

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Untersuchungen zur effektiven zerebralen Konnektivität und Handmotorik bei Patienten mit Morbus Parkinson und gesunden Probanden

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Tabea Claudia Marquardt
aus Kempten (Allgäu)

Mainz, 2021

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

07. Dezember 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VI
1. Einleitung	1
2. Fragestellung und Ziel der Studie	3
3. Stand der aktuellen Forschung	5
3.1. Morbus Parkinson	5
3.1.1 Epidemiologie	5
3.1.2 Ätiologie und Pathogenese	6
3.1.3 Klinische Symptomatik und Diagnostik.....	8
3.1.4 Therapieprinzipien	9
3.2. Graphomotorische Tests zur Beschreibung von Bewegungseinschränkungen bei Morbus Parkinson	11
3.3. Funktionelle Bildgebung bei Morbus Parkinson	15
3.3.1 Technische Grundlagen der Magnetresonanztomographie	16
3.3.2 Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomographie	17
3.3.3 Bildgebung bei Morbus Parkinson.....	17
3.3.4 Netzwerkanalyse mithilfe funktioneller und effektiver Konnektivität	18
3.3.4.1 Parameter der funktionellen und effektiven Konnektivität	18
3.3.4.2 Veränderungen in motorischen Netzwerken bei Morbus Parkinson	20
3.3.4.3 Netzwerkveränderungen in Ruhe bei Morbus Parkinson	22
3.3.4.4 Korrelation der Konnektivitätsparameter zur UPDRS und Einsatz als Biomarker.....	24
3.4 Hypothesen	25
4. Methoden	26
4.1 Die Studienteilnehmer	26
4.2 Graphomotorische Aufgaben – Zeichnen von Spiralen.....	27
4.2.1 Versuchsaufbau und Material.....	27
4.2.2 Versuchsablauf der Experimente	28
4.2.3 Berechnete Parameter	28
4.2.4 Statistische Auswertung der Bewegungsdaten	32
4.3 Magnetresonanzbildgebung	32
4.3.1 Technische Daten und Ablauf der MRT-Messung	32
4.3.2 Bearbeitung der MRT-Daten	33

4.3.2.1 Vorbereitende Bearbeitung (Preprocessing)	33
4.3.2.2 Bestimmung der motorischen Regionen	33
4.3.2.3 Berechnung der Time-resolved Partial Directed Coherence (TPDC)	34
4.3.3 Statistische Auswertung der rs-fMRT-Daten	37
4.4 Regressionsanalyse	37
5. Ergebnisse	38
5.1 Die Studienteilnehmer	38
5.2 Auswertung der Spiralzeichnungen	38
5.2.1 Sample Entropy	38
5.2.2 Durchschnittsgeschwindigkeit und -beschleunigung	42
5.2.3 Number of inversions in velocity	43
5.2.4 Spitzengeschwindigkeit und -beschleunigung	43
5.3 Effektive Konnektivität	43
5.4 Regressionsanalyse	45
5.4.1 Regressionsanalyse zwischen Sample Entropy und TPDC	45
5.4.2 Regressionsanalyse zwischen average a_{\tan} und TPDC	50
5.4.3 Regressionsanalyse zwischen Spiralparametern und klinischen Größen	52
5.4.4 Regressionsanalyse zwischen effektiver Konnektivität und klinischen Parametern	53
6. Diskussion	54
6.1. Einordnung der graphomotorischen Tests in den wissenschaftlichen Kontext	54
6.2 Ergebnisse der effektiven Konnektivität im Kontext der Literatur	60
6.3 Zusammenhänge zwischen interhemisphärischer Konnektivität und Feinmotorik	64
6.4 Limitationen und Ausblick	67
7. Zusammenfassung	70
8. Abstract	72
9. Literaturverzeichnis	74
10. Anhang	VII
11. Danksagung	L
12. Lebenslauf	LI

Abkürzungsverzeichnis

<i>a</i>	Beschleunigung
ApEn	Approximate Entropy
<i>average a</i>	Durchschnittsbeschleunigung
<i>average v</i>	Durchschnittsgeschwindigkeit
BOLD	blood oxygen level dependent
bzw.	beziehungsweise
CMA	Cingulär motorischer Kortex
CT	Computertomographie
DCM	Dynamic Causal Modelling
d.h.	das heißt
DBS	Tiefe Hirnstimulation
DoS	Degree of Severity
EEG	Elektroenzephalographie
EKG	Elektrokardiogramm
FDR	False Discovery Rate
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
fNIRS	funktionelle Nahinfrarotspektroskopie
FOV	Field of view
GABA	γ -Aminobuttersäure
GPe	Globus pallidus externus
GPi	Globus pallidus internus
M1	Primär motorischer Kortex
M1(d)	Primär motorischer Kortex der dominanten Hemisphäre
M1(nd)	Primär motorischer Kortex der nicht-dominanten Hemisphäre
Mittelwertsdiff.	Mittelwertsdifferenz
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Stichprobenanzahl
Ncl.	Nucleus
NIV	Number of inversions in velocity
PD	Parkinson's Disease

PDC	Partial Directed Coherence
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
<i>peak v</i>	Spitzengeschwindigkeit
<i>peak a</i>	Spitzenbeschleunigung
PMC	Prämotorischer Kortex
<i>posX/Y</i>	Position X/Y
ROI	Region of interest
rs-fMRT	resting state fMRT
SampEn	Sample Entropy
SD	Standardabweichung
SEM	Standardfehler des Mittelwerts
SMA	Supplementär Motorischer Kortex
SNpc	Substantia nigra pars compacta
SNpr	Substantia nigra pars reticularis
SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
STN	Nucleus subthalamicus
TE-Zeit	Echozeit
TI-Zeit	Inversionszeit
TMS	transkranielle Magnetstimulation
TPDC	Time-resolved Partial Directed Coherence
TR-Zeit	Repetitionszeit
UPDRS	Unified Parkinson's disease rating scale
<i>v</i>	Geschwindigkeit
v.a.	vor allem
z.B.	zum Beispiel
95%-CI	95%-Konfidenzintervall

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Demographische und klinische Daten	27
Tabelle 2 Zusammenfassung der berechneten Parameter.....	32
Tabelle 3 Statistisch signifikante Ergebnisse der Sample Entropy	39
Tabelle 4 Ergebnisse der Durchschnittsbeschleunigung	43
Tabelle 5 Regressionstabelle für die TPDC M1(nd) → M1(d) & SampEn v_x Aufgabe 1	46
Tabelle 6 Regressionstabelle für die TPDC M1(nd) → M1(d) & SampEn v_x Aufgabe 2	47
Tabelle 7 Regressionstabelle für die TPDC M1(nd) → M1(d) & SampEn a_x Aufgabe 2.....	48
Tabelle 8 Regressionstabelle für die TPDC M1(nd) → M1(d) & SampEn v_{tan} Aufgabe 3.....	49
Tabelle 9 Regressionstabelle für die TPDC M1(nd) → M1(d) & SampEn v_{tan} Aufgabe 4.....	50
Tabelle 10 Regressionstabelle für die TPDC M1(d) → M1(nd) & average a_{tan} Aufgabe 4.....	51
Tabelle 11 Regressionstabelle für die average a_{tan} der Aufgabe 3 & die Krankheitsdauer....	52

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Basalganglienschleife.....	8
Abbildung 2 Geschwindigkeits- und Beschleunigungsprofil eines Kontrollprobanden.....	29
Abbildung 3 Regions of Interest	34
Abbildung 4 Berechnung der TPDC	36
Abbildung 5 Sample Entropy v_x , v_{tan} & a_x der Aufgabe 1.....	40
Abbildung 6 Sample Entropy v_x & a_x der Aufgabe 2.....	40
Abbildung 7 Sample Entropy v_x , v_y & v_{tan} der Aufgabe 3	41
Abbildung 8 Sample Entropy v_x & v_{tan} der Aufgabe 4	41
Abbildung 9 Durchschnittsbeschleunigung average a_{tan} der Aufgabe 3 und 4	42
Abbildung 10 Ergebnisse der TPDC der interhemisphärischen Verbindungen von M1	44
Abbildung 11 Streudiagramme TPDC M1(nd) → M1(d) & SampEn v_x der Aufgabe 1 und 2	46
Abbildung 12 Streudiagramm TPDC M1(nd) → M1(d) & SampEn a_x der Aufgabe 2.....	47
Abbildung 13 Streudiagramme TPDC M1(nd) → M1(d) & SampEn v_{tan} der Aufgabe 3 und 4	49
Abbildung 14 Streudiagramm TPDC M1(d) → M1(nd) & average a_{tan} der Aufgabe 4	51
Abbildung 15 Streudiagramm average a_{tan} der Aufgabe 3 & Krankheitsdauer	52

1. Einleitung

Der Morbus Parkinson, benannt nach James Parkinson, der die Erkrankung in seinem „Essay of the Shaking Palsy“ erstmals beschrieb, ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung nach der Alzheimer-Demenz (Nussbaum und Ellis, 2003). Das idiopathische Parkinson-Syndrom als extrapyramidale Erkrankung ist gekennzeichnet durch die Symptom-Trias Bradykinese, Ruhetremor und Rigidität. Häufig gibt es noch weitere motorische und nicht-motorische Symptome, wie posturale Instabilität, Depression, Schlafstörung, autonome Dysregulation und kognitive Beeinträchtigungen (DeLong und Wichmann, 2007; Marras und Chaudhuri, 2016). Pathophysiologisch kommt es zu einer Degeneration der nigro-striatalen dopaminergen Bahnen (Hughes *et al.*, 1992), sodass das physiologische Zusammenspiel der Basalganglien gestört ist (Albin *et al.*, 1989). Dies stellt jedoch nur eines der vielen durch den Morbus Parkinson beeinträchtigten neuronalen Netzwerke dar (Gao und Wu, 2016). Eines der frühen Symptome der Erkrankung sind Schwierigkeiten beim Schreiben, also der Feinmotorik der Hand. In diesem Zusammenhang steht insbesondere die Mikrographie (McLennan *et al.*, 1972; Zham *et al.*, 2019b). Eine gängige Methode in Studien und der klinischen Praxis ist das Aufzeichnen von Schriftspur und Archimedischen Spiralen auf einem Grafik-Tablet (Smits *et al.*, 2014; San Luciano *et al.*, 2016). Dies ist ein einfaches, nicht invasives und leicht zu wiederholendes Verfahren, das durch die Digitalisierung die Analyse verschiedener kinematischer, dynamischer und räumlicher Parameter ermöglicht (Saunders-Pullman *et al.*, 2008; Kim *et al.*, 2019). Gerade bei der Diagnostik eines frühen Parkinson-Syndroms kann die Auswertung von Spiralen nützlich sein, auch in Kombination mit der bei Parkinson üblichen UPDRS (Unified Parkinson’s Disease Rating Scale) (Stanley *et al.*, 2010). Dabei werden bei Patient*innen¹ verschiedene Defizite in der Ausführung der Bewegung deutlich (San Luciano *et al.*, 2016), welche zudem mit der UPDRS korrelieren (Saunders-Pullman *et al.*, 2008). Hier spielen vor allem Parameter wie die Durchschnittsgeschwindigkeit und die Beschleunigung, sowie Marker für die Irregularität der Zeichnung, wie die „*Number of inversions in velocity*“ (NIV), eine Rolle (Saunders-Pullman *et al.*, 2008; San Luciano *et al.*, 2016; Danna *et al.*, 2019).

¹ In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich miteinbezogen.

Das Zeichnen von Spiralen setzt eine gewisse Kontrolle über die obere Extremität und die Feinmotorik voraus. Diese wird über neuronale Verbindungen in den motorischen Arealen des Gehirns gewährleistet (Planton *et al.*, 2013). Im Zuge der Entwicklung der Magnetresonanztomographie (MRT) gibt es Bestrebungen, Unterschiede im neuronalen Aktivierungsmuster zwischen Parkinson-Patienten und Gesunden nichtinvasiv mittels funktioneller MRT (fMRT) aufzuzeigen. Dabei liegt ein Fokus hauptsächlich auf den motorischen Gehirnarealen, schließlich sind die Symptome der Beeinträchtigung der Motorik die offensichtlichsten. Hierbei gibt es verschiedene Herangehensweisen, funktionelle und effektive Konnektivität zwischen Hirnregionen zu messen. Sowohl im Ruhe-fMRT (rs-fMRT) als auch bei verschiedenen motorischen Aufgaben finden sich bei Patienten Dysfunktionen im kortiko-kortikalen Netzwerk sowie der Verbindungen zwischen Kortex und Basalganglien (Hacker *et al.*, 2012; Wu *et al.*, 2015b). Diese Ergebnisse könnten erklären, weshalb Parkinson-Patienten Schwierigkeiten mit selbst-initiierten und automatisierten Bewegungen haben, zu denen auch das Schreiben gehört. Wu *et al.* (2016) konnten einen direkten Zusammenhang zwischen Mikrographie und der veränderten Aktivität der Basalganglien feststellen. Zudem korrelieren viele dieser Netzwerkveränderungen mit klinischen Parametern wie der UPDRS (Wu *et al.*, 2010; Kim *et al.*, 2017). Durch die Therapie mit dopaminergem Medikation oder der Tiefen Hirnstimulation (DBS) können diese Konnektivitätsunterschiede zwischen Erkrankten und gesunden Kontrollprobanden vermindert und sogar eine Normalisierung erreicht werden (Esposito *et al.*, 2013; Szewczyk-Krolikowski *et al.*, 2014; Horn *et al.*, 2019). Außerdem wurde gezeigt, dass Parkinson-Patienten mit einem effizienteren neuronalen Netzwerk im frontalen Kortex eine geringere Stimulation ihrer DBS-Elektroden benötigen, um ein gutes motorisches Ergebnis in der postoperativen UPDRS zu erzielen. Dies wiederum unterstreicht die Bedeutsamkeit der Quantifizierung der Veränderungen in den neuronalen Netzwerken für das klinische Ergebnis der Tiefen Hirnstimulation (Koirala *et al.*, 2018). Das weitere Verständnis für die Dysfunktion der Netzwerke und deren Zusammenhang mit der klinischen Symptomatik ist wichtig für die Untersuchung dieser neurodegenerativen Erkrankung. Hierdurch können sich neue Diagnostikmöglichkeiten, die Etablierung neuer Biomarker und mögliche neue Ansätze zur Erhöhung der therapeutischen Wirksamkeit eröffnen.

2. Fragestellung und Ziel der Studie

In dieser Arbeit wird zum einen die Fragestellung untersucht, ob Patienten mit Morbus Parkinson im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden beim Zeichnen von Spiralen beeinträchtigt sind. Zum anderen ist es das Ziel, einen Zusammenhang zwischen diesen graphomotorischen Parametern und einer veränderten neuronalen Kommunikation im motorischen Netzwerk zu untersuchen. Diese Ergebnisse können dazu beitragen, die Pathophysiologie dieser neurodegenerativen Erkrankung besser zu verstehen.

Dabei beschäftigt sich der erste Teil der Analyse mit Unterschieden kinematischer Parameter beim Zeichnen von Spiralen. Studien der letzten Jahre zeigten hierbei deutliche Defizite der Parkinson-Patienten im Vergleich zu Kontrollprobanden (San Luciano *et al.*, 2016; Danna *et al.*, 2019). In dieser Arbeit wurden verschiedene Geschwindigkeits- und Beschleunigungswerte berechnet, die Aufschluss über Symptome wie Bradykinese und allgemeine motorische Kontrolle geben. Zum einen wurde die „*Sample-Entropy*“ (SampEn) dieser Daten berechnet, was Rückschlüsse auf die Irregularität und damit auf die Kontrolle der Feinmotorik zulässt. Die SampEn ist ein nicht-linearer Parameter, der Bewegungsdefizite aufzeigt, die in bisherigen Analysen verborgen blieben (Richman und Moorman, 2000). Dieser Ansatz ist in der Parkinsondiagnostik relativ neu, wurde bisher jedoch erfolgreich bei Bewegungsstörungen psychisch Erkrankter angewandt (Crespo *et al.*, 2019). Zusätzlich wurde die NIV bestimmt, um die Schwierigkeiten von Patienten, automatisierte Bewegungen auszuführen, genauer zu erfassen (Eichhorn *et al.*, 1996). Viele dieser Parameter sind aussichtsreiche Biomarker bei der Diagnostik und klinischen Verlaufskontrolle von Patienten mit Morbus Parkinson (San Luciano *et al.*, 2016; Zham *et al.*, 2017). Unabhängig von klinischen Scores zielt dieser explorative Studienansatz darauf ab, zunächst visuell nicht erkennbare Variablen einer Zeichenbewegung aufzudecken, mit denen sich Patienten von gesunden Kontrollprobanden unterscheiden lassen.

Den zweiten Teil dieser Studie stellt die Analyse des motorischen Netzwerks dar. Hierbei wurde die effektive Konnektivität anhand der „*Time-resolved Partial Directed Coherence*“ (TPDC), als Kenngröße für die gerichtete Kommunikation, zwischen 14 motorischen Hirnarealen im rs-fMRT bestimmt. Dies ermöglicht eine Erfassung der Stärke einer gerichteten Netzwerkverbindung sowohl im zeitlichen als auch im Frequenzbe-

reich (Vergotte *et al.*, 2017; Fleischer *et al.*, 2020). Diese Arbeit formuliert die Hypothese, dass Parkinson-Patienten eine veränderte effektive Konnektivität zwischen verschiedenen Regionen des motorischen Netzwerks im Vergleich zu einer gesunden Kontrollpopulation aufweisen. Solche Veränderungen wurden mit anderen Methoden in diversen vorangegangenen Studien sowohl in Ruhe als auch während motorischer Übungen bei Patienten beschrieben (Gao und Wu, 2016; Nackaerts *et al.*, 2018). Ziel hier ist es, diese zu quantifizieren und einen möglichen Zusammenhang zur Motorik zu untersuchen. Die Methodik der TPDC wurde jedoch bisher in keiner Studie zu neuronalen Netzwerken im MRT bei Morbus Parkinson angewandt. Diese Arbeit stellt somit eine Erweiterung des methodischen Spektrums bei Netzwerkanalysen dar, womit Dysfunktionen der Netzwerke bei Morbus Parkinson aufgedeckt werden können. Dies ist sowohl zum weiteren Verständnis der Pathophysiologie der Erkrankung, als auch für neue Diagnostikmöglichkeiten oder für die Therapieplanung wichtig.

Zuletzt soll untersucht werden, ob die Beeinträchtigungen in der Durchführung der motorischen Aufgaben bei Patienten mit Morbus Parkinson mit der veränderten Konnektivität im motorischen Netzwerk zusammenhängt. Bisher wurde hauptsächlich eine Korrelation der funktionellen oder effektiven Konnektivität mit der UPDRS festgestellt (Wu *et al.*, 2010; Wu *et al.*, 2011a). Auch einige der kinematischen Parameter bei graphomotorischen Aufgaben weisen eine Korrelation mit der UPDRS auf (Saunders-Pullman *et al.*, 2008; Danna *et al.*, 2019). Nun soll die Hypothese überprüft werden, ob ein Zusammenhang zwischen den in dieser Studie erhobenen Daten besteht. Somit kann eine bei Patienten eventuell eingeschränkte Leistung beim Zeichnen von Spiralen mit einer veränderten motorischen Netzwerkstruktur in Verbindung gebracht werden.

3. Stand der aktuellen Forschung

Im folgenden Abschnitt wird der aktuelle Forschungsstand für diese Studie vorgestellt, wobei zunächst auf die Erkrankung Morbus Parkinson eingegangen wird. Danach wird die Literatur zu graphomotorischen Tests näher beleuchtet. Außerdem soll der bisherige Kenntnisstand zu neuronalen Netzwerkanalysen dargestellt werden.

3.1. Morbus Parkinson

1817 beschrieb James Parkinson in seinem „Essay on the Shaking Palsy“ erstmals anhand mehrerer Fälle die motorischen Symptome der später nach ihm benannten Krankheit (Parkinson, 2002). Der folgende Abschnitt soll einen kurzen Abriss über die Epidemiologie, Ätiologie, klinische Symptomatik und Therapie des idiopathischen Morbus Parkinson geben.

3.1.1 Epidemiologie

Die idiopathische Parkinson-Erkrankung ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung und hat eine Prävalenz von 572 Fällen pro 100.000 bei über 45-Jährigen (Marras *et al.*, 2018) bzw. 950 Fällen auf 100.000 Personen, die älter als 65 Jahre sind (Hirtz *et al.*, 2007). Dabei zeigt sich in mehreren Studien ein erhöhtes Risiko für Männer zu erkranken (van den Eeden *et al.*, 2003; Pringsheim *et al.*, 2014; Pupillo *et al.*, 2016), auch wenn dies nicht immer bestätigt werden konnte (Rijk *et al.*, 2000). Die Inzidenz wird mit 1,5 bis 22 pro 100.000 Personenjahre angegeben (Wirdefeldt *et al.*, 2011; Pupillo *et al.*, 2016). Sowohl Prävalenz als auch die Inzidenz steigen mit dem Alter an (Hirtz *et al.*, 2007; Wirdefeldt *et al.*, 2011; Pupillo *et al.*, 2016). Durch die insgesamt alternde Gesellschaft wird es in Zukunft zu einem weiteren Zuwachs an Erkrankten kommen. Dorsey *et al.* (2007) gehen sogar von einer Verdopplung der Patientenzahl bis 2030 aus. Die Lebenserwartung von an Morbus Parkinson Erkrankten ist niedriger als die der Allgemeinbevölkerung (Elbaz *et al.*, 2003). Der Grund dafür ist das Fortschreiten der Erkrankung und der folgenden motorischen und kognitiven Verschlechterung der Patienten, was zu Pneumonien, Stürzen und Mangelernährung führt (Jankovic und Tolosa, 2007; Wirdefeldt *et al.*, 2011). Aufgrund des erwarteten Zuwachses an Parkinson-Patienten wird das Verstehen der Erkrankung noch relevanter.

3.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Der Morbus Parkinson ist eine neurodegenerative Erkrankung, deren genaue Mechanismen bis heute nicht verstanden sind. In 90% der Fälle liegt ein idiopathisches Parkinson-Syndrom vor, bei dem die genaue Ätiologie unklar ist. Nur 10% sind eindeutig erblich bedingt. Es wird davon ausgegangen, dass sowohl Umwelteinflüsse als auch gewisse genetische Risikofaktoren einen Beitrag zur Entstehung der Erkrankung leisten (Jankovic und Tolosa, 2007).

Pathogenetisch spielt vor allem der Verlust von Neuromelanin enthaltenden dopaminergen Neuronen, die von der Substantia nigra Pars compacta (SNpc) ins Striatum ziehen, eine Rolle (siehe Abbildung 1). So kommt es zu einer Verminderung des Neurotransmitters Dopamin im Gehirn (Bernheimer *et al.*, 1973; Anglade *et al.*, 1997). Zu Symptomen der Parkinson-Erkrankung kommt es ab einem Verlust von ca. 60% der nigralen dopaminergen Neurone (Jankovic und Tolosa, 2007). Es gibt im Wesentlichen zwei Hypothesen zur Pathogenese der Erkrankung: die eine besagt, dass die Fehlfaltung von Proteinen zur deren Aggregation und damit zum Zelltod führt. Eine andere Theorie besagt, dass die Dysfunktion von Mitochondrien und der damit verbundene oxidative Stress die vermehrte Degeneration der Neurone verursacht (Dauer und Przedborski, 2003). Aber auch inflammatorische Prozesse scheinen eine Rolle zu spielen (Hirsch *et al.*, 2005). Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem Morbus Parkinson und dem Auftreten von Lewy Körperchen im Gehirn, insbesondere in der Substantia nigra. Diese zytoplasmatischen Einschlusskörperchen bestehen unter anderem aus α -Synuclein, Ubiquitin und Neurofilamenten (Spillantini *et al.*, 1998; Braak *et al.*, 2003; Kaur *et al.*, 2019). Zwar sind sie nicht pathognomonisch für die Parkinson-Erkrankung und kommen auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen vor, wie der Lewy-Körperchen-Demenz oder dem Morbus Alzheimer (Dauer und Przedborski, 2003). Dennoch sind sie hoch charakteristisch für den Morbus Parkinson, kann man doch in über 95% der Fälle eine α -Synuclein-Pathologie in der Autopsie feststellen (Berg *et al.*, 2014). Die Ausbreitung der Lewy-Körperchen beschränkt sich jedoch nicht nur auf die nigralen Neurone, sondern reicht von Kernen der Medulla oblongata bis zum Prämotorischen Kortex und Somatomotorischen Kortex bei fortgeschrittenen Fällen (Braak *et al.*, 2003). Dies erklärt auch die komplexe Symptomatik, die nicht allein auf die Dysfunktion der Basalganglien zurückgeführt werden kann.

Dennoch wird die veränderte Aktivität in den Basalganglien als eine der Hauptursachen für die klinische Symptomatik des Morbus Parkinson angesehen. Die Basalganglien sind für die Planung und Kontrolle von Bewegungen wichtig (Schroll und Hamker, 2013; Yttri und Dudman, 2018). Im traditionellen Modell der Basalganglienschleife (siehe Abbildung 1) werden verschiedene neuronale Verbindungswege beschrieben, die allgemein betrachtet Input aus dem Kortex an den Globus pallidus internus (GPi) und an die Substantia nigra pars reticularis (SNpr) weiterleiten. Diese wiederum innervieren den Thalamus inhibitorisch. Dieser erregt über glutamaterge Neurone kortikale Areale, wie den Prämotorkortex (PMC) und den Supplementmotorischen Kortex (SMA). Dabei gibt es verschiedene Erregungswege dieser Schleife über den direkten, indirekten sowie hyperdirekten Weg. Die Basalganglien sind ein komplexes System, in dem das Zusammenspiel von verschiedenen Neuronen und Neurotransmittern elementar ist. Das Fehlen von Dopamin, das modulatorisch über unterschiedliche Rezeptoren das Netzwerk beeinflusst, hat dabei weitreichende Folgen. Weiterhin kommt es zu überdauernden Anpassungen, die die Kommunikation im gesamten Netzwerk verändern (Albin *et al.*, 1989; DeLong, 1990; DeLong und Wichmann, 2007). Dies führt zur Störung der Bewegungsverarbeitung in den motorischen kortikalen Arealen und ist mit einer der Gründe für Symptome wie der Bradykinese bei Patienten (DeLong, 1990; Wichmann, 2019).

Dieses allgemeine Modell beschreibt die Signalverarbeitung der Basalganglien jedoch nicht ausreichend und kann nicht alle Pathologien des Morbus Parkinson erklären. Die verschiedenen Kerne haben weit mehr Verbindungen zueinander und der Verlust an Dopamin beeinträchtigt auch assoziative und limbische Netzwerke (Obeso *et al.*, 2017). Außerdem werden zunehmend Veränderungen im Erregungsmuster der Basalganglien als zentrale Komponente der Pathophysiologie angesehen. Dabei wurden bei Parkinson-Patienten im Zuge der Tiefen Hirnstimulation pathologische Oszillationen im β -Frequenzbereich bei 11-30 Hz v.a. im Nucleus subthalamicus (STN) und im GPi und eine vermehrte Synchronisierung zwischen Neuronen festgestellt, indem die DBS-Elektroden zur Ableitung der Hirnströme genutzt wurden (Brown, 2003; DeLong und Wichmann, 2007). Dies stört vermutlich das Netzwerk, sodass es zu Symptomen wie Bradykinese kommt (Wichmann, 2019). Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass der Dysfunktion der Basalganglien eine wichtige Rolle bei der Pathophysiologie des Morbus Parkinson zukommt, obwohl die genauen Zusammenhänge noch nicht abschließend geklärt sind.

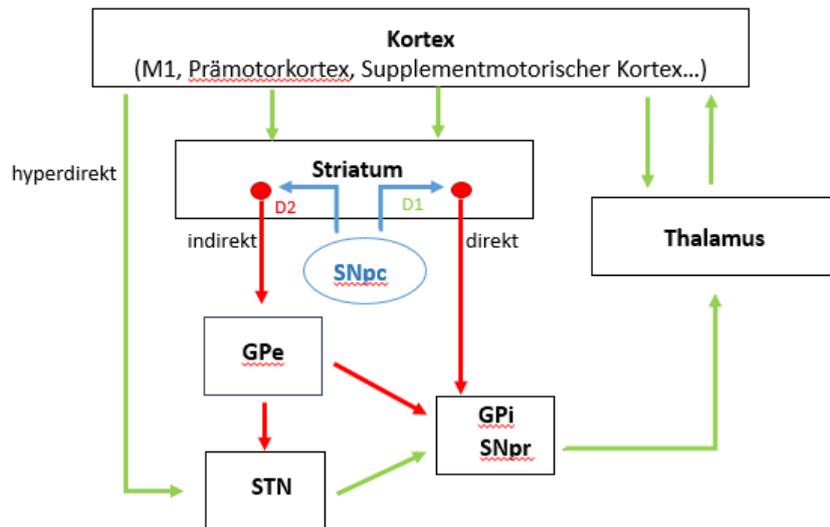


Abbildung 1 Basalganglienschleife

Die grünen Pfeile stellen eine exzitatorische Verbindung (glutamaterg), die roten Pfeile eine inhibitorische Verbindung (GABAerg), dar. Die blauen Pfeile kennzeichnen die dopaminerge Verbindung. Über die **D1**-Rezeptoren wird der direkte Weg verstärkt, über die **D2**-Rezeptoren wird der indirekte Weg geschwächt.

GPe: Globus pallidus externus

GPi: Globus pallidus internus

SNpr: Substantia nigra pars reticularis

SNpc: Substantia nigra pars compacta

STN: Nucleus subthalamicus

Quelle: Eigene Darstellung angelehnt an DeLong und Wichmann (2007)

3.1.3 Klinische Symptomatik und Diagnostik

Der Goldstandard für eine endgültige Diagnose ist ein vorliegendes klinisches motorisches Syndrom und eine typische Pathologie mit dem Verlust von dopaminergen Neuronen (Berg *et al.*, 2014). Da dies aber erst post mortem untersucht werden kann, kommt der klinischen Diagnostik eine besondere Bedeutung zu. Die Diagnose eines Parkinson-Syndroms setzt die Feststellung einer Bradykinesie bzw. Akinesie, also der Verlangsamung von Bewegungen und Abnahme der Amplitude von repetitiven Bewegungen, voraus. Zusätzlich muss für die Diagnose mindestens ein weiteres Symptom der Symptom-Trias vorliegen, also ein Rigor oder ein Ruhetremor bei 4-6 Hz. Zudem sollten zusätzliche Kriterien, wie der einseitige Beginn der Symptomatik, ein gutes Ansprechen auf L-Dopa, L-Dopa-induzierte Dyskinesien, eine anhaltende Ansprechbarkeit auf L-Dopa über 5 Jahre, ein klassischer Ruhetremor oder eine langsame klinische Progression, die Diagnose unterstützen. Wichtig ist zudem das Fehlen von Ausschlusskriterien, wie zerebelläre Dysfunktionen, supranukleäre vertikale Blickparese,

Nichtansprechen auf hohe Dosen von L-Dopa, Behandlung mit Neuroleptika, oder andere Hinweise auf ein symptomatisches oder atypisches Parkinsonsyndrom (Postuma *et al.*, 2015; Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2016). Neben diesen Hauptsymptomen können weitere motorische Symptome, wie z.B. posturale Instabilität und non-motorische Symptome, vorliegen. Zu diesen gehören unter anderem sensorische Missempfindungen und Schmerzen, Verschlechterung des Geruchsinns, Dysfunktionen des autonomen Nervensystems, Obstipation und urogenitale Dysfunktionen, Schlafstörungen sowie neuropsychiatrische Störungen, wie Depression und kognitive Störungen (Shulman *et al.*, 2001; Jankovic und Tolosa, 2007; Marras und Chaudhuri, 2016). Diese nicht motorischen Einschränkungen führen ebenfalls zu einer reduzierten Lebensqualität der Patienten (Politis *et al.*, 2010).

Es kommen verschiedene Diagnostikinstrumente zum Staging der Parkinson-Erkrankung zum Einsatz. Die am häufigsten verwendeten sind die UPDRS und die Hoehn-Yahr-Skala. Die UPDRS besteht aus vier Elementen, die sowohl Stimmung und Verhalten (Teil 1), die Einschränkungen im alltäglichen Leben (Teil 2), die motorischen Symptome (Teil 3) und die Therapiekomplikationen (Teil 4) quantifizieren. V.a. der dritte Teil, die klinische Untersuchung der Motorik, ist ein wichtiges Diagnostikinstrument sowohl in der Klinik, als auch in Studien (Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's disease, 2003; Goetz *et al.*, 2008; Jankovic, 2008). Die Hoehn-Yahr-Skala beschreibt dagegen den Grad der Behinderung in fünf Stufen von einseitiger Symptomatik mit minimalen funktionellen Einschränkungen (Grad 1) bis zur Rollstuhlpflichtigkeit (Grad 5) (Hoehn und Yahr, 2001).

3.1.4 Therapieprinzipien

Der Morbus Parkinson als neurodegenerative Erkrankung ist nach dem heutigen Wissensstand nicht heilbar. Auch die Forschung zu den sogenannten „Krankheits-modifizierenden Therapien“ und neuroprotektiven Medikamenten ist mit vielen Hindernissen belegt, z.B. aufgrund unvollständiger Kenntnisse über die Pathophysiologie der Erkrankung und des späten Diagnosezeitpunktes (Jankovic und Poewe, 2012). Dieser Abschnitt der Arbeit soll nur einen kurzen Überblick über die Möglichkeiten der symptomatischen Therapie bei Morbus Parkinson geben. Diese ist komplex und sollte individuell auf die Bedürfnisse des einzelnen Patienten angepasst sein.

Das Ziel der Therapie ist es Symptome und motorische Komplikationen zu minimieren und damit die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Pharmakologisch gelingt

dies durch den Einsatz von Medikamenten, die in das dopaminerge System des Gehirns eingreifen. Das wichtigste und auch effektivste Medikament ist dabei L-Dopa (Levodopa), das in Kombination mit einem peripheren Decarboxylasehemmer verabreicht wird. L-Dopa verbessert alle motorischen Symptome des Morbus Parkinson, erhöht jedoch das Risiko v.a. bei jüngeren Patienten auf motorische Fluktuationen und Dyskinesien. Alternativ können Dopaminagonisten eingesetzt werden, welche direkt die Dopaminrezeptoren stimulieren. Weitere, die Therapie ergänzende Medikamente, sind Inhibitoren der Monoaminoxidase B, COMT-Inhibitoren (Catechol-O-Methyltransferase-Hemmer) und Amantadin (Fox *et al.*, 2011; Jankovic und Poewe, 2012; Connolly und Lang, 2014). Das Verbessern der Symptomatik durch die dopaminerge Supplementation wird unter anderem durch eine weitreichende Normalisierung in der Konnektivität des motorischen Netzwerks erreicht, was im Kapitel 3.3.4.3 weiter beleuchtet wird (Szewczyk-Krolikowski *et al.*, 2014). Eine alternative Therapiemöglichkeit bei starken motorischen Fluktuationen stellen Systeme dar, die kontinuierlich einen Wirkstoff freisetzen, wie die Apomorphinpumpe oder das System der jejunalen Duodopa-Pumpe (Fox *et al.*, 2011; Ray Chaudhuri *et al.*, 2016).

Eine chirurgische Therapieform ist die Tiefe Hirnstimulation, die nicht nur bei Morbus Parkinson, sondern auch bei anderen Bewegungsstörungen angewandt wird (Anderson und Lenz, 2006). Im Falle der Parkinson-Erkrankung werden die Elektroden stereotaktisch in den Nucleus subthalamicus oder den Globus pallidus internus implantiert. Dort geben sie hochfrequente Impulse ab, die eine hemmende Wirkung auf den stimulierten Bereich ausüben (Volkman, 2004). Gesteuert werden diese Impulse über einen implantierten Impulsgenerator, dessen Stimulationsparameter individuell an den Patienten angepasst werden können (Anderson und Lenz, 2006). Zahlreiche Studien belegen die Effektivität der DBS gegen die Symptome der Erkrankung, sowie eine Verbesserung von motorischen Komplikationen und der Lebensqualität (Deuschl *et al.*, 2006; Weaver *et al.*, 2009; Krack *et al.*, 2019). Die genauen Mechanismen der DBS sind allerdings nicht bekannt. Einige Studien zeigen jedoch, dass die DBS pathologische Erregungsmuster unterbricht und wieder normalisiert (Alhourani *et al.*, 2015; Muthuraman *et al.*, 2018a). So gibt es beispielsweise Hinweise darauf, dass die Stimulation die pathologischen β -Oszillationen unterdrückt (Eusebio *et al.*, 2012). Um die Wirkungsweise der DBS besser verstehen zu können, sind weitere Erkenntnisse zu den veränderten neuronalen Netzwerken bei Morbus Parkinson nötig, mit denen sich auch diese Arbeit beschäftigen soll.

3.2. Graphomotorische Tests zur Beschreibung von Bewegungseinschränkungen bei Morbus Parkinson

Neben den oben genannten Kardinalsymptomen ist die Mikrographie, also die Verkleinerung der Handschrift, ein häufiges Symptom des Morbus Parkinson und stellt eine Belastung für die Patienten dar. Faktoren der Bradykinesie, wie Langsamkeit, reduzierter Bewegungsspielraum, Verlust von Bewegungsfluss und Verminderung von wiederholten Bewegungen, tragen zu den Schwierigkeiten beim Schreiben bei (Zham *et al.*, 2019b). Mittels digitaler Grafik-Tablets können nun neben der reinen Analyse der Größe der Buchstaben auch verschiedene kinematische Parameter zur Beschreibung der Bewegungsausführung im Zeitverlauf gemessen werden.

In der Bewegungslehre – der Kinematik – werden Bewegungen von Körpern mit Größen wie Zeit, Ort, Geschwindigkeit und Beschleunigung beschrieben. Durch die Digitalisierung von Handschrift oder Zeichnungen mit Hilfe eines Grafik-Tablets wird die Position des Stiftes zu jedem Zeitpunkt der Untersuchung aufgezeichnet. Mittels dieser Werte lassen sich dann die durchschnittliche Geschwindigkeit, die Geschwindigkeit in die horizontale (x) und vertikale (y) Richtung, sowie die Beschleunigung, also die Geschwindigkeitsänderung pro Zeitintervall, durchschnittlich und in x- bzw. y-Richtung berechnen. Auch der Druck, den der Proband mit dem Stift auf das Tablet ausübt, kann erfasst werden. In vielen Studien wird diese Technik benutzt, um die Handschrift, einzelne Buchstaben - wie „e“ oder „l“ - oder Spiralen zu analysieren. Dabei liegt die Hauptintention darin, Defizite der Bewegungsausführung, beispielsweise die Unregelmäßigkeit oder Störungen des Bewegungsflusses, bei Patienten mit Bewegungsstörungen, z.B. mit Morbus Parkinson oder Essentielltem Tremor, zu untersuchen (Yu *et al.*, 2017; Chen *et al.*, 2018) sowie die Feinmotorik der Hand besser zu verstehen (Dounskaia *et al.*, 2009; Cohen *et al.*, 2018).

Schwierigkeiten mit der Handschrift sind beim Morbus Parkinson weit verbreitet und obwohl sie kein festes Diagnosekriterium sind, gehören sie doch zu den ersten Zeichen, die Erkrankte dazu bewegen, einen Arzt aufzusuchen. Die Studienlage bezüglich der Prävalenz der Mikrographie unter Parkinson-Patienten ist nicht eindeutig und wird von 9-60% angegeben (Wagle Shukla *et al.*, 2012; Thomas *et al.*, 2017). Die Mikrographie selbst lässt sich in zwei Formen unterscheiden. Die „*consistent micrographia*“ ist eine gleichbleibend verkleinerte Handschrift des Patienten im Vergleich zu dessen Schriftgröße vor Beginn der Erkrankung. Dies ist vermutlich eine Manifestation

der Hypokinese bzw. der Dysfunktion der Basalganglien und kann durch L-Dopa positiv beeinflusst werden. Dagegen wird bei der „*progressive micrographia*“ die Schriftgröße innerhalb eines Satzes oder einer Zeile zunehmend kleiner. Diese Form der Mikrographie lässt sich wenig durch die dopaminerge Therapie beeinflussen, was den Schluss nahe legt, dass hier andere Netzwerkverbindungen im Gehirn beteiligt sind (Kim *et al.*, 2005; Ling *et al.*, 2012; Wu *et al.*, 2016). Mikrographie selbst ist jedoch nur die Spitze des Eisbergs der Störungen bei Parkinson-Erkrankten, die bei der Handschrift oder beim Zeichnen auftreten. Nur mit Stift und Papier konnte man in älteren Studien hauptsächlich die Größe der Buchstaben bestimmen, die bei Morbus Parkinson signifikant vermindert ist (McLennan *et al.*, 1972; van Gemmert *et al.*, 2003; Rosenblum *et al.*, 2013). Mithilfe von Grafik-Tablets und speziellen Programmen können die Bewegungsabläufe viel genauer dargestellt werden und somit kann die Feinmotorik bei Bewegungsstörungen analysiert werden. Die Mikrographie beschränkt sich dabei nicht nur auf die verminderte vertikale Größe der Buchstaben, sondern zeigt sich auch in der horizontalen Ausdehnung von Buchstaben „e“ oder „elef“, deren Breite im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden signifikant geringer ist (Smits *et al.*, 2014). Dies spricht für eine gestörte Handmotorik, wie sie auch Teulings *et al.* (1997) feststellten. Die Patienten fielen mit einer gestörten Finger-Handgelenk-Koordination auf, was sich durch größere Änderungen in der Beschleunigung äußert. Dadurch können Bewegungen nicht gleichmäßig durchgeführt werden. Van Gemmert *et al.* (2003) sieht diese Unregelmäßigkeiten in der Beschleunigung des Stiftes als die verminderte Fähigkeit, die Kraft in Bewegungen zu kontrollieren. Die Spitzengeschwindigkeit bzw. -beschleunigung (*peak v* bzw. *peak a*) geben sowohl Aufschluss über das Ausmaß der Bradykinese als auch über die Schwierigkeiten, die Patienten mit der Modulation von Kraft in der Feinmotorik haben. Sie sind bei Patienten geringer als bei Kontrollen (van Gemmert *et al.*, 2003; Broderick *et al.*, 2009). Auch Parameter wie Geschwindigkeit und Beschleunigung beim Schreiben sind bei Parkinson-Erkrankten im Vergleich zu gesunden Probanden verringert (Ponsen *et al.*, 2008; Broderick *et al.*, 2009; Raudmann *et al.*, 2015).

Ein weiterer Wert zur Beschreibung des Bewegungsflusses, der von Eichhorn *et al.* (1996) definiert wurde, ist die „*Number of inversions in velocity*“, kurz NIV. Sie gibt die Anzahl der Geschwindigkeitsmaxima in x- oder y-Richtung während eines Halbkreises an. Bei einer automatisierten Bewegung ergibt sich ein Glockenprofil der Geschwin-

digkeitskurve über die Zeit und die NIV beträgt eins. Gibt es jedoch mehrere Geschwindigkeitsmaxima in der Kurve, bedeutet dies eine Störung der Automatisierung der Bewegung. Im Vergleich zur gleichaltrigen Kontrollgruppe sind Parkinson-Patienten nicht nur deutlich langsamer beim Schreiben, sondern haben dabei auch höhere NIV-Werte, also ein unregelmäßiges Geschwindigkeitsprofil. Diese Störung des Bewegungsflusses und der Automatisierung der Bewegung kann durch die Stimulation mittels DBS verbessert werden (Siebner *et al.*, 1999).

Ein anderer Test, der ebenfalls die Feinmotorik und Bewegungsabläufe der oberen Extremität prüft, ist das Zeichnen von Spiralen. Die Aufgabe ist leicht verständlich, einfach durchzuführen und gut reproduzierbar, was sie zu einem häufig genutzten Instrument in der Forschung zu Bewegungsstörungen macht (Danna *et al.*, 2019). Hier können die kinematischen Parameter ebenfalls mittels Grafik-Tablet erfasst und berechnet werden. Die Durchführung ist jedoch nicht so individuell, wie es bei der Handschrift der Fall ist. Auch hier kann eine gestörte Finger-Handgelenk-Koordination festgestellt werden. Dabei malen die Parkinson-Patienten Kreise signifikant ovaler und mehr nach rechts geneigt als die gesunden Probanden, was sich bei höherer Geschwindigkeit noch verstärkt (Dounskaia *et al.*, 2009). Die durchschnittliche Geschwindigkeit der Patienten beim Zeichnen von Spiralen ist bei Danna *et al.* (2019) niedriger als in der Kontrollgruppe. Interessant ist aber auch die Anzahl der Geschwindigkeitsspitzen (*peak v*), die bei den Patienten signifikant höher war. Dieser Wert verbessert sich jedoch mit Einnahme von Levodopa, wobei zusätzlich eine starke Korrelation mit der Verbesserung der UPDRS mit Medikation zu beobachten ist. Ebenfalls eine niedrigere Durchschnittsgeschwindigkeit, Durchschnittsbeschleunigung sowie höhere NIV-Werte bei Patienten, also eine erhöhte Anzahl der Geschwindigkeitsmaxima während eines Halbkreises der Spirale, konnten Eichhorn *et al.* (1996) zeigen. Damit verdeutlichen sie den geringeren Automatisierungsgrad und den Verlust des Bewegungsflusses bei Parkinsonpatienten. Pullman (1998) definierte weitere Werte, die die Unregelmäßigkeit und den Bewegungsfluss genauer beschreiben. „*First order smoothness*“ bzw. „*second order smoothness*“ (die erste Ableitung) messen die Form und Krümmung und quantifizieren damit die Abweichung von der idealen Spirale (Pullman, 1998; Saunders-Pullman *et al.*, 2008; San Luciano *et al.*, 2016). Diese korrelieren positiv mit der UPDRS, auch wenn der Patient seine Medikamente eingenommen hat und damit im ON-Status ist (Saunders-Pullman *et al.*, 2008).

