2.2.2. Ableitung	25
2.2.3. Artefakte	26
2.2.4. Verstärker	27
2.2.5. Quellenlokalisierung	29
2.2.6. Klinische Anwendung und Befundung	30
2.2.7. Montage	31
<b>2.3 Ruhenetzwerke</b>	<b>34</b>
2.3.1. Technische Grundlagen der Ruhenetzwerkanalyse	35
2.3.2. Die neuronale Organisation des resting state: Ruhenetzwerke	36
2.3.3. Stand der Forschung: Ruhenetzwerke bei Morbus Parkinson und der Effekt von Dopamin	37
<b>2.4 Fragestellungen und Ziel der Arbeit</b>	<b>40</b>
3. PUBLIKATION	41
<b>3.1 Electrophysiological resting state networks of predominantly akinetic-rigid Parkinson patients: Effects of dopamine therapy<sup>169</sup></b>	<b>42</b>
3.1.1. Veröffentlichung in NeuroImage: Clinical	42

<b>4. DISKUSSION</b>	<b>52</b>
<b>4.1 Ruhenetzwerke der gesunden Älteren</b>	<b>52</b>
<b>4.2 SMA bei Parkinsonpatienten</b>	<b>53</b>
<b>4.3 Sensorimotorisches Netzwerk im <math>\beta</math>-Band</b>	<b>54</b>
<b>4.4 Default Mode Netzwerk</b>	<b>56</b>
<b>4.5 Visuelles Netzwerk</b>	<b>57</b>
<b>4.6 Klinische Anwendbarkeit von RSN-Analysen</b>	<b>57</b>
<b>4.7 Methodische Überlegungen</b>	<b>58</b>
<b>5. LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>60</b>
<b>6. ANHANG</b>	<b>70</b>
<b>6.1 Abbildungsverzeichnis</b>	<b>70</b>
<b>6.2 Tabellenverzeichnis</b>	<b>71</b>

## Abkürzungsverzeichnis

BDI-II	-	Becks Depression Inventory II
BOLD	-	Blood Oxygen Level Dependent
COMT	-	Catechyl-O-Methyltransferase
DAN	-	Dorsal Attention Network
DBS	-	Deep Brain Stimulation (Tiefe Hirnstimulation)
DGN	-	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
EEG	-	Elektroenzephalogramm
EKG	-	Elektrokardiogramm
EOG	-	Elektrookulogramm
ETP	-	Epilepsietypische Potentiale
FC	-	Functional Connectivity (Funktionelle Konnektivität)
fMRT	-	Funktionelle Magnetresonanztomographie
GPI	-	Globus pallidus internus
ICA	-	Independent Component Analysis
IPS	-	Idiopathisches Parkinsonsyndrom
LFP	-	Lokales Feldpotential
MAO-B	-	Monoaminoxidase B
MEG	-	Magnetenzephalogramm
MRT	-	Magnetresonanztomographie
NMDA	-	N-Methyl-D-Aspartat
PCC	-	Posterior Cingulate Cortex
REM	-	Rapid Eye Movements
ROI	-	Region of Interest
RSN	-	Resting State Network (Ruhenetzwerk)
SD	-	Standardabweichung
SMA	-	Supplementär Motorisches Areal
SMN	-	Sensorimotorisches Netzwerk
SNc	-	Substantia nigra pars compacta
SNR	-	Signal to Noise Ratio
SSRI	-	Selektiver Serotonin Reuptake Inhibitor
STN	-	Nucleus subthalamicus
UPDRS	-	Unified Parkinsons Disease Rating Scale
ZNS	-	Zentrales Nervensystem



## 1. Zusammenfassung

Die Motivation der hier vorliegenden Studie war es, Ruhenetzwerke von Parkinsonpatienten mit der Elektroenzephalographie (EEG) auf einer globalen Hirnnetzwerkebene zu analysieren. Als übergreifendes Ziel der Arbeit galt der vertiefte Einblick in pathophysiologische Mechanismen und Effekte der dopaminergen Therapie. Dabei wurden im Einzelnen folgende Hypothesen untersucht:

- 1) *Die Extraktion von Ruhenetzwerken in einem globalen Analyseansatz ohne a priori Annahmen wurde bislang für magnetenzephalographische (MEG) Daten demonstriert<sup>1</sup>. Es wurde angenommen, dass sich dieser Ansatz auch auf EEG Daten übertragen lässt und robuste Ergebnisse generieren würde.*

In der Literatur mit funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) gut untersuchte und als etabliert geltende Ruhenetzwerke konnten auch in den EEG Daten identifiziert werden. Dabei wurde die eigentliche Netzwerkextraktion mittels einer Independent Component Analysis (ICA) durch Lösung des inversen Problems im Quellenraum lokalisiert. So konnte neben der im EEG grundsätzlich guten zeitlichen Auflösung auch die räumliche Auflösung optimiert werden.

- 2) *Das Verständnis von Morbus Parkinson geht über eine reine Bewegungsstörung weit hinaus. Als Ausdruck einer solchen globalen Neurodegeneration waren daher pathologische Netzwerkveränderungen im Vergleich von Patienten und Gesunden zu erwarten, die sich nicht nur auf motorische Netzwerke beschränken würden.*

Bei den näher untersuchten Ruhenetzwerken ließen sich spezifische räumliche und frequenzbezogene Veränderungen feststellen, welche in die bestehende Forschungsliteratur eingegliedert werden konnten und gleichzeitig das Verständnis dieser Veränderungen erweiterten. Insbesondere für den Bereich von motorischen Arealen zeigte sich ein präzises pathologisches Korrelat im  $\beta$ -Frequenzband, was erneut die Schlüsselrolle von  $\beta$ -Oszillationen betonte. Desweiteren zeigten sich Veränderungen des Default Mode Network (DMN) und des visuellen Netzwerks mit aktuell unklarer klinischer Relevanz.

- 3) *Die dopaminerge Therapie stellt unverändert den zentralen Baustein der Behandlung der Parkinsonerkrankung dar. Als Ausdruck der resultierenden klinischen Besserung waren auch auf der Netzwerkebene spezifische Therapieeffekte zu erwarten.*

*Inwiefern dies durch Restitution physiologischer Netzwerkparameter oder Etablierung einer alternativen Netzwerkstruktur erfolgen würde, sollte näher untersucht werden.*

Im Bereich der motorischen Kortexareale zeigte das supplementär motorische Areal (SMA) im Sinne einer Restitution auf nahezu physiologische räumliche Netzwerkparameter unmittelbare Effekte der medikamentösen Therapie. Dies war im Einklang mit einer wachsenden Evidenz vor allem aus der fMRT Literatur. Als neuer Aspekt ergab sich nun der offenbar spezifische Effekt im  $\gamma$ -Frequenzband.

## 2. Einleitung

Die Differentialdiagnose und -therapie von Bewegungsstörungen fordert den klinisch tätigen Neurologen mutmaßlich mehr als jede andere Gruppe von Krankheitsbildern heraus. So ist auch im Zeitalter moderner Bildgebung sowie neurophysiologischer Untersuchungsmethoden die präzise Beschreibung des klinischen Syndroms entscheidend für eine korrekte Einordnung der Bewegungsstörung. Die modernen Leitlinien geben präzise Entscheidungshilfen für die Wahl der Therapie zur Hand, ohne jedoch ein sklavisches Schema zu diktieren. Daher bilden Bewegungsstörungen eine Gruppe von neurologischen Erkrankungen, die den „klassischen“ Kliniker unverändert auch in Zukunft benötigt, aufgrund der weiter wachsenden Auswahl an Therapieoptionen möglicherweise sogar mehr als je zuvor. Hinzu kommt das besondere Wesen einer neurodegenerativen Erkrankung, welche den Patienten in allen Lebenssituationen herausfordern kann. Sie wird dadurch zu einem fortwährenden Begleiter, ein Teil des Therapieerfolgs liegt immer auch in der ärztlich vermittelten Akzeptanz der Erkrankung.

Aus diesem Krankheitsverständnis begründet sich die Wahl des vorliegenden Dissertationsthemas. Morbus Parkinson ist eine beispielhafte Bewegungsstörung, und hat hohe Relevanz. Die Therapie hat unmittelbare und sehr eindrückliche klinische Effekte, insbesondere in fortgeschrittenen Krankheitsstadien wird eine enge Anbindung des Patienten erforderlich. Nichtsdestotrotz sind viele pathomechanistische Aspekte unverstanden. Grundlagenwissenschaftliche Arbeiten, welche genau dieses Verständnis erweitern möchten, sind häufig jedoch ohne klaren Bezug zur klinischen ärztlichen Arbeit. Daher wurde der grundlagenwissenschaftliche Ansatz einer Ruhenetzwerkanalyse mit besonderem Fokus auf die in der Klinik hochrelevante dopaminerge Therapie als Thema der Promotion gewählt.

### 2.1 Idiopathisches Parkinsonsyndrom

Bereits aus dem indischen Altertum gibt es Beschreibungen eines sogenannten kampavata mit Tremor und Akinesie<sup>2</sup>. Zunächst von James Parkinson im Jahr 1817 noch bemerkenswert anschaulich „shaking palsy“ genannt<sup>3</sup>, bezeichnete es Charcot um 1884 schließlich als Parkinson-Krankheit<sup>4</sup>. Das Parkinson-Syndrom ist durch das Kardinalsymptom der Bradykinese, sowie das Vorhandensein mindestens eines der drei folgenden Symptome definiert: Ruhetremor, Rigor, posturale Instabilität. Der Morbus Parkinson, auch als idiopathisches Parkinsonsyndrom (IPS) bezeichnet, stellt die wichtigste Ursache des klinischen Syndroms dar und gehört zu den neurodegenerativen Erkrankungen. Typisch ist der asymmetrische und schleichende Beginn der Symptome, sodass bis zur Diagnosestellung häufig Jahre vergehen. Es erkranken vor allem Patienten zwischen 65 und 90 Jahren, es sind aber auch Jüngere betroffen<sup>2</sup>. Ein Erkrankungsbeginn vor dem 40. Lebensjahr wird als „früh beginnend“, vor dem 21. Lebensjahr als „juvenil“ bezeichnet<sup>5</sup>. Zu den prominentesten

Patienten zählten Muhammad Ali und Papst Johannes Paul II, deren Fälle die Krankheit zudem in das Bewusstsein einer breiten Öffentlichkeit gerückt haben.

### **2.1.1. Pathogenese**

Pathogenetisch werden mitochondriale Dysfunktion, oxidativer Stress, Exotoxine, Verlust neurotropher Stimuli und Immunmechanismen diskutiert<sup>2</sup>. Auch erhöhte Stickstoffdioxid-Belastung kann die Entwicklung eines IPS begünstigen<sup>6</sup>. Ebenso sind eine Reihe hereditärer Faktoren identifiziert worden, wenngleich diese wohl nur für einen kleinen Teil der Erkrankungen verantwortlich sind<sup>7,8</sup>. Zuletzt wurde auch die mögliche Verbindung von gestörter Magen-Darm-Flora und dem IPS intensiv beleuchtet. So konnte im Tiermodell nach Verabreichung von Darmbakterien von IPS Patienten ein Parkinson-ähnliches Syndrom erzeugt werden<sup>9</sup>. Als mögliche Verbindung zwischen Magen-Darm-Trakt und ZNS wird eine Aszension von Pathogenen über den Nervus Vagus diskutiert. Gestützt wird diese These dadurch, dass der pathohistologische Beginn der Krankheit häufig im Hirnstamm zu finden ist, am Ort verschiedener Kerne des Vagusnervs. Tatsächlich zeigen Registerdaten einen protektiven Effekt einer trunkalen Vagotomie für die Entwicklung eines IPS<sup>10</sup>. Insgesamt ist die Genese des IPS jedoch nach wie vor nicht vollständig verstanden.

### **2.1.2. Pathohistologie**

Pathohistologisch ist das IPS durch pathologische Ansammlung von alpha-Synuclein in betroffenen Neuronen gekennzeichnet, insbesondere im Axon und seinen terminalen präsynaptischen Ausläufern<sup>11</sup>. Dabei nehmen diese Proteine eine fehlgefaltete Konfiguration ein, was die Bildung dieser Ansammlungen, sogenannte Aggregationen, ermöglicht. Diese folgt bestimmten Mustern, sodass Hirnregionen nicht zufällig betroffen werden. Der Beginn liegt häufig in der Medulla oblongata sowie im Bulbus olfactorius (daher die Hyposmie als mögliches Frühsymptom), in späteren Stadien werden Substantia nigra pars compacta (SNc) und andere Mittelhirnareale befallen – hier geht die Krankheit typischerweise über in das klinische Syndrom. Im Spätstadium ist schließlich auch der Neocortex betroffen. Aus diesem Befallsmuster mit verschiedensten betroffenen Systemen lässt sich die Fülle der beschriebenen motorischen und nicht-motorischen Symptome ableiten.

### **2.1.3. Pathophysiologie**

Pathophysiologisch ursächlich für die motorischen Symptome ist vor allem die Affektion der Basalganglienschleife. Durch den Zelluntergang dopaminerger Neurone der SNc kommt es letztlich zu einer verstärkten Hemmung von Thalamuskernen. Dies wiederum führt zu verstärkter Hemmung der motorischen Kortexareale<sup>12</sup>. Je nach Lokalisation des Zelluntergangs in der SNc kommt es zur Ausbildung des akinetisch-rigiden oder des tremordominanten Phänotyps<sup>13</sup>. Neurodegenerationen erfassen jedoch eine Vielzahl weiterer spezifischer Transmittersysteme. So werden das dopaminerge mesocorticolimbische System,

der noradrenerge Locus ceruleus, der motorische Kern des Nervus vagus, der serotonerge Nucleus raphe, der cholinerge Nucleus basalis Meynert, der pedunculo-pontine Nucleus pars compacta, der Nucleus Edinger-Westphal, sowie weitere Hirnstammkerne erfasst<sup>14</sup>.

#### **2.1.4. Klinische Symptomatik**

Als Bradykinese (Hypokinesie, im Vollbild als Akinesie bezeichnet) beschreibt man die Verzögerung oder Unfähigkeit, motorische Handlungen zu initiieren, einen verlangsamten und verzögerten Bewegungsablauf, sowie die Verlangsamung und abnehmende Amplitude insbesondere repetitiver Bewegungen. Klinisch äußert sich dies u.a. in einer Gangstörung (kleinschrittig, erhöhte Wendeschrittzahl, „Starthemmung“ beim Loslaufen, vornübergebeugter Gang, vermindertes Mitschwingen der Arme), Schluckstörungen, leise werdende, zunehmend gleichförmige Sprache (Hypo- und Dysarthrophonie, verminderte Prosodie, also umgangssprachlich Tonfall und Betonung) und Hypomimie (verminderte Mimik). Die beiden letztgenannten Symptome täuschen beim unbedarften Beobachter häufig das Bild einer dementiellen Entwicklung vor. Klinisch untersucht man bspw. Supinations- und Pronationsbewegungen, wiederholtes Faustöffnen und -schließen, wiederholte Daumen-/Zeigefingerkontakte, das Aufstampfen auf dem Boden, sowie das Gangbild. Aufgrund des typischerweise einseitigen / asymmetrischen Beginns beim IPS ist hierbei insbesondere auch auf Seitenunterschiede zu achten.

Der Tremor ist meistens ein Ruhetremor, d.h. er nimmt bei Willkürbewegung ab. Er hat typischerweise eine Frequenz von 4-6 Hz, und wird aufgrund seiner kleinen Amplitude auch als „Pillendrehtremor“ bezeichnet. Normalerweise nimmt er durch Stress oder Ablenkung zu. Dieses Phänomen kann man nachweisen, indem man den Patienten bittet, fortlaufende Aufgaben zu lösen (z.B. „von 100 immer 7 abziehen“ oder „nennen Sie alle Monate rückwärts“).

Der Rigor bezeichnet den erhöhten Muskeltonus, welcher gleichförmig über die gesamte Bewegung auftritt und unabhängig von der Bewegungsgeschwindigkeit ist (im Unterschied zur Spastik, hier beobachtet man die Tonuserhöhung v.a. zu Anfang einer passiven Bewegung, „Taschenmessereffekt“). Klinisch untersucht man meist die passive Beweglichkeit in Ellenbogen- und Handgelenken. Beim sogenannten Froment-Manöver wird durch aktiven kontralateralen Faustschluss geprüft, ob sich ein subklinischer Rigor demaskieren lässt. Bei Überlagerung von Tremor und Rigor kann es zum sogenannten Zahnradphänomen kommen, d.h. die passive Durchbewegung findet abgestuft statt.

Klassischerweise unterscheidet man zwischen einem tremordominanten und einem akinetisch-rigiden Phänotyp, sowie einem Misch- oder Äquivalenztyp. Diesen liegen unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen zugrunde, zudem unterscheiden sie sich

teils erheblich in der Symptomprogredienz und der Prognose<sup>15-17</sup>. Diese Unterteilung erfolgt jedoch nach rein motorischen Phänomenen, welche der Komplexität der Erkrankung möglicherweise nur unzureichend gerecht werden. So sind zahlreiche sogenannte Nicht-Motorsymptome beschrieben, unter anderem REM-Schlaf-Verhaltensstörungen, kognitive Defizite, Depressionen, Halluzinationen, autonome Dysregulationen, sexuelle Funktionsstörungen, Hyp- oder Anosmie und Seborrhoe<sup>18-20</sup>. Zudem können diese Symptome im individuellen Fall sogar den Leidensdruck dominieren, und gehen den eigentlichen motorischen Symptomen manchmal um Jahre voraus. Rezente Arbeiten versuchen daher, diesem vielfältigen Symptomenkomplex durch neue Klassifikationen gerecht zu werden<sup>19</sup>. Im klinischen Alltag findet die Einteilung jedoch nach wie vor anhand der motorischen Symptome statt.



Abbildung 1: frühe graphische Darstellung des Parkinsonsyndroms  
(aus „A MANUAL OF DISEASES OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM“ von William  
Richard Gowers, London, 1886<sup>21</sup>)

Ein etabliertes Rating-System besteht in der „Unified Parkinson’s Disease Rating Scale“ (UPDRS)<sup>22</sup>. Dabei werden insgesamt vier Item-Gruppen von Patient bzw. Untersucher

bewertet (I: Kognitive Funktion, II: Aktivitäten des täglichen Lebens, III: Motorik, IV: Behandlungskomplikationen in der vergangenen Woche). Aufgrund der im Einzelfall nicht eindeutigen Kriterien wurde der Score mittlerweile überarbeitet<sup>23</sup>. Die Skala wurde in unzähligen grundlagenwissenschaftlichen und klinischen Studien gebraucht, und findet auch in der klinischen Praxis breite Anwendung. Insbesondere Teil III wird oft erhoben, um die Wirksamkeit der Medikation zu messen (OFF = schlechte Antwort auf Parkinsonmedikation bzw. keine wirksame Parkinsonmedikation, ON = gute Antwort auf Medikation). Als Teil der UPDRS beschreibt das Stadium nach Hoehn & Yahr den aktuellen Grad der Behinderung<sup>24</sup>. Es lässt sich im klinischen Alltag einfach „bedside“ erheben, und wird häufig auch losgelöst von der UPDRS genutzt.

### **2.1.5. Diagnostik**

In der Praxis haben sich insbesondere dreistufige Diagnosekriterien für das IPS nach den „UK Parkinson’s Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria“ (PDSBB) etabliert<sup>25</sup>. Diese wurden in der zitierten Arbeit neuropathologisch verifiziert und finden in zahlreichen klinischen Studien Anwendung. Zunächst wird das Parkinsonsyndrom klinisch diagnostiziert (siehe oben). Im nächsten Schritt werden Ausschlusskriterien für ein IPS gesucht (apoplektiformer Verlauf, wiederholte Schädel-Hirn-Traumen oder Enzephalitis in der Vorgeschichte, okulogyre Krisen, Neuroleptika-Behandlung zum Zeitpunkt des Symptombeginns, Remissionen, >1 Verwandter 1. Grades mit Parkinsonsyndrom, ausschließlich einseitige Zeichen nach 3 Jahren, supranukleäre Blickparese, zerebelläre Zeichen, frühe ausgeprägte autonome Störungen, positive Pyramidenbahnzeichen, Hirntumor, Hydrozephalus, frühes ausgeprägtes demenzielles Syndrom, fehlendes Ansprechen auf hohe Levodopa-Dosen, Exposition gegenüber dem Neurotoxin MPTP). Um eine definitive Diagnose eines IPS zu stellen, müssen schließlich mindestens drei der folgenden, sogenannten prospektiven Positivkriterien erfüllt sein: einseitiger Beginn, Ruhetremor, progredienter Verlauf, persistierende Asymmetrie mit Betonung der anfänglich betroffenen Seite, gutes Ansprechen auf Levodopa, schwere Levodopa-induzierte Chorea, Ansprechen auf Levodopa für mindestens 5 Jahre, Verlauf über mindestens 10 Jahre.

In der zitierten Studie wurde ein Kollektiv aus klinisch als IPS diagnostizierten Patienten post-mortem neuropathologisch untersucht<sup>25</sup>. Letztlich konnte in 73 von 89 Fällen ein IPS bestätigt werden – das bedeutet im Umkehrschluss aber, dass selbst unter konsequenter Anwendung oben genannter Kriterien eine klinische Treffsicherheit von „nur“ 82% erreicht werden konnte. Bei prospektiver Anwendung der PDSBB konnte die Treffsicherheit immerhin auf 90 % gesteigert werden<sup>26</sup>. Die Leitlinie empfiehlt daher bei der Verdachtsdiagnose eines IPS sowohl eine Überweisung zu einem Spezialisten mit langjähriger Erfahrung mit Bewegungsstörungen, als auch die regelmäßige Reevaluation der Diagnose. In der Praxis wird die Diagnose unter

Berücksichtigung der ausgeführten Sachverhalte häufig „klinisch wahrscheinliches IPS“ genannt.

Begleitend weisen REM-Schlaf-Verhaltensstörungen auf ein IPS hin, diese sollten daher gezielt erfragt werden. Sie gehen dem IPS häufig um Jahre voraus, und sind mit  $\alpha$ -Synukleopathien assoziiert<sup>27,28</sup>. Die REM-Schlafphase ist gekennzeichnet durch kurze, richtungslose, rasche Augenbewegungen („rapid eye movements“ = REM), weitestgehend erloschenen Muskeltonus, und trotz des sehr tiefen Schlafs an den Wachzustand erinnernde EEG-Aktivität. Daher wird diese Schlafphase auch als paradoxer Schlaf bezeichnet. Für die REM-Phase sind emotionsgeladene Träume typisch – bei einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung werden diese jedoch auch auf pathologische Weise „durchlebt“, Betroffene bewegen sich heftig im Schlaf, können schreien oder um sich schlagen, und auf diese Weise sogar sich oder den Partner verletzen.

Für das Diagnosekriterium des Ansprechens auf Levodopa kann ein sogenannter Levodopa-Test oder alternativ ein Apomorphin-Test durchgeführt werden. Hierbei wird das Ansprechen auf eine standardisierte Dosis Levodopa (200 mg oral) bzw. Apomorphin (3mg subkutan) untersucht, meist ausgedrückt als Verbesserung im motorischen UPDRS Score. Ein negatives Testergebnis schließt jedoch ein Ansprechen auf eine Dauertherapie nicht aus, weshalb diese Tests für die Diagnosestellung nicht primär empfohlen werden. Auch die Abgrenzung IPS vs. Atypisches Parkinsonsyndrom ist mitunter nicht möglich, weil letztere in der Frühphase der Erkrankung ebenso von Levodopa profitieren können.

Eine kraniale Bildgebung sollte bei jeder Diagnosestellung zumindest einmal durchgeführt werden, und wird insbesondere für den Fall klinischer Unsicherheiten empfohlen, idealerweise als cMRT mit DWI/DTI Technik. So lassen sich hiermit eine Reihe atypischer Parkinsonsyndrome (siehe unten) mit ihren typischen MRT Befunden abgrenzen. Die dopaminerge Degeneration lässt sich frühzeitig mittels DAT-SPECT (Dopamin-Transporter-Single-Photon-Emission-Computed-Tomography) darstellen<sup>29</sup>. Es gelingt insbesondere die Differenzierung gegenüber Essentiellem Tremor, medikamenten-induzierten oder vaskulären Parkinson (also Syndrome ohne echte dopaminerge Degeneration). Auch bei der Differentialdiagnose IPS vs. Atypische Parkinsonsyndrome kann die SPECT-Technik helfen<sup>30</sup>, die aktuelle DGN-Leitlinie ist bei dieser Anwendung jedoch zurückhaltend<sup>31</sup>.

Schließlich sollte anamnestisch, und falls möglich auch mit gezielter Testung nach Nicht-Motorsymptomen gesucht werden. In besonderer Weise gilt dies für die Hyposmie als möglichem Frühsymptom eines IPS<sup>32,33</sup>. Eine aktuelle Arbeit deutet darauf hin, dass die Hyposmie als Prädiktor für die Entwicklung einer Parkinsondemenz dienen kann<sup>34</sup>.



### **2.1.6. Atypische Parkinsonsyndrome**

Neben dem IPS gibt es weitere, sogenannte atypische oder Parkinson-Plus Syndrome. Gemeinsam ist ihnen neben dem schlechten Ansprechen auf Dopaminsubstitution vor allem die rasche Progredienz, mit teils deutlich aggravierten Stürzen und autonomer Dysregulation. Hierzu zählen die progressive supranukleäre Parese (PSP), die cortikobasale Degeneration (CBD), die Gruppe der Multisystematrophien (MSA), sowie die Lewy-Körper-Demenz.

Ursächlich für die PSP sind Degenerationen unter anderem im Mesencephalon, MR-tomographisch als Mittelhirnatrophie nachweisbar (Micky-Mouse-Zeichen axial, Kolibri-Zeichen sagittal). Klinisch imponieren ein axialer Rigor, Beeinträchtigungen insbesondere vertikaler Blickbewegungen, sowie der „erstaunte Blick“ mit Retraktion des Oberlids, das sogenannte Cowper-Zeichen<sup>20,35</sup>. Aufgrund pathologisch nachweisbarer Ablagerungen von abnormen Tau-Proteinen in den Basalganglien zählt man diese Erkrankung auch zu den sogenannten Tauopathien<sup>36</sup>.

Kennzeichnend für die CBD ist u.a. die asymmetrische Verteilung des Parkinsonismus, zentrale Sensibilitätsstörungen, sowie das alien limb-Phänomen, bei dem die Patienten über ein Eigenleben bzw. Fremdgefühl einer Extremität berichten<sup>20,37</sup>. Auch die CBD zählt zu den Tauopathien.

Die Gruppe der MSA werden weiter unterteilt in cerebelläre (MSA-C) und parkinsonoide (MSA-P) Typen. Zusammen mit cerebellär oder parkinsonoid betonter Symptomatik stehen hier schwere autonome Dysregulationen im Vordergrund<sup>38</sup>. Aufgrund intrazellulärer Einschlüsse von alpha-Synuclein werden die MSA den sogenannten Synucleopathien zugeordnet.

Die Lewy-Körper-Demenz ist wie das IPS histopathologisch durch Ansammlungen von alpha-Synuclein charakterisiert. Die dementielle Entwicklung tritt dabei vor oder zeitgleich mit Parkinsonismus auf. Außerdem zeigen die Patienten häufig Halluzinationen, Stürze, und unklare Bewusstseinsverluste<sup>37</sup>. Sowohl pathologisch als auch klinisch ergeben sich somit Gemeinsamkeiten zum IPS, die klinische Trennung ist jedoch im Einzelfall schwierig<sup>39</sup>. Bei der Lewy-Körper-Demenz fällt die Besserung auf L-Dopa allenfalls minimal aus, hingegen verstärken sich die Halluzinationen mitunter sogar unter diesem Medikament. Des Weiteren stehen früh die kognitiven Defizite im Vordergrund.

### **2.1.7. Symptomatische Parkinsonsyndrome**

Neben den insgesamt seltenen atypischen Parkinsonsyndromen gibt es die sogenannten symptomatischen Parkinsonsyndrome, von denen hier zwei Unterformen Erwähnung finden sollen.

Beim medikamenteninduzierten Parkinson kommt es durch anti-dopaminerg wirksame Medikation zu Ausbildung eines parkinsonoiden Phänotyps<sup>40</sup>. Klassische Auslöser sind Antipsychotika (über die antagonistische Wirkung am D2-Rezeptor; typische und atypische Wirkstoffe möglich, bspw. Haloperidol, Olanzapin, Risperidon), aber auch Metoclopramid, Flunarizin oder Lithium<sup>41</sup>. Entscheidend ist die gründliche Medikamentenanamnese, und das konsequente Meiden der auslösenden Substanzen. Nicht selten werden im Sinne einer Verschreibungskaskade aufgrund der Fehldiagnose IPS jedoch dopaminerge Medikamente verschrieben<sup>42</sup>.

