

Aus dem Zentrum für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Norbert Hosten)

Abteilung für Funktionelle Bildgebung

(Leitung: Prof. Dr. med. Martin Lotze)

der Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald



**Funktionelle bildgebende Untersuchungen
unterschiedlich komplexer Bewegungen bei
jungen und alten Probanden, sowie bei Patienten
nach subkortikalem Schlaganfall**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

(Dr. med.)

der Universitätsmedizin

der Ernst-Moritz-Arndt-Universität

Greifswald

2012

vorgelegt von:

Moritz Georg Wolfgang Loibl

geb. am 23.08.1983

in München

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reiner Biffar

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Martin Lotze

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Stephan Brandt (Berlin)

Ort, Raum: Greifswald, Ferdinand-Sauerbruch-Straße, Demonstrationsraum 1. BA,
Institut für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie

Tag der Disputation: 16. April 2013

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
Zusammenfassung	7
1 Einleitung	9
2 Material und Methoden	17
2.1 Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomographie	17
2.2 Transkraniale Magnetstimulation	18
2.3 Diffusion Tensor Imaging (DTI)	19
2.4 Probanden	19
2.5 Versuchsaufbau	20
2.6 Datenerhebung und Auswertung	21
2.6.1 Funktionelle MRT	21
2.6.2 Transkraniale Magnetstimulation (TMS)	24
2.6.3 Diffusion Tensor Imaging	25
3 Ergebnisse	27
3.1 Ergebnisse der Studie „Non-effective increase of fMRI-activation for motor performance in elder individuals“ Loibl et al. 2011	27
3.1.1 Motorische Leistungsparameter	27
3.1.2 fMRT-Ergebnisse	27
3.1.3 Korrelationsanalysen	28
3.2 fMRT-Ergebnisse der visuellen Nachföhraufgabe (Trajektorien) im Vergleich Jung gegen Alt	28
3.2.1 Motorische Leistungsparameter	28
3.2.2 fMRT-Aktivierungen der einzelnen Gruppen	28
3.2.3 Gruppenvergleich fMRT-Aktivierungen	29
3.2.4 Korrelation zwischen Leistung und fMRT-Aktivierung	29

3.3 Ergebnisse der Studie „Contralesional motor cortex activation depends on ipsilesional corticospinal tract integrity in well-recovered subcortical stroke patients“	30
3.3.1 Motorische Leistungparameter	30
3.3.2 fMRT-Aktivierungen im Vergleich zwischen den Schlaganfallpatienten und der Kontrollgruppe der älteren Gesunden	30
3.3.3 Korrelationsanalysen	31
4 Diskussion	32
Literaturverzeichnis	41
Anhang	49
Tabelle 2: fMRT-Aktivierungen der Trajektorien	49
Publikationen	50
M. Loibl, W. Beutling, E. Kaza, M. Lotze (2011): Non-effective increase of fMRI-activation for motor performance in elder individuals	50
Supplementary Table	57
M. Lotze, W. Beutling, M. Loibl, M. Domin, T. Platz, U. Schminke, W. Byblow (2011): Contralesional Motor Cortex Activation Depends on Ipsilesional Corticospinal Tract Integrity in Well Recovered Subcortical Stroke Patients	62
Danksagung	72
Eidesstattliche Erklärung	73

Abkürzungsverzeichnis

aCH	anteriore cerebelläre Hemisphäre
BA	Brodmann Areal
BOLD	Blood Oxygen Level Dependend
CG	Gyrus Cingularis
cM1	kontralateralen Primär Motorischen Kortex
CON-H	die zur Läsion kontralaterale Hemisphäre
DAM-H	die beschädigte Hemisphäre
dPMC	dorsaler Prämotorischer Kortex
dpi	dots per inch
DTI	Diffusion Tensor Imaging
EMG	Elektomyelographie
EPI	Echo Planar Images
FACT	Fiber Assignment by Continuous Tracking
FA	Fractionale Anisotropie
FDI	First Dorsal Intersosseus Muscle
FDR	False Discovery Rate
fMRT	funtionelle Magnetresonanztomographie
FWHM	Full Width at Half Maximum
GABA	gamma-Aminobuttersäure
Hz	Hertz
M1	Primär Motorischer Kortex
MCC	Medialer Gyrus Cingularis
MEP	Motorisch evozierte Potentiale
Mhz	Megahertz
MNI	Montreal Neurological Institute
MRT	Magnetresonanztomographie
NT	Number of Traces

Abkürzungsverzeichnis

PET	Positronen Emissions Tomographie
PMC	Prämotorischer Kortex
RC	Recruitment Curves
RMT	Resting Motor Threshold
ROI	Region of Interest
S1	Primär Sensorischer Kortex
SD	Standard Deviation
SMA	Supplementär Motorische Rinde
SM1	Primär Sensormotorischer Kortex
SPM	Statistical Parametric Mapping
T1	Zeitkonstante der Längsmagnetisierung (MRT)
T2	Zeitkonstante der Quermagnetisierung (MRT)
TE	Echozeit
TMS	Transcranielle Magnetische Stimulation
TR	Repetitionszeit
vPMC	ventraler Prämotorischer Kortex

Zusammenfassung

Die motorische Leistungsfähigkeit nimmt mit steigendem Alter ab. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass cerebrale Mehraktivierungen, die bei älteren Menschen beobachtet werden, die altersbedingten Defizite kompensieren können. Jedoch ist nicht bekannt, ob gesteigerte Aktivierung — besonders in motorischen Regionen der kontralateralen und ipsilateralen Hemisphäre — effektiv zu motorischer Leistung beitragen oder ob diese Ausdruck einer ineffektiven Anpassung an altersbedingte Defizite des motorischen Systems sind und somit einer neuronalen Dedifferenzierung entsprechen. Wir untersuchten diese Frage in Gruppen von jungen und alten Probanden anhand unterschiedlich komplexer motorischer Paradigmen. Diese umfassten einfache Paradigmen (passive Bewegungsschiene, Faustschlussbewegungen in 1 Hz und in individuell maximaler Frequenz) sowie komplexe Paradigmen eines somatosensorisch geführten Fingerfertigkeitstests und einer visuellen Nachführaufgabe. In der Gruppe der älteren Probanden waren die Hirnaktivierungen generell gesteigert, vor allem in den primären und sekundären Arealen der ipsilateralen Hemisphäre. Die Gruppe der jungen Probanden zeigte fokussierte Mehraktivierungen im kontralateralen primär motorischen Kortex während des Fingerfertigkeitstests. Während des komplexen Paradigmas der Fingerfertigkeit war das Leistungsniveau der Gruppen vergleichbar. Korrelationen zwischen motorischer Leistung und den fMRT Aktivierungen wurden durchgeführt. Die älteren Probanden zeigten eine negative Korrelation in der ipsilateralen SMA und im ipsilateralen SM1. Die jungen Probanden zeigten eine positive Korrelation in der kontralateralen SMA und dem kontralateralen SM1. In der ersten Studie konnte gezeigt werden, dass die gesteigerte cerebrale Rekrutierung eine ineffektive Antwort auf eine altersbezogenen gesteigerten Schwierigkeit der Aufgabe darstellt und nicht als effektiver Weg angesehen werden kann, altersbezogene Defizite des motorischen Systems zu überwinden.

Zusammenfassung

Eine weitere Gruppe von Probanden, die sich durch cerebrale Mehraktivierungen auszeichnen, sind Schlaganfallpatienten. Gesteigerte Aktivierungen sind dabei oft Ausdruck schlechter motorischer Restitution und mit schlechten Rehabilitationserfolgen assoziiert. Für die Vorhersage des Rehabilitations-Potentials nach Schlaganfall spielen sowohl die strukturelle als auch die funktionelle Integrität der absteigenden motorischen Bahnen eine gewichtige Rolle. Die zweite Studie untersuchte das Verhältnis zwischen Biomarkern cerebraler Bildgebung auf Ebene der Capsula interna in der kontra- und ipsilateralen Hemisphäre und der Handfunktion bei Schlaganfallpatienten, die eine fast vollständige Restitution der motorischen Funktion erfahren hatten. Die fraktionale Anisotropie und das Verhältnis der Bahnen in den Hemisphären des posterioren Schenkels der Capsula interna wurden durch diffusionsgewichtete MRT Messungen bestimmt. Die funktionelle Integrität der kortikospinalen Bahnen wurde mittels Transkrazieller Magnetischer Stimulation (TMS) gemessen. Patienten mit geringer MEP-Amplitude zeigten hier eine abgeschwächte Handkraft und vermehrte Aktivierung des primär motorischen Kortex der betroffenen Hemisphäre. Bei einer Gruppe von chronischen Schlaganfallpatienten mit subkortikalen ischaemischen Insulten wurden mittels fMRT die Hirnaktivierungen während der Paradigmen einer passiven Bewegungsschiene und Faustschlussbewegungen in 1Hz und individuell maximaler Frequenz gemessen. Asymmetrische Verteilung der subkortikalen Bahnen zwischen den Hemisphären war mit schlechterer Handfertigkeit und mit gesteigerter Aktivierung des dorsalen Prämotorischen Kortex der kontraläisionalen Hemisphäre während der anspruchsvollen Handparadigmen assoziiert. Aus den Ergebnissen der Studie kann man die Möglichkeit einer vorteilhaften Reorganisation der ipsiläisionalen sekundär motorischen Regionen ableiten, die auf gesteigerte Anforderungen nach Affektion der kortikospinalen Bahnen durch subkortikale Schlaganfälle zurückzuführen ist.

1 Einleitung

Der demographische Wandel konfrontiert fast alle westlichen Industriegesellschaften mit einem immer größer werdenden Anteil an älteren Menschen. In der Bundesrepublik Deutschland waren im Jahr 2008 16,7 Millionen Menschen älter als 65 Jahre. Das Statistische Bundesamt geht davon aus, dass sich diese Zahl bis ins Jahr 2030 auf 22,3 Millionen vergrößern wird (Statistische Ämter des Bundes und der Länder, 2011). Die motorische Leistungsfähigkeit nimmt mit steigendem Alter ab. Smith et al. (1999) konnten zeigen, dass bei über 60jährigen die motorischen Fähigkeiten für einfache Bewegungen in linearer und für komplexe Bewegungen in exponentieller Weise zum Alter abnehmen. Da motorische Fähigkeiten für ein selbst bestimmtes Leben eine elementare Bedeutung haben, zum Beispiel gemessen an „Barthels Score of Daily activities“ (Mahoney & Barthel, 1965), impliziert dies eine enorme Problematik. Alterungsprozesse auf möglichst vielen Ebenen zu verstehen und Lösungsmodelle zu entwickeln, ist somit eine drängende Aufgabe der Wissenschaft. Die erweiterte Problematik ist die erhöhte Wahrscheinlichkeit für Erkrankungen im Senium. Diese hinterlassen zum Teil chronische Schäden, wie zum Beispiel der im Alter vermehrt auftretende cerebrale Infarkt. Diese Infarkte ziehen oft schwere motorische Störungen nach sich, die häufig nur teilweise durch qualifizierte Reha-Maßnahmen überwunden werden können. In dieser Arbeit waren daher altersinduzierte und durch eine länger bestehende cerebrale Läsion induzierte Veränderung der cerebralen motorischen Repräsentation von besonderem Interesse. Wir untersuchten deshalb die funktionelle Repräsentation von Bewegungen in drei unterschiedlichen Probandengruppen. Eine der Gruppen bestand aus jungen Probanden, vornehmlich Medizinstudenten, eine weitere Gruppe setzte sich aus Probanden zusammen, die im Durchschnitt älter als 60 Jahre waren. Eine dritte Gruppe, die die ältere Probandengruppe als

Einleitung

gesunde Referenz diente, bestand aus Patienten mit erstmaligen subkortikalen ischaemischen Insulten, wobei die Ereignisse länger als fünf Monate zurücklagen und die Patienten eine fast vollständige Wiederherstellung ihrer Motorik erfahren hatten.

Bisherige Studien konnten mithilfe funktioneller Bildgebung zeigen, dass sich cerebrale Aktivitätsmuster Älterer von denen Jüngerer durch verstärkte Aktivierungen unterscheiden (Cabeza, 2001; Ward, Rev., 2006). Für den Bereich der Motorik korreliert besonders die Reduzierung der funktionellen Lateralisierung mit dem Alter, im Besonderen als ein Effekt verstärkter ipsilateraler Aktivierung (Naccarato et al., 2006). Für einfache motorische Aufgaben zeigen Studien mit funktioneller Bildgebung eine gesteigerte Aktivierung sowohl in der kontralateralen Hemisphäre, im primär motorischem Kortex (M1), im dorsalen Prämotorischen Kortex (dPMC), in der Supplementär Motorischen Rinde (SMA) sowie im Parietalen Kortex (Hutchinson et al., 2002; Madden et al., 2004). In der ipsilateralen Hemisphäre zeigen folgendene Hirnregionen einen gesteigerten Blutfluss: M1 (Mattay et al., 2002; Naccarato et al., 2006; Riecker et al., 2006; Ward et al., 2008), dPMC (Mattay et al., 2002; Riecker et al., 2006) und SMA (Calautti et al., 2001; Mattay et al., 2002). Der Primär Motorische Kortex (M1) entspricht in seiner anatomischen Repräsentation dem Gyrus Präcentralis, der Primär Sensorische Kortex (S1) dem Gyrus Postcentralis. Diese Areale sind in Ihrer Funktion eng verwoben, sodass sie des Öfteren als Primär Sensomotorischer Kortex (SM1) zusammengefasst werden. Diese Zusammenfassung ist auch sinnvoll, da die zytoarchitektonischen Grenzen interindividuellen Variation unterliegen (Roland & Zilles, 1996) und funktionell nicht abgegrenzt werden können. Einfache Bewegungen der dominanten Hand sind in ihrer Repräsentation dem kontralateralen M1 zugeordnet (Kim et al., 1993); mit steigender Komplexität der Bewegung wird auch der ipsilaterale M1 aktiv (Gerloff et al., 1998). Der M1 ist somatotopisch

Einleitung

organisiert, was Penfield in einem sogenannten „Homunkulus“ illustrierte (Penfield & Brodley, 1937), jedoch dehnen sich Aktivierungsmuster mit steigender Komplexität weiter aus (Lotze et al., 2000; Verstynen et al., 2005). Der Prämotorische Kortex (PMC) liegt anterior des Gyrus Präcentralis und lateral des SMA. Er untergliedert sich weiter in einen ventralen (vPMC) und dorsalen Anteil (dPMC); während der ventrale Anteil besonders bei der Bewegungsvorbereitung aktiv ist (Wise & Desimone, 1988) hat der dPMC eine wichtige Rolle für die bilaterale sensomotorische Integration (Halsband et al., 1998). Der vPMC überschneidet sich zumindest teilweise mit dem Brodmann Areal BA 44 (Binkofski et al., 2004). Anatomisch wird dieses Areal auch als inferiorer frontaler Gyrus pars opercularis beschrieben. So wird dem Prämotorischen Kortex funktionell weiter die als motorisches Sprachzentrum bekannte Broca Region zugeordnet. Diese Region setzt sich aus den BA 44 und BA 45 zusammen. Ihre Funktion geht jedoch weit über den Aspekt der Sprache hinaus, so ist BA 44 Teil des Spiegelneuronensystems (Rizzolatti et al., 1996). Weiter sind diese Areale für integratives Lernen („Lernen am Modell“) und das Verständnis von Bewegungen von Bedeutung (Binkofski et al., 2006). BA 45 wird anatomisch auch als inferiorer frontaler Gyrus pars triangularis beschrieben. Die Supplementär Motorische Rinde (SMA) liegt anterior des Gyrus praecentralis, sie wird lateral durch den PMC und rostral durch den Gyrus Cingularis begrenzt. Sie hat beim Erlernen von Handlungsabfolgen eine zentrale Bedeutung (Halsband et al., 2006). Starke bilaterale Aktivierung der SMA wird bei komplexen und vorgestellten Bewegungen gefunden (Roland et al., 1980; Lotze et al., 1999a). Bei Bewegungen, die eine Koordination mehrerer Gelenke erfordern, zeigt sich ebenfalls ein Anstieg der SMA-Aktivierung. Läsionen der SMA führen zusammen mit Läsionen des anterioren Cingulus und des medialen praefrontalen Cortex der dominanten Hemisphäre zum „Alien limb syndrom“ (Freund et al., 1996): Die Hand entzieht sich der bewussten Kontrolle des

Einleitung

Patienten. PMC und SMA unterscheiden sich nicht auf zytoarchitektonischer Ebene. Sie entsprechen BA 6. Sakreida et al. (2005) beschreiben eine grobe, aber nachweisbare somatotopische Ordnung in der Aktivierung dieser Areale bei beobachteten Bewegungen: Distale Bereiche (Finger und Mund) entsprechen dem ventro-lateralen PMC, proximale (Knie, Sprunggelenk, Ellebogen, Handgelenk) dem dorso-lateralem PMC und axiale (Rumpf und Schultern) der SMA. Der Gyrus Cingularis („cingulate gyrus“, CG) hat unter anderem die Aufgaben der Aufrechterhaltung einer Einhand-Unabhängigkeit und die zeitlich genaue Koordination beider Hände (Stephan et al., 1999a). Er spielt eine gewichtige Rolle bei wachsamkeitsabhängigen Aufgabenstellungen (Posener et al., 1998) und motorischen Reaktionsaufgaben (Naito et al., 2000). Der posteriore parietale Kortex liegt posterior des Gyrus postcentralis. Er beinhaltet sekundär sensorische Areale (S2) und hat Anteile an Systemen der visuellen Verarbeitung. So zeigen sich bei Affen intrakortikale Verbindungen zu Arealen, die im Menschen wohl der Broca Region und dem vPMC entsprechen. Diese Verbindungen werden als „dorsolateral grasping circuit“ beschrieben (Petrides & Pandya, 2009). Weiter lässt sich der parietale Kortex in einen superioren parietalen Kortex (BA 5 und 7) und in einen Inferioren (BA 39, BA 40) unterteilen; die Grenzfläche ist hierbei der intraparietale Sulcus. Das Cerebellum ist in der Kontrolle komplexer Bewegungen aktiv, die ein sensorisches Feedback einschließen (Thach et al., 1992). Besonders aktiv ist es in der Verarbeitung sensorischer Information und somit auch während passiver Bewegungen (Weiller et al., 1996). Dem cerebellären Funktionsumfang werden jedoch zunehmend kognitive Funktionen zugeschrieben (Leiner et al., 1986; Schmahmann, 1996). In klassischer Betrachtung wird das Kleinhirn in drei Abschnitte unterteilt: Das Vestibulocerebellum entspricht anatomisch dem Lobulus flocculonodularis. Es ist der phylogenetisch älteste Teil und wird daher auch als Archicerebellum bezeichnet. Es projiziert sich in die Vestibulariskerne und stützt in elementarer

Einleitung

Weise Gleichgewichtsfunktionen. Das Spinocerebellum ist anatomisch dem Vermis und den iuxtaären Bereichen der Hemisphären zugeordnet und wichtig für die Integration propriozeptiver Informationen, entsprechend der Evolutionstheorie auch Paläocerebellum genannt. Die Kleinhirnhemisphären formen schließlich das Pontocerebellum (Neocerebellum). Larsell hat hier die umfassendste Einteilung vorgenommen (Larsell, 1952; Larsell O. & Jansen, 1972): Er beschreibt zehn Lobuli, die bei allen Säugetieren differenziert werden können. Die Lobuli I bis V formen das anteriore Cerebellum, das durch die Fissura prima vom posteriore Cerebellum (Lobuli VI–IX) abgegrenzt wird. Das posteriore Cerebellum separiert sich durch die Fissura posterolateralis vom Lobus flocculonodularis (Lobulus X). Meta-Analysen funktioneller Bildgebung (Stoodley & Schmahmann, 2009a) differenzierten die Zuordnung für sensomotorische Aufgaben auf die Lobuli V, VI und VIII, Aufgaben der Sprache, der räumlichen Vorstellung und des Arbeitsgedächtnisses auf die Lobuli VI und VII. Durch fMRI-Untersuchungen ließ sich eine somatotopische Ordnung des Cerebellums nachvollziehen (Nitschke et al., 1996; Bushara et al., 2001; Grodd et al., 2001 und 2005), die sich gut mit elektrophysiologischen Studien im Tiermodell (Snider & Eldred, 1951) in Deckung bringen lässt: Handbewegungen evozieren Aktivität in den ipsilateralen Lobuli V und VIII, taktile Stimulation der Hand repräsentiert sich ipsilateral in den Lobuli V und VIIIB und IX. Hand- und Fußbewegungen entsprechen den Lobuli II und III. Orofaciale Regionen finden Repräsentation in den paravermalen Regionen des anterioren Cerebellums und erweitern sich medial in den Lobulus VI.