Ein möglicher Parameter zur Charakterisierung nichtlinearer Zusammenhänge in der Koordination ist die „*Sample Entropy*“ (SampEn). Dieser Wert misst die Irregularität einer Zeitreihe, basierend auf der bedingten Wahrscheinlichkeit, dass eine Sequenz des Signals innerhalb einer Toleranzschwelle auch der folgenden Sequenz entspricht. Niedrige Werte der SampEn weisen somit auf eine größere Selbstähnlichkeit in der Zeitreihe des Signals und damit auf eine geringere Zufälligkeit hin (Richman und Moorman, 2000; Delgado-Bonal und Marshak, 2019). Ein zur SampEn verwandter Parameter ist die „*Approximate Entropy*“ (ApEn), der ebenfalls die Irregularität von Zeitreihen misst (Richman und Moorman, 2000). Aghanavesi *et al.* (2017) konnten beim Zeichnen von Spiralen in der ApEn einen signifikanten Unterschied zwischen Gesunden und schwer an Morbus Parkinson Erkrankten feststellen. Jedoch fällt die Korrelation mit der UPDRS relativ gering aus, was die Autoren damit begründeten, dass auf Entropie basierende Werte Zeitreihen sehr hochauflösend analysieren und die üblichen klinischen Tests solch feine Unterschiede nicht erfassen. Longstaff *et al.* (2003) zeigten, dass Parkinson-Patienten zwar schnell zeichnen können, dies jedoch mit einem erhöhten Grad der Variabilität in der Bewegung einhergeht, was zu unruhigen Zeichenbewegungen führt. Dies ist bei größeren Abständen zwischen den Windungen der Spiralen stärker ausgeprägt. Somit ist es nicht verwunderlich, dass Patienten, wenn sie die Wahl hatten, kleinere und kompaktere Spiralen zeichneten.

Ein Ziel von Bewegungsstudien ist es, mögliche Biomarker zu definieren, um die frühzeitige Diagnosestellung zu ermöglichen. Dabei ist die Klassifikation der Probanden in Parkinson-Gruppe, andere Bewegungsstörungen (z.B. Essentieller Tremor) und gesunde Kontrollprobanden durch die graphomotorischen Tests wichtig. Neben der NIV eignen sich Parameter wie Geschwindigkeit und Beschleunigung beim Schreiben ebenfalls, um Parkinson-Erkrankte von gesunden Probanden zu unterscheiden, sodass sie zur Unterstützung der Diagnose infrage kommen (Ponsen *et al.*, 2008; Broderick *et al.*, 2009; Raudmann *et al.*, 2015). Bajaj *et al.* (2012) stellten fest, dass Mikrographie bei Patienten mit einem akinetisch-rigiden Typ des Morbus Parkinson häufiger vorkommt und dies auch als Unterscheidungsmerkmal zwischen akinetisch-rigidem und tremor-dominantem Typ dienen kann. In den Studien von Ponsen *et al.* (2008) und Rosenblum *et al.* (2013) konnten neu diagnostizierte Parkinson-Patienten, deren Symptome nur mild ausgeprägt waren, mit Schreibgeschwindigkeit, Buchstabengröße und Satzlänge von gesunden Kontrollprobanden unterschieden werden. Die

Autoren postulieren, dass diese Tests zur Früherkennung von Morbus Parkinson eingesetzt werden sollten. Drotár *et al.* (2016) konnten mit Hilfe einer Support Vector Machine sogar mit einer Genauigkeit von 81,3% anhand der kinematischen und Druckparameter vorhersagen, ob ein Proband an Morbus Parkinson leidet oder zur gesunden Kontrollgruppe gehört. Dieses Konzept kann auch zur Differenzierung verschiedener Bewegungsstörungen, wie z.B. Morbus Parkinson und Essentiellem Tremor, genutzt werden. Gerade im Anfangsstadium kann es schwierig sein, diese Erkrankungsbilder differenzialdiagnostisch voneinander zu unterscheiden. Parkinson-Patienten haben einen höheren Wert für die „*Ratio of the deceleration phase*“, der ähnlich berechnet wird wie die NIV, als Patienten mit Essentiellem Tremor, sodass diese Gruppen voneinander differenziert werden können. Parkinson-Erkrankte sind damit in ihrer Bewegungskontrolle im Vergleich zu anderen Bewegungsstörung anders eingeschränkt (Yu *et al.*, 2017). Diese Parameter können nicht nur Patienten von Kontrollprobanden unterscheiden, sondern sind damit auch ein geeignetes Instrument, um frühe Formen der Parkinson-Erkrankung zu erkennen (Stanley *et al.*, 2010; San Luciano *et al.*, 2016). Insgesamt stellt die Analyse von Spiralen und Schrift, insbesondere die, die Unregelmäßigkeit und Störungen im Bewegungsfluss beschreiben, ein wertvolles Hilfsmittel zur Diagnostik von Bewegungsstörungen dar.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Auswertung von kinematischen Parametern, sowohl von Schrift als auch von Spiral-Zeichnungen, Erkenntnisse über die Einschränkungen in der Feinmotorik bei Morbus Parkinson gibt.

3.3. Funktionelle Bildgebung bei Morbus Parkinson

Die Magnetresonanztomographie (MRT) als bildgebendes Verfahren ist in der Medizin essenziell für die Darstellung von Veränderungen im zerebralen Gewebe. Im Rahmen des Morbus Parkinson wird ein Schädel-MRT zum Ausschluss anderer Hirnerkrankungen eingeleitet. Mittlerweile wird in der Forschung zunehmend der Fokus auf die funktionelle Bildgebung gelegt, die nicht nur Auskünfte über die Anatomie gibt, sondern auch die Funktion und das Zusammenspiel des Gehirns näher beleuchtet.

3.3.1 Technische Grundlagen der Magnetresonanztomographie

Das physikalische Prinzip, das der Magnetresonanztomographie zugrunde liegt, ist der Eigendrehimpuls oder Kernspin. Damit wird die Eigenschaft von Atomkernen bezeichnet, sich um die eigene Achse zu drehen und dabei ein Magnetfeld mit Dipolcharakter zu schaffen. In diesem Zusammenhang spielt das Wasserstoffatom dabei in der Medizin mit seinem einzigen Proton als Kern und seiner großen Häufigkeit im Gewebe eine wichtige Rolle (Schick, 2005; Weishaupt *et al.*, 2014). Wird nun ein starkes und gleichmäßiges Magnetfeld um den Körper aufgebaut – in der Klinik sind Feldstärken von 1,5 - 3 Tesla üblich –, so richten sich die Protonen mit ihrer Rotationsachse parallel oder antiparallel zu den Feldlinien des Magnetfelds in longitudinaler Richtung mit der sogenannten Präzessionsbewegung aus. Dabei gibt es einen kleinen Überschuss an Protonen, die sich parallel zum Magnetfeld ausrichten, was eine Magnetisierung erzeugt (Pooley, 2005). Durch Einbringen eines Radiofrequenz-Pulses kommt es zur Auslenkung des Spins in transversaler Ebene, sodass das Kreisen in der Empfangsspule eine Wechselspannung induziert, was als MR-Signal aufgenommen und weiter verarbeitet wird (Weishaupt *et al.*, 2014). Die Rückkehr in den stabilen Ausgangszustand wird Relaxation genannt. Dabei unterscheidet man die Longitudinale (T1) und die Transversale Relaxation (T2). Erstere beschreibt die Rückkehr der Magnetisierung in die z-Achse. Als Transversale Relaxation hingegen wird das Abnehmen der transversalen Magnetisierung durch Dephasierung bezeichnet. Durch den Radiofrequenz-Impuls werden die Protonen „in Phase“ gebracht, es besteht kurzzeitig Phasenkohärenz. Diese geht jedoch verloren, sodass der transversale Magnetisierungsvektor immer kleiner wird, was als T2-Relaxation gemessen wird. Diese beiden Prozesse laufen gleichzeitig ab, wobei die T2-Relaxation deutlich schneller (100-300 ms) ist als die T1-Relaxation (0,5-5 s) (Pooley, 2005; Weishaupt *et al.*, 2014). Um ein MRT-Bild zu generieren, werden verschiedene Wichtungen genutzt, um damit Strukturen unterschiedlich darzustellen. Die Repetitionszeit (TR-Zeit), also die Zeit, die zwischen zwei aufeinanderfolgenden Radiofrequenz-Impulsen verstreicht, beeinflusst insbesondere den T1-Kontrast, sodass Gewebe mit kurzer T1-Zeit im Bild hell (z.B. weiße Substanz), Strukturen mit langer T1 dagegen eher dunkel (z.B. Liquor) erscheinen. Um eine stärkere T2-Wichtung zu erhalten, muss dagegen eine lange Echozeit (TE-Zeit) gewählt werden. Diese ist definiert als Zeit zwischen Anregung durch einen Radiofrequenz-Impuls und der Messung des MR-Signals, sodass Strukturen mit kurzer T2-Zeit dunkel imponieren, wohingegen Gewebe mit langer T2-Zeit im Bild hell dargestellt werden, wie z.B. der Liquor (Weishaupt *et al.*, 2014).

3.3.2 Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomographie

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) ist ein Verfahren, das aktivierte Hirnareale anhand der Blutoxygenierung non-invasiv darstellen kann. Dabei geht man davon aus, dass aktivierte Hirnregionen einen vermehrten Sauerstoffbedarf haben, was zu einem erhöhten Blutfluss und Sauerstoffgehalt im Kapillarnetz führt (Casey *et al.*, 2002). Das Verfahren beruht auf den unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin. Letzteres ist stark paramagnetisch und verkürzt die T2-Zeit des umgebenden Wassers. Dadurch produzieren stärker oxygenierte Hirnregionen ein stärkeres MR-Signal, was als BOLD-Signal („*blood oxygen level dependent*“) bezeichnet wird (Weishaupt *et al.*, 2014). Die funktionelle BOLD-Kontrastbildung ermöglicht einen non-invasiven und strahlungsfreien Nachweis von Veränderungen in der Hirnaktivität mit einer guten räumlichen Auflösung von wenigen Millimetern, jedoch einer eher geringeren zeitlichen Auflösung von 1-2 Sekunden (Kim und Ugurbil, 1997; Casey *et al.*, 2002).

Mit dieser Technik des fMRT kann nicht nur die Aktivität von Hirnregionen nach einem Stimulus betrachtet werden, sondern es können auch die Verbindungen und Koordination zwischen Hirnbereichen (Netzwerke) identifiziert werden. Dies kann sowohl für die sogenannte „resting state“, also ohne externe Anregung, als auch während Aufgaben oder Stimulation durchgeführt werden.

3.3.3 Bildgebung bei Morbus Parkinson

In der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie wird empfohlen, eine zerebrale Bildgebung mittels CT oder MRT durchzuführen, um symptomatische Ursachen bei der Diagnosestellung eines idiopathischen Parkinson-Syndroms auszuschließen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2016). In einem 1,5-Tesla-MRT erstellte anatomische Bilder des Gehirns konnten keine Unterschiede zwischen Gesunden und Patienten zeigen, sodass das MRT alleine nicht als diagnostisches Mittel geeignet ist (Dalaker *et al.*, 2009). Mittels radioaktiver Tracer können in der Positronen-Emissionstomographie (PET) oder Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) frühe Formen des Morbus Parkinson diagnostiziert werden, weshalb sie hauptsächlich zur Differenzialdiagnostik bei unklaren Parkinson- oder Tremor-Syndromen genutzt werden (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2016). Diese Untersuchungen erlauben den Blick auf das präsynaptische dopaminerge System (Thobois *et al.*, 2004). Zu-

dem helfen sie bei der Diagnostik und der Aufklärung pathophysiologischer Mechanismen und veränderter zerebraler Funktionen und Netzwerke (Jankovic und Tolosa, 2007).

Zunehmend werden jedoch auch andere Verfahren genutzt, um Veränderungen in der Hirnaktivität bei Bewegungsstörungen zu untersuchen, allen voran das MRT bzw. fMRT. Der Vorteil dieser Methodik liegt in der Non-Invasivität und fehlenden Strahlenbelastung sowie der Vielfältigkeit der Analysemethoden. So zeigen Parkinson-Patienten in einer mikrostrukturellen Analyse Veränderungen in der weißen Substanz. Auch der effektive Informationsfluss durch die Verminderung von sogenannten „short pathways“, ein Maßstab für die globale Integration eines Netzwerks, ist bei Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden vermindert (Koirala *et al.*, 2019). Mittels Messung der kortikalen Dicke frontaler Hirnregionen lässt sich sogar das Ergebnis nach einer DBS-Operation vorhersagen (Muthuraman *et al.*, 2017).

3.3.4 Netzwerkanalyse mithilfe funktioneller und effektiver Konnektivität

Im Folgenden werden die Methoden und Ergebnisse von Konnektivitätsanalysen mittels fMRT dargestellt. Hierbei wird die funktionelle Interaktion innerhalb neuronaler Systeme beleuchtet. Da in dieser Arbeit mit einem Wert für effektive Konnektivität – der TPDC – gearbeitet wurde, soll der Hauptfokus auf diesem Bereich liegen.

3.3.4.1 Parameter der funktionellen und effektiven Konnektivität

Der Fokus in der funktionellen Bildgebung wird zunehmend auf die Identifikation von Netzwerken im Gehirn und deren Veränderungen gelegt. Dabei können Unterschiede in der Konnektivität zwischen Hirnarealen bei Erkrankten und Gesunden wichtige Einblicke in die Pathophysiologie und die klinischen Auswirkungen geben (Gao und Wu, 2016). Die funktionelle Konnektivität beschreibt, z.B. als Korrelation zwischen den Messwerten der neuronalen Aktivität verschiedener Areale, das Ausmaß für den Zusammenhang zweier Zeitreihen. Wendet man auf die Zeitreihen die Fourier-Transformation an, bekommt man die entsprechenden Informationen des Signals im Frequenzbereich. Dies nennt man Kohärenz, also die lineare Kopplung zwischen zwei Signalen bei einer Frequenz (Friston, 2011; Anwar, 2014). Die funktionelle Konnektivität kann jedoch keine Aussage über die Richtung der Verbindung machen. Dies wird über die Methodik der effektiven Konnektivität möglich, die den verzögerten Effekt einer Zeitreihe auf eine andere beschreibt (Blinowska, 2011; Anwar *et al.*, 2016a). Hierbei spielen die sogenannte „Granger Kausalität“ und die aus ihr abgeleiteten Parameter, die

im Folgenden beschrieben werden, eine große Rolle. Enthält eine erste Zeitreihe Informationen, die es möglich machen, eine zweite Zeitreihe vorherzusagen, so bedingt die erste Zeitreihe nach der „Granger-Kausalität“ die zweite. Die Berechnung basiert auf einem multivariaten autoregressiven Modell (Granger, 1969; Blinowska, 2011). „Granger Kausalität“ ist mittlerweile eine etablierte Methode, um effektive Konnektivität in der neurologischen Signalverarbeitung zu bestimmen (Wen *et al.*, 2013; Anwar *et al.*, 2016b). Basierend auf dieser Methode wurden weitere Parameter im Frequenzbereich definiert. Baccalá und Sameshima (2001) definierten die „*Partial Directed Coherence*“ (PDC), die die Richtung einer Verbindung im Frequenzbereich angibt. Sie wurde weiterentwickelt zur „*renormalized PDC*“, um Probleme bei der Vergleichbarkeit der Werte zu beheben (Schelter *et al.*, 2009). Eine weitere Entwicklung ist die sogenannte „*Time-resolved Partial Directed Coherence*“ (TPDC), eine auf dem Prinzip des „*dual-extended Kalman-Filters*“ basierende Methode, die die Analyse der effektiven Konnektivität sowohl in der zeitlichen, als auch auf der Frequenzebene ermöglicht. Sie wurde erfolgreich bei EEG und funktioneller Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS) angewandt (Vergotte *et al.*, 2017; Muthuraman *et al.*, 2018b). Auch für die Analyse von fMRT-Daten ist sie eine geeignete Methode, die beispielsweise klinisch relevante Netzwerkveränderungen bei Multipler Sklerose feststellen konnte (Anwar *et al.*, 2014; Fleischer *et al.*, 2020). Dieser erfolgsversprechende Parameter zur Erfassung von Netzwerkunterschieden soll nun mittels dieser Studie auch im Bereich der Bewegungsstörungen zur Aufklärung neuronaler Veränderungen beitragen.

Eine andere Möglichkeit der Beschreibung effektiver Konnektivität stellt das „*Dynamic Causal Modelling*“ (DCM) dar (Friston *et al.*, 2003). Dabei werden mehrere Modelle des Netzwerks auf Grundlage schon bekannter Informationen verglichen, um so die Werte für die Verbindungs-Parameter zu schätzen (Friston, 2009). Der limitierende Faktor ist dabei, dass die Ergebnisse auf zuvor angenommenen anatomischen Netzwerken beruhen (Anwar *et al.*, 2016b).

Insgesamt gibt es eine Vielzahl an Parametern, die die Konnektivität zwischen Hirnarealen und Netzwerken beschreiben. Diese können Einblicke in die Funktionsweise des Gehirns bei Ruhe und bei Aktivität mit verschiedenen Aufgaben, aber auch bei verschiedenen hirnorganischen Erkrankungen geben.

3.3.4.2 Veränderungen in motorischen Netzwerken bei Morbus Parkinson

Bei der idiopathischen Parkinson-Erkrankung als Bewegungsstörung liegt es nahe, sich zur weiteren Aufklärung der Pathophysiologie und der klinischen Symptomatik mit den motorischen Netzwerken im Gehirn zu befassen. Die Funktionstüchtigkeit der motorischen Netzwerke ist sowohl für die Ausführung willkürlicher Bewegungen als auch für die Bereitschaft, eine zukünftige motorische Aktion durchzuführen, erforderlich. Es wurden einige Studien zur Netzwerkkonnektivität während verschiedener motorischer Aufgaben angefertigt, um neuronale Mechanismen von Symptomen wie Bradykinese und Tremor aufzudecken. Zusammengefasst zeigt sich bei Erkrankten insbesondere eine Hypoaktivität des Supplementär Motorischen Kortex (SMA) und des Putamen, sowie eine Hyperaktivität des Cerebellums und anderer kortikalen Areale, wie dem primär motorischen Kortex (M1) und Prämotorkortex (PMC) (Yu *et al.*, 2007; Tessitore *et al.*, 2014). Neben diesen Allgemeinveränderungen konnten Konnektivitätsstudien eine Verringerung der effektiven Konnektivität der Verbindung zwischen kortikalen Arealen und den Basalganglien während selbst initiierten Bewegungen feststellen. Vor allem das Putamen scheint bei der Planung und Ausführung solcher Bewegungen entscheidend zu sein (Wu *et al.*, 2011b; Michely *et al.*, 2015). Dies ist vereinbar mit dem traditionellen Basalganglienmodell (Albin *et al.*, 1989; DeLong, 1990). Putamen und Thalamus zeigen bei Parkinson-Patienten eine verringerte effektive Konnektivität zum SMA im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Gerade dieses Areal ist jedoch für die Planung und Vorbereitung von selbst-initiierten Bewegungen essentiell (Wu *et al.*, 2011b; Gao und Wu, 2016). Die Autoren nehmen weiterhin an, dass verstärkte Verbindungen zwischen SMA und M1, zwischen dem linken und rechten M1, sowie des verstärkten cerebello-kortikalen Netzwerks, die hier bei Patienten gefunden wurden, auch kompensatorische Mechanismen beinhalten. Jia *et al.* (2018) konnten zeigen, dass auch die funktionelle Konnektivität von STN sowohl zu anderen Arealen der Basalganglien, als auch zu M1 und SMA bei Patienten verstärkt ist. Dies passt zur Einbindung des STN in den *indirekten* und *hyperdirekten Weg* bei selbst-initiierten Bewegungen.

Parkinson Patienten haben zudem Schwierigkeiten mit automatisierten Bewegungen, also Bewegungen, die ohne spezielle Aufmerksamkeit ausgeführt werden können, was zu Verlangsamung führt. Automatisierte Bewegungen sind durch ein effizientes neuronales Netzwerk gekennzeichnet, bei dem das posteriore Putamen eine wesentliche Rolle spielt (Wu *et al.*, 2015a; Gao und Wu, 2016). Bei Kontrollprobanden ist die effektive Konnektivität zwischen Putamen und kortikalen Arealen deutlich höher. Auch

SMA, Cerebellum und der cinguläre motorische Kortex (CMA) zeigen bei Gesunden eine stärkere Konnektivität zu anderen Hirnarealen (Wu *et al.*, 2010). In der Studie von Wu und Hallett (2005) wurde gezeigt, dass Patienten im Vergleich zu Kontrollprobanden eine verstärkte Aktivität in PMC, parietalem Kortex und Cerebellum bei automatisierten Bewegungen haben. In Verbindung mit der Verringerung an Aktivität in SMA und posteriorem Putamen, deren Funktion wesentlich für die Automatisierung von Bewegungsabläufen ist, sprechen diese Ergebnisse für ein weniger effizientes Netzwerk bei Parkinson-Patienten (Wu *et al.*, 2015b). Mit dem Ansatz der „Granger Kausalität“ wurden zudem eine stärkere Konnektivität von SMA, PMC und Cerebellum zu M1, sowie eine verminderte Konnektivität von posteriorem Putamen zu M1 bei Patienten festgestellt. Dabei ist das Netzwerk der Patienten im Gegensatz zu Gesunden nach Automatisierung der Bewegung instabiler. Aufgrund dieser Instabilität und der unzureichenden Effizienz des motorischen Netzwerks fällt es Patienten mit Morbus Parkinson vermutlich schwer, Fähigkeiten zu automatisieren und zu behalten (Wu *et al.*, 2015b).

Wu *et al.* (2016) beobachteten, dass die Dysfunktion der Basalganglienschleife direkt zur „*consistent micrographia*“ beiträgt, wohingegen bei der „*progressive micrographia*“ zusätzlich auch die Unterbrechung der funktionellen Konnektivität zwischen SMA, CMA und Cerebellum eine Rolle zu spielen scheint. Die Gabe von Levodopa wirkt sich allerdings nur auf die „*consistent micrographia*“ aus, indem sie die Funktion der Basalganglienschleife verbessert. Auch in anderen Studien verbessert die dopaminerge Medikation die Konnektivität zwischen beeinträchtigten Arealen oder normalisiert sie sogar (Buhmann *et al.*, 2003; Michely *et al.*, 2015). Aber auch intensives Schreibtraining kann die effektive Konnektivität von Patienten verändern. Hierbei verstärken sich vor allem Verbindungen aus den visuo-parietalen Arealen mit dem SMA, was für die Verbesserung der Handmotorik eine wichtige Rolle spielt (Nackaerts *et al.*, 2018).

Es lassen sich also einige Unterschiede in Aktivierungsmustern und Netzwerkkonnektivitäten zwischen Parkinson-Patienten und Kontrollprobanden finden. Jedoch können diese Ergebnisse auch dadurch beeinflusst sein, dass Patienten häufig große Schwierigkeiten haben diese motorischen Aufgaben durchzuführen. In diesen Studien kann also nicht abschließend gesichert werden, ob die veränderte Hirnaktivität die Motorik beeinflusst, oder ob die eingeschränkte Motorik die Veränderungen in den Aktivierungsmustern erklärt. Diese Einschränkung kann überwunden werden, indem man die

Netzwerke in Ruheaufnahmen des Gehirns mittels resting-state fMRT analysiert (Tessitore *et al.*, 2014).

3.3.4.3 Netzwerkveränderungen in Ruhe bei Morbus Parkinson

Mittels resting-state fMRT (rs-fMRT) werden die Fluktuationen des BOLD-Signals im Wachzustand gemessen, ohne dass der Proband eine spezifische Aufgabe durchführt. Die Daten beschreiben damit einen Grundzustand des wachen Gehirns, also die intrinsische neuronale Aktivität (Tahmasian *et al.*, 2017). Das Charakterisieren abweichender Muster in der Ruheaktivität und unterbrochener Konnektivität in den Netzwerken können einen Beitrag zur Aufklärung von motorischen und nicht motorischen Symptomen bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom leisten (Wu *et al.*, 2009a). Einige Studien mit graphentheoretischem Ansatz konnten eine veränderte Konnektivität über das gesamte Gehirn im Vergleich zu gleichaltrigen Kontrollen feststellen. Dabei ist zum einen die Effizienz des visuellen und sensomotorischen Netzwerks vermindert (Fang *et al.*, 2017; Kim *et al.*, 2017), zum anderen ist die gesamte Konnektivität innerhalb des sensomotorischen Netzes verstärkt (Esposito *et al.*, 2013; Göttlich *et al.*, 2013). Die Veränderungen in den kortiko-striatalen Verbindungen und zwischen motorischen Hirnarealen bei Morbus Parkinson wurden mittels funktioneller Konnektivität näher untersucht. Dabei zeigen Patienten eine verstärkte funktionelle Konnektivität zwischen Striatum und kortikalen Arealen (Helmich *et al.*, 2010; Kwak *et al.*, 2010; Hacker *et al.*, 2012). Bei Patienten im frühen Stadium ohne vorherige dopaminerge Medikation ließ sich allerdings eine verminderte Konnektivität zwischen posterioem Putamen und dem Motorkortex, sowie in den mesolimbisch-striatalen Verbindungen zeigen (Luo *et al.*, 2014), sodass auch längerfristige Effekte der Medikation auf die neuronalen Netzwerke in Betracht gezogen werden müssen. Insgesamt scheint das Putamen verringerte Konnektivität zu subkortikalen und Hirnstammarealen, sowie verschiedener kortikaler Regionen wie dem präfrontalen Kortex und dem CMA, zu haben (Helmich *et al.*, 2010; Szewczyk-Krolikowski *et al.*, 2014). Die funktionelle Konnektivität zwischen STN und kortikalen Regionen, wie M1, SMA und PMC, war in mehreren Studien erhöht, was für eine Überaktivität des *hyperdirekten Weges* spricht (Baudrexel *et al.*, 2011; Mathys *et al.*, 2016). Dieser Effekt ist auch bei Patienten nach Einnahme von L-Dopa noch messbar (Fernández-Seara *et al.*, 2015). Wu *et al.* (2011a) zeigten, dass die funktionelle Konnektivität zwischen prä-SMA und Putamen, sowie PMC bei Patienten im Vergleich zu Kontrollprobanden verringert ist. Diese Ergebnisse sprechen für Defizite der Netzwerke, die Planung und Initiierung von Bewegungen zu unterstützen

(Prodoehl *et al.*, 2014). In der Studie von Luo *et al.* (2015) wurden interhemisphärische Verbindungen untersucht, wobei eine Verminderung der Synchronität zwischen linkem und rechten Putamen und Motorkortex gezeigt wurde, was zur Beeinträchtigung der Motorik beitragen könnte. Als mögliche Kompensation könnte eine verstärkte Konnektivität zwischen Cerebellum und sensomotorischen Kortexarealen dienen (Hou *et al.*, 2018). Mittels DCM konnten Dirx *et al.* (2016) eine verstärkte Aktivität im cerebello-thalamo-kortikalen Netzwerk feststellen, die mit dem Ruhetremor bei Erkrankten zusammenhängt. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es eine Dysfunktion des Informationsaustausches zwischen Kortex und Basalganglien gibt. Dabei fanden Rodriguez-Sabate *et al.* (2019) heraus, dass dies v.a. durch die fehlende Koordination der verschiedenen Wege (*direkt* und *indirekt*) zustande kommt und nicht allein auf einen verstärkten *indirekten Weg* zurückzuführen ist.

Auch die bei Parkinson-Patienten häufig vorkommenden kognitiven Beeinträchtigungen lassen sich mittels funktioneller Konnektivität untersuchen. Hierbei fand sich eine Verringerung der Konnektivität zwischen dem somatomotorischen und dem cognitive-control Netzwerk, sowie dem visuellen Netzwerk (Onu *et al.*, 2015; Díez-Cirarda *et al.*, 2018). Ebenfalls mit einer verschlechterten kognitiven Leistung assoziiert ist eine reduzierte funktionelle Konnektivität zwischen Regionen des „*Default Mode Network*“, einem der am meisten untersuchten Netzwerke im rs-MRT (Lucas-Jiménez *et al.*, 2016). Dysfunktionen dieses Netzwerks sind bei neuropsychiatrischen Erkrankungen, wie beispielsweise Morbus Alzheimer, bekannt (Prodoehl *et al.*, 2014).

Der Großteil der bisher genannten Studien wurde mit Patienten im OFF-Status, also ohne dopaminerge Medikation, durchgeführt. Durch L-Dopa verbessern sich nicht nur die klinischen Symptome, sondern es hat auch Einfluss auf die Konnektivität innerhalb der Netzwerke. Die Medikation hat das Potential, die beeinträchtigten Verbindungen wieder zu verstärken und damit zumindest teilweise eine Normalisierung der Aktivierungsmuster zu erreichen (Kwak *et al.*, 2010; Esposito *et al.*, 2013; Szewczyk-Krolikowski *et al.*, 2014). Auch die DBS hat eine wiederherstellende Wirkung auf die Konnektivität. So kann mittels effektiver DBS der thalamo-kortikale Weg verstärkt werden (Horn *et al.*, 2019). Kahan *et al.* (2014) konnten mittels DCM eine Zunahme der effektiven Konnektivität im „*direkten Weg*“ nachweisen, die mit einer Verbesserung der klinischen Symptomatik einhergeht.

3.3.4.4 Korrelation der Konnektivitätsparameter zur UPDRS und Einsatz als Biomarker

Viele der im vorherigen Kapitel genannten Studien konnten eine Korrelation ihrer Ergebnisse mit klinischen Parametern oder der UPDRS bei Parkinson-Patienten zeigen. Die Unterbrechung in den kortiko-striatalen Verbindungen und die damit verringerte funktionelle oder effektive Konnektivität im fMRT – in Ruhe und bei motorischen Aufgaben – korreliert negativ mit der UPDRS. Diese Befunde weisen auf eine durch die fortschreitende Erkrankung stärker werdende Dysfunktion der Basalganglien und des SMA hin. Dies führt zu verschlechterten Leistungen bei bimanuellen oder automatisierten Bewegungen (Wu *et al.*, 2010; Wu *et al.*, 2011a; Wu *et al.*, 2016). Auch die verringerte interhemisphärische Verbindung zwischen dem linken und rechten M1 geht mit einer Erhöhung der UPDRS und damit verstärkten Symptomen einher (Luo *et al.*, 2015). Weiterhin wurde gezeigt, dass ein positiver Zusammenhang zwischen der verstärkten Verbindung von STN zu M1 und SMA mit dem Ausmaß der Bradykinese während selbst-initiiertes Bewegungen von Patienten besteht (Jia *et al.*, 2018).

Auch der Einsatz fMRT-basierter Netzwerkanalysen als Biomarker für den Morbus Parkinson wurde geprüft. Dabei können Patienten von gesunden Kontrollen mit einer Sensitivität von bis zu 100% und einer Spezifität von 89,5% durch die Unterschiede im motorischen Netzwerk unterschieden werden (Skidmore *et al.*, 2013; Szewczyk-Krolkowski *et al.*, 2014; Jia *et al.*, 2018). Auch die Differenzierung zum Morbus Alzheimer gelingt mit einem Genauigkeitsgrad von 81% (Rolinski *et al.*, 2015). Herz *et al.* (2016) konnten mittels der Analyse der kortiko-striatalen Verbindungen auch das Auftreten von Dyskinesien nach Einnahme von L-Dopa prognostizieren. Insgesamt ist das Etablieren neuer Biomarker wichtig, um zukünftig auch Patienten im Prodromalstadium zu diagnostizieren, die von künftigen krankheitsmodifizierenden Therapien profitieren können. Zudem können mit diesen die Progression der Erkrankung, sowie die Effektivität verschiedener Therapien erfasst werden (Rolinski *et al.*, 2015).

Insgesamt lässt sich feststellen, dass Netzwerkanalysen basierend auf funktioneller und effektiver Konnektivität nicht nur bei der Erforschung der pathologischen Prozesse des Morbus Parkinson eine wichtige Rolle spielen. Auch für die Diagnostik und in der Zukunft vielleicht auch als Biomarker sind diese Untersuchungen von großem Wert.

3.4 Hypothesen

Nach eingehender Beleuchtung der bisherigen Erkenntnisse aus der Literatur werden nun die Hypothesen für diese Arbeit formuliert.

Erste Hypothese: es besteht eine Einschränkung der Feinmotorik sowie eine veränderte Gehirnaktivität bei Parkinson-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden.

Zweite Hypothese: es besteht ein Zusammenhang zwischen den graphomotorischen und Aktivitätsparametern im rs-fMRT.

Im ersten Teil der Untersuchung werden anhand bisher selten angewandter Parameter Einschränkungen in der Bewegungsausführung beschrieben. Mittels des explorativen Studienansatzes soll die Hypothese überprüft werden, ob bei Parkinson-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden die Feinmotorik beim Zeichnen von Spiralen gestört ist. Insbesondere soll analysiert werden, ob eine erhöhte Irregularität der Zeichenbewegung anhand der SampEn erkennbar ist, ob die NIV bei Patienten erhöht ist, und ob sich Unterschiede in der durchschnittlichen Geschwindigkeit bzw. Beschleunigung sowie die Spitzengeschwindigkeit und -beschleunigung zwischen den Gruppen zeigen.

Den zweiten Teil dieser Studie stellt die Analyse des motorischen Ruhe-Netzwerks im fMRT mittels der TPDC als Maß für die effektiver Konnektivität dar. Diese Arbeit formuliert die Hypothese, dass Parkinson-Patienten eine veränderte effektive Konnektivität in der Netzwerkanalyse im Vergleich zu einer gesunden Kontrollpopulation aufweisen.

Letztes Ziel dieser Studie ist es, einen möglichen Zusammenhang zwischen dem veränderten Aktivierungsmuster im motorischen Netzwerk und den feinmotorischen Aufgaben bei Patienten mit Morbus Parkinson zu untersuchen. Dabei soll überprüft werden, ob Einschränkungen beim Zeichnen von Spiralen mit einer veränderten motorischen Netzwerkstruktur in Verbindung stehen.

4. Methoden

4.1 Die Studienteilnehmer

Die Daten dieser Studie wurden anhand eines Kollektivs von 29 Patienten und 31 gesunden Kontrollprobanden ähnlichen Alters erhoben. Alle Probanden wurden im Zeitraum von 2016 bis 2019 in der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsmedizin Mainz in die Studie eingeschlossen. Ein schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme lag bei allen Probanden vor. Die Studie wurde von der Ethikkommission Rheinland-Pfalz zugelassen.

Insgesamt wurden 31 Patientinnen und Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom untersucht. Die Diagnose wurde von einem Facharzt für Neurologie gestellt. Ausschlusskriterien waren das Vorliegen einer Kontraindikation für eine MRT-Untersuchung. Zwei Patienten wurden aufgrund einer Aktionstremorsymptomatik ausgeschlossen. Es wurden also 29 vollständige Datensätze analysiert. Bei den 29 in die Studie eingeschlossenen Patienten (12 weiblich) war das durchschnittliche Alter $64,7 \pm 7,5$ Jahre und die durchschnittliche Erkrankungsdauer betrug $8,2 \pm 5,1$ Jahre (Erfassung bei 27 Patienten). Die vollständige Erfassung der klinischen Parameter lag nicht bei allen Patienten vor. Der mittlere Grad der Behinderung nach der Hoehn-Yahr-Skala lag bei $2,6 \pm 1$ (Erfassung bei 21 Patienten). Die Punktzahl der UPDRS (Teil 3) lag im OFF-Status durchschnittlich bei $26,9 \pm 12,2$ Punkten (Erfassung bei 18 Patienten) und nach Einnahme der Medikation im ON-Status bei $14,2 \pm 6,7$ Punkten (Erfassung bei 27 Patienten). Zwei der Patienten waren Linkshänder. Die Patienten hatten ihre Medikation am Versuchstag, wie im Medikamentenplan vorgesehen, eingenommen (ON-Status). Dies stellte eine möglichst gute Ausführung der Aufgaben sicher und gewährleistet die Übertragbarkeit der Studie auf den klinischen Alltag.

Die gleichaltrige Kontrollgruppe bestand aus 31 Probanden (16 weiblich). Hierbei lag das Durchschnittsalter bei $62,5 \pm 10,1$ Jahren und bei keinem lag eine Linkshändigkeit vor. Ausschlusskriterium waren das Vorliegen einer Kontraindikation für eine MRT-Untersuchung und das Vorliegen einer neurologischen oder psychiatrischen Erkrankung.

Eine Zusammenfassung der demographischen und klinischen Daten der Probanden findet sich in Tabelle 1. Die statistische Auswertung der Probanden-Daten wurde mit IBM SPSS Statistics, Version 23 (SPSS, Chicago, Illinois, USA) durchgeführt. Sie

ergab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter und Geschlecht (siehe Anhang S. X).

Tabelle 1 Demographische und klinische Daten

<i>Demographische und klinische Daten</i>	<i>Patienten</i>	<i>Gleichaltrige Kontrollgruppe</i>	<i>p-Wert</i>
<i>Anzahl</i>	29	31	-
<i>Alter</i>	64,7 ± 7,5 Jahre	62,5 ± 10,1	0,083
<i>Geschlecht</i>	Männlich: 17	Männlich: 15	0,427
	Weiblich: 12	Weiblich: 16	
<i>Händigkeit (r/l)</i>	27/2	31/0	-
<i>UPDRS OFF/ON (n=18/27)</i>	26,9 ± 12,2 /	-	-
	14,2 ± 6,7 Punkte	-	-
<i>Hoehn & Yahr – Stadium (n=21)</i>	2,6 ± 1	-	-
<i>Krankheitsdauer (n=27)</i>	8,2 ± 5,1 Jahre	-	-

4.2 Graphomotorische Aufgaben – Zeichnen von Spiralen

4.2.1 Versuchsaufbau und Material

Als Test zur Bewertung der Feinmotorik sollten die Probanden auf einem Grafik-Tablet (Wacom Intuos Pro – Creative Pen Tablet, Größe L, Auflösung 5080 Ipi, Aufnahme Frequenz 100Hz, Wacom Technology Corporation, Vancouver, WA) Spiralen mit der rechten und linken Hand zeichnen. Die Aufgabe bestand aus vier Teilaufgaben: das Zeichnen von Spiralen mit und ohne Hilfe einer Schablone, jeweils mit der rechten und linken Hand. Alle Aufgaben wurden vom Untersucher zunächst demonstriert und vom Probanden fünf Mal wiederholt. Die Versuchsteilnehmer saßen an einem Tisch, auf dem das Grafik-Tablet so platziert wurde, dass der Proband bequem zeichnen konnte. Auf das Tablet wurde ein DIN A4-Blatt im Querformat gelegt, je nach Aufgabe mit oder ohne Schablone. Die Schablone der Spirale mit 5 Umdrehungen hatte einen maximalen Radius von 7,5 cm und der Zwischenraum war 1,5 cm breit. Zum Zeichnen wurde ein schreibender Stift von Wacom benutzt, der drahtlos mit dem Tablet verbunden war, sodass die Teilnehmer direkt visuelles Feedback erhielten. Das Grafik-Tablet war über ein Kabel mit einem Computer mit der Aufnahmesoftware NeuroGlyphics (zugänglich auf <http://www.neuroglyphics.org>, Version 1.0.0.7 (zuletzt geprüft: 14.04.2020)) verbunden (Toro, 2018).

4.2.2 Versuchsablauf der Experimente

Für die erste und zweite Aufgabe gab es eine Schablone, wobei die Anweisung lautete, im Zwischenraum die Spirale in eigenem Tempo nachzuzeichnen, ohne die Linien der Vorlage zu kreuzen. Die Schablonen für die Spiralen für die rechte Hand waren im Uhrzeigersinn, für die linke Hand gegen den Uhrzeigersinn (siehe Anhang S. VII f.). Die dritte und vierte Aufgabe erfolgten ohne Schablonen. Dieses Mal sollte der Proband Spiralen von innen nach außen mit 5 Umdrehungen zeichnen (rechts im Uhrzeigersinn, links gegen den Uhrzeigersinn). Jede Aufgabe wurde fünf Mal wiederholt, jeweils zuerst mit der rechten und dann mit der linken Hand. Die Teilnehmer wurden zusätzlich instruiert, mit der schreibenden Hand das Tablet nicht zu berühren, da dies zu fehlerhaften Aufzeichnungen führte.

4.2.3 Berechnete Parameter

Die Datensätze wurden mittels der Software NeuroGlyphics erhoben. Diese nahm anfangs mit einer Frequenz von 130 Hz die aktuelle Position (x-, y- und z- Wert) des Stiftes auf. Nach einem Update im Oktober 2017 von NeuroGlyphics wurde die Aufnahmefrequenz auf 100 Hz gedrosselt. Deshalb wurden in der weiteren Datenverarbeitung die früher erhobenen Datensätze auf ebenfalls 100 Hz angepasst. Diese Datensätze wurden mit Hilfe von MATLAB (Version R2017a) und der Toolbox „Kinematics“ (zugänglich auf http://www.diedrichsenlab.org/toolboxes/toolbox_kinematics.htm (zuletzt geprüft: 14.04.2020)) weiter ausgewertet (Diedrichsen, 2015). Bei der Vorbereitung der Daten wurden der Anfangspunkt und Endpunkt der Spirale bestimmt, d.h. ab wann der Proband tatsächlich mit dem Zeichnen der Spirale begann bzw. die Bewegung beendete. Die Zeitpunkte vor der für die Analyse interessanten Bewegung wurden mit Hilfe von MATLAB als auch händisch bestimmt und entfernt. Das Ende der Bewegung wurde als Verlust des Kontakts zur Aufnahme­fläche über einen Zeitraum von 0,1s definiert und die Daten entfernt. Die Positionsdaten wurden mit einem 4. Ordnung low-pass Butterworth-Filter mit einer Obergrenze von 10 Hz gefiltert (Danna *et al.*, 2019). Die Geschwindigkeits- (v) und Beschleunigungsdaten (a) wurden mit einem Kernelfilter (für $v = 2 \times \text{Standardabweichung}$ und für $a = 4 \times \text{Standardabweichung}$) geglättet.

Nun wurden für jeden Probanden und jede Aufgabe die Tangentialgeschwindigkeit (\vec{v}_{tan}) und die Geschwindigkeit in x- bzw. y-Richtung (in cm/s) berechnet. Dafür wurde der Ort r nach der Zeit abgeleitet:

$$\vec{v}_{tan}(t) = \frac{d\vec{r}(t)}{dt}$$

Die Geschwindigkeiten \vec{v}_x und \vec{v}_y wurden durch Ableiten der alleinigen x- bzw. y- Position berechnet. Damit konnte die Bewegung in die zwei Komponenten der Horizontal- (\vec{v}_x) und Vertikalgeschwindigkeit (\vec{v}_y) zerlegt werden.

Durch die Berechnung der Ableitung der Geschwindigkeit erhält man die Beschleunigung, die ebenfalls für die x- und y-Richtung (\vec{a}_x und \vec{a}_y) bestimmt wurde:

$$\vec{a}_{tan}(t) = \frac{d\vec{v}(t)}{dt}$$

Folgende Abbildung 2 zeigt ein beispielhaftes Geschwindigkeitsprofil einer Spirale eines Probanden.