Im Rahmen einer SAE (Subkortikale Arteriosklerotische Enzephalopathie) kann eine chronisch fortschreitende Gangstörung entstehen, auch als „vaskulärer Parkinson“ bezeichnet<sup>43</sup>. Dabei sind Beweglichkeit und Mitschwingen der oberen Extremitäten deutlich besser als der unteren, was die Beschreibung als „lower body parkinsonism“ erklärt. Die Gangstörung wird anschaulich auch als Magnetgang bezeichnet, ihre Genese wird auch im Rahmen einer frontalen Apraxie diskutiert<sup>44</sup>. Aufgrund der Hypokinese mit Kleinschrittigkeit bestehen Überschneidungen mit dem Parkinson-Gangbild.

### **2.1.8. Therapie**

#### *Allgemeine Therapieprinzipien*

Das wichtigste Kriterium stellt zunächst das Patientenalter dar, man unterscheidet ungefähr bei 70 Jahren nach „jüngeren“ und „älteren“ Patienten. Bei den jungen Patienten ist aufgrund der postulierten längeren Therapiedauer im Verlauf eher mit Fluktuationen zu rechnen, dementsprechend versucht man die L-Dopa Therapie hinauszuzögern. Bei älteren Patienten kommt verstärkt das tendenziell ungünstige Nebenwirkungsprofil von Dopaminagonisten und Anticholinergika zum Tragen, dementsprechend favorisiert man in dieser Patientengruppe früher den L-Dopa Einsatz. Treten im Therapieverlauf Fluktuationen auf, ist insbesondere die Kombination mit MAO-B-Hemmern und/oder COMT-Hemmern zu prüfen. Bei peak-dose Dyskinesien kommt Amantadin zum Einsatz. Nächtliche Akinesien kann man mit retadierten Dopamin-Präparaten verhindern. Bei Versagen oder als Ergänzung der medikamentösen Therapie stehen invasive Maßnahmen in Form von Duodopa-Pumpen und Tiefe Hirnstimulation zur Verfügung. Der besondere Stellenwert der nicht-medikamentösen Parkinsonbehandlung ist zu betonen.

#### *MAO-B-Hemmer*

Die selektiven Monoaminoxidase-B-Hemmer (Rasagilin, Selegilin und Safinamid) blockieren den Abbau von Dopamin. Unter der Vorstellung, dass insbesondere im Frühstadium des IPS noch genug endogenes Dopamin verfügbar ist, sind sie im Frühstadium als Monotherapie etabliert. Ihnen wird von einigen Autoren zudem ein neuroprotektiver Effekt zugeschrieben<sup>45</sup>. Für Rasagilin besteht in der DGN-Leitlinie zudem eine Empfehlung zur Kombination mit L-

Dopa zur Reduktion von OFF-Zeiten bei fortgeschrittenem IPS<sup>46</sup>. Die wichtigste Nebenwirkung der MAO-B-Hemmer ist bei Kombination mit selektiven Serotonin Reuptake-Inhibitoren (SSRI) die Gefahr eines serotonergen Syndroms<sup>47</sup>.

### *Dopamin*

Die Dopaminsubstitution ist seit den 60er Jahren eine etablierte Therapie des IPS<sup>48</sup>. Levodopa (L-Dopa) kann als Vorläufermolekül von Dopamin die Blut-Hirn-Schranke passieren, wird anschließend über eine Decarboxylase zu Dopamin metabolisiert, und schließlich in synaptischen Vesikeln gespeichert<sup>49</sup>. Es wird heutzutage ausschließlich zusammen mit einem nur peripher wirksamen Decarboxylasehemmer (Benserazid oder Carbidopa) verabreicht. Dieser verhindert die vorzeitige Umwandlung zu Dopamin, und reduziert dadurch sowohl Nebenwirkungen wie Hypotonie und Übelkeit, als auch die notwendige L-Dopa Dosis<sup>50</sup>. Stetige Abnahme der Speicherkapazität führt über die Zeit aber zu schwankenden Dopaminspiegeln und damit zu motorischen Komplikationen. Ungefähr 3-5 Jahre nach Therapiebeginn treten zunehmend Wirkungsfluktuationen auf: „wearing-off“ bzw. „end of dose“-Akinesien bei abklingender L-Dopa-Wirkung und „peak-dose“ Dyskinesien (choreatiforme, meist schmerzlose unwillkürliche Bewegungen bei maximalem Dopaminspiegel). Bei An- und Abfluten der L-Dopa-Dosis treten außerdem zusätzlich Dystonien (oft schmerzhaft) auf. Diese Nebenwirkungen sind für die Patienten häufig sehr belastend, ihre Entwicklung ist aber meist nicht zu verhindern. Als Konsequenz versucht man vor allem bei jungen Patienten (<70 Jahren) die Gabe von Dopamin möglichst hinauszuzögern<sup>51</sup>.

### *Dopaminagonisten*

Diese Substanzgruppe wirkt ebenso wie Dopamin an postsynaptischen Dopaminrezeptoren. Pharmakologisch werden ergote (Derivate des Mutterkornalkaloids Ergotamin, Wirkstoffe: Bromocriptin, Pergolid, Lisurid, Cabergolin) und nicht-ergote (Wirkstoffe: Ropinirol, Pramipexol, Apomorphin, Rotigotin, Piribedil) Dopaminagonisten unterschieden<sup>52</sup>. Aufgrund des Risikos von Fibrosen (z.B. retroperitoneal, pulmopleural und Herzklappenfibrosen) durch ergote Agonisten haben diese heute in der Parkinsontherapie praktisch keine Bedeutung mehr<sup>53</sup>. Im Unterschied zu Dopamin entstehen normalerweise kaum motorischen Komplikationen, zudem kann die Gabe von L-Dopa durch Agonisten verzögert werden. Sie sind somit für jüngere Patienten zu bevorzugen<sup>51</sup>. Nebenwirkungen treten in Form von Kopfschmerzen, Übelkeit, Schlafattacken, und besonders schwerwiegend als Halluzinationen oder Impuls-Kontrollstörungen auf<sup>51,52</sup>. Bei psychiatrischen Komorbiditäten sollen Agonisten somit nicht eingesetzt werden, zudem sind eine gute Aufklärung und ein enges Patientenmonitoring erforderlich. Rotigotin kann auch transdermal appliziert werden, was insbesondere bei Schluckstörungen oder Störungen der gastrointestinalen Passage von Vorteil sein kann<sup>54</sup>.

### *Anticholinergika*

Historisch sind diese die ältesten Parkinsonmedikamente, erste Versuche mit Tollkirschen-Extrakten sind von Ordenstein, einem Schüler Charcots, aus dem 19. Jahrhundert dokumentiert<sup>55</sup>. Unter der Vorstellung eines Übergewichts cholinergischer Interneurone im Striatum infolge der Degeneration dopaminergischer Neurone wird der therapeutische Effekt der Anticholinergika verständlich<sup>56</sup>. Diese wirken vor allem auf den Tremor, entscheidende Nebenwirkungen ergeben sich aus den anticholinergen Effekten (kognitive Verschlechterung, Blasen-/Mastdarmstörungen, Mundtrockenheit)<sup>57</sup>. Die Gefahr dieser Nebenwirkungen wird durch weitere, anticholinerge Komedikation noch erhöht<sup>58</sup>.

### *COMT-Hemmer*

Über Hemmung der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) wird der Abbau von Dopamin zu 3-O-Methyldopa gehemmt, einem Kompetitor mit Levodopa für den Transport über die Blut-Hirn-Schranke<sup>59</sup>. Somit wird die Wirkdauer einer Dosis L-Dopa verlängert, und der zentrale Dopaminspiegel erhöht, insbesondere wenn man den zusätzlichen Effekt der Decarboxylasehemmer berücksichtigt<sup>60</sup>. Ein wichtiger klinischer Effekt der auf diese Weise geglätteten Dopaminspiegel ist die Reduktion der Fluktuationen. Entacapon ist rein peripher wirksam, und sollte aufgrund seiner dem L-Dopa ähnlichen Pharmakokinetik stets mit diesem zusammen eingenommen werden<sup>51</sup>. Daher wird diese Kombination häufig in festen Formulierungen eingenommen<sup>61</sup>. In der Praxis führt der Wirkverlust solcher Kombinationspräparate nach Gabe über eine Magensonde (das Präparat darf nur als ganze Tablette verabreicht und nicht gemörsert werden) manchmal zu vermeidbarer klinischer Verschlechterung. Tolcapon ist peripher und zentral wirksam, und gilt als potentiell hepatotoxisch<sup>62,63</sup>. Aus diesem Grund soll es nur bei nicht-ausreichender Wirksamkeit von Entacapon verabreicht werden<sup>60</sup>. Nebenwirkungen beider Wirkstoffe sind Durchfälle und Gelbverfärbung des Urins<sup>51</sup>. Als relativ neuer Wirkstoff steht Opicapon zur Verfügung, aufgrund sehr langer Halbwertszeiten von >100 Stunden wird er nur 1x täglich verabreicht<sup>64</sup>.

### *NMDA-Antagonisten*

Amantadin wirkt nicht-kompetitiv am N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDA), einem Subtyp der Glutamat-Rezeptoren. Dem Medikament wird bessernde Wirkung auf Hypokinese, Rigor und Tremor zugeschrieben, jedoch auch auf die nicht-motorischen Symptome Vigilanz, Stimmung und Kognition<sup>65</sup>. In der Praxis wird vor allem der Effekt auf Levodopa-induzierte Dyskinesien genutzt<sup>66,67</sup>. Ebenso wird Amantadin als intravenöse Therapieoption bei akinetischen Krisen eingesetzt<sup>68</sup>. Neben einem Risiko für Psychosen und seltene corneale Degenerationen sind Veränderungen des Elektrokardiogramms (EKG), insbesondere eine Verlängerung der QT-Zeit praxisrelevant<sup>69</sup>. In einer doppel-blinden randomisierten Studie wurde ein auf klinische Symptome vergleichbarer, insbesondere beim Tremor sogar

überlegener Effekt von Budipin nachgewiesen<sup>70</sup>. Dieses wird ebenfalls den NMDA-Antagonisten zugerechnet. Auch bei diesem Präparat schränken relevante EKG-Veränderungen im Einzelfall die praktische Anwendung ein.

### *Tiefe Hirnstimulation*

Uni- oder bilaterale Tiefe Hirnstimulation (Deep Brain Stimulation, DBS) kann schon in frühen Krankheitsstadien (Patienten mit Parkinsonmedikation über bislang maximal 4 Jahre) die langfristige Krankheitsprogression verzögern und die Anzahl der benötigten Parkinsonmedikamente reduzieren<sup>71</sup>. In der Earlystim-Studie konnte nachgewiesen werden, dass bei Patienten mit frühen Motorkomplikationen (maximal 3 Jahre andauernde Dyskinesien und Fluktuationen) durch DBS eine über Jahre anhaltende Besserung der Lebensqualität erreicht werden kann<sup>72</sup>. Dieser Effekt war der alleinigen medikamentösen Therapie überlegen. Auch für schwer betroffene Patienten (bei Indikationsstellung Hoehn & Yahr Stadien 4 und 5) wurden gute Langzeiteffekte publiziert<sup>73</sup>. Als Mechanismen werden unter anderem die Überbrückung hemmender Signalwege, synaptische Hemmung, Blockierung von Depolarisierung, und Unterbrechen pathologischer Netzwerkaktivitäten diskutiert<sup>74</sup>. Dabei ist der Nutzen der DBS bisher nur empirisch belegt, die eigentlichen Mechanismen bleiben unverstanden. Mögliche Zielstrukturen der DBS bei IPS sind vor allem der Nucleus subthalamicus (STN) und der Globus pallidus internus (Gpi). Eine vergleichende Metaanalyse von Peng et al. zeigt für beide Verfahren langfristigen klinischen Benefit<sup>75</sup>. Dabei scheint nach STN-DBS die benötigte Medikation geringer zu sein, Gpi-DBS zeigte die Tendenz zu besseren Bewertungen für Aktivitäten des täglichen Lebens. Auch wenn nach DBS über Jahre eine Besserung von Dyskinesien und Fluktuationen erreicht werden kann, schreitet die Krankheit fort, was sich in unter Baselinewerte sinkenden Lebensqualitätsscores widerspiegelt<sup>76</sup>.

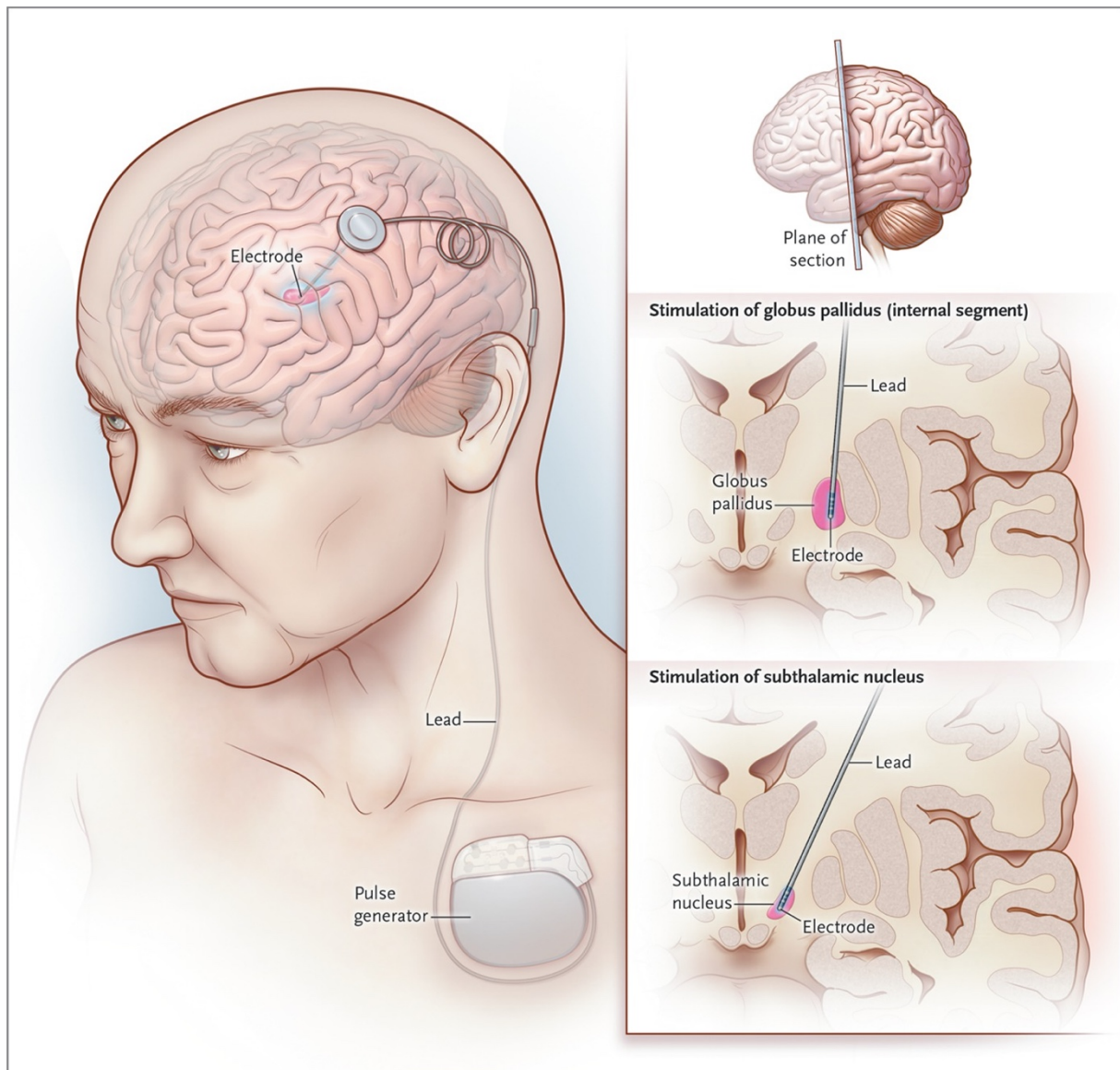


Abbildung 2: DBS Elektrodenlage in STN bzw Gpi<sup>77</sup>

### *Parenterale Medikamentenapplikation*

In fortgeschrittenen Krankheitsstadien steht als weitere Therapieoption die subkutane Apomorphinapplikation über ein Pumpensystem zur Verfügung<sup>78</sup>. Es wurden Reduktion der oralen Medikamentendosis, Besserung von motor- und non-motor Scores, und mittels PET auch metabolische Änderungen nachgewiesen<sup>79</sup>. Sogar die Etablierung als Monotherapie ist möglich<sup>80</sup>. Eine weitere Option stellt über eine intrajejunale Sonde verabreichtes L-Dopa (*Duodopa-Gel*) dar. Für diese Behandlung wurde eine Überlegenheit gegenüber herkömmlicher, bester oraler Behandlung nachgewiesen<sup>81</sup>. Inzwischen ist auch die kontinuierliche Gabe von Levodopa/Carbidopa über Pumpensysteme möglich, aktuell aber noch limitiert durch Hautirritationen<sup>82,83</sup>. Allen Verfahren gemein ist die Möglichkeit einer kontinuierlichen Medikamentengabe, was die Spitzen der schwankenden Dopaminspiegel glättet und somit die in fortgeschrittenen Krankheitsstadien auftretenden Fluktuationen

bessert. Einige Autoren plädieren dafür, die parenterale Medikamentengabe bereits im beginnenden Stadium von Dyskinesien einzusetzen<sup>84</sup>.

### *Physikalische Therapie*

Unabhängig vom Krankheitsstadium und der medikamentösen Therapie kommt ein besonderer Stellenwert stets der physikalischen Therapie zu. Neben verschiedenen physiotherapeutischen Verfahren<sup>85,86</sup> sind auch spezielle Tanztherapie, Wassergymnastik und robotergestütztes Gangtraining effektiv, um Lebensqualität und Mobilität zu fördern und zu erhalten<sup>87</sup>. Die LSVT-BIG Methode arbeitet mit großen Bewegungsamplituden, und wurde speziell für Parkinsonpatienten entwickelt<sup>88</sup>.

## 2.2 Elektroenzephalographie

Das Elektroenzephalogramm (EEG) ist als direkte Abbildung der Hirnaktivität seit vielen Jahren unverzichtbarer Bestandteil der wissenschaftlichen und klinischen Untersuchung von Patienten. Erste Ableitungen von Strömen an der Kopfoberfläche gelangen Richard Caton bereits 1875 an Affen<sup>89</sup>. Diese Ströme nahmen im Schlaf zu, zeigten sich veränderlich unter schwerem Sauerstoffmangel oder Narkose, und verschwanden nach Tod des Versuchstieres. Zudem berichtete er über Veränderungen der Stromsignale durch helles Licht auf den Augen oder sensible Reize. Eine weitere Pionierleistung gelang Hans Berger 1924, der als erster menschliche EEGs aufzeichnete<sup>90</sup>. Er teilte die EEG Rhythmen in Frequenzen ein. Zudem ist nach ihm der Berger Effekt benannt, die Blockade des occipitalen  $\alpha$ -EEGs durch Augenöffnen<sup>91</sup>.

### 2.2.1. Physiologische Grundlagen

Das EEG Signal wird durch synchronisierte synaptische Aktivität kortikaler Neurone generiert. Anders ausgedrückt: das EEG Signal ist Ausdruck der postsynaptischen Aktivität kortikaler Neurone. An den erregten Nervenzellen entstehen im Bereich der Synapse nämlich transmembranöse Ionenflüsse, welche ein negatives extrazelluläres Potential in der unmittelbaren Umgebung bewirken. In einigem Abstand dazu ist das Potential weniger negativ, bzw. im Verhältnis gesehen „positiver“ – es entsteht ein sogenannter Dipol, also zwei räumlich getrennte, gleich große elektrische, gegensätzlich gepolte Ladungen. An der EEG-Elektrode wird die Summe aller negativen und positiven Ladungen in ihrer Umgebung erfasst. Bestünde lediglich ein Dipol in ihrer Umgebung, wäre ein unterschiedlicher Abstand zu den beiden Polen Voraussetzung (im hypothetischen Fall einer Äquidistanz zu beiden Polen würde Null gemessen). Der Dipol an einem einzelnen Neuron ist zu klein um abgebildet zu werden, der durch die schiere Menge an Neuronen entstehende Summen-Dipol kann aber im EEG gemessen werden. Man unterscheidet je nach Orientierung radiale (parallel zur Kopfoberfläche) und senkrechte Dipole. Die parallele Anordnung und synchrone Aktivität der Neurone ist Voraussetzung für ein messbares Dipol, weil sich andernfalls die Potentiale gegenseitig auskürzen würden<sup>92</sup>. Als „Schrittmacher“ des EEG-Rhythmus werden thalamokortikale bzw. kortikokortikale Ströme angesehen<sup>93-95</sup>.

Die so erzeugten Ströme breiten sich über Volumenleitung aus: die extrazellulär generierten negativen Ionen stoßen in einiger Entfernung negative Ionen ab, diese stoßen wiederum Ionen ab, sodass sich auf diese Weise ein Fluss von Ionen räumlich ausbreitet. Durch die unterschiedliche Leitfähigkeit der unterschiedlichen Gewebe (schematische Unterteilung z.B. in graue und weiße Substanz, Liquor, Schädel, Haut<sup>96</sup>) können sich die Ströme jedoch nicht ungehindert ausbreiten. Auch die unterschiedliche Größe der Dipole beeinflusst die Ausbreitung, ein Dipol mit hohem Potential breitet sich weiter aus als ein Dipol mit kleinem



Potential<sup>92</sup>. An bestimmten Stellen, z.B. an der Kopfhaut, können die Ionen jedoch nicht einfach weiter-„fließen“, die Haut stellt eine isolierende Barriere dar. So sammeln sich auf der einen Seite die negativen Ionen, auf der anderen Seite entsprechend positive Ionen (angezogen durch die negative Ladung auf der anderen Seite der Barriere), das entspricht dem technischen Prinzip eines Kondensators. Auch an diesen Stellen kann eine Fortleitung des Stroms stattfinden, die positiven Ionen stoßen nämlich ihrerseits gleichförmige Ladungen nach dem Prinzip der Volumenleitung ab. Wieviel Strom über die isolierenden Barrieren weitergegeben wird, hängt von ihren elektrischen Eigenschaften ab. Schematisch entspricht die Abfolge von weißer und grauer Substanz, Liquor, Hirnhäuten, Schädel, subkutanem und kutanem Gewebe, Elektrodengel und Elektrode einer Reihenschaltung von Kondensatoren. Allerdings sind insbesondere Schädel, Haut, tote Hautzellen, Haare, und Luft zwischen den Haaren schlechte Leiter. Um die Kontaktfläche zwischen Elektrode und Kopf zu maximieren, und Unebenheiten und Zwischenräume aufzufüllen, wird meist Elektrodengel verwendet. Jüngere Ableitsysteme bieten mittlerweile die Alternative gefreier, „trockener“ Elektroden<sup>97</sup>.

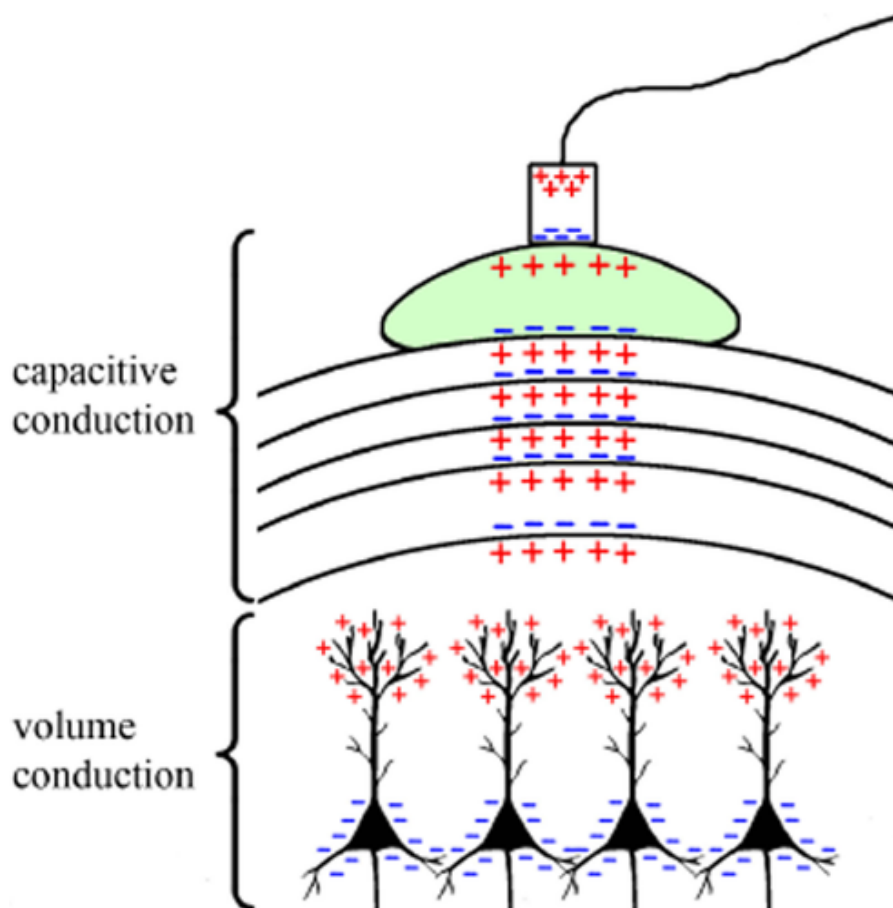


Abbildung 3: Ladungsverteilung vom Neuron bis zur Elektrode  
*Abfolge der durch extrazelluläre Ionenverschiebungen entstehenden Ladungsverteilungen an den kortikalen Neuronen und den natürlichen Barrieren wie Hirnhäute, Schädelknochen und Haut bis zur EEG Elektrode<sup>92</sup> (für Einzelheiten siehe Text)*

### 2.2.2. Ableitung

Zur Ableitung bzw. Umwandlung des analogen Potentials in ein digitales Signal wird an der einzelnen Elektrode in bestimmten Zeitabständen ein Potential gemessen, d.h. es wird in einer bestimmten Rate abgetastet („sampling rate“). Definitionsgemäß werden negative Potentiale an der Kopfoberfläche durch Kurvenausschlag „nach oben“ dargestellt<sup>98</sup>. Der Verlauf der Potentiale gegen die Zeit bildet die „Kurve“ des EEGs. Mit wechselnder Frequenz (im Standard-EEG sind Änderungen von ca. 0,1 Hz bis ca. 50 Hz darstellbar bzw. von Interesse) ändert das Potential sein Vorzeichen. Anders ausgedrückt: zwischen zwei Zuständen maximaler Polarität wird mit einer bestimmten Frequenz die Nulllinie gekreuzt, das heißt die Polarität gewechselt. Um den Verlauf aufzuzeichnen, sollten Signale somit mindestens mit der doppelten Kurvenfrequenz aufgezeichnet werden, um die Zustände maximaler Polarität abzubilden. Je höher die Abtastrate des EEG, desto besser die zeitliche Auflösung. Heute verwendete EEG Systeme lösen meist mit mindestens 256 Hz auf<sup>99</sup>. Das in unserer Studie verwendete EEG System hat eine Abtastrate von 2500 Hz.