Die oben beschriebenen altersassoziierten Mehraktivierungen beziehen sich auf einfache Bewegungen. Da die Leistungsfähigkeit für komplexere motorische Aufgaben im Alter besonders stark abnimmt (Smith et al., 1999), sollten sich die Gruppen bei komplexeren Bewegungen besonders unterscheiden. Als ein Beispiel für ein komplexeres motorisches Paradigma nutzten Heuninckx et al. eine Koordinierungsaufgabe der oberen und unteren

Einleitung

Extremität, wobei Füße und Hände visuell signalisiert parallel oder antiparallel auszurichten waren (Heuninckx et al., 2008). Sie fanden bei älteren Probanden zusätzliche frontale Aktivierungen, die positiv mit der motorischen Leistung korrelieren. Daraus wurde die Möglichkeit einer kognitiven Kompensation für motorische Aufgabenstellungen abgeleitet. Diese Hypothese einer erfolgreichen Kompensation suggeriert, dass zusätzliche Aktivierungen – besonders in nicht motorischen Arealen – mit einer gesteigerten Leistung einhergehen und somit motorische Defizite kompensieren können. Dieser Hypothese wurde eine so genannte Dedifferenzierungs-Hypothese (Li & Lindenberger, 1999; Ghisletta & Lindenberger, 2003) entgegengestellt, der entsprechend die altersassoziierten Mehraktivierungen für die Funktion irrelevant wären. Allerdings mussten in dieser Studie (Heuninckx et al., 2008) die Probandengruppen ein unterschiedliches Leistungsniveau erreichen, was die Vergleichbarkeit einschränkt. Dagegen sollte bei gleichem Leistungsniveau eine Kompensation bei einfachen repetitiven Bewegungen erfolgreich sein, könnte sich aber bei höherer Anforderung als unzureichend erweisen. Auf dieser Überlegung gründend untersuchten wir Bewegungen unterschiedlicher Anforderung: einfache, repetitive Bewegungen (aktiv und passiv) sowie komplexe somatosensorisch und visuell geführte Bewegungen. Wir verglichen die cerebralen Repräsentationsmuster der jungen und alten gesunden Probanden während dieser Aufgabenstellungen bei gleicher Anforderung an das Niveau motorischer Leistung. Um die funktionelle Relevanz der cerebralen Aktivierungen festzustellen, wurden Korrelationsanalysen zur motorischen Leistung durchgeführt. Damit versuchten wir zu klären, ob gesteigerte Hirnaktivierungen während anspruchsvoller Bewegungen imstande sind, altersassoziierte Defizite effektiv zu kompensieren. In diesem Kontext ist die plastische Anpassung des Gehirns an veränderte Bedingungen von entscheidender Bedeutung. Das menschliche Gehirn behält die Fähigkeit zur Reorganisation auch im Alter bei. Cerebrale

Einleitung

motorische Repräsentationen können sich als Antwort auf unterschiedliche Stimuli reorganisieren. Aus Tiermodellen abgeleitete wichtige Mechanismen der Reorganisation sind die Demaskierung existierender, aber latenter horizontaler Verbindungen des Kortex, die Modulation GABAerger Inhibition und die Neugewichtung synaptischer Verknüpfungen (Bütfisch, 2006) bis hin zu zellulären Veränderungen. So ist die Neuroplastizität im Alter noch soweit ausgeprägt, dass sogar anatomisch morphologisch nachvollziehbare Veränderungen der Grauen Substanz nach dem Erlernen einer Drei-Ball-Jonglage beobachtet werden können (Boyke et al., 2008). So können Eingriffe in diese Mechanismen reorganisatorische Prozesse entweder stören oder befördern. Nach Läsionen des motorischen Kortex treten Veränderungen in der Regulation des Neurotransmittersystems, der Rekrutierung zusätzlicher unbeschädigter Hirnareale — auch fernab der Läsion — und anatomische Veränderungen, wie axonales Wachstum und Synaptogenese, im Hirngewebe auf (Bütfisch, 2006). Jedoch verbleiben etwa 75% der Schlaganfallpatienten mit einer Behinderung der oberen Extremität (Lawrence et al., 2001). Prognostische Aussagen zur Restitution sind aufgrund des initialen klinischen Bildes nur ungenau zu treffen (Stinear et al., 2007 und 2010). fMRT-Studien konnten cerebrale Mehraktivierungen sowohl gleich- als auch gegenseitig zur Läsion darstellen (Rossini et al., 2003). Chronische Schlaganfallpatienten mit größeren motorischen Defiziten zeigen bei einfachen repetitiven Handbewegungen eine Mehraktivierung beider Hemisphären (Ward et al., 2003a), wohingegen eine gute Restitution mit fast normaler Aktivierung des kontralateralen primär motorischen Kortex (cM1) einhergeht (Cramer, 2004). Dabei scheint die verbliebene funktionelle Integrität der kortikospinalen Verbindungen, gemessen mit Transkraenialer Magnetischer Stimulation (TMS), einen prognostischen Mehrwert gegenüber fMRT-Aktivierungsmustern zu besitzen (Heald et al., 1993; Binkofski et al., 1996; Stinear et al., 2007; Lindenberg et al., 2010). Während fMRT-Muster nur

Einleitung

Marker für „functional impairment scores“ waren, konnten motorisch evozierte Potentiale aus den TMS-Messungen potentielle additive Rehabilitation aufzeigen (Stinear et al., 2007). Ein Ziel unserer Untersuchungen war es daher, fMRT-Aktivierungen mit der kortikospinalen Integrität der beschädigten Hemisphäre und motorischer Handfunktion bei Patienten in der chronischen Phase nach subkortikalen Schlaganfällen in Verbindung zu setzen. Ein interessanter Vergleich ergibt sich in unseren Studien (Loibl et al., 2011; Lotze et al., 2011) aus der Differenzierung der unterschiedlichen Mehraktivierungen: Welche sind altersspezifisch, welche sind für Schlaganfälle spezifisch? Welche Unterscheidungen sind in Lokalisation, Aktivierungsstärke und funktioneller Relevanz gegeben?

2 Material und Methoden

Seit der Entwicklung der Computertomographie und Magnetresonanztomographie (MRT) ist es möglich, Strukturen des Zentralen Nervensystems *in vivo* darzustellen. Weitere Entwicklungen, die Positronen Emission Tomographie (PET) und fMRT, ermöglichen auch die Darstellung funktioneller Prozesse.

2.1 Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie beruht in ihrer medizinischen Anwendung auf dem Kernspin von Wasserstoffprotonen (^1H , Proton). Diese besitzen durch ein magnetisches Dipolmoment einen Eigendrehimpuls (Spin). Im Normalfall treten diese Momente ungeordnet auf und kompensieren sich folglich. In einem statischen Magnetfeld folgen die Atomkerne jedoch dem Zustand geringster Energie und richten sich entsprechend zum Magnetfeld parallel oder antiparallel aus. Durch den Eigendrehimpuls können sich die Atomkerne nicht absolut parallel zum Magnetfeld ausrichten, sondern sie präzidieren entsprechend ihres Drehimpulses und des darauf wirkenden Drehmoments. Die meisten Dipolmomente heben sich durch ihre konträre Anordnung gegenseitig auf. Da die Mehrzahl der Protonen jedoch die energetisch günstigere parallele Position wählt, wird eine geringe Longitudinalmagnetisierung in Richtung des statischen Magnetfeldes messbar. In diesem Gleichgewichtszustand werden die Protonen durch einen 90° -Hochfrequenzimpuls entsprechend der Resonanzfrequenz (Lamourfrequenz) von Wasserstoff (bei 1 Tesla, 42,58 MHz) angeregt und phasensynchron aus ihrer aktuellen Lage zum statischen Magnetfeld ausgerichtet. Die so erzeugte Quermagnetisierung ist detektierbar. Nach dem

Material und Methoden

Ende des Impulses kehren die Protonen wieder in den Gleichgewichtszustand zurück (Relaxation), wodurch die Längsmagnetisierung exponentiell zu (Zeitkonstante T1) und die Quermagnetisierung exponentiell abnimmt (Zeitkonstante T2). In den transversal ausgerichteten Detektor-Spulen wird so eine Spannung induziert, die sich proportional zur Quermagnetisierung verhält. Durch Modulation der Feldstärke des äußeren statischen Magnetfelds in den drei Raumebenen mittels Gradientenspulen geringer Feldstärke kann aufgrund der sich verändernden Resonanzbedingungen eine schichtselektive Aufnahme erfolgen (Reiser, Kuhn, Debus: Radiologie, 2006). Bei der funktionellen MRT (fMRT) werden zudem eine Vielzahl von stark T2-gewichteten Bildern gemessen und mit der neuronalen Aktivität einhergehende physiologische Veränderungen über die Zeit dargestellt. Der von Ogawa (1990) beschriebene BOLD-Effekt ("Blood Oxygen Level Dependent Contrast") beruht auf den unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin: das paramagnetische Desoxyhämoglobin führt zu Magnetfeldinhomogenitäten. Hirnregionen, die neuronale Aktivität zeigen, werden verstärkt mit Blut versorgt. Dieser gesteigerte Blutfluss verhält sich zum eigentlichen Sauerstoffbedarf überproportional. Dadurch kommt es zu einer — relativ zum regionalen Blutvolumen — Abnahme des Desoxyhämoglobins. Mit Abnahme der Magnetfeldinhomogenitäten steigt die Signalintensität. Das BOLD-Signal misst also indirekt den neuronalen Sauerstoffmetabolismus.

2.2 Transcrale Magnetstimulation

Die Transcrale Magnetstimulation (TMS) macht sich das Prinzip magnetischer Induktion zunutze. In der medizinischen Anwendung werden mithilfe einer Spule magnetische Impulse auf den Kortex appliziert und führen zu einer Aktivierung respektive Hemmung bei repetitiver Stimulation. Die so

Material und Methoden

stimulierten Neuronen depolarisieren und lösen Aktionspotentiale aus, die man als EMG-Impulse nachweisen kann (Barker et al., 1985).

2.3 Diffusion Tensor Imaging (DTI)

Die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie misst die Diffusionsbewegung von Wassermolekülen, wobei diese sich entlang der Nervenfasern schneller bewegen. Die Richtungsabhängigkeit der Diffusion lässt Rückschlüsse auf den Verlauf neurologischer Bahnen zu (Basser et al., 1994; Basser, 1995; Basser & Pierpaoli, 1996; Bihan et al., 2001). DTI erlaubt es so, den Verlauf der Fasern in der Substantia alba des Zentralnervensystems *in vivo* darzustellen. Die Verlässlichkeit dieses Verfahrens wurde im Vergleich von DTI-Messung *in vivo* mit histologischen Verfahren *ex vivo* bei Makakenaffen überprüft (Dauguet et al., 2006). DTI wird zunehmend zur visuellen Darstellung intrakortikaler Faserverbindungen (Behrens et al., 2003) und pathologischer Prozesse der Leitungsunterbrechung benutzt (Goebell et al., 2006; Sanghvi, 2009).

2.4 Probanden

Die Probanden unserer Studien lassen sich in drei Personengruppen unterteilen. Eine Gruppe von jungen Erwachsenen (23 – 30, durchschnittlich 25,4 Jahre; 11 Frauen und 7 Männer) setzte sich vor allem aus Medizinstudenten zusammen. Eine Gruppe von gesunden Alten (57 – 75, durchschnittlich 66,7 Jahre; 15 Frauen und 2 Männer) wurde durch Aushänge an Universität und Volkshochschule rekrutiert. Alle gesunden Probanden waren Rechtshänder (durchschnittliche Punktebewertung der Händigkeit $90,86 \pm 12,02$ nach Oldfield: „the Edinburgh inventory of handedness“, 1971). Ein Kollektiv von Patienten (29 – 75 Jahre, durchschnittlich 58 Jahre; 4 Frauen

Material und Methoden

und 10 Männer) im chronischen Zustand nach erstmaligem subkortikalem Schlaganfall, der mindestens 5 Monate zurücklag (im Durchschnitt $14,2 \pm 5$ Monate), wurde aus dem Patientenstamm der neurologischen Abteilung des Universitätsklinikums Greifswald rekrutiert. Die Läsionen waren gleichzahlig sowohl auf der dominanten als auf der nicht dominanten Hemisphäre lokalisiert (Rechtshänder: sechs links- und sechs rechtshemisphärielle Läsionen; Linkshänder: einmal links, einmal rechts). Eine detaillierte Aufstellung findet sich in Loibl et al., 2010 und Lotze et al., 2011.

2.5 Versuchsaufbau

Insgesamt fünf Paradigmen im Rahmen der Studie „Non-effective Increase of fMRI-activation for motor performance in elder individuals“ wurden mit funktioneller Bildgebung getestet. Diese setzten sich aus weit gefassten motorischen Aufgaben zusammen: von einfachen passiven bis hin zu komplexen sensorisch oder visuell geführten Bewegungen. Eine mit Druckluft betriebene Unterarmschiene flexierte/extendierte repetitiv im Handgelenk. Dieser Versuchsaufbau induziert zum Teil mit aktiver Bewegung vergleichbare cerebrale Aktivitätsmuster (Lotze et al., 2003). Repetitive Faustschlussbewegungen wurden in einer Frequenz von 1Hz und mit individuell maximaler Geschwindigkeit ausgeführt. Ein 9-Hole-Peg-Test verlangte vom Probanden, neun Stifte, die sich in einer Vertiefung rechts von einer mit neun Löchern versehen Fläche befanden, entsprechend in die Löcher zu stecken. Das Maß der Performanceleistung war der Durchschnitt der Anzahl korrekt platzierten Stifte über alle Durchgänge (Loibl et al., 2011). Eine visuelle Nachführaufgabe, die dem Wiener Test System (Schoppe & Hamster, 2011) entlehnt war, forderte ein Nachzeichnen einer mehrfach durch Kurven und Ecken gebrochenen Linie: die Trajektorien. Die geleistete Performance wurde unter zwei Aspekten betrachtet: erreichte Strecke und Abweichung von der

idealen Linie (vgl. Abbildung 1).

In der Studie „Contralesional motor cortex activation depends on ipsilesional corticospinal tract integrity in well recovered subcortical stroke patients“ wurden mit funktioneller Bildgebung die Paradigmen der passiven Bewegungsschiene und der Faustschlussbewegungen in unterschiedlicher Frequenz gemessen (Lotze et al., 2011). In der Gruppe der gesunden Alten und der Schlaganfallpatienten wurden DTI-Messungen durchgeführt, um die verbindenden Bahnen in ROIs („Regions of Interest“) zu quantifizieren. Des Weiteren wurde in der Gruppe der Schlaganfallpatienten mit TMS (Transkranialer Magnetstimulation) die kortikospinale Integrität gemessen und motorische Testbatterien durchgeführt, die den fMRT-Paradigmen der Gesunden nachempfunden waren (Lotze et al., 2011).

2.6 Datenerhebung und Auswertung

fMRT-Daten wurden für alle Probandengruppen erhoben; DTI-Messungen für die Gruppe der gesunden Alten und der chronischen Schlaganfallpatienten. Die Schlaganfallpatienten wurden zusätzlich mit TMS untersucht.

2.6.1 Funktionelle MRT

Die MRT-Daten wurden mit einem Siemens Symphony 1,5 Tesla MRT Scanner aufgenommen, der zusätzlich mit einer 8-Kanal Kopf Spule ausgestattet war. Die Feldhomogenität des Scanners wurde durch eine Ausgleich-Sequenz vor jedem Durchlauf optimiert. Für die strukturellen Aufnahmen der Anatomie wurden hochauflösende T1-gewichtete Aufnahmen angefertigt (TR 2,3 s; TE 3,93 s; 175 sagittale Schnittbilder; Voxel Größe 1 x 1 x 1 mm). Die Paradigmen wurden in einem Block-Design gemessen. Hierbei wechselten Aktivitäts- und Ruhephasen jeweils nach 15 Sekunden, was über sieben Phasen eine Scann-Dauer von 3 min 45 sec pro Versuchsaufbau bedeutete.

Material und Methoden

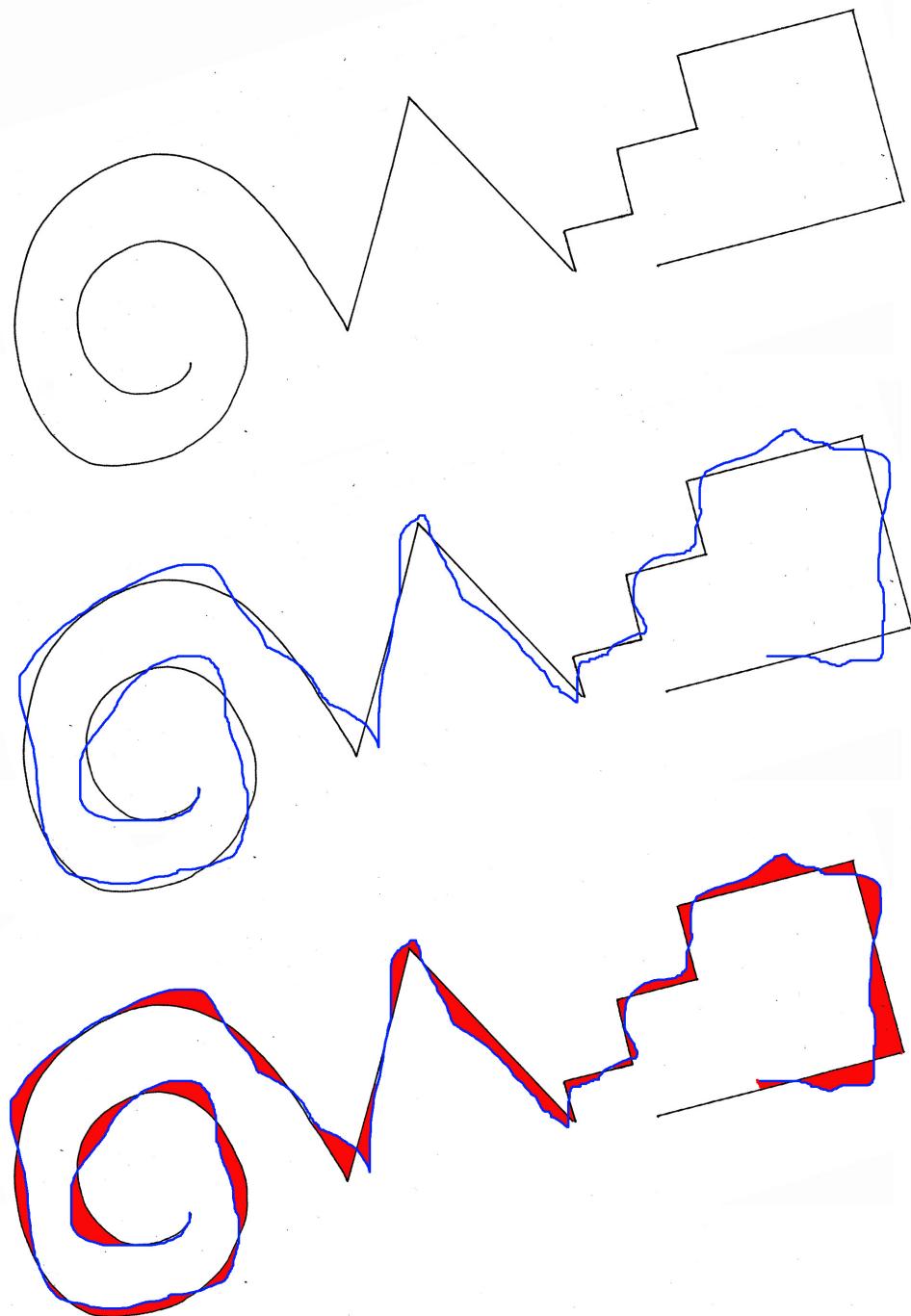


Abbildung 1: *Nachführtaufgabe der Trajektorien (von oben nach unten): die zu bearbeitende Vorlage, die bearbeitete Vorlage und nach Aspekten von Abweichung (rot gefärbte Fläche) und erreichter Strecke digital nachbearbeitete Vorlage*

Material und Methoden

Insgesamt wurden für jeden Versuchsaufbau 75 Datensätze erhoben. Jeder Datensatz enthielt jeweils 33 Schnittbilddaten in transverser Ebene, parallel zur Linie zwischen anteriorer und posteriorer Commisur ausgerichtet. Die hierbei verwendeten Aufnahmen waren sogenannte „Echo-Planar-Images“ (EPIs; TR 3000 ms, TE 50 ms, Kippwinkel 90° Betrachtungsraum 192 mm, Matrix 64 x 64, Voxel Größe 3 mm x 3 mm x 3mm). Die Probanden trugen einen Hörschutz. Die Rückenlage der Probanden auf der Liege des Scanners wurde zum Teil mit Sandsäcken stabilisiert. In den Gruppen der gesunden Probanden wurden die fünf Paradigmen in zufälliger Reihenfolge durchgeführt, bei den chronischen Schlaganfallpatienten entsprechend drei Paradigmen. Die Datenanalyse der funktionellen Messungen wurde mit dem Programm SPM5 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, England), das auf dem mathematischen Plattformprogramm Matlab Version 7.4. (mathwork Inc.; Natick, MA, USA) lief, ausgeführt. Die ersten zwei EPI-Datensätze wurden verworfen, um den Effekten der T1-Sättigung Rechnung zu tragen. Jede Reihe von Datensätzen wurde vorbereitend bearbeitet: Kopfbewegungen wurden detektiert („realignment“) und die einzelnen funktionellen Daten für sich in Deckung gebracht („resliced“). Darauf folgte eine räumliche Einpassung in einen Standard Raum („MNI-Space“) des Hirnvolumens („normalized“), wobei der höher aufgelöste T1-Datensatz zur Verwendung kam, der zuvor mit den funktionellen Daten in Deckung gebracht war. Für den Gruppenvergleich wurden die Datensätze mit einem Gaußschen Filter von 9mm (FWHM) geglättet, einem Hochpassfilter (Standartwert aus SPM mit 128 Sekunden, Grenzfrequenz = $\frac{1}{128}$ s = 0.008Hz) unterworfen und die Statistik individuell evaluiert. Ein „fixed effect“ Modell wurde für jedes Paradigma eines jeden Probanden berechnet, wobei sich der statistische Kontrast aus den zu erwarteten BOLD-Verläufen, die sich aus den Vorgaben eines Block-Designs ableiten, ergibt. In dieser Berechnung waren die Bewegungskorrekturdaten ein zusätzlicher Regressor. Die entsprechenden

Material und Methoden

Kontrastbilder eines jeden Probanden wurden daraufhin in eine zweite Analyse als Gruppe zusammengefasst, diese „second level random effect analysis“ berücksichtigt die Abweichungen der einzelnen Individuen. Die Haupteffekte wurden mit einer dynamischen Signifikanzschwelle berechnet, die auf Mehrfach-Vergleiche über das gesamte Hirn korrigiert war (angepasst auf $p < 0,05$; „False Discovery Rate“ (FDR)). Der Gruppenvergleich war auf Regionen („Region of Interest“: ROIs), von denen bekannt war, dass sie während einfacher und komplexer motorischer Aufgaben aktiv sind und zu einer erfolgreichen Kompensation beitragen könnten, begrenzt. Diese ROIs umfassten Regionen beider Hemisphären: SM1, S2, dPMC, vPMC (in BA 44 hineinreichend), BA 45, BA 5, BA 7, SMA, MCC und die anterioren cerebellären Hemisphären (aCH, Larsell Lobuli III – VI). Wir begrenzten unsere Analysen auf diese Gebiete und verwendeten eine statistische Schwelle von $p \leq 0,001$, unkorrigiert. Die Aktivierungen der Paradigmen, die kein definiertes Leistungsniveau vorgaben, wurden mit der jeweils erzielten Leistung korreliert. Wir führten diese Korrelation mit „multiple Regression“ in SPM 5 ($p \leq 0,001$; unkorrigiert) für das gesamte Gehirn durch, um auch mögliche Korrelationen in frontalen Regionen einzuschließen, wie sie von anderen Arbeitsgruppen beschrieben werden (Heuninckx et al., 2008). In der Schlaganfall-Studie (Lotze et al., 2011) wurden auch die Gruppenvergleiche mit einer dynamischen Schwelle berechnet.

2.6.2 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

Die TMS-Messungen wurden mit einer „figure-of-eight“ Spule durchgeführt, die an einen magnetischen Stimulator angeschlossen war (technische Details vgl. Lotze et al., 2011). Die optimale Position der Spule über dem Skalp leitete sich aus der Aktivierung des ersten „Musculus interosseus dorsalis“ (FDI: „first dorsal interosseus muscle“) ab. Die Position der

Material und Methoden

Spule wurde für die weiteren Messungen auf der Kopfhaut markiert. Die Motorisch Evozierten Potentiale (MEPs) wurden für jede Hand mit Elektroden über dem ersten Musculus interosseus dorsalis der Hand (first dorsal interosseus; FDI) gemessen. Um die Erregbarkeit des motorischen Kortex beider Seiten zu ermitteln, wurden die motorische Ruheschwelle und die Rekrutierungskurven gemessen. Die motorische Ruheschwelle („resting motor threshold“, RMT) entspricht der TMS-Intensität, deren MEP-Aktionspotential in 5 von 10 Versuchen unter $50\mu\text{V}$ blieb. Die Rekrutierungskurven („recruitment curves“, RC) ergaben sich aus 90%, 110%, 130% und 150% der Stimulationsintensität des RMT. Die MEP Amplituden der TMS Messungen wurden von positivem zum negativem Extrempol der Wellen („peak to peak“) gemessen. Durch elektrische Überstimulation der Nervus Ulnaris wurden die Erregbarkeit der alpha-Motoneurone in Amplitude und Latenz als M- und F-Welle bestimmt. Der elektrische Impuls läuft hierbei einmal orthograd und erzeugt an der FDI-Elektrode eine M-Welle, die der Erregung während einer bewussten Muskelkontraktion entspricht und sich auch als solche darstellt; der elektrische Impuls läuft ebenso in retrograder Richtung, wird in den Vorderhornzellen des Rückenmarks umgeschaltet und ist als F-Welle an der FDI-Elektrode detektierbar; diese Welle gibt Auskunft über die periphere Nervenleitgeschwindigkeit. Der Anstieg der TMS-Rekrutierungskurven wurde mit der Amplitude der M-Welle in Verhältnis gesetzt und so eine Normalisierung erreicht.