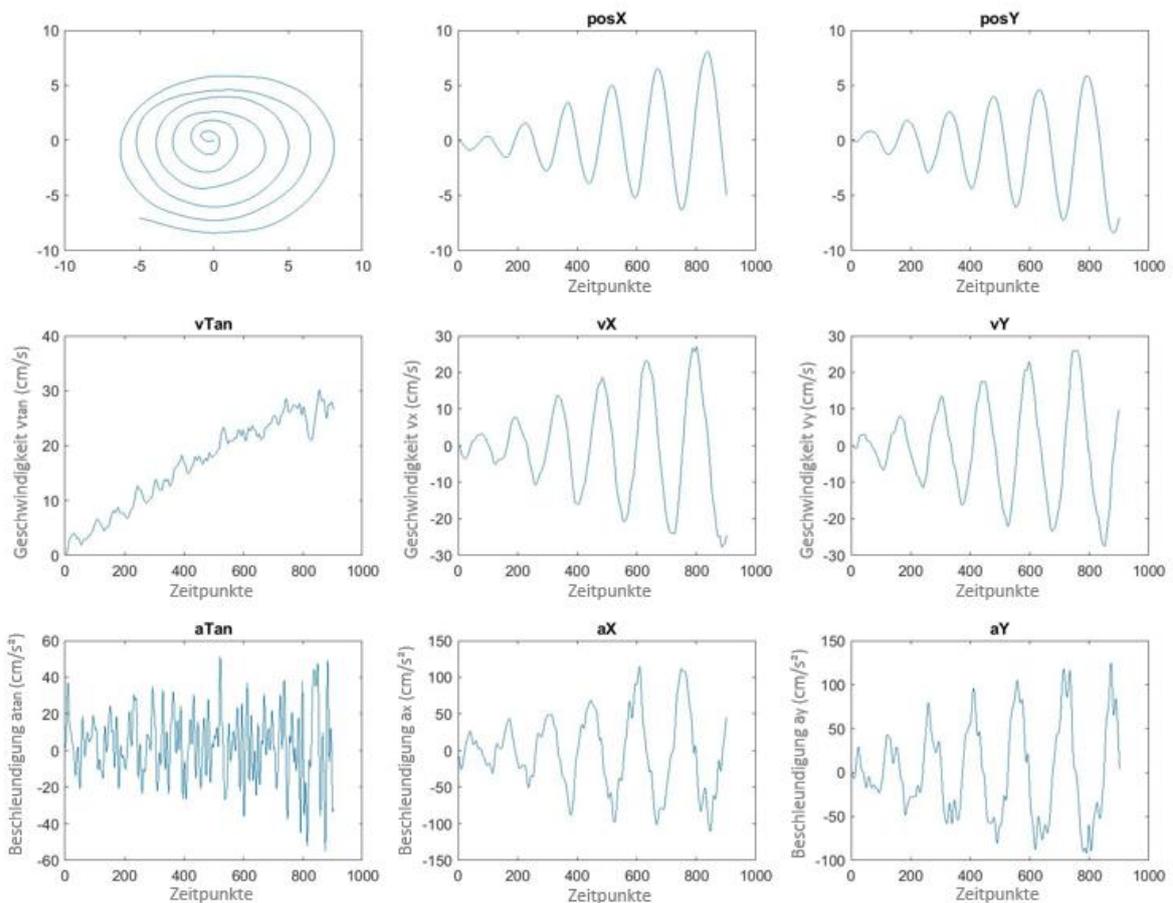


Abbildung 2 Geschwindigkeits- und Beschleunigungsprofil eines Kontrollprobanden

Graphische Darstellung der gezeichneten Spirale und der Positionsdaten (*posX* und *posY*) über die Zeitpunkte der Aufnahme, sowie der Geschwindigkeitsprofile (\vec{v}_{tan} , \vec{v}_x , \vec{v}_y) und der Beschleunigungsprofile (\vec{a}_{tan} , \vec{a}_x , \vec{a}_y) eines Kontrollprobanden (Aufgabe 3, Versuch 2). Die Aufnahme­frequenz beträgt 100 Hz, demnach entsprechen 100 Zeitpunkte einer Sekunde.

Mit dem Wert „*Sample Entropy*“ kann die Irregularität einer Zeitreihe, wie die der Spiralaufzeichnung, ermittelt werden. Die Berechnung erfolgt basierend auf der bedingten Wahrscheinlichkeit, dass eine Sequenz des Signals innerhalb einer Toleranzschwelle auch der nächsten Sequenz entspricht. Somit geben niedrige SampEn-Werte eine größere Selbstähnlichkeit und geringere Zufälligkeit des Signals an (Richman und Moorman, 2000). Dies wurde bereits erfolgreich im Rahmen verschiedener biomedizinischer Daten, wie dem EKG, EEG oder Schrift, angewendet (Singh und Sunkaria, 2017; Rizal und Hadiyoso, 2018; Crespo *et al.*, 2019). SampEn ist eine Weiterentwicklung des Wertes „*Approximate Entropy*“, der im Gegensatz zur SampEn abhängig von der Länge der Zeitreihe ist und keine relative Konsistenz aufweist (Richman und Moorman, 2000; Delgado-Bonal und Marshak, 2019). Damit ist SampEn eine geeignetere Wahl für diese Studie. Für eine Zeitreihe mit n Datenpunkten ist sie folgendermaßen definiert:

$$\text{SampEn}(m, r, n) = -\ln\left(\frac{A^m(r)}{B^m(r)}\right)$$

Dabei ist m gleich der Anzahl der Zeitpunkte innerhalb eines Zeitintervalls, die miteinander verglichen werden. Der Skalar r bezeichnet die Toleranz für die Akzeptanz der Übereinstimmung.

$B^m(r)$ ist die Wahrscheinlichkeit, dass zwei Sequenzen entsprechend der Toleranz für m Punkte übereinstimmen. Analog dazu ist $A^m(r)$ die Wahrscheinlichkeit, dass zwei Sequenzen für $m + 1$ Punkte übereinstimmen (Richman und Moorman, 2000; López-de-Ipiña *et al.*, 2016; Delgado-Bonal und Marshak, 2019).

In dieser Studie wurde $m = 2$ und die Toleranz $r = 0,2 * \text{Standardabweichung}$ definiert (Crespo *et al.*, 2019). Die SampEn wurde für die Geschwindigkeit in x- und y-Richtung (v_x und v_y) und v_{tan} , sowie die Beschleunigung in x- und y-Richtung (a_x und a_y) und a_{tan} , mittels der Matlab-Toolbox „*SampEn*“ von Lee (2020) (Sample Entropy, zugänglich auf <https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/35784-sample-entropy>, (zuletzt geprüft 14.04.2020)) berechnet.

Ein weiterer erfasster Parameter war die „*Number of inversions in velocity*“ (NIV), die für die Geschwindigkeit in x- und y-Komponente bestimmt wurde. Das Geschwindigkeitsprofil einer automatisierten Bewegung ist glockenförmig und hat damit nur eine Umkehrung (*inversion*) der Geschwindigkeit. Dies ist charakterisiert als Nulldurchgang im Beschleunigungsprofil. Die NIV gibt also die Anzahl der Geschwindigkeitsmaxima

während eines Halbkreises der Spirale an und beträgt bei einer automatisierten Bewegung eins, da es nur eine Auf- bzw. Abwärtsbewegung gibt. Mehrere Maxima in diesem Profil bzw. mehrere Nulldurchgänge im Beschleunigungsprofil deuten auf eine Störung im Bewegungsablauf und der Automatisierung hin. Mit Hilfe eines MATLAB-Codes konnte mit folgender Formel die durchschnittliche Anzahl der Nulldurchgänge innerhalb einer Spirale bestimmt werden:

$$NIV = \frac{\sum_{i=1}^h z_i}{h}$$

wobei h die Anzahl der Halbkreise der Spirale angibt und z die Anzahl der Nulldurchgänge im Beschleunigungsprofil abbildet. Die NIV wurde als Durchschnittswert sowohl für die horizontalen ($NIV(v_x)$) und vertikalen Bewegungen ($NIV(v_y)$) als auch für die gesamte Spirale als Mittelwert von $NIV(v_x)$ und $NIV(v_y)$ berechnet ($NIV(v_{xy})$).

Als weiterer Parameter wurde die durchschnittliche Tangentialgeschwindigkeit (*average v_{tan}*), sowie die durchschnittliche Geschwindigkeit von v_x und v_y bestimmt (*average v_x und v_y*):

$$average\ v_{tan} = \frac{1}{n} \times \sum_{i=1}^n \vec{v}_{tan_i}$$

wobei n die Gesamtanzahl der erfassten Zeitpunkte ist. Die durchschnittliche Geschwindigkeit in x- bzw. y-Richtung wurde analog zu *average v_{tan}* berechnet.

Ebenso wurde die durchschnittliche Beschleunigung *average a_{tan}* , a_x und a_y (in cm/s^2) bestimmt.

$$average\ a_{tan} = \frac{1}{n} \times \sum_{i=1}^n \vec{a}_{tan_i}$$

Als letzte Parameter wurden die Spitzengeschwindigkeit und -beschleunigung (*peak v* bzw. *peak a*) für jeden Probanden bestimmt. Dabei wurde die höchste gemessene Geschwindigkeit (*peak v_{tan}, v_x, v_y*) bzw. Beschleunigung (*peak a_{tan}, a_x, a_y*) der einzelnen Spiralen erfasst.

Folgende Tabelle 2 gibt einen Überblick über die für die Analyse genutzten Daten. All diese Werte wurden von jeder Spirale in jeder der vier Aufgaben bestimmt.

Tabelle 2 Zusammenfassung der berechneten Parameter

Zusammenfassung der Parameter, die für jede der 4 Aufgaben und den jeweiligen 5 Versuchen (Trials) berechnet wurden

<i>Parameter</i>	<i>Geschwindigkeit (v)</i>	<i>Beschleunigung (a)</i>
<i>SampEn</i>	v_{tan}, v_x, v_y	a_{tan}, a_x, a_y
<i>NIV</i>	v_x, v_y, v_{xy}	-
<i>Spitzenwerte (peak)</i>	v_{tan}, v_x, v_y	a_{tan}, a_x, a_y
<i>Durchschnittswerte</i>	v_{tan}, v_x, v_y	a_{tan}, a_x, a_y

4.2.4 Statistische Auswertung der Bewegungsdaten

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS. Dabei wurde der jeweils erste Zeichenversuch für jede Teilaufgabe von der weiteren Analyse ausgeschlossen, da hier häufig Fehler gemacht wurden. Aufgrund der Mitbeurteilung zweier Linkshänder in der Patientengruppe wurden die Aufgaben anhand der Dominanz der Händigkeit ausgewertet, d.h. in Aufgabe 1 wurden alle Zeichnungen der dominanten Hand auf der Schablone betrachtet, in Aufgabe 2 die der nicht-dominanten Hand. Das Gleiche galt für die Aufgaben 3 und 4. Es wurden die Mittelwerte über die 4 Versuche zu jedem Parameter (siehe Tabelle 2) gebildet. Es wurde ein Vergleich der Mittelwerte zwischen Parkinson-Patienten und Kontrollprobanden mittels ungepaarten t-Tests durchgeführt. Bei Verletzungen der Varianzhomogenität im Levene-Test wurde der Welch-Test ausgewertet. Die Verwendung des ungepaarten t-Tests trotz Verletzung der Normalverteilungsannahme wurde durch den zentralen Grenzwertsatz begründet. Durch den explorativen Ansatz dieser Studie wurden die Ergebnisse ohne Korrektur auf multiples Testen bewertet. Das Signifikanzniveau Alpha wurde mit $p \leq 0,05$ angesetzt.

4.3 Magnetresonanzbildgebung

4.3.1 Technische Daten und Ablauf der MRT-Messung

Die Aufnahme der MRT-Bilder erfolgte mit einem 3 Tesla Gerät „Magnetom Tim Trio“ der Firma SIEMENS Healthcare (Erlangen, Deutschland) im Neuroimaging Center (NIC) der Universitätsklinik Mainz. Zur Messung wurde eine 32-Kanal Kopfspule benutzt. Die T1-gewichteten Bilder (MP-RAGE-Sequenz) wurden mit einer TR-Zeit = 1900 ms, TE-Zeit = 2,52 ms und einer TI-Zeit = 900 ms aufgenommen (FOV= 256x256 mm², Flipwinkel = 9°, voxel size 1x1x1 mm³, Schichtdicke 1 mm,

Bandbreite 170 Hz/pixel, 192 Schichten, Aufnahmedauer 04:26 min). Die Daten für das resting state fMRT wurden mittels einer „*gradient-echo-EPI-Sequenz*“ (TR-Zeit = 3060 ms, TE-Zeit = 30 ms, Flipwinkel 90°, FOV= 192 x192 mm², Matrix 64 * 64 Voxel, räumliche Auflösung von 3 mm, 49 axiale Schichten mit einer Dicke von 2 mm und einer 1 mm Lücke zwischen den Schichten, Bandbreite = 2232 Hz/pixel, echo spacing = 0.51 ms) aufgenommen. Es wurde eine Serie von 200 Bildern erstellt, sodass die gesamte Dauer des rs-fMRT-Scans 10:17 min betrug. Während dieser Messung sollte der Proband wach sein, seine Augen geschlossen halten und die Gedanken wandern lassen.

4.3.2 *Bearbeitung der MRT-Daten*

4.3.2.1 *Vorbereitende Bearbeitung (Preprocessing)*

Die MRT-Bilder wurden mit Hilfe der Software SPM12 (Statistical Parametric Mapping, Department of Imaging Neuroscience Group, London UK) ausgewertet. Die ersten 5 Bilder wurden verworfen, um das anfängliche Rauschen und die Effekte der Sättigungsmagnetisierung zu vermindern (Anwar *et al.*, 2016a). Dann folgte das „*Realignment*“. Dabei wurden die Bilder neu ausgerichtet, um die Bewegungsartefakte, die während der Aufnahme durch leichte Kopfbewegungen entstanden sind, zu entfernen. Hierbei werden alle Bilder nach einem Referenzbild ausgerichtet. Der Prozess der Ko-registrierung ordnete einem fMRT-Bild ein anatomisches Bild der T1-gewichteten Aufnahmen zu. Bei der Segmentierung wurden die einzelnen Voxel in eine Gewebeklasse klassifiziert. Nun folgte die Normalisierung, bei der jedes individuelle fMRT in den Standard des Montreal Neurological Institute konvertiert wurde. Dies ermöglicht den Vergleich zwischen den Studienteilnehmern und zwischen verschiedenen Studien. Die Bewegungsparameter wurden über das quadratische Mittel bewertet und keiner der Teilnehmer überschritt den Grenzwert von 1 mm (Power *et al.*, 2012). Die Bewegungsartefakte wurden mittels einer Bewegungsregression bereinigt.

Nach der vorbereitenden Bearbeitung der fMRT- Bilder wurde die weitere Analyse der rs-fMRT-Daten mit der MATLAB-Toolbox REST (V1.8) durchgeführt (Song *et al.*, 2011).

4.3.2.2 *Bestimmung der motorischen Regionen*

Die betrachteten Regionen (regions of interest = ROIs) wurden über mehrere Atlanten definiert. Zur Definition der kortikalen Motorregionen wurde der „*Human Motor Area Template*“-Atlas verwendet (Mayka *et al.*, 2006), für die Basalganglien der „*Basal*

Ganglia Human Area Template“-Atlas (Prodoehl *et al.*, 2008). Insgesamt wurden 14 Regionen bestimmt, die zum motorischen Netzwerk gehören: Primär somatomotorischer Kortex (M1), Supplementär Motorischer Kortex (SMA), Ncl. caudatus, Putamen, Globus pallidus externus (GPe), Globus pallidus internus (GPi) und Ncl. subthalamicus (STN). Diese 7 Regionen wurden jeweils auf der rechten und linken Hemisphäre identifiziert. Die Koordinaten der Mittelpunkte der Regionen können im Anhang (S. XII) nachvollzogen werden.

Zur weiteren Analyse wurden die BOLD-Verläufe der Voxel der einzelnen ROIs zusammengefasst und die effektive Konnektivität zwischen allen ROIs bestimmt. Die Abbildung 3 gibt eine Übersicht über alle untersuchten Regionen des Netzwerks.

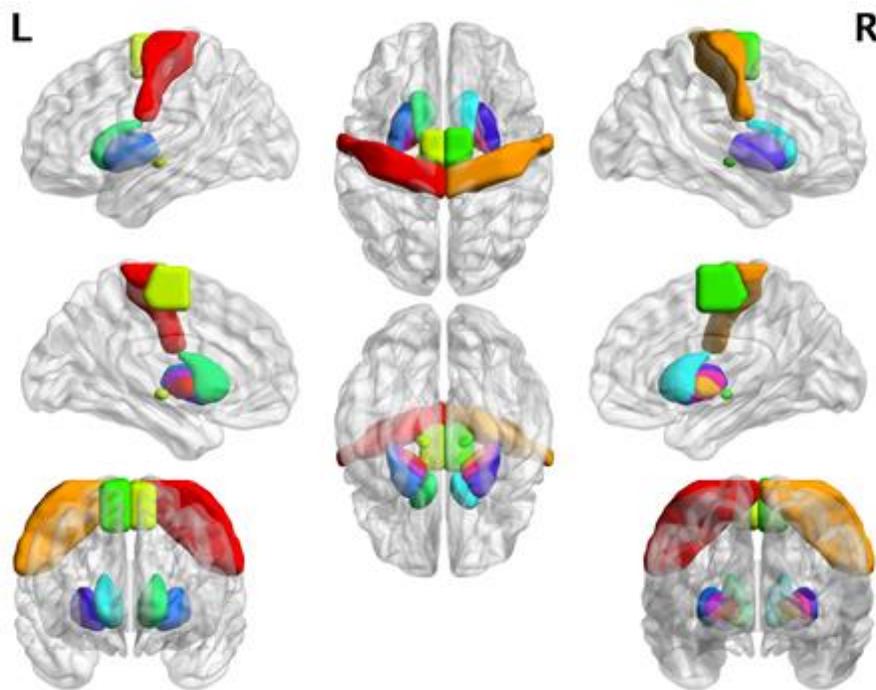


Abbildung 3 Regions of Interest

Farbliche Darstellung aller „Regions of Interest“ des untersuchten Netzwerks durch den BrainNet Viewer (Version 1.62) (Xia *et al.*, 2013)

4.3.2.3 Berechnung der *Time-resolved Partial Directed Coherence (TPDC)*

Die Bestimmung der „*Time-resolved Partial Directed Coherence*“, kurz TPDC, gestattet es, sowohl die zeitliche als auch die Frequenz-Komponente von Netzwerken im Gehirn zu betrachten. Es ist eine Methode, die die gerichtete effektive Konnektivität zwischen Hirnarealen angibt. Die genaue Berechnung wurde in vorherigen Arbeiten

der Arbeitsgruppe vorgestellt (Vergotte *et al.*, 2017; Muthuraman *et al.*, 2018b). Zusammengefasst basiert die Methode auf den „*dual-extended Kalman filtering*“ (Haykin, 2001) und ermöglicht es, zeitabhängige autoregressive Koeffizienten zu schätzen. Die dafür verwendete „model-order“ betrug $p = 2$. Der eine erweiterte Kalman-Filter schätzt den Zustand und gibt diese Information weiter an den zweiten Filter. Dieser schätzt die Model-Parameter und teilt das mit dem ersten Kalman-Filter. Dadurch können die Lage und Model-Parameter eines Systems für jeden Zeitpunkt bestimmt werden. Die so berechneten zeitabhängigen multivariaten autoregressiven Koeffizienten werden benutzt, um die Kausalität innerhalb der Zeitreihen zu errechnen. Mit diesen berechneten Koeffizienten kann auch die „*Partial Directed Coherence*“ (PDC) auf dem Prinzip der Granger Kausalität zu jedem Zeitpunkt ermittelt werden. Dafür wurde die Fourier-Transformation angewandt. Daraus lässt sich ein Zeit-Frequenz-Graph unter Verwendung aller PDC-Werte erstellen (Fleischer *et al.*, 2020).

Nach der Berechnung der TPDC-Werte wurde eine Signifikanztestung mittels der „*Bootstrapping Methode*“ durchgeführt (Kamiński *et al.*, 2001). Dabei wurde die ursprüngliche Zeitreihe in kleine, nicht-überlappende Fenster geteilt, die dann willkürlich gemischt wurden, um neue Zeitreihen zu kreieren. Dieses Mischen wurde 1000-fach bei jedem Probanden wiederholt. Diese Verteilung liefert einen Wert für die Nullhypothese. Der TPDC-Wert der 95. Perzentile wurde als Signifikanz-Schwelle für alle Verbindungen genutzt. Nur Werte über dieser Schwelle wurden als signifikante Verbindungen anerkannt. Die niedrigen Frequenzen von 0,0009-0,08 Hz des BOLD-Signals wurden für die weitere Analyse ausgewählt, da diese als physiologisch wichtig erachtet werden und mit der spontanen neuronalen Aktivität im rs-MRT zusammenhängen (Cordes *et al.*, 2001). Zudem wird damit das restliche Rauschen im Hoch- und Niederfrequenzbereich eliminiert (Baudrexel *et al.*, 2011). Die einzelnen Schritte sind nochmals in Abbildung 4 verdeutlicht.

Zum Vergleich der Werte für die einzelnen Verbindungen zwischen Patienten und Kontrollprobanden wurden die TPDC-Daten über die Zeit der Aufnahme und die Frequenz gemittelt. In die weitere Analyse wurden alle Verbindungen der Areale einer Hemisphäre untereinander einbezogen, beispielsweise Putamen_{links} → M1_{links} oder STN_{rechts}

→ GPI_{rechts} , sowie alle interhemisphärischen Verbindungen zwischen korrespondierenden Regionen, also $M1_{rechts} \rightarrow M1_{links}$, $SMA_{links} \rightarrow SMA_{rechts}$, usw. Dies ergab eine Anzahl von 98 Verbindungen, für die die TPDC bestimmt wurde.

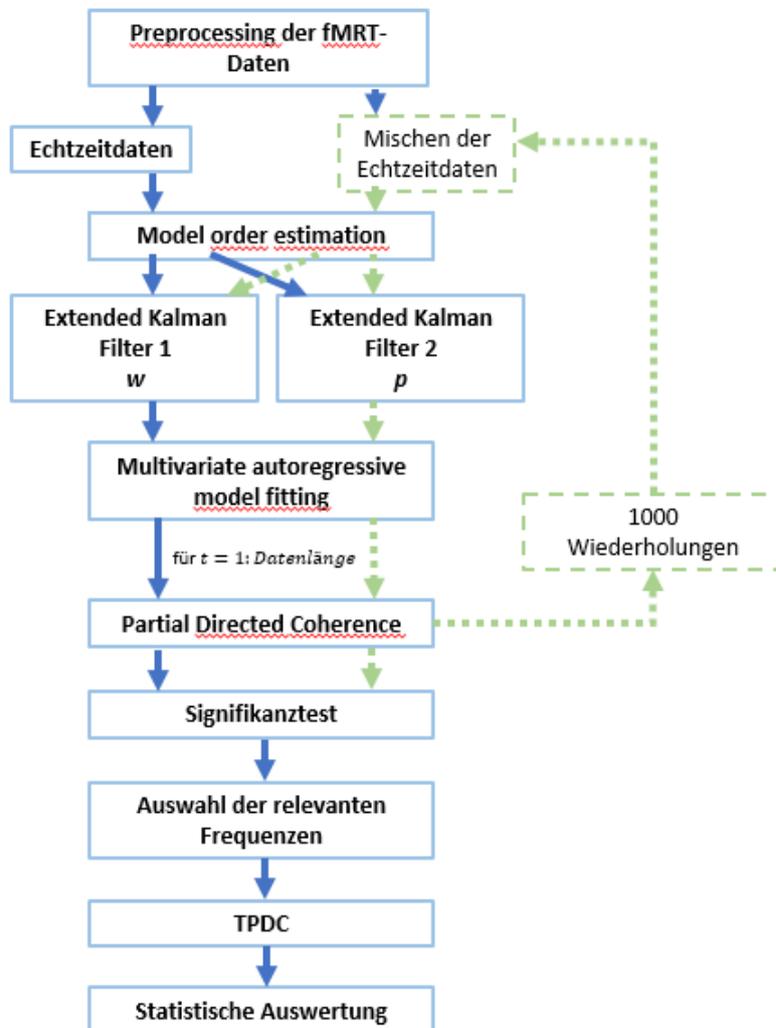


Abbildung 4 Berechnung der TPDC

Fließdiagramm über die Schritte der Berechnung der „Time-resolved Partial Coherence“ (TPDC). Die blauen Pfeile und Kästen zeigen den Prozess der Berechnung mit den ursprünglichen fMRT-Daten. Die gepunkteten grünen Pfeile und Kästen repräsentieren die „Bootstrapping Methode“, die angewandt wurde.

Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an Vergotte *et al.* (2017)

4.3.3 Statistische Auswertung der rs-fMRT-Daten

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe von SPSS durchgeführt. Nun wurden die oben genannten Verbindungen für die Gruppe der Patienten und die der Kontrollprobanden in einem ungepaarten t-Test verglichen. Bei nicht gegebener Varianzhomogenität im Levene-Test für eine Variable wurde der Welch-Test ausgewertet. Durch diese hohe Rate an statistischen Tests pro Untersuchung kommt es zu einer Alphafehler-Kumulierung. Dieser wurde mit Hilfe der False-Discovery-Rate (FDR) begegnet, um von einem statistisch signifikanten Effekt ausgehen zu können (Benjamini und Hochberg, 1995). Das Signifikanzniveau Alpha wurde auf $p \leq 0,05$ festgelegt.

4.4 Regressionsanalyse

Um einen Zusammenhang zwischen effektiver Konnektivität und Leistung im Zeichnen von Spiralen feststellen zu können, wurde eine lineare Regressionsanalyse mittels SPSS durchgeführt. Zum Zwecke der Vergleichbarkeit wurden bei den Linkshändern die Hemisphären der Dominanz entsprechend vertauscht, sodass im Folgenden von der dominanten (d) bzw. nicht dominanten (nd) Hemisphäre gesprochen wird (Pool *et al.*, 2014). Eine lineare Regression wurde nur für die in der vorherigen Analyse signifikant unterschiedlichen Spiralparameter und TPDC-Werte berechnet. Diese Auswahl wurde getroffen, um zum einen die klinisch relevanten Parameter genauer zu untersuchen, zum anderen um die Anzahl der Tests gering zu halten, da auch hier das Problem der multiplen Vergleiche vorliegt. Als unabhängige Variable wurde der TPDC-Wert der entsprechenden Verbindung gewählt, als abhängige Variable dienten die Spiralparameter.

Zusätzlich wurden Regressionen für die oben genannten Werte der TPDC und drei klinischen Parameter der Parkinson-Patienten, der Krankheitsdauer, der Hoehn-Yahr-Skala, sowie der UPDRS im ON-Status, erstellt. Dabei wurde als abhängige Variable der klinische Parameter eingesetzt. Die entsprechend unabhängige Variable war dann ein TPDC-Wert. Die gleiche Analyse wurde noch für die signifikanten graphomotorischen Parameter und die klinischen Werte wiederholt.

5. Ergebnisse

5.1 Die Studienteilnehmer

Es wurden 29 Parkinson-Patienten und 31 gesunde Kontrollprobanden in die Auswertung eingeschlossen. Die Gruppen unterschieden sich hinsichtlich Alter und Geschlecht nicht signifikant voneinander. Damit kann von einer gleichen Verteilung und Homogenität innerhalb der Gruppen ausgegangen werden. Aufgrund der Verletzung der Normalverteilungsannahme der beiden Gruppen (Kolmogorov-Smirnov $p < 0,05$; siehe Anhang S. IX ff.) wurde bezüglich des Alters ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Dieser zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten- und Kontrollgruppe ($U = 332,5, Z = -1,732, p = 0,083$). Auch der Chi²-Test bezüglich des Geschlechts fiel ohne signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen aus ($\chi^2(1) = 0,630, p = 0,427, \varphi = 0,427$).

5.2 Auswertung der Spiralzeichnungen

Im ersten Teil der Arbeit wurde die Leistung der Probanden in graphomotorischen Tests bestimmt und die Gruppe von Parkinson-Patienten mit einer gleichaltrigen Kontrollgruppe verglichen. Im Folgenden werden die Ergebnisse der verschiedenen Spiralparameter vorgestellt.

5.2.1 Sample Entropy

Die „Sample Entropy“ misst die Irregularität einer Zeitreihe, hier der Zeichengeschwindigkeit bzw. -beschleunigung. Dabei zeigte sich im ungepaarten t-Test eine signifikante Erhöhung der SampEn von v_x bei der Gruppe der Parkinson-Patienten im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe über alle Aufgaben hinweg (Aufgabe 1: $T(39,224) = 2,314, p = 0,026$, Aufgabe 2: $T(35,388) = 2,258, p = 0,030$, Aufgabe 3: $T(58) = 2,058, p = 0,044$, Aufgabe 4: $T(58) = 2,555, p = 0,013$). Zudem war die SampEn der v_{tan} in der Aufgabe 1 ($T(58) = 2,066, p = 0,043$), Aufgabe 3 ($T(37,880) = 3,867, p < 0,001$) und Aufgabe 4 ($T(58) = 3,068, p = 0,003$) bei den Patienten erhöht. Außerdem war die SampEn von v_y in Aufgabe 3 ($T(58) = 2,312, p = 0,024$) und a_x in Aufgabe 1

($T(58) = 2,025, p = 0,047$) und Aufgabe 2 ($T(58) = 2,184, p = 0,033$) bei Patienten signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 und Abbildungen 5-8 zusammengefasst.

Tabelle 3 Statistisch signifikante Ergebnisse der Sample Entropy

Darstellung der statistisch signifikanten Ergebnisse des Gruppenvergleichs der SampEn im ungepaarten t-Test. SD = Standardabweichung, N=Stichprobenanzahl, 95%-CI = 95%-Konfidenzintervall, Mittelwertsdiff. = Mittelwertsdifferenz

Wert	Mittelwert \pm SD Patienten (N=29)	Mittelwert \pm SD Kontrollen (N=31)	Mittelwertsdiff. [95% – CI]	t(df)	p-Wert
SampEn v_x Aufgabe 1	0,098 \pm 0,034	0,081 \pm 0,016	0,016 [0,002; 0,030]	T(39,22)= 2,314	0,026
SampEn v_{tan} Aufgabe 1	0,213 \pm 0,099	0,170 \pm 0,059	0,043 [0,001; 0,085]	T(58)= 2,066	0,043
SampEn a_x Aufgabe 1	0,407 \pm 0,104	0,355 \pm 0,096	0,052 [0,0006; 0,104]	T(58)= 2,025	0,047
SampEn v_x Aufgabe 2	0,110 \pm 0,046	0,089 \pm 0,018	0,021 [0,002; 0,039]	T(35,39)= 2,258	0,030
SampEn a_x Aufgabe 2	0,439 \pm 0,074	0,395 \pm 0,080	0,043 [0,004; 0,083]	T(58)= 2,184	0,033
SampEn v_x Aufgabe 3	0,140 \pm 0,041	0,120 \pm 0,036	0,021 [0,0006; 0,041]	T(58)= 2,058	0,044
SampEn v_y Aufgabe 3	0,145 \pm 0,043	0,122 \pm 0,036	0,024 [0,003; 0,044]	T(58)= 2,312	0,024
SampEn v_{tan} Aufgabe 3	0,160 \pm 0,076	0,101 \pm 0,034	0,060 [0,029; 0,091]	T(37,88)= 3,867	<0,001
SampEn v_x Aufgabe 4	0,138 \pm 0,039	0,114 \pm 0,032	0,023 [0,005; 0,042]	T(58)= 2,555	0,013
SampEn v_{tan} Aufgabe 4	0,188 \pm 0,080	0,134 \pm 0,055	0,054 [0,019; 0,090]	T(58)= 3,068	0,003

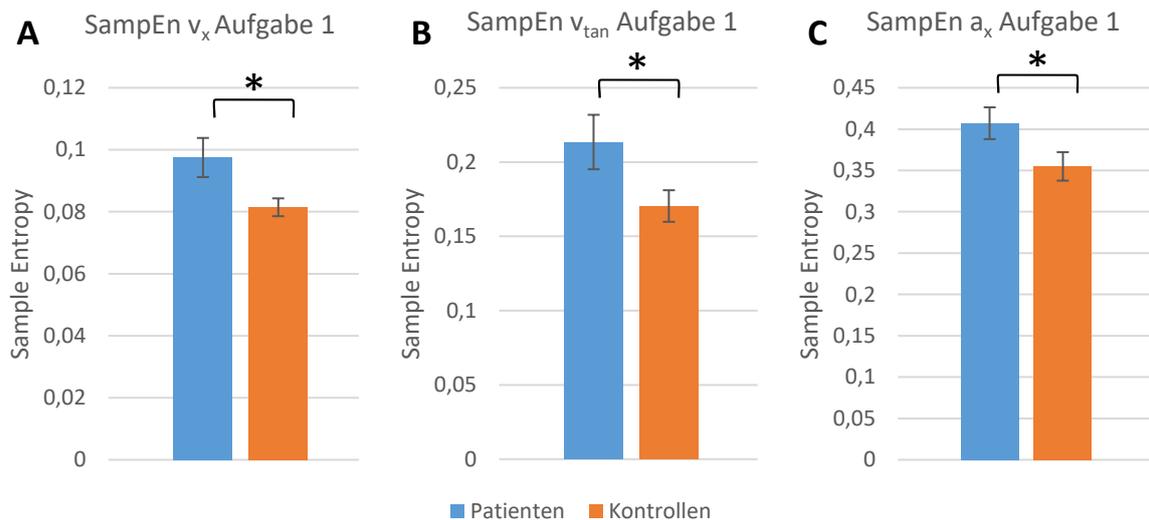


Abbildung 5 Sample Entropy v_x , v_{tan} & a_x der Aufgabe 1

Bild A: Mittelwerte \pm Standardfehler des Mittelwerts (SEM) der Sample Entropy v_x der Aufgabe 1

Bild B: Mittelwerte \pm SEM der Sample Entropy v_{tan} der Aufgabe 1

Bild C: Mittelwerte \pm SEM der Sample Entropy a_x der Aufgabe 1

* = $p \leq 0,05$

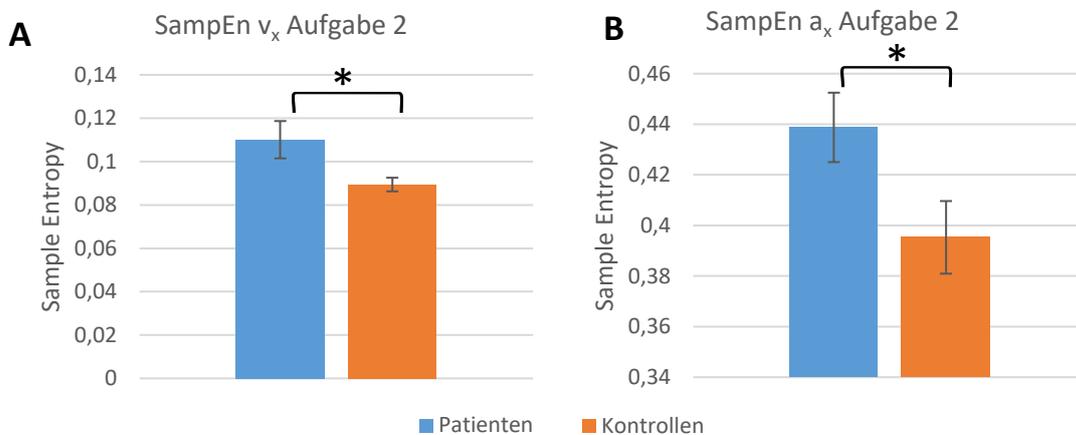


Abbildung 6 Sample Entropy v_x & a_x der Aufgabe 2

Bild 1: Mittelwerte \pm SEM der Sample Entropy v_x der Aufgabe 2

Bild 2: Mittelwerte \pm SEM der Sample Entropy a_x der Aufgabe 2

* = $p \leq 0,05$

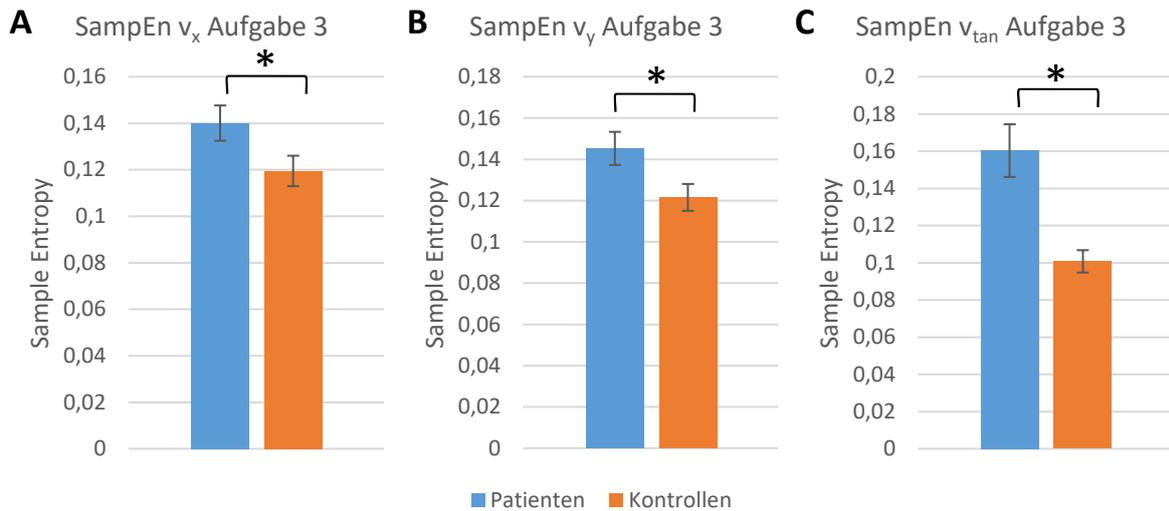


Abbildung 7 Sample Entropy v_x , v_y & v_{tan} der Aufgabe 3

Bild A: Mittelwerte \pm SEM der Sample Entropy v_x der Aufgabe 3

Bild B: Mittelwerte \pm SEM der Sample Entropy v_y der Aufgabe 3

Bild C: Mittelwerte \pm SEM der Sample Entropy v_{tan} der Aufgabe 3

* = $p \leq 0,05$

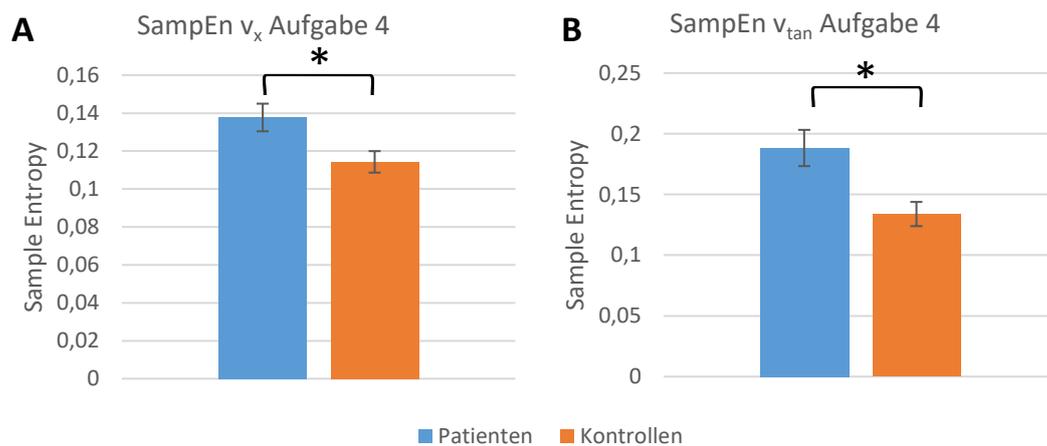


Abbildung 8 Sample Entropy v_x & v_{tan} der Aufgabe 4

Bild A: Mittelwerte \pm SEM der Sample Entropy v_x der Aufgabe 4

Bild B: Mittelwerte \pm SEM der Sample Entropy v_{tan} der Aufgabe 4

* = $p \leq 0,05$

Weitere Werte der SampEn waren im Gruppenvergleich statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$).

Alle weiteren Ergebnisse wurden im Anhang (S. XIII f.) zusammengefasst.

5.2.2 Durchschnittsgeschwindigkeit und -beschleunigung

Für die Werte der durchschnittlichen Geschwindigkeit bzw. Beschleunigung konnte im Gruppenvergleich zwischen Patienten und Kontrollprobanden eine höhere durchschnittliche Beschleunigung $average a_{tan}$ in Aufgabe 3 und 4, also den freien Spiralzeichnungen ohne Schablone, bei den Parkinson-Patienten um durchschnittlich $4,689 \text{ cm/s}^2$ (Aufgabe 3: $T(58) = 2,471, p = 0,016$) bzw. $4,977 \text{ cm/s}^2$ (Aufgabe 4: $T(58) = 2,267, p = 0,027$) im Vergleich zu den Kontrollen festgestellt werden. In untenstehender Abbildung 9 wurden die Unterschiede in den Mittelwerten der $average a_{tan}$ der Aufgabe 3 und 4 dargestellt. Die Tabelle 4 fasst die signifikanten Ergebnisse dieser Analyse zusammen.

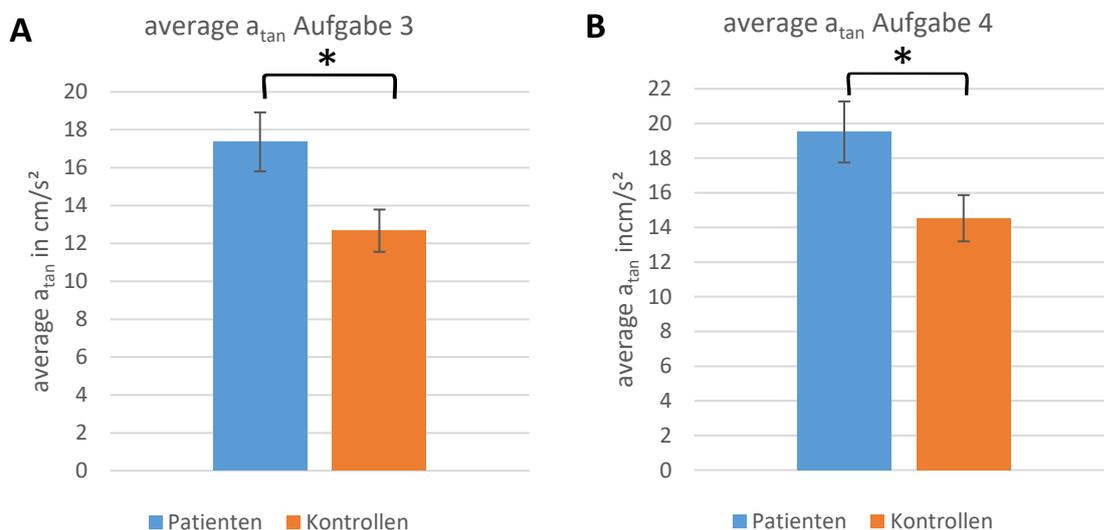


Abbildung 9 Durchschnittsbeschleunigung $average a_{tan}$ der Aufgabe 3 und 4

Bild A: Mittelwerte \pm SEM der $average a_{tan}$ der Aufgabe 3

Bild B: Mittelwerte \pm SEM der $average a_{tan}$ der Aufgabe 4

* = $p \leq 0,05$

Tabelle 4 Ergebnisse der Durchschnittsbeschleunigung

Zusammenfassung der Ergebnisse des Gruppenvergleichs (ungepaarter t-Test) der Durchschnittsbeschleunigung $average a_{tan}$ der Aufgaben 3 und 4. SD = Standardabweichung, N=Stichprobenanzahl, 95%-CI = 95%-Konfidenzintervall, Mittelwertsdiff. = Mittelwertsdifferenz

Parameter	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD	Mittelwertsdiff.	T(df)	p-Wert
	Patienten (N=29)	Kontrollen (N=31)	[95%-CI]		
$average a_{tan}$ Aufgabe 3	17,360 \pm 8,387 cm/s ²	12,672 \pm 6,217 cm/s ²	4,689 cm/s ² [0,890; 8,487]	T(58)= 2,471	0,016
$average a_{tan}$ Aufgabe 4	19,510 \pm 9,503 cm/s ²	14,533 \pm 7,439 cm/s ²	4,977 cm/s ² [0,582; 9,371]	T(58)= 2,267	0,027

Die Analyse der weiteren Werte der durchschnittlichen Geschwindigkeiten und Beschleunigungen ergab keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse zwischen den Gruppen ($p > 0,05$).

Zu allen weiteren Ergebnissen findet sich im Anhang (S. XV f.) eine Übersicht.

5.2.3 Number of inversions in velocity

Die NIV ist ein Wert für den Automatisierungsgrad einer Bewegung. Im ungepaarten t-Test konnte bei keinem der Parameter ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden ($p > 0,05$). Eine Übersicht der Ergebnisse findet sich im Anhang (S. XIX).

5.2.4 Spitzengeschwindigkeit und -beschleunigung

Im ungepaarten t-Test zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede für die Spitzengeschwindigkeit bzw. -beschleunigung ($p > 0,05$). Alle Ergebnisse der statistischen Analyse wurden im Anhang (S. XVII f.) zusammengefasst.

5.3 Effektive Konnektivität

Der zweite Teil dieser Arbeit beschäftigt sich mit der effektiven Konnektivität und dem Konnektivitätsmuster der motorischen Hirnareale im Hinblick auf Unterschiede zwischen Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollprobanden in Ruhe. Die TPDC der einzelnen Verbindungen wurden mittels ungepaarten t-Tests zwischen den Gruppen verglichen. Die TPDC der Verbindung zwischen M1(links) und M1(rechts) zeigte eine signifikante Verringerung um durchschnittlich 0,047 bei Erkrankten

(95%-CI[-0,074; -0,020], $t(58) = -3,468$, $p = 0,049$ nach FDR). Die umgekehrte Verbindung, also von M1(rechts) zu M1(links), war bei Patienten um durchschnittlich 0,038 verringert (95%-CI[-0,059; -0,016], $t(58) = -3,513$, $p = 0,049$ nach FDR). Die Patienten zeigten somit verringerte interhemisphärische Verbindungen des primären Motor-kortex in beide Richtungen (siehe Abbildung 10).