In der Praxis erschweren verschiedene Störeinflüsse die Ableitung. Zunächst muss sichergestellt sein, dass möglichst wenig isolierende Schichten zwischen Kortex und Elektrode liegen. Hirnhäute, Schädel, (Sub-) Kutanes Gewebe, Haare und ggfs. Haargel leiten die Potentiale nur schlecht weiter, sodass man wahlweise mit Elektrodengel oder subkutan (insbesondere bei komatösen oder stuporösen Patienten, wo der Elektrodenhalt über lange Zeiträume gewährleistet sein soll) <sup>100</sup> platzierten EEG-Elektroden eine Besserung der Potentialübertragung zu erreichen versucht. Inzwischen gibt es auch eine heterogene Gruppe von „trockenen“ EEGs, d.h. Kontaktelektroden ohne zusätzliche Gelapplikation<sup>97</sup>. Eine sehr aufwändige Alternative sind direkt vom Kortex abgeleitete EEGs, die klinische Anwendung beschränkt sich jedoch normalerweise auf intraoperative Settings<sup>101</sup>. Die Anordnung der Elektroden auf der Kopfhaut muss standardisiert erfolgen, um eine intra- und interindividuelle Vergleichbarkeit der Signale zu ermöglichen. Hierzu werden zunächst Fixpunkte am Schädel definiert (Nasion, Inion, und zwei präaurikuläre Punkte links und rechts). Zwischen diesen Punkten (Nasion-Inion bzw. zwischen den präaurikulären Punkten) werden die geraden Verbindungslinien in 10%- bzw. 20%-igen Abstände eingeteilt, und die Elektroden dementsprechend aufgebracht. Man bezeichnet das entstehende „Muster“ von insgesamt 21 Elektroden als 10-20-System, es ist seit den 50er Jahren etabliert. Dabei werden die Elektroden mit Fp, F, C, T, P und O gemäß ihrer Anordnung als frontopolar, frontal, centraler Sulcus, temporal, parietal und occipital bezeichnet. Die rechtsseitigen Elektroden werden mit gerade Zahlen durchgezählt, die linksseitigen mit ungeraden Zahlen, je höher die Zahl desto größer ist der Abstand zur Mittellinie. Die median gelegenen Elektroden werden mit z (=zero) bezeichnet<sup>99,102</sup>. Mittlerweile werden vermehrt 19 Elektroden des 10-20-System um sechs Elektroden ergänzt, die sogenannte inferiore temporale Kette. Die resultierenden 25

Elektroden erhöhen die Auflösung über den für Epilepsien häufig entscheidenden temporalen Regionen<sup>103,104</sup>. Durch Verringerung der Abstände kann die Anzahl der Elektroden und damit die räumliche Auflösung des EEGs erhöht werden<sup>105</sup>, dies ist jedoch aufgrund des hohen Aufwands meist speziellen wissenschaftlichen oder Epilepsiechirurgischen Fragestellungen vorbehalten<sup>106</sup>. In unserer Studie wurde ein 128-Kanal-EEG verwendet.

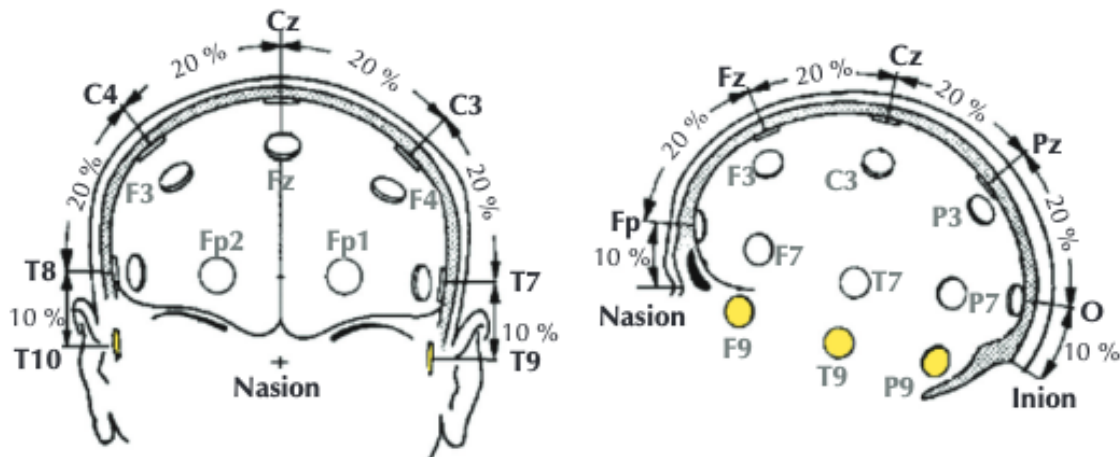


Abbildung 4: 10-20-System zur standardisierten EEG Ableitung<sup>99</sup>

### 2.2.3. Artefakte

Das eigentliche EEG Signal hat nur verhältnismäßig kleine Amplituden von wenigen Mikrovolt, was die hohe Störanfälligkeit der Aufzeichnung gegen externe (elektrische Felder, Radio, Mobiltelefon, etc.) und interne (EKG-, Augen- und Muskelartefakte) Einflüsse verdeutlicht. EKG-Signale liegen beispielsweise im Bereich weniger Millivolt, also rund 1000x stärker. Die typische Kontamination des EEG Signals durch das EKG besteht in rhythmisch auftretenden Artefakten. Zur besseren Identifizierung sollte daher während der EEG- auch eine permanente EKG-Aufzeichnung erfolgen<sup>98</sup>. Eine weitere Quelle erheblicher Störsignale ist das Auge. Es besteht ein Dipol zwischen der negativ geladenen Retina und der positiv geladenen Cornea, welches bei Bulbusbewegungen seine Ausrichtung ändert, und entsprechend Änderungen auf benachbarten EEG-Ableitungen verursacht<sup>107</sup>. Ebenso wird beim Blinzeln ein Artefakt verursacht, wenn das Augenlid einen Kurzschluss zwischen der positiven Cornea und der Kopfhaut erzeugt<sup>107,108</sup>. Eine dritte Artefaktquelle sind Muskelartefakte, welche sehr variabel ausfallen können<sup>109</sup>.

#### 2.2.4. Verstärker

Ein Kennwert für das Verhältnis von EEG-Signal (im Folgenden „*signal*“) zu Störsignalen (im Folgenden „*noise*“) ist die sogenannte Signal-to-Noise Ratio (SNR), je höher diese ist (je geringer also die *noise* in Relation zum *signal*), desto besser ist die Qualität der Aufzeichnung<sup>92</sup>. Um diese zu erhöhen, werden häufig sogenannte Verstärker eingesetzt. Diese können den Einfluss von externer *noise* verringern<sup>92,99</sup>. Auch in unserer Studie wurde ein System „aktiver EEG-Elektroden“ eingesetzt, bei welchen der Verstärker unmittelbar an den Elektroden platziert ist, und somit vor Verstärkung des *signals* möglichst keine extern generierten *noise* Einfluss nehmen kann.

Die entscheidende Kenngröße des Verstärkes ist die sogenannte Impedanz, welche eine unveränderliche Eigenschaft eines Verstärkers ist. Vereinfacht ausgedrückt stellt die Impedanz den elektrische Widerstand in Wechselstromkreisen dar. Im Gegensatz zum Gleichstrom besteht beim Wechselstrom eine Phasenverschiebung von Spannung und Strom, physikalisch korrekt ist eigentlich der Begriff der Impedanz anzuwenden (aus technisch-physikalischer Perspektive fließt beim EEG nämlich ein Wechselstrom, weil das Potential zwischen negativen und positiven Werten wechselt; detaillierte Ausführungen siehe Jackson et al<sup>92</sup>. Über einen Widerstand fließender Strom erleidet an dieser Stelle einen Spannungsabfall, der Potentialunterschied vor und nach dem Widerstand (und somit die Spannung *über* den Widerstand) kann dann als EEG-Signal gemessen werden. Je höher der Widerstand ist, desto stärker fällt die Spannung ab, weil diese beiden Größen nach dem Ohmschen Gesetz bei konstantem Strom direkt proportional zueinander sind.

$$U = R \times I$$

„U“: Spannung; „R“: Widerstand; „I“: Stromstärke

Zur besseren Verdeutlichung des technischen Prinzips eines Verstärkers ist modellhaft ein EEG Signal anzunehmen, welches von der Elektrode über ein Kabel läuft, und schließlich am Verstärker gemessen werden soll. Während der Strom durch das Kabel läuft, wird ihm unweigerlich externe *noise* hinzugefügt (mögliche Einflussquellen siehe oben). Im Folgenden werden beide Ströme (*signal* und *noise*) separat betrachtet. Beide laufen im Kabel über einen elektrischen Widerstand, welcher proportional zur Länge des Kabels ist, konstante Kabeldicke vorausgesetzt:

$$R = \rho \times \frac{l}{A}$$

„R“: Widerstand des Stromleiters; „ $\rho$ “: materialspezifische Widerstandskonstante; „l“: Länge des Stromleiters; „A“: Querschnittsfläche des Stromleiters

Elektrisch besteht im beschriebenen Modell eine Reihenschaltung zweier Widerstände (Leiter und Verstärker). Der Gesamtwiderstand ist dabei die Summe der Teilwiderstände.

$$R_{ges} = RV + RL$$

„ $R_{ges}$ “: Gesamtwiderstand; „ $RV$ “: Widerstand des Verstärkers; „ $RL$ “: Leiterwiderstand

Während das *signal* das gesamte Kabel durchläuft, muss die *noise* jedoch nur einen Teil des Kabels durchlaufen, da es erst im Verlauf des Kabels eingespeist wird, und hat entsprechend weniger Leiterwiderstand. Daher ist der Anteil des Verstärkerwiderstands am Gesamtwiderstand für die *noise* höher. Der Spannungsabfall über den Verstärker ist aber die entscheidende Größe, über die der Gesamtstrom (also *signal* und *noise*) gemessen wird. Da die *noise* hier relativ gesehen den größeren Spannungsabfall hat, wird sie im Verhältnis zum *signal* stärker gewichtet. Somit verschlechtert sich die SNR – was dem oben ausgeführten Prinzip eines Verstärkers zuwider laufen würde.

Der Spannungsabfall über einen Teilwiderstand in einer Reihenschaltung hängt allerdings vom Anteil des Teil- am Gesamtwiderstand ab. Je mehr sich also der Teilwiderstand dem Gesamtwiderstand annähert, desto größer ist auch der Spannungsabfall am Teilwiderstand. In der oben genannten skizzierten Reihenschaltung aus Leiter- und Verstärkerwiderstand gilt:

$$\frac{RV}{R_{ges}} = \frac{RV}{RV + RL}$$

Die *noise* durchläuft weniger Kabellänge als das *signal*, sodass es auch weniger Leiterwiderstand erfährt – der Teilwiderstand am Leiter ist für die *noise* also im Verhältnis zum *signal* geringer. Das würde dazu führen, dass am Verstärkerwiderstand relativ gesehen die *noise* stärker abfällt, und dementsprechend höher gewichtet wird – die SNR sinkt. Wird der Verstärkerwiderstand im Vergleich zum Leiterwiderstand aber um ein Vielfaches höher gewählt, wird der Anteil des Leiterwiderstands am Gesamtwiderstand so klein, dass er vernachlässigt werden kann:

$$\frac{RV}{R_{ges}} = \frac{RV}{RV + RL} \approx \frac{RV}{RV}$$

Das bedeutet, dass *signal* und *noise* fast gleichermaßen verstärkt werden, weil der „Vorteil“ des kleineren Leiterwiderstands für die *noise* vernachlässigt wird. Es wird jeweils der weitaus größte Spannungsabfall am Verstärker gemessen– das *signal* bleibt in Relation zur *noise* erhalten und die SNR bleibt entsprechend hoch. Zudem fällt bei hoher Impedanz die weitaus meiste Spannung am Verstärker ab, sodass auch ein höherer Widerstand einer schlechteren Kopfhaut-Elektroden-Verbindung keinen nennenswerten Spannungsabfall ebendort provoziert

– die SNR bleibt ausreichend hoch erhalten. Dieses Prinzip macht den Verstärker zu einem zentralen technischen Bauteil einer EEG Ableitung<sup>92</sup>.

### 2.2.5. Quellenlokalisierung

Entscheidend für die Interpretation der gewonnenen EEG Signale ist die Unterscheidung von *Sensor-* und *Quellenraum*. So erzeugt die *Quelle* (bspw. Eine Gruppe gleichförmig depolarisierender Neurone) einen bestimmten Strom, der aber an jedem *Sensor* auf der Kopfhaut durch unterschiedliche Weiterleitung (räumliche Distanz, unterschiedliche Widerstände durch neuronales Gewebe, Gliazellen, Liquor, Hirnhäute, Schädeldecke, Hautgewebe) ein anderes Signal generiert. Für die Interpretation des EEG Signals hinsichtlich klinischer (bspw. Suche eines epileptogenen Fokus) und wissenschaftlicher (z.B. neuronale Netzwerkanalysen) Fragestellungen ist aber die möglichst exakte Lokalisation der Quellen von entscheidender Bedeutung. Somit ist seit Beginn der EEG Untersuchung die Bestimmung der *Quellen* aus den *Sensoren* zentraler Bestandteil der Auswertung. Die valide Bestimmung der Quellen setzt eine ausreichende Zahl von EEG Sensoren, also genügend Elektroden, voraus.

Für den Fall, dass alle auf den Strom wirkenden Einflüsse bekannt sind, lässt sich für eine fiktive *Quelle* das genaue EEG-Signal im *Sensorraum* berechnen. Dies wird auch als Lösung des „Vorwärtsproblem“ (oder forward problem) bezeichnet. Als einfachste Möglichkeit wird ein kugelförmiges, gleichmäßig leitendes Medium angenommen, in komplexeren Modellen werden dann die unterschiedlichen Leitfähigkeiten vom Gewebe in Form sphärischer Hüllen berücksichtigt. (Review siehe Michel CM et al<sup>110</sup>). Durch Implementation von dreidimensionalen Kopfmodellen (aus MRT Daten berechnet) können deutlich realistischere räumliche Modellierungen in die Lösung einfließen. Eine etablierte Methode stellt die sogenannte Boundary Element Methode (BEM) dar, welche sowohl die anatomische Form als auch die unterschiedlich leitfähigen Gewebetypen berücksichtigt<sup>111</sup>, und auch in unserer Studie Anwendung fand.

Das Rückwärtsproblem (auch inverses Problem) bezeichnet die Bestimmung der *Quellen* aus den *Sensordaten*. Dies entspricht der Arbeitsrichtung bei der Auswertung in vivo gewonnener EEG Daten, man rechnet aus der *Sensor-* in die *Quellenebene* zurück. Um dieses Problem zu lösen, müssen bestimmte Vorannahmen getroffen werden (Ausbreitung des Stroms, Leitfähigkeit der einzelnen Gewebe, anatomische Gegebenheiten). So wird eine große Anzahl fixierter Dipole über den gesamten *Quellenraum* verteilt, dieser wird mithilfe MRT Informationen meist auf die graue Hirnsubstanz beschränkt. Einen Lösungsansatz stellt die „minimum norm solution“ dar, welche eine möglichst kleine Ausbreitungsenergie annimmt. Diese Vorannahme führt zu einer Bevorteilung oberflächennaher *Quellen*, tiefer gelegene *Quellen* werden vernachlässigt. Um dem entgegenzuwirken, existieren verschiedene

sogenannte „weighted minimum norm solutions“. Ähnlich wie beim Vorwärtsproblem gibt es keinen ultimativ überlegenen Lösungsansatz<sup>110,112</sup>.

Nachdem also zunächst mithilfe des Vorwärtsproblems ein bestimmtes Verteilungsmuster von EEG Strömen konstruiert wird, kann mit dieser Vorannahme anschließend mit den in vivo gewonnenen EEG Daten und einem Lösungsansatz für das inverse Problem die Bestimmung der *Quellenebene* stattfinden<sup>112</sup>. Vorwärts- und Rückwärtsproblem stellen also sozusagen Teilschritte in der „Pipeline“ zur EEG-*Quellenlokalisation* dar. Die hohe zeitliche Auflösung des EEG wird so mit maximaler räumlicher Auflösung kombiniert, sodass man im Englischen treffend „EEG source imaging“ formuliert.

### 2.2.6. Klinische Anwendung und Befundung

Von den beiden Parametern der EEG Wellen (Rhythmus und Amplitude) wird zunächst der occipitale (Grund-)Rhythmus bestimmt. Basierend auf frühen Arbeiten von Berger wird in der Praxis in der Regel eine zunächst willkürliche Einteilung fünf Frequenzbänder verwendet:

Frequenzband	Rhythmus
$\delta$ (delta)	0,5-3 Hz
$\theta$ (theta)	4-7 Hz
$\alpha$ (alpha)	8-13 Hz
$\beta$ (beta)	14-30 Hz
$\gamma$ (gamma)	>30 Hz

Tabelle 1: EEG Frequenzbänder nach Neundörfer<sup>113</sup>

Der Grundrhythmus wird beim wachen Individuum über den occipitalen Ableitungen bei geschlossenen Augen bestimmt, und liegt beim Gesunden meist im  $\alpha$ -Spektrum<sup>114</sup>. Er ist ein individuelles Merkmal, kann aber z.B. durch Medikamente<sup>115,116</sup>, metabolische Entgleisungen<sup>117,118</sup> und Vigilanzschwankungen<sup>118</sup> beeinflusst werden. Seltenerer Varianten stellen der  $\beta$ -Grundrhythmus, die 4-5/s Variante, sowie der frequenzlabile Grundrhythmus (Schwankungen um 2-3 Hz) dar. Ein pathologisch verlangsamter Grundrhythmus wird als „allgemeinverändert“ bezeichnet, unterteilt in leicht (7-8 Hz), mittelschwer (4-6 Hz) und schwer (<4 Hz)<sup>113</sup>. Der Augenschluss macht den physiologischen  $\alpha$ -Grundrhythmus besser sichtbar, indem die bei geöffneten Augen vermehrte  $\beta$ -Aktivität der Sehrinde unterdrückt wird: „Berger Effekt“, bzw. umgekehrt „ $\alpha$ -Blockade“ beim Augenöffnen<sup>91</sup>. Die Amplitude wird in  $\mu V$

angegeben, und liegt zwischen 10 und 150  $\mu\text{V}$ , und beträgt im Durchschnitt meist zwischen 40 und 60  $\mu\text{V}$ . Normalerweise ist die Amplitude bei schnelleren Frequenzen geringer<sup>113</sup>.

Eine einseitige, räumlich umschriebene (fokale) Verlangsamung wird als Herd bezeichnet. Ein solcher kann konstant oder inkonstant (während der Ableitung nur zeitweise) sichtbar sein. Vor Verfügbarkeit von cerebraler Schnittbildgebung mittels Computer- und Magnetresonanztomographie wurden mit Herdbefunden auch strukturelle Hirnläsionen ermittelt und unterschieden – anhand des longitudinalen Verlaufs wurden zum Beispiel vaskuläre Prozesse wie Hirninfarkte (Tendenz zur Besserung) von Hirntumoren (Verschlechterung des Herdbefundes) unterschieden<sup>113</sup>. Zur Verbesserung der Herdlokalisierung sollte die Phasenumkehr beobachtet werden<sup>119</sup>. Diese ist überwiegend, jedoch nicht ausschließlich, in bipolaren Ableitungen zu beobachten.

Schließlich wird das EEG Signal bezüglich möglicher pathologischer Wellenmuster untersucht. Diese können zum Beispiel als sharp waves, sharp slow waves, spikes oder polyspike-wave Komplexe auftreten<sup>120</sup>. Zusammenfassend werden sie oft als „epilepsietypische“ Potentiale (ETP) bezeichnet, weil ihr Vorkommen für eine grundsätzlich erhöhte Bereitschaft für epileptische Anfälle spricht. Gleichwohl darf der EEG Befund immer nur gemeinsam mit einem klinischen Bild (also einem möglichen Anfallssyndrom) zur Diagnose einer Epilepsie führen – bei bis zu 6,6% gesunder Testpersonen finden sich ebenfalls ETP<sup>121</sup>, ohne dass diese eine Anfallshistorie oder ein individuell erhöhtes Risiko für einen epileptischen Anfall zu haben scheinen. Auch müssen diese Potentiale sehr sorgfältig geprüft werden, um eine potentiell schädliche „Überinterpretation“ von Artefakten und physiologischen Signalen zu vermeiden.

### **2.2.7. Montage**

Die Anordnung bzw. Darstellung der EEG Signale wird als „Montage“ bezeichnet, ihre sinnvolle Verwendung kann die Beantwortung zugrundeliegender klinischer oder wissenschaftlicher Fragestellungen erheblich erleichtern. Grundsätzlich wird zwischen bipolaren oder Referenz-Ableitungen (veraltet unipolar) unterschieden. Bei der bipolaren Ableitung wird der Potentialunterschied zwischen zwei direkt benachbarten Elektroden gemessen. Dafür werden longitudinal (anterior-posterior) bzw. transversal (coronar) angeordnete „Reihen“ von Elektroden gebildet, sodass jede Elektrode zunächst Eingang 1 des einen, und anschließend Eingang 2 des nächsten Kanals bildet. Häufig verwendete Montagen mit bipolaren Ableitungen sind die „doppelte Banane“ und die „Querreihe“. Vorteile der bipolaren Ableitungen sind einerseits die Reduktion von Artefakten gegenüber potentiell kontaminierten Referenzelektroden. Außerdem ist es leichter, streng lokal begrenzte Entladungen zu identifizieren, weil der Potentialunterschied zwischen den direkt benachbarten Elektroden besser sichtbar wird<sup>122</sup>. Das ist insbesondere für die Herdlokalisierung von Bedeutung.



Im Gegensatz wird bei Referenz-Ableitungen für jeden Kanal auf einem Eingang der gleiche Input gewählt, die jeweilige Ableitung stellt also die Differenz zwischen der interessierenden Elektrode und der Referenz dar. Diese kann in Gestalt einer Referenzelektrode (z.B. am ipsilateralen Ohr) ermittelt werden. Vorteil der Referenzableitung ist, dass das EEG Signal nur wenig verfälscht wird, und somit insbesondere die Form der EEG Kurve (bspw. Hinsichtlich epilepsietypischer Potentiale) besser erkennbar bleibt. Problematisch ist, dass sich eine potentiell artefaktgestörte Referenz auf alle Ableitungen auswirkt, so fließt bei der Ohrableitung häufig temporales EEG Signal ein<sup>122</sup>. Um solchen Einfluss zu vermeiden, wird alternativ der Mittelwert aller Elektroden genutzt, die sogenannte Goldman-Referenz<sup>123</sup>. Eine Sonderform der Referenzableitung ist die Laplace- oder Quellen-Ableitung: es wird nur der Mittelwert der unmittelbar benachbarten Elektroden als Referenz genutzt (die Bezeichnung „unipolar“ ist als Gegensatz zu „bipolar“ also strenggenommen falsch). Vorteil ist die bessere Darstellung lokaler Veränderungen, Nachteil u.a. der potentiell höhere Störeinfluss bereits einer einzigen artefaktreichen Nachbarallelektrode<sup>122</sup>.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass nur die Kombination und Analyse verschiedener Montagen des gleichen EEG Signals die bestmögliche Beantwortung der zugrundeliegenden Fragestellungen bietet. Dementsprechend sollten auch immer verschiedene Montagen analysiert werden<sup>124</sup>.

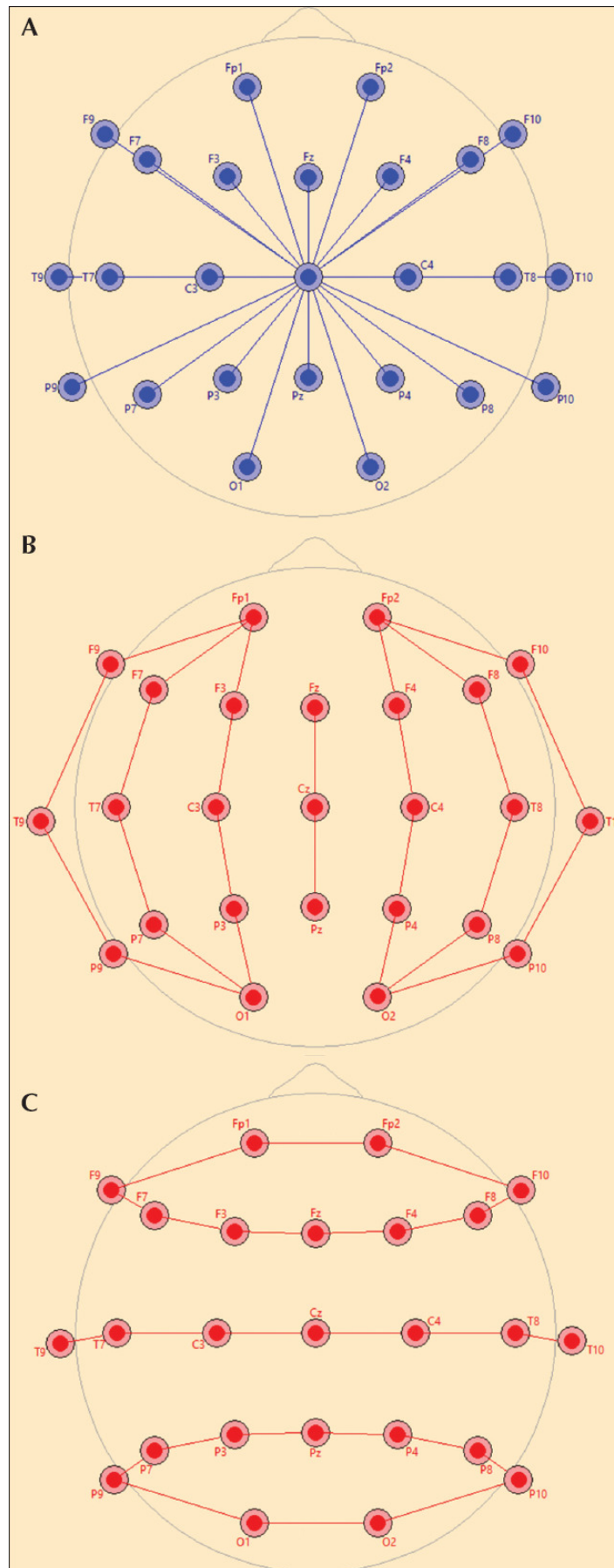


Abbildung 5: Beispiele für EEG Montagen<sup>99</sup>  
 (A: Referenzableitung zu CZ, B: Longitudinal bipolar, C: transversal bipolar)

## 2.3 Ruhenetzwerke

Über lange Zeit wurde die Gehirnfunktion anhand definierter Aufgabenstellungen untersucht, die während bestimmter Aufgaben oder externer Reize aktiven Hirnareale wurden dabei als Repräsentation der Organisation der entsprechenden Hirnleistungen verstanden. So ist bei motorischen Aufgaben etwa im Bereich des präzentralen Cortex eine hohe Aktivität zu finden, bei der Präsentation von optischen Reizen wird vor allem die occipitale Sehrinde aktiviert. Für die motorische Cortexareale entdeckten Biswal et al. mithilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) auch in Ruhe eine Ordnung der Hirnfunktion, ausgedrückt in korrelierenden Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) Fluktuationen<sup>125</sup>. In der Folge wurden auch für motorische, visuelle und Sprachareale vergleichbare Korrelationen gefunden<sup>126-129</sup>. Diese Ergebnisse legen nahe, dass auch in Ruhe eine Organisation des Gehirns stattfindet. Diese wurde im fMRT räumlich in sogenannte Ruhenetzwerke aufgeteilt<sup>130</sup>. Für einzelne dieser Netzwerke wurde sogar ein stärkeres BOLD Signal ohne spezifische Aufgabe oder externen Reiz festgestellt<sup>131,132</sup>. Dies verdeutlicht, dass Ruhenetzwerke nicht einfach nur „stand by“ Derivate von funktionell zusammenhängenden Hirnarealen sind, sondern einer höhergradigen Ordnung der Hirnfunktion entsprechen. Der auch im Ruhezustand hohe Energieverbrauch des Gehirns, und seine nur geringe Erhöhung durch externe Reize, stellt ebenfalls den besonderen Stellenwert des sogenannten „Resting State“ heraus<sup>133</sup>. Das BOLD Signal, das diesen Untersuchungen zugrunde liegt, entspricht der Konzentration von sauerstoffreichen Erythrozyten, und wird als Korrelat der Hirnaktivität angenommen<sup>134,135</sup>. Allerdings ist es nur indirekter Ausdruck neuronaler Aktivität, es besteht eine Latenz von mehreren Sekunden<sup>135</sup>. Elektrophysiologische Messungen, beispielsweise mit EEG oder Magnetencephalography (MEG), können die elektrische Hirnaktivität darstellen, und eignen sich somit besser zur direkten und unmittelbaren Analyse derselben. Aus der fMRT bekannte Ruhenetzwerke konnten auch mit MEG<sup>1</sup> und EEG<sup>136</sup> dargestellt werden. Somit besteht eine Vergleichbarkeit der Netzwerke über verschiedene Methoden, insbesondere sollten die Ergebnisse in Hinblick auf die jeweilige methodische Stärke (fMRT räumlich hochauflösend, EEG/MEG zeitlich hochauflösend) interpretiert werden.

Ein besonderer Vorteil von Ruhenetzwerkuntersuchungen besteht in der einfachen Aufgabenstellung. Meist werden Probanden gebeten mit offenen Augen einen Punkt oder ein Kreuz zu fixieren, oder alternativ mit geschlossenen Augen zu sitzen<sup>137</sup>. Zwischen diesen beiden Konditionen bestehen zwar spezifische Unterschiede, jedoch sind unter beiden Bedingungen grundsätzlich auch Probanden untersuchbar, die komplexere Aufgabenstellungen nicht reliabel umsetzen können, beispielsweise Kinder oder demente Patienten. Dadurch eignen sich solche Untersuchungen besonders für die Forschung an Kranken, auch in longitudinalen Studiendesigns können aus genannten Gründen robuste Daten erhoben werden.