2.6.3 Diffusion Tensor Imaging

Die Auswertung der DTI-Datensätze wurde mit JavaDTI (Domin, Universität Greifswald) vorgenommen, hierbei kam der FACT-Algorithmus (Jiang et al., 2006) zur Faserverfolgung zum Einsatz. Drei einzelne Diffusionsmessungen wurden gemittelt und auf ein isometrische Voxelgröße von 1 mm^3 interpoliert.

Material und Methoden

Rechteckige ROIs wurden manuell 2 mm über der Ebene der anterioren Commisur und 6 mm höher als der Ursprungspunkt aus der Kalkulation der Fasern, die durch das Crus posterior der Capsula interna ziehen. Diese Fasern des Crus posterior stehen in Verbindung mit den primär motorischen, prämotorischen und somatosensorischen kortikalen Arealen (Zarei et al., 2006). Die DTI-Faser Verfolgung ermittelte die Anzahl der Fasern, die durch das Crus posterior ziehen. Die Parameter zur Abgrenzung der Faserverläufe waren 0,35 für die Fractionale Anisotropie (FA) und 45° als Winkel zwischen zwei kontinuierlichen Eigenwinkeln. Die ROIs durchziehenden Fasern wurden in beiden Richtungen für jede Hemisphere berechnet. Die proportionale Anzahl der Fasern („number of traces“, NT) wurde aus dem Quotienten der Hemisphären $(NT_{\text{beschädigt}})/(NT_{\text{gesund}}) \times 100$ und die proportionale FA $(FA_{\text{beschädigt}})/(FA_{\text{gesund}}) \times 100$ berechnet, wie von anderen beschrieben (Stinear et al., 2007). Der Vergleich mit der Kontrollgruppe der Gesunden wurde gleichzahlig zur dominanten Hemisphäre normalisiert.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Studie „Non-effective increase of fMRI-activation for motor performance in elder individuals“ Loibl et al. 2011

3.1.1 Motorische Leistungsparameter

Die Versuchsgruppen der Jungen und der gesunden Alten erreichten in den Paradigmen mit abhängiger Performance (Faustschlussbewegungen in maximaler Frequenz, 9-Hole-Peg-Test) ein vergleichbares, statistisch nicht unterschiedliches Niveau (Loibl et al., 2011).

3.1.2 fMRT-Ergebnisse

Eine detaillierte Aufstellung der fMRT-Aktivierungen für die einzelnen Paradigmen und Gruppen findet sich im „Supplementary Table“ (vgl. Anhang) in Loibl et al. (2011). Im Vergleich der Gruppe der Älteren mit der Gruppe der Jüngeren zeigten sich besonders ausgeprägte Mehraktivierungen bei den Älteren für die Paradigmen der passiven Bewegungsschiene und der Faustschlussbewegung in 1Hz. Die altersassoziierten Mehraktivierungen bei den Faustschlussbewegungen mit maximaler Frequenz waren im Vergleich zu der Frequenz von 1Hz bereits weniger ausgeprägt und während des Paradigmas des 9-Hole-Peg-Test umfassten sie nur noch den ipsilateralen SM1 und kontralateralen BA 45. Nur für das Paradigma des 9-Hole-Peg-Test zeigten die Jüngeren Mehraktivierungen im kontralateralen SM1 (vgl. „Table 2“; Loibl et al., 2011).

Ergebnisse

3.1.3 Korrelationsanalysen

Korrelationsanalysen zwischen motorischer Leistung und BOLD-Signal als Ausdruck der Aktivierungsintensität wurden innerhalb der Gruppen erstellt. Während der Faustschlussbewegungen mit individuell maximaler Frequenz zeigte die Gruppe der Älteren eine negative Abhängigkeit ipsilateral in SMA und SM1, d.h. die Probanden mit der langsamsten Frequenz zeigten die meiste ipsilaterale Aktivierung. Eine ähnliche Korrelation zeigte sich für den 9-Hole-Peg Test. Probanden mit schlechter Leistung aktivierten mehr ipsilateral in SMA und SM1 (vgl. „Figure 3“; Loibl et al., 2011). In der Gruppe der Älteren wurde bei keinem der Paradigmen eine positive Korrelation zwischen Performance und BOLD-Signal gefunden. Die Gruppe der Jüngeren zeigte eine positive Korrelation zwischen motorischer Leistung und BOLD-Signal in der kontralateralen SMA und im SM1 (vgl. „Figure 3“; Loibl et al., 2011).

3.2 fMRT-Ergebnisse der visuellen Nachführaufgabe (Trajektorien) im Vergleich Jung gegen Alt

3.2.1 Motorische Leistungsparameter

Im Gegensatz zu den übrigen Paradigmen konnte die Gruppe der Älteren das Leistungsniveau der Jüngeren bei dieser Aufgabe nicht erreichen (vgl. Tabelle 1). Dieser Umstand war begleitet von verstärkten Kopfbewegungen während der Messungen, was die Aussagekraft der fMRT-Aktivierungsmuster schmälert.

3.2.2 fMRT-Aktivierungen der einzelnen Gruppen

Die Aktivierungen sind in Tabelle 2 des Anhangs dargestellt. In der Gruppe junger Probanden waren aktiv: der kontralaterale M1, der bilaterale S1, die

Ergebnisse

Trajektorien		ältere Probanden	jüngere Probanden
Strecke (cm)	Mittel	70,44	69,30
	SD	± 6,94	± 7,11
Abweichung (pixel, 200 dpi)	Mittel	118785,30	67634,38
	SD	± 67945,61	± 50729,12

Tabelle 1: Motorische Leistungen in der visuellen Nachführaufgabe

kontralaterale SMA, der bilaterale dPMC, der kontralaterale S2, parietale Areale: kontralateraler BA5 und bilateral BA7, bilateral der BA 44, der MCC und das Cerebellum, stärker ausgeprägt auf der ipsilateralen Hemisphäre. Die Daten der älteren Gruppe waren durch verstärkte Kopfbewegungen belastet (gemessen mit der Bewegungskorrektur-Analyse der Vorverarbeitung von SPM 5: $t_{33} > 2$; $p < 0,05$ in 5 von 6 Parametern). Die Gruppe älterer Probanden zeigte Aktivierungen im kontralateralen M1, bilateral in S1, kontralateral in S2, BA7, bilateral in BA 44 und kontralateral in BA 45, sowie ipsilaterale cerebelläre Aktivierung.

3.2.3 Gruppenvergleich fMRT-Aktivierungen

Ein Vergleich der Aktivitätsmuster zwischen Jung und Alt während der visuellen Nachführaufgabe zeigte nur für die Gewichtung Alt > Jung eine Mehraktivierung kontralateral in BA 45 (T-Wert: 3,83; MNI-Koordinaten (x y z): -54 18 27).

3.2.4 Korrelation zwischen Leistung und fMRT-Aktivierung

Schlechte Leistung, die als Abweichung von der idealen Linie gemessen wurde, korrelierte in der Gruppe der Älteren positiv mit dem BOLD-Signal der ipsilateralen SMA ($r = 0,71$; MNI-Koordinaten (x, y, z): 3, 6, 69).

Ergebnisse

3.3 Ergebnisse der Studie „Contralesional motor cortex activation depends on ipsilesional corticospinal tract integrity in well-recovered subcortical stroke patients“

3.3.1 Motorische Leistungparameter

Die chronischen Schlaganfallpatienten mit subkortikalen Läsionen erreichten in den im Scanner getesteten Faustschlussbewegungen mit individuell maximaler Frequenz ein mit der gesunden Gruppe vergleichbares Leistungsniveau (Lotze et al., 2011). Die Schlaganfallpatienten zeigten eine geringfügig eingeschränkte Handkraft im Vergleich der paretischen mit der gesunden Seite (betroffene Hand $31,7 \pm 8,5$ kg; nicht betroffene Hand: $34,7 \pm 9,4$ kg; $t_{13} = 2,13$, $p = 0,028$). Die komplexen Aufgaben (9-Hole-Peg, Trajektorien) konnten von den Schlaganfallpatienten deutlich schlechter bewältigt werden (9-Hole-Peg Test: Patienten: 2,73 Pegs, Gesunde: 3,24 Pegs; $t_{13} = 4,24$; $p < 0,001$; Trajektorien: Patienten 1,74 cm/s, Gesunde 2,35 cm/s, $t_{13} = 3,35$; $p < 0,001$). Insgesamt zeigten die Schlaganfallpatienten eine schlechtere Motorik der paretischen Hand, was sich besonders bei den komplexen Aufgaben zeigte.

3.3.2 fMRT-Aktivierungen im Vergleich zwischen den Schlaganfallpatienten und der Kontrollgruppe der älteren Gesunden

Für das Paradigma der passiven Bewegungsschiene zeigten sich keine Aktivierungsunterschiede zwischen den Gruppen. Für die Faustschlussbewegungen mit 1 HZ waren im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe vermehrte Aktivierungen in MCC, SMA und dPMC in der zur Läsion kontralateralen Hemisphäre zu vermerken. Die Versuchsanordnung maximaler individueller Faustschlussbewegungen konnte keine signifikanten

Ergebnisse

Unterschiede zwischen den Gruppen aufzeigen (Lotze et al., 2011). Der Aktivierungsanstieg für Maximale Frequenz > 1 Hz war in der Schlaganfallgruppe auf der zur Läsion kontralateralen Seite stärker ausgeprägt (vgl. Figure 1, Lotze et al., 2011).

3.3.3 Korrelationsanalysen

Es bestand eine positive Korrelation zwischen Handkraft und TMS-Rekrutierungskurven (RC-Steigung/M-Welle). fMRT-Aktivierungen des M1 der beschädigten Hemisphäre korrelierten negativ mit den TMS-Rekrutierungskurven (RC-Steigung/M-Welle) als Maß der kortikospinalen funktionalen Integrität. Die fMRT-Aktivierung in dPMC der beschädigten Hemisphäre korrelierte negativ mit der Integrität kortikospinaler Bahnen gemessen mit DTI. Auch korrelierte die fMRT-Aktivierung in dPMC der intakten Hemisphäre negativ mit der Integrität kortikospinaler Bahnen gemessen mit DTI (Lotze et al., 2011).

Diskussion

4 Diskussion

Eine zentrale Fragestellung war, ob die bekannten Mehraktivierungen im Alter bei komplexen motorischen Aufgaben einen positiven Effekt auf die erbrachte Leistung haben und damit die altersbedingten Defizite — zu einem gewissen Teil — kompensieren können. Durch eine kombinierte Vorgehensweise aus fMRI-Untersuchungen unterschiedlich komplexer motorischer Aufgabenstellungen bei Jungen und Alten sowie Korrelationsanalysen zwischen motorischer Leistung und BOLD-Signal konnten wir in der Studie: „Non-effective increase of fMRI-activation for motor performance in elder individuals“ (Loibl et al., 2011) zeigen, dass die zusätzliche Rekrutierung von Hirnarealen Ausdruck einer cerebralen Anpassung an den mit dem Alter einhergehenden höheren Schwierigkeitsgrad der Aufgaben ist. Besonders die Korrelationsanalysen des ipsilateralen M1 und der ipsilateralen SMA mit der erbrachten Leistung unterstreichen die Abhängigkeit von Aktivität zur motorischen Anforderung des jeweiligen Paradigmas. Sind die motorischen Ressourcen ausgereizt, kann die Gruppe der älteren Studienteilnehmer das Leistungsniveau der Jüngeren, wie in der anspruchsvollen visuellen Nachführaufgabe geschehen, nicht mehr halten (vgl. Tabelle 1, S.29). Die älteren Teilnehmer zeigen während der passiven Bewegung Mehraktivierungen der ipsilateralen Hemisphäre in SM1, SMA, dPMC, MCC und der kontralateralen anterioren cerebellären Hemisphäre (Larsell Lobuli I-III und IV-VII)(detaillierte Aufstellung in Tabelle 2; Loibl et al., 2011). Da bei diesem Paradigma keine Leistung abverlangt wird, deuten diese Mehraktivierungen auf eine dem Alter attribuierte grundlegende Veränderung hin und würde die Hypothese einer Differenzierung stützen, wie sie von Heuninckx et al. (2008) aus der Kognitionsforschung (Li & Lindenbergs, 1999) adaptiert wurde. Nach dieser Hypothese sind altersbezogene Mehraktivierungen Ausdruck einer

Diskussion

generalisierten, nicht-funktionalen Ausdehnung von Aktivierung. Diese beruht auf einem Defizit der Neurotransmission und der daraus resultierenden Abnahme des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses sowie dem Verlust neuronaler Spezialisierung (Ghisletta & Lindenberger, 2003). Diese Betrachtung einer Dedifferenzierung wäre für das Faustschlussparadigma mit 1Hz bei vergleichbarem Leistungs niveau ebenso gültig, da hierbei altersbezogene Mehraktivierungen in beiden Hemisphären zu finden waren (vgl. Tabelle 2; Loibl et al., 2011). Jedoch nahmen die Mehraktivierungen — relativ zur Probandengruppe der Jungen — bei der in stringenter Folge zur Frequenz in 1Hz schwierigeren Aufgabe der maximalen Frequenz wieder ab, was eine funktionelle Abhängigkeit ausdrückt und entsprechend als Antwort auf eine schwierigere Aufgabe gewertet werden kann (Gerloff et al., 1998; Vestynen et al., 2005). Dieser Zusammenhang spricht gegen eine reine Dedifferenzierung. Bei den unterschiedlichen komplexen Aufgaben des sensomotorisch geführten 9-Hole-Peg-Test und der visuell geführten Trajektorien-Aufgabe waren nur noch wenig altersassoziierte Mehraktivierungen zu finden (vgl. Tabelle 2 in Loibl et al., 2011): ipsilateraler SM1 und kontralateraler BA 45 für den 9-Hole-Peg-Test und kontralateraler BA 45 für das Paradigma der Trajektorien. Diese Abnahme der Mehraktivierungen widerspricht einer reinen Dedifferenzierungs-Hypothese. Bei der visuellen Nachföhraufgabe der Trajektorien konnten die älteren Probanden das Leistungs niveau der Jüngeren nicht erreichen, auch nahm die Differenz in der Aktivierungsintensität ab (vgl. Abbildung 2). Eine Vergleichbarkeit der komplexen Paradigmen (9-Hole-Peg-Test und Trajektorien) ist aufgrund der unterschiedlichen Aufgabenstellung nur relativ und nicht absolut gegeben. Weiter war ein präziser Vergleich aufgrund von Störfaktoren (Kopfbewegungen) nicht möglich. Jedoch war während der Trajektorien-Aufgabe interessanterweise die einzige verbliebene Mehraktivierung der Alten im linken kontralateralen BA 45 zu finden. Die altersassoziierte Mehraktivierung des linken kontralateralen

Diskussion

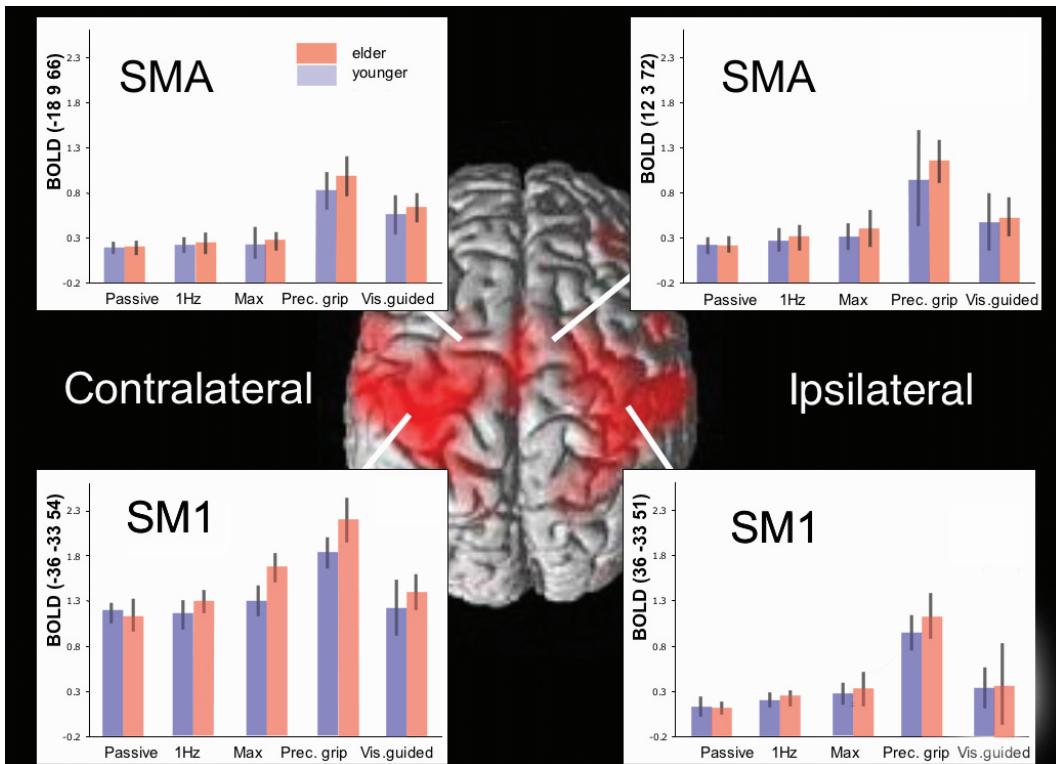


Abbildung 2: Aktivierungen in SMA und SM1 für alle fünf Paradigmen Die Aktivierungsintensitäten sind als Balken in Rot für die älteren und in Blau für die jüngeren Probanden dargestellt. In der Bezeichnung der Paradigmen bezieht sich „Prec. grip“ auf den 9-Hole-Peg-Test und „Vis.guided“ auf die visuell geführte Aufgabe der Trajektorien.

Diskussion

BA 45 zeigte sich in unserer Studie in allen aktiven Paradigmen. Für die Paradigmen mit vergleichbarem Leistungsniveau (Faustschlussbewegungen, 9-Hole-Peg) kann die Aktivierung von BA 45 als kompensatorisch gewertet werden. Diese Betrachtung stützt die Ergebnisse von Heuninckx et al.. Allerdings konnten wir keine positive Korrelation zwischen der Leistung im 9-Hole-Peg-Test und der Aktivierung in BA 45 feststellen; es zeigte sich sogar ein negativer Trend ($r = -0,53$; MNI x, y, z: -60, 20, 9). Die Brodmann Areale BA 45 und BA 44 der linken Hemisphäre formen zusammen die als motorisches Sprachzentrum bekannte Broca Region (Amunts et al., 2004a). Paul Broca hatte dieses Areal nach Autopsie von Patienten, bei denen er initial eine aphasische Störung und im weiteren Verlauf motorische Defizite beobachtet hatte, beschrieben und dadurch die These einer linkshemisphäriellen Dominanz für Sprache entwickelt (Keller et al., 2009). Diese generelle Betrachtung ist bis zum heutigen Tage gültig, wenngleich weitere Differenzierungen hinzugetreten sind. BA 44 scheint dem Hirnareal F5 des Makakenaffen zu entsprechen und in seiner Funktion auch komplexe Handbewegungen, assoziatives sensomotorisches Lernen und sensomotorische Integration zu umfassen (Binkofski & Buccino, 2004) sowie Teil des so genannten „Grasping Circuits“ (Binkofski & Buccino, 2006) zu sein. Ein homologes Areal für BA 45 ist im Affenmodell nicht sicher beschrieben. Aus der Auseinandersetzung mit homologen Arealen in Makaken argumentierte Petrides et al. (2009), dass die Funktionen, die von BA 44 und 45 ausgeführt werden, nicht spezifisch den Aspekten menschlicher Sprache dienen, sondern dass fundamentale neuronale Verarbeitungsprozesse, die im Menschen und in nicht-menschlichen Primaten gleichermaßen stattfinden, sich beim Menschen zur Funktion der Sprache weiterentwickelt haben. In dieser Argumentationslinie differenzieren sich weitere Modelle, die dem motorischen System als Ganzem kognitive Attribute wie das Verständnis und die Vorhersage von externen Ereignissen zuschreiben (Schubotz,

Diskussion

2007). So werden BA 44/45 die Vorhersage von Zielen und dem lateralen Prämotorischen Kortex die Vorhersage von Veränderungen zugeschrieben (Schubotz & von Cramon, 2002); die SMA ist weiter wichtig in der Koordination und Integration von Vorhersagmodellen, die gleichzeitig stattfinden (Shima & Tanji, 2000). Insofern könnte BA 45 als mögliches kompensatorisches Areal für motorische Leistung durch Kognition betrachtet werden.