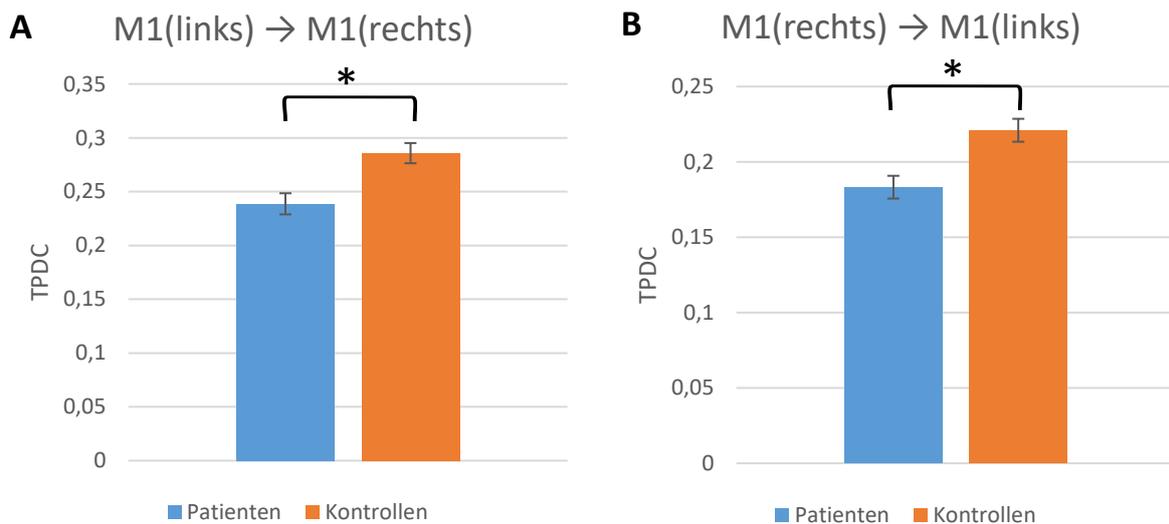


Abbildung 10 Ergebnisse der TPDC der interhemisphärischen Verbindungen von M1

Vergleich der Mittelwerte und Standardfehler des Mittelwertes der TPDC zwischen den Gruppen.

Bild A: TPDC der Verbindung M1(links) → M1(rechts)

Bild B: TPDC der Verbindung M1(rechts) → M1(links)

* = $p \leq 0,05$

Die TPDC-Werte weiterer Verbindungen unterschieden sich nach der FDR-Korrektur nicht signifikant zwischen den Gruppen ($p > 0,05$). Es gab jedoch einige vor der Korrektur auffällige Werte im Bereich der Verbindungen zwischen den Arealen der Basalganglien und der Verbindungen zwischen Basalganglien und primärem Motorkortex. Insbesondere ergab die Auswertung eine Erhöhung der TPDC für die Verbindung vom rechtem Ncl. caudatus zum rechten GPi ($T(58) = 2,050$, $p = 0,045$, $p_{nach\ FDR} = 0,462$) und für die Verbindung vom rechten GPe zum Ncl. caudatus rechts ($T(58) = 2,299$, $p = 0,025$, $p_{nach\ FDR} = 0,350$) bei den Parkinson-Patienten. Zudem zeigte sich bei den Patienten eine verringerte Konnektivität zwischen dem rechten STN und rechtem GPi im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe ($T(58) = -2,099$, $p = 0,040$, $p_{nach\ FDR} = 0,462$). Vier Verbindungen von den Basalganglien zum Motorkortex waren vor der FDR-Korrektur bei Patienten signifikant größer im Gruppenvergleich.

Dazu gehörte die TPDC vom GPe rechts zum M1 rechts ($T(58) = 2,461, p = 0,017, p_{nach\ FDR} = 0,333$), vom GPi rechts zum M1 rechts ($T(58) = 2,914, p = 0,005, p_{nach\ FDR} = 0,163$) sowie die Verbindung vom STN rechts zum M1 rechts ($T(58) = 2,686, p = 0,009, p_{nach\ FDR} = 0,221$). Ebenfalls auffällig war die verstärkte TPDC vom STN links zum M1 links bei Erkrankten ($T(58) = 2,342, p = 0,023, p_{nach\ FDR} = 0,350$). Eine Zusammenstellung aller Gruppenvergleiche der TPDC findet sich im Anhang (ab S. XX ff.).

5.4 Regressionsanalyse

Der letzte Teil der Arbeit beschäftigt sich mit der Fragestellung, ob ein Zusammenhang zwischen der Leistung in den graphomotorischen Aufgaben und der effektiven Konnektivität im motorischen Netzwerk in Ruhe vorliegt. Dafür wurde eine lineare Regression durchgeführt. Auch hier wurde auf Unterschiede zwischen der Gruppe der Parkinson-Patienten und der Kontrollgruppe geachtet. Zudem wurden im Rahmen dieser Arbeit die Spiralparameter bzw. die TPDC-Werte und einige klinische Parameter auf einen Zusammenhang hin geprüft.

5.4.1 Regressionsanalyse zwischen Sample Entropy und TPDC

Betrachtet man einige der Parameter der SampEn (abhängige Variable), so wurde bei Parkinson-Patienten durch eine lineare Regressionsanalyse ein negativer Zusammenhang mit der TPDC (unabhängige Variable) der Verbindung M1(nicht-dominant = nd) zu M1(dominant = d) nachgewiesen. Bei den Aufgaben mit Schablonen (Aufgabe 1 und 2) war die lineare Regression mit der SampEn v_x signifikant (Aufgabe 1: $F(1; 27) = 5,058, p = 0,033$; Aufgabe 2: $F(1; 27) = 6,522, p = 0,017$). D.h. je geringer der Wert der TPDC der interhemisphärischen Verbindung, desto höher fällt die SampEn v_x aus. Dabei konnten 15,8% bei Aufgabe 1 bzw. 19,5% bei Aufgabe 2 der Varianz der SampEn v_x durch das Modell erklärt werden. Die Regressionskoeffizienten zeigten einen signifikant negativen Zusammenhang auf (Aufgabe 1: $\beta = -0,286, p = 0,033$; Aufgabe 2: $\beta = -0,432, p = 0,017$). Im Gegensatz zur Patientengruppe konnte bei den Kontrollen keine signifikante lineare Regression festgestellt werden. Die genaue Darstellung der Ergebnisse befindet sich im Anhang (ab S. XXVI ff.). In Abbildung 11 sind die Streudiagramme mit den jeweiligen Regressionsgeraden beider Gruppen

zu sehen. Tabellen 5 und 6 geben eine Übersicht über die Berechnungen der Regressionsanalyse.

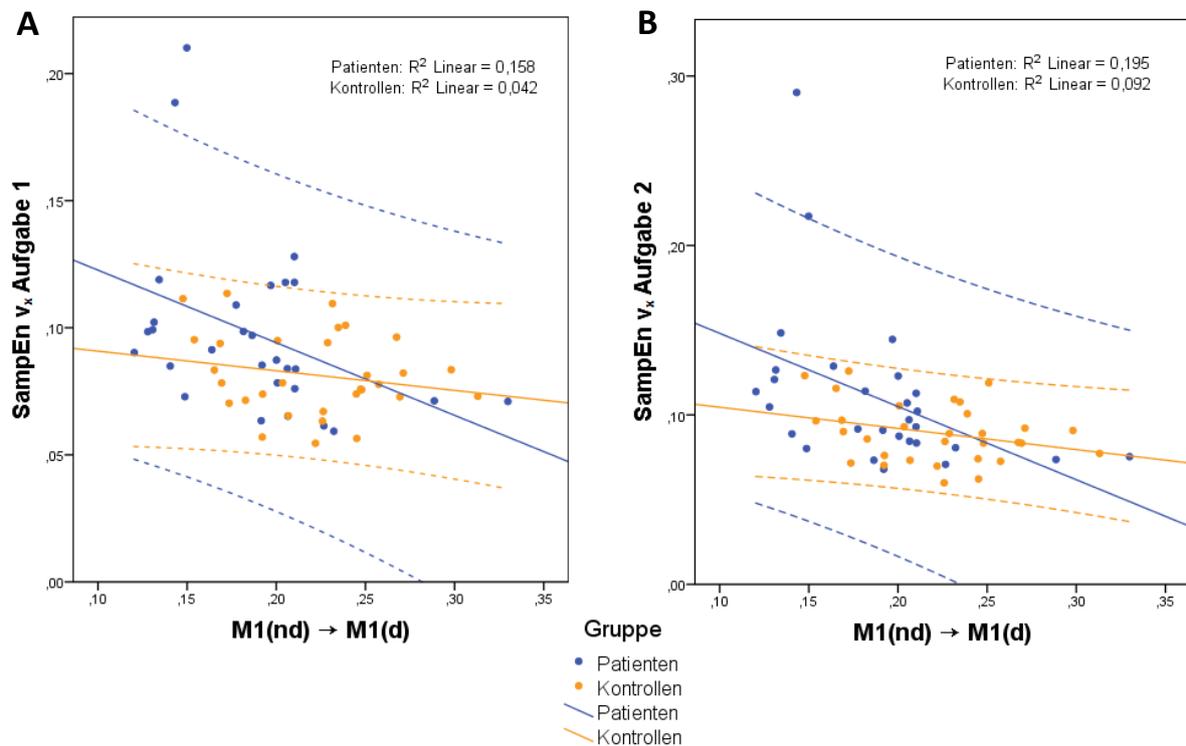


Abbildung 11 Streudiagramme TPDC M1(nd) → M1(d) & SampEn v_x der Aufgabe 1 und 2

Darstellung der Streudiagramme mit den Regressionsgeraden der Patientengruppe (blau) und Kontrollgruppe (orange) für die TPDC M1(nd) → M1(d) und die SampEn v_x der Aufgaben 1 und 2. Die 95%-Konfidenzintervalle sind als gestrichelte Linie mit eingezeichnet. Die Auswertung der Kontrollgruppe ergab keinen signifikanten Zusammenhang.

Bild A: TPDC M1(nd) → M1(d) & SampEn v_x Aufgabe 1: $p=0,033$

Bild B: TPDC M1(nd) → M1(d) & SampEn v_x Aufgabe 2: $p=0,017$

Tabelle 5 Regressionstabelle für die TPDC M1(nd) → M1(d) & SampEn v_x Aufgabe 1

Darstellung der Regressionskoeffizienten, 95%-Konfidenzintervalle (CI), p-Wert, F-Statistik, sowie R^2 für die Regressionsanalyse mit der TPDC der Verbindung M1(nd) → M1(d) (unabhängige Variable) und die SampEn v_x der Aufgabe 1 (abhängige Variable)

Einfluss auf die SampEn v_x Aufgabe 1					
Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
<i>Konstante</i>	0,151		0,025	<0,001	0,101; 0,202
<i>M1(nd)→M1(d)</i>	-0,286	-0,397	0,127	0,033	-0,546; -0,025
<i>R²</i>	0,158				
<i>korrigiertes R²</i>	0,127				
<i>F(df=1;27)</i>	5,058				
	($p=0,033$)				

Tabelle 6 Regressionstabelle für die TPDC M1(nd) → M1(d) & SampEn v_x Aufgabe 2
 Darstellung der Regressionskoeffizienten, 95%-Konfidenzintervalle (CI), p-Wert, F-Statistik, sowie R^2 für die Regressionsanalyse mit der TPDC der Verbindung M1(nd) → M1(d) (unabhängige Variable) und die SampEn v_x der Aufgabe 2 (abhängige Variable)

Einfluss auf die SampEn v_x Aufgabe 2					
Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	0,191		0,033	<0,001	0,124; 0,259
M1(nd)→M1(d)	-0,432	-0,441	0,169	0,017	-0,779; -0,085
R^2	0,195				
korrigiertes R^2	0,165				
$F(df=1;27)$	6,522				
	(p=0,017)				

Ebenfalls signifikante Werte liefert die lineare Regression für die SampEn a_x der Aufgabe 2 als abhängige Variable mit der TPDC M1(nd) zu M1(d) bei Patienten ($R^2 = 0,143$; $F(1; 27) = 4,505$, $p = 0,043$). Der Regressionskoeffizient beträgt dabei -0,591 ($p = 0,043$). Abbildung 12 stellt dies in einem Streudiagramm dar und Tabelle 7 gibt Aufschluss über die Regressionsparameter.

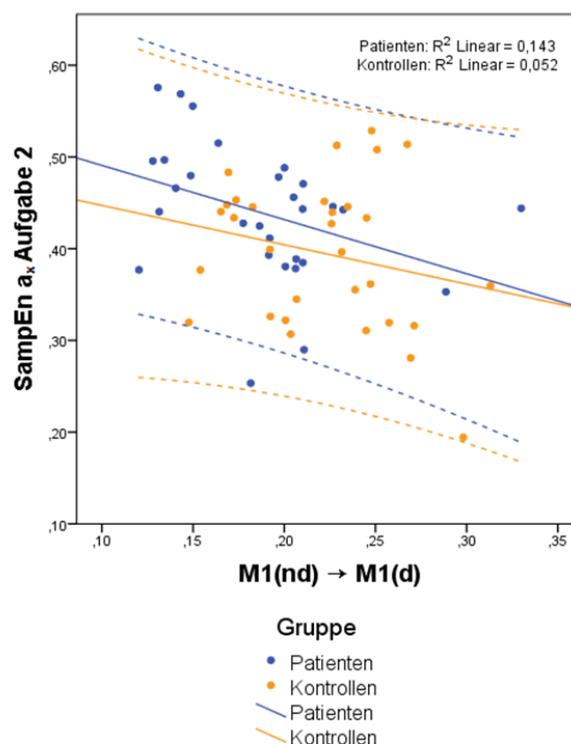


Abbildung 12 Streudiagramm TPDC M1(nd) → M1(d) & SampEn a_x der Aufgabe 2

Darstellung des Streudiagramms mit der Regressionsgerade der Patienten (blau) und Kontrollen (orange) für die TPDC M1(nd) → M1(d) und die SampEn a_x der Aufgabe 2 (p -Wert= 0,043). Die 95%-Konfidenzintervalle sind als gestrichelte Linie eingezeichnet. Die Auswertung der Kontrollgruppe ergab keinen signifikanten Zusammenhang.

Tabelle 7 Regressionstabelle für die TPDC M1(nd) → M1(d) & SampEn a_x Aufgabe 2
 Darstellung der Regressionskoeffizienten, 95%-Konfidenzintervalle (CI), p-Wert, F-Statistik, sowie R^2 für die Regressionsanalyse mit der TPDC der Verbindung M1(nd) → M1(d) (unabhängige Variable) und die SampEn a_x der Aufgabe 2 (abhängige Variable)

Variable	Einfluss auf die SampEn a_x Aufgabe 2				
	unstandardisiert	standardisiert	Standardfehler	p-Wert	95%-CI
Konstante	0,550		0,054	<0,001	0,439; 0,660
M1(nd)→M1(d)	-0,591	-0,378	0,278	0,043	-1,162; -0,020
R^2	0,143				
korrigiertes R^2	0,111				
F(df=1;27)	4,505				
	(p=0,043)				

Auch mit der SampEn v_{tan} der Aufgaben 3 und 4 wurde in der Patientengruppe eine signifikante lineare Regression mit der Verbindung M1(nd) → M1(d) nachgewiesen (Aufgabe 3: $R^2 = 0,135, F(1; 27) = 4,222, p = 0,050$; Aufgabe 4: $R^2 = 0,169, F(1; 27) = 5,504, p = 0,027$). Auch hier ist der Zusammenhang negativ mit einem signifikanten Regressionskoeffizienten (Aufgabe 3: $\beta = -0,593, p = 0,050$; Aufgabe 4: $\beta = -0,699, p = 0,027$). Die Streudiagramme mit den entsprechenden Regressionsgeraden der zwei Gruppen sowie die Regressionstabellen sind in Abbildung 13 und Tabellen 8 und 9 einzusehen.

Dahingegen konnte bei gesunden Kontrollprobanden für keinen der Parameter eine signifikante Korrelation berechnet werden. Auch zwischen der TPDC der Verbindung M1(d) → M1(nd) und den Werten der SampEn konnte kein Zusammenhang festgestellt werden. Die ausführlichen Ergebnistabellen befinden sich im Anhang (ab S. XXVI ff.).

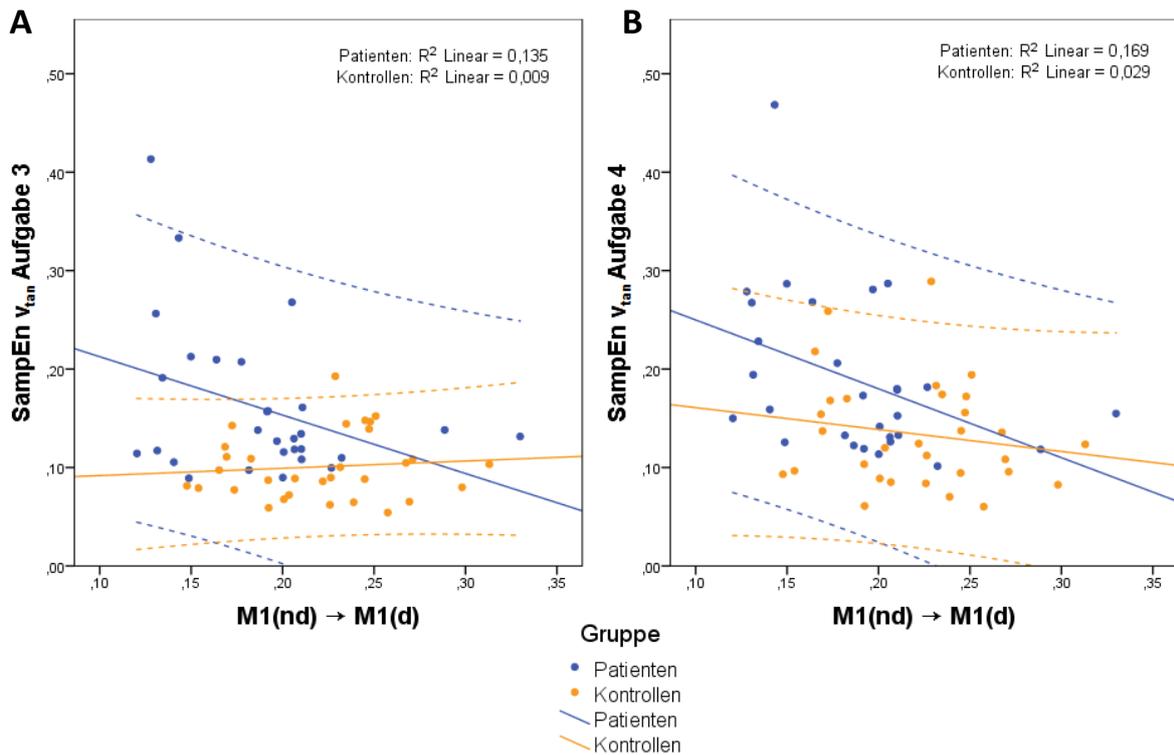


Abbildung 13 Streudiagramme TPDC M1(nd) → M1(d) & SampEn v_{tan} der Aufgabe 3 und 4

Darstellung der Streudiagramme mit den Regressionsgeraden der Patienten (blau) und Kontrollen (orange) für die TPDC M1(nd) → M1(d) und die SampEn v_{tan} der Aufgaben 3 und 4. Die 95%-Konfidenzintervalle sind als gestrichelte Linie eingezeichnet. Die Auswertung der Kontrollgruppe ergab keinen signifikanten Zusammenhang.

Bild A: TPDC M1(nd)→M1(d) & SampEn v_{tan} Aufgabe 3: $p=0,050$

Bild B: TPDC M1(nd)→M1(d) & SampEn v_{tan} Aufgabe 4: $p=0,027$

Tabelle 8 Regressionstabelle für die TPDC M1(nd) → M1(d) & SampEn v_{tan} Aufgabe 3

Darstellung der Regressionskoeffizienten, 95%-Konfidenzintervalle (CI), p-Wert, F-Statistik, sowie R^2 für die Regressionsanalyse mit der TPDC der Verbindung M1(nd) → M1(d) (unabhängige Variable) und die SampEn v_{tan} der Aufgabe 3 (abhängige Variable)

Einfluss auf die SampEn v_{tan} der Aufgabe 3					
Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
<i>Konstante</i>	0,272		0,056	<0,001	0,157; 0,387
<i>M1(nd)→M1(d)</i>	-0,593	-0,368	0,289	0,050	-1,186; -0,001
<i>R²</i>	0,135				
<i>korrigiertes R²</i>	0,103				
<i>F(df=1;27)</i>	4,222				
	(p=0,050)				

Tabelle 9 Regressionstabelle für die TPDC M1(nd) → M1(d) & SampEn v_{tan} Aufgabe 4
 Darstellung der Regressionskoeffizienten, 95%-Konfidenzintervalle (CI), p-Wert, F-Statistik, sowie R^2 für die Regressionsanalyse mit der TPDC der Verbindung M1(nd) → M1(d) (unabhängige Variable) und die SampEn v_{tan} der Aufgabe 4 (abhängige Variable)

Einfluss auf die SampEn v_{tan} der Aufgabe 4					
Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%CI</i>
<i>Konstante</i>	0,320		0,058	<0,001	0,201; 0,438
<i>M1(nd)→M1(d)</i>	-0,699	-0,411	0,298	0,027	-1,311; -0,088
<i>R²</i>	0,169				
<i>korrigiertes R²</i>	0,139				
<i>F(df=1;27)</i>	5,504			(p=0,027)	

5.4.2 Regressionsanalyse zwischen *average a_{tan}* und TPDC

Es wurde für beide oben genannten Durchschnittsbeschleunigungswerte (*average a_{tan}*) in den Aufgaben 3 und 4 eine Regressionsanalyse mit den Werten der TPDC beider interhemisphärischen Verbindungen durchgeführt. Dabei hatte nur die Verbindung von M1(d) → M1(nd) einen signifikanten Effekt auf die Durchschnittsbeschleunigung der Aufgabe 4 ($R^2 = 0,139, F(1; 27) = 4,373, p = 0,046$). Das Modell erklärt 13,9% der Varianz der Beschleunigung *average a_{tan}* mit einem signifikanten Regressionskoeffizienten $\beta = -67,957$ ($p = 0,046$) (siehe Tabelle 10). Das heißt, dass bei Patienten eine verstärkte interhemisphärische Verbindung vom dominanten zum nicht-dominanten primären Motorkortex in einer geringeren durchschnittlichen Beschleunigung in Aufgabe 4 resultiert. Abbildung 14 veranschaulicht dies anhand eines Streudiagramms.

Eine ähnliche Tendenz konnte für die Verbindung von M1(d) → M1(nd) und die *average a_{tan}* der Aufgabe 3 gezeigt werden, wobei der Effekt hier nicht signifikant war ($R^2 = 0,126, F(1; 27) = 3,893, p = 0,059$). Die Regressionsanalyse mit der TPDC der umgekehrten interhemisphärischen Verbindung (M1(nd) → M1(d)) ergab keine signifikanten Effekte. Genauso konnte auch bei den Kontrollprobanden kein signifikanter Einfluss der TPDC auf die Durchschnittsbeschleunigung gezeigt werden ($p > 0,05$). Die Ergebnisse lassen sich im Anhang (ab S. XXXII ff.) genauer einsehen.

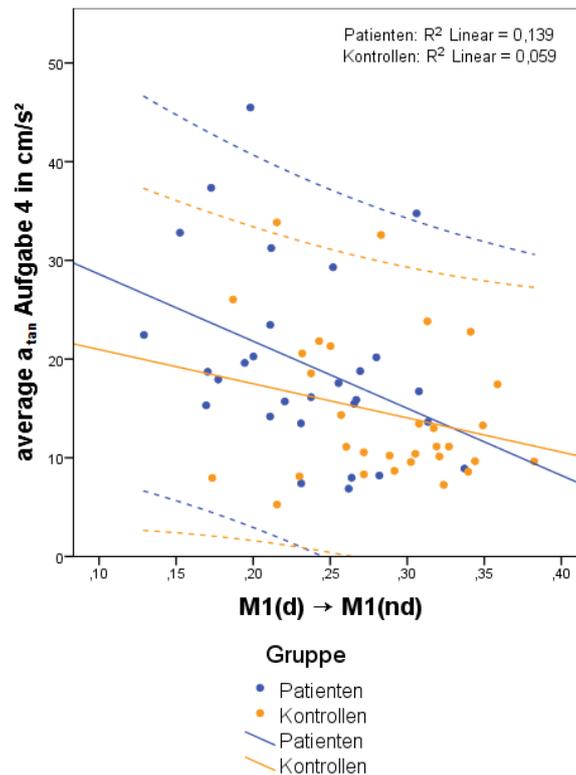


Abbildung 14 Streudiagramm TPDC M1(d) → M1(nd) & $average a_{tan}$ der Aufgabe 4

Darstellung des Streudiagramms mit den Regressionsgeraden der Patienten (blau) und Kontrollen (orange) für die TPDC M1(d) → M1(nd) und die $average a_{tan}$ der Aufgabe 4 (p-Wert= 0,046). Die 95%-Konfidenzintervalle sind als gestrichelte Linie eingezeichnet. Die Auswertung der Kontrollgruppe ergab keinen signifikanten Zusammenhang

Tabelle 10 Regressionstabelle für die TPDC M1(d) → M1(nd) & $average a_{tan}$ Aufgabe 4
Darstellung der Regressionskoeffizienten, 95%-Konfidenzintervalle (CI), p-Wert, F-Statistik, sowie R^2 für die Regressionsanalyse mit der TPDC der Verbindung M1(d) → M1(nd) (unabhängige Variable) und die Durchschnittsbeschleunigung $average a_{tan}$ der Aufgabe 4 (abhängige Variable).

Einfluss auf die $average a_{tan}$ der Aufgabe 4					
Variable	unstandardisiert	standardisiert	Standardfehler	p-Wert	95%-CI
Konstante	35,397		7,778	<0,001	19,437; 51,356
M1(d)→M1(nd)	-67,957	-0,373	32,499	0,046	-134,639; -1,275
R^2	0,139				
korrigiertes R^2	0,108				
F(df=1;27)	4,373				
	(p=0,046)				

5.4.3 Regressionsanalyse zwischen Spiralparametern und klinischen Größen

Zusätzlich zur Regressionsanalyse zwischen Spiralparametern und effektiver Konnektivität sollte auch ein Zusammenhang zwischen den kinematischen Parametern als unabhängige Variable und drei klinischen Größen der Parkinsonerkrankung, der Krankheitsdauer, der Hoehn-Yahr-Skala und der UPDRS im ON-Status (abhängige Variable), bestimmt werden. Auch hier wurde die lineare Regression angewandt. Dabei fand sich kein signifikanter Effekt zwischen den Werten der SampEn und den klinischen Parametern. Zwischen der *average a_{tan}* der Aufgabe 3 und der Krankheitsdauer konnte jedoch ein positiver Zusammenhang festgestellt werden ($R^2 = 0,157, F(1; 25) = 4,672, p = 0,040$). Der Regressionskoeffizient $\beta = 0,247$ ist signifikant ($p = 0,040$) und das Modell erklärt 15,7% der Varianz der Krankheitsdauer (siehe Tabelle 11). Eine höhere Durchschnittsbeschleunigung hängt also mit einer längeren Dauer der Erkrankung zusammen. In Abbildung 15 wurde dieser Zusammenhang mit einem Streudiagramm dargestellt.

Alle weiteren Parameter ergaben keine signifikanten Effekte in der Regressionsanalyse (siehe Anhang S. XL ff.).

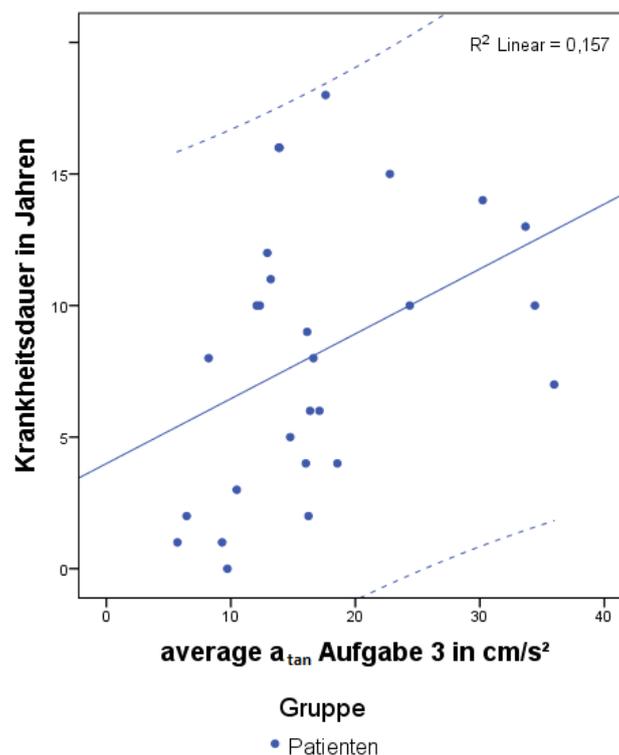


Abbildung 15 Streudiagramm *average a_{tan}* der Aufgabe 3 & Krankheitsdauer

Darstellung des Streudiagramms mit den Regressionsgeraden der Patienten für die *average a_{tan}* der Aufgabe 3 und die Krankheitsdauer mit den 95%-Konfidenzintervallen (gestrichelte Linien); p-Wert=0,040

Tabelle 11 Regressionstabelle für die *average a_{tan}* der Aufgabe 3 & die Krankheitsdauer
 Darstellung der Regressionskoeffizienten, 95%-Konfidenzintervalle (CI), p-Wert, F-Statistik, sowie R²
 für die Regressionsanalyse mit der *average a_{tan}* (unabhängige Variable) und der Krankheitsdauer
 (abhängige Variable)

<i>Einfluss auf die Krankheitsdauer</i>					
<i>Variable</i>	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
<i>Konstante</i>	3,994		2,149	0,075	-0,433; 8,420
<i>average a_{tan}</i> <i>Aufgabe 3</i>	0,247	0,397	0,114	0,040	0,012; 0,482
<i>R²</i>	0,157				
<i>korrigiertes R²</i>	0,124				
<i>F(df=1;25)</i>	4,672				
	(p=0,040)				

5.4.4 Regressionsanalyse zwischen effektiver Konnektivität und klinischen Parametern

Als letzte Auswertung wurde eine Regressionsanalyse zwischen den Werten der TPDC (unabhängige Variable) und den oben genannten klinischen Parametern der Patienten als abhängige Variablen durchgeführt. Hierbei ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge (siehe Anhang S. XXXVIII ff.).

6. Diskussion

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse dieser Arbeit zusammengefasst und in den wissenschaftlichen Kontext gestellt. Dabei sind insbesondere die vielversprechenden Daten der „*Sample Entropy*“ als neuen Biomarker zu nennen. Diese war in allen Aufgaben bei Parkinson-Patienten höher als bei gesunden Kontrollprobanden. Außerdem konnte ein verändertes interhemisphärisches Ruhe-Netzwerk zwischen den beiden primären Motorkortizes nachgewiesen werden. Dieses stand zudem im Zusammenhang mit einer erhöhten Irregularität beim Zeichnen von Spiralen bei Morbus Parkinson-Patienten. Somit ist anzunehmen, dass das bei Parkinson-Patienten veränderte motorische Netzwerk in Ruhe zu einer verschlechterten Feinmotorik der Hand führen könnte.

6.1. Einordnung der graphomotorischen Tests in den wissenschaftlichen Kontext

In den letzten Jahren beschäftigten sich viele Studien mit der Beeinträchtigung der Feinmotorik bei Parkinson-Patienten. Dabei ging es insbesondere um das Etablieren neuer Diagnostikmarker sowie um das weitere Verständnis des klinischen Erkrankungsprofils (Stanley *et al.*, 2010; Zham *et al.*, 2019b). Vor allem die Erfassung kinematischer Daten mittels digitaler Grafik-Tablets in Spiralzeichnungen hat sich als vielversprechender Biomarker erwiesen (San Luciano *et al.*, 2016).

In dieser Arbeit wurden sowohl die Bewegungsparameter der rechten als auch der linken Hand erfasst. Damit konnten auch Unterschiede in der Dominanz der Händigkeit betrachtet werden. Dass dies ein wichtiger Aspekt sein kann, zeigte die Studie von San Luciano *et al.* (2016), in der der „*Degree of Severity*“ und „*second order smoothness*“ einen Unterschied zwischen dominanter und nicht-dominanter Hand bei Parkinson-Patienten feststellen konnte. Zudem beginnen die Symptome beim idiopathischen Parkinson-Syndrom häufig asymmetrisch, meist ist dabei die dominante Körperhälfte zuerst betroffen (Barrett *et al.*, 2011). Zusätzlich wurde in dieser Arbeit hier die graphomotorische Leistung in zwei verschiedenen Aufgaben erfasst – dem Zeichnen einer Spirale innerhalb einer Schablone und dem freien Zeichnen einer Spirale. Der Unterschied besteht darin, dass bei den Aufgaben mit Schablonen durch den externen Stimulus der begrenzenden Linien eine starke visuomotorische Kontrolle erfolgen

muss. Dahingegen ist das Zeichnen freier Spiralen eine stärker automatisierte Bewegung, weshalb es sinnvoll ist, sich beide Arten der feinmotorischen Bewegung anzuschauen (Cohen *et al.*, 2018). Auch die Trennung der verschiedenen Parameter in horizontale und vertikale Komponente kann zum weiteren Verständnis der zugrundeliegenden Schwierigkeiten von Parkinson-Patienten bei Zeichen- und Schreibaufgaben beitragen. Schließlich sind sowohl beim Schreiben (Smits *et al.*, 2014), als auch beim Zeichnen von Kreisen Anzeichen einer gestörten Finger-Handgelenkkoordination feststellbar, die unter anderem auf eine eingeschränkte horizontale Bewegung zurückzuführen ist (Dounskaia *et al.*, 2009).

Bei Betrachtung der durchschnittlichen Geschwindigkeits- und Beschleunigungswerte fiel die signifikant erhöhte durchschnittliche Tangentialbeschleunigung (*average a_{tan}*) in den freien Spiralzeichnungen der dominanten und nicht-dominanten Hand bei Parkinson-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Dies bedeutet, dass die Patienten eine durchschnittlich höhere Änderung der Geschwindigkeit und damit einen unruhigeren Bewegungsablauf hatten. Im Gegensatz dazu konnte in der Tangentialgeschwindigkeit kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden. Viele bisherige Studien zeigten jedoch eine verringerte durchschnittliche Geschwindigkeit bei Erkrankten (Zham *et al.*, 2017; Chen *et al.*, 2018; Danna *et al.*, 2019). Dabei wurden aber Patienten meist im OFF-Status, also nach L-Dopa-Entzug, untersucht. Im Gegensatz zur gängigen Art, die Wegstrecke der Spirale durch die Gesamtzeit der Aufzeichnung zu teilen (Smits *et al.*, 2014), wurde in dieser Arbeit hier eine andere Methode zur Berechnung der Geschwindigkeitsparameter genutzt, indem die exakte Geschwindigkeit zu jedem Zeitpunkt durch Ableitung berechnet wurde. Longstaff *et al.* (2003) fanden kongruent zu den Ergebnissen dieser Studie ebenfalls keinen Unterschied in der durchschnittlichen Tangentialgeschwindigkeit zwischen Parkinson-Gruppe und Kontrollprobanden beim freien Zeichnen von Spiralen. Dahingegen war die Variabilität der Kurve beim Zeichnen von Kreisen bei Parkinsonpatienten signifikant größer. Dieses Phänomen wurde hier mit Hilfe der Werte SampEn und NIV näher untersucht. Im Gegensatz zu anderen Studien wurde hier eine höhere durchschnittliche Tangentialbeschleunigung in den freien Spiralen bei Erkrankten festgestellt. Jedoch muss einschränkend gesagt werden, dass eine verringerte Beschleunigung bei Patienten hauptsächlich in Studien mit Schreibaufgaben oder beim Zeichnen von Spiralen auf Schablonen gefunden wurde (van Gemmert *et al.*, 2003; Broderick *et al.*, 2009; Smits *et al.*, 2014). Daher ist anzunehmen, dass diese Erkenntnisse nicht direkt auf die hier

verwendete Methodik anwendbar sind. In den Aufgaben 3 und 4 ist durch das Fehlen der Schablone eine flüssigere und stärker automatisierte Bewegung möglich. Hier scheint also eine erhöhte Änderung der Geschwindigkeit bei Patienten stärker zum Tragen zu kommen. Diese Unstimmigkeiten sind zwar mit den oben genannten Punkten erklärbar, bedürfen jedoch in zukünftigen Untersuchungen einer besonderen Betrachtung.

In dieser Arbeit wurden ebenfalls die Spitzengeschwindigkeit bzw. -beschleunigung (*peak v* bzw. *peak a*) erfasst. Sie können ebenfalls wichtige Marker für Bradykinese und Kraftmodulation in der Feinmotorik sein. Hier konnten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollprobanden feststellen lassen, was wiederum auf die Messung im ON-Status zurückgeführt werden kann. Bei Untersuchungen von Schriftproben fiel in vorherigen Studien beispielsweise eine verringerte Spitzenbeschleunigung bei Parkinson-Patienten im OFF-Status auf. Dies und weitere Unregelmäßigkeiten bei der Änderung der Beschleunigung sind als Hinweise zur verminderten Fähigkeit der Kraftkontrolle von Erkrankten zu sehen (van Gemmert *et al.*, 2003; Broderick *et al.*, 2009). Kongruent zu den hier vorgestellten Daten sind die Ergebnisse von Yu *et al.* (2017), die ebenfalls keinen Unterschied der Spitzengeschwindigkeit zwischen Patienten und Kontrollen sowie Patienten mit Essentiellem Tremor feststellen konnten. Allerdings fiel in dieser Studie eine erhöhte Variabilität der Geschwindigkeit bei den an Morbus Parkinson Erkrankten auf. Im Zusammenhang damit stehen auch die Ergebnisse der Studie von Danna *et al.* (2019), die eine bei Patienten erhöhte Anzahl an Geschwindigkeitsspitzen feststellen konnten. Eine L-Dopa-Gabe konnte den Wert jedoch signifikant verbessern, was stark mit der UPDRS korrelierte. Dabei war der Effekt der Medikation auf den Bewegungsfluss am Anfang der Spirale am größten, sodass die Autoren von einer bei Morbus Parkinson reduzierten flüssigen Beschleunigungsphase ausgehen. Insgesamt beeinflusst die Einnahme dopaminerger Medikamente signifikant die Geschwindigkeit und Beschleunigung in einfachen Übungen, z.B. dem Schreiben einzelner Buchstaben (Zham *et al.*, 2019a). Dagegen konnten Bidet-Ildei *et al.* (2011) in ihrer Studie keine Verbesserung in der Variabilität der Bewegungsparameter nach L-Dopa-Einnahme bei Patienten beobachten. Dies lässt den Rückschluss zu, dass, übereinstimmend zu den hier vorgestellten Ergebnissen, klassische Geschwindigkeitsparameter bei einfachen Zeichenaufgaben nicht gänzlich für die Untersuchung von Patienten im ON-Status geeignet sind. Im Umkehrschluss

könnten Werte, die die Irregularität und Variabilität einer Bewegung erfassen, qualifizierter sein, um die Bewegungsdefizite bei Morbus Parkinson besser zu verstehen.

Einer dieser Werte ist die SampEn. Sie beschreibt die Irregularität und Vorhersagbarkeit einer Zeitreihe (Richman und Moorman, 2000; Montesinos *et al.*, 2018). Bei einer gestörten Finger-Handgelenk-Koordination von Parkinson-Patienten, die die Durchführung einer gleichmäßigen Bewegung behindert, liegt der Schluss nahe, dass Entropie basierte Parameter zur Detektion von Irregularitäten geeignet sind (Teulings *et al.*, 1997; Memedi *et al.*, 2015). In dieser Arbeit konnte bei mehreren Parametern der SampEn eine Erhöhung dieser in der Parkinson-Gruppe festgestellt werden. Über alle Aufgaben hinweg fiel die SampEn der Geschwindigkeit in x-Richtung höher als bei Gesunden aus. Zudem gab es Unterschiede in der SampEn der Tangentialgeschwindigkeit (v_{tan}) der Aufgaben 1, 3 und 4 und der Geschwindigkeit in y-Richtung der Aufgabe 3. Damit scheint besonders die SampEn der Aufgabe 3, also das Zeichnen einer freien Spirale mit der dominanten Hand, ein vielversprechender Wert zu sein. In den Aufgaben 1 und 2 gab es zusätzlich noch eine Erhöhung der SampEn der Beschleunigung a_x . Dass Parkinson-Patienten eine höhere Variabilität in ihren Zeichnungen aufweisen, konnte schon früh nachgewiesen werden (Longstaff *et al.*, 2003). San Luciano *et al.* (2016) konnten selbst im ON-Status eine Verringerung der Parameter zur Ebenheit der Spirale wie der „*second order smoothness*“ bei Patienten feststellen. Dabei wurde ähnlich zu dieser Arbeit hier mit frei ausgeführten Spiralen gearbeitet. Da die auf Entropie basierenden Parameter die Irregularität bzw. die Komplexität einer Bewegung erfassen, sind diese nicht nur hilfreich bei der Beurteilung eines möglichst flüssigen Bewegungsablaufs, sondern sind auch besonders sensitiv (Memedi *et al.*, 2015; Montesinos *et al.*, 2018). So können Systeme, die auf maschinellem Lernen basieren, mittels „*Signal Entropy*“ oder „*Approximate Entropy*“ (ApEn) sehr genau die Zugehörigkeit zur Parkinson- oder Kontrollgruppe bestimmen (Drotár *et al.*, 2015; Memedi *et al.*, 2015). Widersprüchlich zu den Daten dieser Arbeit sind die Ergebnisse von Aghanavesi *et al.* (2017) und Memedi *et al.* (2016), die bei fortgeschrittener Parkinson-Erkrankung einen niedrigeren Wert für die ApEn feststellten. Paradoxerweise erhöhte sich diese aber im Verlauf von 3 Jahren der Erkrankung (Memedi *et al.*, 2016). Dabei muss jedoch beachtet werden, dass nicht direkt die ApEn zwischen den Gruppen verglichen wurde, sondern noch nach der Zeichenzeit normalisiert wurde. Zudem mussten die Probanden dort auf einem kleinen Bildschirm eine Spirale nachzeichnen.

Diese Punkte erschweren die Vergleichbarkeit dieser Studien mit den hier vorgestellten Ergebnissen. Außerdem ist die Methodik der SampEn geeigneter und robuster als die der ApEn, da sie relative Konsistenz aufweist und nicht abhängig von der Aufnahmedauer ist (Delgado-Bonal und Marshak, 2019). Montesinos *et al.* (2018) stellten nicht nur klar, dass die SampEn der geeigneteren und sensitiveren Parameter von beiden ist, sondern konnten bei der Ganganalyse auch eine erhöhte SampEn bei Parkinson-Patienten messen. Auch in der Analyse von Schriftspuren ist die SampEn ein geeignetes Mittel. Bisher wurde die Technik nur zur Erfassung von Bewegungsstörungen bei Schizophrenie-Patienten angewandt. Dabei fanden sich signifikant erhöhte Werte der SampEn bei diesen Patienten, was auf eine verstärkte Irregularität in der Bewegung hinweist (Crespo *et al.*, 2019). Diese Arbeit hier zeigt, dass die Methodik, auch bei Parkinson-Patienten und der Aufgabe Spiralen zu malen, nützlich ist. Die SampEn zeigt auch deshalb ein großes Potential, da hiermit auch im ON-Status Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen gezeigt werden konnten. Damit kann davon ausgegangen werden, dass die SampEn auch sehr feine Gruppenunterschiede erfassen kann, die gegebenenfalls nicht in einem groben Score, wie der UPDRS oder der Hoehn-Yahr-Skala, abgebildet sind (Montesinos *et al.*, 2018).