### 2.3.1. Technische Grundlagen der Ruhenetzwerkanalyse

Ruhenetzwerke können aus Aufzeichnungen der Hirnaktivität im fMRT<sup>130,138</sup> oder in elektrophysiologischen Untersuchungsmethoden (EEG<sup>139,140</sup> oder MEG<sup>1,141,142</sup>) extrahiert werden. Auch kombinierte Ansätze mit fMRT und Elektrophysiologie sind erprobt<sup>136,143</sup>. In der Literatur sind verschiedene Methoden zur Netzwerkextraktion etabliert, welche jeweils spezifische Vor- und Nachteile haben. Zur Identifizierung eines neuronalen Netzwerks wird die Konnektivität zwischen zwei Hirnregionen untersucht<sup>138</sup>. Zum Einen lässt sich dabei die anatomische Konnektivität abgrenzen, welche durch neuronale Fasertrakte dargestellt wird, welche mittels Diffusion Tensor Imaging (DTI) Technik im MRT dargestellt werden können. Davon unterschieden wird die funktionelle Konnektivität, welche die zeitliche Korrelation der Aktivität zweier Hirnregionen misst. Bei der effektiven Konnektivität wird zusätzlich die Kausalität zwischen zwei funktionell verknüpften Hirnregionen untersucht, also welche neuronale Struktur die andere beeinflusst. Dadurch lässt sich auch die Richtung des Informationsfluss untersuchen<sup>137</sup>. In der Literatur zum Resting State wird überwiegend die funktionelle Konnektivität (FC) untersucht.

Am längsten etabliert zur Ermittlung der FC ist die sogenannte seed-based Methode<sup>138</sup>. Dabei wird das Gehirn in eine vorher definierte Zahl an Punkten aufgeteilt, sogenannten Voxels, an denen die Hirnaktivität gemessen wird. Für einen gegebenen Voxel (die sogenannte ROI) wird sodann die Korrelation zu allen anderen Voxels ermittelt. So wird eine Karte der FC erstellt, und es können neuronale Netzwerke differenziert werden<sup>129</sup>. Vorteil dieser Methode ist vor allem die Simplizität und dadurch gewonnene Robustheit der Ergebnisse. Nachteilig ist die *a priori* Definition einer ROI, weil die Ergebnisse durch diese Vorauswahl beeinflusst werden können – für die Bestimmung globaler Hirnaktivität sind seed-based Ansätze somit eher ungeeignet.

Bei der ICA wird als Grundannahme aufgestellt, dass das Signal an jedem individuellen Voxel aus verschiedenen Komponenten zusammengesetzt ist: Netzwerksignalen sowie Artefakten beziehungsweise sogenannter „noise“. Durch die Anwendung von mathematischen Algorithmen wird das Signal in eine vorher festgelegte Anzahl von Komponenten aufgesplittet, welche zeitlich und räumlich voneinander unabhängig sind. Dadurch sind anders als beim seed-based Ansatz kein Vorwissen oder Vorannahmen über die Ruhenetzwerke erforderlich. Dies eignet die Methode besonders gut für die Analyse globaler Hirnnetzwerke<sup>1,144,145</sup>. Allerdings wird vorausgesetzt, dass für die Identifikation und Differenzierung von Hirnnetzwerk- und Artefaktkomponenten ein Vorwissen über die räumliche oder zeitliche Gestalt der erwarteten Netzwerke vorhanden ist.

Schließlich ist auch die Graphtheorie zur RSN-Extraktion etabliert<sup>146</sup>. Dabei wird das Gehirn in sogenannte *nodes* aufgeteilt, welche über *edges* miteinander verbunden sind<sup>138</sup>. Als *path* wird die Länge eines gerichteten *graph*, also der Verbindung einzelner *nodes* bezeichnet. Zur

Charakterisierung eines neuronalen Netzwerkes können dabei verschiedene Parameter der Konnektivität analysiert werden. Man unterscheidet die *average path length* (je kürzer, desto weniger *edges* werden benötigt um zwei *nodes* zu verbinden), den *clustering coefficient* (das Verhältnis aus Verbindungen zwischen direkten Nachbarn eines *nodes* und der maximal möglichen Anzahl an Verbindungen zwischen den Nachbarn des *nodes*), den *degree of node* (Gesamtzahl der Verbindungen eines *nodes*), *centrality measures* und *level of modularity*. Gegenüber den seed-based Ansätzen wird mittels der Graphtheorie auch die Integration und Segregation eines Netzwerkes gemessen. Anhand dieser beiden Eigenschaften lässt sich die Netzwerkarchitektur wesentlich charakterisieren: auf der globalen Ebene unterscheidet man einzelne, voneinander segregierte Netzwerke, welche durch ihre Integration bestimmte Funktionen synergistisch ausüben können.

### **2.3.2. Die neuronale Organisation des resting state: Ruhenetzwerke**

Im Ruhezustand ist eine topologische Ordnung des Gehirns von mindestens 32 Ruhenetzwerken beschrieben<sup>147</sup>, von denen eine kleine Auswahl im Folgenden vorgestellt werden soll.

Die Aktivität des sogenannten Default Mode Network (DMN) ist überwiegend invers zur Erfüllung von Aufgaben korreliert, und somit ein „echtes“ Ruhenetzwerk. Daher wird es auch als task-negatives Netzwerk bezeichnet<sup>138</sup>. Es erstreckt sich über den posterioren cingularen Cortex, den medialen präfrontalen Cortex und den parietalen Cortex. Es erfüllt wichtige Aufgaben für die Sozialisierung, Gedankenschweifen und emotionale Verarbeitung, und ist bei verschiedenen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen charakteristisch verändert<sup>148</sup>.

Weitere Ruhenetzwerke umfassen kortikale Bereiche, die insbesondere „aktive“ Funktionen haben, also auch als task-positive Netzwerke aufgefasst werden können. Allerdings sind ihre Netzwerkstrukturen auch im resting state ausgebildet, sodass die Wertung als Ruhenetzwerke gerechtfertigt scheint. Das Sensorimotorische Netzwerk (SMN) umfasst die postzentralen Cortexareale (Brodmann Areale 1-3). Dieses ist das wissenschaftshistorisch „älteste“ Ruhenetzwerk, weil hier die ersten Untersuchungen des resting state stattfanden (eigentlich als Zufallsbefund bei Auswertung einer motorischen Aufgabe)<sup>125</sup>. Auch für das SMN sind bei verschiedenen neuropsychiatrischen Krankheitsbildern pathologische Netzwerkstrukturen nachgewiesen worden, so auch in der hier vorgelegten Arbeit.

Das visuelle Netzwerk umfasst den occipitalen Cortex, sowie angrenzenden parietooccipitalen Cortex sowie das Corpus geniculatum laterale des Thalamus. Einige Autoren unterscheiden hier ein mediales und ein laterales visuelles Netzwerk<sup>149</sup>. Die Ausbildung im resting state auch bei geschlossenen Augen verdeutlicht sehr anschaulich den Status eines Ruhenetzwerkes<sup>130</sup>.

Auf vergleichbare Weise umfasst das auditorische Netzwerk die primären auditorischen Kortices sowie angrenzende temporale und insuläre Bereiche<sup>138</sup>. Auch dieses Netzwerk wurde

ohne akustische Stimulation der Probanden im wahrsten Sinne des Wortes als „Ruhe“Netzwerk identifiziert<sup>130,149</sup>.

Bei der Literaturrecherche zum Resting State wird deutlich, dass einige Ruhenetzwerke uneinheitlich benannt oder definiert werden – so ist beispielsweise wechselnd von Sensorimotorischem oder Motorischem Netzwerk die Rede. Der Ein- oder Ausschluss von sensorischen Cortexarealen scheint jedoch mindestens aus klinischer Sicht nicht gänzlich trivial. Auch werden viele Netzwerke als Ruhenetzwerke benannt, ihre Aufgaben und Funktion jedoch ausschließlich in „task-positiven“ Settings definiert. Dies sollte bei der Einordnung wissenschaftlicher Literatur zu Ruhenetzwerken stets berücksichtigt werden.

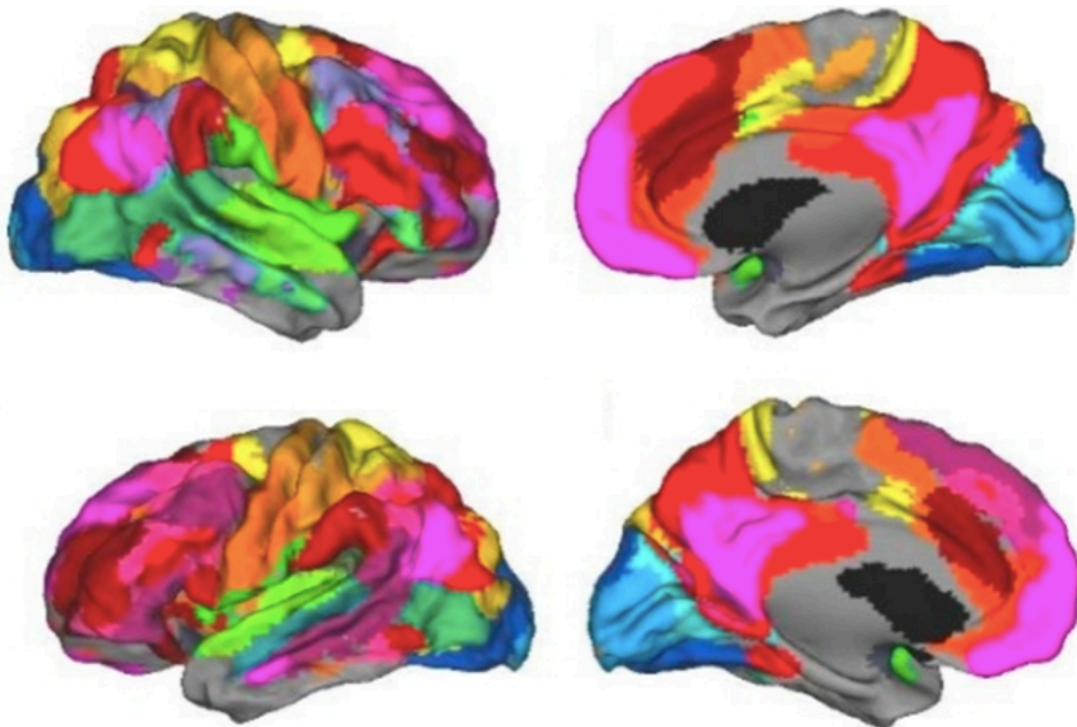


Abbildung 6: räumliche Verteilung von 32 identifizierten Ruhenetzwerken<sup>147</sup>

### 2.3.3. Stand der Forschung: Ruhenetzwerke bei Morbus Parkinson und der Effekt von Dopamin

Bei Parkinsonpatienten sind sogenannte Hypersynchronisationen von lokalen Feldpotentialen (LFP) im  $\beta$ -Frequenzbereich innerhalb des STN, bzw. zwischen STN und motorischen Cortexarealen, gut untersucht<sup>150-154</sup>. Diese  $\beta$ -Hypersynchronisationen werden als pathologisch angesehen, weil sie durch Dopamin<sup>152,155,156</sup> bzw. DBS<sup>151,153,157</sup> reduziert werden. Die Rolle dieser  $\beta$ -Oszillationen auf globale Hirnnetzwerke bei IPS und direkte Effekte durch Dopamin oder DBS sind jedoch nur unzureichend untersucht. Viele Arbeiten zur FC im resting state basieren nämlich auf fMRT Daten, sodass methodisch bedingt keine Aussagen zu neuronalen Rhythmen getroffen werden können. Wu et al.<sup>158</sup> verglichen die Ruhenetzwerkstruktur von

Gesunden mit Parkinson im medikamentösen OFF bzw. ON. Dabei war die FC bei Morbus Parkinson in SMA, linkem dorsolateralen präfrontalem Cortex und linken Putamen signifikant reduziert, während in linkem Kleinhirn, linkem primären Motorcortex und linkem parietalen Cortex eine signifikant erhöhte FC gefunden wurde. Dopamin normalisierte dieses Muster, sodass die geänderte Netzwerkstruktur als direkte Folge des Dopaminmangels aufgefasst werden kann<sup>158</sup>. Gleichzeitig zeigt sich eine Restitution der physiologischen Netzwerkstruktur als therapeutischer Effekt. Verschiedene Arbeiten zeigen, dass Dopamin insbesondere in der SMA eine Normalisierung der FC bewirkt<sup>158-161</sup>. Bei Dopamin-naiven Patienten konnte ebenfalls gezeigt werden, dass Dopamin eine Normalisierung der FC in Motorregionen bewirkt<sup>160</sup>. Somit scheint Dopamin physiologische Netzwerkparameter wiederherzustellen, insbesondere auch im Bereich der SMA.

Im Unterschied zu medikamenten-induziertem Parkinson konnten Ham et al. beim IPS aber Alterationen in Ruhenetzwerken nachweisen, die weit über das dopaminerge System hinaus reichen<sup>162</sup>. Somit scheint nicht allein Dopaminmangel ursächlich für veränderte Netzwerkkonnektivität beim IPS, was dem Verständnis von Parkinson als Multi-Transmittersystemerkrankung<sup>14</sup> entspricht. Dafür spricht auch, dass sich mittels des fMRT im resting state Gesunde von Parkinsonpatienten unterscheiden lassen, die Änderungen des BOLD Signals erstrecken sich dabei weit über rein motorische Hirnregionen hinaus<sup>161</sup>.

Tatsächlich scheinen die Veränderungen der Ruhenetzwerkstruktur auch mit klinischen Symptomen zu korrelieren. Mehrere Arbeiten haben Verknüpfungen zu kognitiven Einschränkungen bei IPS aufgezeigt. Diese sind mit veränderter Konnektivität innerhalb des DMN und des Dorsal Attention Network (DAN), zwischen DMN und DAN, sowie zwischen DAN und frontoparietalen Netzwerken assoziiert<sup>163</sup>. Darüber hinaus wurden unter anderem im DMN verschiedene Netzwerkmodelle für IPS Patienten mit kognitiven Defiziten nachgewiesen, je nachdem ob diese auch amnestische Defizite aufwiesen oder nicht<sup>164</sup>. Die FC im DMN ist bereits bei neu diagnostiziertem IPS mit kognitiver Leistung assoziiert<sup>165</sup>.

Elektrophysiologische Arbeiten zu Ruhenetzwerken bei Parkinsonpatienten zeigen ein breites Spektrum an pathologischen Veränderungen. Das Frequenzspektrum im MEG zeigt sich bei IPS gegenüber Gesunden diffus verlangsamt, bei zusätzlich vorliegenden kognitiven Defiziten ist dieser Effekt sogar noch stärker ausgeprägt<sup>166</sup>. Mit der Zeit abnehmende motorische und kognitive Fähigkeiten gehen mit MEG-Frequenz-spezifischen longitudinalen Änderungen der RSN Struktur einher<sup>146,167</sup>. Die beiden zuletzt zitierten Arbeiten nutzten jedoch einen graph-theoretischen Ansatz, daher ist eine Integration in die zuvor zitierten fMRT Studien mit ICA-Ansätzen schwierig. Heinrichs-Graham et al.<sup>168</sup> untersuchten im MEG die Wirkung von Dopamin auf den Motorcortex bei IPS. Im medikamentösen OFF zeigte sich dabei eine verringerte  $\beta$ -Amplitude über motorischen Cortexarealen sowie eine Hypersynchronisation

zwischen den beiden motorischen Cortices, besonders im  $\beta$ -Spektrum. Dopamingabe normalisierte sowohl die  $\beta$ -Amplitude als auch die Synchronität. Diese Befunde zeigen erneut einen normalisierenden Effekt von Dopamin auf. Sie lassen sich daher mit den zitierten fMRT Studien<sup>158-161</sup> und den eingangs dieses Abschnitts erwähnten Befunden aus LFP-Ableitungen vom STN<sup>150-154</sup> in Einklang bringen. Die Autoren folgern nämlich, dass durch die besondere funktionelle Organisation der Basalganglien-Cortexschleife eine vermehrte  $\beta$ -Aktivität im STN diejenige im motorischen Cortex reduzieren könne<sup>168</sup>. Somit lassen sich die Ruhenetzwerkveränderungen sowohl auf Basis des BOLD-Signals als auch der direkten neuronalen Aktivität erfolgversprechend zu einem besseren Verständnis der Pathophysiologie des IPS integrieren.



## 2.4 Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Forschungsgegenstand der vorliegenden Arbeit ist der Vergleich von neuronalen Ruhenetzwerken zwischen gesunden Kontrollprobanden und Patienten mit Morbus Parkinson. Dabei wird die Aufzeichnung des Elektroenzephalogramms als unmittelbarer Ausdruck der elektrischen Hirnaktivität mit hochauflösenden individuellen MRT Aufnahmen kombiniert. Auf diese Weise wird sichergestellt, dass die bestmögliche zeitliche und räumliche Auflösung erreicht werden. Durch die Lösung des inversen Problems findet die eigentliche Netzwerkanalyse im Quellenraum statt, was die exakte Lokalisierung der fokalen Netzwerkveränderungen ermöglicht. Nachfolgend werden die untersuchten Arbeitshypothesen ausgeführt.

- 1) Die Netzwerkstruktur im resting state ist besonders bei Gesunden gut untersucht. In der vorliegenden Studie wurden die Ruhenetzwerke mithilfe einer ICA im Quellenraum ohne a priori Definition von interessierenden Hirnregionen extrahiert. Diese Arbeit war unseres Wissens nach die erste, die globale kortikale Ruhenetzwerke mit einer nach Brookes et al<sup>1</sup> adaptierten Methode aus EEG Daten extrahiert hat. Es wurde angenommen, dass sich dieser Ansatz auch auf EEG Daten übertragen ließ und robuste Ergebnisse generieren würde.
- 2) Ruhenetzwerke sind bei Morbus Parkinson in spezifischer Weise verändert, diese Alterationen betreffen globale Strukturen und gehen weit über das motorische System hinaus. Dies ist als Ausdruck der klinisch komplexen Beschwerden zu verstehen, die teils von nichtmotorischen Symptomen beherrscht werden. Als Ausdruck einer solchen globalen Neurodegeneration waren daher pathologische Netzwerkveränderungen im Vergleich von Patienten und Gesunden zu erwarten, die sich nicht nur auf motorische Netzwerke beschränken würden.
- 3) Dopaminsubstitution als zentraler Bestandteil der medikamentösen Therapie bessert motorische und teils auch nichtmotorische Symptome. Dazu sollten Patienten im medikamentösen OFF und ON mit Gesunden auf Ebene der Ruhenetzwerke verglichen werden. Inwiefern dies durch Restitution physiologischer Netzwerkstruktur oder Etablierung einer alternativen Netzwerkstruktur gelang, sollte näher untersucht werden. Ziel war ein besseres Verständnis der Wirkweise von Dopamin.

### **3. Publikation**

In der in dieser Dissertationsschrift vorgestellten Arbeit und dem publizierten Artikel wurde eine Ruhenetzwerkanalyse an Parkinsonpatienten und der Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe durchgeführt. Dabei lag besonderes Augenmerk auf der Wirkung der Dopaminsubstitution.

Die Rekrutierung von Patienten und Kontrollprobanden und die praktische Durchführung der EEG Messungen wurden durch mich und Herrn Valentin Seeger durchgeführt. Die MRT Datensätze wurden überwiegend durch das Max-Planck-Institut Köln, in geringem Maße auch an der Klinik für Neurologie der Universitätsklinik Köln erhoben.

Bei der Auswertung und der Interpretation der Daten sowie bei der Veröffentlichung der Publikation wurde ich durch Frau Prof. Dr. rer. nat. Esther Florin unterstützt.

### **3.1 Electrophysiological resting state networks of predominantly akinetic-rigid Parkinson patients: Effects of dopamine therapy<sup>169</sup>**

#### **3.1.1. Veröffentlichung in NeuroImage: Clinical**

Lukas Schneider, Valentin Seeger, Lars Timmermann, Esther Florin (2020). Electrophysiological resting state networks of predominantly akinetic-rigid Parkinson patients: Effects of dopamine therapy. NeuroImage: Clinical. DOI: 10.1016/j.nicl.2019.102147.

Link zur Veröffentlichung in Pubmed:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31954989/>



# Electrophysiological resting state networks of predominantly akinetic-rigid Parkinson patients: Effects of dopamine therapy

Lukas Schneider<sup>a</sup>, Valentin Seeger<sup>a</sup>, Lars Timmermann<sup>a,b</sup>, Esther Florin<sup>a,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Neurology, University Hospital Cologne, Kerpener Strasse 62, 50937 Köln, Germany

<sup>b</sup> Department of Neurology, University Hospital Marburg, Baldingerstrasse, 35043 Marburg, Germany

<sup>c</sup> Institute of Clinical Neuroscience and Medical Psychology, Medical Faculty, Heinrich-Heine University Düsseldorf, Universitätsstr. 1, 40225 Düsseldorf, Germany



## ARTICLE INFO

### Keywords:

Dopamine  
EEG  
Resting state networks  
Parkinson's disease

## ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) causes both motor and non-motor symptoms, which can partially be reversed by dopamine therapy. These symptoms as well as the effect of dopamine may be explained by distinct alterations in whole-brain architecture. We used functional connectivity (FC) and in particular resting state network (RSN) analysis to identify such whole-brain alterations in a frequency-specific manner. In addition, we hypothesized that standard dopaminergic medication would have a normalizing effect on these whole brain alterations. We recorded resting-state EEGs of 19 PD patients in the medical OFF and ON states, and of 12 healthy age-matched controls. The PD patients were either of akinetic-rigid or mixed subtype. We extracted RSNs with independent component analysis in the source space for five frequency bands. Within the sensorimotor network (SMN) the supplementary motor area (SMA) showed decreased FC in the OFF state compared to healthy controls. This finding was reversed after dopamine administration. Furthermore, in the OFF state no stable SMN beta component could be identified. The default mode network showed alterations due to PD independent of the medication state. The visual network was altered in the OFF state, and reinstated to a pattern similar to healthy controls by medication. In conclusion, PD causes distinct RSN alterations, which are partly reversed after levodopa administration. The changes within the SMN are of particular interest, because they broaden the pathophysiological understanding of PD. Our results identify the SMA as a central network hub affected in PD and a crucial effector of dopamine therapy.

## 1. Introduction

Understanding a complex disease like Parkinson's disease (PD) requires investigating whole-brain alterations. A promising recent approach is studying the brain at rest, i.e. without a specific task, because it offers insights into the large-scale functional organization of the whole brain. By now, it is well known that brain activity at rest separates into resting state networks (RSN). Because the RSN involve multiple brain structures with distinct functional roles, alterations visible in the RSN might potentially explain a variety of clinical features in PD. Motor symptoms in PD are commonly ascribed to pathological oscillations in beta and tremor-frequency ranges. At the same time, treatment of motor symptoms with levodopa is thought to restore such oscillations to a normal level. The relevance of oscillations makes a frequency-specific electrophysiological network approach a promising research avenue. The goal of the present study was therefore twofold:

investigating frequency-specific pathological network alterations in PD and analyzing the effects of dopaminergic medication on these network alterations.

For PD pathological beta hypersynchronization has been identified within the subthalamic nucleus (STN) and between the STN and motor cortex of PD patients (Hirschmann et al., 2011, Hirschmann et al., 2013; Kühn et al., 2008; Neumann et al., 2017; Oswal et al., 2016; Tinkhauser et al., 2017; Weinberger et al., 2006). These beta oscillations were suppressed either by dopamine (Hirschmann et al., 2013; Neumann et al., 2017; Tinkhauser et al., 2017) or deep brain stimulation (DBS) (Abbasi et al., 2018; Kühn et al., 2008; Oswal et al., 2016), which are used as therapeutic means in PD. This suggests that beta oscillations are pathological. Based on these findings we hypothesized that in particular alterations in the beta frequency range are present in the motor-network and that those alterations are reduced through dopamine. In addition, the whole-brain resting state analysis of this study

\* Corresponding author at: Institute of Clinical Neuroscience and Medical Psychology, Medical Faculty, Heinrich-Heine University Düsseldorf, Universitätsstr. 1, 40225 Düsseldorf, Germany.

E-mail address: [esther.florin@hhu.de](mailto:esther.florin@hhu.de) (E. Florin).

<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102147>

Received 12 August 2019; Received in revised form 21 November 2019; Accepted 21 December 2019

Available online 10 January 2020

2213-1582/ © 2020 The Author(s). Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

contrasting PD patients with healthy control subjects promises further valuable insight into altered brain networks and non-motor symptoms of PD.

To investigate non-motor symptoms, most previous studies have so far relied on functional magnetic resonance imaging (fMRI). Graph analysis on fMRI data revealed nodal and global efficiency decreases in PD patients compared to healthy controls (Skidmore et al., 2011) and distinct changes in the connectivity pattern in multiple brain regions of PD patients, involving both motor and non-motor regions (Skidmore et al., 2013). PD and drug-induced Parkinsonism exhibit a different resting state functional connectivity (FC) in fMRI, which hints at connectivity changes specific to PD, extending beyond the dopaminergic system (Ham et al., 2015). RSN alterations in PD patients were associated with deteriorating cognitive performance (Baggio et al., 2014, 2015). Newly diagnosed PD patients revealed alterations in multiple RSNS, including the sensorimotor, visual, and default mode network (Fang et al., 2017). fMRI, however, does not provide any frequency-specific information. Longitudinal graph-theoretic approaches with MEG also found a link between frequency-specific RSN alterations and deteriorating motor and cognitive performance (Olde Dubbelink et al., 2014a, 2014b). Therefore, in the present study, we aimed at extending these insights to frequency-specific RSN alterations. Since the most widely reported changes in fMRI RSN due to PD are within the sensorimotor, visual, and default mode network (de Schipper et al., 2018; Fang et al., 2017; Göttlich et al., 2013; Pelzer et al., 2019), we focused our analysis on these 3 networks. This choice is also advocated by the clinical symptoms, because PD often triggers cognitive deterioration and visual hallucinations besides classic motor symptoms.

The PD patients in most previous studies were either studied ON or OFF medication, preventing a direct investigation of medication effects. In a combined fMRI and PET approach dopamine levels modulated FC patterns in PD (Baik et al., 2014). Moreover, there is evidence from resting state analysis pointing towards a specific local effect of levodopa administration on the supplementary motor area (SMA), which was generally suppressed in PD (Casarotto et al., 2019; Esposito et al., 2013; Skidmore et al., 2013; Wu et al., 2009). Even though levodopa medication is still considered the standard therapy for PD, there remain substantial therapeutic limitations due to side effects resulting both in motor and non-motor symptoms (Fahn, 2015; You et al., 2018). Thus, a better understanding of levodopa effects on global brain properties is instrumental for improving pharmacologic therapy of PD in the future.

In the present study we recorded high-density EEG of patients ON and OFF medication as well as a healthy control group. From these data we extracted the resting state networks at the source level with an approach adapted from Brookes et al. (2011). This approach improves upon previous electrophysiological studies of PD by not confining the analysis to predefined regions of interest. This is particularly important as frequency-specific network alterations in PD are not yet sufficiently understood to define such regions of interest (ROI) with confidence. Moreover, defining seed regions always implies a certain amount of subjectivity. In contrast, our approach allows whole-brain network extraction without potentially confounding the data analysis by prior definition of an ROI. Using this approach, we aimed at identifying whole-brain network alterations in Parkinson's disease and the effect of standard dopaminergic medication. Based on the previous literature we expected i) alterations in the motor-network of Parkinson patients in the beta frequency range and ii) a mitigating effect of dopamine on those alterations. Furthermore, we hypothesized that dopamine generally restores RSN properties of PD patients to a more physiological pattern.

## 2. Materials and methods

### 2.1. Participants

We recruited 19 right-handed PD patients and 12 age- and

**Table 1**

Descriptive statistics of participants: UPDRS III = Unified Parkinson Disease Rating Scale, MMSE = Mini Mental Status Examination, BDI-II = Beck Depression Inventory-II.