Die Schlaganfallpatienten wurden mit den fMRT-Paradigmen der passiven Bewegungsschiene und der Faustschlussbewegungen untersucht; hierbei war das Leistungsniveau vergleichbar. Die komplexen fMRT-Paradigmen (9-Hole-Peg, Trajektorien) konnten wir in der Gruppe der Schlaganfallpatienten nicht durchführen, da der Versuchsaufbau im Scanner deren Kompetenzen überschritt. Für diese Paradigmen erreichten sie schon außerhalb des Scanners schlechtere Ergebnisse als die gesunde Referenzgruppe von Alten. Im Vergleich der gesunden Alten und der Schlaganfallpatienten zeigten sich ähnliche Aktivierungsphänomene, wie sie im Vergleich der gesunden Jungen mit den gesunden Alten gefunden wurden: Zunahme der ipsilateralen Aktivierung bei vergleichbarem Leistungsniveau (Abbildung 1; Lotze et al., 2011). Die bei den Gesunden beobachteten Kompensationsmechanismen, z.B. Aktivierung ipsilateraler Areale, können auch nach einem subkortikalen Schlaganfall wirksam werden. Allerdings sind die kompensatorischen Ressourcen deutlich begrenzter, was man an der schlechteren Ausführung der komplexen Aufgaben ablesen kann. Während die Schlaganfallpatienten in dem Paradigma der Faustschlussbewegungen mit 1Hz Mehraktivierungen in dPMC, SMA und MCC der beschädigten Hemisphäre zeigten, war in dem Paradigma mit maximaler Frequenz kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen detektierbar. Interessanterweise war die Aktivitätssteigerung für maximale Frequenz $> 1\text{Hz}$ in der Gruppe der Schlaganfallpatienten auf der zur Läsion kontralateralen (CON-H) — entsprechend zur Bewegung ipsilateralen — Seite in M1, dPMC und SMA deutlich stärker ausgeprägt

Diskussion

als in der gesunden Kontrollgruppe. Eine Korrelationsanalyse zwischen erhöhter fMRT-Aktivierung des dPMC der CON-H und Messungen der strukturellen kortikospinalen Integrität, gemessen mit DTI, (Darstellung 2C; Lotze et al., 2011) zeigte eine negative Korrelation auf, die nicht mit dem Alter oder der Zeit der Rekonvaleszenz assoziiert war. Auch korreliert die Aktivierungsintensität des M1 der CON-H und des M1 und des dPMC der DAM-H negativ mit der Handkraft der betroffenen Seite (Vgl. Tabelle 3; Lotze et al., 2011). Abnehmende funktionale Integrität, gemessen mit TMS, ist von erhöhter fMRT-Aktivierung in M1 der geschädigten Hemisphäre begleitet (vgl. Darstellung 2 B; Lotze et al., 2011). Ein interessanter Aspekt ist die Abhängigkeit der kortikospinalen funktionalen Integrität zum Alter. Lediglich die Korrelationsanalysen zwischen Mehraktivierungen des dPMC und der struktureller Integrität der kortikospinalen Bahnen zeigten sich als unabhängig vom Alter. Ebenso war der Zusammenhang zwischen Aktivierung des M1 in der geschädigten Hemisphäre und der Handkraft vom Alter unabhängig. Vergleicht man diese von Alter unabhängigen Korrelationsanalysen mit den Korrelationsanalysen des komplexen Paradigmas aus der Altersstudie, zeigen sich in beiden die negativen Assoziationen für die primär motorischen Areale: bei den Alten der ipsilaterale M1 mit der motorischen Leistung und bei den Schlaganfallpatienten der M1 der betroffenen Seiten mit der Handkraft als motorischer Leistungsparameter. Die M1-Aktivierung der kontraläisionalen Seite — entsprechend ipsilateral zur bewegten Hand — ist ein Hinweis auf eine ungünstige Prognose für motorische Restitution nach Training (Dong et al., 2006). Dementsprechend können wir einen ähnlichen Zusammenhang aus den Korrelationsanalysen der älteren Probanden aufzeigen: ipsilaterale M1 Aktivierung ist Ausdruck einer zunehmenden Überforderung und schlechter motorischer Leistung. Der stärkere Aktivitätsanstieg der Schlaganfallpatienten während der Faustschlussbewegungen in maximaler Frequenz auf der kontraläisionalen/ipsilateralen Seite in M1 entspricht

Diskussion

diesen Zusammenhängen. In den sekundären motorischen Arealen zeigten die Älteren negative Korrelationen zur Leistung für die maximale Frequenz der Faustschlussbewegung ($r = -0,74$) und den 9-Hole-Peg-Test ($r = -0,78$) zur Aktivierung in der ipsilateralen SMA. Ferner zeigten die Schlaganfallpatienten negative Korrelationen hinsichtlich der Aktivierung im dPMC der kontralässionalen Hemisphäre und der strukturellen Integrität der Leitungsbahnen ($r = -0,67$). Diese Abhängigkeit von cerebralen Mehraktivierungen im dPMC zur strukturellen Integrität — gemessen mit DTI, im Vergleich der kranken mit der gesunden Seite — (vgl. Darstellung 2, C, D; Lotze et al., 2011) ist vom Alter unabhängig und spezifisch für den Schlaganfall. Diese Korrelationen unterstützen die Vorstellung, dass krankheitsabhängige Defizite durch Mehraktivierungen des dPMC der kontralässionalen Hemisphäre — zumindest für den Bereich einfacher motorischer Aufgaben — ausgeglichen werden können. Die kontralässionalen/ipsilateralen Aktivitätsanstiege in dPMC und SMA während der Faustschlussbewegungen in maximaler Frequenz im Vergleich zu 1Hz weisen in dieselbe Richtung. Allerdings korreliert die ipsilaterale SMA Aktivierung während des komplexen Paradigmas des 9-Hole-Peg-Test negativ zur motorischen Leistung in der Gruppe der Älteren. Die SMA und der dPMC entsprechen dem Brodmann Areal 6 und unterscheiden sich nicht auf zytologischer Ebene, sondern in ihrer räumlichen Zuordnung — so auch in unseren Studien definiert — und damit besonders in ihren intrakortikalen Verbindungen. So ist die SMA bilateral vernetzt und hat Verbindungen zu den Spinalen Motoneuronen (Dum und Strick, 2002). Der dPMC hat direkte Projektion in die Pyramidenbahn (Teitti et al., 2008), was eine Mehraktivierung bei subkortikalen Läsionen der Pyramidenbahn funktionell logisch erscheinen lässt. Bringt man die Mehraktivierungen der SMA und des dPMC mit der von Sakreida et al. (2005) beschriebenen somatotopischen Ordnung sekundär motorischer Areale in Deckung (vPMC entspricht BA 44: Finger;

Diskussion

dPMC: Handgelenk, Ellebogen; SMA: Rumpf, Schulter), könnte man daraus Hypothesen für die unterschiedliche funktionelle/kompensatorische Relevanz von BA 44, dPMC und SMA in den von uns getesteten verschiedenen komplexen Paradigmen ableiten: Die Aktivierung des bilateralen BA 44, des dPMC und der SMA in den Gruppen der Gesunden war unterschiedlich ausgeprägt (vgl. „supplementary table“, Loibl et al., 2011). Allerdings bleibt dies in der funktionellen Überschneidung mit anderen Attributen der sekundären motorischen Areale, wie etwa dem für motorisches Lernen (vgl. dazu positive Korrelation zur Leistung in der kontralateralen SMA während des 9-Hole-Peg-Tests in der jungen Gruppe; Darstellung 3, Loibl et al., 2011) auf der Basis unserer Daten spekulativ. Vermehrte Aktivierung des dPMC nach Schlaganfall wird beschrieben (Gerloff et al., 2006; Weiller et al., 1993; Calautti et al., 2001). Die Aktivierung des dPMC der geschädigten Hemisphäre korreliert dabei mit gesteigerter motorischer Leistung (Seitz et al., 1998; Marshall et al., 2000). Eine vermehrte Aktivierung der SMA nach Schlaganfall wird auch von anderen Arbeitsgruppen beschrieben (Johansen-Berg et al., 2002). Jedoch scheint der dPMC über seine direkten Projektionen in die Pyramidenbahn für Schlaganfallpatienten wichtiger zu sein, da auch die ipsilaterale SMA bei den gesunden Alten bei schlechter Leistung mehr aktiviert wird. Die aus unseren Studien zu ziehenden Schlüsse beinhalten Implikationen für die prognostische Bewertung verschiedener Untersuchungen nach Schlaganfall: Der beste, da altersunabhängige Parameter ist die Messung der strukturellen Integrität der Leitungsbahnen mittels DTI. Ein schlechterer, da altersabhängiger Parameter ist die Messung der funktionellen Integrität mittels TMS. fMRT-Aktivierungen primärer und sekundärer motorischer Areale in der ipsilateralen/kontraläsionalen Hemisphäre entsprechen — obwohl sie als kompensatorisch gewertet werden können — einer schlechten motorischen Leistung, in der sich die Grenzen der Kompensation widerspiegeln. Die Mehraktivierungen sind Ausdruck

Diskussion

einer altersbedingten oder entsprechend durch Verlust von Leitungsbahnen erhöhten Schwierigkeit, wobei der SM1 diesen Zusammenhang am klarsten darstellt und der SMA in seiner Kompensationsfähigkeit für Bewegungen der oberen Extremität dem dPMC nachsteht. Mehraktivierungen der kontralateralen/läsionsgeschädigten Seite sprechen für bessere motorische Leistungsfähigkeit, wie die positiven Korrelationsanalysen der Aktivierung in M1 und der SMA zur motorischen Leistung des 9-Hole-Peg-Tests bei den jungen Probanden und wie longitudinale Schlaganfallstudien für den dPMC aufzeigen (Seitz et al., 1998; Marshall et al., 2000; Johansen-Berg et al., 2002).

Mit unseren Studien können wir zum grundlegenden Verständnis für cerebralen Veränderungen im Senium — in dem vermehrt Schlaganfälle zu beobachten sind — und für deren funktionelle Relevanz beitragen. In weiteren Studien wären die relativen Erkenntnisse aus den Korrelationsanalysen durch direkte Messungen mittels repetitiver TMS zu untermauern. Diese und weitere Erkenntnisse, die aus der Verbindung von klinischen, funktionellen und Betrachtungen der strukturellen Integrität erwachsen, können zu einem besseren Verstehen der Restitutionsprozesse motorischer Funktionen nach Schlaganfall beitragen. Dies ist eine Voraussetzung für Weiterentwicklungen therapeutischer Strategien der Schlaganfallrehabilitation.

Literaturverzeichnis

- Amunts, K.; Schleicher, A. & Zilles, K. (2004), 'Outstanding language competence and cytoarchitecture in Broca's speech region.', *Brain Lang* 89, 346—353.
- Barker, A. T.; Jalinous, R. & Freeston, I. L. (1985), 'Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex.', *Lancet* 1, 1106–1107.
- Basser, P. J. (1995), 'Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images.', *NMR Biomed* 8, 333–344.
- Basser, P. J.; Mattiello, J. & LeBihan, D. (1994), 'MR diffusion tensor spectroscopy and imaging.', *Biophys J* 66, 259–267.
- Basser, P. J. & Pierpaoli, C. (1996), 'Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI.', *J Magn Reson B* 111, 209–219.
- Behrens, T. E. J.; Johansen-Berg, H.; Woolrich, M. W.; Smith, S. M.; Wheeler-Kingshott, C. A. M.; Boulby, P. A.; Barker, G. J.; Sillery, E. L.; Sheehan, K.; Ciccarelli, O.; Thompson, A. J.; Brady, J. M. & Matthews, P. M. (2003), 'Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging.', *Nat Neurosci* 6, 750–757.
- Le Bihan, D.; Mangin, J. F.; Poupon, C.; Clark, C. A.; Pappata, S.; Molko, N. & Chabriat, H. (2001), 'Diffusion tensor imaging: concepts and applications.', *J Magn Reson Imaging* 13(4), 534–546.
- Binkofski, F. & Buccino, G. (2006), 'The role of ventral premotor cortex in action execution and action understanding.', *J Physiol Paris* 99, 396–405.
- Binkofski, F. & Buccino, G. (2004), 'Motor functions of the Broca's region.', *Brain Lang* 89, 362–369.
- Binkofski, F.; Seitz, R. J.; Arnold, S.; Classen, J.; Benecke, R. & Freund, H. J. (1996), 'Thalamic metabolism and corticospinal tract integrity determine motor recovery in stroke.', *Ann Neurol* 39, 460–470.
- Boyke, J.; Driemeyer, J.; Gaser, C.; Büchel, C. & May, A. (2008), 'Training-induced brain structure changes in the elderly.', *J Neurosci* 28, 7031–7035.

Literaturverzeichnis

- Bushara, K. O.; Wheat, J. M.; Khan, A.; Mock, B. J.; Turski, P. A.; Sorenson, J. & Brooks, B. R. (2001), 'Multiple tactile maps in the human cerebellum.', *Neuroreport* 12, 2483–2486.
- Bütfisch, C. M. (2006), 'Neurobiological bases of rehabilitation.', *Neurol Sci* 27 Suppl 1, S18–S23.
- Cabeza, R. (2001), 'Cognitive neuroscience of aging: contributions of functional neuroimaging.', *Scand J Psychol* 42, 277–286.
- Calautti, C.; Serrati, C. & Baron, J. C. (2001), 'Effects of age on brain activation during auditory-cued thumb-to-index opposition: A positron emission tomography study.', *Stroke* 32, 139–146.
- Cramer, S. C. (2004), 'Functional imaging in stroke recovery.', *Stroke* 35, 2695–2698.
- Dauguet, J.; Peled, S.; Berezovskii, V.; Delzescaux, T.; Warfield, S. K.; Born, R. & Westin, C.-F. (2006), '3D histological reconstruction of fiber tracts and direct comparison with diffusion tensor MRI tractography.', *Med Image Comput Comput Assist Interv* 9, 109–116.
- Dong, Y.; Dobkin, B. H.; Cen, S. Y.; Wu, A. D. & Weinstein, C. J. (2006), 'Motor cortex activation during treatment may predict therapeutic gains in paretic hand function after stroke.', *Stroke* 37, 1552–1555.
- Dum, R. P. & Strick, P. L. (2002), 'Motor areas in the frontal lobe of the primate.', *Physiol Behav* 77, 677–682.
- Freund, H. J. (1996), 'Historical overview.', *Adv Neurol* 70, 17–27.
- Gerloff, C.; Bushara, K.; Sailer, A.; Wassermann, E. M.; Chen, R.; Matsuoka, T.; Waldvogel, D.; Wittenberg, G. F.; Ishii, K.; Cohen, L. G. & Hallett, M. (2006), 'Multimodal imaging of brain reorganization in motor areas of the contralesional hemisphere of well recovered patients after capsular stroke.', *Brain* 129, 791–808.
- Gerloff, C.; Corwell, B.; Chen, R.; Hallett, M. & Cohen, L. G. (1998), 'The role of the human motor cortex in the control of complex and simple finger movement sequences.', *Brain* 121 (Pt 9), 1695–1709.
- Ghisletta, P. & Lindenberger, U. (2003), 'Age-based structural dynamics between perceptual speed and knowledge in the Berlin Aging Study: direct evidence for ability dedifferentiation in old age.', *Psychol Aging* 18, 696–713.
- Goebell, E.; Fiehler, J.; Ding, X.-Q.; Paustenbach, S.; Nietz, S.; Heese, O.; Kucinski, T.; Hagel, C.; Westphal, M. & Zeumer, H. (2006), 'Disarrangement of fiber tracts and decline of neuronal density correlate in glioma patients—a combined diffusion tensor imaging and 1H-MR spectroscopy study.', *AJNR Am J Neuroradiol* 27, 1426–1431.

Literaturverzeichnis

- Grodd, W.; Hülsmann, E. & Ackermann, H. (2005), 'Functional MRI localizing in the cerebellum.', *Neurosurg Clin N Am* 16, 77–99, v.
- Grodd, W.; Hülsmann, E.; Lotze, M.; Wildgruber, D. & Erb, M. (2001), 'Sensorimotor mapping of the human cerebellum: fMRI evidence of somatotopic organization.', *Hum Brain Mapp* 13, 55–73.
- Halsband, U.; Krause, B. J.; Schmidt, D.; Herzog, H.; Tellmann, L. & Müller-Gärtner, H. W. (1998), 'Encoding and retrieval in declarative learning: a positron emission tomography study.', *Behav Brain Res* 97, 69–78.
- Halsband, U. & Lange, R. K. (2006), 'Motor learning in man: a review of functional and clinical studies.', *J Physiol Paris* 99, 414–424.
- Heald, A.; Bates, D.; Cartlidge, N. E.; French, J. M. & Miller, S. (1993), 'Longitudinal study of central motor conduction time following stroke. 2. Central motor conduction measured within 72 h after stroke as a predictor of functional outcome at 12 months.', *Brain* 116 (Pt 6), 1371–1385.
- Heuninckx, S.; Wenderoth, N. & Swinnen, S. P. (2008), 'Systems neuroplasticity in the aging brain: recruiting additional neural resources for successful motor performance in elderly persons.', *J Neurosci* 28, 91–99.
- Hutchinson, S.; Kobayashi, M.; Horkan, C. M.; Pascual-Leone, A.; Alexander, M. P. & Schlaug, G. (2002), 'Age-related differences in movement representation.', *Neuroimage* 17, 1720–1728.
- Jiang, H.; van Zijl, P. C. M.; Kim, J.; Pearlson, G. D. & Mori, S. (2006), 'DtiStudio: resource program for diffusion tensor computation and fiber bundle tracking.', *Comput Methods Programs Biomed* 81, 106–116.
- Johansen-Berg, H.; Dawes, H.; Guy, C.; Smith, S. M.; Wade, D. T. & Matthews, P. M. (2002), 'Correlation between motor improvements and altered fMRI activity after rehabilitative therapy.', *Brain* 125, 2731–2742.
- Keller, S. S.; Crow, T.; Foundas, A.; Amunts, K. & Roberts, N. (2009), 'Broca's area: nomenclature, anatomy, typology and asymmetry.', *Brain Lang* 109, 29–48.
- Kim, S. G.; Ashe, J.; Hendrich, K.; Ellermann, J. M.; Merkle, H.; U?urbil, K. & Georgopoulos, A. P. (1993), 'Functional magnetic resonance imaging of motor cortex: hemispheric asymmetry and handedness.', *Science* 261, 615–617.

Literaturverzeichnis

- Larsell, O. J. J. (1972), The comparative Anatomy and Histology of the Cerebellum: the Human Cerebellum, Cerebellar Connections and Cerebellar Cortex., Minnesota Univ. Press, Minneapolis.
- Larsell, O. (1952), 'The morphogenesis and adult pattern of the lobules and fissures of the cerebellum of the white rat.', *J Comp Neurol* 97, 281–356.
- Lawrence, E. S.; Coshall, C.; Dundas, R.; Stewart, J.; Rudd, A. G.; Howard, R. & Wolfe, C. D. (2001), 'Estimates of the prevalence of acute stroke impairments and disability in a multiethnic population.', *Stroke* 32, 1279–1284.
- Le Bihan, D.; Mangin, J. F.; Poupon, C.; Clark, C. A.; Pappata, S.; Molko, N. & Chabriat, H. (2001), 'Diffusion tensor imaging: concepts and applications.', *J Magn Reson Imaging* 13, 534–546.
- Leiner, H. C.; Leiner, A. L. & Dow, R. S. (1986), 'Does the cerebellum contribute to mental skills?', *Behav Neurosci* 100, 443–454.
- Li, S.-C., L. U. (1999), 'Cross-level unification: a computational exploration of the link between deterioration of neurotransmitter systems dedifferentiation of cognitive abilities in old age.', In: Cognitive Neuroscience of memory (Nilsson LG, Markowitsch HJ, eds), Seattle: Hogrefe and Huber., 103-146.
- Lindenberg, R.; Renga, V.; Zhu, L. L.; Betzler, F.; Alsop, D. & Schlaug, G. (2010), 'Structural integrity of corticospinal motor fibers predicts motor impairment in chronic stroke.', *Neurology* 74, 280–287.
- Loibl, M.; Beutling, W.; Kaza, E. & Lotze, M. (2011), 'Non-effective increase of fMRI-activation for motor performance in elder individuals.', *Behav Brain Res* 223, 280–286.
- Lotze, M.; Beutling, W.; Loibl, M.; Domin, M.; Platz, T.; Schminke, U. & Byblow, W. D. (2011), 'Contralesional Motor Cortex Activation Depends on Ipsilesional Corticospinal Tract Integrity in Well-Recovered Subcortical Stroke Patients.', *Neurorehabil Neural Repair*, 594-603.
- Lotze, M.; Braun, C.; Birbaumer, N.; Anders, S. & Cohen, L. G. (2003), 'Motor learning elicited by voluntary drive.', *Brain* 126, 866–872.
- Lotze, M.; Erb, M.; Flor, H.; Huelsmann, E.; Godde, B. & Grodd, W. (2000), 'fMRI evaluation of somatotopic representation in human primary motor cortex.', *Neuroimage* 11, 473–481.

Literaturverzeichnis

- Lotze, M.; Montoya, P.; Erb, M.; Hülsmann, E.; Flor, H.; Klose, U.; Birbaumer, N. & Grodd, W. (1999), 'Activation of cortical and cerebellar motor areas during executed and imagined hand movements: an fMRI study.', *J Cogn Neurosci* 11, 491–501.
- Madden, D. J.; Whiting, W. L.; Huettel, S. A.; White, L. E.; MacFall, J. R. & Provenzale, J. M. (2004), 'Diffusion tensor imaging of adult age differences in cerebral white matter: relation to response time.', *Neuroimage* 21, 1174–1181.
- Mahoney, F. I. & Barthel, D. W. (1965), 'Functional Evaluation: The Barthel Index.', *Md State Med J* 14, 61–65.
- Marshall, R. S.; Perera, G. M.; Lazar, R. M.; Krakauer, J. W.; Constantine, R. C. & DeLaPaz, R. L. (2000), 'Evolution of cortical activation during recovery from corticospinal tract infarction.', *Stroke* 31, 656–661.
- Mattay, V. S.; Fera, F.; Tessitore, A.; Hariri, A. R.; Das, S.; Callicott, J. H. & Weinberger, D. R. (2002), 'Neurophysiological correlates of age-related changes in human motor function.', *Neurology* 58(4), 630–635.
- Naccarato, M.; Calautti, C.; Jones, P. S.; Day, D. J.; Carpenter, T. A. & Baron, J.-C. (2006), 'Does healthy aging affect the hemispheric activation balance during paced index-to-thumb opposition task? An fMRI study.', *Neuroimage* 32, 1250–1256.
- Naito, E.; Kinomura, S.; Geyer, S.; Kawashima, R.; Roland, P. E. & Zilles, K. (2000), 'Fast reaction to different sensory modalities activates common fields in the motor areas, but the anterior cingulate cortex is involved in the speed of reaction.', *J Neurophysiol* 83, 1701–1709.
- Nitschke, M. F.; Kleinschmidt, A.; Wessel, K. & Frahm, J. (1996), 'Somatotopic motor representation in the human anterior cerebellum. A high-resolution functional MRI study.', *Brain* 119 (Pt 3), 1023–1029.
- Ogawa, S.; Lee, T. M.; Kay, A. R. & Tank, D. W. (1990), 'Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation.', *Proc Natl Acad Sci U S A* 87, 9868–9872.
- Oldfield, R. C. (1971), 'The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory.', *Neuropsychologia* 9, 97–113.
- Penfield W, B. E. (1937), 'Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man studied by electrical stimulation.', *Brain* 60, 389-443.
- Petrides, M. & Pandya, D. N. (2009), 'Distinct parietal and temporal pathways to the homologues of Broca's area in the monkey.', *PLoS Biol* 7, e1000170.

Literaturverzeichnis

- Posner, M. I. & Petersen, S. E. (1990), 'The attention system of the human brain.', *Annu Rev Neurosci* 13, 25–42.
- Reiser M., Kuhn F., Debus J., 125322-3, I. 3.-13., ed. (2006), Radiologie, S.83-88, Georg Thieme Verlag.
- Riecker, A.; Gröschel, K.; Ackermann, H.; Steinbrink, C.; Witte, O. & Kastrup, A. (2006), 'Functional significance of age-related differences in motor activation patterns.', *Neuroimage* 32(3), 1345–1354.
- Rizzolatti, G.; Fadiga, L.; Gallese, V. & Fogassi, L. (1996), 'Premotor cortex and the recognition of motor actions.', *Brain Res Cogn Brain Res* 3, 131–141.
- Roland, P. E.; Larsen, B.; Lassen, N. A. & Skinhøj, E. (1980), 'Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man.', *J Neurophysiol* 43, 118–136.
- Roland, P. E. & Zilles, K. (1996), 'Functions and structures of the motor cortices in humans.', *Curr Opin Neurobiol* 6, 773–781.
- Rossini, P. M.; Calautti, C.; Pauri, F. & Baron, J.-C. (2003), 'Post-stroke plastic reorganisation in the adult brain.', *Lancet Neurol* 2, 493–502.
- Sakreida, K.; Schubotz, R. I.; Wolfensteller, U. & von Cramon, D. Y. (2005), 'Motion class dependency in observers' motor areas revealed by functional magnetic resonance imaging.', *J Neurosci* 25, 1335–1342.
- Sanghvi, D. A. (2009), 'Recent advances in imaging of brain tumors.', *Indian J Cancer* 46, 82–87.
- Schmahmann, J. D. (1996), 'From movement to thought: anatomic substrates of the cerebellar contribution to cognitive processing.', *Hum Brain Mapp* 4, 174–198.
- Schoppe K. J.; Hamster W. : Motor Performance Series, Schuhfried: Vienna Test System 2011 - Katalog, S.70; (<http://www.schuhfried.at/wiener-testsystem-wts/>; 16.06.2012, 15.30 Uhr).
- Schubotz, R. I. (2007), 'Prediction of external events with our motor system: towards a new framework.', *Trends Cogn Sci* 11, 211–218.
- Schubotz, R. I. & von Cramon, D. Y. (2002), 'A blueprint for target motion: fMRI reveals perceived sequential complexity to modulate premotor cortex.', *Neuroimage* 16, 920–935.
- Seitz, R. J.; Höflich, P.; Binkofski, F.; Tellmann, L.; Herzog, H. & Freund, H. J. (1998), 'Role of the premotor cortex in recovery from middle cerebral artery infarction.', *Arch Neurol* 55, 1081–1088.