Besonders auffällig waren die Ergebnisse der SampEn der v_x , also der Bewegung in der Horizontalen. Hier ergab sich eine signifikant höhere Irregularität bei Parkinson-Patienten in allen Aufgaben, also mit oder ohne Schablone und mit beiden Händen gezeichnet. Für das Zeichnen von Spiralen ist v.a. die Bewegung aus dem Arm und dem Handgelenk von Bedeutung, die die Rechts-Links-Bewegung steuern. Dadurch fällt die hauptsächlich durch die Finger modulierte vertikale Bewegung nicht mehr so stark ins Gewicht. Zudem ist durch die Bedingung, das Grafik-Tablet nicht zu berühren, die Fingerbewegung eingeschränkt, sodass die Hauptbewegung durch Handgelenk und Arm gesteuert wird (Teulings *et al.*, 1997). Dies ist vermutlich ein Grund dafür, dass hier v.a. die x-Richtung der Zeichengeschwindigkeit betroffen war. Ma *et al.* (2013) zeigten zudem, dass beim Schreiben die horizontalen Bewegungen bei Parkinson-Patienten kleiner waren als bei der Kontrollgruppe. Auch schreiben Erkrankte Buchstaben enger zusammen (Smits *et al.*, 2014) bzw. malen Kreise stärker oval (Dounskaia *et al.*, 2009). Während Gesunde ihre Handgelenksmuskulatur aktiv relaxieren können, haben Parkinson-Erkrankte durch den Rigor Probleme, welcher durch eine verstärkte Muskelanspannung gekennzeichnet ist (Xia *et al.*, 2011). Dadurch kann von einer gestörten Koordination und Flexibilität v.a. des Handgelenks ausgegangen

werden. Damit vereinbar sind auch die hier vorliegenden Ergebnisse, die eine höhere Irregularität der Geschwindigkeit in die Horizontale aufzeigen, was auf eine verringerte Bewegungskontrolle und Bewegungsfluss hinweist. Auch die erhöhte SampEn der horizontalen Beschleunigung a_x in den beiden Aufgaben mit Schablonen steht hiermit in Verbindung. Hier scheint die Aufgabenstellung mit der stärker notwendigen visuo-motorischen Kontrolle eine wichtige Rolle zu spielen. Eine unruhigere Bewegung führt damit zu einer stärkeren Irregularität der Beschleunigung. Dass die Bewegung in y-Richtung weniger ins Gewicht fällt, lässt sich auch daran erkennen, dass nur in Aufgabe 3 die SampEn v_y bei Parkinson-Patienten signifikant größer als bei den Kontrollprobanden war. Insgesamt scheint die 3. Aufgabe, also das Zeichnen freier Spiralen mit der dominanten Hand, die sensitivste Übung zur Unterscheidung von Patienten von gesunden Probanden zu sein. V.a. die SampEn der Tangentialgeschwindigkeit v_{tan} unterscheidet stark signifikant zwischen Patienten und Kontrollen in den freien Spiralzeichnungen, allen voran in Aufgabe 3. Aber auch in den Aufgaben mit Schablone zeigte der Wert Unterschiede auf. Warum die SampEn der Aufgaben ohne Schablone besonders stark zwischen den Gruppen diskriminiert und wie valide diese in der Arbeit explorativ genutzte Methode ist, müssen weitere Studien zeigen.

Ein wichtiger Punkt scheint aber der Grad der Automatisierung in der Zeichenbewegung zu sein. Durch die von der Schablone vorgegebene geometrische Form muss die Zeichenrichtung über die visuo-motorische Kontrolle ständig angepasst werden, wohingegen die freien Spiralen freier und damit flüssiger gezeichnet werden können. Dass besonders hier die Unterschiede in der Regularität der Bewegung zwischen Parkinson-Patienten und Kontrollprobanden zu Tage treten, deutet auf eine Störung der Automatisierung der Zeichenbewegung bei Patienten hin. Dies ist ein bekanntes Symptom von Morbus Parkinson und wurde auch mit Veränderungen des neuronalen Netzwerks bei Patienten in Verbindung gebracht (Wu *et al.*, 2015a). So ist das Netzwerk nicht so effizient strukturiert und die Verlagerung von automatisierten Fertigkeiten ins Striatum ist eingeschränkt und instabil, sodass Parkinson-Erkrankte vermehrt Aufmerksamkeit und kompensatorische Anstrengungen zur Durchführung einer Bewegung verwenden als Gesunde (Wu *et al.*, 2015a).

Auch die „*Number of inversions in velocity*“ (NIV) ist ein Parameter, der den Grad der Automatisierung einer Bewegung misst (Eichhorn *et al.*, 1996). In dieser Arbeit konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Parkinson-Patienten und gesunden Kontrollprobanden erfasst werden. Wie im Kapitel 3.2 erwähnt, gibt es einige Studien, die eine

höhere NIV bei Patienten feststellen konnten (Eichhorn *et al.*, 1996; Drotár *et al.*, 2015; Yu *et al.*, 2017). Hierzu muss jedoch einschränkend gesagt werden, dass diese Studien die NIV beim Zeichnen von Kreisen oder beim Schreiben bestimmt haben. Zudem verbessert L-Dopa nachweislich, neben den im oberen Abschnitt genannten Parametern, auch die NIV (Tucha *et al.*, 2006). Auch die DBS wirkt sich in vorangegangenen Studien positiv auf diesen Wert aus, sodass davon ausgegangen werden kann, dass die NIV tatsächlich ein wertvoller Parameter zum Erkennen einer Störung einer automatisierten Bewegung ist (Siebner *et al.*, 1999). Jedoch scheint sie nicht sensitiv genug zur Unterscheidung von Parkinson-Patienten im ON-Status von Gesunden zu sein. Inwiefern der Medikationsstatus bzw. die Aufgabenstellung die NIV beeinflussen, muss allerdings in weiteren Untersuchungen geklärt werden.

Training verbessert nachhaltig die Mikrographie und verändert auch die Leistung in verschiedenen kinematischen Parametern (Nackaerts *et al.*, 2016; Nackaerts *et al.*, 2017). Dies hatte auch signifikante verstärkende Effekte auf die effektive Konnektivität v.a. auf das visuomotorische System (Nackaerts *et al.*, 2018). Auch Wu *et al.* (2016) zeigten, dass Mikrographie mit einem veränderten Aktivierungsmuster im Gehirn einhergeht. Diese Arbeit sollte nun neben dem Etablieren neuer Biomarker, wie der SampEn bei verschiedenen Spiralzeichnungen, auch die Frage klären, ob sich auch in Ruhe im fMRT Unterschiede zwischen Parkinson-Patienten und Gesunden finden lassen und ob ein Zusammenhang zu den oben genannten Spiralparametern besteht. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Analyse von Spiralzeichnungen bei Patienten v.a. mit Hilfe der Methode der SampEn ein vielversprechender Biomarker für die Detektion von Morbus Parkinson ist. Ferner wirft sie neues Licht auf die Schwierigkeiten von Patienten, Bewegungen zu automatisieren.

6.2 Ergebnisse der effektiven Konnektivität im Kontext der Literatur

Seit vielen Jahren beschäftigt sich die Wissenschaft mit der Frage, inwieweit sich die Erkrankung des idiopathischen Parkinson-Syndroms auf die neuronale Netzwerkstruktur auswirkt. Die Daten zeigen dabei Unterschiede in kortikalen motorischen Arealen, in den Basalganglien, aber auch in limbischen und visuellen Systemen (Gao und Wu, 2016). Zudem werden vermehrt die Verbindungen zwischen den Arealen und deren Richtung mittels unterschiedlicher Methoden der effektiven Konnektivität analysiert, um so die genauen Auswirkungen der Erkrankung auf das motorische Netzwerk zu

erfassen. Dabei ist nicht nur dessen Veränderung während motorischer Aufgaben von Interesse, sondern es sind auch die Abweichungen im Ruhe-Netzwerk bei Parkinson-Patienten zu beachten. Denn hier besteht keine Störung durch die Tatsache, dass Patienten Schwierigkeiten mit der Durchführung von motorischen Aufgaben haben. Im rs-fMRT wird die Konnektivität im Grundzustand gemessen, was Rückschlüsse auf grundlegende Netzwerkveränderungen möglich macht (Tessitore *et al.*, 2014).

In dieser Arbeit wurde die effektive Konnektivität zwischen Gehirnarealen des motorischen Netzwerkes mittels der neuen Methode der „*Time-resolved Partial Directed Coherence*“ (TPDC) untersucht. Dabei ergab sich ein signifikanter Unterschied in beiden interhemisphärischen Verbindungen des linken und rechten primären Motorkortex (M1) miteinander zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe. In beide Richtungen fiel die TPDC bei Parkinson-Patienten niedriger aus.

Auch Luo *et al.* (2015) stellten in ihrer Studie eine verminderte interhemisphärische Verbindung im rs-fMRT zwischen den sensomotorischen Arealen bei unbehandelten Patienten fest. Diese Störung der Koordination der Motorkortizes in Ruhe kann zur Verschlechterung der Motorfunktion und der sensomotorischen Integration führen. Der M1 ist entscheidend für die feinmotorische Kontrolle von Bewegungen der Hand (Gerloff, 1998). Aber auch die Kommunikation der beiden primären Motorkortizes spielt gerade über interhemisphärische inhibitorische Verbindungen eine wichtige Rolle bei der Rekrutierung der richtigen Muskeln zum richtigen Zeitpunkt einer Bewegung (Duque *et al.*, 2007). Hierbei ist insbesondere auch der ipsilaterale M1 wichtig (Buetefisch *et al.*, 2014). Auch während der Durchführung von motorischen Aufgaben wurden in vergangenen Studien sowohl mittels fMRT als auch mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) Unterschiede bei Parkinson-Erkrankten erkannt. Beispielsweise ist deren Aktivität im linken primären Motorkortex sowohl mit als auch ohne L-Dopa-Einnahme geringer (Herz *et al.*, 2014). Bei Untersuchungen mit TMS korrelierten Bradykinese-Merkmale mit den Unregelmäßigkeiten in der Erregbarkeit und Plastizität des linken M1 bei Patienten (Bologna *et al.*, 2018). Spagnolo *et al.* (2013) zeigten mittels TMS, dass besonders bei asymmetrisch ausgeprägten Symptomen die interhemisphärische Balance der Erregbarkeit und transcallosalen Inhibition gestört ist. Es wird allgemein angenommen, dass die Symptome wie Bradykinese primär durch die gestörten Basalganglien und deren Kommunikation mit den kortikalen Motorarealen resultieren (DeLong und Wichmann, 2007; Schroll und Hamker, 2013). Allerdings gibt es auch Hinweise aus Studien am Tiermodell, dass intrinsische Defizite des M1 zu den

Symptomen beitragen (Pasquereau *et al.*, 2016; Xu *et al.*, 2017; Bologna *et al.*, 2018). Hier konnte auch eine Dysfunktion der Neurone der Pyramidenbahn festgestellt werden, die eine Rolle bei den motorischen Symptomen spielen könnte (Pasquereau *et al.*, 2016). Eine weitere Beobachtung, die die Ergebnisse dieser Arbeit hier stützt, ist die Veränderung der Struktur der weißen Substanz im Corpus callosum, des größten Kommissurensystems zwischen den Hemisphären, bei Parkinson-Patienten (Kim *et al.*, 2013; Bledsoe *et al.*, 2018). Goldman *et al.* (2017) wiesen ein vermindertes Volumen in mehreren Anteilen des Corpus callosum nach, unter anderem auch in Segmenten, die die motorischen Areale der Hemisphären verbinden. Zwar legten die Autoren den Fokus auf eine Korrelation mit dem Grad der kognitiven Beeinträchtigung, die bei vielen Parkinson-Patienten im Verlauf der Erkrankung auftreten kann, dennoch können diese Ergebnisse Hinweise auf eine strukturelle Ursache der hier gefundenen verringerten interhemisphärischen Verbindung der Motorkortizes sein.

Bei jungen Probanden übte der linke M1 während einer Bewegung mit der rechten Hand einen inhibitorischen Effekt auf den rechten M1 aus (Talelli *et al.*, 2008). Diese Lateralisation wurde mit zunehmendem Alter geringer und der Motorkortex der nicht-dominanten Hemisphäre nimmt so möglicherweise verstärkten Einfluss auf den linken M1. Da ältere Probanden keinen Unterschied in der Durchführung der Bewegung zeigten, geht man von einem kompensatorischen Effekt durch diese verstärkte Verbindung aus (Boudrias *et al.*, 2012). Auch im rs-fMRT konnte bei höherem Alter eine verstärkte interhemisphärische funktionelle Konnektivität festgestellt werden (Langan *et al.*, 2010). Diese vermutlich kompensatorischen Mechanismen sind bei den Parkinson-Patienten dieser Arbeit wohl geringer ausgeprägt, sodass es zu einer verminderten interhemisphärischen Aktivität kommt. Interessant ist diesbezüglich, dass hier die effektive Konnektivität in beide Richtungen zwischen den Motorkortizes verringert ist, wobei mit der TPDC keine Aussage über den exzitatorischen bzw. inhibitorischen Charakter dieser Verbindung getroffen werden kann. Trotzdem kann dies als Hinweis auf eine Pathologie interpretiert werden, die zudem mit klinischen Symptomen im Zusammenhang steht (siehe Abschnitt 6.3). Es sind also weitere Studien nötig, die speziell diese interhemisphärische Konnektivität genauer beleuchten und auch eine Beständigkeit während der Bewegungsausführung überprüfen.

Ein weiterer Anhaltspunkt, der diese Schlussfolgerung stützt, ist die ebenfalls verminderte interhemisphärische funktionelle Konnektivität zwischen den beiden M1 bei Schlaganfallpatienten in Ruhe (Carter *et al.*, 2010; Rehme und Grefkes, 2013). Diese

Netzwerkveränderung korrelierte auch mit den motorischen Einschränkungen der oberen Extremität. Durch gezieltes Training konnten Patienten nach einem Schlaganfall jedoch nicht nur ihre motorischen Fähigkeiten verbessern, sondern dies korrelierte auch mit einer verstärkten Konnektivität der beiden Motorkortizes (Fan *et al.*, 2015). Dies sind vielversprechende Ergebnisse auch im Hinblick auf die Parkinson-Erkrankung. Nackaerts *et al.* (2018) konnten zeigen, dass Mikrographie-Training nicht nur zu einer klinischen Verbesserung führte, sondern auch die Kommunikation im linken visumotorischen Netzwerk veränderte. Eine interessante Fragestellung für die zukünftige Forschung ist deshalb auch, ob es ähnliche Veränderungen auch in interhemisphärischen motorischen Verbindungen gibt.

Überraschenderweise konnten in dieser Arbeit keine nach FDR-Korrektur signifikanten Veränderungen im Netzwerk der Basalganglien nachgewiesen werden. Zwar gab es einige Auffälligkeiten sowohl innerhalb der Basalganglienschleife als auch bei den Verbindungen zwischen den Basalganglien mit dem Motorkortex. Diese lagen hauptsächlich in der rechten Hemisphäre vor, überstanden jedoch die Korrektur auf multiples Testen nicht. Interessant war beispielsweise die verstärkte Verbindung zwischen STN und M1 in beiden Hemisphären. Auch in vorherigen Studien konnte diese Verstärkung mittels Analyse der funktionellen Konnektivität beobachtet werden (Brunenberg *et al.*, 2012; Fernández-Seara *et al.*, 2015). Sie korrelierte auch mit Bradykinese-Parametern (Jia *et al.*, 2018). Da funktionelle Konnektivität allerdings keine Richtung beschreibt, müssen hier weitere Untersuchungen zur Verifizierung folgen. Abweichungen im kortiko-striatalen System konnten in dieser Arbeit, im Gegensatz zu vorherigen rs-fMRT Studien (Helmich *et al.*, 2010; Kwak *et al.*, 2010; Wu *et al.*, 2011a), nicht gefunden werden. Ein Erklärungsansatz hierfür ist die Erhebung der Daten im ON-Status der Patienten. L-Dopa verbessert signifikant die Netzwerkstruktur bei Morbus Parkinson und kann sie gegebenenfalls sogar normalisieren (Wu *et al.*, 2009b; Szewczyk-Krolikowski *et al.*, 2014). Davon profitieren v.a. Verbindungen der Basalganglien und des SMA, nicht so stark die Verbindungen des primären Motorkortex (Esposito *et al.*, 2013). Dennoch ist die Erfassung der unterschiedlichen Netzwerke bei medikamentös eingestellten Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe auch eine Chance für die klinische Beurteilung. Schließlich kann die Medikation die Symptome nur kontrollieren, jedoch die normale Funktionalität nicht gänzlich wiederherstellen (Fox *et al.*, 2011). Zudem spielen Untersuchungen im ON-Status im klinischen Alltag eine viel größere Rolle, da das sehr aufwändige Absetzen der Medikation und die damit verbundenen

starken Einschränkungen des Patienten eine große Herausforderung für Patient und Behandler darstellt.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass, trotz des Einflusses der Medikation auf die neuronalen Netzwerke, die interhemisphärischen Verbindungen in Ruhe zwischen den primären Motorkortizes bei Parkinson-Patienten verringert sind. Dies sind interessante neue Erkenntnisse, deren Bedeutung für die Pathophysiologie des idiopathischen Parkinson-Syndroms jedoch in folgenden Studien noch geklärt werden muss.

6.3 Zusammenhänge zwischen interhemisphärischer Konnektivität und Feinmotorik

Für das weitere Verständnis des Morbus Parkinson hilft ein Blick auf die Zusammenhänge zwischen den veränderten neuronalen Netzwerkstrukturen und der motorischen Symptomatik. In vorherigen Studien wurde dazu meist die Korrelation zur UPDRS oder Hoehn-Yahr-Skala herangezogen (Wu *et al.*, 2011a; Mathys *et al.*, 2016). Die UPDRS ist jedoch ein recht grobes und stark untersucherabhängiges Instrument (Goetz und Stebbins, 2004), sodass eine genauere Beurteilung mit einem Test der Feinmotorik, wie in dieser Arbeit, sinnvoll ist.

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Regressionsanalyse genauer beleuchtet. Ein signifikanter negativer Zusammenhang fand sich v.a. zwischen der Verbindung des M1 der nicht-dominanten Hemisphäre zum M1 der dominanten Hemisphäre und mehreren Werten der SampEn. Dieser konnte sowohl für die Aufgaben mit Schablonen als auch für die ohne nachgewiesen werden. In den Aufgaben 1 und 2 bedeutete dies, dass bei einer verringerten TPDC der Verbindung M1(nd) → M1(d) die SampEn v_x zunahm, d.h. die Bewegung in beiden Händen irregulärer wurde. Zusätzlich zur Geschwindigkeit in x-Richtung gab es in Aufgabe 2 auch einen negativen Zusammenhang der TPDC mit der SampEn der Beschleunigung a_x . In den Aufgaben 3 und 4 ohne Schablonen konnte dieser Zusammenhang zur SampEn v_{tan} gezeigt werden, sodass davon ausgegangen werden kann, dass eine verminderte interhemisphärische Verbindung mit einer schlechteren feinmotorischen Leistung beim Zeichnen von Spiralen assoziiert ist. Dies konnte für beide Aufgabentypen und in beiden Händen nachgewiesen werden.

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Funktionsfähigkeit der Verbindung vom nicht-dominanten primären Motorkortex zum M1 der dominanten Hemisphäre in Ruhe eine Auswirkung auf die feinmotorischen Fähigkeiten hat. Dies spricht dafür, dass der M1(nd) einen kompensatorischen Einfluss auf das motorische Netzwerk ausüben könnte, da eine höhere TPDC dieser Verbindung mit einer verbesserten, also niedrigeren, SampEn korreliert. Bei Parkinson-Patienten scheint diese Kompensation jedoch geringer auszufallen als bei den Kontrollprobanden. Für eine ältere Probandengruppe wurde dieses Phänomen mittels funktioneller Konnektivität, sowohl in Ruhe als auch während Bewegungen, bereits beschrieben (Langan *et al.*, 2010). So ist es nicht verwunderlich, dass der vermindert aktivierte M1 der dominanten Hemisphäre einen Einfluss auf die Feinmotorik der Hand hat, schließlich gehen die für die Handmotorik wichtigen Fasern der Pyramidenbahn von ihm aus (Dalamagkas *et al.*, 2019). Weshalb es allerdings keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der TPDC der Verbindung M1(d) → M1(nd) mit der SampEn gab, konnte bis jetzt nicht geklärt werden. Es wäre deshalb sinnvoll, eine Studie durchzuführen, die explizit auf die interhemisphärischen Verbindungen bei Morbus Parkinson ausgelegt ist, gegebenenfalls auch in Kombination mit einer motorischen Aufgabe im MRT. Damit könnten die hier mit einem explorativen Studienansatz aufgedeckten Unterschiede und Zusammenhänge genauer beleuchtet und verifiziert werden.

Die oben dargestellten Zusammenhänge zu den Werten der SampEn zeigen jedoch auch auf, wie sensibel dieser Wert in der Entdeckung von Unregelmäßigkeiten in der Bewegungsführung ist. Auch andere Studien beschreiben, dass auf Entropie basierende Parameter besonders fein zwischen Gruppen diskriminieren können (Aghanavasi *et al.*, 2017; Montesinos *et al.*, 2018). Dies ist gerade bei Untersuchungen unter dopaminergem Medikation oder DBS besonders wichtig. Dass hier auch ein Zusammenhang zum bei Morbus Parkinson veränderten motorischen Ruhenetzwerk besteht, ist ein weiterer Faktor, der die Relevanz der SampEn als Biomarker dieser Erkrankung unterstreicht.

Neben den oben genannten Zusammenhängen zwischen der TPDC und der SampEn ergab die Regressionsanalyse ebenfalls einen signifikanten negativen Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen Beschleunigung $average a_{tan}$ in Aufgabe 4 und der Verbindung zwischen den Motorkortizes der dominanten zur nicht-dominanten Hemisphäre. Auch bezüglich der $average a_{tan}$ der Aufgabe 3 gab es einen negativen Zu-

sammenhang zur TPDC von M1(d) → M1(nd), der jedoch nicht signifikant ausfiel. Weshalb in diesem Fall die verringerte Verbindung des dominanten primären Motorkortex zum nicht-dominanten Gegenpart zu einer erhöhten durchschnittlichen Beschleunigung führt, konnte mittels dieser Studie nicht erklärt werden. Es bedarf einer genaueren Betrachtung der Beeinträchtigung der interhemisphärischen Verbindungen bei Morbus Parkinson, um die Hintergründe dieser Beobachtungen zu erforschen.

Keine der beiden interhemisphärischen Verbindungen korrelierte in der Regressionsanalyse mit einem der klinischen Parameter – der UPDRS, der Hoehn-Yahr-Skala oder der Krankheitsdauer. Dies steht im Gegensatz zur Literatur, wo in vielen Studien ein solcher Zusammenhang zwischen den Veränderungen der funktionellen bzw. effektiven Konnektivität bei Parkinson-Patienten und klinischen Parametern gefunden wurde. Der Großteil dieser Experimente wurde jedoch mit Patienten im OFF-Status durchgeführt (Wu *et al.*, 2009a; Wu *et al.*, 2011a; Wu *et al.*, 2011b; Jia *et al.*, 2018). Insbesondere in der Arbeit von Luo *et al.* (2015) stellten die Autoren eine negative Korrelation zwischen der interhemisphärischen Verbindung der beiden M1 und der UPDRS bei Patienten, die bisher noch keine Medikation bekommen haben, fest. Allerdings lag dort ein durchschnittlicher Wert der UPDRS von $24,4 \pm 11,6$ Punkten, im Gegensatz zu den Probanden in dieser Studie mit $14,2 \pm 6,7$ Punkten, vor. Dies unterstreicht nochmals den Einfluss des L-Dopa auf die Ergebnisse. Aber es gibt auch Studien, die keine Korrelation zur UPDRS, der Hoehn-Yahr-Skala oder der Krankheitsdauer feststellen konnten (Szewczyk-Krolikowski *et al.*, 2014; Schipper *et al.*, 2018). Ein wichtiger Erklärungsansatz dafür ist der Einfluss der dopaminergen Medikation auf die Netzwerkstruktur. Diese führt zu einer Verbesserung bis weitgehenden Normalisierung der striato-kortikalen Verbindungen, sowie der Vernetzung der Basalganglien (Kwak *et al.*, 2010; Wu *et al.*, 2012; Szewczyk-Krolikowski *et al.*, 2014). Auch die Tiefe Hirnstimulation normalisiert die Konnektivitätsmuster der Basalganglien und verbessert damit auch die klinische Symptomatik (Kahan *et al.*, 2014; Horn *et al.*, 2019). Aufgrund dessen werden die meisten Studien bei Morbus Parkinson im OFF-Status durchgeführt. Es ist jedoch genauso wichtig die Einschränkungen der Patienten im ON-Status zu betrachten, gerade weil diese in der klinischen Praxis relevanter sind (Tahmasian *et al.*, 2015).

Die letzte Regressionsanalyse dieser Arbeit konnte, außer für die durchschnittliche Beschleunigung $average a_{tan}$ der Aufgabe 3 und die Krankheitsdauer, keinen Zusammenhang zwischen den Spiralparametern und den klinischen Parametern zeigen.

Auch hier ist ein wichtiger Erklärungspunkt der ON-Status der Patienten. Die dopaminerge Medikation führt zur Verbesserung kinematischer Parameter bei einfachen Übungen (Zham *et al.*, 2019a). Zudem sind sowohl die UPDRS als auch die Hoehn-Yahr-Skala relativ grobe Messinstrumente, um die motorische Dysfunktion zu erfassen (Goetz und Stebbins, 2004). Gerade auf Entropie basierende Parameter erkennen dagegen feinere Unterschiede, die mit den herkömmlichen Methoden nicht messbar waren (Aghanavesi *et al.*, 2017; Montesinos *et al.*, 2018).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das veränderte interhemisphärische motorische Ruhe-Netzwerk bei Morbus Parkinson die feinmotorischen Fähigkeiten beeinflusst. Dabei steht v.a. die verminderte Konnektivität von M1(nd) → M1(d) in Verbindung mit der SampEn. Als mögliche Ursache spielen vermutlich auch bei Patienten fehlende kompensatorische Effekte im Netzwerk eine Rolle. Diese Analyse stützt zusätzlich nochmals die Wichtigkeit der Etablierung neuer Biomarker auf Basis der SampEn.

6.4 Limitationen und Ausblick

Diese Arbeit beschäftigte sich explorativ mit mehreren bei Morbus Parkinson noch nicht etablierten Methoden, sowohl in der Beschreibung der feinmotorischen Einschränkungen von Patienten als auch bei der Erstellung des motorischen Netzwerks.

Die Aufzeichnung von Zeichnungen oder Schriftspur mittels Grafik-Tablet ist eine untersucherunabhängige Methode, mit der nicht mit dem Auge erkennbare kinematische Parameter erfasst werden können. Diese Technik hat sich in der Wissenschaft bewährt und es werden immer wieder neue Analysemethoden für die Erkennung von Parkinson-spezifischen Problemen der Feinmotorik der Hand geprüft (Danna *et al.*, 2019). Denn die bewährten Scores zur Erfassung der klinischen Beeinträchtigungen von Parkinson-Patienten, wie die UPDRS, sind abhängig vom Untersucher und außerdem sehr grob in der Erfassung klinischer Symptome (Goetz und Stebbins, 2004). Deshalb können feine Analysetechniken, wie die SampEn, als Biomarker zusätzliche Sicherheit in der Diagnosestellung bringen. In dieser Arbeit wurde die SampEn in einem explorativen Studienansatz bei Morbus Parkinson als neue Methode in der Spiralanalyse eingeführt. Die vielversprechenden Ergebnisse im Vergleich zu den traditionellen Parametern, wie durchschnittliche Geschwindigkeit und Spitzengeschwindigkeit, bestätigen die Vermutung, dass die SampEn ein erfolgversprechender neuer Parameter in

der Parkinson-Diagnostik werden kann. Außerdem ist die Tatsache, dass diese Ergebnisse im ON-Status erhoben werden konnten, ein weiterer bedeutungsvoller Aspekt, auch was den Einsatz im klinischen Alltag angeht. Um hier jedoch durch die Medikation verursachte Einflüsse auf die Handmotorik auszuschließen, sollten in weiteren Studien auch Patienten im OFF-Status sowie im Vergleich erfasst werden. Zudem sind Bestätigungsstudien mit einer größeren Studienpopulation nötig, die neben dem Effekt der Medikation auch die am besten geeigneten Aufgaben zur Erkennung von Parkinson-Patienten identifizieren können. Eine weitere Limitation ergibt sich aus dem Versuchsaufbau der Spiralzeichnungen. Die Probanden durften das Grafik-Tablet beim Zeichnen mit der Hand nicht berühren und konnten damit nicht wie gewohnt den Kleinfingerballen ablegen. Diese fehlende Stütze erschwerte vielen Studienteilnehmern die Aufgaben. Da diese Schwierigkeit jedoch für alle Probanden galt, ist nicht davon auszugehen, dass dies die Signifikanz der Ergebnisse wesentlich beeinflusst.

Auch die TPDC als Berechnungsmethode für die effektive Konnektivität ist neu im Bereich der fMRT-Auswertung, insbesondere bei Morbus Parkinson. Der Vorteil dieser Methode ist das Erfassen der Richtung der Verbindung sowie die Möglichkeit, nicht nur die Gesamtkonnektivität zu beschreiben, sondern auch die Dynamik innerhalb der Zeitreihe nachzuvollziehen (Vergotte *et al.*, 2017). Dabei gab es schon interessante Ergebnisse im EEG zu Tremor bei Parkinson-Patienten sowie zu Netzwerkveränderungen im fMRT bei Patienten mit Multipler Sklerose (Muthuraman *et al.*, 2018b; Fleischer *et al.*, 2020). Trotz der Vorteile und bisher vielversprechenden Daten muss einschränkend gesagt werden, dass die Berechnung der TPDC sehr zeitaufwändig ist und große Rechenressourcen benötigt (Fleischer *et al.*, 2020). Da in dieser Arbeit explorativ gearbeitet wurde und der Fokus nicht auf den interhemisphärischen Verbindungen lag, ist es sinnvoll in Folgestudien spezifischer auf diese einzugehen sowie die Ergebnisse durch einen Vergleich mit konventionellen fMRT-Analysemethoden zu verifizieren.

Eine weitere Limitation dieser Arbeit ist der Einschluss von zwei Linkshändern in die Studienpopulation. Die Netzwerkstruktur dieser ist etwas anders als bei Rechtshändern (Pool *et al.*, 2014). Dieser Einschränkung wurde damit begegnet, dass für die Regressionsanalyse die Hemisphären der Linkshänder getauscht wurden. Auch die Spiralen wurden nach dominanter und nicht-dominanter Hand ausgewertet. Dies mini-

miert die Verzerrung, kann sie jedoch nicht gänzlich ausschließen. Aber auch die Erfassung von Daten bei linkshändigen Parkinson-Patienten ist relevant, weshalb in zukünftigen Studien die getrennte Betrachtung nach Händigkeit sinnvoll ist.

In Zukunft können kinematische Parameter, wie die SampEn, die mit digitalen Geräten aufgenommen werden, einen wesentlichen Beitrag in der klinischen Diagnostik und Evaluation von Parkinson-Patienten leisten. Diese kann als Biomarker neben der klinischen Beurteilung eines Facharztes der Neurologie bei der Diagnosestellung und bei der Verlaufskontrolle helfen. Dass ein Zusammenhang zwischen der SampEn und der interhemisphärischen Verbindung des nicht-dominanten M1 zum dominanten M1 bei Erkrankten besteht, unterstreicht die Bedeutsamkeit der Veränderungen des motorischen Ruhe-Netzwerks in Bezug auf die feinmotorische Kontrolle bei Morbus Parkinson. Die TPDC bringt hierbei als innovativer Ansatz in der Erfassung von effektiver Konnektivität neue Erkenntnisse bezüglich des motorischen Netzwerks. Diese können zukünftig eventuell ähnlich wie in der Studie von Koirala *et al.* (2018) zum Erkennen von geeigneten Patienten für bestimmte Therapieformen, wie der Tiefen Hirnstimulation, genutzt werden. Insgesamt stellt diese Arbeit wichtige Ergebnisse zur gestörten Feinmotorik und den damit verbundenen Veränderungen im motorischen Netzwerk des Gehirns bei Morbus Parkinson vor, die bei der Aufklärung der Dysfunktionen der Motorik bei dieser Erkrankung helfen können.

7. Zusammenfassung

Das idiopathische Parkinson-Syndrom als zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung ist eine extrapyramidale Krankheit, die durch die Symptom-Trias Bradykinese, Ruhetremor und Rigidität gekennzeichnet ist. Dabei kommt es pathophysiologisch zu einer Degeneration der nigro-striatalen dopaminergen Bahnen, was zu Veränderungen in neuronalen Netzwerken führt, insbesondere im motorischen Netzwerk. Ein frühes Symptom ist außerdem die Mikrographie, die auf eine Störung der Feinmotorik zurückzuführen ist. Diese Dysfunktion der feinen Motorkontrolle kann mittels verschiedener Parameter in Spiralzeichnungen auf einem Grafik-Tablet analysiert werden.

Ziel dieser Arbeit war es, einen möglichen Zusammenhang zwischen den feinmotorischen Defiziten beim Zeichnen von Spiralen und den Veränderungen des motorischen Ruhe-Netzwerks im fMRT bei Parkinson-Patienten zu untersuchen. Dafür wurden die Daten von 29 Parkinson-Patienten im ON-Status sowie einer Kontrollgruppe ähnlichen Alters mit 31 Probanden ausgewertet. Diese durchliefen insgesamt vier Aufgaben mit Spiralzeichnungen, mit und ohne Schablone sowie jeweils mit der dominanten und nicht-dominanten Hand gezeichnet. Hierbei wurden mit Hilfe verschiedener kinematischer Parameter, wie der Durchschnittsgeschwindigkeit und -beschleunigung, der Spitzengeschwindigkeit und -beschleunigung, der „*Sample Entropy*“ sowie der „*Number of inversions in velocity*“, die Schwierigkeiten der Parkinson-Patienten bei der Durchführung dieser feinmotorischen Aufgaben untersucht. Dabei fielen in allen Aufgaben bei Patienten erhöhte SampEn Werte der Geschwindigkeit, insbesondere von v_x und v_{tan} , sowie der Beschleunigung a_x in den Aufgaben 1 und 2 auf. Dies bedeutet eine erhöhte Irregularität der Zeichenbewegung, was sich klinisch in der Störung der Feinmotorik, unter Umständen auch beim Schreiben, äußert. Ein Grund dafür können die Schwierigkeiten sein, die Parkinson-Patienten mit automatisierten Bewegungen haben. Zudem wurde bei Parkinson-Patienten eine Erhöhung der durchschnittlichen Beschleunigung *average a_{tan}* in den freien Spiralen festgestellt, was wiederum mit einer unregelmäßigen Bewegung zusammenhängen kann.

Außerdem wurde ein rs-fMRT bei allen Probanden durchgeführt, in dem die effektive Konnektivität zwischen Gehirnarealen des motorischen Netzwerks mittels „*Time-resolved Partial Directed Coherence*“ (TPDC) analysiert wurde. Dabei fiel eine bei den Patienten verminderte interhemisphärische Verbindung zwischen den beiden primären

Motorcortizes in beide Richtungen auf. Diese verminderte kompensatorische Konnektivität im Ruhenetzwerk kann eine Ursache für die motorischen Schwierigkeiten der Parkinson-Patienten sein.

Schlussendlich wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt, um einen Zusammenhang zwischen Leistung im graphomotorischen Test und der veränderten effektiven Konnektivität zu beschreiben. Hierbei konnte bei Patienten ein negativer Zusammenhang zwischen der TPDC vom M1 der nicht dominanten Hemisphäre zum dominanten M1 und mehreren SampEn-Werten gezeigt werden. Dies bedeutet, dass das gestörte motorische Netzwerk einen Einfluss auf die Feinmotorik hat. Zwar konnten weder für die TPDC noch die Spiralparameter mit den klinischen Werten (UPDRS, Hoehn-Yahr-Skala und Krankheitsdauer) wesentliche Zusammenhänge erfasst werden, was jedoch zusätzlich die Bedeutung der SampEn als sehr präzisen Parameter unterstreicht. Weitere Untersuchungen, wie diese bei einer besseren Klassifizierung und Diagnostik von Morbus Parkinson eingesetzt werden könnte, müssen folgen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit können zur Aufklärung der dysfunktionalen Motorik und den damit verbundenen Veränderungen im motorischen Netzwerk bei Morbus Parkinson beitragen. Dabei ist die „*Sample Entropy*“ ein vielversprechender neuer Biomarker. Um die genauen Auswirkungen der Erkrankung und die expliziten Hintergründe der Netzwerkveränderungen zu klären, werden jedoch weitere Untersuchungen nötig sein. Diese Arbeit zeigt auf, wie wichtig das Verständnis der Auswirkungen der neurodegenerativen Dysfunktion des motorischen Netzwerks auf die Bewegungsausführung der Patienten ist.

8. Abstract

The idiopathic Parkinson's Disease (PD) is the second most-common neurodegenerative disorder worldwide. This extrapyramidal disease is characterized by the cardinal signs of bradykinesia, resting tremor and rigidity. In pathophysiological terms, PD causes the nigro-striatal dopaminergic neurons to degenerate – modifying neuronal activation patterns in far reaching networks, especially in the motor network. Micrographia is an early symptom of PD that can be analysed with different parameters in digitalized spiral drawing, which reflects the underlying dysfunction of fine motor control.

The purpose of this study was to determine the connection between impaired execution of spiral drawing and the altered connectivity between motor regions using the resting-state fMRI. We comprised 29 PD patients in ON-status, and an age-matched control group of 31 subjects. The subjects had to perform four tasks: drawing spirals with and without a template, and with both the dominant and non-dominant hand. Several kinematic parameters for measuring movement performance (i.e., measure patient difficulties with fine motor control) included: average velocity and acceleration, peak velocity and acceleration, “*Sample Entropy*”, as well as the “*Number of inversions in velocity*”. Increased SampEn values of velocity were observed, especially increased in v_x and v_{tan} , as well as in the acceleration a_x in tasks 1 and 2. These findings imply the increased irregularity of drawing movements, clinically manifested by impaired fine motor control, possibly also in writing. Thus, one reason for this could be the difficulty patients experienced with automated movements. Furthermore, PD patients showed an increased average acceleration *average* a_{tan} in the free-drawing task, corresponding to enhanced irregular movements.

In addition, we performed a resting-state fMRI on all subjects to analyse effective connectivity of the motor network using “*Time-resolved Partial Directed Coherence*” (TPDC). The effective connectivity between the primary motor cortices of both hemispheres was significantly reduced in patients with PD compared to the control subjects. This compensatory reduced connectivity in the resting-state network could be the reason for motoric impairments of PD patients.

Finally, we utilized regression analysis to investigate whether impaired performance in the drawing task related to deterioration in interregional connectivity. In the PD patients, we found a negative correlation between the TPDC of the interhemispheric connection of M1 from the non-dominant hemisphere to the dominant M1, and several SampEn parameters. These findings suggest that the disrupted motor network influences fine motor control. Indeed, there was no significant correlation between either the TPDC or spiral drawing parameters and the clinical variables (UPDRS, Hoehn-Yahr-scale, disease duration). This emphasizes the importance of SampEn as a precise parameter. Further research would be required to determine how these findings can be used to develop a better classification and diagnostics of Parkinson's Disease.

The findings of this study contribute to the elucidation of the dysfunctional movement execution and the related disruptions in the motor network of Parkinson's patients. Thereby, "*Sample Entropy*" is a promising biomarker. Further research is required to investigate the precise effects of the disease and the explicit background of the variations in the neuronal network. This study shows the importance of understanding the impact that neurodegenerative dysfunction in the motor network has on the movement performance of patients.

9. Literaturverzeichnis

- Aghanavesei, S., Memedi, M., Dougherty, M., Nyholm, D. und Westin, J. (2017), „Verification of a Method for Measuring Parkinson's Disease Related Temporal Irregularity in Spiral Drawings“, *Sensors (Basel, Switzerland)*, 17. Jg., Nr. 10.
- Albin, R. L., Young, A. B. und Penney, J. B. (1989), „The functional anatomy of basal ganglia disorders“, *Trends in Neurosciences*, 12. Jg., Nr. 10, S. 366–375.
- Alhourani, A., McDowell, M. M., Randazzo, M. J., Wozny, T. A., Kondylis, E. D., Lipski, W. J., Beck, S., Karp, J. F., Ghuman, A. S. und Richardson, R. M. (2015), „Network effects of deep brain stimulation“, *Journal of neurophysiology*, 114. Jg., Nr. 4, S. 2105–2117.
- Anderson, W. S. und Lenz, F. A. (2006), „Surgery insight. Deep brain stimulation for movement disorders“, *Nature clinical practice. Neurology*, 2. Jg., Nr. 6, S. 310–320.
- Anglade, P., Vyas, S., Javoy-Agid, F., Herrero, M. T., Michel, P. P., Marquez, J., Mouatt-Prigent, A., Ruberg, M., Hirsch, E. C. und Agid, Y. (1997), „Apoptosis and autophagy in nigral neurons of patients with Parkinson's disease“, *Histology and histopathology*, 12. Jg., Nr. 1, S. 25–31.
- Anwar, A. R. (2014), „Multimodal Analysis of Directional Interaction in Oscillatory Networks of the Brain“, unveröffentlichte Dissertation, Christian-Albrechts-Universität Kiel, Kiel, 2014.
- Anwar, A. R., Hashmy, M. Y., Imran, B., Riaz, M. H., Mehdi, S. M. M., Muthalib, M., Perrey, S., Deuschl, G., Groppa, S. und Muthuraman, M. (2016a), „Complex network analysis of resting-state fMRI of the brain“, *Conference proceedings ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference*, 2016. Jg., S. 3598–3601.
- Anwar, A. R., Muthalib, M., Perrey, S., Galka, A., Granert, O., Wolff, S., Heute, U., Deuschl, G., Raethjen, J. und Muthuraman, M. (2016b), „Effective Connectivity of Cortical Sensorimotor Networks During Finger Movement Tasks: A Simultaneous fNIRS, fMRI, EEG Study“, *Brain topography*, 29. Jg., Nr. 5, S. 645–660.
- Anwar, A. R., Muthalib, M., Perrey, S., Wolff, S., Deuschl, G., Heute, U. und Muthuraman, M. (2014), „Differences in hemispherical thalamo-cortical causality analysis during resting-state fMRI“, *Conference proceedings ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference*, 2014. Jg., S. 990–993.
- Baccalá, L. A. und Sameshima, K. (2001), „Partial directed coherence: a new concept in neural structure determination“, *Biological cybernetics*, 84. Jg., Nr. 6, S. 463–474.
- Bajaj, N. P. S., Wang, L., Gontu, V., Grosset, D. G. und Bain, P. G. (2012), „Accuracy of subjective and objective handwriting assessment for differentiating Parkinson's

- disease from tremulous subjects without evidence of dopaminergic deficits (SWEDDs). An FP-CIT-validated study“, *Journal of neurology*, 259. Jg., Nr. 11, S. 2335–2340.
- Barrett, M. J., Wylie, S. A., Harrison, M. B. und Wooten, G. F. (2011), „Handedness and motor symptom asymmetry in Parkinson's disease“, *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 82. Jg., Nr. 10, S. 1122–1124.
- Baudrexel, S., Witte, T., Seifried, C., Wegner, F. von, Beissner, F., Klein, J. C., Steinmetz, H., Deichmann, R., Roeper, J. und Hilker, R. (2011), „Resting state fMRI reveals increased subthalamic nucleus-motor cortex connectivity in Parkinson's disease“, *NeuroImage*, 55. Jg., Nr. 4, S. 1728–1738.
- Benjamini, Y. und Hochberg, Y. (1995), „Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing“, *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, 57. Jg., Nr. 1, S. 289–300.
- Berg, D., Postuma, R. B., Bloem, B., Chan, P., Dubois, B., Gasser, T., Goetz, C. G., Halliday, G. M., Hardy, J., Lang, A. E., Litvan, I., Marek, K., Obeso, J., Oertel, W., Olanow, C. W., Poewe, W., Stern, M. und Deuschl, G. (2014), „Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease“, *Movement disorders official journal of the Movement Disorder Society*, 29. Jg., Nr. 4, S. 454–462.
- Bernheimer, H., Birkmayer, W., Hornykiewicz, O., Jellinger, K. und Seitelberger, F. (1973), „Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations“, *Journal of the Neurological Sciences*, 20. Jg., Nr. 4, S. 415–455.
- Bidet-Ildes, C., Pollak, P., Kandel, S., Fraix, V. und Orliaguet, J.-P. (2011), „Handwriting in patients with Parkinson disease: effect of L-dopa and stimulation of the subthalamic nucleus on motor anticipation“, *Human movement science*, 30. Jg., Nr. 4, S. 783–791.
- Bledsoe, I. O., Stebbins, G. T., Merkitich, D. und Goldman, J. G. (2018), „White matter abnormalities in the corpus callosum with cognitive impairment in Parkinson disease“, *Neurology*, 91. Jg., Nr. 24, e2244-e2255.
- Blinowska, K. J. (2011), „Review of the methods of determination of directed connectivity from multichannel data“, *Medical & biological engineering & computing*, 49. Jg., Nr. 5, S. 521–529.
- Bologna, M., Guerra, A., Paparella, G., Giordo, L., Alunni Fegatelli, D., Vestri, A. R., Rothwell, J. C. und Berardelli, A. (2018), „Neurophysiological correlates of bradykinesia in Parkinson's disease“, *Brain a journal of neurology*, 141. Jg., Nr. 8, S. 2432–2444.
- Boudrias, M.-H., Gonçalves, C. S., Penny, W. D., Park, C.-H., Rossiter, H. E., Talelli, P. und Ward, N. S. (2012), „Age-related changes in causal interactions between cortical motor regions during hand grip“, *NeuroImage*, 59. Jg., Nr. 4, S. 3398–3405.

- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., Vos, R. A. I. de, Jansen Steur, E. N. H. und Braak, E. (2003), „Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease“, *Neurobiology of aging*, 24. Jg., Nr. 2, S. 197–211.
- Broderick, M. P., van Gemmert, A. W. A., Shill, H. A. und Stelmach, G. E. (2009), „Hypometria and bradykinesia during drawing movements in individuals with Parkinson's disease“, *Experimental brain research*, 197. Jg., Nr. 3, S. 223–233.
- Brown, P. (2003), „Oscillatory nature of human basal ganglia activity: relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease“, *Movement disorders official journal of the Movement Disorder Society*, 18. Jg., Nr. 4, S. 357–363.
- Brunenberg, E. J. L., Moeskops, P., Backes, W. H., Pollo, C., Cammoun, L., Vilanova, A., Janssen, M. L. F., Visser-Vandewalle, V. E. R. M., ter Haar Romeny, B. M., Thiran, J.-P. und Platel, B. (2012), „Structural and resting state functional connectivity of the subthalamic nucleus. Identification of motor STN parts and the hyperdirect pathway“, *PloS one*, 7. Jg., Nr. 6, e39061.
- Buetefisch, C. M., Revill, K. P., Shuster, L., Hines, B. und Parsons, M. (2014), „Motor demand-dependent activation of ipsilateral motor cortex“, *Journal of neurophysiology*, 112. Jg., Nr. 4, S. 999–1009.
- Buhmann, C., Glauche, V., Stürenburg, H. J., Oechsner, M., Weiller, C. und Büchel, C. (2003), „Pharmacologically modulated fMRI--cortical responsiveness to levodopa in drug-naive hemiparkinsonian patients“, *Brain a journal of neurology*, 126. Jg., Nr. Pt 2, S. 451–461.
- Carter, A. R., Astafiev, S. V., Lang, C. E., Connor, L. T., Rengachary, J., Strube, M. J., Pope, D. L. W., Shulman, G. L. und Corbetta, M. (2010), „Resting interhemispheric functional magnetic resonance imaging connectivity predicts performance after stroke“, *Annals of neurology*, 67. Jg., Nr. 3, S. 365–375.
- Casey, B. J., Davidson, M. und Rosen, B. (2002), „Functional magnetic resonance imaging: basic principles of and application to developmental science“, *Developmental Science*, 5. Jg., Nr. 3, S. 301–309.
- Chen, K.-H., Lin, P.-C., Yang, B.-S. und Chen, Y.-J. (2018), „The difference in visuo-motor feedback velocity control during spiral drawing between Parkinson's disease and essential tremor“, *Neurological sciences official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 39. Jg., Nr. 6, S. 1057–1063.
- Cohen, E. J., Bravi, R., Bagni, M. A. und Minciocchi, D. (2018), „Precision in drawing and tracing tasks: Different measures for different aspects of fine motor control“, *Human movement science*, 61. Jg., S. 177–188.
- Connolly, B. S. und Lang, A. E. (2014), „Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review“, *JAMA*, 311. Jg., Nr. 16, S. 1670–1683.
- Cordes, D., Haughton, V. M., Arfanakis, K., Carew, J. D., Turski, P. A., Moritz, C. H., Quigley, M. A. und Meyerand, M. E. (2001), „Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in "resting-state" data“, *AJNR. American journal of neuroradiology*, 22. Jg., Nr. 7, S. 1326–1333.

- Crespo, Y., Ibañez, A., Soriano, M. F., Iglesias, S. und Aznarte, J. I. (2019), „Hand-writing movements for assessment of motor symptoms in schizophrenia spectrum disorders and bipolar disorder“, *PLoS one*, 14. Jg., Nr. 3, e0213657.
- Dalaker, T. O., Larsen, J. P., Bergsland, N., Beyer, M. K., Alves, G., Dwyer, M. G., Tysnes, O.-B., Benedict, R. H. B., Kelemen, A., Bronnick, K. und Zivadinov, R. (2009), „Brain atrophy and white matter hyperintensities in early Parkinson's disease(a)“, *Movement Disorders*, 24. Jg., Nr. 15, S. 2233–2241.
- Dalamagkas, K., Tsintou, M., Rathi, Y., O'Donnell, L. J., Pasternak, O., Gong, X., Zhu, A., Savadjiev, P., Papadimitriou, G. M., Kubicki, M., Yeterian, E. H. und Mankris, N. (2019), „Individual variations of the human corticospinal tract and its hand-related motor fibers using diffusion MRI tractography“, *Brain imaging and behavior*.
- Danna, J., Velay, J.-L., Eusebio, A., Véron-Delor, L., Witjas, T., Azulay, J.-P. und Pinto, S. (2019), „Digitalized spiral drawing in Parkinson's disease: A tool for evaluating beyond the written trace“, *Human movement science*, 65. Jg.
- Dauer, W. und Przedborski, S. (2003), „Parkinson's disease: mechanisms and models“, *Neuron*, 39. Jg., Nr. 6, S. 889–909.
- Delgado-Bonal, A. und Marshak, A. (2019), „Approximate Entropy and Sample Entropy: A Comprehensive Tutorial“, *Entropy*, 21. Jg., Nr. 6, S. 541.
- DeLong, M. R. (1990), „Primate models of movement disorders of basal ganglia origin“, *Trends in Neurosciences*, 13. Jg., Nr. 7, S. 281–285.
- DeLong, M. R. und Wichmann, T. (2007), „Circuits and circuit disorders of the basal ganglia“, *Archives of neurology*, 64. Jg., Nr. 1, S. 20–24.
- Deuschl, G., Schade-Brittinger, C., Krack, P., Volkmann, J., Schäfer, H., Bötzel, K., Daniels, C., Deuschländer, A., Dillmann, U., Eisner, W., Gruber, D., Hamel, W., Herzog, J., Hilker, R., Klebe, S., Kloss, M., Koy, J., Krause, M., Kupsch, A., Lorenz, D., Lorenzl, S., Mehdorn, H. M., Moringlane, J. R., Oertel, W., PINSKER, M. O., Reichmann, H., Reuss, A., Schneider, G.-H., Schnitzler, A., Steude, U., Sturm, V., Timmermann, L., Tronnier, V., Trottenberg, T., Wojtecki, L., Wolf, E., Poewe, W. und Voges, J. (2006), „A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease“, *The New England journal of medicine*, 355. Jg., Nr. 9, S. 896–908.
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2016), „S3-Leitlinie Idiopathisches Parkinson-Syndrom“, - Langversion, verfügbar unter <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-010.html> (Zugriff am 25. Oktober 2019).
- Diedrichsen, J. (2015), „Kinematics-Toolbox“, verfügbar unter http://www.diedrichsenlab.org/toolboxes/toolbox_kinematics.htm (Zugriff am 14. April 2020).
- Díez-Cirarda, M., Strafella, A. P., Kim, J., Peña, J., Ojeda, N., Cabrera-Zubizarreta, A. und Ibarretxe-Bilbao, N. (2018), „Dynamic functional connectivity in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment and normal cognition“, *NeuroImage. Clinical*, 17. Jg., S. 847–855.
- Dirkx, M. F., den Ouden, H., Aarts, E., Timmer, M., Bloem, B. R., Toni, I. und Helmich, R. C. (2016), „The Cerebral Network of Parkinson's Tremor: An Effective

Connectivity fMRI Study“, *The Journal of neuroscience the official journal of the Society for Neuroscience*, 36. Jg., Nr. 19, S. 5362–5372.

Dorsey, E. R., Constantinescu, R., Thompson, J. P., Biglan, K. M., Holloway, R. G., Kieburtz, K., Marshall, F. J., Ravina, B. M., Schifitto, G., Siderowf, A. und Tanner, C. M. (2007), „Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030“, *Neurology*, 68. Jg., Nr. 5, S. 384–386.

Dounskaia, N., van Gemmert, A. W. A., Leis, B. C. und Stelmach, G. E. (2009), „Biased wrist and finger coordination in Parkinsonian patients during performance of graphical tasks“, *Neuropsychologia*, 47. Jg., Nr. 12, S. 2504–2514.

Drotár, P., Mekyska, J., Rektorová, I., Masarová, L., Smékal, Z. und Faundez-Zanuy, M. (2015), „Decision support framework for Parkinson's disease based on novel handwriting markers“, *IEEE transactions on neural systems and rehabilitation engineering a publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 23. Jg., Nr. 3, S. 508–516.

Drotár, P., Mekyska, J., Rektorová, I., Masarová, L., Smékal, Z. und Faundez-Zanuy, M. (2016), „Evaluation of handwriting kinematics and pressure for differential diagnosis of Parkinson's disease“, *Artificial intelligence in medicine*, 67. Jg., S. 39–46.

Duque, J., Murase, N., Celnik, P., Hummel, F., Harris-Love, M., Mazzocchio, R., Olivier, E. und Cohen, L. G. (2007), „Intermanual Differences in Movement-related Interhemispheric Inhibition“, *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19. Jg., Nr. 2, S. 204–213.

Eichhorn, T. E., Gasser, T., Mai, N., Marquardt, C., Arnold, G., Schwarz, J. und Oertel, W. H. (1996), „Computational analysis of open loop handwriting movements in Parkinson's disease: a rapid method to detect dopamimetic effects“, *Movement disorders official journal of the Movement Disorder Society*, 11. Jg., Nr. 3, S. 289–297.

Elbaz, A., Bower, J. H., Peterson, B. J., Maraganore, D. M., McDonnell, S. K., Ahlskog, J. E., Schaid, D. J. und Rocca, W. A. (2003), „Survival study of Parkinson disease in Olmsted County, Minnesota“, *Archives of neurology*, 60. Jg., Nr. 1, S. 91–96.

Esposito, F., Tessitore, A., Giordano, A., Micco, R. de, Paccone, A., Conforti, R., Pignataro, G., Annunziato, L. und Tedeschi, G. (2013), „Rhythm-specific modulation of the sensorimotor network in drug-naive patients with Parkinson's disease by levodopa“, *Brain a journal of neurology*, 136. Jg., Nr. Pt 3, S. 710–725.

Eusebio, A., Cagnan, H. und Brown, P. (2012), „Does suppression of oscillatory synchronisation mediate some of the therapeutic effects of DBS in patients with Parkinson's disease?“, *Frontiers in integrative neuroscience*, 6. Jg., S. 47.

Fan, Y., Wu, C., Liu, H., Lin, K., Wai, Y. und Chen, Y. (2015), „Neuroplastic changes in resting-state functional connectivity after stroke rehabilitation“, *Frontiers in Human Neuroscience*, 9. Jg.

- Fang, J., Chen, H., Cao, Z., Jiang, Y., Ma, L., Ma, H. und Feng, T. (2017), „Impaired brain network architecture in newly diagnosed Parkinson's disease based on graph theoretical analysis“, *Neuroscience letters*, 657. Jg., S. 151–158.
- Fernández-Seara, M. A., Mengual, E., Vidorreta, M., Castellanos, G., Irigoyen, J., Erro, E. und Pastor, M. A. (2015), „Resting state functional connectivity of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease assessed using arterial spin-labeled perfusion fMRI“, *Human brain mapping*, 36. Jg., Nr. 5, S. 1937–1950.
- Fleischer, V., Muthuraman, M., Anwar, A. R., Gonzalez-Escamilla, G., Radetz, A., Gracien, R.-M., Bittner, S., Luessi, F., Meuth, S. G., Zipp, F. und Groppa, S. (2020), „Continuous reorganization of cortical information flow in multiple sclerosis: A longitudinal fMRI effective connectivity study“, *Scientific reports*, 10. Jg., Nr. 1, S. 806.
- Fox, S. H., Katzenschlager, R., Lim, S.-Y., Ravina, B., Seppi, K., Coelho, M., Poewe, W., Rascol, O., Goetz, C. G. und Sampaio, C. (2011), „The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease“, *Movement disorders official journal of the Movement Disorder Society*, 26 Suppl 3, S2-41.
- Friston, K. (2009), „Causal modelling and brain connectivity in functional magnetic resonance imaging“, *PLoS biology*, 7. Jg., Nr. 2, e33.
- Friston, K. J. (2011), „Functional and effective connectivity: a review“, *Brain connectivity*, 1. Jg., Nr. 1, S. 13–36.
- Friston, K. J., Harrison, L. und Penny, W. (2003), „Dynamic causal modelling“, *NeuroImage*, 19. Jg., Nr. 4, S. 1273–1302.
- Gao, L.-L. und Wu, T. (2016), „The study of brain functional connectivity in Parkinson's disease“, *Translational neurodegeneration*, 5. Jg., S. 18.
- Gerloff, C. (1998), „The role of the human motor cortex in the control of complex and simple finger movement sequences“, *Brain*, 121. Jg., Nr. 9, S. 1695–1709.
- Goetz, C. G. und Stebbins, G. T. (2004), „Assuring interrater reliability for the UPDRS motor section. Utility of the UPDRS teaching tape“, *Movement disorders official journal of the Movement Disorder Society*, 19. Jg., Nr. 12, S. 1453–1456.
- Goetz, C. G., Tilley, B. C., Shaftman, S. R., Stebbins, G. T., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stern, M. B., dodel, r., Dubois, B., Holloway, R., Jankovic, J., Kulisevsky, J., Lang, A. E., Lees, A., Leurgans, S., LeWitt, P. A., Nyenhuis, D., Olanow, C. W., Rascol, O., Schrag, A., Teresi, J. A., van Hilten, J. J. und LaPelle, N. (2008), „Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results“, *Movement disorders official journal of the Movement Disorder Society*, 23. Jg., Nr. 15, S. 2129–2170.
- Goldman, J. G., Bledsoe, I. O., Merkitich, D., Dinh, V., Bernard, B. und Stebbins, G. T. (2017), „Corpus callosal atrophy and associations with cognitive impairment in Parkinson disease“, *Neurology*, 88. Jg., Nr. 13, S. 1265–1272.

- Göttlich, M., Münte, T. F., Heldmann, M., Kasten, M., Hagenah, J. und Krämer, U. M. (2013), „Altered resting state brain networks in Parkinson's disease“, *PloS one*, 8. Jg., Nr. 10, e77336.
- Granger, C. W. J. (1969), „Investigating Causal Relations by Econometric Models and Cross-spectral Methods“, *Econometrica*, 37. Jg., Nr. 3, S. 424.
- Hacker, C. D., Perlmutter, J. S., Criswell, S. R., Ances, B. M. und Snyder, A. Z. (2012), „Resting state functional connectivity of the striatum in Parkinson's disease“, *Brain a journal of neurology*, 135. Jg., Nr. Pt 12, S. 3699–3711.
- Haykin, S. S. (Hg.) (2001), *Kalman filtering and neural networks, Adaptive and learning systems for signal processing, communications, and control*, Wiley, New York.
- Helmich, R. C., Derikx, L. C., Bakker, M., Scheeringa, R., Bloem, B. R. und Toni, I. (2010), „Spatial remapping of cortico-striatal connectivity in Parkinson's disease“, *Cerebral cortex (New York, N.Y. 1991)*, 20. Jg., Nr. 5, S. 1175–1186.
- Herz, D. M., Eickhoff, S. B., Løkkegaard, A. und Siebner, H. R. (2014), „Functional neuroimaging of motor control in Parkinson's disease. A meta-analysis“, *Human brain mapping*, 35. Jg., Nr. 7, S. 3227–3237.
- Herz, D. M., Haagenen, B. N., Nielsen, S. H., Madsen, K. H., Løkkegaard, A. und Siebner, H. R. (2016), „Resting-state connectivity predicts levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease“, *Movement Disorders*, 31. Jg., Nr. 4, S. 521–529.
- Hirsch, E. C., Hunot, S. und Hartmann, A. (2005), „Neuroinflammatory processes in Parkinson's disease“, *Parkinsonism & related disorders*, 11 Suppl 1, S9-S15.
- Hirtz, D., Thrumann, D. J., Gwinn-Hardy, K., M. Mohamed, Chaudhuri, A. R. und Zalutsky, R. (2007), „How common are the "common" neurologic disorders?“, *Neurology*, 69. Jg., Nr. 4, 410; author reply 410-1.
- Hoehn, M. M. und Yahr, M. D. (2001), „Parkinsonism: onset, progression, and mortality. 1967“, *Neurology*, 57. Jg., Nr. 10 Suppl 3, S11-26.
- Horn, A., Wenzel, G., Irmen, F., Huebl, J., Li, N., Neumann, W.-J., Krause, P., Bohner, G., Scheel, M. und Kühn, A. A. (2019), „Deep brain stimulation induced normalization of the human functional connectome in Parkinson's disease“, *Brain a journal of neurology*, 142. Jg., Nr. 10, S. 3129–3143.
- Hou, Y., Ou, R., Yang, J., Song, W., Gong, Q. und Shang, H. (2018), „Patterns of striatal and cerebellar functional connectivity in early-stage drug-naïve patients with Parkinson's disease subtypes“, *Neuroradiology*, 60. Jg., Nr. 12, S. 1323–1333.
- Hughes, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L. und Lees, A. J. (1992), „Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases“, *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 55. Jg., Nr. 3, S. 181–184.
- Jankovic, J. (2008), „Parkinson's disease. Clinical features and diagnosis“, *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 79. Jg., Nr. 4, S. 368–376.

- Jankovic, J. und Poewe, W. (2012), „Therapies in Parkinson's disease“, *Current opinion in neurology*, 25. Jg., Nr. 4, S. 433–447.
- Jankovic, J. und Tolosa, E. (2007), *Parkinson's disease and movement disorders*, 5th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Jia, Q., Gao, L., Zhang, J., Wu, T. und Chan, P. (2018), „Altered functional connectivity of the subthalamic nucleus during self-initiated movement in Parkinson's disease“, *Journal of neuroradiology. Journal de neuroradiologie*, 45. Jg., Nr. 4, S. 249–255.
- Kahan, J., Urner, M., Moran, R., Flandin, G., Marreiros, A., Mancini, L., White, M., Thornton, J., Yousry, T., Zrinzo, L., Hariz, M., Limousin, P., Friston, K. und Foltynie, T. (2014), „Resting state functional MRI in Parkinson's disease: the impact of deep brain stimulation on 'effective' connectivity“, *Brain a journal of neurology*, 137. Jg., Nr. Pt 4, S. 1130–1144.
- Kamiński, M., Ding, M., Truccolo, W. A. und Bressler, S. L. (2001), „Evaluating causal relations in neural systems: granger causality, directed transfer function and statistical assessment of significance“, *Biological cybernetics*, 85. Jg., Nr. 2, S. 145–157.
- Kaur, R., Mehan, S. und Singh, S. (2019), „Understanding multifactorial architecture of Parkinson's disease: pathophysiology to management“, *Neurological sciences official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 40. Jg., Nr. 1, S. 13–23.
- Kim, C. Y., Luo, L., Yu, Q., Mirallave, A., Saunders-Pullman, R., Lipton, R. B., Louis, E. D. und Pullman, S. L. (2019), „Repeated Spiral Drawings in Essential Tremor: a Possible Limb-Based Measure of Motor Learning“, *Cerebellum (London, England)*, 18. Jg., Nr. 2, S. 178–187.
- Kim, E.-J., Lee, B. H., Park, K. C., Lee, W. Y. und Na, D. L. (2005), „Micrographia on free writing versus copying tasks in idiopathic Parkinson's disease“, *Parkinsonism & related disorders*, 11. Jg., Nr. 1, S. 57–63.
- Kim, H. J., Kim, S. J., Kim, H. S., Choi, C. G., Kim, N., Han, S., Jang, E. H., Chung, S. J. und Lee, C. S. (2013), „Alterations of mean diffusivity in brain white matter and deep gray matter in Parkinson's disease“, *Neuroscience letters*, 550. Jg., S. 64–68.
- Kim, J., Criaud, M., Cho, S. S., Díez-Cirarda, M., Mihaescu, A., Coakeley, S., Ghadery, C., Valli, M., Jacobs, M. F., Houle, S. und Strafella, A. P. (2017), „Abnormal intrinsic brain functional network dynamics in Parkinson's disease“, *Brain a journal of neurology*, 140. Jg., Nr. 11, S. 2955–2967.
- Kim, S.-G. und Ugurbil, K. (1997), „Functional magnetic resonance imaging of the human brain“, *Journal of neuroscience methods*, 74. Jg., Nr. 2, S. 229–243.
- Koirala, N., Anwar, A. R., Ciolac, D., Glaser, M., Pintea, B., Deuschl, G., Muthuraman, M. und Groppa, S. (2019), „Alterations in White Matter Network and Microstructural Integrity Differentiate Parkinson's Disease Patients and Healthy Subjects“, *Frontiers in aging neuroscience*, 11. Jg., S. 191.

- Koirala, N., Fleischer, V., Glaser, M., Zeuner, K. E., Deuschl, G., Volkmann, J., Mu-
thuraman, M. und Groppa, S. (2018), „Frontal Lobe Connectivity and Network
Community Characteristics are Associated with the Outcome of Subthalamic Nu-
cleus Deep Brain Stimulation in Patients with Parkinson's Disease“, *Brain topogra-
phy*, 31. Jg., Nr. 2, S. 311–321.
- Krack, P., Volkmann, J., Tinkhauser, G. und Deuschl, G. (2019), „Deep Brain Stimu-
lation in Movement Disorders: From Experimental Surgery to Evidence-Based
Therapy“, *Movement disorders official journal of the Movement Disorder Society*.
- Kwak, Y., Peltier, S., Bohnen, N. I., Müller, M. L. T. M., Dayalu, P. und Seidler, R. D.
(2010), „Altered resting state cortico-striatal connectivity in mild to moderate stage
Parkinson's disease“, *Frontiers in systems neuroscience*, 4. Jg., S. 143.
- Langan, J., Peltier, S. J., Bo, J., Fling, B. W., Welsh, R. C. und Seidler, R. D. (2010),
„Functional implications of age differences in motor system connectivity“, *Frontiers
in systems neuroscience*, 4. Jg., S. 17.
- Lee, K. (2020), „Sample Entropy - File Exchange - MATLAB Central“, verfügbar unter
<https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/35784-sample-entropy>
(Zugriff am 14. April 2020).
- Ling, H., Massey, L. A., Lees, A. J., Brown, P. und Day, B. L. (2012), „Hypokinesia
without decrement distinguishes progressive supranuclear palsy from Parkinson's
disease“, *Brain a journal of neurology*, 135. Jg., Nr. Pt 4, S. 1141–1153.
- Longstaff, M., Mahant, P., Stacy, M., van Gemmert, A. W. A., Leis, B. und Stelmach,
G. (2003), „Discrete and dynamic scaling of the size of continuous graphic move-
ments of parkinsonian patients and elderly controls“, *Journal of Neurology, Neuro-
surgery & Psychiatry*, 74. Jg., Nr. 3, S. 299–304.
- López-de-Ipiña, K., Solé-Casals, J., Faundez-Zanuy, M., Calvo, P., Sesa, E., Mar-
tinez de Lizarduy, U., La Riva, P. de, Marti-Masso, J., Beitia, B. und Bergareche,
A. (2016), „Selection of Entropy Based Features for Automatic Analysis of Essen-
tial Tremor“, *Entropy*, 18. Jg., Nr. 5, S. 184.
- Lucas-Jiménez, O., Ojeda, N., Peña, J., Díez-Cirarda, M., Cabrera-Zubizarreta, A.,
Gómez-Esteban, J. C., Gómez-Beldarrain, M. Á. und Ibarretxe-Bilbao, N. (2016),
„Altered functional connectivity in the default mode network is associated with
cognitive impairment and brain anatomical changes in Parkinson's disease“, *Par-
kinsonism & related disorders*, 33. Jg., S. 58–64.
- Luo, C., Guo, X., Song, W., Zhao, B., Cao, B., Yang, J., Gong, Q. und Shang, H.-F.
(2015), „Decreased Resting-State Interhemispheric Functional Connectivity in
Parkinson's Disease“, *BioMed research international*, 2015. Jg., S. 692684.
- Luo, C., Song, W., Chen, Q., Zheng, Z., Chen, K., Cao, B., Yang, J., Li, J., Huang,
X., Gong, Q. und Shang, H.-F. (2014), „Reduced functional connectivity in early-
stage drug-naive Parkinson's disease: a resting-state fMRI study“, *Neurobiology
of aging*, 35. Jg., Nr. 2, S. 431–441.

- Ma, H.-I., Hwang, W.-J., Chang, S.-H. und Wang, T.-Y. (2013), „Progressive micrographia shown in horizontal, but not vertical, writing in Parkinson's disease“, *Behavioural neurology*, 27. Jg., Nr. 2, S. 169–174.
- Marras, C., Beck, J. C., Bower, J. H., Roberts, E., Ritz, B., Ross, G. W., Abbott, R. D., Savica, R., van den Eeden, S. K., Willis, A. W. und Tanner, C. M. (2018), „Prevalence of Parkinson's disease across North America“, *NPJ Parkinson's disease*, 4. Jg., S. 21.
- Marras, C. und Chaudhuri, K. R. (2016), „Nonmotor features of Parkinson's disease subtypes“, *Movement disorders official journal of the Movement Disorder Society*, 31. Jg., Nr. 8, S. 1095–1102.
- Mathys, C., Caspers, J., Langner, R., Südmeyer, M., Grefkes, C., Reetz, K., Moldovan, A.-S., Michely, J., Heller, J., Eickhoff, C. R., Turowski, B., Schnitzler, A., Hoffstaedter, F. und Eickhoff, S. B. (2016), „Functional Connectivity Differences of the Subthalamic Nucleus Related to Parkinson's Disease“, *Human brain mapping*, 37. Jg., Nr. 3, S. 1235–1253.
- Mayka, M. A., Corcos, D. M., Leurgans, S. E. und Vaillancourt, D. E. (2006), „Three-dimensional locations and boundaries of motor and premotor cortices as defined by functional brain imaging: a meta-analysis“, *NeuroImage*, 31. Jg., Nr. 4, S. 1453–1474.
- McLennan, J. E., Nakano, K., Tyler, H. R. und Schwab, R. S. (1972), „Micrographia in Parkinson's disease“, *Journal of the Neurological Sciences*, 15. Jg., Nr. 2, S. 141–152.
- Memedi, M., Aghanavesi, S. und Westin, J. (2016), „A method for measuring Parkinson's disease related temporal irregularity in spiral drawings“, in *3rd IEEE EMBS International Conference on Biomedical and Health Informatics, 24.02.2016 - 27.02.2016, Las Vegas, NV, USA*, IEEE, Piscataway, NJ, S. 410–413.
- Memedi, M., Sadikov, A., Groznic, V., Žabkar, J., Možina, M., Bergquist, F., Johansson, A., Haubenberger, D. und Nyholm, D. (2015), „Automatic Spiral Analysis for Objective Assessment of Motor Symptoms in Parkinson's Disease“, *Sensors (Basel, Switzerland)*, 15. Jg., Nr. 9, S. 23727–23744.
- Michely, J., Volz, L. J., Barbe, M. T., Hoffstaedter, F., Viswanathan, S., Timmermann, L., Eickhoff, S. B., Fink, G. R. und Grefkes, C. (2015), „Dopaminergic modulation of motor network dynamics in Parkinson's disease“, *Brain a journal of neurology*, 138. Jg., Nr. Pt 3, S. 664–678.
- Montesinos, L., Castaldo, R. und Pecchia, L. (2018), „On the use of approximate entropy and sample entropy with centre of pressure time-series“, *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 15. Jg., Nr. 1, S. 116.
- Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's disease (2003), „The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations“, *Movement disorders official journal of the Movement Disorder Society*, 18. Jg., Nr. 7, S. 738–750.

- Muthuraman, M., Deuschl, G., Koirala, N., Riedel, C., Volkmann, J. und Groppa, S. (2017), „Effects of DBS in parkinsonian patients depend on the structural integrity of frontal cortex“, *Scientific reports*, 7. Jg., S. 43571.
- Muthuraman, M., Koirala, N., Ciolac, D., Pinteá, B., Glaser, M., Groppa, S., Tamás, G. und Groppa, S. (2018a), „Deep Brain Stimulation and L-DOPA Therapy: Concepts of Action and Clinical Applications in Parkinson's Disease“, *Frontiers in neurology*, 9. Jg., S. 711.
- Muthuraman, M., Raethjen, J., Koirala, N., Anwar, A. R., Mideksa, K. G., Elble, R., Groppa, S. und Deuschl, G. (2018b), „Cerebello-cortical network fingerprints differ between essential, Parkinson's and mimicked tremors“, *Brain a journal of neurology*, 141. Jg., Nr. 6, S. 1770–1781.
- Nackaerts, E., Broeder, S., Pereira, M. P., Swinnen, S. P., Vandenberghe, W., Nieuwboer, A. und Heremans, E. (2017), „Handwriting training in Parkinson's disease: A trade-off between size, speed and fluency“, *PloS one*, 12. Jg., Nr. 12, e0190223.
- Nackaerts, E., Heremans, E., Vervoort, G., Smits-Engelsman, B. C. M., Swinnen, S. P., Vandenberghe, W., Bergmans, B. und Nieuwboer, A. (2016), „Relearning of Writing Skills in Parkinson's Disease After Intensive Amplitude Training“, *Movement Disorders*, 31. Jg., Nr. 8, S. 1209–1216.
- Nackaerts, E., Michely, J., Heremans, E., Swinnen, S. P., Smits-Engelsman, B. C. M., Vandenberghe, W., Grefkes, C. und Nieuwboer, A. (2018), „Training for Micrographia Alters Neural Connectivity in Parkinson's Disease“, *Frontiers in neuroscience*, 12. Jg., S. 3.
- Nussbaum, R. L. und Ellis, C. E. (2003), „Alzheimer's disease and Parkinson's disease“, *The New England journal of medicine*, 348. Jg., Nr. 14, S. 1356–1364.
- Obeso, J. A., Stamelou, M., Goetz, C. G., Poewe, W., Lang, A. E., Weintraub, D., Burn, D., Halliday, G. M., Bezard, E., Przedborski, S., Lehericy, S., Brooks, D. J., Rothwell, J. C., Hallett, M., DeLong, M. R., Marras, C., Tanner, C. M., Ross, G. W., Langston, J. W., Klein, C., Bonifati, V., Jankovic, J., Lozano, A. M., Deuschl, G., Bergman, H., Tolosa, E., Rodriguez-Violante, M., Fahn, S., Postuma, R. B., Berg, D., Marek, K., Standaert, D. G., Surmeier, D. J., Olanow, C. W., Kordower, J. H., Calabresi, P., Schapira, A. H. V. und Stoessl, A. J. (2017), „Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy“, *Movement disorders official journal of the Movement Disorder Society*, 32. Jg., Nr. 9, S. 1264–1310.
- Onu, M., Badea, L., Roceanu, A., Tivarus, M. und Bajenaru, O. (2015), „Increased connectivity between sensorimotor and attentional areas in Parkinson's disease“, *Neuroradiology*, 57. Jg., Nr. 9, S. 957–968.
- Parkinson, J. (2002), „An Essay on the Shaking Palsy“, *Journal of Neuropsychiatry*, 14. Jg., Nr. 2, S. 223–236.
- Pasquereau, B., DeLong, M. R. und Turner, R. S. (2016), „Primary motor cortex of the parkinsonian monkey: altered encoding of active movement“, *Brain a journal of neurology*, 139. Jg., Nr. Pt 1, S. 127–143.

- Planton, S., Jucla, M., Roux, F.-E. und Démonet, J.-F. (2013), „The "handwriting brain": a meta-analysis of neuroimaging studies of motor versus orthographic processes“, *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 49. Jg., Nr. 10, S. 2772–2787.
- Politis, M., Wu, K., Molloy, S., G Bain, P., Chaudhuri, K. R. und Piccini, P. (2010), „Parkinson's disease symptoms: the patient's perspective“, *Movement disorders official journal of the Movement Disorder Society*, 25. Jg., Nr. 11, S. 1646–1651.
- Ponsen, M. M., Daffertshofer, A., Wolters, E. C., Beek, P. J. und Berendse, H. W. (2008), „Impairment of complex upper limb motor function in de novo Parkinson's disease“, *Parkinsonism & related disorders*, 14. Jg., Nr. 3, S. 199–204.
- Pool, E.-M., Rehme, A. K., Fink, G. R., Eickhoff, S. B. und Grefkes, C. (2014), „Handedness and effective connectivity of the motor system“, *NeuroImage*, 99. Jg., S. 451–460.
- Pooley, R. A. (2005), „AAPM/RSNA physics tutorial for residents: fundamental physics of MR imaging“, *Radiographics a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 25. Jg., Nr. 4, S. 1087–1099.
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B. R., Adler, C. H. und Deuschl, G. (2015), „MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease“, *Movement disorders official journal of the Movement Disorder Society*, 30. Jg., Nr. 12, S. 1591–1601.
- Power, J. D., Barnes, K. A., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L. und Petersen, S. E. (2012), „Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion“, *NeuroImage*, 59. Jg., Nr. 3, S. 2142–2154.
- Pringsheim, T., Jette, N., Frolkis, A. und Steeves, T. D. L. (2014), „The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis“, *Movement disorders official journal of the Movement Disorder Society*, 29. Jg., Nr. 13, S. 1583–1590.
- Prodoehl, J., Burciu, R. G. und Vaillancourt, D. E. (2014), „Resting state functional magnetic resonance imaging in Parkinson's disease“, *Current neurology and neuroscience reports*, 14. Jg., Nr. 6, S. 448.
- Prodoehl, J., Yu, H., Little, D. M., Abraham, I. und Vaillancourt, D. E. (2008), „Region of interest template for the human basal ganglia: comparing EPI and standardized space approaches“, *NeuroImage*, 39. Jg., Nr. 3, S. 956–965.
- Pullman, S. L. (1998), „Spiral analysis: a new technique for measuring tremor with a digitizing tablet“, *Movement disorders official journal of the Movement Disorder Society*, 13 Suppl 3, S. 85–89.
- Pupillo, E., Cricelli, C., Mazzoleni, F., Cricelli, I., Pasqua, A., Pecchioli, S., Lapi, F. und Beghi, E. (2016), „Epidemiology of Parkinson's Disease: A Population-Based Study in Primary Care in Italy“, *Neuroepidemiology*, 47. Jg., Nr. 1, S. 38–45.

- Raudmann, M., Taba, P. und Medijainen, K. (2015), „Handwriting speed and size in individuals with Parkinson's disease compared to healthy controls: the possible effect of cueing“, *Acta Kinesiologiae Universitatis Tartuensis*, 20. Jg., Nr. 0, S. 40.
- Ray Chaudhuri, K., Qamar, M. A., Rajah, T., Loehrer, P., Sauerbier, A., Odin, P. und Jenner, P. (2016), „Non-oral dopaminergic therapies for Parkinson's disease: current treatments and the future“, *NPJ Parkinson's disease*, 2. Jg., Nr. 1.
- Rehme, A. K. und Grefkes, C. (2013), „Cerebral network disorders after stroke: evidence from imaging-based connectivity analyses of active and resting brain states in humans“, *The Journal of physiology*, 591. Jg., Nr. 1, S. 17–31.
- Richman, J. S. und Moorman, J. R. (2000), „Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy“, *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 278. Jg., Nr. 6, H2039-49.
- Rijk, M. C. de, Launer, L. J., Berger, K., Breteler, M. M., Dartigues, J. F., Baldereschi, M., Fratiglioni, L., Lobo, A., Martinez-Lage, J., Trenkwalder, C. und Hofman, A. (2000), „Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group“, *Neurology*, 54. Jg., Nr. 11 Suppl 5, S21-3.
- Rizal, A. und Hadiyoso, S. (2018), „Sample Entropy on Multidistance Signal Level Difference for Epileptic EEG Classification“, *TheScientificWorldJournal*, 2018. Jg., S. 8463256.
- Rodriguez-Sabate, C., Morales, I., Lorenzo, J. N. und Rodriguez, M. (2019), „The organization of the basal ganglia functional connectivity network is non-linear in Parkinson's disease“, *NeuroImage. Clinical*, 22. Jg., S. 101708.
- Rolinski, M., Griffanti, L., Szewczyk-Krolikowski, K., Menke, R. A. L., Wilcock, G. K., Filippini, N., Zamboni, G., Hu, M. T. M. und Mackay, C. E. (2015), „Aberrant functional connectivity within the basal ganglia of patients with Parkinson's disease“, *NeuroImage. Clinical*, 8. Jg., S. 126–132.
- Rosenblum, S., Samuel, M., Zlotnik, S., Erikh, I. und Schlesinger, I. (2013), „Handwriting as an objective tool for Parkinson's disease diagnosis“, *Journal of neurology*, 260. Jg., Nr. 9, S. 2357–2361.
- San Luciano, M., Wang, C., Ortega, R. A., Yu, Q., Boschung, S., Soto-Valencia, J., Bressman, S. B., Lipton, R. B., Pullman, S. und Saunders-Pullman, R. (2016), „Digitized Spiral Drawing. A Possible Biomarker for Early Parkinson's Disease“, *PloS one*, 11. Jg., Nr. 10, e0162799.
- Saunders-Pullman, R., Derby, C., Stanley, K., Floyd, A., Bressman, S., Lipton, R. B., Deligtisch, A., Severt, L., Yu, Q., Kurtis, M. und Pullman, S. L. (2008), „Validity of spiral analysis in early Parkinson's disease“, *Movement disorders official journal of the Movement Disorder Society*, 23. Jg., Nr. 4, S. 531–537.
- Schelter, B., Timmer, J. und Eichler, M. (2009), „Assessing the strength of directed influences among neural signals using renormalized partial directed coherence“, *Journal of neuroscience methods*, 179. Jg., Nr. 1, S. 121–130.

- Schick, F. (2005), „Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT)“, *Der Radiologe*, 45. Jg., Nr. 1, 69-86; quiz 87-8.
- Schipper, L. J. de, Hafkemeijer, A., van der Grond, J., Marinus, J., Henselmans, J. M. L. und van Hilten, J. J. (2018), „Altered Whole-Brain and Network-Based Functional Connectivity in Parkinson's Disease“, *Frontiers in neurology*, 9. Jg., S. 419.
- Schroll, H. und Hamker, F. H. (2013), „Computational models of basal-ganglia pathway functions: focus on functional neuroanatomy“, *Frontiers in systems neuroscience*, 7. Jg., S. 122.
- Shulman, L. M., Taback, R. L., Bean, J. und Weiner, W. J. (2001), „Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease“, *Movement disorders official journal of the Movement Disorder Society*, 16. Jg., Nr. 3, S. 507–510.
- Siebner, H. R., Ceballos-Baumann, A., Standhardt, H., Auer, C., Conrad, B. und Alesch, F. (1999), „Changes in handwriting resulting from bilateral high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease“, *Movement Disorders*, 14. Jg., Nr. 6, S. 964–971.
- Singh, O. und Sunkaria, R. K. (2017), „Heartbeat detection in multimodal physiological signals using signal quality assessment based on sample entropy“, *Australian physical & engineering sciences in medicine*, 40. Jg., Nr. 4, S. 917–923.
- Skidmore, F. M., Yang, M., Baxter, L., Deneen, K. M. von, Collingwood, J., He, G., White, K., Korenkevych, D., Savenkov, A., Heilman, K. M., Gold, M. und Liu, Y. (2013), „Reliability analysis of the resting state can sensitively and specifically identify the presence of Parkinson disease“, *NeuroImage*, 75. Jg., S. 249–261.
- Smits, E. J., Tolonen, A. J., Cluitmans, L., van Gils, M., Conway, B. A., Zietsma, R. C., Leenders, K. L. und Maurits, N. M. (2014), „Standardized handwriting to assess bradykinesia, micrographia and tremor in Parkinson's disease“, *PloS one*, 9. Jg., Nr. 5, e97614.
- Song, X.-W., Dong, Z.-Y., Long, X.-Y., Li, S.-F., Zuo, X.-N., Zhu, C.-Z., He, Y., Yan, C.-G. und Zang, Y.-F. (2011), „REST: a toolkit for resting-state functional magnetic resonance imaging data processing“, *PloS one*, 6. Jg., Nr. 9, e25031.
- Spagnolo, F., Coppi, E., Chieffo, R., Straffi, L., Fichera, M., Nuara, A., Gonzalez-Rosa, J., Martinelli, V., Comi, G., Volontè, M. A. und Leocani, L. (2013), „Interhemispheric balance in Parkinson's disease: a transcranial magnetic stimulation study“, *Brain stimulation*, 6. Jg., Nr. 6, S. 892–897.
- Spillantini, M. G., Crowther, R. A., Jakes, R., Hasegawa, M. und Goedert, M. (1998), „alpha-Synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with lewy bodies“, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95. Jg., Nr. 11, S. 6469–6473.
- Stanley, K., Hagenah, J., Brüggemann, N., Reetz, K., Severt, L., Klein, C., Yu, Q., Derby, C., Pullman, S. und Saunders-Pullman, R. (2010), „Digitized spiral analysis is a promising early motor marker for Parkinson Disease“, *Parkinsonism & related disorders*, 16. Jg., Nr. 3, S. 233–234.

- Szewczyk-Krolikowski, K., Menke, R. A. L., Rolinski, M., Duff, E., Salimi-Khorshidi, G., Filippini, N., Zamboni, G., Hu, M. T. M. und Mackay, C. E. (2014), „Functional connectivity in the basal ganglia network differentiates PD patients from controls“, *Neurology*, 83. Jg., Nr. 3, S. 208–214.
- Tahmasian, M., Bettray, L. M., van Eimeren, T., Drzezga, A., Timmermann, L., Eickhoff, C. R., Eickhoff, S. B. und Eggers, C. (2015), „A systematic review on the applications of resting-state fMRI in Parkinson's disease: Does dopamine replacement therapy play a role?“, *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 73. Jg., S. 80–105.
- Tahmasian, M., Eickhoff, S. B., Giehl, K., Schwartz, F., Herz, D. M., Drzezga, A., van Eimeren, T., Laird, A. R., Fox, P. T., Khazaie, H., Zarei, M., Eggers, C. und Eickhoff, C. R. (2017), „Resting-state functional reorganization in Parkinson's disease: An activation likelihood estimation meta-analysis“, *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 92. Jg., S. 119–138.
- Talelli, P., Waddingham, W., Ewas, A., Rothwell, J. C. und Ward, N. S. (2008), „The effect of age on task-related modulation of interhemispheric balance“, *Experimental brain research*, 186. Jg., Nr. 1, S. 59–66.
- Tessitore, A., Giordano, A., Micco, R. de, Russo, A. und Tedeschi, G. (2014), „Sensorimotor connectivity in Parkinson's disease: the role of functional neuroimaging“, *Frontiers in neurology*, 5. Jg., S. 180.
- Teulings, H. L., Contreras-Vidal, J. L., Stelmach, G. E. und Adler, C. H. (1997), „Parkinsonism reduces coordination of fingers, wrist, and arm in fine motor control“, *Experimental neurology*, 146. Jg., Nr. 1, S. 159–170.
- Thobois, S., Jahanshahi, M., Pinto, S., Frackowiak, R. und Limousin-Dowsey, P. (2004), „PET and SPECT functional imaging studies in Parkinsonian syndromes: from the lesion to its consequences“, *NeuroImage*, 23. Jg., Nr. 1, S. 1–16.
- Thomas, M., Lenka, A. und Kumar Pal, P. (2017), „Handwriting Analysis in Parkinson's Disease: Current Status and Future Directions“, *Movement disorders clinical practice*, 4. Jg., Nr. 6, S. 806–818.
- Toro, C. (2018), „NeuroGlyphics“, verfügbar unter <http://www.neuroglyphics.org/Default.aspx> (Zugriff am 14. April 2020).
- Tucha, O., Mecklinger, L., Thome, J., Reiter, A., Alders, G. L., Sartor, H., Naumann, M. und Lange, K. W. (2006), „Kinematic analysis of dopaminergic effects on skilled handwriting movements in Parkinson's disease“, *Journal of neural transmission (Vienna, Austria 1996)*, 113. Jg., Nr. 5, S. 609–623.
- van den Eeden, S. K., Tanner, C. M., Bernstein, A. L., Fross, R. D., Leimpeter, A., Bloch, D. A. und Nelson, L. M. (2003), „Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity“, *American journal of epidemiology*, 157. Jg., Nr. 11, S. 1015–1022.
- van Gemmert, A. W. A., Adler, C. H. und Stelmach, G. E. (2003), „Parkinson's disease patients undershoot target size in handwriting and similar tasks“, *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74. Jg., Nr. 11, S. 1502–1508.