Patients	
N	22
Females	5
Males	17
Complete exclusion from further analysis	3
Recorded ON state	17
Recorded OFF state	17
Age (mean $\pm$ SD)	65,1y $\pm$ 7,1y
Disease duration (mean $\pm$ SD)	7,6y $\pm$ 4,2y
Levodopa dose equivalent (mean $\pm$ SD)	242 mg $\pm$ 92 mg
UPDRS III (mean $\pm$ SD) ON	18 $\pm$ 8
UPDRS III (mean $\pm$ SD) OFF	30 $\pm$ 9
MMSE (mean $\pm$ SD)	28,4 $\pm$ 1,5
Edinburgh handedness test (mean $\pm$ SD)	81,5 $\pm$ 19,6
BDI-II (mean $\pm$ SD)	8,5 $\pm$ 5,4
Akinetic-rigid type	12
Mixed-type	7
Controls	
N	12
Females	1
Males	11
Age (mean $\pm$ SD)	65,1y $\pm$ 6,7y
MMSE (mean $\pm$ SD)	29 $\pm$ 0,8
Edinburgh handedness test (mean $\pm$ SD)	75,6 $\pm$ 26,9
BDI-II (mean $\pm$ SD)	4,8 $\pm$ 4,7

handedness-matched, neurologically and psychiatrically healthy control participants (See Table 1). The experimental procedure was explained to all participants; they gave written consent afterwards. The study was approved by the local ethics committee (Cologne study nos. 14–129 and 14–264) and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. We assessed the Edinburgh Handedness Inventory for each participant to control for handedness. To exclude any cognitive impairments, all participants had to complete the Mini Mental Status Examination (MMSE). We assessed the Beck Depression Inventory II (BDI-II) for all subjects to exclude any depressive episode with the cut-off set at  $>20$ , “moderate depression” (Smarr and Keefer, 2011). To categorize PD subtypes, we evaluated the Unified Parkinson Disease Rating Scale III (UPDRS III) during off medication, and obtained a tremor score (sum of items 20–21 divided by 7 [total number of sub-items]) and a non-tremor score (sum of items 18, 19, 22, 27–31 divided by 12 [total number of sub-items]), similar to Spiegel et al. (2007). To classify a patient as akinetic-rigid a patient's non-tremor score had to be at least twice the tremor score. Otherwise patients were categorized as mixed type.

### 2.2. Data acquisition

All participants were told to sit relaxed in our EEG chamber and to fixate on a cross. EEG measurement was performed with a 128 EEG-channel actiCAP®, sampling rate at 2.5 kHz. The so-called “active electrodes” amplify the signal to increase the signal-to-noise ratio (SNR). We aimed at impedances  $< 25$  kOhm. Eye movements and cardiac activity were recorded simultaneously with vertical electrooculography (EOG) and electrocardiography (ECG). Electrode positions were digitized using a Zebris® ultrasound device. During the actual EEG recordings, we made sure all subjects stayed awake by monitoring them with a camera system. We measured the control participants for 30 min each, split in 10 min blocks. To make sure PD patients were in clinical medication OFF, all PD medication had to be paused for at least 12 h prior to the EEG measurement. Before sitting in the scanner, an experienced motor disorder specialist assessed the individual UPDRS III motor score for each patient in the OFF state. We then recorded 10

continuous minutes of resting state EEG data. Afterwards patients were given the equivalent of their medical morning dose in form of rapidly-effective levodopa. To ensure a stable ON, we waited at least for 30 min, and then assessed the upper limbs UPDRS III sub-items. We then repeated 10 min of resting state EEG recording and afterwards assessed a second full UPDRS III score in the ON state. Additionally, we performed an individual coronar T1 MRI scan for each participant (3T Tim Trio Siemens, Erlangen, Germany,  $1 \times 1 \times 1$  mm voxel size, 5 patients with a voxel size of  $0.48 \times 0.48 \times 2$  mm).

### 2.3. Preprocessing

Noisy and flat EEG channels were excluded from further analysis. The data were then manually scanned in Brainstorm (<http://neuroimage.usc.edu/brainstorm/Introduction>, Version 27-Apr-2016) for noisy segments, which were also excluded. Segments recorded in states of drowsiness, according to the video recordings, were excluded, too. Eye blink and cardiac artifacts from the EOG and ECG recordings were then automatically removed via Signal-Space Projection (SSP). After pre-processing a mean data length for patients OFF medication of  $463 \pm 155$  s; ON medication of  $414 \pm 140$  s, and healthy controls  $912 \pm 227$  s was obtained. The mean number of channels excluded per subject were for the patients OFF medication  $15 \pm 8$ , for the patients ON medication  $15 \pm 7$ , and for the healthy controls  $28 \pm 14$ .

Individual cortical surfaces (white matter – gray matter) were calculated from individual MRI scans using Freesurfer (<http://freesurfer.net>, v.5.3.0). Individual EEG sensor positions were imported to Brainstorm using the Zebris® data and matched to the head surfaces. EEG recordings were resampled to 1000 Hz. We then solved the forward problem with an OpenMEEG boundary element method (BEM), as implemented in Brainstorm (Gramfort et al., 2010; Kybic et al., 2005). For source reconstruction a diagonal noise covariance based on the complete resting state recording was calculated and the weighted minimum norm estimate (wMNE) was obtained for each subject.

### 2.4. Network extraction

The network extraction was based on the approach of Brookes et al. (2011): The source-reconstructed data were split into five frequency bands:  $\delta$  (1–4 Hz),  $\theta$  (4–8 Hz),  $\alpha$  (8–13 Hz),  $\beta$  (13–30 Hz), and  $\gamma$  (30–50 Hz), and the Hilbert envelope for each band was calculated with Matlab. The envelope time-series were normalized using z-scoring, downsampled to 1 Hz, and spatially smoothed with a Gaussian Kernel of 5 mm full width at half maximum (FWHM) in Brainstorm. We then projected the envelope data onto the Colin27 anatomy (Holmes et al., 1998) using Freesurfer's registered spheres (visualization properties: amplitude threshold 0.3, minimum size 10 voxels), and z-scored the data.

To extract the network components based on the approach by Brookes et al. (2011), we performed a temporal Independent Component Analysis (ICA) at the group level and extracted 20 components for each frequency band (Calhoun et al., 2001). To extract stable components regardless of initial conditions for optimization, we used 50 resampling cycles and grouped the components in 20 estimated clusters as implemented in the ICASSO 1.22 toolbox (Himberg et al., 2004). Each cluster, i.e. network, was represented by a centrotpe, which is the estimate that best represents all other estimates in the same cluster. By afterwards using the GroupICA approach, we also obtained maps for each participant (Calhoun et al., 2001). To obtain spatial resting state networks the temporal independent components (the centrotpe from the ICASSO run) were correlated with the envelope data and these correlation maps were plotted. These correlation maps for each of the analyzed frequency bands were compared to standard fMRI RSN. We defined RSNs based on the fMRI 17-network parcellation of the human cerebral cortex (Yeo et al., 2011), and computed the spatial overlap  $D$  between the EEG resting state networks, which were thresholded for

correlation values below 0.3, and the fMRI-based resting state maps (Mesmoudi et al., 2013):

$$D(\text{EEG}_{\text{RSN}}, \text{RSN}_{\text{fMRI-based}}) = \frac{\text{EEG}_{\text{RSN}} \cap \text{RSN}_{\text{fMRI-based}}}{\text{EEG}_{\text{RSN}} \cup \text{RSN}_{\text{fMRI-based}}}$$

The overlap is calculated for each voxel or cortical source. If there is a perfect spatial overlap between an EEG RSN and one fMRI map,  $D$  will be 1. We thereby obtained the best fitting EEG RSN for each group (healthy controls, patients ON, patients OFF).

### 2.5. Network comparison

To identify significant differences between the spatial extent of specific network components, we performed independent t-tests across subjects for each source between the best fitting components for each resting state network in each frequency band (ON versus OFF, controls versus ON, controls versus OFF). An independent t-test was also used for the comparison between the medication states, because not all patients had a good EEG recording both with and without medication. After Bonferroni correction for number of vertices where we use 0.001 as the significance threshold, we also control for 28 conditions (patients OFF vs. ON vs. controls, and 5 frequency bands) to obtain a significance threshold of  $p < 0.028 = 28 * 0.001$ .

#### 2.5.1. Data availability

Because of privacy law, data are available upon personal request. Enquiries can be sent to the corresponding author.

## 3. Results

### 3.1. Sociodemographic and clinical features

The study involved 22 patients with idiopathic Parkinson's disease (PD). Two patients were completely left out from further analysis due to large movement artifacts. For two patients each the ON and OFF medication recording, respectively, were excluded due to artifacts. One patient had a BDI-II score above 20 and was therefore excluded. In total, 17 OFF and 17 ON datasets from 19 right-handed patients were included (5 females, 14 males, aged  $65.1 \pm 7.1$  years, mean  $\pm$  SD; Edinburgh handedness score  $81.5 \pm 19.6$ , mean  $\pm$  SD; disease duration of  $7.6 \pm 4.2$ , mean  $\pm$  SD). 7 of those PD patients were of mixed-type (7 OFF and 7 ON recordings) and 12 of akinetic-rigid (10 OFF and 10 ON recordings) subtype according to the classification of Spiegel et al. (2007). No tremor-dominant patients were included. After the OFF measurement patients were administered  $242 \text{ mg} \pm 92 \text{ mg}$  Levodopa (mean  $\pm$  SD), improving the UPDRS III from  $30 \pm 9$  (off score, mean  $\pm$  SD) to  $18 \pm 8$  (on score, mean  $\pm$  SD). MMSE testing revealed no cognitive impairment ( $28.4 \pm 1.5$ , mean  $\pm$  SD).

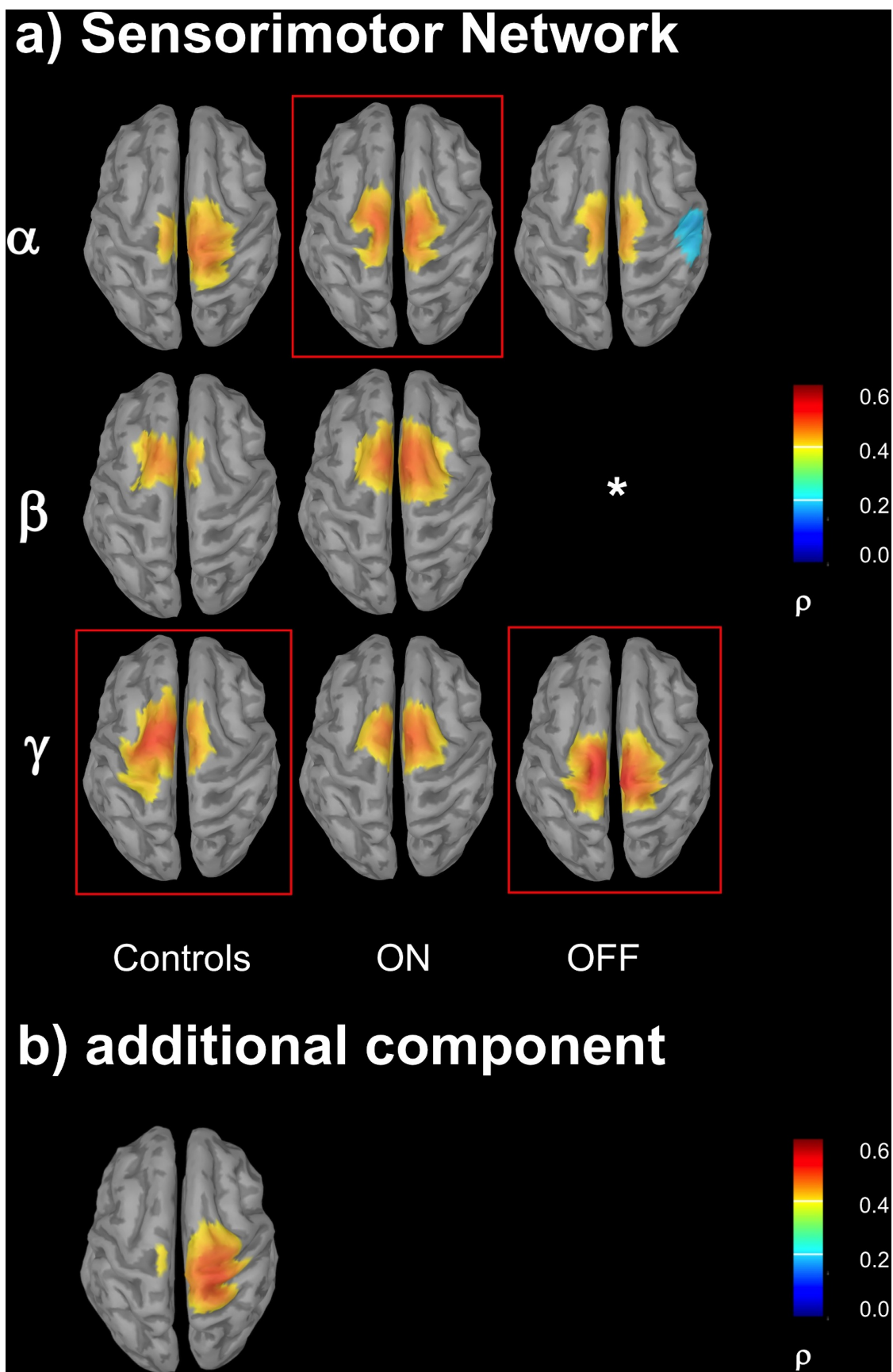
We also included 12 right-handed healthy age-matched controls (age  $65.1 \pm 6.7$  years, mean  $\pm$  SD; Edinburgh handedness score  $75.6 \pm 26.9$ , mean  $\pm$  SD, 1 female). None of the control participants was diagnosed with any neurological or psychiatric disorder, nor showed any form of cognitive impairment (MMSE  $29.0 \pm 0.8$ , mean  $\pm$  SD) or depressive symptoms (BDI-II  $4.8 \pm 4.7$ , mean  $\pm$  SD).

### 3.2. Network components

After preprocessing the EEG data we extracted resting state networks with the approach from Brookes et al. (2011) for the Parkinson patients and the healthy controls. In the following we will focus on the sensorimotor, visual, and default mode network.

#### 3.2.1. Sensorimotor network

The common fMRI sensorimotor network (SMN) consists of bilateral primary motor and somatosensory regions and the supplementary



**Fig. 1.** Sensorimotor EEG Network. a) Sensorimotor Network: bestfitting components highlighted in red (controls – gamma, ON – alpha, OFF – gamma). \*no stable beta component could be extracted from patients OFF medication. The values plotted correspond to the correlation value between IC component and the envelope time-series. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

motor area (SMA). ICA components for the SMN were found in the alpha, beta, and gamma band (see Fig. 1a). Interestingly, in the OFF medication state no beta IC component representing the SMN could be identified.

Both for healthy controls and patients OFF medication the gamma component was spatially best-fitting (see Table 2 and Fig. 1a). Of note,

the SMN of the healthy control group was split into a left and a right hemispheric part (Fig. 1b). The SMN of patients ON medication was found best-fitting in the alpha band. When comparing the best-fitting components, the SMN showed a peri- and post-central increase for both ON and OFF medication versus healthy controls (see Table 3). No significant differences were found between patients ON and OFF

**Table 2**

Sensorimotor network, visual and default mode network: components best-fitting to the fMRI based RSN for each group. A theoretical coefficient  $D = 1$  would imply perfectly identical network properties.

	Sensorimotor network	Visual network	Default mode network
Controls	gamma ( $D = 0.37$ )	delta ( $D = 0.49$ )	theta ( $D = 0.13$ )
OFF	gamma ( $D = 0.42$ )	alpha ( $D = 0.49$ )	beta ( $D = 0.25$ )
ON	alpha ( $D = 0.41$ )	delta ( $D = 0.4$ )	Beta ( $D = 0.23$ )

medication. Subgrouping revealed no significant differences between akinetic-rigid and mixed-type patients.

Comparison of the SMN within each frequency band revealed significant differences within the beta and gamma band (see Table 3). Patients OFF medication showed a significant decrease in the SMA and an increase within the posterior regions of the SMN in gamma frequencies compared to healthy controls and patients ON medication (Fig. 2a). These gamma alterations compared to healthy controls were reversed ON medication. In the beta band we only found a minor significant increase in the right interhemispheric fissure in patients ON medication versus controls (Fig. 2b). There was no stable beta band SMN for patients OFF medication.

### 3.2.2. Visual network

The visual network consists of the primary and secondary visual cortices in the occipital lobes. It was spatially best matched to the fMRI based RSN in delta (control group and patients ON medication) and alpha frequencies (patients OFF medication) (see Table 2 and Fig. 3a).

### 3.2.3. Default mode network

The Default Mode Network (DMN) was split into a bifrontal medial component and two components covering the inferior parietal cortex. No stable posterior cingulate cortex (PCC) component was extracted. We therefore focused on the bifrontal component, because frontal areas are particularly modulated by dopamine (Kahnt and Tobler, 2017; Nieuwenhuys et al., 2008). The component best-fitting to the fMRI-based RSN for the healthy control group was found in the theta band (Fig. 3b), while components from the patient groups both ON and OFF medication were best-fitted in the beta range.

## 4. Discussion

This present work is to our knowledge the first study to investigate EEG whole-brain cortical resting state alterations of Parkinson patients by contrasting them with a healthy control group. To this end, we adapted a data-driven approach from Brookes et al. (2011) to the use with EEG data. With this approach we were able to identify whole brain networks without the inherent subjectivity or potential bias due to defining regions of interest prior to network extraction. Importantly, within the healthy control group we were able to extract stable resting state networks as known from the fMRI literature. For unmedicated PD patients the FC within the SMN to the SMA was suppressed in the gamma band. This effect was reversed after levodopa administration. These findings extend our pathophysiological understanding of PD, especially in terms of an altered motor network structure and its

reinstatement after dopamine intake.

### 4.1. EEG resting state networks in healthy elderly subjects

For the control subjects we could extract stable components from various frequency bands for well-established resting state networks, including the SMN, the DMN, and the visual network. These networks were spatially matched with networks described in the fMRI literature. This confirms that the resting state analysis works for EEG data. The SMN of the elderly healthy controls was found in alpha, beta, and gamma frequencies, which is in line with previous findings (Nugent et al., 2017; Sockeel et al., 2016). Best spatially matched was the gamma component. The main SMN component did not span both hemispheres equally, but was split into two components (see Fig. 1b). Previously, the SMN has been reported to be dominated by beta oscillations (Brookes et al., 2011; Mantini et al., 2007). However, these studies investigated the RSNs of younger healthy subjects. To our knowledge the only study investigating older healthy participants (mean age 72 years) reports both beta and gamma frequencies for the SMN (Hillebrand et al., 2012). Another group scanned participants aged 18 to 87 years with EEG and reports a spatial cross-frequency organization of the SMN with beta and gamma components (Aoki et al., 2015). Even though the aforementioned electrophysiological studies investigated heterogeneous age groups, they provide evidence that healthy aging might contribute to network reorganization and thus also frequency alterations, in particular in motor networks.

Supporting evidence of this conjecture comes from fMRI results that convincingly indicate that aging specifically affects the sensorimotor network. For example, a complex pattern of FC increases and decreases with aging affecting cortical and cerebellar motor networks has been described by Seidler et al., 2015. Another fMRI study reported increased FC from the sensorimotor cortex of healthy elderly and reduced FC from the mid-posterior insula. Moreover, age could be predicted by this reduced FC, strongly indicating a physiological re-organization of the SMN with aging (He et al., 2016). In contrast, electrophysiological findings on aging effects are more challenging to interpret. Asymmetrical spectral power alterations were reported from the motor cortex, with increased beta and gamma band activity in both hemispheres (Cottone et al., 2013). Brain networks of healthy adults increase in size with aging in beta and gamma frequencies (Schlee et al., 2012). This is another hint at alterations especially in beta and gamma frequencies and suggest that further research on electrophysiological correlates of healthy aging might be fruitful.

### 4.2. Patients

The SMN in the gamma frequency range of the unmedicated patients exhibited a significant decrease in frontal areas, including the SMA, whereas it was enlarged in posterior regions when compared with healthy controls and patients ON medication ( $p < 0.001$ ). There were no significant spatial differences between healthy controls and patients ON medication for the SMA. Our results therefore provide evidence for an impaired SMN for PD patients at rest, particularly in the SMA at gamma frequencies, which is reinstated after levodopa treatment.

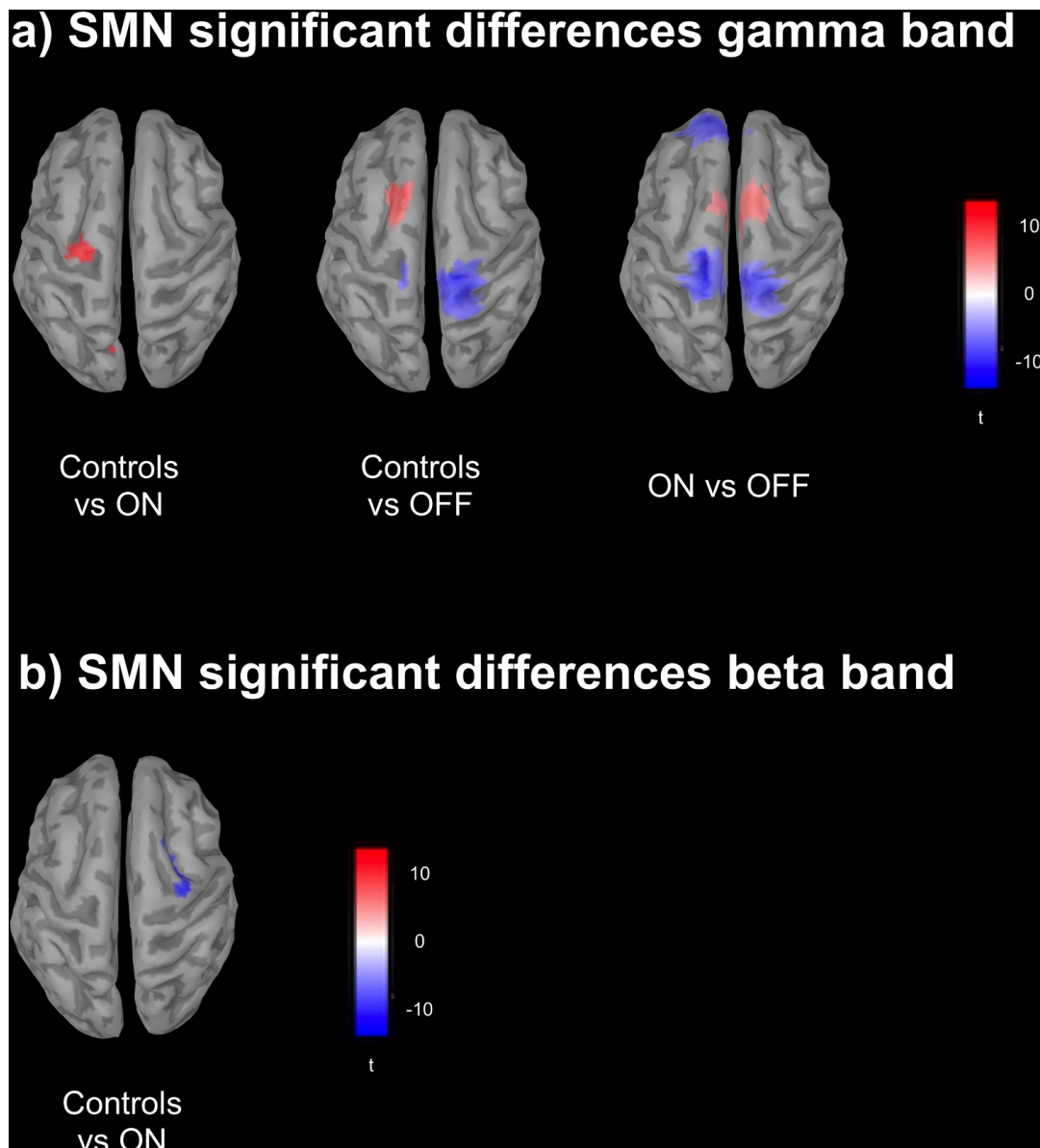
Electrophysiological findings on medication effects within the SMA

**Table 3**

Sensorimotor network: Independent t-tests for significant inter-group differences of best-fitting components and within frequency bands ( $p < 0.028$ ). \*no stable SMN component for patients OFF medication, therefore no comparison to controls and patients ON medication possible.

	Inter-group comparison	Beta band	Gamma band
ON vs. OFF	No significant differences	-*	OFF: SMA decreased, increased posterior network properties
Controls vs. ON	ON: increased posterior properties	no significant differences	spatial network properties very similar, only minor increase in the right interhemispheric fissure
Controls vs. OFF	OFF: increased posterior properties, decreased SMA	-*	OFF: SMA decreased, increased posterior network properties





**Fig. 2.** Sensorimotor EEG Network group differences. a) Significant group differences in the gamma band: Medication OFF shows a reduced SMN in frontal areas, in particular Brodmann area 6, containing the SMA, compared to both healthy controls and medication ON. On the other hand, the SMN is enhanced bilaterally in peri- and postcentral regions. Remarkably, there are only modest differences for the SMA in ON vs healthy controls ( $p < 0.028$ ). b) Significant group differences in the beta band: Controls vs ON in beta; note only minor significant differences in right hemispheric precentral regions ( $p < 0.028$ ).

are rare. One study reported an over-activation for the SMA of PD patients versus healthy controls at gamma frequencies (Moazami-Goudarzi et al., 2008). However, this study combined patients with and without levodopa intake, which somewhat complicates insights into possible levodopa effects. Nonetheless, it hints at a crucial role of gamma oscillations within the SMA of PD patients. Moreover, PD patients have altered motor loops including the SMA, both during internally and externally paced repetitive finger movements (Herz et al., 2014a, Herz et al., 2014). Levodopa was shown to reinstate more physiological connectivity patterns in these loops, particularly in high beta and gamma frequencies. Recently, levodopa intake was shown to reduce beta-band desynchronization in the SMA during a motor task, further pointing to a pivotal role of the SMA in pathological network organization in PD patients and as a possible effector of levodopa treatment (Chung et al., 2018).

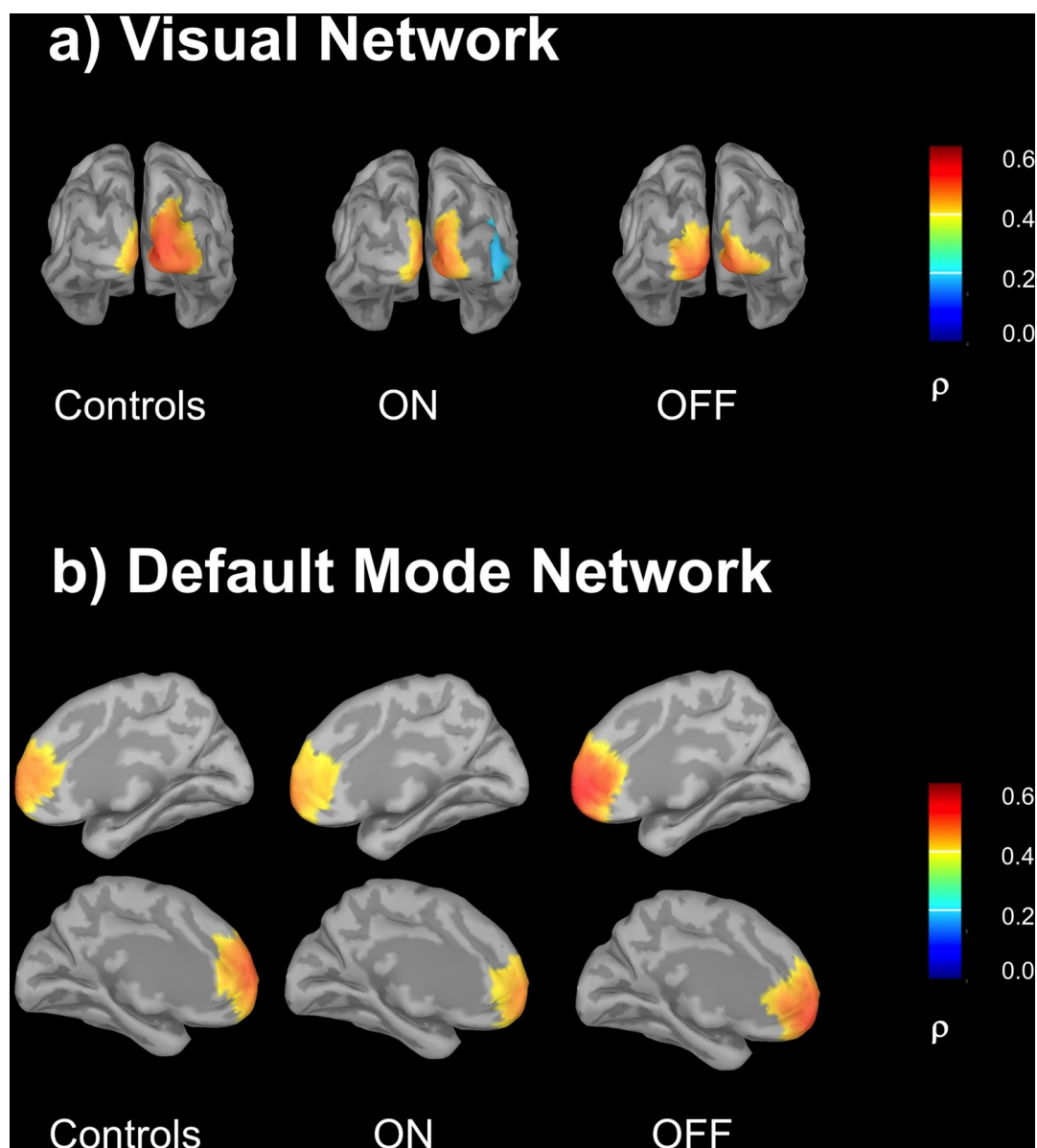
The effects of levodopa treatment have been investigated in more detail with fMRI: The first fMRI study to investigate FC within the motor network of PD patients found decreases in the SMA for patients OFF medication and normalizations after 250 mg levodopa intake. Importantly, all patients received a standard dosage, rather than dosages based on their individual anti-Parkinsonian medication (Wu et al., 2009). These findings are in line with another fMRI study, investigating

the amplitude of low frequency fluctuations (ALFF) as a marker of brain activity during rest (Skidmore et al., 2013). ALFF signals in the SMA were lower in patients OFF medication than in healthy controls. Suppressed FC within the SMA was reported when comparing controls and untreated PD patients (Esposito et al., 2013). Furthermore, levodopa increased FC especially in the SMA of PD patients both versus healthy controls and a placebo group. Recently it has been shown with transcranial magnetic stimulation (TMS) and EEG that levodopa intake increases the excitability nearby the SMA (Casarotto et al., 2019). These results likewise suggest a disengagement especially of the SMA in PD that is reversed by levodopa administration, possibly through locally restoring a more physiological network mechanism.