Literaturverzeichnis

- Shima, K. & Tanji, J. (2000), 'Neuronal activity in the supplementary and presupplementary motor areas for temporal organization of multiple movements.', *J Neurophysiol* 84, 2148–2160.
- Smith, C. D.; Umberger, G. H.; Manning, E. L.; Slevin, J. T.; Wekstein, D. R.; Schmitt, F. A.; Markesberry, W. R.; Zhang, Z.; Gerhardt, G. A.; Kryscio, R. J. & Gash, D. M. (1999), 'Critical decline in fine motor hand movements in human aging.', *Neurology* 53, 1458–1461.
- Snider, R. S. & Eldred, E. (1952), 'Cerebrocerebellar relationships in the monkey.', *J Neurophysiol* 15, 27–40.
- Statistische Ämter des Bundes und der Länder, S. (2011), Demografischer Wandel in Deutschland, Heft 1: Bevölkerungs- und Haushaltsentwicklung im Bund und in den Ländern, S. 23–35.
- Stephan, K. M.; Binkofski, F.; Posse, S.; Seitz, R. J. & Freund, H. J. (1999), 'Cerebral midline structures in bimanual coordination.', *Exp Brain Res* 128, 243–249.
- Stinear, C. (2010), 'Prediction of recovery of motor function after stroke.', *Lancet Neurol* 9, 1228–1232.
- Stinear, C. M.; Barber, P. A.; Smale, P. R.; Coxon, J. P.; Fleming, M. K. & Byblow, W. D. (2007), 'Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity.', *Brain* 130, 170–180.
- Stoodley, C. J. & Schmahmann, J. D. (2009), 'Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies.', *Neuroimage* 44, 489–501.
- Teitti, S.; Määttä, S.; Säisänen, L.; Könönen, M.; Vanninen, R.; Hannula, H.; Mervaala, E. & Karhu, J. (2008), 'Non-primary motor areas in the human frontal lobe are connected directly to hand muscles.', *Neuroimage* 40, 1243–1250.
- Thach, W. T.; Goodkin, H. P. & Keating, J. G. (1992), 'The cerebellum and the adaptive coordination of movement.', *Annu Rev Neurosci* 15, 403–442.
- Verstynen, T.; Diedrichsen, J.; Albert, N.; Aparicio, P. & Ivry, R. B. (2005), 'Ipsilateral motor cortex activity during unimanual hand movements relates to task complexity.', *J Neurophysiol* 93, 1209–1222.
- Ward, N. S. (2006), 'Compensatory mechanisms in the aging motor system.', *Ageing Res Rev* 5, 239–254.
- Ward, N. S.; Brown, M. M.; Thompson, A. J. & Frackowiak, R. S. J. (2003), 'Neural correlates of outcome after stroke: a cross-sectional fMRI study.', *Brain* 126, 1430–1448.

Literaturverzeichnis

- Ward, N. S.; Swayne, O. B. C. & Newton, J. M. (2008), 'Age-dependent changes in the neural correlates of force modulation: an fMRI study.', *Neurobiol Aging* 29, 1434–1446.
- Weiller, C.; Jüptner, M.; Fellows, S.; Rijntjes, M.; Leonhardt, G.; Kiebel, S.; Müller, S.; Diener, H. C. & Thilmann, A. F. (1996), 'Brain representation of active and passive movements.', *Neuroimage* 4, 105–110.
- Weiller, C.; Ramsay, S. C.; Wise, R. J.; Friston, K. J. & Frackowiak, R. S. (1993), 'Individual patterns of functional reorganization in the human cerebral cortex after capsular infarction.', *Ann Neurol* 33, 181–189.
- Wise, S. P. & Desimone, R. (1988), 'Behavioral neurophysiology: insights into seeing and grasping.', *Science* 242, 736–741.
- Zarei, M.; Johansen-Berg, H.; Smith, S.; Ciccarelli, O.; Thompson, A. J. & Matthews, P. M. (2006), 'Functional anatomy of interhemispheric cortical connections in the human brain.', *J Anat* 209, 311–320.

Anhang

Region	Seite	T-Wert	Junge Probanden			Alte Probanden		
			MNI Koordinaten	x	y	z	MNI Koordinaten	x
								y
Primär Sensomotorischer Kortex (M1)	links	7,52	-33	-24	51	4,86	-42	-33
	rechts	4,91	63	-21	45	4,26	63	-15
Supplementär Motorische Area (SMA)	links	6,12	-3	-9	69	5,36	0	-3
	rechts	-				-		
Dorsaler Prämotorischer Kortex (dPMC)	links	3,59	-24	-9	66	-		
	rechts	3,56	33	-9	66	-		
Inferiores postcentrales Operculum (S2)	links	5,37	-45	-27	24	4,37	-54	-21
	rechts	-				-		
Anterior-superiorer Parietaler Kortex (BA 5)	links	3,82	-27	-39	48	-		
	rechts	-				-		
Posterior-superiorer Parietaler Kortex (BA 7)	links	4,06	-36	-45	57	4,34	-36	-48
	rechts	3,23	-24	-57	54	-		
Inferiorer frontaler Gyrus pars opercularis (BA 44)	links	3,66	-57	9	24	5,07	-60	9
	rechts	3,45	51	6	24	3,54	51	9
Inferiorer frontaler Gyrus pars triangularis (BA 45)	links	-				3,99	-57	15
	rechts	-				-		
Medialer Gyrus Cingularis (MCC)		3,91	-6	-24	48	-		
Anteriore cerebelläre Hemisphäre (H 1-3)	links	-				-		
	rechts	4,05	6	-69	-33	3,72	-30	-81
Anteriore cerebelläre Hemisphäre (H 4-7)	links	3,7	-6	-66	-24	-		
	rechts	5,87	24	-51	-27	3,43	30	-51
Laterale cerebelläre Hemisphäre (H 8-9)	links	4,01	-6	-66	-36	-		
	rechts	4,85	6	-66	-33	-		

Tabelle 2: fMRT-Aktivierungen der Jungen und Alten Probandengruppe während der visuellen Nachführaufgabe der Trajektorien



Research report

Non-effective increase of fMRI-activation for motor performance in elder individuals

M. Loibl, W. Beutling, E. Kaza, M. Lotze*

Functional Imaging Unit, Center for Diagnostic Radiology and Neuroradiology, University of Greifswald, Greifswald, Germany

ARTICLE INFO

Article history:

Received 24 February 2011

Received in revised form 20 April 2011

Accepted 25 April 2011

Available online 6 May 2011

Keywords:

Age

Motor compensation

Motor recruitment

ABSTRACT

Motor performance declines with increasing age and it has been proposed that elder people might compensate for these deficits with increased cerebral activation. However, it is not known, whether increased activation – especially in motor areas of the contralateral and the ipsilateral cerebral hemisphere – might effectively contribute to motor performance or whether it is an ineffective way to counteract age related deficits in the motor system. We tested this question by mapping brain activation during performance of differentially demanding motor tasks in 18 young (mean 25.39 years) and 17 elderly (mean 66.65 years) healthy individuals. We tested a wide range of hand motor tasks from passive wrist movements, fist clenching at different frequencies, to a somatosensory-guided finger pinch task. In the elderly group functional activation was generally increased for all tasks with comparable motor performance for ipsilateral primary and secondary motor areas. The young group showed increased contralateral primary motor cortex activation for the more difficult somatosensory guided precision grip task. We correlated motor performance of the task with high difficulty and comparable performance with fMRI-activation. Elder participants showed a negative correlation for the ipsilateral supplementary motor area (SMA) and for the ipsilateral sensorimotor cortex (SM1). Young participants showed a positive correlation for contralateral SMA and SM1. Our data suggest an increased cerebral recruitment reflects an inefficient response to an age-related higher difficulty of task and is not an effective way to counteract age-related deficits in the motor system.

© 2011 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Motor performance decreases linearly in individuals older than 60 years for less demanding tasks and nonlinearly for complex movements [20]. The decline in motor performance with increasing age is associated with a structural decline in the neuromuscular system [4,10] and central neuronal changes [14]. For other domains, it has been demonstrated that cortical representation in elderly people, as investigated with functional magnetic resonance imaging (fMRI), differs from that in younger persons, even when the level of performance is matched [1]. Generally, task-related activation appears to be more focused and lateralized in younger individuals and more diffuse and bilateral in older individuals [1,26]. For the motor domain the reduction of functional lateralization, especially as a result of ipsilateral activation, correlates with age [16].

For the elderly functional mapping studies on simple motor tasks revealed increased activation in contralateral primary and

secondary motor regions (M1, dPMC, SMA [9,14] and parietal cortex [9,14], but also in ipsilateral M1 [15,16,18,28], dPMC [15,18], and SMA [2,15]).

These studies with younger and older individuals were based on experiments testing activation differences during the performance of simple motor tasks. However, highly demanding motor tasks are the first to show a decline in aged individuals [20] and should therefore be more distinguishable between groups. As an example of a more challenging motor paradigm, Heuninckx et al. [8] used an interlimb coordination task and found a positive correlation between performance and BOLD-signal of areas additionally activated by the elderly. The authors conclude that age-related changes are compensational and increased activation in the older participants is associated with better performance. This effective compensation hypothesis emphasizes that increased activation, especially in non-motor-areas, is associated with increased performance, and is therefore able to compensate for motor deficits. In older individuals, additionally activated areas – especially non-motor regions – should correlate positively with performance. However, in this study, the performance level between groups differed and is therefore only comparable in certain aspects. In contrast, a compensation of decreased motor ability should be successful in simple, repetitive motor tasks. It might be insufficient

* Corresponding author at: Functional Imaging Unit, Center for Diagnostic Radiology and Neuroradiology, University of Greifswald, Friedrich-Löffler-Straße 23a, D-17487 Greifswald, Germany. Tel.: +49 3834 866899; fax: +49 3834 866898.

E-mail address: martin.lotze@uni-greifswald.de (M. Lotze).

in those tasks that show a high demand with respect to sensory guidance or to movement complexity or velocity.

Consequently, we investigated differently demanding motor tasks (repetitive simple active and passive movements, more difficult somatosensory guided movements) in the same group of healthy volunteers and we compared representation maps of young and old individuals involved in different levels of motor performance. In order to differentiate the functional relevance of representation sites we correlated motor representation during tasks with performance. We assumed that this approach might answer the question whether increasing activation in a highly demanding motor task is capable to effectively compensate for age related decline in motor function.

2. Methods

2.1. Participants

Overall, 35 volunteers participated in this study including 18 younger individuals (7 males, 11 females, age range 23–30 years, average age 25.39 years) and 17 elderly individuals (2 males, 15 females, age range 57–72, average age 66.65 years). All participants were right-handed [average score of handedness: 90.86 ± 12.02 [17]] and performed all tasks with their dominant hand. All participants were healthy, without any neural or cardio-vascular disease and were not taking any regular medication. Participants were recruited by an announcement posted at the University and a local adult education center. Full written consent was obtained from all participants in accordance to the Declaration of Helsinki. The study was approved by the ethics committee of the University of Greifswald.

2.2. Apparatus and procedure

MRI data were collected using a 1.5 Tesla MRI-scanner (Siemens Symphony) that was additionally equipped with an 8-channel head-coil. Field homogeneity was optimized prior to each session using a shimming sequence. As a structural dataset, we recorded a T1-weighted volume (MPrage; TR 2.3 s; TE 3.93 ms; 175 sagittal slices; voxel size 1 mm \times 1 mm \times 1 mm). During the performance tasks, 75 volumes with 33 slices each (3 mm thick, 0.75 mm gap) were acquired in the transverse direction, parallel to the AC-PC-line, using echo-planar images (EPIs; TR 3000 ms, TE 50 ms, flip angle 90°, FoV 192 mm, matrix 64 \times 64, voxel size 3 mm \times 3 mm \times 3 mm). Each block therefore lasted for 3 min 45 s, active and resting blocks alternated all 15 s. Participants lay in a supine position on the padded scanner couch and wore hearing protection. Four different tasks were performed seven times each in a randomized order using a block design alternating rest and performance. During all conditions, a green light projected in the scanner bore indicated movement, whereas a blue light indicated rest. These signals were presented via video-projection controlled by the Presentation software (Neurobehavioral Systems, Albany, NY, USA) and triggered by the scanner. Motor tasks were continuously monitored. (1) Passive wrist extension at a frequency of 1 Hz was generated using an air pressure-operated forearm splint [11]. (2) Fist-clenching using a rubber ball attached to a force sensor was performed at a frequency of 1 Hz (acoustically paced). (3) Fist-clenching using a rubber ball attached to a force sensor was performed in the individual maximal frequency. (4) The somatosensory-guided precision grip task consisted of a nine-hole PEG test system, which was assembled on a desk, invisible to the participants and mounted above the individual's abdomen. The participants were asked to put the pegs in holes. These holes were arranged in a square to the left of a cavity containing nine pegs. Individuals used a precision grip without having any visual control over their movements performed. After each block an assistant removed the positioned pegs and counted them. The performance measure was the number of pegs correctly placed over time (15 s) and was averaged over seven trials. Conditions were trained outside the scanner room and on the scanner couch before mapping started.

2.3. Analyses of functional imaging

The first two EPI images in each session were discarded prior to analysis to allow for T1-saturation effects. Spatial pre-processing and data analysis were performed with SPM5 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, England) running on Matlab version 7.4. (MathWorks Inc., Natick, MA, USA). Each time-series was realigned, resliced and spatially normalized to the MNI-template using the coregistered and segmented T1-image as a reference. For group comparisons, data were smoothed with a Gaussian filter of 9 mm (full width at half maximum; FWHM), high pass filtered (128 s) and statistically evaluated individually. A fixed effect, single participant analysis was calculated for each condition using the movement parameters as an additional regressor. The corresponding contrast images of each participant were entered into a second level random effects analysis, which takes variance among individuals into account. Main effects were calculated with significance thresholds for multiple comparison correction over the whole brain [adjusted

Table 1
Motor performance during scanning.

Task		Young subjects	Older subjects
Fist clenching at max. frequency (Hz)	Mean	2.37	2.29
	SD	0.77	0.89
Precision grip task average of achieved pegs	Mean	3.50	3.29
	SD	0.71	0.42

$p < 0.05$; false discovery rate (FDR) [7]; see Fig. 1]. Comparison between groups was restricted to regions of interest (ROIs) known to be active during performance of simple and complex motor tasks and areas that may participate in successful motor compensation [8,26]. These ROIs comprise areas in both hemispheres such as bilateral SM1, the secondary somatosensory cortex (S2), the dorsal (dPMC) and ventral premotor cortex (vPMC reaching into the inferior frontal gyrus pars opercularis, BA44), pars triangularis of the inferior frontal gyrus (BA 45), superior parietal lobe (SPA, BA 5 and 7), SMA, MCC and the bilateral anterior cerebellar hemispheres (aCH, Larsell lobules H III–VI). We restricted our analysis to these ROIs using a statistical threshold of $p \leq 0.001$, uncorrected (see Fig. 2). Whenever possible, we used cytoarchitectural probability masks (ANATOMY [5]). In addition, to avoid overlapping contributions, we used the 50% cytoarchitectural probability ROIs if not further indicated. For dPMC and SMA, which do not vary cytoarchitecturally, we differentiated BA 6 spatially. The SMA was defined as the BA 6 medial to the superior frontal sulcus of the mini-template ($-30 < x < 30$). The dPMC reached to $z = 50$ at its inferior border. If cytoarchitectural masks were not available (cerebellar hemisphere, middle cingulate gyrus), we used the "Automated Anatomical Labeling" software (AAL; [22]). Differences between groups were compared with two-sample random effect t-tests.

2.4. Correlation analysis

Activation magnitude of those tasks with no predefined performance level was correlated with motor performance. We performed this correlation analysis using multiple regression in SPM5 ($p \leq 0.001$, uncorrected) for the whole brain (to encompass possible correlation in frontal regions, which have been described by others [8]).

3. Results

3.1. Motor performance

Older participants matched the performance level of the younger ones for all motor conditions (see Table 1).

3.2. fMRI findings; main effects

A detailed listing of activation sites during each task is provided in the Supplementary Table 1. In the group of young participants passive wrist movements evoked cortical activation in MCC, contralateral SMA, dPMC and bilateral SM1, S2, BA 5, BA 7 and BA 44, as well as cerebellar activation was higher ipsilateral to movement execution.

During the fist-clenching task at 1 Hz, young participants showed activation in bilateral SM1, S2, SMA, dPMC and ipsilateral aCH.

When this task was performed with the individually maximal frequency activated areas comprised bilateral MCC, SM1, SMA, dPMC, S2, BA 7 and BA 44, as well as the cerebellar hemispheres and only contralateral activation in BA5. The precision grip task for young participants involved activation in the same ROIs described for the fist clench task. No activation in BA 45 was observed in the young group.

In the group of elderly passive wrist movements evoked cortical activation in MCC, bilateral SM1, S2, SMA, dPMC, BA 5, BA 44 and BA 45 and contralateral BA 7. Cerebellar activation was higher in the ipsilateral hemisphere. During the fist-clenching task at 1 Hz, elderly participants showed activation in MCC, bilateral in SM1, S2, SMA, dPMC, BA 7, BA 44, BA 45, aCH, and contralateral BA 5. Cerebellar activation was observed bilaterally, with a higher activation ipsilaterally. At individual maximal frequency the fist clenching task evoked also activation in ipsilateral BA 5. For the precision

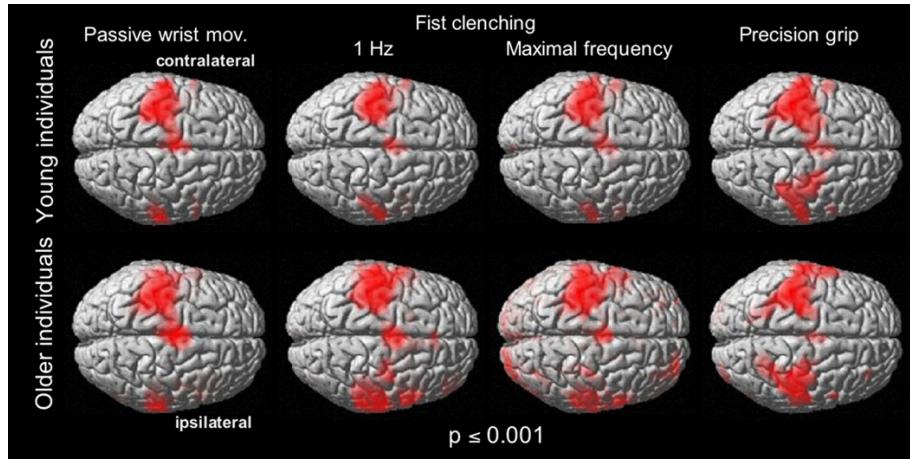


Fig. 1. Main effects for each group and task; in order to provide an overview on activation maps with the same threshold we here use $p \leq 0.001$; uncorrected projected on the render brain view. In the upper row: young participants; in the lower one: older participants.

grip task activation pattern were observed in all described ROIs in the group of the elderly.

3.3. fMRI findings; group comparison

A comparison between older and younger participants revealed increased fMRI-activation among the elderly (see Fig. 2; Table 2). For the passive wrist movement, we found increased ipsilateral activation in the SM1, dPMC, MCC and SMA, as well as in the contralateral aCH. For the 1 Hz fist-clenching, additional activation was seen bilaterally in the SM1, SMA, dPMC, MCC, BA 45, BA 5, BA 7 and aCH, as well as in the ipsilateral BA 44 and S2. For the fist-clenching task with maximal frequency, additional activation in the elderly was observed in the bilateral SM1, BA 45, BA 7 and aCH, ipsilateral SMA, BA 5, contralateral MCC and BA 44. During the precision grip task, increased activation in the contralateral BA 45 and ipsilateral SM1 was observed for the elderly.

Only during the more difficult somatosensory-guided precision grip task a comparison between younger and older participants showed an activation increase among the younger in the contralateral SM1 (Fig. 2, Table 2).

3.4. Correlation analysis

Only in the elderly activation magnitude during clenching the fist with maximal frequency showed a negative correlation with frequency in ipsilateral SMA ($r = -0.74$; MNI coordinates (x, y, z): 15, -27, 72) and ipsilateral SM1 ($r = -0.78$; 45, -15, 39). Young participants did not show any significant correlation during this task.

Only for the elderly group the activation magnitude during the precision grip task was negatively correlated with the performance (number of pegs correctly placed) in the ipsilateral SMA ($r = -0.78$; 27, -24, 75), and in the ipsilateral SM1 ($r = -0.72$; 48, -36, 57; Fig. 3). In contrast, for the young group, fMRI-signal intensity correlated positively with performance of the precision grip task in the contralateral SMA ($r = 0.76$; -9, 9, 57) and in the contralateral SM1 ($r = 0.72$; -15, -33, 57; Fig. 3). We did not observe any positive correlations between performance and cerebral activations in the elder group for the whole brain volume.

4. Discussion

By using a combined approach of mapping movements with different motor demand in younger and older individuals together

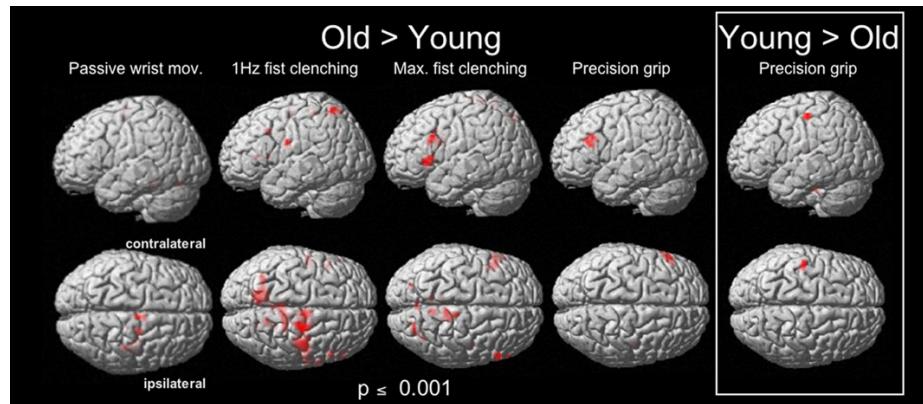


Fig. 2. Comparisons between groups; $p \leq 0.001$; in order to provide an overview on activation maps with the same threshold we here use $p \leq 0.001$; uncorrected projected on the render brain view. During the task of fist clenching the highest age related differences were observable. For the less demanding task young individuals did not show any additional activations in comparison.

Table 2Group comparison: $p \leq 0.001$; uncorrected.