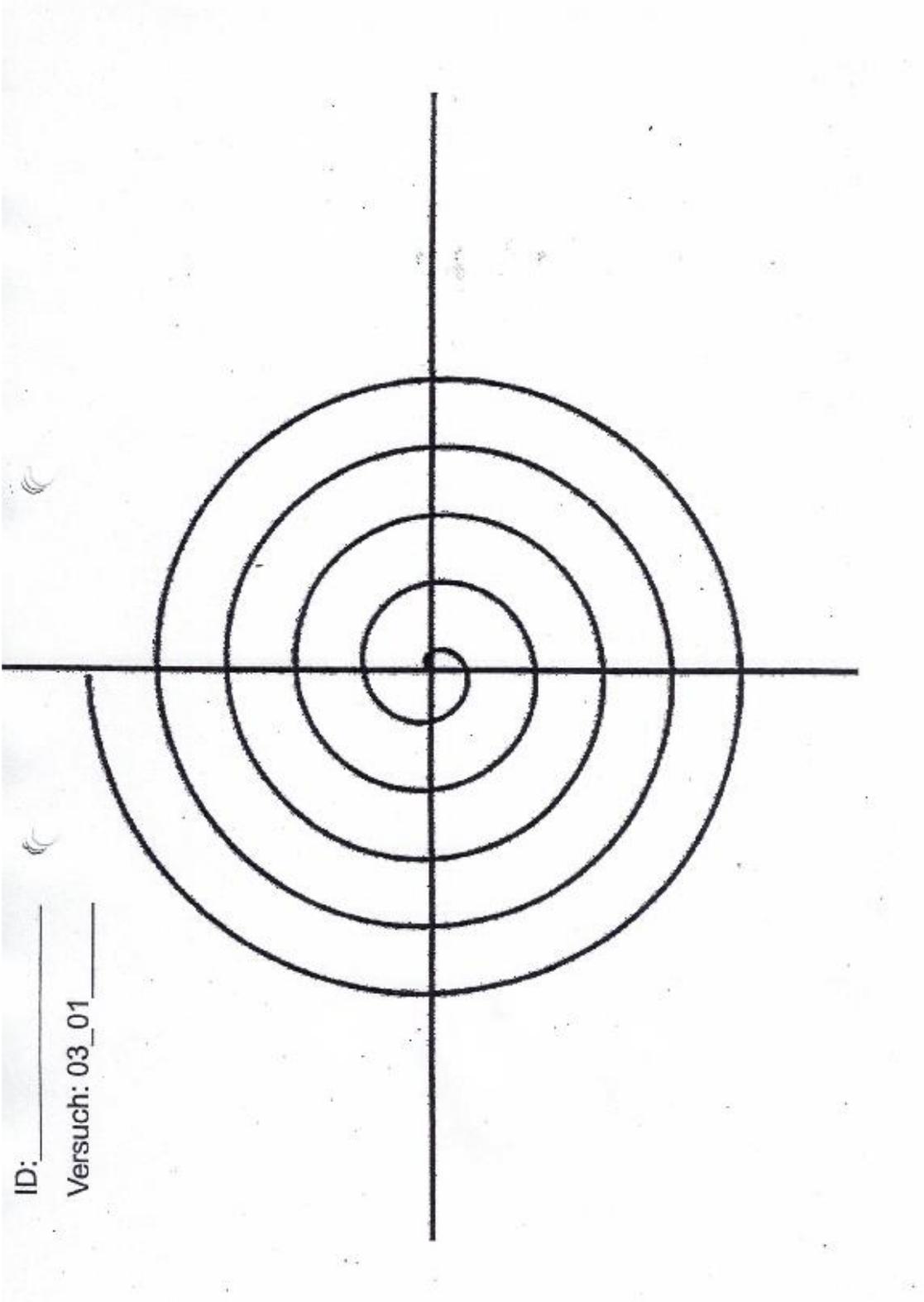
- Vergotte, G., Torre, K., Chirumamilla, V. C., Anwar, A. R., Groppa, S., Perrey, S. und Muthuraman, M. (2017), „Dynamics of the human brain network revealed by time-frequency effective connectivity in fNIRS“, *Biomedical Optics Express*, 8. Jg., Nr. 11, S. 5326.
- Volkman, J. (2004), „Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease“, *Journal of clinical neurophysiology official publication of the American Electroencephalographic Society*, 21. Jg., Nr. 1, S. 6–17.
- Wagle Shukla, A., Ounpraseuth, S., Okun, M. S., Gray, V., Schwankhaus, J. und Metzger, W. S. (2012), „Micrographia and related deficits in Parkinson's disease: a cross-sectional study“, *BMJ open*, 2. Jg., Nr. 3.
- Weaver, F. M., Follett, K., Stern, M., Hur, K., Harris, C., Marks, W. J., Rothlind, J., Sagher, O., Reda, D., Moy, C. S., Pahwa, R., Burchiel, K., Hogarth, P., Lai, E. C., Duda, J. E., Holloway, K., Samii, A., Horn, S., Bronstein, J., Stoner, G., Heemskerk, J. und Huang, G. D. (2009), „Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial“, *JAMA*, 301. Jg., Nr. 1, S. 63–73.
- Weishaupt, D., Köchli, V. D. und Marincek, B. (2014), *Wie funktioniert MRI?*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
- Wen, X., Rangarajan, G. und Ding, M. (2013), „Is Granger causality a viable technique for analyzing fMRI data?“, *PLoS one*, 8. Jg., Nr. 7, e67428.
- Wichmann, T. (2019), „Changing views of the pathophysiology of Parkinsonism“, *Movement disorders official journal of the Movement Disorder Society*, 34. Jg., Nr. 8, S. 1130–1143.
- Wirdefeldt, K., Adami, H.-O., Cole, P., Trichopoulos, D. und Mandel, J. (2011), „Epidemiology and etiology of Parkinson's disease. A review of the evidence“, *European journal of epidemiology*, 26 Suppl 1, S1-58.
- Wu, T., Chan, P. und Hallett, M. (2010), „Effective connectivity of neural networks in automatic movements in Parkinson's disease“, *NeuroImage*, 49. Jg., Nr. 3, S. 2581–2587.
- Wu, T. und Hallett, M. (2005), „A functional MRI study of automatic movements in patients with Parkinson's disease“, *Brain a journal of neurology*, 128. Jg., Nr. Pt 10, S. 2250–2259.
- Wu, T., Hallett, M. und Chan, P. (2015a), „Motor automaticity in Parkinson's disease“, *Neurobiology of disease*, 82. Jg., S. 226–234.
- Wu, T., Liu, J., Zhang, H., Hallett, M., Zheng, Z. und Chan, P. (2015b), „Attention to Automatic Movements in Parkinson's Disease. Modified Automatic Mode in the Striatum“, *Cerebral cortex (New York, N.Y. 1991)*, 25. Jg., Nr. 10, S. 3330–3342.
- Wu, T., Long, X., Wang, L., Hallett, M., Zang, Y., Li, K. und Chan, P. (2011a), „Functional connectivity of cortical motor areas in the resting state in Parkinson's disease“, *Human brain mapping*, 32. Jg., Nr. 9, S. 1443–1457.

- Wu, T., Long, X., Zang, Y., Wang, L., Hallett, M., Li, K. und Chan, P. (2009a), „Regional homogeneity changes in patients with Parkinson's disease“, *Human brain mapping*, 30. Jg., Nr. 5, S. 1502–1510.
- Wu, T., Wang, J., Wang, C., Hallett, M., Zang, Y., Wu, X. und Chan, P. (2012), „Basal ganglia circuits changes in Parkinson's disease patients“, *Neuroscience letters*, 524. Jg., Nr. 1, S. 55–59.
- Wu, T., Wang, L., Chen, Y., Zhao, C., Li, K. und Chan, P. (2009b), „Changes of functional connectivity of the motor network in the resting state in Parkinson's disease“, *Neuroscience letters*, 460. Jg., Nr. 1, S. 6–10.
- Wu, T., Wang, L., Hallett, M., Chen, Y., Li, K. und Chan, P. (2011b), „Effective connectivity of brain networks during self-initiated movement in Parkinson's disease“, *NeuroImage*, 55. Jg., Nr. 1, S. 204–215.
- Wu, T., Zhang, J., Hallett, M., Feng, T., Hou, Y. und Chan, P. (2016), „Neural correlates underlying micrographia in Parkinson's disease“, *Brain a journal of neurology*, 139. Jg., Nr. Pt 1, S. 144–160.
- Xia, R., Powell, D., Rymer, W. Z., Hanson, N., Fang, X. und Threlkeld, A. J. (2011), „Differentiation between the contributions of shortening reaction and stretch-induced inhibition to rigidity in Parkinson's disease“, *Experimental brain research*, 209. Jg., Nr. 4, S. 609–618.
- Xu, T., Wang, S., Lalchandani, R. R. und Ding, J. B. (2017), „Motor learning in animal models of Parkinson's disease: Aberrant synaptic plasticity in the motor cortex“, *Movement Disorders*, 32. Jg., Nr. 4, S. 487–497.
- Yttri, E. A. und Dudman, J. T. (2018), „A Proposed Circuit Computation in Basal Ganglia: History-Dependent Gain“, *Movement disorders official journal of the Movement Disorder Society*, 33. Jg., Nr. 5, S. 704–716.
- Yu, H., Sternad, D., Corcos, D. M. und Vaillancourt, D. E. (2007), „Role of hyperactive cerebellum and motor cortex in Parkinson's disease“, *NeuroImage*, 35. Jg., Nr. 1, S. 222–233.
- Yu, N.-Y., van Gemmert, A. W. A. und Chang, S.-H. (2017), „Characterization of graphomotor functions in individuals with Parkinson's disease and essential tremor“, *Behavior research methods*, 49. Jg., Nr. 3, S. 913–922.
- Zham, P., Kumar, D., Viswanthan, R., Wong, K., Nagao, K. J., Arjunan, S. P., Raghav, S. und Kempster, P. (2019a), „Effect of levodopa on handwriting tasks of different complexity in Parkinson's disease: a kinematic study“, *Journal of neurology*, 266. Jg., Nr. 6, S. 1376–1382.
- Zham, P., Kumar, D. K., Dabnichki, P., Poosapadi Arjunan, S. und Raghav, S. (2017), „Distinguishing Different Stages of Parkinson's Disease Using Composite Index of Speed and Pen-Pressure of Sketching a Spiral“, *Frontiers in neurology*, 8. Jg., S. 435.
- Zham, P., Raghav, S., Kempster, P., Poosapadi Arjunan, S., Wong, K., Nagao, K. J. und Kumar, D. K. (2019b), „A Kinematic Study of Progressive Micrographia in Parkinson's Disease“, *Frontiers in neurology*, 10. Jg., S. 403.

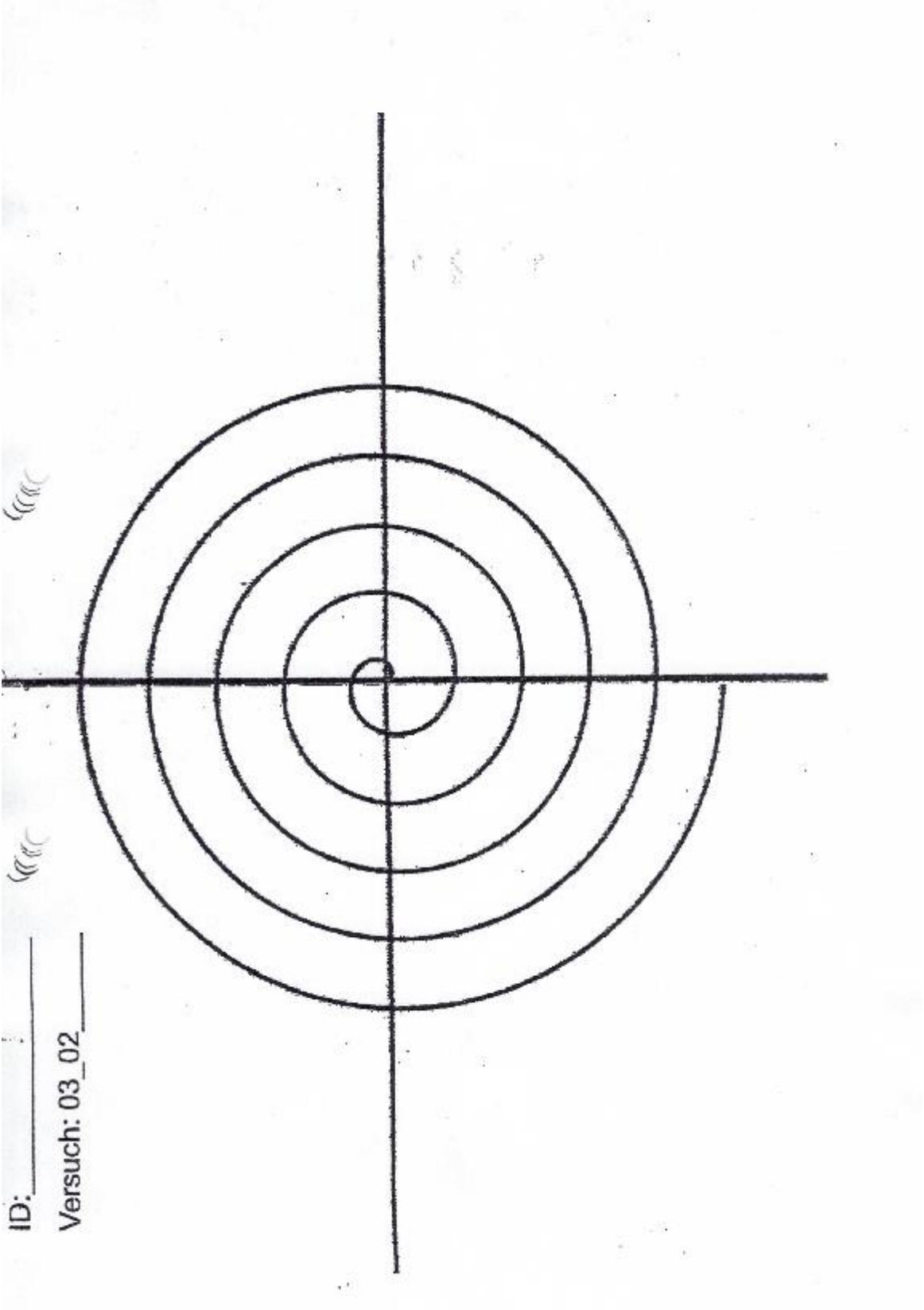
10. Anhang

I. Schablonen Spiralen

Aufgabe 1: Schablone im Uhrzeigersinn (rechte Hand)



Aufgabe 2: Schablone gegen den Uhrzeigersinn (linke Hand)



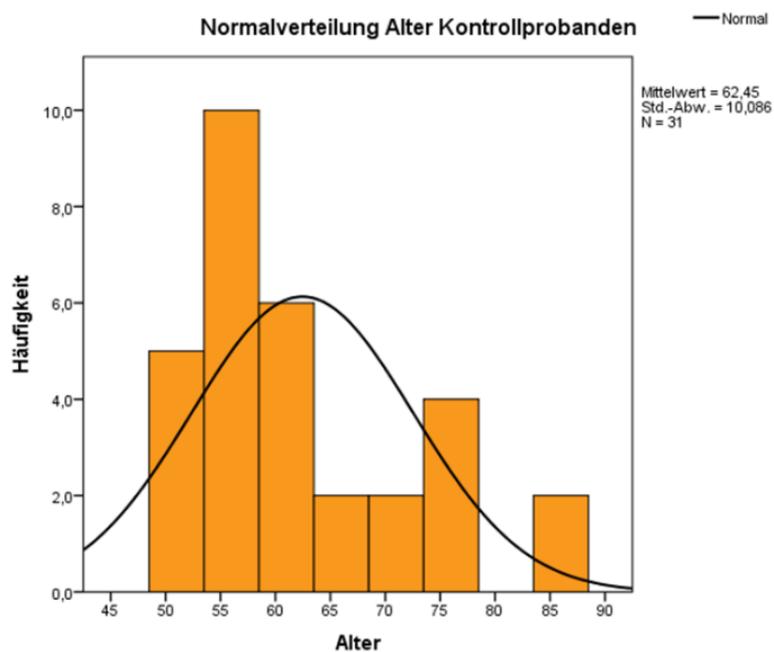
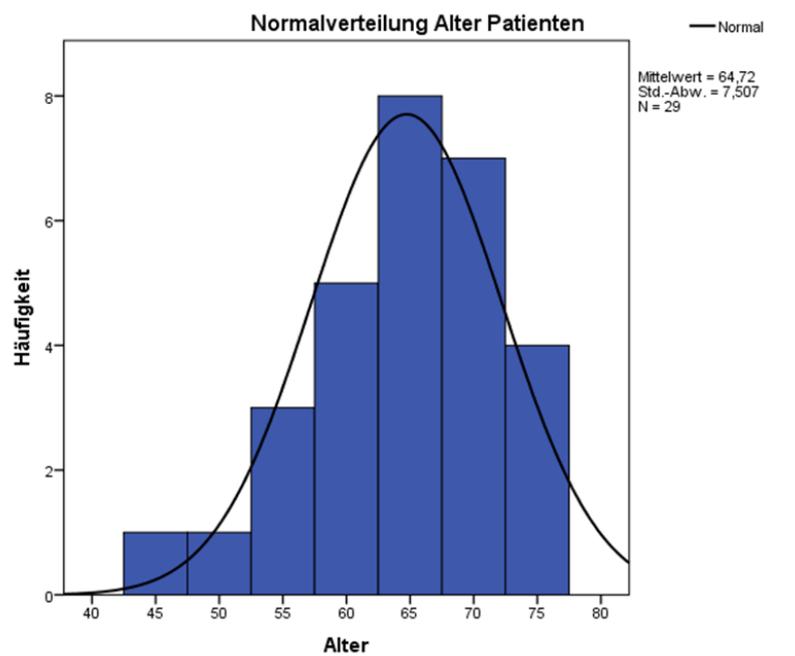
II. Auswertung der klinischen Daten

Kolmogorov-Smirnov-Test

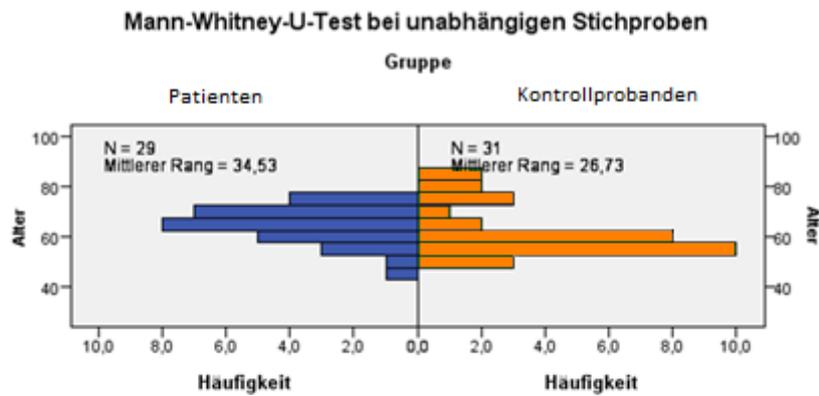
	Patienten (n=29)			Kontrollen (n=31)		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
Alter	0,103	29	0,200*	0,209	31	0,001
Geschlecht	0,382	29	<0,001	0,346	31	<0,001

*. Dies ist eine untere Grenze der echten Signifikanz.

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors



Mann-Whitney-U-Test: Alter

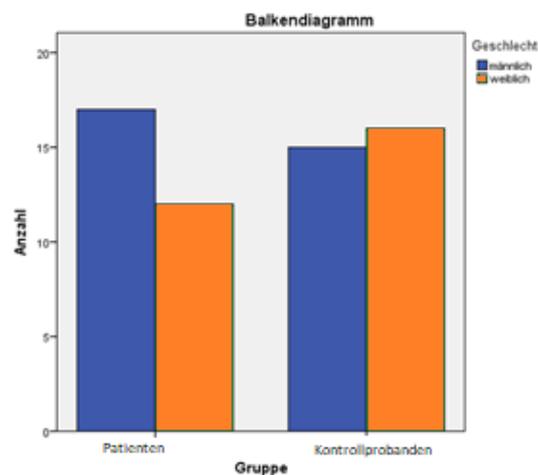


Gesamtanzahl	60
Mann-Whitney-U	332,500
Wilcoxon-W	828,500
Teststatistik	332,500
Standardfehler	67,541
Standardisierte Teststatistik	-1,732
Asymptotische Sig. (2-seitiger Test)	,083

Chi²-Test: Geschlecht

Chi²-Test

	Wert	df	Signifikanz
Chi ² nach Pearson	0,630	1	0,427
Anzahl der gültigen Fälle	60	1	



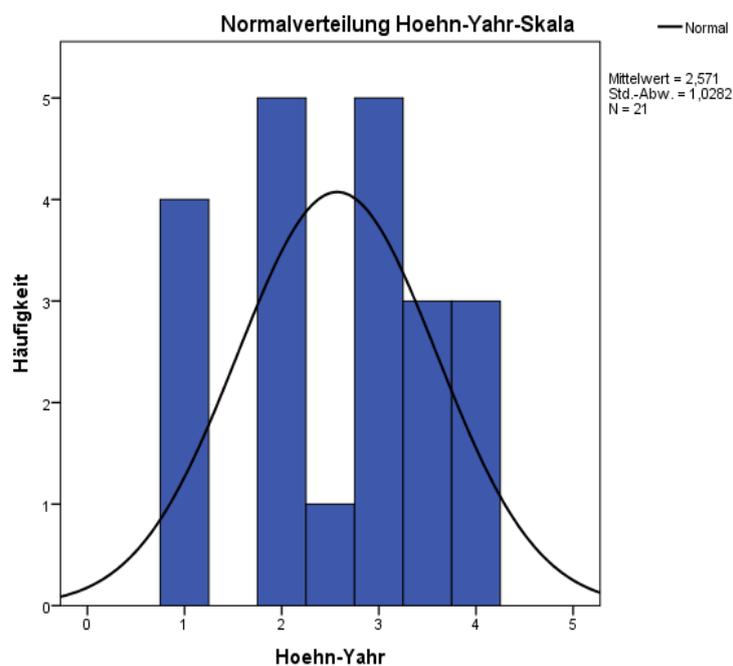
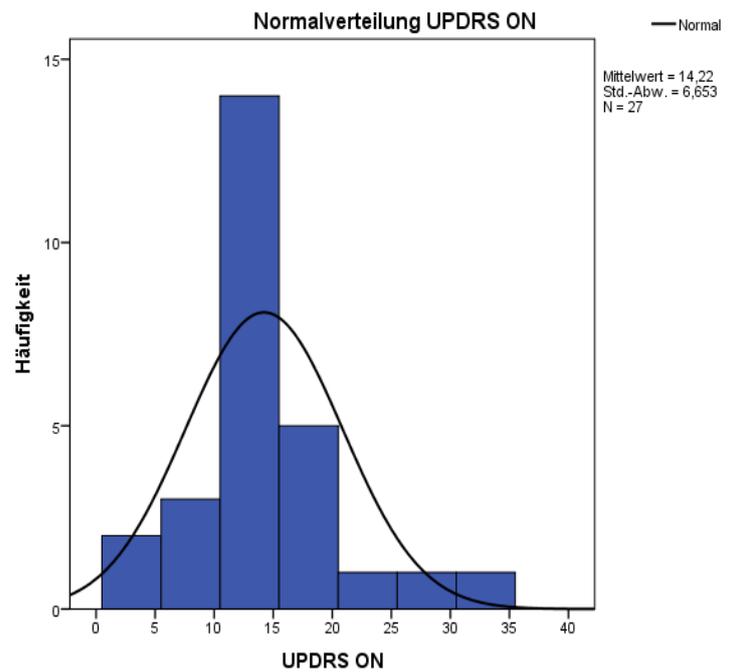
Kolmogorov-Smirnov-Test

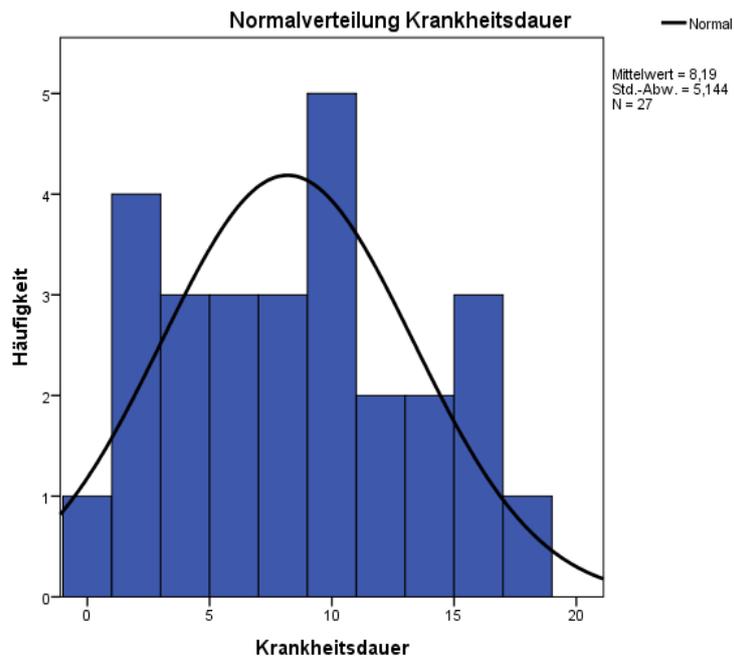
Patienten (n=29)

	Statistik	df	Signifikanz
UPDRS ON	0,172	27	0,038
Hoehn-Yahr-Skala	0,185	21	0,058
Krankheitsdauer	0,088	27	0,200*

*. Dies ist eine untere Grenze der echten Signifikanz.

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors





III. Koordinaten der Regions of interest (ROI)

<i>Region of interest</i>	<i>x-Koordinate</i>	<i>y-Koordinate</i>	<i>z-Koordinate</i>
<i>M1 – links</i>	26	- 24	64
<i>M1 – rechts</i>	-28	-24	64
<i>SMA – links</i>	-10	-12	62
<i>SMA – rechts</i>	44	-12	62
<i>Ncl. caudatus – links</i>	10	14	2
<i>Ncl. caudatus – rechts</i>	-14	14	2
<i>Putamen – links</i>	24	2	2
<i>Putamen – rechts</i>	-26	2	2
<i>GPe – links</i>	22	2	0
<i>GPe – rechts</i>	-26	2	0
<i>GPi – links</i>	12	0	-2
<i>GPi – rechts</i>	-18	0	-2
<i>STN – links</i>	10	-16	-6
<i>STN – rechts</i>	-16	-16	-6

IV. Ergebnisse der Sample Entropy (SampEn)

C1 = Aufgabe 1

C2 = Aufgabe 2

C3 = Aufgabe 3

C4 = Aufgabe 4

	<i>Patienten (n=29)</i>		<i>Kontrollen (n=31)</i>		<i>T-Test</i>			
	MW	SD	MW	SD	Mittl. Diff.	95%-CI	t(df)	p-Wert
<i>SampEn v_x C1</i>	0,098	0,034	0,081	0,016	0,016	0,002; 0,030	T(39,224)= 2,314	0,026*
<i>SampEn v_y C1</i>	0,102	0,039	0,087	0,019	0,015	-0,0002; 0,031	T(58)= 1,973	0,053
<i>SampEn v_{tan} C1</i>	0,213	0,099	0,170	0,059	0,043	0,001; 0,085	T(58)= 2,066	0,043*
<i>SampEn a_x C1</i>	0,407	0,104	0,355	0,096	0,052	0,0006; 0,104	T(58)= 2,025	0,047*
<i>SampEn a_y C1</i>	0,423	0,095	0,389	0,086	0,033	-0,014; 0,080	T(58)= 1,416	0,162
<i>SampEn a_{tan} C1</i>	0,623	0,036	0,612	0,031	0,011	-0,007; 0,028	T(58)= 1,224	0,226
<i>SampEn v_x C2</i>	0,110	0,046	0,089	0,018	0,021	0,002; 0,039	T(35,388)= 2,258	0,030*
<i>SampEn v_y C2</i>	0,109	0,042	0,095	0,021	0,014	-0,003; 0,031	T(58)= 1,630	0,109
<i>SampEn v_{tan} C2</i>	0,248	0,096	0,209	0,067	0,039	-0,003; 0,082	T(58)= 1,843	0,070
<i>SampEn a_x C2</i>	0,439	0,074	0,395	0,080	0,043	0,004; 0,083	T(58)= 2,184	0,033*

<i>SampEn a_y C2</i>	0,446	0,080	0,433	0,081	0,013	-0,028; 0,055	T(58)= 0,641	0,524
<i>SampEn a_{tan} C2</i>	0,616	0,033	0,605	0,031	0,011	-0,005; 0,028	T(58)= 1,366	0,177
<i>SampEn v_x C3</i>	0,140	0,041	0,120	0,036	0,021	0,0006; 0,041	T(58)= 2,058	0,044*
<i>SampEn v_y C3</i>	0,145	0,043	0,122	0,036	0,024	0,003; 0,044	T(58)= 2,312	0,024*
<i>SampEn v_{tan} C3</i>	0,160	0,076	0,101	0,034	0,060	0,029; 0,091	T(37,880)= 3,867	0,0004*
<i>SampEn a_x C3</i>	0,273	0,083	0,240	0,069	0,033	-0,006; 0,073	T(58)= 1,700	0,094
<i>SampEn a_y C3</i>	0,283	0,083	0,261	0,077	0,023	-0,019; 0,064	T(58)= 1,092	0,279
<i>SampEn a_{tan} C3</i>	0,605	0,052	0,586	0,058	0,018	-0,010; 0,047	T(58)= 1,294	0,201
<i>SampEn v_x C4</i>	0,138	0,039	0,114	0,032	0,023	0,005; 0,042	T(58)= 2,555	0,013*
<i>SampEn v_y C4</i>	0,136	0,038	0,120	0,033	0,016	-0,002; 0,035	T(58)= 1,783	0,080
<i>SampEn v_{tan} C4</i>	0,188	0,080	0,134	0,055	0,054	0,019; 0,090	T(58)= 3,068	0,003*
<i>SampEn a_x C4</i>	0,320	0,088	0,289	0,075	0,031	-0,011; 0,073	T(58)= 1,471	0,147
<i>SampEn a_y C4</i>	0,314	0,079	0,308	0,083	0,007	-0,035; 0,049	T(58)= 0,314	0,754
<i>SampEn a_{tan} C4</i>	0,605	0,035	0,598	0,034	0,007	-0,011; 0,025	T(58)= 0,804	0,425

V. Ergebnisse der Durchschnittsgeschwindigkeit und -beschleunigung (*average v/a*)

	<i>Patienten (n=29)</i>		<i>Kontrollen (n=31)</i>		<i>T-Test</i>			
	MW	SD	MW	SD	Mittl. Diff.	95%-CI	t(df)	p-Wert
<i>average v_x C1</i>	4,034	1,585	4,365	1,467	-0,331	-1,120; 0,458	T(58)= -0,840	0,405
<i>average v_y C1</i>	4,147	1,671	4,413	1,484	-0,267	-1,082; 0,549	T(58)= -0,655	0,515
<i>average v_{tan} C1</i>	6,456	2,577	6,936	2,335	-0,480	-1,749; 0,789	T(58)= -0,757	0,452
<i>average a_x C1</i>	10,679	5,913	10,741	5,778	-0,063	-3,085; 2,959	T(58)= -0,041	0,967
<i>average a_y C1</i>	10,976	6,243	11,168	6,068	-0,192	-3,374; 2,990	T(58)= -0,121	0,904
<i>average a_{tan} C1</i>	11,416	5,031	9,399	3,211	2,018	-0,191; 4,227	T(47,029)= 1,838	0,072
<i>average v_x C2</i>	4,112	1,414	4,215	1,405	-0,103	-0,832; 0,625	T(58)= -0,284	0,778
<i>average v_y C2</i>	4,243	1,486	4,232	1,402	0,010	-0,736; 0,757	T(58)= 0,028	0,978
<i>average v_{tan} C2</i>	6,580	2,288	6,668	2,213	-0,088	-1,252; 1,076	T(58)= -0,151	0,881
<i>average a_x C2</i>	11,379	5,708	10,786	5,269	0,592	-2,244; 3,429	T(58)= 0,418	0,677
<i>average a_y C2</i>	11,209	5,769	10,549	5,296	0,661	-2,198; 3,520	T(58)= 0,463	0,645
<i>average a_{tan} C2</i>	12,990	5,528	10,646	3,951	2,345	-0,126; 4,815	T(58)= 1,900	0,062
<i>average v_x C3</i>	8,112	4,386	7,811	3,681	0,301	-1,786; 2,388	T(58)= 0,289	0,774
<i>average v_y C3</i>	8,138	4,018	7,865	3,764	0,272	-1,738; 2,283	T(58)= 0,271	0,787
<i>average v_{tan} C3</i>	12,853	6,564	12,403	5,842	0,450	-2,757; 3,657	T(58)= 0,281	0,780

<i>average a_x C3</i>	34,439	24,316	30,323	21,545	4,116	-7,739; 15,970	T(58)= 0,695	0,490
<i>average a_y C3</i>	36,037	24,875	31,226	22,234	4,811	-7,366; 16,987	T(58)= 0,791	0,432
<i>average a_{tan} C3</i>	17,360	8,387	12,672	6,217	4,689	0,890; 8,487	T(58)= 2,471	0,016*
<i>average v_x C4</i>	8,052	3,689	7,695	3,910	0,358	-1,610; 2,325	T(58)= 0,364	0,717
<i>average v_y C4</i>	8,172	3,429	7,511	3,589	0,661	-1,155; 2,477	T(58)= 0,728	0,469
<i>average v_{tan} C4</i>	12,790	5,585	12,044	5,877	0,745	-2,222; 3,713	T(58)= 0,503	0,617
<i>average a_x C4</i>	32,017	21,474	28,105	20,546	3,912	-6,947; 14,771	T(58)= 0,721	0,474
<i>average a_y C4</i>	32,978	21,493	28,009	20,246	4,969	-5,817; 15,755	T(58)= 0,922	0,360
<i>average a_{tan} C4</i>	19,510	9,503	14,533	7,439	4,977	0,582; 9,371	T(58)= 2,267	0,027*

VI. Ergebnisse der Spitzengeschwindigkeit und -beschleunigung (*peak v/a*)

	<i>Patienten (n=29)</i>		<i>Kontrollen (n=31)</i>		<i>T-Test</i>			
	MW	SD	MW	SD	Mittl. Diff.	95%-CI	t(df)	p-Wert
<i>peak v_x C1</i>	10,526	4,060	10,912	4,004	-0,385	-2,470; 1,699	T(58)= -0,370	0,713
<i>peak v_y C1</i>	10,623	3,986	10,839	3,499	-0,215	-2,150; 1,720	T(58)= -0,223	0,824
<i>peak v_{tan} C1</i>	11,945	4,548	12,236	4,034	-0,291	-2,509; 1,928	T(58)= -0,262	0,794
<i>peak a_x C1</i>	13,468	9,130	12,008	5,366	1,460	-2,379; 5,300	T(58)= 0,761	0,450
<i>peak a_y C1</i>	12,484	8,466	9,899	2,971	2,585	-0,787; 5,958	T(34,395)= 1,557	0,129
<i>peak a_{tan} C1</i>	27,733	56,009	13,066	5,339	14,668	-6,711; 36,047	T(28,476)= 1,404	0,171
<i>peak v_x C2</i>	11,174	3,807	12,008	5,366	-0,834	-3,253; 1,586	T(58)= -0,690	0,493
<i>peak v_y C2</i>	10,442	3,601	9,899	2,971	0,542	-1,159; 2,244	T(58)= -0,638	0,526
<i>peak v_{tan} C2</i>	12,628	3,876	13,066	5,339	-0,438	-2,863; 1,988	T(58)= -0,361	0,719
<i>peak a_x C2</i>	59,070	29,916	59,762	39,719	-0,692	-18,961; 17,577	T(58)= -0,076	0,940
<i>peak a_y C2</i>	54,103	27,401	46,898	25,020	7,205	-6,342; 20,752	T(58)= 1,065	0,291
<i>peak a_{tan} C2</i>	162,278	91,877	179,655	139,986	-17,377	-79,024; 44,270	T(58)= -0,564	0,575
<i>peak v_x C3</i>	20,340	10,702	19,559	8,531	0,781	-4,204; 5,766	T(58)= 0,314	0,755
<i>peak v_y C3</i>	20,750	9,757	21,579	10,541	-0,830	-6,089; 4,430	T(58)= -0,316	0,753
<i>peak v_{tan} C3</i>	23,045	11,350	22,852	10,683	-0,830	-5,500; 5,887	T(58)= 0,068	0,946

<i>peak a_x C3</i>	97,266	63,418	93,268	53,635	3,998	-26,287; 34,282	T(58)= 0,264	0,793
<i>peak a_y C3</i>	99,874	56,804	94,956	66,915	4,918	-27,268; 37,104	T(58)= 0,306	0,761
<i>peak a_{tan} C3</i>	90,529	44,060	90,280	54,986	0,249	-25,613; 26,111	T(58)= 0,019	0,985
<i>peak v_x C4</i>	19,972	9,390	19,794	9,086	0,178	-4,597; 4,953	T(58)= 0,075	0,941
<i>peak v_y C4</i>	20,347	8,809	19,643	8,938	0,704	-3,886; 5,294	T(58)= 0,307	0,760
<i>peak v_{tan} C4</i>	22,716	9,761	22,017	9,898	0,699	-4,385; 5,784	T(58)= 0,275	0,784
<i>peak a_x C4</i>	96,609	56,428	88,696	49,077	7,913	-19,367; 35,194	T(58)= 0,581	0,564
<i>peak a_y C4</i>	99,974	53,753	93,386	52,659	6,588	-20,918; 34,094	T(58)= 0,479	0,633
<i>peak a_{tan} C4</i>	102,734	43,987	87,288	47,943	15,446	-8,381; 39,273	T(58)= 1,298	0,200

VII. Ergebnisse der *Number of inversions in velocity* (NIV)

	<i>Patienten (n=29)</i>		<i>Kontrollen (n=31)</i>		<i>T-Test</i>			
	MW	SD	MW	SD	Mittl. Diff.	95%-CI	t(df)	p-Wert
<i>NIV v_x C1</i>	5,090	2,713	4,372	2,540	0,718	-0,639; 2,076	T(58)= 1,059	0,294
<i>NIV v_y C1</i>	5,262	3,030	4,402	2,913	0,860	-0,676; 2,396	T(58)= 1,121	0,267
<i>NIV v_{xy} C1</i>	10,053	5,760	8,774	5,360	1,279	-1,594; 4,153	T(58)= 0,891	0,377
<i>NIV v_x C2</i>	5,285	1,986	5,145	2,666	0,140	-1,071; 1,351	T(55,296)= 0,232	0,818
<i>NIV v_y C2</i>	5,612	2,903	5,903	3,603	-0,291	-1,989; 1,407	T(58)= -0,343	0,733
<i>NIV v_{xy} C2</i>	5,835	2,943	5,524	3,091	0,311	-1,251; 1,873	T(58)= 0,398	0,692
<i>NIV v_x C3</i>	1,757	1,295	1,832	1,518	-0,075	-0,807; 0,657	T(58)= -0,205	0,838
<i>NIV v_y C3</i>	1,847	1,488	1,876	1,412	-0,030	-0,779; 0,720	T(58)= -0,080	0,937
<i>NIV v_{xy} C3</i>	1,802	1,377	1,854	1,456	-0,052	-0,786; 0,681	T(58)= -0,143	0,887
<i>NIV v_x C4</i>	2,059	1,168	2,247	1,469	-0,188	-0,877; 0,501	T(58)= -0,546	0,587
<i>NIV v_y C4</i>	2,075	1,409	2,426	1,946	-0,351	-1,234; 0,532	T(58)= -0,795	0,430
<i>NIV v_{xy} C4</i>	2,067	1,267	2,336	1,663	-0,270	-1,038; 0,499	T(58)= -0,702	0,485

VIII. Ergebnisse TPDC

Verbindungen	Patienten (n=29)		Kontrollen (n=31)		T-Test				
	MW	SD	MW	SD	Mittl. Diff.	95%-CI	T	p-Wert	FDR-Korrektur
'M1-l - M1-r'	0,239	0,053	0,286	0,052	-0,047	-0,074; -0,020	T(58)= -3,468	0,001*	0,049*
'M1-l - SMA-l'	0,126	0,038	0,117	0,023	0,009	-0,008; 0,025	T(46,1)= 1,091	0,281	0,821
'M1-l - Caudate-l'	0,110	0,038	0,098	0,035	0,011	-0,008; 0,030	T(58)= 1,201	0,235	0,821
M1-l - Putamen-l'	0,097	0,033	0,103	0,034	-0,006	-0,023; 0,011	T(58)= -0,725	0,471	0,863
'M1-l - GPe-l'	0,206	0,040	0,205	0,037	0,001	-0,019; 0,021	T(58)= 0,082	0,935	0,969
'M1-l - GPi-l'	0,112	0,033	0,118	0,039	-0,006	-0,025; 0,013	T(58)= -0,619	0,538	0,863
'M1-l - STN-l'	0,117	0,027	0,111	0,030	0,006	-0,009; 0,020	T(58)= 0,757	0,452	0,863
'M1-r - M1-l'	0,183	0,041	0,221	0,042	-0,038	-0,059; -0,016	T(58)= -3,513	0,001*	0,049*
'M1-r - SMA-r'	0,212	0,032	0,206	0,039	0,006	-0,013; 0,025	T(58)= 0,653	0,516	0,863
'M1-r - Caudate-r'	0,154	0,030	0,162	0,042	-0,008	-0,027; 0,011	T(58)= -0,834	0,407	0,863
'M1-r - Putamen-r'	0,109	0,035	0,113	0,040	-0,004	-0,023; 0,016	T(58)= -0,394	0,695	0,863
'M1-r - GPe-r'	0,121	0,022	0,117	0,026	0,004	-0,009; 0,017	T(58)= 0,615	0,541	0,863
'M1-r - GPi-r'	0,134	0,035	0,154	0,044	-0,020	-0,041; 0,001	T(58)= -1,917	0,060	0,462
'M1-r - STN-r'	0,100	0,034	0,094	0,028	0,006	-0,010; 0,022	T(58)= 0,700	0,486	0,863

'SMA-l - M1-l'	0,188	0,020	0,186	0,028	0,002	-0,011; 0,015	T(58)= 0,318	0,752	0,867
'SMA-l - SMA-r'	0,193	0,062	0,200	0,063	-0,007	-0,039; 0,026	T(58)= -0,414	0,680	0,863
'SMA-l - Caudate-l'	0,133	0,050	0,119	0,036	0,014	-0,009; 0,036	T(58)= 1,241	0,220	0,821
'SMA-l - Putamen-l'	0,180	0,049	0,168	0,040	0,012	-0,011; 0,035	T(58)= 1,018	0,313	0,860
'SMA-l - GPe-l'	0,109	0,023	0,113	0,024	-0,004	-0,017; 0,008	T(58)= -0,687	0,495	0,863
'SMA-l - GPi-l'	0,144	0,041	0,148	0,032	-0,004	-0,023; 0,015	T(58)= -0,464	0,644	0,863
'SMA-l - STN-l'	0,104	0,032	0,098	0,033	0,006	-0,011; 0,023	T(58)= 0,706	0,483	0,863
'SMA-r - M1-r'	0,222	0,054	0,199	0,048	0,023	-0,003; 0,049	T(58)= 1,773	0,081	0,467
'SMA-r - SMA-l'	0,199	0,052	0,213	0,044	-0,014	-0,039; 0,011	T(58)= -1,141	0,258	0,821
'SMA-r - Caudate-r'	0,113	0,036	0,113	0,038	0,000	-0,019; 0,019	T(58)= 0,008	0,994	0,994
'SMA-r - Putamen-r'	0,141	0,027	0,145	0,031	-0,003	-0,018; 0,012	T(58)= -0,448	0,656	0,863
'SMA-r - GPe-r'	0,109	0,037	0,118	0,034	-0,009	-0,027; 0,010	T(58)= -0,937	0,352	0,863
'SMA-r - GPi-r'	0,105	0,042	0,106	0,034	0,000	-0,020; 0,019	T(58)= -0,043	0,966	0,986
'SMA-r - STN-r'	0,182	0,063	0,176	0,047	0,006	-0,023; 0,035	T(51,781)= 0,401	0,690	0,863
'Caudate-l - M1-l'	0,100	0,028	0,087	0,023	0,013	-0,001; 0,026	T(58)= 1,897	0,063	0,462
'Caudate-l - SMA-l'	0,104	0,035	0,091	0,034	0,013	-0,005; 0,031	T(58)= 1,493	0,141	0,727
'Caudate-l - Caudate-r'	0,256	0,033	0,246	0,054	0,010	-0,013; 0,033	T(49,816)= 0,906	0,369	0,863

'Caudate-l - Putamen-l'	0,162	0,054	0,172	0,048	-0,010	-0,037; 0,016	T(58)= -0,764	0,448	0,863
'Caudate-l - GPe-l'	0,138	0,034	0,134	0,040	0,004	-0,016; 0,023	T(58)= 0,390	0,698	0,863
'Caudate-l - GPi-l'	0,115	0,038	0,116	0,035	-0,001	-0,020; 0,018	T(58)= -0,148	0,883	0,951
'Caudate-l - STN-l'	0,115	0,032	0,117	0,032	-0,002	-0,018; 0,015	T(58)= -0,240	0,811	0,914
'Caudate-r - M1-r'	0,136	0,036	0,133	0,026	0,004	-0,013; 0,020	T(58)= 0,435	0,665	0,863
'Caudate-r - SMA-r'	0,106	0,035	0,113	0,037	-0,008	-0,026; 0,011	T(58)= -0,810	0,421	0,863
'Caudate-r - Caudate-l'	0,188	0,052	0,194	0,066	-0,007	-0,038; 0,024	T(58)= -0,431	0,668	0,863
'Caudate-r - Putamen-r'	0,125	0,026	0,113	0,024	0,012	-0,001; 0,024	T(58)= 1,835	0,072	0,467
'Caudate-r - GPe-r'	0,097	0,026	0,102	0,026	-0,005	-0,018; 0,009	T(58)= -0,695	0,490	0,863
'Caudate-r - GPi-r'	0,133	0,045	0,112	0,036	0,021	0,001; 0,042	T(58)= 2,050	0,045*	0,462
'Caudate-r - STN-r'	0,152	0,044	0,140	0,034	0,011	-0,009; 0,032	T(58)= 1,120	0,267	0,821
'Putamen-l - M1-l'	0,102	0,034	0,092	0,022	0,010	-0,005; 0,025	T(47,288)= 1,355	0,182	0,821
'Putamen-l - SMA-l'	0,118	0,035	0,108	0,035	0,010	-0,008; 0,028	T(58)= 1,080	0,285	0,821
'Putamen-l - Caudate-l'	0,136	0,045	0,147	0,037	-0,012	-0,033; 0,010	T(58)= -1,102	0,275	0,821
'Putamen-l - Putamen-r'	0,152	0,038	0,168	0,042	-0,017	-0,038; 0,004	T(58)= -1,626	0,109	0,593
'Putamen-l - GPe-l'	0,186	0,055	0,193	0,043	-0,007	-0,032; 0,018	T(58)= -0,550	0,585	0,863
'Putamen-l - GPi-l'	0,120	0,040	0,114	0,047	0,006	-0,017; 0,029	T(58)= 0,535	0,594	0,863
'Putamen-l - STN-l'	0,158	0,052	0,167	0,058	-0,010	-0,038; 0,019	T(58)= -0,672	0,504	0,863