Taken together, our study provides further evidence for the hypothesis that the SMA is a central hub for the patho-mechanism of PD and for levodopa effects at rest.

#### 4.3. SMN in the beta range

Interestingly, we did not find a beta SMN component for the patients OFF medication, suggesting a disrupted network architecture of the whole SMN, particularly in beta frequencies. In contrast, after levodopa administration, we found a stable SMN component in the beta



**Fig. 3.** Visual and Default Mode EEG Networks, bestfitting components. a) Visual Network: controls – delta, ON – delta, OFF – alpha. b) Default Mode Network: controls – theta, ON – beta, OFF – beta. Note that we concentrated on the bifrontal parts, because these are known to be particularly modulated by dopamine. The values plotted correspond to the correlation value between IC component and the envelope time-series.

band of PD patients. Moreover, there were only minor significant differences between controls and PD patients ON medication in the beta band. Our findings therefore suggest that the SMN is suppressed in the OFF state, notably in beta frequencies. Levodopa seemingly restores the SMN to a spatial pattern almost identical to healthy controls, and effectively improves motor function.

Beta oscillations have been identified to play an essential role within the motor cortex. They aid post-movement motor inhibition in healthy controls and are desynchronized during movement (Heinrichs-Graham et al., 2017). Furthermore, the SMN from healthy subjects is dominated by beta oscillations (Hillebrand et al., 2012; Mantini et al., 2007). Therefore, one might speculate that an impaired SMN at beta frequencies crucially contributes to motor symptoms of PD patients.

A potential explanation might be based on pathological beta hypersynchronization within the Subthalamic Nucleus (STN) and between the STN and motor cortices, which has been reported by numerous studies (Hirschmann et al., 2011, Hirschmann et al., 2013; Kühn et al., 2008; Neumann et al., 2017; Tinkhauser et al., 2017; Weinberger et al., 2006). At first glance a state of hyper-synchronization seems to imply increased resting state connectivity and thus potentially a stronger beta component for the SMN. This would contradict our results. But there is evidence from a MEG study reconciling these two conflicting findings. Beta oscillations of PD patients OFF medication were actually decreased

during rest in the motor cortex compared to healthy controls (Heinrichs-Graham et al., 2014). Furthermore, they were restored after dopamine administration, thus a normalizing effect was hypothesized which is in line with our results. Interestingly, the aforementioned study also reported a beta hypersynchrony between left and right motor cortices in the unmedicated patients, which was reduced after levodopa administration. This finding might provide a connecting link between pathological beta-hypersynchrony on the one hand, and reduced FC within motor areas during resting state on the other hand.

Selection bias might pose another challenge at interpreting the previous literature on pathological beta oscillations from PD. The electrophysiological activity of the STN is only detectable through deep brain stimulation (DBS) electrodes. The reported pathological findings from the STN usually are from severely affected patients with a long disease duration. The patients in our study had an average disease duration of 7 years and had no DBS electrodes implanted, making a direct linking to the STN activity infeasible. Such a direct comparison linking resting state activity from deep-brain structures and cortical networks would require a whole-brain investigation.

#### 4.4. Default mode network

The DMN was seemingly split into the bifrontal medial cortex and

left and right inferior parietal cortex components. We concentrated on the bifrontal components (Kahnt and Tobler, 2017; Nieuwenhuys et al., 2008). For the healthy elderly it was found in theta frequencies. This contrasts with previous MEG findings which extracted it from alpha frequencies (Brookes et al., 2011). Interestingly, this study did not find a PCC component, either. They speculated that due to the relatively low spatial resolution of MEG for deeper brain regions they did not identify the PCC. The same logic should apply to our EEG results. Another study found the DMN best correlated to alpha and beta oscillations (Mantini et al., 2007). However, when participants were instructed to alternate between self-referencing and concentrating on breathing the DMN was determined in the theta band (Fomina et al., 2015). Simultaneous electrocorticographic and fMRI recordings from epilepsy patients revealed a spatial correspondence for the DMN in the theta band (Hacker et al., 2017). Taken together, these findings suggest a widely distributed frequency pattern for the DMN.

Interestingly, we found the DMN in the beta band for patients both ON and OFF medication. This suggests an effect on the DMN that goes beyond the effects of pure dopamine depletion. Akinetic-rigid PD patients have a disrupted DMN architecture even in a state of normal cognitive function and gray matter volume (Hou et al., 2017). Our patient cohort consisted of akinetic-rigid and mixed-type patients without cognitive deficits. Thus, our findings in the DMN are in line with the fore-cited study. The akinetic-rigid subtype in particular is associated with faster cognitive decline compared to tremor-dominant patients (Thenganatt and Jankovic, 2014). Alterations in the DMN structure might therefore provide a valuable link to cognitive deterioration, even in early sub-clinical stages.

#### 4.5. Visual network

We found the best-fitting components for the visual network of the healthy elderly within the delta band. Within the OFF medication group, it was located in the alpha band, whereas it changed back to the delta band ON medication. These findings suggest an altered frequency pattern in the visual network in PD, as well as a normalizing effect of levodopa.

Our findings are in line with previous work reporting a wide range of alterations in visual networks from fMRI data. Newly diagnosed PD patients with medication history of less than a week revealed disruptions in visual networks using graph theoretical analysis (Fang et al., 2017). Studying PD patients with and without visual hallucinations revealed a reduced FC in the occipital lobe for both groups versus healthy controls (Hepp et al., 2017). De Schipper et al. (2018) studied both standard fMRI RSNs and eigenvector centrality mapping (EC) in PD patients. Contrary to the aforementioned study an increased FC in occipital regions within the PD patient group was described. Contrastingly, EC was reduced. Göttlich et al., 2013 report decreased interaction of the visual network with other brain areas for PD patients. This suggests that changes in the visual network are part of a broader pattern of brain alterations in PD.

#### 4.6. Methodological considerations

Finally, we would like to highlight three methodological considerations of our study.

First, our patient cohort consisted of akinetic-rigid and mixed-type PD subtypes with advanced disease stages. No tremor-dominant patients as classified by their UPDRS sub-scores based on Spiegel et al. (2007) were included. Different PD subtypes have been shown to exhibit different metabolic and longitudinal characteristics (Eggers et al., 2011, 2012, 2014). Therefore, one should be careful when applying our findings to PD patients in general.

Second, EEG has a high temporal resolution, but somewhat lacks spatial resolution. However, RSNs span large portions of the brain. Therefore, the lack of spatial resolution does not result in major implications for the extraction of robust networks. By solving the inverse problem

prior to further analysis, we could extract the RSNs based on the cortical map. This considerably improves the interpretability of our results.

Third, the choice of the number of ICs is always slightly arbitrary. Brookes et al. (2011) used 25 ICs for MEG data. However, for our EEG data with its lower number of channels it was not possible to obtain 25 stable ICs for all frequency bands. Therefore, we reduced the number of ICs to 20. These 20 ICs still allowed us to extract the 3 networks that we investigated in detail in the present study.

## 5. Conclusion

The present study was designed to identify electrophysiological RSN alterations due to PD within distinct frequency bands. We hypothesized dopamine would reinstate the network structure of PD patients, possibly through providing an alternative rather than an identical network composition. Indeed, the SMN for the PD patients OFF medication is affected at rest, particularly through a reduced FC of the SMA at gamma frequencies. This effect is reversed after levodopa intake. These findings emphasize the role of the SMA both as a central network hub in the pathophysiology of PD and a potential target of levodopa treatment. Additionally, the SMN in the beta band is missing in the OFF medication state and is reinstated after levodopa intake. This further highlights the importance of beta band alterations in PD within integral parts of the motor network. We therefore suggest that the reintegration of motor networks in the beta band is connected to the clinical motor improvements after levodopa treatment. Changes in DMN were found somewhat independently from levodopa. This could be related to early cognitive decline. Taken together, in the present study alterations in the RSN architecture provided insights into pathophysiologic processes which might be involved in distinct clinical features of PD. This link to clinical symptoms is worth further exploration.

## CRedit authorship contribution statement

**Lukas Schneider:** Visualization, Project administration, Methodology, Formal analysis, Data curation, Writing - original draft. **Valentin Seeger:** Formal analysis, Data curation, Writing - review & editing. **Lars Timmermann:** Formal analysis, Writing - review & editing. **Esther Florin:** Visualization, Project administration, Formal analysis, Writing - review & editing.

## Acknowledgments

This work was supported by the [German Research Foundation](#) [Clinical Research Group 219]. EF gratefully acknowledges support by the [Volkswagen Foundation](#) (Lichtenberg program 89387).

## References

- Abbasi, O., Hirschmann, J., Storzer, L., Ozkurt, T.E., Elben, S., Vesper, J., Wojtecki, L., Schmitz, G., Schnitzler, A., Butz, M., 2018. Unilateral deep brain stimulation suppresses alpha and beta oscillations in sensorimotor cortices. *NeuroImage* 174, 201–207.
- Aoki, Y., Ishii, R., Pascual-Marqui, R.D., Canuet, L., Ikeda, S., Hata, M., Imajo, K., Matsuzaki, H., Musha, T., Asada, T., Iwase, M., Takeda, M., 2015. Detection of EEG-resting state independent networks by eLORETA-ICA method. *Front. Hum. Neurosci.* 9, 31.
- Baggio, H.C., Sala-Llonch, R., Segura, B., Marti, M.J., Valldeoriola, F., Compta, Y., Tolosa, E., Junque, C., 2014. Functional brain networks and cognitive deficits in Parkinson's disease. *Hum. Brain Mapp.* 35, 4620–4634.
- Baggio, H.C., Segura, B., Sala-Llonch, R., Marti, M.J., Valldeoriola, F., Compta, Y., Tolosa, E., Junque, C., 2015. Cognitive impairment and resting-state network connectivity in Parkinson's disease. *Hum. Brain Mapp.* 36, 199–212.
- Baik, K., Cha, J., Ham, J.H., Baek, G.M., Sunwoo, M.K., Hong, J.Y., Shin, N.Y., Kim, J.S., Lee, J.M., Lee, S.K., Sohn, Y.H., Lee, P.H., 2014. Dopaminergic modulation of resting-state functional connectivity in de novo patients with Parkinson's disease. *Hum. Brain Mapp.* 35, 5431–5441.
- Brookes, M.J., Woolrich, M., Luckhoo, H., Price, D., Hale, J.R., Stephenson, M.C., Barnes, G.R., Smith, S.M., Morris, P.G., 2011. Investigating the electrophysiological basis of resting state networks using magnetoencephalography. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108, 16783–16788.

- Calhoun, V.D., Adali, T., Pearlson, G.D., Pekar, J.J., 2001. A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Hum. Brain Mapp.* 14, 140–151.
- Casarotto, S., Turco, F., Comanducci, A., Perretti, A., Marotta, G., Pezzoli, G., Rosanova, M., Isaia, I.U., 2019. Excitability of the supplementary motor area in Parkinson's disease depends on subcortical damage. *Brain Stimul.* 12, 152–160.
- Chung, J.W., Burciu, R.G., Ofori, E., Coombes, S.A., Christou, E.A., Okun, M.S., Hess, C.W., Vaillancourt, D.E., 2018. Beta-band oscillations in the supplementary motor cortex are modulated by levodopa and associated with functional activity in the basal ganglia. *Neuroimage Clin.* 19, 559–571.
- Cottone, C., Tomasevic, L., Porcaro, C., Filligoi, G., Tecchio, F., 2013. Physiological aging impacts the hemispheric balances of resting state primary somatosensory activities. *Brain Topogr.* 26, 186–199.
- de Schipper, L.J., Hafkemeijer, A., van der Grond, J., Marinus, J., Henselmans, J.M.L., van Hilten, J.J., 2018. Altered whole-brain and network-based functional connectivity in Parkinson's disease. *Front. Neurol.* 9, 419.
- Eggers, C., Kahraman, D., Fink, G.R., Schmidt, M., Timmermann, L., 2011. Akinetic-rigid and tremor-dominant Parkinson's disease patients show different patterns of FP-CIT single photon emission computed tomography. *Mov. Disord.* 26, 416–423.
- Eggers, C., Pedrosa, D.J., Kahraman, D., Maier, F., Lewis, C.J., Fink, G.R., Schmidt, M., Timmermann, L., 2012. Parkinson subtypes progress differently in clinical course and imaging pattern. *PLoS One* 7, e46813.
- Eggers, C., Schwartz, F., Pedrosa, D.J., Kracht, L., Timmermann, L., 2014. Parkinson's disease subtypes show a specific link between dopaminergic and glucose metabolism in the striatum. *PLoS One* 9, e96629.
- Esposito, F., Tessitore, A., Giordano, A., De Micco, R., Paccone, A., Conforti, R., Pignataro, G., Annunziato, L., Tedeschi, G., 2013. Rhythm-specific modulation of the sensorimotor network in drug-naive patients with Parkinson's disease by levodopa. *Brain* 136, 710–725.
- Fahn, S., 2015. The medical treatment of Parkinson disease from James Parkinson to George Cotzias. *Mov. Disord.* 30, 4–18.
- Fang, J., Chen, H., Cao, Z., Jiang, Y., Ma, L., Ma, H., Feng, T., 2017. Impaired brain network architecture in newly diagnosed Parkinson's disease based on graph theoretical analysis. *Neurosci. Lett.* 657, 151–158.
- Fomina, T., Hohmann, M., Scholkopf, B., Grosse-Wentrup, M., 2015. Identification of the default mode network with electroencephalography. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2015, 7566–7569.
- Göttlich, M., Münte, T.F., Heldmann, M., Kasten, M., Hagenah, J., Kramer, U.M., 2013. Altered resting state brain networks in Parkinson's disease. *PLoS One* 8, e77336.
- Gramfort, A., Papadopoulos, T., Olivi, E., Clerc, M., 2010. OpenMEEG: open-source software for quasistatic bioelectromagnetics. *Biomed. Eng. Online* 9, 45.
- Hacker, C.D., Snyder, A.Z., Pahwa, M., Corbetta, M., Leuthardt, E.C., 2017. Frequency-specific electrophysiologic correlates of resting state fMRI networks. *NeuroImage* 149, 446–457.
- Ham, J.H., Cha, J., Lee, J.J., Baek, G.M., Sunwoo, M.K., Hong, J.Y., Shin, N.Y., Sohn, Y.H., Lee, J.M., Lee, P.H., 2015. Nigrostriatal dopamine-independent resting-state functional networks in Parkinson's disease. *NeuroImage* 119, 296–304.
- He, H., Luo, C., Chang, X., Shan, Y., Cao, W., Gong, J., Klugah-Brown, B., Bobes, M.A., Biswal, B., Yao, D., 2016. The functional integration in the sensory-motor system predicts aging in healthy older adults. *Front. Aging Neurosci.* 8, 306.
- Heinrichs-Graham, E., Kurz, M.J., Becker, K.M., Santamaria, P.M., Gendelman, H.E., Wilson, T.W., 2014. Hypersynchrony despite pathologically reduced beta oscillations in patients with Parkinson's disease: a pharmacomagnetoencephalography study. *J. Neurophysiol.* 112, 1739–1747.
- Heinrichs-Graham, E., Kurz, M.J., Gehringer, J.E., Wilson, T.W., 2017. The functional role of post-movement beta oscillations in motor termination. *Brain Struct. Funct.* 222, 3075–3086.
- Hepp, D.H., Foncke, E.M.J., Olde Dubbelink, K.T.E., van de Berg, W.D.J., Berendse, H.W., Schoonheim, M.M., 2017. Loss of functional connectivity in patients with Parkinson disease and visual hallucinations. *Radiology* 285, 896–903.
- Herz, D.M., Florin, E., Christensen, M.S., Reck, C., Barbe, M.T., Tscheuschler, M.K., Tittgemeyer, M., Siebner, H.R., Timmermann, L., 2014a. Dopamine replacement modulates oscillatory coupling between premotor and motor cortical areas in Parkinson's disease. *Cereb. Cortex* 24, 2873–2883.
- Herz, D.M., Siebner, H.R., Hulme, O.J., Florin, E., Christensen, M.S., Timmermann, L., 2014. Levodopa reinstates connectivity from prefrontal to premotor cortex during externally paced movement in Parkinson's disease. *NeuroImage* 90, 15–23.
- Hillebrand, A., Barnes, G.R., Bosboom, J.L., Berendse, H.W., Stam, C.J., 2012. Frequency-dependent functional connectivity within resting-state networks: an atlas-based MEG beamformer solution. *NeuroImage* 59, 3909–3921.
- Himberg, J., Hyvärinen, A., Esposito, F., 2004. Validating the independent components of neuroimaging time series via clustering and visualization. *NeuroImage* 22, 1214–1222.
- Hirschmann, J., Ozkurt, T.E., Butz, M., Homburger, M., Elben, S., Hartmann, C.J., Vesper, J., Wojtecki, L., Schnitzler, A., 2011. Distinct oscillatory STN-cortical loops revealed by simultaneous MEG and local field potential recordings in patients with Parkinson's disease. *NeuroImage* 55, 1159–1168.
- Hirschmann, J., Ozkurt, T.E., Butz, M., Homburger, M., Elben, S., Hartmann, C.J., Vesper, J., Wojtecki, L., Schnitzler, A., 2013. Differential modulation of STN-cortical and cortico-muscular coherence by movement and levodopa in Parkinson's disease. *NeuroImage* 68, 203–213.
- Holmes, C.J., H.R., Collins, L., Woods, R., Toga, A.W., Evans, A.C., 1998. Enhancement of MR images using registration for signal averaging. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 22 (2), 324–333.
- Hou, Y., Luo, C., Yang, J., Ou, R., Liu, W., Song, W., Gong, Q., Shang, H., 2017. Default-mode network connectivity in cognitively unimpaired drug-naive patients with rigidity-dominant Parkinson's disease. *J. Neurol.* 264, 152–160.
- Kahnt, T., Tobler, P.N., 2017. Dopamine modulates the functional organization of the orbitofrontal cortex. *J. Neurosci.* 37, 1493–1504.
- Kühn, A.A., Kempf, F., Brucke, C., Gaynor Doyle, L., Martinez-Torres, I., Pogossyan, A., Trottenberg, T., Kupsch, A., Schneider, G.H., Hariz, M.I., Vandenbergh, W., Nuttin, B., Brown, P., 2008. High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus suppresses oscillatory beta activity in patients with Parkinson's disease in parallel with improvement in motor performance. *J. Neurosci.* 28, 6165–6173.
- Kybic, J., Clerc, M., Abboud, T., Faugeras, O., Keriven, R., Papadopoulos, T., 2005. A common formalism for the integral formulations of the forward EEG problem. *IEEE Trans. Med. Imaging* 24, 12–28.
- Mantini, D., Perrucci, M.G., Del Gratta, C., Romani, G.L., Corbetta, M., 2007. Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104, 13170–13175.
- Mesmoudi, S., Perlberg, V., Rudrauf, D., Messe, A., Pinsard, B., Hasboun, D., Cioli, C., Marrelec, G., Toro, R., Benali, H., Burnod, Y., 2013. Resting state networks' corticotomy: the dual intertwined rings architecture. *PLoS One* 8, e67444.
- Moazami-Goudarzi, M., Sarnthein, J., Michels, L., Moukhtieva, R., Jeanmonod, D., 2008. Enhanced frontal low and high frequency power and synchronization in the resting EEG of Parkinsonian patients. *NeuroImage* 41, 985–997.
- Neumann, W.J., Staub-Bartelt, F., Horn, A., Schanda, J., Schneider, G.H., Brown, P., Kuhn, A.A., 2017. Long term correlation of subthalamic beta band activity with motor impairment in patients with Parkinson's disease. *Clin. Neurophysiol.* 128, 2286–2291.
- Nieuwenhuys, R.V., Voogd, J., Van Huijzen, C., 2008. *The Human Central Nervous System*, 4 ed. Steinkopff-Verlag, Heidelberg.
- Nugent, A.C., Luber, B., Carver, F.W., Robinson, S.E., Coppola, R., Zarate, C.A., 2017. Deriving frequency-dependent spatial patterns in MEG-derived resting state sensorimotor network: a novel multiband ICA technique. *Hum. Brain Mapp.* 38, 779–791.
- Olde Dubbelink, K.T., Hillebrand, A., Stoffers, D., Deijen, J.B., Twisk, J.W., Stam, C.J., Berendse, H.W., 2014a. Disrupted brain network topology in Parkinson's disease: a longitudinal magnetoencephalography study. *Brain* 137, 197–207.
- Olde Dubbelink, K.T., Schoonheim, M.M., Deijen, J.B., Twisk, J.W., Barkhof, F., Berendse, H.W., 2014b. Functional connectivity and cognitive decline over 3 years in Parkinson disease. *Neurology* 83, 2046–2053.
- Oswal, A., Beudel, M., Zrinzo, L., Limousin, P., Hariz, M., Foltynie, T., Litvak, V., Brown, P., 2016. Deep brain stimulation modulates synchrony within spatially and spectrally distinct resting state networks in Parkinson's disease. *Brain* 139, 1482–1496.
- Pelzer, E.A., Florin, E., Schnitzler, A., 2019. Quantitative susceptibility mapping and resting state network analyses in Parkinsonian phenotypes—a systematic review of the literature. *Front. Neural Circuits* 13, 50.
- Schlee, W., Leirer, V., Kolassa, S., Thurm, F., Elbert, T., Kolassa, I.T., 2012. Development of large-scale functional networks over the lifespan. *Neurobiol. Aging* 33, 2411–2421.
- Seidler, R., Erdeniz, B., Koppelmans, V., Hirsiger, S., Méridal, S., Jäncke, L., 2015. Associations between age, motor function, and resting state sensorimotor network connectivity in healthy older adults. *NeuroImage* 108, 47–59.
- Skidmore, F., Korenkevych, D., Liu, Y., He, G., Bullmore, E., Pardalos, P.M., 2011. Connectivity brain networks based on wavelet correlation analysis in parkinson fMRI data. *Neurosci. Lett.* 499, 47–51.
- Skidmore, F.M., Yang, M., Baxter, L., von Deneen, K.M., Collingwood, J., He, G., White, K., Korenkevych, D., Savenkov, A., Heilman, K.M., Gold, M., Liu, Y., 2013. Reliability analysis of the resting state can sensitively and specifically identify the presence of Parkinson disease. *NeuroImage* 75, 249–261.
- Smarr, K.L., Keefer, A.L., 2011. Measures of depression and depressive symptoms: beck depression inventory-ii (BDI-II), center for epidemiologic studies depression scale (CES-D), geriatric depression scale (GDS), hospital anxiety and depression scale (HADS), and patient health questionnaire-9 (PHQ-9). *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 63 (Suppl 11), S454–S466.
- Sockeel, S., Schwartz, D., Pelegrini-Issac, M., Benali, H., 2016. Large-scale functional networks identified from resting-state EEG using spatial ICA. *PLoS One* 11, e0146845.
- Spiegel, J., Hellwig, D., Samnick, S., Jost, W., Mollers, M.O., Fassbender, K., Kirsch, C.M., Dillmann, U., 2007. Striatal FP-CIT uptake differs in the subtypes of early Parkinson's disease. *J. Neural Transm. (Vienna)* 114, 331–335.
- Thenganatt, M.A., Jankovic, J., 2014. Parkinson disease subtypes. *JAMA Neurol.* 71, 499–504.
- Tinkhauser, G., Pogossyan, A., Tan, H., Herz, D.M., Kuhn, A.A., Brown, P., 2017. Beta burst dynamics in Parkinson's disease off and on dopaminergic medication. *Brain* 140, 2968–2981.
- Weinberger, M., Mahant, N., Hutchison, W.D., Lozano, A.M., Moro, E., Hodaie, M., Lang, A.E., Dostrovsky, J.O., 2006. Beta oscillatory activity in the subthalamic nucleus and its relation to dopaminergic response in Parkinson's disease. *J. Neurophysiol.* 96, 3248–3256.
- Wu, T., Wang, L., Chen, Y., Zhao, C., Li, K., Chan, P., 2009. Changes of functional connectivity of the motor network in the resting state in Parkinson's disease. *Neurosci. Lett.* 460, 6–10.
- Yeo, B.T., Krienen, F.M., Sepulcre, J., Sabuncu, M.R., Lashkari, D., Hollinshead, M., Roffman, J.L., Smoller, J.W., Zöllei, L., Polimeni, J.R., Fischl, B., Liu, H., Buckner, R.L., 2011. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J. Neurophysiol.* 106, 1125–1165.
- You, H., Mariani, L.L., Mangone, G., Le Febvre de Nailly, D., Charbonnier-Beaupel, F., Corvol, J.C., 2018. Molecular basis of dopamine replacement therapy and its side effects in Parkinson's disease. *Cell Tissue Res.* 373, 111–135.

## 4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden kortikale EEG Ruhenetzwerke von Parkinsonpatienten im medikamentösen OFF bzw. ON sowie von gesunden Kontrollprobanden extrahiert und hinsichtlich ihrer räumlichen und frequenzspezifischen Eigenschaften verglichen. Als methodischer Ansatz wurde eine Methode von Brookes et al.<sup>1</sup> adaptiert. Dadurch konnten globale Netzwerke extrahiert werden, ohne dass *a priori* etwaige Vorannahmen im Sinne sogenannter „Regions of Interest“ getroffen wurden. Dieses Vorgehen zielte darauf ab, den Einfluss von möglicherweise subjektiv geprägten Vorannahmen zur Datenauswertung und ein mögliches diesbezügliches Confounding zu verhindern. Im Fokus standen das sensorimotorische Netzwerk, das visuelle Netzwerk, sowie das DMN. Für diese sind robuste fMRT Daten zu Netzwerkveränderungen bei Morbus Parkinson verfügbar<sup>170</sup>.

Aus der Gruppe der gesunden Probanden konnten robuste Ruhenetzwerke extrahiert werden, welche im Wesentlichen aus der fMRT Literatur vorbekannt sind und als valide gelten. Darüber hinaus konnten bei Parkinsonpatienten spezifische Änderungen in der Netzwerkstruktur festgestellt werden. Im medikamentösen OFF imponierte eine fehlende  $\beta$ -Komponente des sensorimotorischen Netzwerkes. Gleichzeitig sahen wir nach Dopamingabe eine teilweise Restitution der motorischen Netzwerkareale in  $\gamma$ -Frequenzen, insbesondere im Bereich der SMA.

### 4.1 Ruhenetzwerke der gesunden Älteren

Für die Gruppe der gesunden Älteren, also der Kontrollprobanden, konnten stabile Netzwerkkomponenten für das sensorimotorische Netzwerk, das visuelle Netzwerk sowie das DMN extrahiert werden. Diese konnten mit guter räumlicher Übereinstimmung entsprechenden Netzwerken aus der fMRT-Literatur zugeordnet werden. Daraus folgt, dass der bislang für MEG Daten untersuchte Ansatz zur Bestimmung von Ruhenetzwerken<sup>1</sup> grundsätzlich auch für die Auswertung von EEG Datensätzen geeignet ist.