Region	Side	T-value	MNI coordinates				
			x	y	z		
Elder > Young							
Passive wrist movement							
Primary sensorimotor cortex (SM1)	Right	3.70	39	-21	45		
Supplementary motor area (SMA)	Right	4.15	6	-15	66		
Dorsal premotor cortex (dPMC)	Right	3.55	24	-9	66		
Middle cingulate cortex (MCC)	Right	3.72	6	-9	42		
Anterior cerebellar hemisphere (H 1–3)	Left	4.21	-9	-42	-21		
Anterior cerebellar hemisphere (H 4–7)	Left	4.94	-15	-42	-18		
Fist clenching at 1 Hz							
Primary sensorimotor cortex (SM1)	Left	3.54	-3	-36	57		
Supplementary motor area (SMA)	Right	4.56	36	-18	42		
Dorsal premotor cortex (dPMC)	Left	3.95	-9	18	54		
Middle cingulate cortex (MCC)	Right	5.15	12	-6	51		
Inferior frontal gyrus pars opercularis (BA44)	Left	4.92	-30	6	57		
Inferior frontal gyrus pars triangularis (BA45)	Right	5.32	21	-9	63		
Secondary somatosensory cortex (S2)	Left	3.5	-6	15	36		
Superior parietal cortex (BA5)	Right	4.87	6	-12	48		
Superior parietal cortex (BA7)	Right	3.49	60	9	21		
Anterior cerebellar hemisphere (H 1–3)	Right	3.48	-54	27	9		
Anterior cerebellar hemisphere (H 4–7)	Left	3.46	54	18	33		
Precision grip task	Left	3.46	-21	-21	27		
Primary sensorimotor cortex (SM1)	Left	3.85	-6	-51	57		
Inferior frontal gyrus pars opercularis (BA44)	Right	4.34	-15	-51	66		
Inferior frontal gyrus pars triangularis (BA45)	Left	3.80	18	-63	63		
Superior parietal cortex (BA5)	Right	4.40	15	-54	66		
Superior parietal cortex (BA7)	Left	3.53	-21	-78	-33		
Lateral cerebellar hemisphere (H 8–9)	Left	3.47	-9	-72	-36		
Precision grip task	Right	3.48	-9	-57	-21		
Young > Old							
Precision grip task	Left	3.54	45	-12	36		
Primary sensorimotor cortex (SM1)	Left	3.61	-57	27	21		

with correlation analysis of performance with fMRI-activation, we demonstrated that an activation increase in the elderly was not associated with effective performance compensation. Accordingly, we observed increased activation in ipsilateral motor areas in the elderly during all types of movement and we found a negative correlation of fMRI-activation in the ipsilateral SMA and SM1 with motor performance. More intriguing, this negative correlation between ipsilateral activation and performance was associated with increased motor demand.

Our study confirmed previous findings observed for simple motor paradigms showing that older individuals recruit more widespread and bilateral areas [2,15,18,27]. Especially for the ipsilateral hemisphere, the extent of observed additional activation declined with increasing demand of task (Fig. 3, Table 2). Ward et al. [28] used a fist force modulation task

to demonstrate that the motor cortices of older persons are less able to increase activity when increasing force output is required.

With increasing demand of the motor task the younger individuals also took those areas into account that the elderly already recruited during more simple tasks. This provides insight to the physiological genesis of additional activations in the elderly and is in line with the notion that additional recruitment of cerebral areas is a general mechanism to respond to more demanding motor tasks [25]. A similar mechanism can be stated also on a cerebellar level: Schlerf et al. [19] reported a bilateral activation in neocerebellar lobes (containing lobules VI and VIIa), which was especially high during high demanding movements. In the group of elderly we observed bilateral cerebellar activity already for the simple and repetitive 1 Hz fist clenching

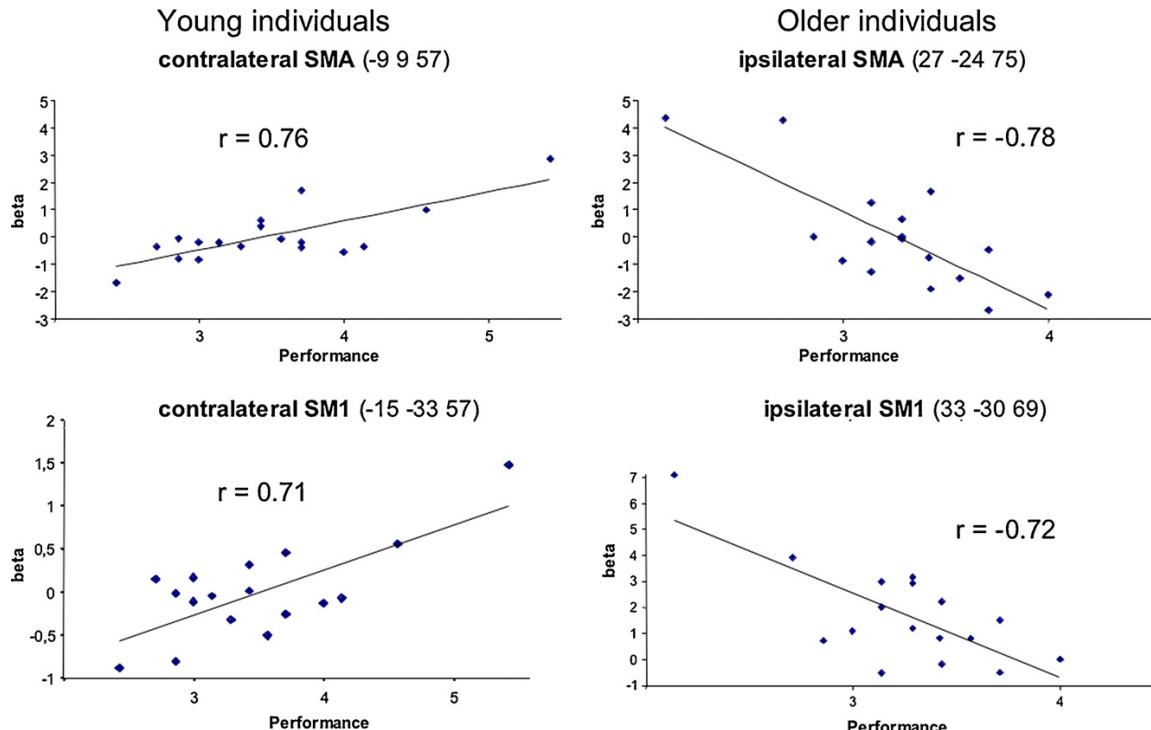


Fig. 3. Left side: correlation analyses of the contralateral SMA and contralateral M1 within the group of young participants. Right side: correlation analyses of ipsilateral SMA and ipsilateral SM1 within the group of elderly. x-axis: performance as the average of achieved pegs during the precision grip task; y-axis: blood oxygenation dependent fMRI signal (SPM-betas) of the highest activated voxel in ipsilateral SMA.

task. When the task becomes more demanding, as for maximal frequency fist clenching [18], the young also engage the cerebellum bilaterally, suggesting that the elderly respond to a higher difficulty of task in the same manner but sooner as the young.

Interestingly, the younger group showed an increased recruitment of the contralateral M1 during performance of the high demanding precision grip task. An increased recruitment of M1 has also been demonstrated for highly experienced groups of subjects. Professional musicians performing a complex tapping task of left hand string movements demonstrated increased activation in cM1 compared to less experienced amateurs [12]. The finding in musicians pointed to a focus of neural processing during more experienced motor performance in cM1. Our present data additionally demonstrated that a better performance capability of demanding motor tasks in younger healthy persons, in comparison to elder individuals. This might be generally associated with increased cM1-activation.

Because the motor performance was comparable between groups, additional activations in the elder group can be considered compensational. For the precision grip task – the most demanding one in our study – the group contrast revealed an additional activation in ipsilateral SM1 and BA 45. Others described BA 45 as a compensational area [8].

Representatives of an effective compensation hypothesis [8,15] described higher activation in individuals who showed best performance. These overactivations were seen in areas that are not primarily associated with the task (contralateral middle frontal gyrus, inferior frontal gyrus (BA44/45), superior frontal sulcus, anterior insula, superior parietal gyrus (BA7)) and that are hence

compensational. In contrast to their findings, our group of elderly did not show any positive correlation of activation and motor performance, neither in areas additionally activated, nor in a global analysis for the whole brain. This might be due to substantial methodological differences between our experimental conditions and those of Heuninckx et al. [8]. They used synchronous and asynchronous movement of the wrist and ankle, a task that increases coordination effort in a predominantly cognitive manner, but that is less challenging with respect to an “every day use” movement performance. In addition, the performance level of the elderly group (1 Hz frequency) differed from that of the younger individuals (1.5 Hz frequency), therefore the elderly performed worse. A similar performance level is important for valid comparisons. Van Impe et al. [24] applied the same paradigm as Heuninckx et al. using a self-preferred frequency, which varied within the young individuals between 0.8 and 0.81 Hz and within the elderly between 0.62 and 0.64 Hz. Van Impe et al. do not show any correlation between performance and fMRI-activation. Other groups, whose data support the successful compensation theory, used a visually paced reaction time task [15] or complex go/no go tasks [23]. Valessi et al. [23] produced high conflict within the no go stimuli. They found neural overrecruitment in the older group, which was positively correlated with a lower error rate. Like the temporal synchronization task used by Heuninckx et al., these tasks are demanding in a cognitive manner. For those paradigms, a compensatory view seems plausible, but does not purely reflect motor function.

For force modulation especially the ipsilateral primary motor cortex showed a considerable increase of activation in the elderly [28]. In our study, additional ipsilateral activations among the

elderly were even observed for the passive wrist movements and persist up to the most demanding precision grip task. An association of ipsilateral activation and bad performance is known from stroke recovery studies, in which patients with increased functional impairment show increased contralateral activation [3,27]. It seems that ipsilateral activation during simple motor performance in stroke patients is a general marker for poor motor abilities. However, ipsilateral activation in the elderly appears to be of inferior relevance for function, as the TMS disruption of ipsilateral motor areas did not result in increased response latencies in healthy controls [6,13]. Overall, the increased recruitment of ipsilateral motor areas in the elderly might be associated with a decrease of interhemispheric inhibition. Talelli et al. [21] found that modulation in the activity of the pathway mediating interhemispheric inhibition is at least one of the mechanisms regulating the amount and potentially the functional role of ipsilateral SM1 activation during the execution of a simple grip task and that the same mechanism could be responsible for the changes seen in the system with advancing age. They further conclude that the neurophysiological measures of cortical excitability and/or corticocortical connectivity appear to reflect the functional configuration of distributed brain networks more fully than chronological age. In this line it seems plausible that the functional integrity ultimately reflects itself in motor performance.

Correlation analysis of performance and BOLD magnitude of ipsilateral SM1 and SMA showed a negative association in the group of elderly, whereas young subjects showed a positive correlation in the contralateral SMA and SM1 (Fig. 3). This substantiates the relationship of motor ability and cortical representation, especially for the ipsilateral hemisphere. Because performance in both groups was comparable, ipsilateral activations in the elderly can be considered compensatory, although they were associated with bad performance. Since no association of performance and fMRI signal was found in non-motor regions, we refuse the term of an effective compensation, in the sense that one structure compensates for another. It seems more plausible that overactivations reflect a response to an age related higher task difficulty.

In our study we observed, that compensational resources were restricted to motor areas and were associated with poor motor performance. When these compensational resources are exploited, motor performance declines. This opinion is in line with previous findings of Riecker et al. [18], who describe an absence of increased age-related overactivations with increasing functional demand during movements of the index finger at different frequencies.

An increase of activation of the ipsilateral motor cortex during passive movements in the elder group might be associated with increased stabilization of the left hand on the scanner couch during passive wrist movements of the right hand. Future studies should consider for this possibility by using continuous EMG-recording.

Our study demonstrates that increased fMRI-activation in ipsilateral motor areas in the elderly does not represent an effective way to compensate for motor performance. Overall, when comparing fMRI-maps of different groups their performance level should be equal. For differentiating between compensation and activation necessary for movement execution, an ideal task should be leveled at a high demand but with comparable performance. In this study, we observed more diffuse and bilateral activation even during those tasks with low to almost no (passive movement) demand on performance, which makes an effective compensation unlikely. Additional activations, supposing a physiological genesis, may be considered compensational as the same mechanisms that young individuals use to respond to a more demanding task occur in the elderly. Overall the observed overactivations in the group of elderly

can be considered as a non-effective cerebral adaptation to an age related higher task difficulty.

Acknowledgements

This study has been supported by a starting grant of the University of Greifswald and by the DFG (LO 795/7-1).

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:[10.1016/j.bbr.2011.04.040](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.04.040).

References

- [1] Cabeza R. Cognitive neuroscience of aging: contributions of functional neuroimaging. *Scand J Psychol* 2001;42:277–86.
- [2] Calautti C, Serrati C, Baron JC. Effects of age on brain activation during auditory-coded thumb-to-index opposition: a positron emission tomography study. *Stroke* 2001;32:139–46.
- [3] Calautti C, Naccarato M, Jones PS, Sharma N, Day DD, Carpenter AT, et al. The relationship between motor deficit and hemisphere activation balance after stroke: a 3T fMRI study. *Neuroimage* 2007;34:322–31.
- [4] Delbono O. Neural control of aging skeletal muscle. *Aging Cell* 2003;2:21–9.
- [5] Eickhoff SB, Stephan KE, Mohlberg H, Grefkes C, Fink GR, Amunts K, et al. A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage* 2005;25:1325–35.
- [6] Fridman EA, Hanakawa T, Chung M, Hummel F, Leiguarda RC, Cohen LG. Reorganization of the human ipsilesional premotor cortex after stroke. *Brain* 2004;127:747–58.
- [7] Genovese CR, Lazar NA, Nichols T. Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage* 2002;15:870–8.
- [8] Heuninckx S, Wenderoth N, Swinnen SP. Systems neuroplasticity in the aging brain: recruiting additional neural resources for successful motor performance in elderly persons. *J Neurosci* 2008;28:91–9.
- [9] Hutchinson S, Kobayashi M, Horkan CM, Pascual-Leone A, Alexander MP, Schlaug G. Age-related differences in movement representation. *Neuroimage* 2002;17:1720–8.
- [10] Lexell J. Evidence for nervous system degeneration with advancing age. *J Nutr* 1997;127:101S–3S.
- [11] Lotze M, Braun C, Birbaumer N, Anders S, Cohen LG. Motor learning elicited by voluntary drive. *Brain* 2003;126:872–86.
- [12] Lotze M, Scheler G, Tan HRM, Braun C, Birbaumer N. The musician's brain: functional imaging of amateurs and professionals during performance and imagery. *Neuroimage* 2003;20:1817–29.
- [13] Lotze M, Markert J, Sauseng P, Hoppe J, Plewnia C, Gerloff C. The role of multiple contralateral motor areas for complex hand movements after internal capsular lesion. *J Neurosci* 2006;26:6096–102.
- [14] Madden DJ, Whiting WL, Huettel SA, White LE, MacFall JR, Provenzale JM. Diffusion tensor imaging of adult age differences in cerebral white matter: relation to response time. *Neuroimage* 2004;21:1174–81.
- [15] Mattay VS, Fera F, Tessitore A, Hariri AR, Das S, Callicott JH, et al. Neurophysiological correlates of age-related changes in human motor function. *Neurology* 2002;58:630–5.
- [16] Naccarato M, Calautti C, Jones PS, Day DJ, Carpenter TA, Baron JC. Does healthy aging affect the hemispheric activation balance during paced index-to-thumb opposition task? An fMRI study. *Neuroimage* 2006;32:1250–6.
- [17] Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971;9:97–113.
- [18] Riecker A, Groschel K, Ackermann H, Steinbrink C, Witte O, Kastrup A. Functional significance of age-related differences in motor activation patterns. *Neuroimage* 2006;32:1345–54.
- [19] Schlerf JE, Verstynen TD, Ivry RB, Spencer RM. Evidence of a novel somatotopic map in the human neocerebellum during complex actions. *J Neurophysiol* 2010;103:3330–6.
- [20] Smith CD, Umberger GH, Manning EL, Slevin JT, Wekstein DR, Schmitt FA, et al. Critical decline in fine motor hand movements in human aging. *Neurology* 1999;53:1458–61.
- [21] Talelli P, Waddingham W, Ewas A, Rothwell JC, Ward NS. The effect of age on task-related modulation of interhemispheric balance. *Exp Brain Res* 2008;186:59–66.
- [22] Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 2002;15:273–89.
- [23] Vallesi A, McIntosh AR, Stuss DT. Overrecruitment in the aging brain as a function of task demands: evidence for a compensatory view. *J Cogn Neurosci* 2010;23:801–15.
- [24] Van Impe A, Coxon JP, Goble DJ, Wenderoth N, Swinnen SP. Ipsilateral coordination at preferred rate: effects of age, body side and task complexity. *Neuroimage* 2009;47:1854–62.

- [25] Verstynen T, Diedrichsen J, Albert N, Aparicio P, Ivry RB. Ipsilateral motor cortex activity during unimanual hand movements relates to task complexity. *J Neurophysiol* 2005;93:1209–22.
- [26] Ward NS. Compensatory mechanisms in the aging motor system. *Ageing Res Rev* 2006;5:239–54.
- [27] Ward NS, Frackowiak RS. Age-related changes in the neural correlates of motor performance. *Brain* 2003;126:873–88.
- [28] Ward NS, Swayne OB, Newton JM. Age-dependent changes in the neural correlates of force modulation: an fMRI study. *Neurobiol Aging* 2008;29:1434–46.

Supplementary table: Main effects (FDR=0.05)

Region	Side	Young subjects			Old subjects				
		T-value	MNI coordinates			T-value	MNI coordinates		
			x	y	z		x	y	z
Primary sensorimotor cortex (SM1)	left	9.2	-39	-24	54	9.08	-39	-24	54
	right	3.45	60	-21	42	3.21	57	-15	39
Supplementary motor area (SMA)	left	7.46	-3	-12	57	9.53	-3	-12	51
	right	-				8.55	3	-12	63
Dorsal premotor cortex (dPMC)	left	3.86	-33	-9	66	4.27	-24	-12	66
	right	-				3.81	45	-9	48
Inferior postcentral operculum (S2)	left	7.5	-54	-24	21	9.13	-51	-24	18
	right	5.86	63	-24	24	8.96	63	-24	24
Anterior superior parietal cortex (BA 5)	left	3.89	-24	-42	66	6.59	-24	-42	66
	right	3.42	15	-27	39	3.13	21	-48	63
Anterior superior parietal cortex (BA 7)	left	3.4	27	-39	42	5.14	-36	-45	60
	right	2.97	-33	-45	60	-			
Inferior frontal gyrus pars opercularis (BA 44)	left	4.35	-60	9	21	4.24	-57	3	15
	right	4.15	57	9	18	4.08	51	9	12
Inferior frontal gyrus pars triangularis (BA 45)	left	-				3.72	-57	15	3
	right	-				3.42	57	15	12
Middle cingulate cortex (MCC)		5.87	-6	-6	48	8.34	-6	-9	48
Anterior cerebellar hemisphere (H 1-3)	left	2.92	-36	-60	-30	3.42	-6	-78	-21
	right	4.39	12	-45	-24	5.23	12	-45	-24
Anterior cerebellar hemisphere (H 4-7)	left	3.36	-27	-57	-30	4.42	-12	-72	-18

Loibl et al., 2011: Supplementary table

	right	7.34	21	-54	-21	7.51	18	-48	-21
Lateral cerebellar hemisphere (H 8-9)	left	-				-			
	right	3.57	9	-66	-33	3.68	9	-63	-42
Fist clenching at 1Hz		Young subjects				Old subjects			
Region	Side	T-value	MNI coordinates			T-value	MNI coordinates		
			x	y	z		x	y	z
Primary sensorimotor cortex (SM1)	left	13.82	-48	-24	57	10.04	-48	-27	60
	right	6.55	60	-21	42	5.78	57	-18	42
Supplementary motor area (SMA)	left	7.71	-6	-6	60	3.34	-9	24	48
	right	3.59	6	0	72	7.63	3	-9	60
Dorsal premotor cortex (dPMC)	left	4.27	-33	-9	66	4.14	-33	-9	66
	right	2.99	36	-9	66	5.65	39	-9	60
Inferior postcentral operculum (S2)	left	6.41	-48	-24	18	6.3	-51	-24	27
	right	5.4	54	-21	18	6.48	54	-18	18
Anterior superior parietal cortex (BA 5)	left	-				3.18	-9	-27	51
	right	-				-			
Anterior superior parietal cortex (BA 7)	left	-				4.05	-36	-45	57
	right	-				3.76	39	-30	36
Inferior frontal gyrus pars opercularis (BA 44)	left	-				5.86	-54	3	18
	right	-				7.89	60	9	21
Inferior frontal gyrus pars triangularis (BA 45)	left	-				4.90	-57	15	3
	right	-				4.80	57	15	27
Middle cingulate cortex (MCC)		-				5.04	0	3	42
Anterior cerebellar hemisphere (H 1-3)	left	3.90	-36	-57	-30	3.4	-36	-57	-30

	right	5.58	12	-45	-24	4.59	6	-69	-30
Anterior cerebellar hemisphere (H 4-7)	left	-				8.04	-27	-54	-24
	right	12.97	21	-51	-24	9.25	18	-54	-21
Lateral cerebellar hemisphere (H 8-9)	left	-				3.4	-6	-69	-39
	right	6.08	9	-63	-42	6.22	9	-63	-42
Fist clenching at max. frequ.		Young subjects				Old subjects			
Region	Side	T-value	MNI coordinates			T-value	MNI coordinates		
			x	y	z		x	y	z
Primary sensorimotor cortex (SM1)	left	13,99	-48	-24	54	9,79	-45	-30	57
	right	5,55	54	-21	42	4,88	54	-21	45
Supplementary motor area (SMA)	left	6,98	-3	-6	57	5,92	-3	-6	57
	right	-				3,06	12	-24	63
Dorsal premotor cortex (dPMC)	left	5,03	-33	-9	66	3,65	-33	-9	60
	right	3,44	36	-12	60	3,93	39	-12	57
Inferior postcentral operculum (S2)	left	8,17	-48	-24	18	5,98	-57	-27	27
	right	5,72	54	-18	18	5,34	54	-18	18
Anterior superior parietal cortex (BA 5)	left	3,07	-24	-42	69	4,26	-27	-39	48
	right	-				3,63	6	-54	66
Anterior superior parietal cortex (BA 7)	left	2,95	-36	-45	60	4,07	-36	-45	60
	right	3,4	33	-39	39	3,69	3	-69	57
Inferior frontal gyrus pars opercularis (BA 44)	left	6,37	-51	3	24	4,98	-51	3	24
	right	4,88	57	9	12	4,8	60	9	18
Inferior frontal gyrus pars triangularis (BA 45)	left	-				4,3	-57	15	3
	right	-				4,16	60	15	15

Loibl et al., 2011: Supplementary table

Middle cingulate cortex (MCC)		5,26	-12	-9	48	5,29	-6	-18	48
Anterior cerebellar hemisphere (H 1-3)	left	3,86	-3	-75	-36	5,75	-9	-84	-18
	right	5,52	12	-45	-24	5,08	27	-81	-24
Anterior cerebellar hemisphere (H 4-7)	left	7,71	-21	-57	-21	8,24	-21	-57	21
	right	10,05	21	-54	-24	7,98	30	-60	-21
Lateral cerebellar hemisphere (H 8-9)	left	2,91	-6	-66	-30	4,98	-24	-60	-42
	right	5,99	9	-63	-42	3,9	6	-66	-30

Region	Side	T-value	Young subjects			Old subjects		
			MNI coordinates	x	y	z	MNI coordinates	x
								y
Primary sensorimotor cortex (SM1)	left	13.74	-39	-24	54	9.12	-36	-33
	right	8.02	45	-30	48	7.47	45	-30
Supplementary motor area (SMA)	left	4.94	-18	-9	63	4.40	-18	-9
	right	3.15	12	3	72	5.10	3	-3
Dorsal premotor cortex (dPMC)	left	8.30	-27	-9	69	4.65	-24	-12
	right	7.06	36	-15	60	4.91	36	-15
Inferior postcentral operculum (S2)	left	8.76	-54	-18	18	7.03	-63	-18
	right	5.35	60	-48	24	3.64	54	-18
Anterior superior parietal cortex (BA 5)	left	4.95	-21	48	60	4.68	-21	-51
	right	-				5.20	21	-54
Anterior superior parietal cortex (BA 7)	left	6.02	-36	-45	60	6.18	-24	-54
	right	3.69	39	-45	54	5.46	24	-54
Inferior frontal gyrus pars opercularis (BA 44)	left	5.70	-54	6	33	4.73	-60	9
	right	4.83	57	6	27	4.27	54	9

Loibl et al., 2011: Supplementary table

Inferior frontal gyrus pars triangularis (BA 45)	left	-			3.92	-57	15	3	
	right	-			2.91	54	15	36	
Middle cingulate cortex (MCC)		5.63	0	-3	48	3.79	0	-6	48
Anterior cerebellar hemisphere (H 1-3)	left	6.31	-3	-75	-36	3.28	33	-81	33
	right	4.5	12	-45	-24	4.31	0	-81	-27
Anterior cerebellar hemisphere (H 4-7)	left	6.57	-24	-57	-24	4.35	-6	-72	-15
	right	8.93	21	-51	-27	4.73	21	-51	-24
Lateral cerebellar hemisphere (H 8-9)	left	4.52	-6	-69	-39	-			
	right	7.27	6	-66	-33	3.06	6	-66	-33

Contralesional Motor Cortex Activation Depends on Ipsilesional Corticospinal Tract Integrity in Well-Recovered Subcortical Stroke Patients

Neurorehabilitation and Neural Repair
XX(X) 1–10
© The Author(s) 2011
Reprints and permission: <http://www.sagepub.com/journalsPermissions.nav>
DOI: 10.1177/1545968311427706
<http://nnr.sagepub.com>



Martin Lotze, MD¹, Willy Beutling¹, Moritz Loibl¹, Martin Domin¹, Thomas Platz, MD², Ulf Schminke, MD¹, and Winston D. Byblow, PhD³

Abstract

Background. The relationship between structural and functional integrity of descending motor pathways can predict the potential for motor recovery after stroke. The authors examine the relationship between brain imaging biomarkers within contralesional and ipsilesional hemispheres and hand function in well-recovered patients after subcortical stroke at the level of the internal capsule. **Objective.** Measures of functional activation and integrity of the ipsilesional corticospinal tract might predict paretic hand function. **Methods.** A total of 14 patients in the chronic stable phase of motor recovery after subcortical stroke and 24 healthy age-matched individuals participated in the study. Functional MRI was used to examine BOLD contrast during passive wrist flexion–extension and paced or maximum-velocity active fist clenching. Functional integrity of the corticospinal pathway was assessed by transcranial magnetic stimulation to obtain motor-evoked potentials (MEPs) in the first dorsal interosseous muscle of the paretic and nonparetic hands. Fractional anisotropy and the proportion of tracts between hemispheres in the posterior limb of both internal capsules were quantified using diffusion-weighted MRI. **Results.** Patients with smaller MEPs had a weaker paretic hand and more primary motor cortex activation in their affected hemisphere. Asymmetry between white matter tracts of either hemisphere was associated with reduced precision grip strength and increased BOLD activation within the contralesional dorsal premotor cortex for demanding hand tasks. **Conclusion.** There may be beneficial reorganization in contralesional secondary motor areas with increasing damage to the corticospinal tract after subcortical stroke. Associations between clinical, functional, and structural integrity measures in chronic stroke may lead to a better understanding of motor recovery processes.