'Putamen-r - M1-r'	0,133	0,039	0,136	0,042	-0,003	-0,024; 0,018	T(58)= -0,246	0,806	0,914
'Putamen-r - SMA-r'	0,096	0,036	0,088	0,028	0,007	-0,009; 0,024	T(58)= 0,876	0,385	0,863
'Putamen-r - Caudate-r'	0,174	0,028	0,164	0,033	0,010	-0,005; 0,026	T(58)= 1,316	0,194	0,821
'Putamen-r - Putamen-l'	0,207	0,065	0,216	0,056	-0,009	-0,041; 0,022	T(58)= -0,594	0,555	0,863
'Putamen-r - GPe-r'	0,211	0,037	0,208	0,056	0,003	-0,022; 0,027	T(52,807)= 0,206	0,838	0,933
'Putamen-r - GPi-r'	0,108	0,028	0,111	0,036	-0,003	-0,019; 0,014	T(58)= -0,325	0,746	0,867
'Putamen-r - STN-r'	0,097	0,033	0,089	0,026	0,009	-0,007; 0,024	T(58)= 1,117	0,269	0,821
'GPe-l - M1-l'	0,156	0,034	0,146	0,032	0,011	-0,007; 0,028	T(58)= 1,226	0,225	0,821
'GPe-l - SMA-l'	0,180	0,048	0,166	0,055	0,014	-0,013; 0,040	T(58)= 1,011	0,316	0,860
'GPe-l - Caudate-l'	0,188	0,043	0,194	0,051	-0,005	-0,030; 0,019	T(58)= -0,439	0,662	0,863
'GPe-l - Putamen-l'	0,227	0,042	0,231	0,044	-0,004	-0,026; 0,018	T(58)= -0,378	0,707	0,863
'GPe-l - GPe-r'	0,131	0,033	0,139	0,033	-0,008	-0,025; 0,009	T(58)= -0,934	0,354	0,863
'GPe-l - GPi-l'	0,272	0,063	0,253	0,055	0,019	-0,012; 0,049	T(58)= 1,241	0,220	0,821
'GPe-l - STN-l'	0,157	0,044	0,150	0,037	0,007	-0,014; 0,028	T(58)= 0,666	0,508	0,863
'GPe-r - M1-r'	0,108	0,029	0,090	0,027	0,018	0,003; 0,032	T(58)= 2,461	0,017*	0,333
'GPe-r - SMA-r'	0,127	0,029	0,134	0,046	-0,007	-0,027; 0,013	T(58)= -0,700	0,487	0,863
'GPe-r - Caudate-r'	0,110	0,041	0,090	0,027	0,021	0,003; 0,039	T(58)= 2,299	0,025*	0,350
'GPe-r - Putamen-r'	0,258	0,059	0,241	0,044	0,018	-0,009; 0,044	T(58)= 1,310	0,195	0,821

'GPe-r - GPe-l'	0,124	0,024	0,128	0,026	-0,003	-0,016; 0,009	T(58)= -0,528	0,599	0,863
'GPe-r - GPi-r'	0,215	0,038	0,235	0,047	-0,020	-0,042; 0,002	T(58)= -1,790	0,079	0,467
'GPe-r - STN-r'	0,115	0,036	0,116	0,032	-0,001	-0,019; 0,016	T(58)= -0,149	0,882	0,951
'GPi-l - M1-l'	0,132	0,031	0,146	0,042	-0,014	-0,033; 0,006	T(58)= -1,420	0,161	0,789
'GPi-l - SMA-l'	0,188	0,062	0,193	0,059	-0,006	-0,037; 0,026	T(58)= -0,362	0,719	0,863
'GPi-l - Caudate-l'	0,142	0,046	0,165	0,048	-0,023	-0,047; 0,002	T(58)= -1,873	0,066	0,462
'GPi-l - Putamen-l'	0,118	0,035	0,114	0,034	0,004	-0,014; 0,022	T(58)= 0,464	0,645	0,863
'GPi-l - GPe-l'	0,130	0,040	0,134	0,031	-0,004	-0,022; 0,015	T(58)= -0,387	0,700	0,863
'GPi-l - GPi-r'	0,134	0,031	0,129	0,045	-0,001	-0,024; 0,023	T(58)= -0,077	0,939	0,969
'GPi-l - STN-l'	0,151	0,035	0,144	0,037	0,007	-0,012; 0,025	T(58)= 0,748	0,457	0,863
'GPi-r - M1-r'	0,111	0,034	0,086	0,030	0,024	0,008; 0,041	T(58)= 2,914	0,005*	0,163
'GPi-r - SMA-r'	0,164	0,030	0,168	0,028	-0,005	-0,020; 0,010	T(58)= -0,622	0,537	0,863
'GPi-r - Caudate-r'	0,110	0,039	0,114	0,037	-0,003	-0,023; 0,016	T(58)= -0,345	0,731	0,863
'GPi-r - Putamen-r'	0,106	0,030	0,105	0,034	0,000	-0,016; 0,017	T(58)= 0,020	0,984	0,994
'GPi-r - GPe-r'	0,270	0,046	0,274	0,050	-0,004	-0,030; 0,021	T(58)= -0,358	0,722	0,863
'GPi-r - GPi-l'	0,187	0,045	0,213	0,059	-0,026	-0,053; 0,002	T(58)= -1,871	0,066	0,462
'GPi-r - STN-r'	0,116	0,026	0,133	0,038	-0,017	-0,034; 0,0002	T(53,178)= -1,985	0,052	0,462
'STN-l - M1-l'	0,114	0,041	0,093	0,029	0,021	0,003; 0,040	T(58)= 2,342	0,023*	0,350

'STN-l - SMA-l'	0,115	0,037	0,121	0,043	-0,005	-0,026; 0,015	T(58)= -0,527	0,600	0,863
'STN-l - Caudate-l'	0,127	0,043	0,114	0,036	0,012	-0,008; 0,033	T(58)= 1,215	0,229	0,821
'STN-l - Putamen-l'	0,143	0,021	0,148	0,029	-0,005	-0,018; 0,008	T(58)= -0,750	0,456	0,863
'STN-l - GPe-l'	0,108	0,033	0,106	0,028	0,001	-0,015; 0,017	T(58)= 0,179	0,859	0,946
'STN-l - GPi-l'	0,101	0,039	0,095	0,030	0,006	-0,012; 0,024	T(58)= 0,673	0,504	0,863
'STN-l - STN-r'	0,156	0,041	0,155	0,037	0,001	-0,019; 0,021	T(58)= 0,126	0,900	0,959
'STN-r - M1-r'	0,133	0,031	0,111	0,031	0,022	0,005; 0,038	T(58)= 2,686	0,009*	0,221
'STN-r - SMA-r'	0,138	0,045	0,134	0,044	0,005	-0,018; 0,027	T(58)= 0,396	0,694	0,863
'STN-r - Caudate-r'	0,151	0,054	0,142	0,044	0,009	-0,017; 0,034	T(58)= 0,694	0,490	0,863
'STN-r - Putamen-r'	0,146	0,043	0,137	0,040	0,010	-0,012; 0,032	T(58)= 0,916	0,363	0,863
'STN-r - GPe-r'	0,101	0,029	0,100	0,035	0,001	-0,016; 0,018	T(58)= 0,107	0,915	0,964
'STN-r - GPi-r'	0,110	0,038	0,132	0,044	-0,022	-0,043; -0,001	T(58)= -2,099	0,040*	0,462
'STN-r - STN-l'	0,170	0,053	0,176	0,047	-0,007	-0,033; 0,019	T(58)= -0,534	0,596	0,863

IX. Ergebnisse Regressionsanalyse TPDC M1(d) → M1(nd) & Spiralparameter

Patienten

Einfluss auf die SampEn v_x Aufgabe 1

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
<i>Konstante</i>	0,139		0,029	<0,001	0,080; 0,198
<i>M1(d)→M1(nd)</i>	-0,178	-0,274	0,121	0,151	-0,426; 0,069
<i>R²</i>	0,075				
<i>korrigiertes R²</i>	0,041				
<i>F(df=1;27)</i>	2,185 (p=0,151)				

Einfluss auf die SampEn v_{tan} Aufgabe 1

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
<i>Konstante</i>	0,235		0,087	0,012	0,057; 0,414
<i>M1(d)→M1(nd)</i>	-0,094	-0,050	0,363	0,798	-0,840; 0,652
<i>R²</i>	0,002				
<i>korrigiertes R²</i>	-0,034				
<i>F(df=1;27)</i>	0,067 (p=0,798)				

Einfluss auf die SampEn a_x Aufgabe 1

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
<i>Konstante</i>	0,328		0,090	0,001	0,143; 0,513
<i>M1(d)→M1(nd)</i>	0,339	0,171	0,376	0,376	-0,433; 1,111
<i>R²</i>	0,029				
<i>korrigiertes R²</i>	-0,007				
<i>F(df=1;27)</i>	0,812 (p=0,376)				

Einfluss auf die SampEn v_x Aufgabe 2

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	0,161		0,040	<0,001	0,080; 0,242
$M1(d) \rightarrow M1(nd)$	-0,218	-0,246	0,166	0,198	-0,558; 0,121
R^2	0,061				
korrigiertes R^2	0,026				
$F(df=1;27)$	1,740 (p=0,198)				

Einfluss auf die SampEn α_x Aufgabe 2

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	0,447		0,065	<0,001	0,313; 0,580
$M1(d) \rightarrow M1(nd)$	-0,033	-0,024	0,272	0,903	-0,592; 0,525
R^2	0,001				
korrigiertes R^2	-0,036				
$F(df=1;27)$	0,015 (p=0,903)				

Einfluss auf die SampEn v_x Aufgabe 3

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	0,173		0,036	<0,001	0,100; 0,246
$M1(d) \rightarrow M1(nd)$	-0,142	-0,182	0,148	0,346	-0,447; 0,162
R^2	0,033				
korrigiertes R^2	-0,003				
$F(df=1;27)$	0,920 (p=0,346)				

Einfluss auf die SampEn v_y Aufgabe 3

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	0,178		0,038	<0,001	0,101; 0,255
$M1(d) \rightarrow M1(nd)$	-0,140	-0,169	0,157	0,382	-0,461; 0,182
R^2	0,028				
korrigiertes R^2	-0,008				
$F(df=1;27)$	0,791 (p=0,382)				

Einfluss auf die SampEn v_{tan} Aufgabe 3

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	0,163		0,067	0,023	0,024; 0,301
$M1(d) \rightarrow M1(nd)$	-0,009	-0,006	0,281	0,974	-0,587; 0,568
R^2	0,000042				
korrigiertes R^2	-0,037				
$F(df=1;27)$	0,001	($p=0,974$)			

Einfluss auf die SampEn v_x Aufgabe 4

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	0,170		0,034	<0,001	0,100; 0,240
$M1(d) \rightarrow M1(nd)$	-0,138	-0,184	0,142	0,340	-0,430; 0,154
R^2	0,034				
korrigiertes R^2	-0,002				
$F(df=1;27)$	0,944	($p=0,340$)			

Einfluss auf die SampEn v_{tan} Aufgabe 4

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	0,211		0,071	0,006	0,066; 0,356
$M1(d) \rightarrow M1(nd)$	-0,097	-0,063	0,296	0,746	-0,703; 0,510
R^2	0,004				
korrigiertes R^2	-0,033				
$F(df=1;27)$	0,107	($p=0,746$)			

Einfluss auf die average a_{tan} Aufgabe 3

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	30,693		6,918	<0,001	16,498; 44,887
$M1(d) \rightarrow M1(nd)$	-57,030	-0,355	28,905	0,059	-116,338; 2,278
R^2	0,126				
korrigiertes R^2	0,094				
$F(df=1;27)$	3,893	($p=0,059$)			

Einfluss auf die average α_{tan} Aufgabe 4

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	35,397		7,778	<0,001	19,437; 51,356
M1(d)→M1(nd)	-67,957	-0,373	32,499	0,046*	- 134,639; -1,275
R^2	0,139				
korrigiertes R^2	0,108				
F(df=1;27)	4,373 (p=0,046)				

Kontroll-Probanden

Einfluss auf die SampEn v_x Aufgabe 1

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	0,096		0,016	<0,001	0,063; 0,130
M1(d)→M1(nd)	-0,052	-0,170	0,056	0,362	-0,166; 0,063
R^2	0,029				
korrigiertes R^2	-0,005				
F(df=1;29)	0,859 (p=0,362)				

Einfluss auf die SampEn v_{tan} Aufgabe 1

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	0,167		0,061	0,010	0,042; 0,292
M1(d)→M1(nd)	0,011	0,010	0,210	0,959	-0,419; 0,441
R^2	<0,001				
korrigiertes R^2	-0,034				
F(df=1;29)	0,003 (p=0,959)				

Einfluss auf die SampEn α_x Aufgabe 1

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	0,418		0,098	<0,001	0,217; 0,620
M1(d)→M1(nd)	-0,222	-0,121	0,339	0,517	-0,916; 0,471
R^2	0,015				
korrigiertes R^2	-0,019				
F(df=1;29)	0,431 (p=0,517)				

Einfluss auf die SampEn v_x Aufgabe 2

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	0,113		0,017	<0,001	0,078; 0,149
$M1(d) \rightarrow M1(nd)$	-0,084	-0,251	0,060	0,173	-0,207; 0,039
R^2	0,063				
korrigiertes R^2	0,031				
$F(df=1;29)$	1,948 (p=0,173)				

Einfluss auf die SampEn α_x Aufgabe 2

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	0,449		0,082	<0,001	0,282; 0,616
$M1(d) \rightarrow M1(nd)$	-0,188	-0,123	0,282	0,510	-0,764; 0,388
R^2	0,015				
korrigiertes R^2	-0,019				
$F(df=1;29)$	0,445 (p=0,510)				

Einfluss auf die SampEn v_x Aufgabe 3

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	0,149		0,037	<0,001	0,073; 0,225
$M1(d) \rightarrow M1(nd)$	-0,103	-0,148	0,128	0,427	-0,365; 0,159
R^2	0,022				
korrigiertes R^2	-0,012				
$F(df=1;29)$	0,649 (p=0,427)				

Einfluss auf die SampEn v_y Aufgabe 3

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	0,156		0,037	<0,001	0,080; 0,231
$M1(d) \rightarrow M1(nd)$	-0,120	-0,173	0,127	0,352	-0,380; 0,140
R^2	0,030				
korrigiertes R^2	-0,004				
$F(df=1;29)$	0,894 (p=0,352)				

Einfluss auf die SampEn v_{tan} Aufgabe 3

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	0,157		0,033	<0,001	0,089; 0,224
$M1(d) \rightarrow M1(nd)$	-0,195	-0,304	0,114	0,096	-0,427; 0,037
R^2	0,093				
korrigiertes R^2	0,061				
$F(df=1;29)$	2,958 (p=0,096)				

Einfluss auf die SampEn v_x Aufgabe 4

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	0,145		0,032	<0,001	0,079; 0,210
$M1(d) \rightarrow M1(nd)$	-0,106	-0,176	0,110	0,345	-0,332; 0,120
R^2	0,031				
korrigiertes R^2	-0,003				
$F(df=1;29)$	0,923 (p=0,345)				

Einfluss auf die SampEn v_{tan} Aufgabe 4

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	0,214		0,055	0,001	0,101; 0,327
$M1(d) \rightarrow M1(nd)$	-0,281	-0,265	0,190	0,150	-0,669; 0,107
R^2	0,070				
korrigiertes R^2	0,038				
$F(df=1;29)$	2,189 (p=0,150)				

Einfluss auf die average a_{tan} Aufgabe 3

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	17,560		6,346	0,010	4,582; 30,539
$M1(d) \rightarrow M1(nd)$	-17,108	-0,144	21,857	0,440	-61,810; 27,594
R^2	0,021				
korrigiertes R^2	-0,013				
$F(df=1;29)$	0,613 (p=0,440)				

Einfluss auf die average a_{tan} Aufgabe 4

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	24,425		24,425	0,003	9,205; 39,646
$M1(d) \rightarrow M1(nd)$	-34,619	-0,243	-34,619	0,187	-87,042; 17,804
R^2	0,059				
korrigiertes R^2	0,027				
$F(df=1;29)$	1,824 (p=0,187)				

X. Ergebnisse Regressionsanalyse TPDC $M1(nd) \rightarrow M1(d)$ & Spiralparameter

Patienten

Einfluss auf die SampEn v_x Aufgabe 1

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	0,151		0,025	<0,001	0,101; 0,202
$M1(nd) \rightarrow M1(d)$	-0,286	-0,397	0,127	0,033*	-0,546; -0,025
R^2	0,158				
korrigiertes R^2	0,127				
$F(df=1;27)$	5,058 (p=0,033)				

Einfluss auf die SampEn v_{tan} Aufgabe 1

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	0,343		0,073	<0,001	0,192; 0,493
$M1(nd) \rightarrow M1(d)$	-0,687	-0,329	0,379	0,081	-1,465; 0,091
R^2	0,108				
korrigiertes R^2	0,075				
$F(df=1;27)$	3,278 (p=0,081)				

Einfluss auf die SampEn α_x Aufgabe 1

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	0,514		0,079	<0,001	0,352; 0,676
$M1(nd) \rightarrow M1(d)$	-0,569	-0,260	0,407	0,174	-1,404; 0,266
R^2	0,067				
korrigiertes R^2	0,033				
$F(df=1;27)$	1,954 (p=0,174)				

Einfluss auf die SampEn v_x Aufgabe 2

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	0,191		0,033	<0,001	0,124; 0,259
$M1(nd) \rightarrow M1(d)$	-0,432	-0,441	0,169	0,017*	-0,779; -0,085
R^2	0,195				
korrigiertes R^2	0,165				
$F(df=1;27)$	6,522 (p=0,017)				

Einfluss auf die SampEn α_x Aufgabe 2

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	0,550		0,054	<0,001	0,439; 0,660
$M1(nd) \rightarrow M1(d)$	-0,591	-0,378	0,278	0,043*	-1,162; -0,020
R^2	0,143				
korrigiertes R^2	0,111				
$F(df=1;27)$	4,505 (p=0,043)				

Einfluss auf die SampEn v_x Aufgabe 3

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	0,159		0,032	<0,001	0,093; 0,224
$M1(nd) \rightarrow M1(d)$	-0,098	-0,114	0,166	0,558	-0,438; 0,241
R^2	0,013				
korrigiertes R^2	-0,024				
$F(df=1;27)$	0,353 (p=0,558)				

Einfluss auf die SampEn v_y Aufgabe 3

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	0,179		0,033	<0,001	0,111; 0,248
$M1(nd) \rightarrow M1(d)$	-0,182	-0,199	0,172	0,300	-0,535; 0,171
R^2	0,040				
korrigiertes R^2	0,004				
$F(df=1;27)$	1,115 (p=0,300)				

Einfluss auf die SampEn v_{tan} Aufgabe 3

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	0,272		0,056	<0,001	0,157; 0,387
$M1(nd) \rightarrow M1(d)$	-0,593	-0,368	0,289	0,050*	-1,186; -0,001
R^2	0,135				
korrigiertes R^2	0,103				
$F(df=1;27)$	4,222 (p=0,050)				

Einfluss auf die SampEn v_x Aufgabe 4

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	0,168		0,030	<0,001	0,106; 0,230
$M1(nd) \rightarrow M1(d)$	-0,161	-0,194	0,157	0,313	-0,482; 0,160
R^2	0,038				
korrigiertes R^2	0,002				
$F(df=1;27)$	1,057 (p=0,313)				

Einfluss auf die SampEn v_{tan} Aufgabe 4

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	0,320		0,058	<0,001	0,201; 0,438
$M1(nd) \rightarrow M1(d)$	-0,699	-0,411	0,298	0,027*	-1,311; -0,088
R^2	0,169				
korrigiertes R^2	0,139				
$F(df=1;27)$	5,504 (p=0,027)				

Einfluss auf die average a_{tan} Aufgabe 3

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	28,068		6,260	<0,001	15,222; 40,913
M1(nd)→M1(d)	-56,933	-0,321	32,315	0,089	-123,238; 9,372
R^2	0,103				
korrigiertes R^2	0,070				
$F(df=1;27)$	3,104 (p=0,089)				

Einfluss auf die average a_{tan} Aufgabe 4

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	29,362		7,231	<0,001	14,526; 44,198
M1(nd)→M1(d)	-52,387	-0,261	37,324	0,172	-128,969; 24,195
R^2	0,068				
korrigiertes R^2	0,033				
$F(df=1;27)$	1,970 (p=0,172)				

Kontroll-Probanden

Einfluss auf die SampEn v_x Aufgabe 1

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	0,099		0,015	<0,001	0,067; 0,130
M1(nd)→M1(d)	-0,077	-0,205	0,069	0,269	-0,217; 0,063
R^2	0,042				
korrigiertes R^2	0,009				
$F(df=1;29)$	1,269 (p=0,269)				

Einfluss auf die SampEn v_{tan} Aufgabe 1

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	0,183		0,058	0,004	0,064; 0,302
M1(nd)→M1(d)	-0,056	-0,040	0,259	0,829	-0,586; 0,473
R^2	0,002				
korrigiertes R^2	-0,033				
$F(df=1;29)$	0,048 (p=0,829)				

Einfluss auf die SampEn α_x Aufgabe 1

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	0,416		0,094	<0,001	0,224; 0,608
$M1(nd) \rightarrow M1(d)$	-0,276	-0,122	0,418	0,514	-1,130; 0,578
R^2	0,015				
korrigiertes R^2	-0,019				
$F(df=1;29)$	0,437 (p=0,514)				

Einfluss auf die SampEn v_x Aufgabe 2

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	0,117		0,016	<0,001	0,083; 0,151
$M1(nd) \rightarrow M1(d)$	-0,125	-0,303	0,073	0,098	-0,274; 0,024
R^2	0,092				
korrigiertes R^2	0,060				
$F(df=1;29)$	2,924 (p=0,098)				

Einfluss auf die SampEn α_x Aufgabe 2

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	0,490		0,077	<0,001	0,333; 0,647
$M1(nd) \rightarrow M1(d)$	-0,429	-0,228	0,341	0,218	-1,125; 0,268
R^2	0,052				
korrigiertes R^2	0,019				
$F(df=1;29)$	1,586 (p=0,218)				

Einfluss auf die SampEn v_x Aufgabe 3

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	0,134		0,036	0,001	0,061; 0,207
$M1(nd) \rightarrow M1(d)$	-0,065	-0,075	0,159	0,688	-0,390; 0,261
R^2	0,006				
korrigiertes R^2	-0,029				
$F(df=1;29)$	0,164 (p=0,688)				

Einfluss auf die SampEn v_y Aufgabe 3

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	0,131		0,036	0,001	0,058; 0,204
$M1(nd) \rightarrow M1(d)$	-0,042	-0,049	0,159	0,792	-0,367; 0,282
R^2	0,002				
korrigiertes R^2	-0,032				
$F(df=1;29)$	0,071 (p=0,792)				

Einfluss auf die SampEn v_{tan} Aufgabe 3

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	0,084		0,033	0,016	0,017; 0,152
$M1(nd) \rightarrow M1(d)$	0,074	0,093	0,146	0,618	-0,225; 0,373
R^2	0,009				
korrigiertes R^2	-0,025				
$F(df=1;29)$	0,255 (p=0,618)				

Einfluss auf die SampEn v_x Aufgabe 4

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	0,133		0,031	<0,001	0,070; 0,196
$M1(nd) \rightarrow M1(d)$	-0,085	-0,114	0,137	0,540	-0,366; 0,196
R^2	0,013				
korrigiertes R^2	-0,021				
$F(df=1;29)$	0,384 (p=0,540)				

Einfluss auf die SampEn v_{tan} Aufgabe 4

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	0,183		0,054	0,002	0,073; 0,293
$M1(nd) \rightarrow M1(d)$	-0,223	-0,170	0,239	0,359	-0,711; 0,266
R^2	0,029				
korrigiertes R^2	-0,004				
$F(df=1;29)$	0,868 (p=0,359)				

Einfluss auf die average a_{tan} Aufgabe 3

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	18,747		6,010	0,004	6,454; 31,040
M1(nd)→M1(d)	-27,495	-0,188	26,729	0,312	-82,162; 27,172
R^2	0,035				
korrigiertes R^2	0,002				
F(df=1;29)	1,058 (p=0,312)				

Einfluss auf die average a_{tan} Aufgabe 4

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	25,120		7,043	0,001	10,716; 39,524
M1(nd)→M1(d)	-47,914	-0,273	31,320	0,137	-111,97; 16,142
R^2	0,075				
korrigiertes R^2	0,043				
F(df=1;29)	2,340 (p=0,137)				

XI. Ergebnisse Regressionsanalyse TPDC & klinische Parameter

Patienten

Einfluss auf die Krankheitsdauer

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	10,067		4,813	0,047	0,156; 19,979
M1(d)→M1(nd)	-7,991	-0,080	19,978	0,693	-49,136; 33,155
R^2	0,006				
korrigiertes R^2	-0,033				
F(df=1;25)	0,160 (p=0,693)				

Einfluss auf die UPDRS ON

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	20,428		6,113	0,003	7,839; 33,018
M1(d)→M1(nd)	-26,346	-0,203	25,376	0,309	-78,610; 25,918
R^2	0,041				
korrigiertes R^2	0,003				
F(df=1;25)	1,078 (p=0,309)				

Einfluss auf die Hoehn-Yahr-Skala

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	2,593		1,055	0,024	0,384; 4,802
M1(d)→M1(nd)	-0,094	-0,005	4,490	0,983	-9,492; 9,303
R^2	<0,001				
korrigiertes R^2	-0,053				
$F(df=1;19)$	0,0004 ($p=0,983$)				

Einfluss auf die Krankheitsdauer

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	11,043		4,232	0,015	2,327; 19,759
M1(nd)→M1(d)	-15,059	-0,138	21,670	0,494	-59,690; 29,573
R^2	0,019				
korrigiertes R^2	-0,020				
$F(df=1;25)$	0,483 ($p=0,494$)				

Einfluss auf die UPDRS ON

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	20,660		5,364	0,001	9,613; 31,708
M1(nd)→M1(d)	-33,928	-0,240	27,467	0,228	-90,498; 22,642
R^2	0,058				
korrigiertes R^2	0,020				
$F(df=1;25)$	1,526 ($p=0,228$)				

Einfluss auf die Hoehn-Yahr-Skala

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	3,326		1,063	0,006	1,100; 5,551
M1(nd)→M1(d)	-4,114	-0,164	5,664	0,477	-15,969; 7,742
R^2	0,027				
korrigiertes R^2	-0,024				
$F(df=1;19)$	0,527 ($p=0,477$)				

XII. Ergebnisse Regressionsanalyse Spiralparameter & klinische Parameter

Patienten

Einfluss auf die Krankheitsdauer

Variable	unstandardisiert	standardisiert	Standardfehler	p-Wert	95%-CI
Konstante	5,680		2,976	0,068	-0,448; 11,809
SampEn v_x Aufgabe 1	25,816	0,176	28,909	0,380	-33,723; 85,355
R^2	0,031				
korrigiertes R^2	-0,008				
$F(df=1;25)$	0,797 (p=0,380)				

Einfluss auf die UPDRS ON

Variable	unstandardisiert	standardisiert	Standardfehler	p-Wert	95%-CI
Konstante	12,410		3,890	0,004	4,398; 20,422
SampEn v_x Aufgabe 1	18,677	0,098	37,792	0,625	-59,156; 96,511
R^2	0,010				
korrigiertes R^2	-0,030				
$F(df=1;25)$	0,244 (p=0,625)				

Einfluss auf die Hoehn-Yahr-Skala

Variable	unstandardisiert	standardisiert	Standardfehler	p-Wert	95%-CI
Konstante	2,305		0,729	0,005	0,779; 3,832
SampEn v_x Aufgabe 1	2,803	0,088	7,298	0,705	-12,471; 18,078
R^2	0,008				
korrigiertes R^2	-0,045				
$F(df=1;19)$	0,148 (p=0,705)				

Einfluss auf die Krankheitsdauer

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
<i>Konstante</i>	7,246		2,464	0,007	2,172; 12,320
<i>SampEn</i> <i>v_{tan} Aufgabe 1</i>	4,285	0,083	10,260	0,680	-16,845; 25,415
<i>R²</i>	0,007				
<i>korrigiertes R²</i>	-0,033				
<i>F(df=1;25)</i>	0,174 (p=0,680)				

Einfluss auf die UPDRS ON

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
<i>Konstante</i>	13,325		3,191	<0,001	6,753; 19,896
<i>SampEn</i> <i>v_{tan} Aufgabe 1</i>	4,095	0,062	13,288	0,761	-23,273; 31,463
<i>R²</i>	0,004				
<i>korrigiertes R²</i>	-0,036				
<i>F(df=1;25)</i>	0,095 (p=0,761)				

Einfluss auf die Hoehn-Yahr-Skala

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
<i>Konstante</i>	2,251		0,605	0,001	0,984; 3,518
<i>SampEn</i> <i>v_{tan} Aufgabe 1</i>	1,530	0,130	2,675	0,574	-4,069; 7,129
<i>R²</i>	0,017				
<i>korrigiertes R²</i>	-0,035				
<i>F(df=1;19)</i>	0,327 (p=0,574)				

Einfluss auf die Krankheitsdauer

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
<i>Konstante</i>	8,130		4,292	0,070	-0,710; 16,970
<i>SampEn</i> <i>a_x Aufgabe 1</i>	0,132	0,003	10,039	0,990	-20,545; 20,809
<i>R²</i>	<0,001				
<i>korrigiertes R²</i>	-0,040				
<i>F(df=1;25)</i>	<0,001 (p=0,990)				

Einfluss auf die UPDRS ON

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
<i>Konstante</i>	11,577		5,524	0,046	0,201; 22,954
<i>SampEn</i> <i>a_x Aufgabe 1</i>	6,365	0,098	12,920	0,627	-20,245; 32,975
<i>R²</i> <i>korrigiertes</i> <i>R²</i>	0,010 -0,030				
<i>F(df=1;25)</i>	0,243 (p=0,627)				

Einfluss auf die Hoehn-Yahr-Skala

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
<i>Konstante</i>	1,403		0,899	0,135	-0,478; 3,284
<i>SampEn</i> <i>a_x Aufgabe 1</i>	2,878	0,294	2,146	0,196	-1,614; 7,369
<i>R²</i> <i>korrigiertes</i> <i>R²</i>	0,086 0,038				
<i>F(df=1;19)</i>	1,798 (p=0,196)				

Einfluss auf die Krankheitsdauer

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
<i>Konstante</i>	6,824		2,542	0,013	1,589; 12,059
<i>SampEn</i> <i>v_x Aufgabe 2</i>	12,391	0,116	21,259	0,565	-31,394; 56,175
<i>R²</i> <i>korrigiertes</i> <i>R²</i>	0,013 -0,026				
<i>F(df=1;25)</i>	0,340 (p=0,565)				

Einfluss auf die UPDRS ON

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
<i>Konstante</i>	13,809		3,308	<0,001	6,996; 20,622
<i>SampEn</i> <i>v_x Aufgabe 2</i>	3,758	0,027	27,668	0,893	-53,225; 60,741
<i>R²</i> <i>korrigiertes</i> <i>R²</i>	0,001 -0,039				
<i>F(df=1;25)</i>	0,018 (p=0,893)				

Einfluss auf die Hoehn-Yahr-Skala

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	2,665		0,754	0,002	1,087; 4,243
<i>SampEn</i> <i>v_x Aufgabe 2</i>	-0,879	-0,030	6,749	0,898	-15,004; 13,247
<i>R</i> ² korrigiertes <i>R</i> ²	0,001 -0,052				
<i>F(df=1;19)</i>	0,017 (p=0,898)				

Einfluss auf die Krankheitsdauer

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	8,907		6,173	0,161	-3,806; 21,620
<i>SampEn</i> <i>a_x Aufgabe 2</i>	-1,628	-0,024	13,745	0,907	-29,936; 26,679
<i>R</i> ² korrigiertes <i>R</i> ²	0,001 -0,039				
<i>F(df=1;25)</i>	0,014 (p=0,907)				

Einfluss auf die UPDRS ON

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	10,710		7,953	0,190	-5,669; 27,089
<i>SampEn</i> <i>a_x Aufgabe 2</i>	7,928	0,089	17,709	0,658	-28,544; 44,399
<i>R</i> ² korrigiertes <i>R</i> ²	0,008 -0,032				
<i>F(df=1;25)</i>	0,200 (p=0,658)				

Einfluss auf die Hoehn-Yahr-Skala

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	1,605		1,308	0,235	-1,132; 4,342
<i>SampEn</i> <i>a_x Aufgabe 2</i>	2,204	0,170	2,937	0,462	-3,944; 8,352
<i>R</i> ² korrigiertes <i>R</i> ²	0,029 -0,022				
<i>F(df=1;19)</i>	0,563 (p=0,462)				

Einfluss auf die Krankheitsdauer

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
<i>Konstante</i>	8,295		3,593	0,030	0,894; 15,695
<i>SampEn</i> <i>v_x Aufgabe 3</i>	-0,792	-0,006	24,922	0,975	-52,120; 50,536
<i>R²</i> <i>korrigiertes</i> <i>R²</i>	<0,001				
<i>F(df=1;25)</i>	0,001 (p=0,975)				

Einfluss auf die UPDRS ON

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
<i>Konstante</i>	11,022		4,599	0,024	1,551; 20,494
<i>SampEn</i> <i>v_x Aufgabe 3</i>	23,126	0,144	31,896	0,475	-42,564; 88,816
<i>R²</i> <i>korrigiertes</i> <i>R²</i>	0,021				
<i>F(df=1;25)</i>	0,526 (p=0,475)				

Einfluss auf die Hoehn-Yahr-Skala

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
<i>Konstante</i>	2,301		0,758	0,007	0,715; 3,887
<i>SampEn</i> <i>v_x Aufgabe 3</i>	1,974	0,086	5,265	0,712	-9,046; 12,994
<i>R²</i> <i>korrigiertes</i> <i>R²</i>	0,007				
<i>F(df=1;19)</i>	0,141 (p=0,712)				

Einfluss auf die Krankheitsdauer

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
<i>Konstante</i>	7,908		3,538	0,035	0,623; 15,194
<i>SampEn</i> <i>v_y Aufgabe 3</i>	1,918	0,016	23,492	0,936	-46,463; 50,300
<i>R²</i> <i>korrigiertes</i> <i>R²</i>	<0,001				
<i>F(df=1;25)</i>	0,007 (p=0,936)				

Einfluss auf die UPDRS ON

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
<i>Konstante</i>	10,311		4,502	0,031	1,039; 19,582
<i>SampEn</i> <i>v_y Aufgabe 3</i>	27,103	0,178	29,895	0,373	-34,468; 88,673
<i>R²</i> <i>korrigiertes R²</i>	0,032 -0,007				
<i>F(df=1;25)</i>	0,822 (p=0,373)				

Einfluss auf die Hoehn-Yahr-Skala

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
<i>Konstante</i>	2,220		0,747	0,008	0,657; 3,783
<i>SampEn</i> <i>v_y Aufgabe 3</i>	2,479	0,113	5,012	0,627	-8,013; 12,970
<i>R²</i> <i>korrigiertes R²</i>	0,013 -0,039				
<i>F(df=1;19)</i>	0,245 (p=0,627)				

Einfluss auf die Krankheitsdauer

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
<i>Konstante</i>	8,251		2,378	0,002	3,355; 13,148
<i>SampEn</i> <i>v_{tan} Aufgabe 3</i>	-0,405	-0,006	13,161	0,976	-27,509; 26,700
<i>R²</i> <i>korrigiertes R²</i>	<0,001 -0,040				
<i>F(df=1;25)</i>	0,001 (p=0,976)				

Einfluss auf die UPDRS ON

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
<i>Konstante</i>	9,688		2,907	0,003	3,702; 15,675
<i>SampEn</i> <i>v_{tan} Aufgabe 3</i>	27,720	0,326	16,091	0,097	-5,420; 60,860
<i>R²</i> <i>korrigiertes R²</i>	0,106 0,070				
<i>F(df=1;25)</i>	2,968 (p=0,097)				

Einfluss auf die Hoehn-Yahr-Skala

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	2,237		0,538	0,001	1,112; 3,362
<i>SampEn</i> <i>v_{tan} Aufgabe 3</i>	2,161	0,156	3,148	0,501	-4,429; 8,751
<i>R²</i>	0,024				
<i>korrigiertes R²</i>	-0,027				
<i>F(df=1;19)</i>	0,471 (p=0,501)				

Einfluss auf die Krankheitsdauer

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	7,299		3,716	0,061	-0,354; 14,953
<i>SampEn</i> <i>v_x Aufgabe 4</i>	6,489	0,049	26,199	0,806	-47,469; 60,446
<i>R²</i>	0,002				
<i>korrigiertes R²</i>	-0,037				
<i>F(df=1;25)</i>	0,061 (p=0,806)				

Einfluss auf die UPDRS ON

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	15,676		4,802	0,003	5,786; 25,566
<i>SampEn</i> <i>v_x Aufgabe 4</i>	-10,650	-0,063	33,854	0,756	-80,374; 59,075
<i>R²</i>	0,004				
<i>korrigiertes R²</i>	-0,036				
<i>F(df=1;25)</i>	0,099 (p=0,756)				

Einfluss auf die Hoehn-Yahr-Skala

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	3,017		0,864	0,002	1,208; 4,825
<i>SampEn</i> <i>v_x Aufgabe 4</i>	-3,460	-0,122	6,474	0,599	-17,010; 10,090
<i>R²</i>	0,015				
<i>korrigiertes R²</i>	-0,037				
<i>F(df=1;19)</i>	0,286 (p=0,599)				

Einfluss auf die Krankheitsdauer

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	7,701		2,560	0,006	2,428; 12,973
<i>SampEn</i> <i>v_{tan} Aufgabe 4</i>	2,550	0,041	12,380	0,838	-22,947; 28,047
R^2	0,002				
korrigiertes R^2	-0,038				
$F(df=1;25)$	0,042 (p=0,838)				

Einfluss auf die UPDRS ON

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	12,971		3,302	0,001	6,171; 19,772
<i>SampEn</i> <i>v_{tan} Aufgabe 4</i>	6,581	0,082	15,969	0,684	-26,307; 39,470
R^2	0,007				
korrigiertes R^2	-0,033				
$F(df=1;25)$	0,170 (p=0,684)				

Einfluss auf die Hoehn-Yahr-Skala

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	2,561		0,693	0,002	1,110; 4,012
<i>SampEn</i> <i>v_{tan} Aufgabe 4</i>	0,060	0,004	3,676	0,987	-7,634; 7,753
R^2	<0,001				
korrigiertes R^2	-0,053				
$F(df=1;19)$	<0,001 (p=0,987)				

Einfluss auf die Krankheitsdauer

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
Konstante	3,994		2,149	0,075	-0,433; 8,420
<i>average a_{tan}</i> <i>Aufgabe 3</i>	0,247	0,397	0,114	0,040*	0,012; 0,482
R^2	0,157				
korrigiertes R^2	0,124				
$F(df=1;25)$	4,672 (p=0,040)				

Einfluss auf die UPDRS ON

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
<i>Konstante</i>	9,303		2,825	0,003	3,485; 15,120
<i>average a_{tan} Aufgabe 3</i>	0,289	0,360	0,150	0,065	-0,019; 0,598
<i>R² korrigiertes R²</i>	0,130				
<i>F(df=1;25)</i>	3,726 (p=0,065)				

Einfluss auf die Hoehn-Yahr-Skala

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
<i>Konstante</i>	1,940		0,478	0,001	0,939; 2,942
<i>average a_{tan} Aufgabe 3</i>	0,036	0,322	0,025	0,155	-0,015; 0,088
<i>R² korrigiertes R²</i>	0,104				
<i>F(df=1;19)</i>	2,195 (p=0,155)				

Einfluss auf die Krankheitsdauer

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
<i>Konstante</i>	5,473		2,231	0,022	0,877; 10,069
<i>average a_{tan} Aufgabe 4</i>	0,142	0,261	0,105	0,189	-0,074; 0,357
<i>R² korrigiertes R²</i>	0,068				
<i>F(df=1;25)</i>	1,826 (p=0,189)				

Einfluss auf die UPDRS ON

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
<i>Konstante</i>	13,554		2,985	<0,001	7,406; 19,703
<i>average a_{tan} Aufgabe 4</i>	0,035	0,050	0,140	0,806	-0,254; 0,324
<i>R² korrigiertes R²</i>	0,002				
<i>F(df=1;25)</i>	0,062 (p=0,806)				

Einfluss auf die Hoehn-Yahr-Skala

Variable	<i>unstandardisiert</i>	<i>standardisiert</i>	<i>Standardfehler</i>	<i>p-Wert</i>	<i>95%-CI</i>
<i>Konstante</i>	2,552		0,495	<0,001	1,516; 3,588
<i>average a_{tan} Aufgabe 4</i>	0,001	0,010	0,023	0,965	-0,048; 0,050
<i>R² korrigiertes R²</i>	<0,001				
<i>F(df=1;19)</i>	0,002 (p=0,965)				

11. Danksagung

Im Folgenden möchte ich mich bei den nachstehenden Personen bedanken, ohne deren Unterstützung das erfolgreiche Abschließen dieser Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater für die Überlassung dieses interessanten Themas, die kontinuierliche Betreuung und Unterstützung bei der Umsetzung dieser Studie sowie für die Verfassung des ersten Gutachtens.

Weiterer Dank gilt für die Verfassung des zweiten Gutachtens, ohne das der erfolgreiche Abschluss der Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Ich möchte mich zudem bei für die Betreuung, Beratung und Hilfe bei der Durchführung und Datenauswertung sowie auch für die Korrektur dieser Arbeit bedanken.

Mein weiterer Dank geht an , der mich von Anfang an bei der Durchführung, der Auswertung sowie bei der Korrektur dieser Arbeit unterstützt und betreut hat. Ohne seine unschätzbare Hilfe wäre die Anfertigung dieser Dissertation nicht möglich gewesen.

Außerdem möchte ich mich bei der gesamten Arbeitsgruppe Bewegungsstörungen und des Teams des Neuroimaging Centers Mainz bedanken, die mir bei allen Fragen und Nöten mit passendem Rat und Hilfe zur Seite standen.

Zudem bedanke ich mich bei vom IMBEI der Universität Mainz für die statistische Beratung zu dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt an dieser Stelle meiner Familie, allen voran meinen Eltern, und allen Freunden, die mich in vielfältiger Weise bei dieser Arbeit und auf meinem Lebensweg unterstützt haben.

12. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Tabea Claudia Marquardt

Schul- und Hochschulausbildung:

- 2014 – 2021: Studium der Humanmedizin an der Johannes-Gutenberg Universität Mainz
- 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung: 30.08.16 (Note 1,0)
 - 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung: 10.10.19 (Note 1,0)
 - 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung: 19.05.21 (Note 2,0)
- 2006 – 2014: Besuch des Allgäu-Gymnasiums, Kempten
- Allgemeine Hochschulreife: Durchschnittsnote 1,0
- 2002 – 2006: Besuch der Volksschule Oy

Praxiserfahrung:

- 28.12.2020 – 18.04.2021: PJ in der Inneren Abteilung des Spital Linth
- 07.09. – 27.12.2020: PJ in der Klinik für Neurologie des Katholischen Klinikums Koblenz-Montabaur
- 18.05. – 06.09.2020: PJ in der chirurgischen Abteilung des Universitätsklinikums Mainz
- 01.03. – 31.03.2019: Famulatur in der Allgemeinarztpraxis von Frau Dr. Söhnle-Schwab in Deißlingen
- 27.08. – 07.10.2018: Famulatur in der Abteilung für Neurologie der Universitätsklinik Landspítali Reykjavík
- 01.03. – 31.03.2018: Famulatur in der interdisziplinären Notaufnahme des Klinikums Kempten
- 01.09. – 30.09.2017: Famulatur in der Inneren Abteilung des Klinikums Tettngang

Weitere Erfahrungen und Qualifikationen:

- Fremdsprachen: Englisch (C1)
Latein (Latinum)
Französisch (B1/B1+)
Isländisch (A2)
- 10/16 – 03/17 studentische Hilfskraft im Institut für Mikroskopische Anatomie und Neurobiologie Mainz (Makroskopie-Kurs)
- 01/17 – 05/21: Stipendiatin der deutschen Studienstiftung