Stabile Komponenten für das SMN wurden in  $\alpha$ -,  $\beta$ -, und  $\gamma$ -Frequenzbändern extrahiert. Diese Ergebnisse stimmen mit Studien aus MEG<sup>171</sup>- bzw. EEG<sup>139</sup>-Datensätzen überein. Die beste räumliche Übereinstimmung zeigte die  $\gamma$ -Komponente. Der ICA-Algorithmus extrahierte eine weitere  $\gamma$ -Komponente für das SMN, welche gewissermaßen einer spiegelbildlichen Abbildung der best-übereinstimmenden Netzwerkkomponente entspricht. Dies verdeutlicht die Robustheit des SMN in  $\gamma$ -Frequenzen. Im Kontrast zu diesen Ergebnissen stehen Vorarbeiten von Brookes et al.<sup>1</sup> sowie Mantini et al.<sup>143</sup>, in denen das SMN jeweils im  $\beta$ -Band am besten ausgeprägt war. Allerdings wurden in diesen Studien nur jüngere Probanden untersucht. Eine andere Studie (mittleres Alter der Probanden 72 Jahre) fand das SMN in  $\beta$ - und  $\gamma$ -Frequenzen<sup>142</sup>. Eine mögliche funktionelle Einordnung dieser Ergebnisse liefern Aoki et al.<sup>140</sup>,

die eine Organisation des SMN über  $\beta$ - und  $\gamma$ -Frequenzen zeigen. In der Zusammenschau der zitierten Studien lässt sich festhalten, dass das Verständnis von Ruhenetzwerken als von isolierten Frequenzen dominierten funktionell gekoppelten Hirnarealen unzureichend ist, um die Komplexität dieser neuronalen Netzwerke ausreichend abzubilden.

Darüber hinaus kann postuliert werden, dass „gesundes Altern“ möglicherweise die Ausprägung von Ruhenetzwerken beeinflusst. Verschiedene fMRT Studien unterstützen diese Annahme. So zeigten kortikale motorische und cerebelläre Netzwerke in Teilbereichen sowohl mit dem Alter zunehmende als auch abnehmende FC<sup>172</sup>. In einer weiteren Arbeit konnte eine erhöhte FC im sensorimotorischen Kortex bei gleichzeitig verringerter FC in der mid-posterioren Insula gezeigt werden<sup>173</sup>. Die verringerte FC war außerdem mit dem Alter assoziiert, und umgekehrt konnte das Alter anhand der verringerten FC abgeleitet werden. Somit gibt es gute Belege für die These, dass Altern einen spezifischen Effekt auf das SMN ausübt. Die Integration von fMRT- und elektroenzephalographischen Untersuchungen zum Altern ist allerdings eine Herausforderung. Cottone et al. zeigten bihemisphärisch erhöhte  $\beta$ - und  $\gamma$ -Aktivität bei Älteren<sup>174</sup>. Gleichzeitig nehmen neuronale Netzwerke in  $\beta$ - und  $\gamma$ -Frequenzen mit dem Alter in der Ausdehnung zu<sup>175</sup>. Zusammenfassend scheinen somit Alterationen in  $\beta$ - und  $\gamma$ -Frequenzbändern und insbesondere auch das SMN betreffend zentrale Effektoren des gesunden Alterns zu sein, was die Einordnung der vorliegenden Ergebnisse ermöglicht.

#### **4.2 SMA bei Parkinsonpatienten**

Im medikamentösen OFF zeigte das SMN der Patientengruppe im  $\gamma$ -Frequenzband eine signifikant verringerte räumliche Ausdehnung in frontalen Arealen, einschließlich des Supplementär Motorischen Areals. Gleichzeitig zeigte sich im Vergleich sowohl mit der Kontrollgruppe als auch der Patientengruppe im medikamentösen ON im posterioren Abschnitt eine Vergrößerung ( $p < 0,001$ ). Für den Bereich der SMA zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Kontrollen und Patienten im medikamentösen ON (siehe Tabelle 5). Diese Ergebnisse legen nahe, dass die dopaminerge Therapie an dieser Struktur den physiologischen Zustand wiederherstellt. Gleichzeitig lässt sich somit auf die SMA als eine bei Morbus Parkinson entscheidend gestörte Struktur des SMN schließen, sodass die SMA auf der Netzwerkebene der Parkinsonerkrankung und ihrer Behandlung eine Schlüsselrolle zu spielen scheint.

Es sind mir nur wenige Untersuchungen auf der Basis von elektrophysiologischen Daten zu Effekten der Parkinsonmedikation auf die SMA bekannt. In einer Arbeit wird eine „Überaktivierung“ der SMA im  $\gamma$ -Band bei Parkinsonpatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen berichtet<sup>176</sup>. Allerdings wurden in die Patientengruppe sowohl Patienten mit als auch ohne Dopamineinnahme rekrutiert, sodass anhand des Studiendesigns insbesondere

Aussagen zu Effekten der dopaminergen Medikation schwierig sind. Gleichwohl geben die beschriebenen Ergebnisse Hinweise auf eine entscheidende Rolle der SMA im  $\gamma$ -Frequenzband bei Morbus Parkinson. Während intern und extern gepactem repetitiven Fingertapping werden veränderte motorische Netzwerkschleifen einschließlich der SMA bei Parkinsonpatienten beobachtet<sup>177,178</sup>. Gleichzeitig stellte Dopamin eine Angleichung an einen physiologischen Zustand her, insbesondere in hohen  $\beta$ - und  $\gamma$ -Frequenzen. Dopamingabe reduziert zudem eine pathologische Desynchronisation im  $\beta$ -Band in der SMA während motorischer Aufgaben<sup>179</sup>, was erneut auf eine zentrale Rolle der SMA sowohl in der pathologischen Netzwerkorganisation bei Morbus Parkinson als auch in den Angriffspunkten einer dopaminergen Therapie hinweist.

Weiterhin existieren fMRT Studien, die die Effekte von dopaminergem Medikation insbesondere auch auf die SMA näher beleuchten. So war die funktionelle Konnektivität unter anderem in der SMA bei Parkinsonpatienten im OFF reduziert, und nach Gabe von 250 mg Levodopa an diejenige von Gesunden angeglichen<sup>158</sup>. Diese Effekte korrelierten mit Besserungen im UPDRS-Score, sodass es sich nicht nur um rein netzwerktheoretische Phänomene handeln dürfte, sondern mutmaßlich auch eine direkte klinische Relevanz besteht. Skidmore et al. untersuchten im fMRT die Amplituden sogenannter Niedrigfrequenz-Fluktuationen (ALFF) als Marker der Hirnaktivität im resting state<sup>161</sup>. In der SMA waren diese bei Parkinsonpatienten im OFF signifikant niedriger als bei gesunden Kontrollen. Dopamin-naive Parkinsonpatienten haben im Vergleich zu Gesunden eine reduzierte FC in der SMA<sup>160</sup>. Die Gabe von 250 mg Levodopa erhöhte die FC, sowohl gegenüber Gesunden als auch einer Placebogruppe. Schließlich zeigte eine Studie, welche EEG und transkranielle Magnetstimulation kombinierte, eine durch Levodopagabe erhöhte Erregbarkeit der SMA<sup>159</sup>.

In der Synopse der ausgeführten Studienlage gibt es überzeugende Evidenz, die auf eine zentrale Rolle der SMA in der durch die Parkinsonkrankheit gestörten Hirnnetzwerkarchitektur hinweist. Dies wird durch Daten von unbehandelten Patienten ebenso deutlich wie durch Untersuchungen zu Effekten der dopaminergen Therapie, welche auf die SMA einen wichtigen Einfluss ausübt. Der resultierende Effekt lässt sich in funktionellen und klinischen Parametern ausdrücken. Die in dieser Studie gezeigten Ergebnisse sprechen ebenso wie die zitierten Vorarbeiten für eine Ausprägung insbesondere im  $\gamma$ -Band.

### **4.3 Sensorimotorisches Netzwerk im $\beta$ -Band**

Für die Gruppe der Patienten im medikamentösen OFF ließ sich keine Netzwerkkomponente extrahieren, deren topologische Parameter eine überzeugende Ähnlichkeit zu denjenigen des sensorimotorischen Netzwerkes darstellen. Diese fehlende Ausprägung des SMN im  $\beta$ -Band bei medikamentösem OFF deutet auf eine gestörte Architektur des SMN im  $\beta$ -Band hin. Nach Verabreichung von Levodopa konnte im ON eine stabile Ausprägung des SMN im  $\beta$ -Band

gefunden werden. Diese zeigte zudem nur marginal signifikante Unterschiede zur  $\beta$ -Komponente des SMN in der Kontrollgruppe. Aus diesen Ergebnissen lässt sich ableiten, dass ein im  $\beta$ -Band gestörtes SMN ein Merkmal der Parkinsonkrankheit ist. Die Administration von Levodopa stellt einen nahezu physiologischen Zustand wieder her, sodass hier ein weiterer Effekt der dopaminergen Therapie auf Netzwerkebene zu beobachten ist.

Die besondere Bedeutung von  $\beta$ -Frequenzen im Bereich des Motorcortex ist gut belegt. Sie erfüllen wichtige Funktionen bei der Termination von Bewegungen, und sind während der Bewegung selbst desynchronisiert<sup>180</sup>. Außerdem ist das SMN von gesunden Probanden insbesondere von  $\beta$ -Oszillationen dominiert<sup>1,143</sup>. Unter Integration dieser Befunde mit den eigenen Ergebnissen ist an dieser Stelle zu postulieren, dass ein gestörtes SMN im  $\beta$ -Band entscheidend zu den motorischen Symptomen des Morbus Parkinson beiträgt.

Dies lässt sich anhand der funktionellen Zusammenhänge der sogenannten Basalganglien-Kortex-Schleife begründen. In dieser wurde aus einer Reihe von Untersuchungen eine Hypersynchronisation im  $\beta$ -Band zwischen STN und Motorkortex berichtet<sup>150-152,154-156</sup>. Auf den ersten Blick scheint allerdings eine Hypersynchronisation in  $\beta$ -Frequenzen eine verstärkte  $\beta$ -Aktivität zu fördern, und somit in Ruhe auch eine erhöhte  $\beta$ -Aktivität im SMN. Dies würde ja gerade den vorliegenden Ergebnissen eines im  $\beta$ -Band gestörten SMN widersprechen. Eine mögliche Auflösung dieses Problems kann mithilfe einer weiteren Studie erfolgen, welche im MEG die Oszillationen im Bereich des Motorkortex untersuchte<sup>168</sup>. Tatsächlich zeigte sich im OFF eine reduzierte  $\beta$ -Aktivität im Vergleich zu gesunden Kontrollen, und Levodopagabe konnte die  $\beta$ -Oszillationen wieder auf das Niveau von Gesunden steigern. Diese Ergebnisse decken sich mit denjenigen der durchgeführten eigenen Untersuchungen. Als weiteres Ergebnis berichten die Autoren über eine im OFF bestehende Hypersynchronisation zwischen linkem und rechtem Motorkortex in  $\beta$ -Frequenzen<sup>168</sup>. Levodopagabe konnte diese Hypersynchronisation reduzieren, sodass diese als pathologisch erachtet wurde. Anhand dieser Ergebnisse lassen sich die auf den ersten Blick widersprüchlichen Beobachtungen von  $\beta$ -Hypersynchronisation in der Basalganglien-Kortex-Schleife und reduzierter  $\beta$ -Aktivität im Motorkortex erklären und integrieren.

Ein potentiell Bias entsteht durch die vorgegebene Selektion der untersuchten Patienten. So sind Patienten mit STN-Elektroden zur DBS normalerweise in fortgeschrittenen Krankheitsstadien, während die Patienten aus der eigenen Studie eine durchschnittliche Krankheitsdauer von 7 Jahren hatten. Es werden also möglicherweise auch pathophysiologisch bzw. in der Netzwerkarchitektur nicht vergleichbare Krankheitsstadien miteinander verglichen. In jedem Fall ist aber die Untersuchung von Ruhenetzwerken mittels elektroenzephalographischer Methoden (überwiegend) auf kortikale Strukturen beschränkt, während Ableitungen aus dem STN explizit aus subkortikalen Strukturen stammen. Eine Kombination aus der Untersuchung von globalen, kortikalen Ruhenetzwerken und zeitgleich



abgeleiteten STN-Elektroden wäre wünschenswert, um einen umfassenden Einblick in die elektrophysiologischen Charakteristika des Morbus Parkinson zu erhalten.

#### 4.4 Default Mode Netzwerk

Der im Rahmen der durchgeführten Datenanalyse verwendete ICA Algorithmus trennt das DMN in die bifrontomedialen und die inferioparietalen Anteile auf. Dopamin scheint insbesondere den orbitofrontalen Kortex zu beeinflussen<sup>181</sup>, sodass die weiteren Untersuchungen und Ausführungen des DMN unter Berücksichtigung der zugrunde liegenden Fragestellung auf die frontale Netzwerkkomponente konzentriert sind. In der Gruppe der Gesunden ist das DMN dominiert von  $\theta$ -Frequenzen.

Im Gegensatz dazu fanden Brookes et al. das DMN dominiert von  $\alpha$ -Frequenzen<sup>1</sup>. Eine PCC-Komponente konnte dabei nicht extrahiert werden, was mit den eigenen Ergebnissen übereinstimmt. Als mögliche Ursache führen die Autoren die für tiefer liegende Hirnregionen schlechte Auflösung des MEG an, dieser technische Umstand sollte sich aus meiner Sicht auch auf das EEG übertragen lassen, und somit die fehlende PCC Komponente begründen. Eine kombinierte Netzwerkanalyse von EEG- und fMRT-Daten zeigte ein im EEG von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Oszillationen dominiertes DMN<sup>143</sup>. Der Wechsel von Konzentration auf selbst erlebte Erinnerung und Konzentration auf die Atmung zeigte eine  $\theta$ -Modulation im DMN<sup>182</sup>. Ausgeführt werden soll an dieser Stelle auch eine kombinierte Ruhenetzwerkanalyse mit Elektrokortikographie (also unmittelbar vom Kortex abgeleitetes EEG) und fMRT von Epilepsiepatienten<sup>183</sup>. Aus den elektrophysiologischen Daten erfolgte eine Poweranalyse für die jeweiligen Frequenzbänder, welche dann hinsichtlich ihrer räumlichen Eigenschaften mit den aus dem fMRT extrahierten Ruhenetzwerken korreliert wurden. Für das DMN wurde hier insbesondere eine Korrelation für das  $\theta$ -Band gefunden. Unter Berücksichtigung der hier zitierten Studien wird also eine simple Zuordnung in ein eng definiertes Frequenzband gerade der Komplexität des DMN nicht gerecht. Diese Annahme ermöglicht auch die Einordnung der eigenen Analyseergebnisse.

Für die Patientengruppe konnte sowohl im OFF als auch im ON die beste räumliche Korrelation im  $\beta$ -Band gefunden werden. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass das DMN bei Morbus Parkinson nicht entscheidend vom Dopaminstatus beeinflusst ist, gleichwohl aber gegenüber Gesunden Veränderungen aufweist. Im fMRT konnte eine gegenüber Gesunden gestörte FC für das DMN bei Dopamin-naiven Patienten nachgewiesen werden, obwohl für kognitive Leistung, Volumen der grauen Substanz, sowie soziodemographische Merkmale kontrolliert wurde<sup>184</sup>. Diese Arbeit ist besonders interessant, weil nur Patienten mit akinetisch-rigidem Phänotyp eingeschlossen wurden. Diese Patientengruppe entspricht somit im Wesentlichen der eigenen Studienpopulation. Für den akinetisch-rigiden Phänotyp scheint ein im Vergleich zu tremordominanten Parkinsonpatienten schneller fortschreitender kognitiver Abbau

vorzuliegen<sup>185</sup>. Ein gestörtes DMN könnte als pathophysiologisches Korrelat zu diesem klinischen Verlauf gewertet werden.

#### **4.5 Visuelles Netzwerk**

Die beste räumliche Übereinstimmung für das visuelle Netzwerk der Gruppe der Gesunden sowie der Patienten im medikamentösen ON zeigt sich im  $\delta$ -Band. Bei Patienten im OFF entspricht das der  $\alpha$ -Komponente. Es ist also ein Effekt von Dopamin auf das visuelle Netzwerk zu postulieren, der physiologische Frequenzmuster wiederherstellt.

Die Literaturrecherche zu Änderungen des visuellen Netzwerks bei Parkinsonpatienten ergibt verschiedene Aspekte. So zeigte eine graphtheoretische Analyse bei Patienten mit einer weniger als 1 Woche andauernden medikamentösen Behandlung ein gestörtes Netzwerk<sup>186</sup>. Ein klinisch relevantes Problem bei Morbus Parkinson stellen visuelle Halluzinationen dar. Hepp et al. untersuchten Patienten sowohl mit als auch ohne Halluzinationen und verglichen die FC mit der von gesunden Kontrollen<sup>187</sup>. Dabei zeigten sich bei den Patienten ebenfalls Störungen im Bereich des occipitalen Kortex, also im Bereich des visuellen Netzwerks. Ein Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne visuelle Halluzinationen konnte in dieser Region jedoch nicht gefunden werden. Allerdings konnte bei Parkinsonpatienten mit visuellen Halluzinationen frontal, temporal und subkortikal eine gegenüber den Kontrollen reduzierte FC gezeigt werden. Somit scheinen visuelle Halluzinationen kein Korrelat im Bereich des visuellen Netzwerks zu haben. Im Gegensatz zu diesen beiden Arbeiten fanden de Schipper et al. eine occipital erhöhte FC<sup>188</sup>. Das visuelle Netzwerk scheint in einem globalen Ansatz der Netzwerkanalyse weniger mit anderen Hirnregionen zu kommunizieren, ist also gewissermaßen auf der Netzwerkebene entkoppelt<sup>189</sup>.

Unzweifelhaft ist das visuelle Netzwerk in der bei Morbus Parkinson gestörten Ruhenetzwerkarchitektur ebenfalls betroffen. Der genaue Umfang und die klinische Relevanz sind dabei noch unklar. Als mögliches klinisches Korrelat galten visuelle Halluzinationen, ein Zusammenhang konnte jedoch bislang nicht nachgewiesen werden.

#### **4.6 Klinische Anwendbarkeit von RSN-Analysen**

Zur Anwendung von grundlagenwissenschaftlichen Forschungsansätzen in der klinischen Praxis bieten sich häufig Biomarker an, also distinkte und diagnostisch nutzbare Merkmale oder Muster einer Erkrankung. Für die Anwendung von Ruhenetzwerkanalysen würde das bedeuten, dass die beim IPS spezifisch gestörte Architektur der Ruhenetze zur Früherkennung oder differentialdiagnostischen Abgrenzung eines IPS gegenüber anderen Parkinsonsyndromen dient. Aufgrund der im Einzelfall bestehenden diagnostischen Unsicherheit bei der Differenzialdiagnose von Parkinsonsyndromen<sup>25,26</sup> sind valide Biomarker tatsächlich von großem praktischen Interesse<sup>190</sup>.

Zur Erörterung einer konkreten Anwendbarkeit einer Ruhenetzwerkanalyse sollte zunächst zwischen den methodischen Ansätzen differenziert werden. In den eigenen Versuchen zeigte sich der enorme zeitliche und methodische Aufwand von EEG-Untersuchungen – für die Erhebung der Rohdaten eines einzelnen Patienten waren mehrere Stunden nötig, hinzu kamen zeitlich, methodisch und materiell aufwändige Prozesse zur Datenauswertung. Zusammenfassend erforderte der Ansatz einen hohen Aufwand, der im Rahmen einer wissenschaftlichen Arbeit sicher angemessen ist. Gleichzeitig scheint jedoch gerade dieser Aufwand einer EEG-Ruhenetzwerkanalyse der breiten klinischen Anwendung entgegenzustehen.

Alternativ steht die fMRT für Untersuchungen des resting state zur Verfügung. Deren Anwendung würde wohl den zeitlichen Aufwand deutlich reduzieren, sowohl die Aufzeichnung der Daten als auch die Auswertung (welche beim fMRT häufig mithilfe automatisierter Pipelines stattfindet) sind hier weniger zeitaufwändig. Zudem gibt es bereits Vorarbeiten im fMRT zu einer möglichen Anwendbarkeit in der Differenzialdiagnose des Parkinsonsyndroms. So kann durch Bestimmung der FC in Ruhe ein IPS von einem medikamenteninduzierten Parkinsonsyndrom<sup>162</sup> ebenso differenziert werden, wie mit einer Sensitivität von 100% und Spezifität von 89,5% von Gesunden<sup>191</sup>. Gleichzeitig gibt es Hinweise für die Differenzierbarkeit zwischen MSA und IPS<sup>192</sup> bzw. zwischen PSP und IPS<sup>193</sup> anhand der FC in Ruhe. Gerade die rein klinische Differenzierung zu atypischen Parkinsonsyndromen ist im Einzelfall schwierig, und macht Biomarker relevant.

Nach aktuellem Stand scheint somit die fMRT gegenüber dem EEG als möglicher Biomarker im resting state erfolgversprechender. Aufgrund der bereits ausgeführten differenzialdiagnostischen Unsicherheiten ist die Weiterentwicklung zu einem Biomarker von großem Interesse. Um diesen valide zu etablieren, müsste jedoch aufgrund der diagnostischen Unsicherheit<sup>25,26</sup> auch eine jeweils korrekte Einordnung der Entität des jeweiligen Parkinsonsyndroms erfolgen. Als Gold-Standard der Forschung müsste daher immer eine definitive histopathologische Diagnosesicherung erfolgen. Der damit verbundene Aufwand wäre enorm, und dürfte vermutlich in absehbarer Zeit der festen Etablierung einer klinischen Anwendung noch entgegenstehen.

#### **4.7 Methodische Überlegungen**

Unter besonderer Berücksichtigung der in der Studie angewandten Methoden soll auf drei Aspekte näher eingegangen werden.

Die rekrutierten Patienten zeigten gemäß ihren UPDRS-III Scores einen akinetisch-rigiden Phänotyp oder einen Äquivalenztyp. Tremordominante Patienten wurden nicht eingeschlossen. Die klinischen Phänotypen unterscheiden sich aber hinsichtlich ihres klinischen Verlaufs sowie ihrer metabolischen Charakteristika<sup>15-17</sup>. Daher sollten die oben

detailliert ausgeführten Studienergebnisse nur mit Vorsicht auf die Gesamtheit der Parkinsonpatienten angewendet werden.

Die Anwendung von EEG-Messungen liefert eine hervorragende zeitliche Auflösung der Hirnaktivität. Gleichzeitig ist das EEG in der räumlichen Auflösung jedoch dem fMRT unterlegen. Durch Lösung des inversen Problems war es möglich, die Ruhenetzwerke unmittelbar auf der Kortexoberfläche zu analysieren. Außerdem erfassen Ruhenetzwerke allgemein große kortikale Areale. Aus diesen beiden Gründen sollten die extrahierten Ruhenetzwerke und die darauf basierenden Ergebnisse neben einer hohen zeitlichen auch über eine robuste räumliche Auflösung verfügen.

Zu Anfang einer ICA muss die Zahl der zu extrahierenden Komponenten festgelegt werden – dieser Prozess umfasst jedoch eine gewisse Willkür. Brookes et al.<sup>1</sup> wählten für MEG-Aufzeichnungen 25 Komponenten, jedoch konnte aus den eigenen Daten nicht für alle Frequenzbänder eine robuste Extraktion von 25 Komponenten erfolgen. Mutmaßlich ursächlich ist die für das EEG deutlich geringere Zahl an Ableitungen. Durch Reduktion der Komponenten auf 20 konnte dieses Problem gelöst werden – für die untersuchten Ruhenetzwerke ließen sich robuste und aussagekräftige Komponenten extrahieren.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Brookes MJ, Woolrich M, Luckhoo H, et al. Investigating the electrophysiological basis of resting state networks using magnetoencephalography. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; **108**(40): 16783-8.
2. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med* 1998; **339**(15): 1044-53.
3. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; **14**(2): 223-36; discussion 2.
4. Goetz CG. Charcot on Parkinson's disease. *Mov Disord* 1986; **1**(1): 27-32.
5. Thomsen TR, Rodnitzky RL. Juvenile parkinsonism: epidemiology, diagnosis and treatment. *CNS Drugs* 2010; **24**(6): 467-77.
6. Jo S, Kim YJ, Park KW, et al. Association of NO<sub>2</sub> and Other Air Pollution Exposures With the Risk of Parkinson Disease. *JAMA Neurol* 2021; **78**(7): 800-8.
7. Klein C, Westenberger A. Genetics of Parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; **2**(1): a008888.
8. Puschmann A. New Genes Causing Hereditary Parkinson's Disease or Parkinsonism. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017; **17**(9): 66.
9. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell* 2016; **167**(6): 1469-80 e12.
10. Liu B, Fang F, Pedersen NL, et al. Vagotomy and Parkinson disease: A Swedish register-based matched-cohort study. *Neurology* 2017; **88**(21): 1996-2002.
11. Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 2004; **318**(1): 121-34.
12. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. Second of two parts. *N Engl J Med* 1998; **339**(16): 1130-43.
13. Jellinger KA. Post mortem studies in Parkinson's disease--is it possible to detect brain areas for specific symptoms? *J Neural Transm Suppl* 1999; **56**: 1-29.
14. Jellinger KA. Pathology of Parkinson's disease. Changes other than the nigrostriatal pathway. *Mol Chem Neuropathol* 1991; **14**(3): 153-97.
15. Eggers C, Kahraman D, Fink GR, Schmidt M, Timmermann L. Akinetic-rigid and tremor-dominant Parkinson's disease patients show different patterns of FP-CIT single photon emission computed tomography. *Mov Disord* 2011; **26**(3): 416-23.
16. Eggers C, Pedrosa DJ, Kahraman D, et al. Parkinson subtypes progress differently in clinical course and imaging pattern. *PLoS One* 2012; **7**(10): e46813.
17. Eggers C, Schwartz F, Pedrosa DJ, Kracht L, Timmermann L. Parkinson's disease subtypes show a specific link between dopaminergic and glucose metabolism in the striatum. *PLoS One* 2014; **9**(5): e96629.
18. Lee A, Gilbert RM. Epidemiology of Parkinson Disease. *Neurol Clin* 2016; **34**(4): 955-65.
19. Mu J, Chaudhuri KR, Bielza C, de Pedro-Cuesta J, Larranaga P, Martinez-Martin P. Parkinson's Disease Subtypes Identified from Cluster Analysis of Motor and Non-motor Symptoms. *Front Aging Neurosci* 2017; **9**: 301.
20. Heinrich Mattle MM. Kurzlehrbuch Neurologie: Georg Thieme Verlag KG Stuttgart; 2015.
21. St. Leger. Paralysis agitans. [https://en.wikipedia.org/wiki/File:Paralysis\\_agitans\\_\(1907,\\_after\\_St.\\_Leger\).png](https://en.wikipedia.org/wiki/File:Paralysis_agitans_(1907,_after_St._Leger).png) (accessed 19.02.2022).
22. Fahn S ERUDC. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, editors. Recent Developments in Parkinson's Disease. *2nd edn Macmillan Healthcare Information; Florham Park, NJ* 1987: 153-63, 293-304.

23. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord* 2008; **23**(15): 2129-70.
24. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; **17**(5): 427-42.
25. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; **55**(3): 181-4.
26. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology* 2001; **57**(8): 1497-9.
27. St Louis EK, Boeve AR, Boeve BF. REM Sleep Behavior Disorder in Parkinson's Disease and Other Synucleinopathies. *Mov Disord* 2017; **32**(5): 645-58.
28. Galbiati A, Verga L, Giora E, Zucconi M, Ferini-Strambi L. The risk of neurodegeneration in REM sleep behavior disorder: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Sleep Med Rev* 2019; **43**: 37-46.
29. Cohenpour M, Golan H. [Nuclear neuroimaging of dopamine transporter in Parkinsonism--role in routine clinical practice]. *Harefuah* 2007; **146**(9): 698-702, 33.
30. Wang L, Zhang Q, Li H, Zhang H. SPECT molecular imaging in Parkinson's disease. *J Biomed Biotechnol* 2012; **2012**: 412486.
31. DGN S3-Leitlinie „Idiopathisches Parkinson-Syndrom“, Langfassung, Aktualisierung 2016, AWMF-Register-Nummer 030-010. Vollständig überarbeitet 1. Januar 2016. 2016.
32. Sui X, Zhou C, Li J, Chen L, Yang X, Li F. Hyposmia as a Predictive Marker of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int* 2019; **2019**: 3753786.
33. Haehner A, Boesveldt S, Berendse HW, et al. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease--a multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; **15**(7): 490-4.
34. Yoo HS, Chung SJ, Lee YH, Ye BS, Sohn YH, Lee PH. Olfactory anosognosia is a predictor of cognitive decline and dementia conversion in Parkinson's disease. *J Neurol* 2019; **266**(7): 1601-10.
35. E. Tolosa RD, F.F. Cruz-Sanchez. Progressive Supranuclear Palsy: Diagnosis, Pathology, and Therapy: Springer Science & Business Media, 2013; 2013.
36. Gao YL, Wang N, Sun FR, Cao XP, Zhang W, Yu JT. Tau in neurodegenerative disease. *Ann Transl Med* 2018; **6**(10): 175.
37. Urban PP. Klinisch-neurologische Untersuchungstechniken. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2015.
38. Fanciulli A, Wenning GK. Multiple-system atrophy. *N Engl J Med* 2015; **372**(3): 249-63.
39. Walker Z, Possin KL, Boeve BF, Aarsland D. Lewy body dementias. *Lancet* 2015; **386**(10004): 1683-97.
40. Savica R, Grossardt BR, Bower JH, Ahlskog JE, Mielke MM, Rocca WA. Incidence and time trends of drug-induced parkinsonism: A 30-year population-based study. *Mov Disord* 2017; **32**(2): 227-34.
41. Montastruc JL, Llau ME, Rascol O, Senard JM. Drug-induced parkinsonism: a review. *Fundam Clin Pharmacol* 1994; **8**(4): 293-306.
42. Esper CD, Factor SA. Failure of recognition of drug-induced parkinsonism in the elderly. *Mov Disord* 2008; **23**(3): 401-4.
43. Marxreiter F, Winkler J. [Vascular parkinsonism]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2016; **84 Suppl 1**: S8-S13.
44. Denny-Brown D. The nature of apraxia. *J Nerv Ment Dis* 1958; **126**(1): 9-32.