Keywords

stroke, motor, fMRI, TMS, DTI, premotor cortex

Introduction

About 75% of those who experience stroke have lingering upper-limb impairment.¹ Based on clinical presentation alone, it is difficult to gauge which patients will recover upper-limb function several months later.² This study examines the relationship between neuroimaging parameters and upper-limb function months after stroke in well-recovered patients.

Experimentally, structural and functional cerebral parameters may indicate motor function at the chronic phase after stroke. With respect to functional magnetic resonance imaging (fMRI), increased activation in motor areas of both the damaged hemisphere (DAM-H) and the hemisphere contralateral to the affected one (CON-H) have been reported.³ Greater chronic motor impairment is associated with an

increase of fMRI activation in motor areas of both hemispheres during simple, repetitive hand movements.⁴ In contrast, good motor-recovery is related to a near-normal DAM-H fMRI activation associated with movement execution of the affected hand.⁵ The importance of CON-H activation is not completely understood but may be indicative of good outcomes for some patients.^{6,7}

¹University of Greifswald, Greifswald, Germany

²BDH-Klinik Greifswald, Greifswald, Germany

³University of Auckland, Auckland, New Zealand

Corresponding Author:

Martin Lotze, Functional Imaging Unit, Center for Diagnostic Radiology and Neuroradiology, University of Greifswald, Friedrich-Löffler-Straße 23a, D-17487 Greifswald, Germany
Email: martin.lotze@uni-greifswald.de

Table 1. Demographic and Clinical Data of Stroke Patients

Patient	Age	Gender	Hemisphere of Lesion	Lesion location ^a and lesion volume (mm ³)	Time Since Stroke (months)	Initial MRC ^b	Movement Velocity (Hz)	Grip Strength (%)	Precision Performance ^c
1	29	Female	Right	Putamen, 93	20	0	1.80	75	3.29
2	61	Female	Left	Caudate nucleus, 88	15	2	1.4	77	4.14
3	71	Male	Right	Pyramidal tract superior, 271	12	3	2.7	99	1.43
4	72	Male	Left	Pyramidal tract superior, 804	14	2	1.3	107	0.86
5	66	Male	Right	External capsule, 2135	5	3	2.13	88	3.14
6	40	Female	Right	Caudate nucleus, 163	16	4	1.27	90	2.49
7	71	Male	Left	Internal capsule, 148	8	3	1.69	85	2.57
8	50	Male	Left	Thalamus, 98	18	4	2.53	83	2.71
9	75	Male	Right	Pyramidal tract superior, 7788	21	2	2.47	60	0.30
10	45	Male	Left	Putamen, 187	17	3	1.10	117	3.43
11	51	Female	Right	Pyramidal tract superior; internal capsule, 2904	13	4	3.06	107	2.85
12	49	Male	Left	Postputamen; internal capsule, 305	16	2	1.71	90	1.86
13	74	Male	Right	External capsule, 1890	11	0	3.33	93	1.43
14	58	Male	Left	Internal capsule, 922	19	3	3.09	106	2.86

^aLesion location was assigned by an experienced neuroradiologist.^bMedical Research Council (MRC) scale measuring the amount of muscle strength; 0, plegic; 1, muscle twitch visible; 2, slight movements of limb; 3, elevation against gravity; 4, power decrease; 5, intact power.^cCorrectly positioned pegs in holes without visual control in a 15-s period; averaged over 7 trials.

Clinical outcome after stroke may depend on residual functional integrity of the corticospinal pathways as assessed using transcranial magnetic stimulation (TMS).⁸⁻¹⁰ Greater motor impairment is associated with increased motor thresholds¹¹ and decreased motor recruitment.¹² An association between structural integrity of descending motor pathways and motor impairment in chronic stroke patients has been shown,¹³ and this parameter is a stronger predictor for motor recovery than is BOLD response in motor areas in patients 3 to 5 months after stroke.¹⁴ Stinear and colleagues¹⁰ identified an association between corticospinal integrity and motor impairment in chronic stroke patients. They found that white matter integrity (asymmetry in fractional anisotropy [FA]) negatively predicted motor impairment score (Fugl-Meyer score) with an $r^2 = 0.67$ as did the presence of TMS motor-evoked potentials (MEP; $r^2 = 0.58$). However, most predictive for future outcome of motor performance after training was a combination of absent TMS MEPs and FA asymmetry ($r^2 = 0.71$).¹⁰ Conversely, although lateralization of cortical activation obtained with fMRI predicted the motor impairment score, it was not a predictor of change scores resulting from training.

In the present multimodal investigation, we investigate the functional role of increased BOLD signal activation within the CON-H and its association with corticospinal integrity within the DAM-H and hand motor function in 14 chronic subcortical stroke patients. We examined 2 hypotheses. First, following from previous studies, an increase in fMRI activation in the DAM-H for patients with

greater motor impairment was expected.⁴ Second, activation in contralateral primary and secondary motor areas was expected to correlate positively with ipsilesional pyramidal tract damage¹³ and be greatest under conditions of highest demand. To examine this, we compared fMRI activations of paretic hand fist clenching at maximal rates versus a low-frequency paced condition. An understanding of these associations at the chronic stage after stroke might be helpful for selecting the most promising measurement method for predicting motor outcome in patients in the acute or subacute stage.

Methods

Participants

Patients were recruited from the Neurological Department of the University of Greifswald. All patients had been diagnosed with a first-ever subcortical ischemic stroke more than 5 months previously (mean = 14.2 ± 5.0 months). Exclusion criteria were epileptic seizures, neuropsychological or language impairment, or lasting paresis of the affected hand with a score greater than 4 of 5 (MRC [Medical Research Council] Scale). Furthermore, patients with cortical lesions and carotid artery stenosis of more than 70% were excluded. Overall, we investigated 14 patients (10 male/4 female; mean age = 58.0 ± 14.4 y; range = 29–75 years; 2 left handed and 12 right handed; average score of handedness¹⁵: 86.2 ± 23.9) with subcortical circumscribed lesions (Table 1,

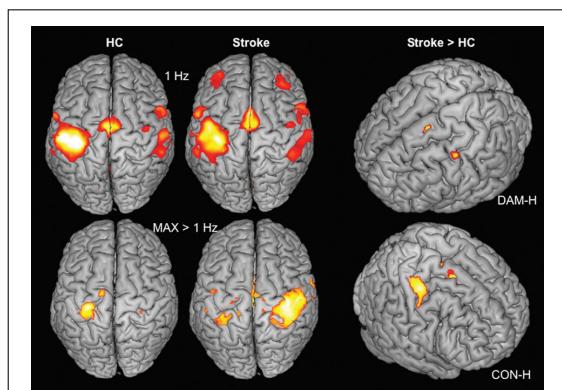


Figure 1. fMRI statistical parametric maps for within- (first column: HCs; second column stroke patients, stroke) and between-group effects (stroke > HC) for the fist clenching task: main effects (left row) were thresholded with $P < .05$ and FDR corrected; comparisons between groups (right column) were thresholded with $P < .05$ and FDR corrected for ROIs. Top row: active fist clenching at 1 Hz; patients showed increased activation in the inferior SMA, the medial cingulate gyrus, and PMC of the DAM-H. Bottom row: group contrast results for maximum > 1 Hz. Stroke patients showed increased activation in the SMA and the dPMC and M1 of the CON-H.

Abbreviations: fMRI, functional magnetic resonance imaging; HC, healthy control; FDR, false discovery rate; ROI, region of interest; SMA, supplementary motor area; DAM-H, damaged hemisphere; CON-H, hemisphere contralateral to the affected one; M1, primary motor cortex; dPMC, dorsal premotor cortex.

Supplementary Figure 1). The group had the same number of lesions in the dominant and nondominant hemispheres (right-handed: 6 left- and 6 right-hemispheric lesions; left-handed: 1 left- and 1 right-hemispheric lesion).

Additionally, 24 age-matched healthy controls (HCs; 10 male/14 female; mean age = 59.5 ± 16.0 years; range = 28–67 years; all strongly right handed; score = 98.4 ± 5.0) without history of neurological or psychiatric disease participated in the diffusion tensor imaging (DTI) and the fMRI investigations only. Participants in both groups provided written informed consent, which was approved by the Ethics Committee of the Medical Faculty of the University of Greifswald.

Motor Test Battery

Patient motor performance was assessed using the MRC Scale, differentiated for finger, wrist, elbow, and shoulder; NIH Stroke Scale¹⁶; and maximal hand grip force (Newgen medicals, Tokyo, Japan), assessed as the average value of 10 trials for each hand and the percentage of strength of the affected with respect to the unaffected hand. We also used the 9-Hole Peg Test (9HPT), which shows a high test-retest reproducibility,¹⁷ with eyes closed to examine sensorimotor

integration by determining the number of pegs positioned correctly in 15 s, averaged over 7 consecutive trials. The final test measured the accuracy of following a line of a figure with a pencil, adopted from the “Wiener Testsystem.”¹⁸ Mirror movements were monitored with video control of both hands for fist clenching around a rubber ball with the individual maximal velocity and for the 9HPT. None of the patients showed mirror movements.

Motor Tasks During fMRI

All tasks were trained outside of the scanner to ensure proper performance. During scanning, participants were supine and wore hearing protection. Both patients (using the affected hand) and HCs (using the right dominant hand) performed fist clenching around a rubber ball. One movement frequency was paced at 1 Hz via a metronome. The other was performed at the participant’s maximal frequency. Performance frequency was counted in 4 blocks and averaged over time during scanning. The performance amplitude was monitored online by a pressure detector connected to an electro-optical biosignal recorder (Varioport-b, Becker Meditec, Karlsruhe, Germany). The signals were recorded and stored for further off-line analysis using PhysioMeter software. The force was adjusted to about 30% of the maximal force by visual training with the pressure device prior to measurement. In a separate task, passive wrist flexion–extension were elicited by a non-magnetic torque motor at 1 Hz¹⁹ to assess possible differences in representation maps without any voluntary movement or effort contribution. All conditions were randomized with respect to their order. These signals were presented via a video projection controlled by the presentation software (Neurobehavioral Systems, Albany, NY) and triggered by the scanner.

MRI Scanning Parameters

MRI data were collected using a 1.5-T MRI scanner (Siemens Symphony) that was additionally equipped with an 8-channel head coil. Field homogeneity was optimized prior to each session using a shimming sequence. As a structural data set, we recorded a T1-weighted volume (MPrage; TR, 2.3 s; TE, 3.93 ms; 175 sagittal slices; voxel size, $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$). During the performance tasks, 75 volumes with 33 slices each (3-mm thick, 0.75-mm gap) were acquired in the transverse direction, parallel to the AC-PC line, using echo-planar images (TR, 3000 ms; TE, 50 ms; flip angle, 90°; voxel size, $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$). Each block therefore lasted for 3.75 minutes; active and resting blocks alternated all 15 s. Additionally, we measured a DTI sequence on a 3-T MRI scanner (Siemens Verio, Erlangen, Germany) equipped with a 32-channel head coil. For this, we performed

3 single measurements of 30 directions, 55 slices of 1.8 mm thickness with a 0.5-mm gap; pixel size $1.8 \times 1.8 \text{ mm}^2$; TE, 105 ms; TR, 10 400 ms, summing up to a DTI-measuring time of 15 minutes.

Analyses of Functional Imaging

The first 2 volumes of each scan were ignored. Preprocessing and statistical parametric mapping was performed with SPM5 (Wellcome Department of Neuroscience, London, UK) and Matlab version 7.4 (MathWorks Inc; Natick, MA). Each time series was realigned and resliced after unwarping in the phase encoding direction (anterior/posterior) to account for movement and susceptibility artifacts and were high-pass filtered (128 s). The realigned data were spatially normalized to the Montreal Neurological Institute (MNI) template by using the coregistered and segmented T1 image as a reference and resliced to $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$. The images for the 6 patients with right-hemisphere lesion were flipped in the midsagittal plane before normalization and smoothed with a Gaussian filter of 9 mm (full width at half maximum). At the first level of analysis, a fixed-effect analysis was performed to obtain contrast images for each condition. These were entered into a second-level random-effects analysis. The main effects of each condition were modeled separately, and differences between maximal minus 1 Hz active fist clenching were calculated with significance thresholds for multiple comparison correction over the whole brain (adjusted $P < .05$; false discovery rate [FDR²⁰]). Comparisons between groups (2-sample unpaired *t* test) were restricted to regions known to show increased activation in patients in a chronic phase after stroke (M1 and dorsal premotor cortex [dPMC] of the DAM-H and CON-H; the supplementary motor area [SMA] and medial cingulate cortex [MCC]; and the anterior cerebellar hemispheres). For the regions of interest (ROIs) analysis within these areas, a threshold of $P < .05$ (FDR corrected) was used. ROIs were selected using cytoarchitectural probability masks from Anatomy toolbox²¹ for M1 (BA 4ap) and dPMC (lateral to $x = 30$), and SMA (BA6) and Automated Anatomical Labeling (AAL)²² for the cerebellar hemisphere and MCC. Highest β values during performance of maximal frequent voluntary movement in M1 and dPMC were correlated for linear regression analyses with recruitment curve (RC) and DTI data.

Lesion Volumes

Lesion volumes were calculated by manually drawing the border of the lesion in the high-spatial-resolution T1-weighted image for each slice and calculating the resulting volume (mm^3) with MRIcron (<http://www.sph.sc.edu/comd/orden/mricron>).

Evaluation of DTI Data

Evaluation of the diffusion-weighted data was performed using JavaDTI (Domin, University of Greifswald, Greifswald, Germany), which uses the FACT algorithm for fiber tracking.²³ Three single diffusion measurements were averaged and interpolated to an isometric voxel size of 1 mm^3 . Rectangular ROIs ($15 \times 12 \text{ mm}^2$) were placed manually 2 mm above the anterior commissural plane and 6 mm higher as a seed for counting the number of traces (NTs) passing through the posterior limb of the internal capsule (PLIC) presumed to be connected to the primary motor, premotor, and primary somatosensory cortices.²⁴ DTI tracking determined the NTs passing through the PLIC. Parameters for tracking termination were 0.35 for FA and 45° for the angle between 2 contiguous eigenvectors. Fibers traversing the ROIs in both directions were counted within each hemisphere. Fibers passing predominantly in the z-axis can be assumed to cross both ROIs as described by Zarei and colleagues.²⁴ We calculated proportional NTs as $(\text{NT}_{\text{DAM}}/\text{NT}_{\text{CON}}) \times 100$ and the proportional FA as $(\text{FA}_{\text{DAM}}/\text{FA}_{\text{CON}}) \times 100$ as described previously.^{10,13} Comparison with HCs was performed for the same number of dominant and nondominant hemispheres to avoid a bias for a higher amount of NTs and FA values in the dominant hemisphere.²⁵

TMS Parameters and Resting Motor Threshold (RMT)

Participants were seated comfortably on a reclining chair. Focal TMS was delivered to the optimal scalp position for activation of the first dorsal interosseous muscle using a figure-of-eight coil connected to a Magstim 200 magnetic stimulator (Magstim, Whitland, Dyfed, UK). The coil was placed tangentially to the scalp with the handle pointing backward and rotated away from the midline by approximately 45°. The current induced in the brain was posterior-anterior approximately perpendicular to the line of the central sulcus.²⁶ The position was marked on the scalp to ensure identical coil placement throughout the experiment. The RMT and RCs were used as measures of corticomotor excitability. The latency and amplitude of the M- and F-waves were used as measures of a motoneuron excitability. MEPs were recorded from silver chloride surface electrodes overlying the first dorsal interosseous muscle of each hand. Relaxation was monitored by continuous visual feedback of the EMG signal amplified to 500 times. After amplification and band-pass filtering (20 to 500 Hz; CED 1902 Signal Conditioner, Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK) the EMG signal was digitized at 1 kHz (CED micro 1401 mkII, CED) and stored on a laboratory computer for off-line analysis (Signal, CED). The RMT for each hand was defined as the minimum stimulus intensity that produced MEPs $> 50 \mu\text{V}$ in

at least 5 of 10 consecutive trials.²⁷ RCs were derived from the MEP amplitude obtained at 90%, 110%, 130%, and 150% of RMTs, from 10 stimuli per intensity. The MEP amplitude was measured peak to peak from single trials and subsequently averaged off-line. M-waves were elicited using supramaximal electrical stimulation of the ulnar nerve at the wrist. Individual trials were examined off-line, and any traces showing voluntary EMG activity were discarded. MEP amplitudes for the RC were normalized to M-wave amplitude for each muscle.⁷ The slope of RC was determined from the line of best fit using least squares. The ratio of slope of the affected hand relative to the unaffected hand was determined for linear regression analysis with BOLD signal magnitude. Pearson partial correlations were calculated using SPSS (Statistical Package for the Social Sciences; PASW-Statistics; Version 17.0) for strength of the affected hand, ratio of slope of the affected hand relative to the unaffected hand, FA proportion, proportion of NTs, and β -weights from fMRI contrasts and corrected for age and time since stroke. We did not correct for multiple comparisons for significance thresholds of hypothesis-driven correlations based on previously reported observations (strength and TMS recruitment⁷; strength and fMRI magnitude for conditions normalized to the individual maximal performance⁴; and FA and complex motor performance¹⁰). For correlations without prior observations (proportion of NTs and fMRI activation in M1 and dPMC of both hemispheres; TMS parameters of motor recruitment), we corrected for multiple comparisons using the modified Hochberg correction.²⁸ Partial correlation analyses were undertaken to control for possible confounding factors of age and time since stroke.

Results

Clinical and Behavioral Measures

All patients experienced almost complete recovery of motor function, with median scores of 1 according to the NIH Stroke Scale²⁹ and 5 according to the Medical Research Council Scale, indicating normal upper-limb function.

Age did not differ between patients and HCs ($t_{36} = 0.30$; NS). On average, patients had modest impairment of paretic hand grip strength (affected hand, 31.7 ± 8.5 kg; unaffected hand, 34.7 ± 9.4 kg; $t_{13} = 2.13$; $P = .028$; 1-tailed), indicating an excellent clinical recovery of strength. For more complex movement performance (precision grip), patients performed significantly worse than HCs (9HPT: average, 2.73 pegs for patients and 3.24 pegs for HCs; $t_{36} = 4.24$; $P < .001$; velocity to follow a line: average, 1.74 cm/s for patients and 2.35 cm/s for HCs; $t_{36} = 3.53$; $P < .001$). Overall, patients exhibited decreased motor performance with the paretic hand, especially evident during complex motor tasks.

Table 2. Comparison of the Statistical Parametric Mapping Results Between Participant Groups ($P < .05$; FDR Corrected)

Region	t Value	x, y, z
I-Hz voluntary movement; Stroke > HC		
SMA ^a	4.66	-3, 6, 51
MCC dPMC	3.95	18, -27, 45
dPMC DAM-H ^b	3.62	-45, -6, 48
Maximal velocity > I-Hz voluntary movement; Stroke > HC		
SMA	4.54	6, -3, 57
SMA	3.41	36, -30, 66
M1 ^c CON-H	4.82	36, -21, 54
M1 CON-H	3.99	48, -15, 45
dPMC CON-H	4.66	36, -18, 54

Abbreviations: FDR, false discovery rate; HC, healthy control; SMA, supplementary motor area; MCC, midcingulate cortex; dPMC, dorsal premotor cortex; M1, primary motor cortex; DAM-H, damaged hemisphere; CON-H, hemisphere contralateral to the affected one.

^aANATOMY BA 6.

^bANATOMY BA6 dorsolateral.

^cANATOMY BA 4a+p; dorsolateral (upper-limb representation).

Diffusion-Weighted and Functional MRI

DTI measurements revealed a proportional FA decrease of the DAM-H in patients (patients, $97.30\% \pm 4.41\%$; HCs, $100.85\% \pm 3.53\%$; $t_{28} = 2.53$; $P < .05$). There was a positive correlation between FA proportion and performance of the 9HPT ($r = 0.55$; $P < .05$) that was no more significant when controlling for age ($r = 0.40$; NS).

Performance during fMRI scanning was comparable between patients and HCs (maximal frequency of fist clenching: patients, 2.04 ± 0.93 Hz; HCs, 2.34 ± 0.88 Hz; $t_{28} = 0.24$; NS; force difference between patients and HCs, $t_{16} = 0.35$; NS).