45. Dezsi L, Vecsei L. Monoamine Oxidase B Inhibitors in Parkinson's Disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2017; **16**(4): 425-39.
46. Dr. rer. med. Judith Dams PDmRD. S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom. 2016.
47. Wang RZ, Vashistha V, Kaur S, Houchens NW. Serotonin syndrome: Preventing, recognizing, and treating it. *Cleve Clin J Med* 2016; **83**(11): 810-7.
48. Fahn S. The medical treatment of Parkinson disease from James Parkinson to George Cotzias. *Mov Disord* 2015; **30**(1): 4-18.
49. Herdegen T. Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2014: 477-80.
50. Ceballos-Baumann AO. Bewegungsstörungen. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005: 55.
51. Jost WH. [Pharmacological treatment of motor symptoms in Parkinson's diseases]. *Nervenarzt* 2017; **88**(4): 373-82.
52. Borovac JA. Side effects of a dopamine agonist therapy for Parkinson's disease: a mini-review of clinical pharmacology. *Yale J Biol Med* 2016; **89**(1): 37-47.
53. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesei S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2007; **356**(1): 39-46.
54. Frampton JE. Rotigotine Transdermal Patch: A Review in Parkinson's Disease. *CNS Drugs* 2019; **33**(7): 707-18.
55. Goetz CG. The history of Parkinson's disease: early clinical descriptions and neurological therapies. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2011; **1**(1): a008862.
56. Ztaou S, Amalric M. Contribution of cholinergic interneurons to striatal pathophysiology in Parkinson's disease. *Neurochem Int* 2019; **126**: 1-10.
57. Katzenschlager R, Sampaio C, Costa J, Lees A. Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): CD003735.
58. Lertxundi U, Isla A, Solinis MA, et al. Anticholinergic burden in Parkinson's disease inpatients. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; **71**(10): 1271-7.
59. Nutt JG, Woodward WR, Gancher ST, Merrick D. 3-O-methyldopa and the response to levodopa in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1987; **21**(6): 584-8.
60. Muller T. Catechol-O-methyltransferase inhibitors in Parkinson's disease. *Drugs* 2015; **75**(2): 157-74.
61. Hauser RA. Levodopa/carbidopa/entacapone (Stalevo). *Neurology* 2004; **62**(1 Suppl 1): S64-71.
62. Lees AJ, Ratziu V, Tolosa E, Oertel WH. Safety and tolerability of adjunctive tolcapone treatment in patients with early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; **78**(9): 944-8.
63. Martignoni E, Cosentino M, Ferrari M, et al. Two patients with COMT inhibitor-induced hepatic dysfunction and UGT1A9 genetic polymorphism. *Neurology* 2005; **65**(11): 1820-2.
64. Rocha JF, Almeida L, Falcao A, et al. Opicapone: a short lived and very long acting novel catechol-O-methyltransferase inhibitor following multiple dose administration in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013; **76**(5): 763-75.
65. Schwab RS, England AC, Jr., Poskanzer DC, Young RR. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *JAMA* 1969; **208**(7): 1168-70.
66. Dashtipour K, Tafreshi AR, Pahwa R, Lyons KE. Extended-Release Amantadine for Levodopa-Induced Dyskinesia. *Expert Rev Neurother* 2019; **19**(4): 293-9.
67. Paik J, Keam SJ. Amantadine Extended-Release (GOCOVRI()): A Review in Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson's Disease. *CNS Drugs* 2018; **32**(8): 797-806.

68. Kornhuber J, Weller M, Riederer P. Glutamate receptor antagonists for neuroleptic malignant syndrome and akinetic hyperthermic parkinsonian crisis. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1993; **6**(1): 63-72.
69. Perez-Lloret S, Rascol O. Efficacy and safety of amantadine for the treatment of L-DOPA-induced dyskinesia. *J Neural Transm (Vienna)* 2018; **125**(8): 1237-50.
70. Malsch U, Bliesath H, Bother K, Ramm H, Luhmann R. [Monotherapy of Parkinson's disease with budipine. A double blind comparison with amantadine]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2001; **69**(2): 86-9.
71. Hacker ML, Turchan M, Heusinkveld LE, et al. Deep brain stimulation in early-stage Parkinson disease: Five-year outcomes. *Neurology* 2020; **95**(4): e393-e401.
72. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013; **368**(7): 610-22.
73. Kahn L, Mathkour M, Lee SX, et al. Long-term outcomes of deep brain stimulation in severe Parkinson's disease utilizing UPDRS III and modified Hoehn and Yahr as a severity scale. *Clin Neurol Neurosurg* 2019; **179**: 67-73.
74. Mehanna R, Lai EC. Deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Transl Neurodegener* 2013; **2**(1): 22.
75. Peng L, Fu J, Ming Y, Zeng S, He H, Chen L. The long-term efficacy of STN vs GPi deep brain stimulation for Parkinson disease: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018; **97**(35): e12153.
76. Limousin P, Foltynie T. Long-term outcomes of deep brain stimulation in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2019; **15**(4): 234-42.
77. Okun MS. Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2012; **367**(16): 1529-38.
78. Tonges L, Ceballos-Baumann A, Honig H, Storch A, Jost WH. [Practical use of continuous apomorphine infusion via pump]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2017; **85**(9): 516-35.
79. Auffret M, Le Jeune F, Maurus A, et al. Apomorphine pump in advanced Parkinson's disease: Effects on motor and nonmotor symptoms with brain metabolism correlations. *J Neurol Sci* 2017; **372**: 279-87.
80. Papuc E, Trzcieniecka O, Rejdak K. Continuous subcutaneous apomorphine monotherapy in Parkinson's disease. *Ann Agric Environ Med* 2019; **26**(1): 133-7.
81. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol* 2014; **13**(2): 141-9.
82. Olanow CW, Espay AJ, Stocchi F, et al. Continuous Subcutaneous Levodopa Delivery for Parkinson's Disease: A Randomized Study. *J Parkinsons Dis* 2021; **11**(1): 177-86.
83. Poewe W, Stocchi F, Arkadir D, et al. Subcutaneous Levodopa Infusion for Parkinson's Disease: 1-Year Data from the Open-Label BeyoND Study. *Mov Disord* 2021; **36**(11): 2687-92.
84. Antonini A, Jost WH. [Duodenale levodopa and apomorphine infusion for motor complications in advanced Parkinson's disease]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2018; **86**(S 01): S5-S9.
85. Cosentino C, Baccini M, Putzolu M, Ristori D, Avanzino L, Pelosin E. Effectiveness of Physiotherapy on Freezing of Gait in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analyses. *Mov Disord* 2020; **35**(4): 523-36.
86. Tomlinson CL, Patel S, Meek C, et al. Physiotherapy intervention in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; **345**: e5004.



87. Alves Da Rocha P, McClelland J, Morris ME. Complementary physical therapies for movement disorders in Parkinson's disease: a systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med* 2015; **51**(6): 693-704.
88. McDonnell MN, Rischbieth B, Schammer TT, Seaforth C, Shaw AJ, Phillips AC. Lee Silverman Voice Treatment (LSVT)-BIG to improve motor function in people with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil* 2018; **32**(5): 607-18.
89. Haas LF. Hans Berger (1873-1941), Richard Caton (1842-1926), and electroencephalography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; **74**(1): 9.
90. Berger H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 1929; **87**: 527-70.
91. Kirschfeld K. The physical basis of alpha waves in the electroencephalogram and the origin of the "Berger effect". *Biol Cybern* 2005; **92**(3): 177-85.
92. Jackson AF, Bolger DJ. The neurophysiological bases of EEG and EEG measurement: a review for the rest of us. *Psychophysiology* 2014; **51**(11): 1061-71.
93. Serman MB, Bowersox SS. Sensorimotor electroencephalogram rhythmic activity: a functional gate mechanism. *Sleep* 1981; **4**(4): 408-22.
94. Andersen P, Sears TA. The Role of Inhibition in the Phasing of Spontaneous Thalamo-Cortical Discharge. *J Physiol* 1964; **173**: 459-80.
95. Olejniczak P. Neurophysiologic basis of EEG. *J Clin Neurophysiol* 2006; **23**(3): 186-9.
96. Wolters CH, Anwander A, Tricoche X, Weinstein D, Koch MA, MacLeod RS. Influence of tissue conductivity anisotropy on EEG/MEG field and return current computation in a realistic head model: a simulation and visualization study using high-resolution finite element modeling. *Neuroimage* 2006; **30**(3): 813-26.
97. Lopez-Gordo MA, Sanchez-Morillo D, Pelayo Valle F. Dry EEG electrodes. *Sensors (Basel)* 2014; **14**(7): 12847-70.
98. Tatum WO. Handbook of EEG Interpretation, Second Edition; 2014.
99. Beniczky S, Schomer DL. Electroencephalography: basic biophysical and technological aspects important for clinical applications. *Epileptic Disord* 2020.
100. Sinha SR, Sullivan L, Sabau D, et al. American Clinical Neurophysiology Society Guideline 1: Minimum Technical Requirements for Performing Clinical Electroencephalography. *J Clin Neurophysiol* 2016; **33**(4): 303-7.
101. Reif PS, Strzelczyk A, Rosenow F. The history of invasive EEG evaluation in epilepsy patients. *Seizure* 2016; **41**: 191-5.
102. Klem GH, Luders HO, Jasper HH, Elger C. The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999; **52**: 3-6.
103. Rosenzweig I, Fogarasi A, Johnsen B, et al. Beyond the double banana: improved recognition of temporal lobe seizures in long-term EEG. *J Clin Neurophysiol* 2014; **31**(1): 1-9.
104. Bach Justesen A, Eskelund Johansen AB, Martinussen NI, et al. Added clinical value of the inferior temporal EEG electrode chain. *Clin Neurophysiol* 2018; **129**(1): 291-5.
105. Oostenveld R, Praamstra P. The five percent electrode system for high-resolution EEG and ERP measurements. *Clin Neurophysiol* 2001; **112**(4): 713-9.
106. Brodbeck V, Spinelli L, Lascano AM, et al. Electroencephalographic source imaging: a prospective study of 152 operated epileptic patients. *Brain* 2011; **134**(Pt 10): 2887-97.
107. Plochl M, Ossandon JP, König P. Combining EEG and eye tracking: identification, characterization, and correction of eye movement artifacts in electroencephalographic data. *Front Hum Neurosci* 2012; **6**: 278.

108. Matsuo F, Peters JF, Reilly EL. Electrical phenomena associated with movements of the eyelid. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1975; **38**(5): 507-11.
109. Goncharova, II, McFarland DJ, Vaughan TM, Wolpaw JR. EMG contamination of EEG: spectral and topographical characteristics. *Clin Neurophysiol* 2003; **114**(9): 1580-93.
110. Michel CM, He B. EEG source localization. *Handb Clin Neurol* 2019; **160**: 85-101.
111. Kybic J, Clerc M, Abboud T, Faugeras O, Keriven R, Papadopoulos T. A common formalism for the integral formulations of the forward EEG problem. *IEEE Trans Med Imaging* 2005; **24**(1): 12-28.
112. Grech R, Cassar T, Muscat J, et al. Review on solving the inverse problem in EEG source analysis. *J Neuroeng Rehabil* 2008; **5**: 25.
113. Neundörfer B. Das EEG in der ärztlichen Praxis. Urban & Fischer Verlag; 2001: 1-76.
114. Tatum WO, Husain AM, Benbadis SR, Kaplan PW. Normal adult EEG and patterns of uncertain significance. *J Clin Neurophysiol* 2006; **23**(3): 194-207.
115. Akeju O, Westover MB, Pavone KJ, et al. Effects of sevoflurane and propofol on frontal electroencephalogram power and coherence. *Anesthesiology* 2014; **121**(5): 990-8.
116. Mayfield D, Brown RG. The clinical laboratory and electroencephalographic effects of lithium. *J Psychiatr Res* 1966; **4**(3): 207-19.
117. Ryu HU, Lee S, Shin BS, Kang HG. Different patterns of electroencephalography during hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2019; **98**(29): e16483.
118. Brenner RP. The interpretation of the EEG in stupor and coma. *Neurologist* 2005; **11**(5): 271-84.
119. Schindler K. Einführung in die EEG Beschreibung und Interpretation. 2018.
120. Feyissa AM, Tatum WO. Adult EEG. *Handb Clin Neurol* 2019; **160**: 103-24.
121. So EL. Interictal epileptiform discharges in persons without a history of seizures: what do they mean? *J Clin Neurophysiol* 2010; **27**(4): 229-38.
122. Acharya JN, Acharya VJ. Overview of EEG Montages and Principles of Localization. *J Clin Neurophysiol* 2019; **36**(5): 325-9.
123. Goldman D. The clinical use of the "average" reference electrode in monopolar recording. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1950; **2**(2): 209-12.
124. Acharya JN, Hani AJ, Thirumala PD, Tsuchida TN. American Clinical Neurophysiology Society Guideline 3: A Proposal for Standard Montages to Be Used in Clinical EEG. *J Clin Neurophysiol* 2016; **33**(4): 312-6.
125. Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med* 1995; **34**(4): 537-41.
126. Lowe MJ, Mock BJ, Sorenson JA. Functional connectivity in single and multislice echoplanar imaging using resting-state fluctuations. *Neuroimage* 1998; **7**(2): 119-32.
127. Hampson M, Peterson BS, Skudlarski P, Gatenby JC, Gore JC. Detection of functional connectivity using temporal correlations in MR images. *Hum Brain Mapp* 2002; **15**(4): 247-62.
128. Hampson M, Olson IR, Leung HC, Skudlarski P, Gore JC. Changes in functional connectivity of human MT/V5 with visual motion input. *Neuroreport* 2004; **15**(8): 1315-9.
129. Cordes D, Haughton VM, Arfanakis K, et al. Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; **21**(9): 1636-44.
130. Damoiseaux JS, Rombouts SA, Barkhof F, et al. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; **103**(37): 13848-53.
131. Gusnard DA, Akbudak E, Shulman GL, Raichle ME. Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; **98**(7): 4259-64.

132. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; **98**(2): 676-82.
133. Raichle ME. Neuroscience. The brain's dark energy. *Science* 2006; **314**(5803): 1249-50.
134. Gauthier CJ, Fan AP. BOLD signal physiology: Models and applications. *Neuroimage* 2019; **187**: 116-27.
135. Logothetis NK, Wandell BA. Interpreting the BOLD signal. *Annu Rev Physiol* 2004; **66**: 735-69.
136. Yuan H, Ding L, Zhu M, Zotev V, Phillips R, Bodurka J. Reconstructing Large-Scale Brain Resting-State Networks from High-Resolution EEG: Spatial and Temporal Comparisons with fMRI. *Brain Connect* 2016; **6**(2): 122-35.
137. van Diessen E, Numan T, van Dellen E, et al. Opportunities and methodological challenges in EEG and MEG resting state functional brain network research. *Clin Neurophysiol* 2015; **126**(8): 1468-81.
138. Smitha KA, Akhil Raja K, Arun KM, et al. Resting state fMRI: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks. *Neuroradiol J* 2017; **30**(4): 305-17.
139. Sockeel S, Schwartz D, Pelegrini-Issac M, Benali H. Large-Scale Functional Networks Identified from Resting-State EEG Using Spatial ICA. *PLoS One* 2016; **11**(1): e0146845.
140. Aoki Y, Ishii R, Pascual-Marqui RD, et al. Detection of EEG-resting state independent networks by eLORETA-ICA method. *Front Hum Neurosci* 2015; **9**: 31.
141. Florin E, Baillet S. The brain's resting-state activity is shaped by synchronized cross-frequency coupling of neural oscillations. *Neuroimage* 2015; **111**: 26-35.
142. Hillebrand A, Barnes GR, Bosboom JL, Berendse HW, Stam CJ. Frequency-dependent functional connectivity within resting-state networks: an atlas-based MEG beamformer solution. *Neuroimage* 2012; **59**(4): 3909-21.
143. Mantini D, Perrucci MG, Del Gratta C, Romani GL, Corbetta M. Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; **104**(32): 13170-5.
144. Calhoun VD, Adali T, Pearlson GD, Pekar JJ. A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Hum Brain Mapp* 2001; **14**(3): 140-51.
145. Himberg J, Hyvärinen A, Esposito F. Validating the independent components of neuroimaging time series via clustering and visualization. *Neuroimage* 2004; **22**(3): 1214-22.
146. Olde Dubbelink KT, Hillebrand A, Stoffers D, et al. Disrupted brain network topology in Parkinson's disease: a longitudinal magnetoencephalography study. *Brain* 2014; **137**(Pt 1): 197-207.
147. Mesmoudi S, Perlberg V, Rudrauf D, et al. Resting state networks' corticotopy: the dual intertwined rings architecture. *PLoS One* 2013; **8**(7): e67444.
148. Mohan A, Roberto AJ, Lorenzo A, et al. The Significance of the Default Mode Network (DMN) in Neurological and Neuropsychiatric Disorders: A Review. *Yale J Biol Med* 2016; **89**(1): 49-57.
149. Beckmann CF, DeLuca M, Devlin JT, Smith SM. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2005; **360**(1457): 1001-13.
150. Hirschmann J, Ozkurt TE, Butz M, et al. Distinct oscillatory STN-cortical loops revealed by simultaneous MEG and local field potential recordings in patients with Parkinson's disease. *Neuroimage* 2011; **55**(3): 1159-68.

151. Kuhn AA, Kempf F, Brucke C, et al. High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus suppresses oscillatory beta activity in patients with Parkinson's disease in parallel with improvement in motor performance. *J Neurosci* 2008; **28**(24): 6165-73.
152. Neumann WJ, Staub-Bartelt F, Horn A, et al. Long term correlation of subthalamic beta band activity with motor impairment in patients with Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2017; **128**(11): 2286-91.
153. Oswal A, Beudel M, Zrinzo L, et al. Deep brain stimulation modulates synchrony within spatially and spectrally distinct resting state networks in Parkinson's disease. *Brain* 2016; **139**(Pt 5): 1482-96.
154. Weinberger M, Mahant N, Hutchison WD, et al. Beta oscillatory activity in the subthalamic nucleus and its relation to dopaminergic response in Parkinson's disease. *J Neurophysiol* 2006; **96**(6): 3248-56.
155. Hirschmann J, Ozkurt TE, Butz M, et al. Differential modulation of STN-cortical and cortico-muscular coherence by movement and levodopa in Parkinson's disease. *Neuroimage* 2013; **68**: 203-13.
156. Tinkhauser G, Pogosyan A, Tan H, Herz DM, Kuhn AA, Brown P. Beta burst dynamics in Parkinson's disease OFF and ON dopaminergic medication. *Brain* 2017; **140**(11): 2968-81.
157. Abbasi O, Hirschmann J, Storz L, et al. Unilateral deep brain stimulation suppresses alpha and beta oscillations in sensorimotor cortices. *Neuroimage* 2018; **174**: 201-7.
158. Wu T, Wang L, Chen Y, Zhao C, Li K, Chan P. Changes of functional connectivity of the motor network in the resting state in Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2009; **460**(1): 6-10.
159. Casarotto S, Turco F, Comanducci A, et al. Excitability of the supplementary motor area in Parkinson's disease depends on subcortical damage. *Brain Stimul* 2019; **12**(1): 152-60.
160. Esposito F, Tessitore A, Giordano A, et al. Rhythm-specific modulation of the sensorimotor network in drug-naïve patients with Parkinson's disease by levodopa. *Brain* 2013; **136**(Pt 3): 710-25.
161. Skidmore FM, Yang M, Baxter L, et al. Reliability analysis of the resting state can sensitively and specifically identify the presence of Parkinson disease. *Neuroimage* 2013; **75**: 249-61.
162. Ham JH, Cha J, Lee JJ, et al. Nigrostriatal dopamine-independent resting-state functional networks in Parkinson's disease. *Neuroimage* 2015; **119**: 296-304.
163. Baggio HC, Segura B, Sala-Llonch R, et al. Cognitive impairment and resting-state network connectivity in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp* 2015; **36**(1): 199-212.
164. Kawabata K, Watanabe H, Hara K, et al. Distinct manifestation of cognitive deficits associate with different resting-state network disruptions in non-demented patients with Parkinson's disease. *J Neurol* 2018; **265**(3): 688-700.
165. Hou Y, Wei Q, Ou R, et al. Different resting-state network disruptions in newly diagnosed drug-naïve Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment. *BMC Neurol* 2021; **21**(1): 327.
166. Bosboom JL, Stoffers D, Stam CJ, et al. Resting state oscillatory brain dynamics in Parkinson's disease: an MEG study. *Clin Neurophysiol* 2006; **117**(11): 2521-31.
167. Olde Dubbelink KT, Schoonheim MM, Deijen JB, Twisk JW, Barkhof F, Berendse HW. Functional connectivity and cognitive decline over 3 years in Parkinson disease. *Neurology* 2014; **83**(22): 2046-53.
168. Heinrichs-Graham E, Kurz MJ, Becker KM, Santamaria PM, Gendelman HE, Wilson TW. Hypersynchrony despite pathologically reduced beta oscillations in patients with Parkinson's disease: a pharmaco-magnetoencephalography study. *J Neurophysiol* 2014; **112**(7): 1739-47.

169. Schneider L, Seeger V, Timmermann L, Florin E. Electrophysiological resting state networks of predominantly akinetic-rigid Parkinson patients: Effects of dopamine therapy. *Neuroimage Clin* 2020; **25**: 102147.
170. Pelzer EA, Florin E, Schnitzler A. Quantitative Susceptibility Mapping and Resting State Network Analyses in Parkinsonian Phenotypes-A Systematic Review of the Literature. *Front Neural Circuits* 2019; **13**: 50.
171. Nugent AC, Luber B, Carver FW, Robinson SE, Coppola R, Zarate CA. Deriving frequency-dependent spatial patterns in MEG-derived resting state sensorimotor network: A novel multiband ICA technique. *Hum Brain Mapp* 2017; **38**(2): 779-91.
172. Seidler R, Erdeniz B, Koppelmans V, Hirsiger S, Mérillat S, Jäncke L. Associations between age, motor function, and resting state sensorimotor network connectivity in healthy older adults. *Neuroimage* 2015; **108**: 47-59.
173. He H, Luo C, Chang X, et al. The Functional Integration in the Sensory-Motor System Predicts Aging in Healthy Older Adults. *Front Aging Neurosci* 2016; **8**: 306.
174. Cottone C, Tomasevic L, Porcaro C, Filligoi G, Tecchio F. Physiological aging impacts the hemispheric balances of resting state primary somatosensory activities. *Brain Topogr* 2013; **26**(1): 186-99.
175. Schlee W, Leirer V, Kolassa S, Thurm F, Elbert T, Kolassa IT. Development of large-scale functional networks over the lifespan. *Neurobiol Aging* 2012; **33**(10): 2411-21.
176. Moazami-Goudarzi M, Sarnthein J, Michels L, Moukhtieva R, Jeanmonod D. Enhanced frontal low and high frequency power and synchronization in the resting EEG of parkinsonian patients. *Neuroimage* 2008; **41**(3): 985-97.
177. Herz DM, Florin E, Christensen MS, et al. Dopamine replacement modulates oscillatory coupling between premotor and motor cortical areas in Parkinson's disease. *Cereb Cortex* 2014; **24**(11): 2873-83.
178. Herz DM, Siebner HR, Hulme OJ, Florin E, Christensen MS, Timmermann L. Levodopa reinstates connectivity from prefrontal to premotor cortex during externally paced movement in Parkinson's disease. *Neuroimage* 2014; **90**: 15-23.
179. Chung JW, Burciu RG, Ofori E, et al. Beta-band oscillations in the supplementary motor cortex are modulated by levodopa and associated with functional activity in the basal ganglia. *Neuroimage Clin* 2018; **19**: 559-71.
180. Heinrichs-Graham E, Kurz MJ, Gehringer JE, Wilson TW. The functional role of post-movement beta oscillations in motor termination. *Brain Struct Funct* 2017; **222**(7): 3075-86.
181. Kahnt T, Tobler PN. Dopamine Modulates the Functional Organization of the Orbitofrontal Cortex. *J Neurosci* 2017; **37**(6): 1493-504.
182. Fomina T, Hohmann M, Scholkopf B, Grosse-Wentrup M. Identification of the Default Mode Network with electroencephalography. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2015; **2015**: 7566-9.
183. Hacker CD, Snyder AZ, Pahwa M, Corbetta M, Leuthardt EC. Frequency-specific electrophysiologic correlates of resting state fMRI networks. *Neuroimage* 2017; **149**: 446-57.
184. Hou Y, Luo C, Yang J, et al. Default-mode network connectivity in cognitively unimpaired drug-naive patients with rigidity-dominant Parkinson's disease. *J Neurol* 2017; **264**(1): 152-60.
185. Thenganatt MA, Jankovic J. Parkinson disease subtypes. *JAMA Neurol* 2014; **71**(4): 499-504.
186. Fang J, Chen H, Cao Z, et al. Impaired brain network architecture in newly diagnosed Parkinson's disease based on graph theoretical analysis. *Neurosci Lett* 2017; **657**: 151-8.

187. Hepp DH, Foncke EMJ, Olde Dubbelink KTE, van de Berg WDJ, Berendse HW, Schoonheim MM. Loss of Functional Connectivity in Patients with Parkinson Disease and Visual Hallucinations. *Radiology* 2017; **285**(3): 896-903.
188. de Schipper LJ, Hafkemeijer A, van der Grond J, Marinus J, Henselmans JML, van Hilten JJ. Altered Whole-Brain and Network-Based Functional Connectivity in Parkinson's Disease. *Front Neurol* 2018; **9**: 419.
189. Gottlich M, Munte TF, Heldmann M, Kasten M, Hagenah J, Kramer UM. Altered resting state brain networks in Parkinson's disease. *PLoS One* 2013; **8**(10): e77336.
190. Saeed U, Lang AE, Masellis M. Neuroimaging Advances in Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonian Syndromes. *Front Neurol* 2020; **11**: 572976.
191. Szewczyk-Krolikowski K, Menke RA, Rolinski M, et al. Functional connectivity in the basal ganglia network differentiates PD patients from controls. *Neurology* 2014; **83**(3): 208-14.
192. Baggio HC, Abos A, Segura B, et al. Cerebellar resting-state functional connectivity in Parkinson's disease and multiple system atrophy: Characterization of abnormalities and potential for differential diagnosis at the single-patient level. *Neuroimage Clin* 2019; **22**: 101720.
193. Yu F, Barron DS, Tantiwongkosi B, Fox M, Fox P. Characterisation of meta-analytical functional connectivity in progressive supranuclear palsy. *Clin Radiol* 2018; **73**(4): 415.e1-.e7.
194. NEW actiCAP and actiCHamp caps now with an improved and unified layout. <https://pressrelease.brainproducts.com/uol/> (accessed 19.02.2022.)

## 6. Anhang

### 6.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: frühe graphische Darstellung des Parkinsonsyndroms.....	13
Abbildung 2: DBS Elektrodenlage in STN bzw Gpi <sup>77</sup> .....	21
Abbildung 3: Ladungsverteilung vom Neuron bis zur Elektrode .....	24
Abbildung 4: 10-20-System zur standardisierten EEG Ableitung <sup>99</sup> .....	26
Abbildung 5: Beispiele für EEG Montagen <sup>99</sup> .....	33
Abbildung 6: räumliche Verteilung von 32 identifizierten Ruhenetzwerken <sup>147</sup> .....	37

## 6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: EEG Frequenzbänder nach Neundörfer <sup>113</sup> .....	30
--	----