Patients showed an increase in activation during 1-Hz fist clenching in the MCC, compared with HCs ($t = 3.98$; peak of activation 18, -27, 45), the SMA, and the dPMC of the CON-H (Table 2; Figure 1, top). The condition with individual maximal velocity showed no significant differences between groups but a trend for an increase for the patients in the SMA ($t = 3.78$; 0, 6, 48; FDR correction failed). The increase of activation for maximal compared with 1-Hz voluntary fist clenching was larger for the stroke patients than for HCs in the primary motor cortex (M1), the dPMC, and the SMA of the CON-H (Table 2; Figure 1, bottom). Activation maps during passive movements did not reveal significant differences between participant groups.

fMRI activation in the dPMC of the CON-H ($r = -0.67$; $P < .05$) correlated negatively with the proportion of NTs (Figure 2C) and was not associated with age or time since stroke. Also, functional activation intensity in CON-M1, DAM-M1, and DAM-dPMC during maximal frequent movements with the affected hand was negatively correlated

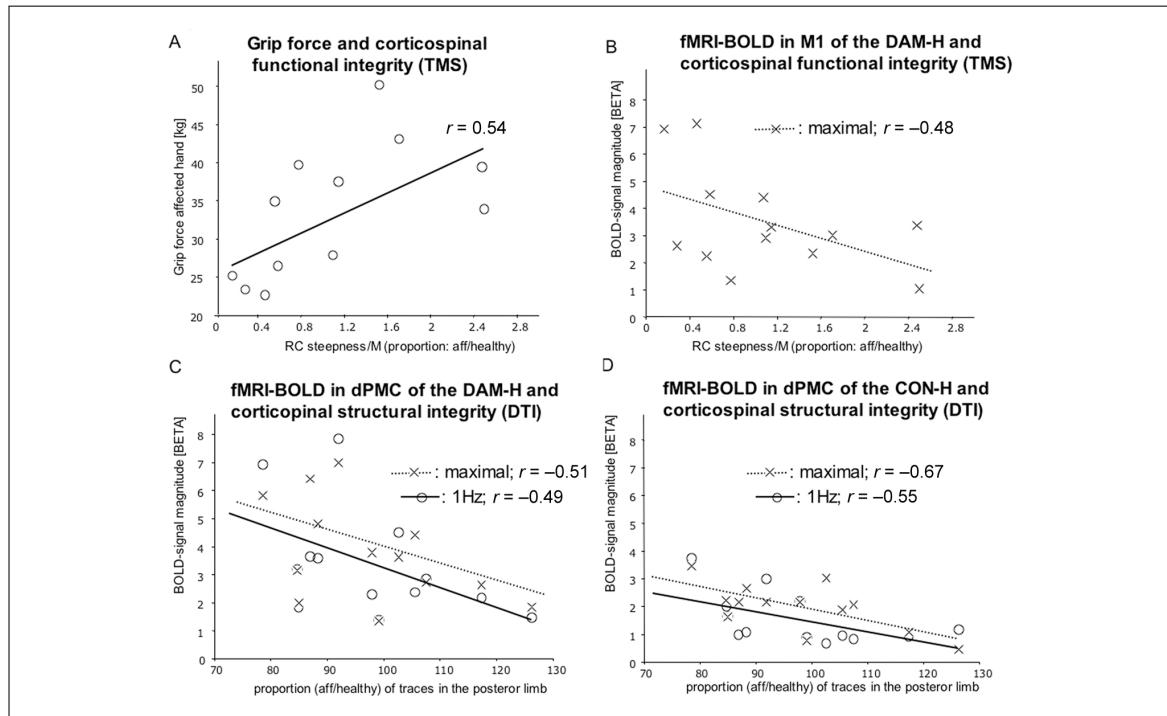


Figure 2. Regression analyses: A. The grip force of the affected hand correlated positively with corticospinal tract integrity (TMS; affected vs the unaffected hand) but was not significant after accounting for age. B. fMRI BOLD signal magnitude in M1 of the DAM-H during maximal voluntary movements correlated negatively with RC slope (TMS) of the affected hand but was not significant after accounting for age. fMRI BOLD signal magnitude in the dPMC of the DAM-H (C) and CON-H (D) during maximal frequent voluntary movements correlated negatively with the proportion of traces of the affected versus the unaffected hemisphere

Abbreviations: TMS, transcranial magnetic stimulation; fMRI, functional magnetic resonance imaging; M1, primary motor cortex; dPMC, dorsal premotor cortex; RC, recruitment curve; DAM-H, damaged hemisphere; CON-H, hemisphere contralateral to the affected one.

with the affected hand grip force. Complete linear regression statistics are shown in Table 3.

Neurophysiological Variables

One patient did not tolerate TMS RCs, and these analyses were limited to 13 patients. Neurophysiological measures (RMT, slope of RC, M-wave; see Supplementary Table 1) between the affected and the unaffected hand did not differ significantly. The proportion of RC-slope/M in the affected versus the unaffected hemisphere was positively related to the grip force of the affected hand ($r = 0.54$; $P < .05$; Figure 2A); however, the correlation was no more significant when performing a partial correlation with the variable age ($r = 0.48$; NS) but was not associated with time after stroke ($r = -0.56$; $P < .05$). We observed a positive correlation of FA proportion with sensorimotor performance (9HPT: $r = 0.55$; $P < .05$). This association was also dependent on age and not significant when performing a partial correlation with the variable age ($r = 0.40$; NS). Corticospinal integrity (TMS; RC slope) and fMRI activation in M1 of the

DAM-H during affected hand movement correlated negatively ($r = -0.48$; $P < .05$; Figure 2B) but was not significant when accounting for age ($r = -0.43$; NS).

Discussion

In this novel investigation of well-recovered patients with focal subcortical damage, we observed only slight fMRI activation increases during motor tasks compared with HCs. In accordance with previous studies,^{4,6,30} we found increased activation in the dPMC of the DAM-H and the SMA/MCC, even during performance of low-frequency paced voluntary hand movements. More interestingly, however, an activation increase for maximal frequency movements was observed only in the CON-H as indicated by a significant negative correlation between activation in the contralesional dPMC and ipsilesional corticospinal tract integrity by diffusion-weighted MRI. This finding underscores the potential importance of contralesional dPMC for more demanding motor performance even in well-recovered patients with minimal damage.

Table 3. Partial Correlation Between Motor Recruitment, fMRI Activation, and Grip Strength and Structural Integrity of the Corticospinal Tract After Accounting for Age and Time Since Stroke

Correlation	Grip Strength Affected Hand ^a	DTI FA Affected/ Unaffected ^b	DTI Traces Affected/ Unaffected ^c	Partial Correlation
TMS recruitment (affected/unaffected)	$r = 0.48$ $r = 0.56^*$	$r = -0.14$ $r = -0.08$	$r = -0.47$ $r = -0.37$	Age Time since
fMRI activation DAM-M1 (2.3 Hz)	$r = -0.55^*$ $r = -0.53^*$	$r = 0.58$ $r = 0.50$	$r = 0.48$ $r = -0.44$	Age Time since
fMRI activation CON-M1 (2.3 Hz)	$r = -0.71^{**}$ $r = -0.51^*$	$r = 0.07$ $r = -0.24$	$r = 0.37$ $r = -0.42$	Age Time since
fMRI activation DAM-dPMC (2.3 Hz)	$r = -0.55^*$ $r = -0.53^*$	$r = 0.35$ $r = 0.23$	$r = 0.51$ $r = 0.51$	Age Time since
fMRI activation CON-dPMC (2.3 Hz)	$r = -0.35$ $r = -0.32$	$r = -0.30$ $r = 0.27$	$r = -0.66^d$ $r = -0.69^d$	Age Time since

Abbreviations: fMRI, functional magnetic resonance imaging; DTI, diffusion tensor imaging; FA, fractional anisotropy; TMS, transcranial magnetic stimulation; M1, primary motor cortex; DAM, damaged; CON, contralateral; dPMC, dorsal premotor cortex.

^a* $P < .05$, ** $P < .01$.

^bDTI FA: FA, ratio between affected and unaffected side.

^cDTI traces: number of traces, ratio between affected and unaffected side.

^dCorrected for multiple comparisons.

Patients who had a lower proportion of NTs showed especially high dPMC activation in both hemispheres during the most demanding active motor task. This finding was independent of age. This observation points to the importance of both ipsilesional and contralesional dPMC for recovery of motor function, especially with damage to the pyramidal tract from a subcortical lesion. Finally, maximal grip force in the affected hand correlated negatively with fMRI activation in CON-M1 and DAM-dPMC pointing to possible insufficient recovery mechanisms in these areas.⁴

Correlates of Motor Recruitment May Reflect Age not Function

Associations with TMS-based measures may have been related to age more than lesion characteristics. As observed previously,⁷ grip force correlated negatively with motor recruitment evident from RC slopes, but this association was predominantly mediated by age. Talelli and colleagues³¹ found a negative correlation between age and the area under the RC, supporting the current finding that RC slope varied predominantly as a function of age. In concordance with others,³² there was no difference in RMT and the RC slope between affected and unaffected sides for these well-recovered chronic patients. However, the RC slope/M-wave was especially low for those patients who showed poorer motor outcomes, supporting previous observations of correlations with motor recruitment and maximal grip force⁷ and correlations of an increase in RC amplitude in the subacute period after stroke with good outcome after rehabilitative therapy.³³ The present findings align well with a previous study showing an inverse correlation

between TMS measures of functional integrity of the corticospinal pathway and magnitude of BOLD activation in M1 of the DAM-H,⁷ but again, the association was dependent on age. Overall, the TMS parameters of motor recruitment for these well-recovered patients related mostly to age.

fMRI Activation Maps

Overall, there was increased fMRI activation in the dPMC of the DAM-H and the SMA together with the MCC for the voluntary movements. Differences in fMRI activation between lesioned and nonlesioned hemispheres were lower than previously described for affected hand movements in the chronic phase of stroke.^{6,30,34,35} This is likely because of the excellent motor recovery of the patients selected. Similar findings have been described previously.^{36,37} The lack of differences between groups during passive movement may also be explained by the amount of recovery of patients in the present study compared with differences observed between HCs and more impaired patients.³⁸

The increase of dPMC activation during active movement of the affected hand seems to be a robust parameter for altered functional activation in patients after motor stroke.^{30,34,39} Longitudinal studies demonstrated correlations between improved motor performance and increased dPMC activation in the DAM-H.⁴⁰⁻⁴² It is interesting to note that our patients not only showed increased recruitment of M1 and the dPMC of the CON-H but also increased SMA and MCC activation, and increased reliance on the nonaffected hemisphere has been demonstrated previously.²⁶ Several studies point to the importance of M1

activation of the CON-H as a poor prognostic sign for motor outcome following motor training.⁴³ Recent electrophysiological³⁰ and fMRI findings⁴⁴ suggest increased effective connectivity of areas of the CON-H with the dPMC of the DAM-H in patients after subcortical stroke in order to facilitate movement of the recovered hand. In particular, the dPMC of DAM-H⁴⁵ and CON-H⁴⁶ can have functional significance for the performance of simple hand movements for patients with partial recovery after stroke. The dPMC has direct connection to the corticospinal tract.⁴⁷ Even after excellent restitution, an increase of dPMC activation seems to be associated with damage in the PLIC as indicated by negative correlations between the NTs of the DAM-H and dPMC activity.

Increased activation in the SMA during active movements has been described previously in chronic patients suffering from subcortical stroke.⁴² The SMA is connected bilaterally and has direct connections to the spinal motor neurons, particularly those innervating the fingers and the wrist.⁴⁸ Our data confirm previous reports that both SMA and MCC may be important for restoring motor function after a lesion of the pyramidal tract.⁴⁹

Relating DTI and TMS-Based Measures of Corticospinal Tract Integrity

The DTI parameters of proportional NTs and proportional FA did not correlate with TMS measures of motor recruitment. TMS measures of motor recruitment reflect functional corticospinal tract projections originating from M1, modulating especially strength and speed of motor control. Conversely, DTI measures reflect white matter integrity of pathways passing through the PLIC, which include pathways from M1 as well as more anterior frontal regions.⁴⁷ Newton and colleagues found that more anterior tracts in the internal capsule are connected with cortical areas of the dPMC and the SMA, whereas more posterior tracts originate in M1.⁵⁰ Additionally, tracts following the corticobulbar and the corticocerebellar tract pass the PLIC and might therefore contribute to the lack of association between the TMS and the DTI parameters. Indeed, associations between these measures and behavioral measures mirror this distinction. Whereas the TMS parameters of motor recruitment were correlated with grip strength of the affected hand, DTI measurements correlated with a measure of performance for complex motor tasks with higher affordances for sensorimotor integration (precision grip task). This notion is supported by the fact that very-well-recovered patients show behavioral deficits in more complex sensorimotor integration tasks,^{51,52} which, in addition to M1, necessitate greater incorporation of other parts of the motor network.

It is worth noting that all patients in the present study had observable MEPs from TMS, and their FA asymmetry range was between 0.008 and 0.06. Therefore, all were within

range of good potential for recovery according to the criteria of Stinear et al.¹⁰ Indeed, motor outcome was excellent. Although these patients exhibited a predominantly contralateral control of motor function of the affected limb as predicted,¹⁰ they also exhibited an increase of ipsilateral dPMC activation during voluntary hand movement with maximal frequency, and this increase in activation was associated with a decrease of tracts in the affected PLIC. Therefore, activation indices based on lateralization of activity alone are insensitive to such reorganization. Indeed, it has been suggested that while lateralization of activations may be sensitive to current upper-limb function, they may not be salient predictors of motor recovery.⁷

Study Limitations

Some limitations of the study have to be mentioned. First, to balance performance between the patient and the control group, patients were selected who were able to perform the motor tasks investigated in a manner comparable to that of age-matched HCs. This homogeneity of patients with respect to performance weakens the correlation analysis. The same holds true for the location of the subcortical lesion: The lesions observed in the patients selected were not restricted to the internal capsule but also included damage of the basal ganglia and other subcortical structures (see Supplementary Figure 1). However, the homogeneity of lesion locations in the present study was comparable to that found by others investigating motor recovery in the chronic phase after stroke in the region of the internal capsule.⁷ Second, this study focuses on differences between chronic stroke patients and HCs. It was not designed to allow comparisons between movements of the intact and the affected hand. Third, measures of force of the unaffected hand were not obtained and could not be modeled as nuisance events in the fMRI analysis. However, motor recovery was very good in our patients, and associated movements were excluded by visual inspection and video monitoring of both hands during all motor tasks. Fourth, patients were examined at different time frames. All patients recovered after this time, but compensatory functional activation might differ with respect to time after the damage has occurred.⁵³ Fifth, the modeling of different frequencies of movement performance in a block design can be problematic.⁴⁸ For future studies, use of an individual maximal frequency and modeling each movement as a single event may be warranted. Finally, there is limited predictive power in the current cross-sectional study. We specifically sought well-recovered patients at the chronic stage to explore the potential association between corticospinal tract damage and activation in nonprimary motor cortical areas. Further longitudinal studies might examine how these cortical reorganization profiles evolve from the subacute to the acute stage.^{53,54}

In conclusion, negative correlations between TMS measurements of motor recruitment, grip force, and M1 activation in the DAM-H indicate compensation for decreased corticospinal integrity at the chronic stage after subcortical stroke. Although TMS parameters of motor recruitment were associated with patient age, correlates between dPMC activation and the proportional NTs, or dPMC activation in the DAM-H and hand grip force were independent of age. This might have implications for the specificity of these parameters for stroke-related changes associated with decreased motor performance and may offer potential prognostic utility for predicting the upper-limb recovery potential of patients at the subacute stage.

Acknowledgments

We thank B. Sehm for help with the selection of patients. This study was supported by the German Research Association (DFG; LO 795/7).

Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This study was supported by the German Research Association (DFG; LO 795/7).

References

1. Lawrence ES, Coshall C, Dundas R, et al. Estimates of the prevalence of acute stroke impairments and disability in a multiethnic population. *Stroke*. 2001;32:1279-1284.
2. Stinear C. Prediction of recovery of motor function after stroke. *Lancet Neurol*. 2010;9:1228-1232.
3. Rossini PM, Calautti C, Pauri F, Baron JC. Post-stroke plastic reorganisation in the adult brain. *Lancet Neurol*. 2003;2:493-502.
4. Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RS. Neural correlates of outcome after stroke: a cross-sectional fMRI study. *Brain*. 2003;126:1430-1448.
5. Cramer SC. Functional imaging in stroke recovery. *Stroke*. 2004;35:2695-2698.
6. Lotze M, Markert J, Sauseng P, Hoppe J, Plewnia C, Gerloff C. The role of multiple contralateral motor areas for complex hand movements after internal capsular lesion. *J Neurosci*. 2006;26:6096-6102.
7. Ward NS, Newton JM, Swaine OB, et al. Motor system activation after subcortical stroke depends on corticospinal system integrity. *Brain*. 2006;129:809-819.
8. Heald A, Bates D, Cartlidge NE, French JM, Miller S. Longitudinal study of central motor conduction time following stroke: 1. Natural history of central motor conduction. *Brain*. 1993;116:1355-1370.
9. Binkofski F, Seitz RJ, Arnold S, Classen J, Benecke R, Freund HJ. Thalamic metabolism and corticospinal tract integrity determine motor recovery in stroke. *Ann Neurol*. 1996;39:460-470.
10. Stinear CM, Barber PA, Smale PR, Coxon JP, Fleming MK, Byblow WD. Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity. *Brain*. 2007;130:170-180.
11. Catano A, Houa M, Caroyer JM, Ducarne H, Noel P. Magnetic transcranial stimulation in acute stroke: early excitation threshold and functional prognosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1996;101:233-239.
12. Pennisi G, Rapisarda G, Bella R, Calabrese V, Maertens De Noordhout A, Delwaide PJ. Absence of response to early transcranial magnetic stimulation in ischemic stroke patients: prognostic value for hand motor recovery. *Stroke*. 1999;30:2666-2670.
13. Lindenberg R, Renga V, Zhu LL, Betzler F, Alsop D, Schlaug G. Structural integrity of corticospinal motor fibers predicts motor impairment in chronic stroke. *Neurology*. 2010;74:280-287.
14. Qiu M, Darling WG, Morecraft RJ, Ni CC, Rajendra J, Butler AJ. White matter integrity is a stronger predictor of motor function than BOLD response in patients with stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2011;25:275-284.
15. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia*. 1971;9:97-113.
16. Goldstein LB, Bertels C, Davis JN. Interrater reliability of the NIH Stroke Scale. *Arch Neurol*. 1989;46:660-662.
17. Chen HM, Chen CC, Hsueh IP, Huang SL, Hsieh CL. Test-retest reproducibility and smallest real difference of 5 hand function tests in patients with stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2009;23:435-440.
18. Schuhfried G. *Verkehrspsychologische Testbatterie*. Mödling: DR. G. Schuhfried GmbH; 2000.
19. Lotze M, Braun C, Birbaumer N, Anders S, Cohen LG. Motor learning elicited by voluntary drive. *Brain*. 2003;126:866-872.
20. Genovese CR, Lazar NA, Nichols T. Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *NeuroImage*. 2002;15:870-878.
21. Eickhoff SB, Stephan KE, Mohlberg H, et al. A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *NeuroImage*. 2005;25:1325-1335.
22. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage*. 2002;15:273-289.
23. Jiang H, van Zijl PC, Kim J, Pearlson GD, Mori S. Dtistudio: resource program for diffusion tensor computation and fiber bundle tracking. *Comput Methods Programs Biomed*. 2006;81:106-116.
24. Zarei M, Johansen-Berg H, Jenkinson M, Ciccarelli O, Thompson AJ, Matthews PM. Two-dimensional population map of cortical connections in the human internal capsule. *J Magn Reson Imaging*. 2007;25:48-54.

25. Westerhausen R, Huster RJ, Kreuder F, Wittling W, Schweiger E. Corticospinal tract asymmetries at the level of the internal capsule: is there an association with handedness? *NeuroImage*. 2007;37:379-386.
26. Werhahn KJ, Fong JK, Meyer BU, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD. The effect of magnetic coil orientation on the latency of surface emg and single motor unit responses in the first dorsal interosseous muscle. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994;93:138-146.
27. Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994;91:79-92.
28. Rom DM. A sequentially rejective test procedure based on a modified Bonferroni inequality. *Biometrika*. 1990;77:663-665.
29. Lyden P, Brott T, Tilley B, et al. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA stroke study group. *Stroke*. 1994;25:2220-2226.
30. Gerloff C, Bushara K, Sailer A, et al. Multimodal imaging of brain reorganization in motor areas of the contralesional hemisphere of well recovered patients after capsular stroke. *Brain*. 2006;129:791-808.
31. Talelli P, Ewas A, Waddingham W, Rothwell JC, Ward NS. Neural correlates of age-related changes in cortical neurophysiology. *NeuroImage*. 2008;40:1772-1781.
32. Nair DG, Hutchinson S, Fregni F, Alexander M, Pascual-Leone A, Schlaug G. Imaging correlates of motor recovery from cerebral infarction and their physiological significance in well-recovered patients. *NeuroImage*. 2007;34:253-263.
33. Hamzei F, Liepert J, Dettmers C, Weiller C, Rijntjes M. Two different reorganization patterns after rehabilitative therapy: an exploratory study with fMRI and TMS. *NeuroImage*. 2006;31:710-720.
34. Weiller C, Ramsay SC, Wise RJ, Friston KJ, Frackowiak RS. Individual patterns of functional reorganization in the human cerebral cortex after capsular infarction. *Ann Neurol*. 1993;33:181-189.
35. Pineiro R, Pendlebury S, Johansen-Berg H, Matthews PM. Altered hemodynamic responses in patients after subcortical stroke measured by functional MRI. *Stroke*. 2002;33:103-109.
36. Calautti C, Baron JC. Functional neuroimaging studies of motor recovery after stroke in adults: a review. *Stroke*. 2003;34: 1553-1566.
37. Ward NS, Cohen LG. Mechanisms underlying recovery of motor function after stroke. *Arch Neurol*. 2004;61: 1844-1848.
38. Loubinoux I, Carel C, Pariente J, et al. Correlation between cerebral reorganization and motor recovery after subcortical infarcts. *Neuroimage*. 2003;20:2166-2180.
39. Calautti C, Leroy F, Guincestre JY, Baron JC. Dynamics of motor network overactivation after striatocapsular stroke: a longitudinal PET study using a fixed-performance paradigm. *Stroke*. 2001;32:2534-2542.
40. Seitz RJ, Hoflich P, Binkofski F, Tellmann L, Herzog H, Freund HJ. Role of the premotor cortex in recovery from middle cerebral artery infarction. *Arch Neurol*. 1998;55: 1081-1088.
41. Marshall RS, Perera GM, Lazar RM, Krakauer JW, Constantine RC, DeLaPaz RL. Evolution of cortical activation during recovery from corticospinal tract infarction. *Stroke*. 2000;31:656-661.
42. Johansen-Berg H, Dawes H, Guy C, Smith SM, Wade DT, Matthews PM. Correlation between motor improvements and altered fmri activity after rehabilitative therapy. *Brain*. 2002;125:2731-2742.
43. Dong Y, Dobkin BH, Cen SY, Wu AD, Winstein CJ. Motor cortex activation during treatment may predict therapeutic gains in paretic hand function after stroke. *Stroke*. 2006;37: 1552-1555.
44. Grefkes C, Nowak DA, Eickhoff SB, et al. Cortical connectivity after subcortical stroke assessed with functional magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 2008;63:236-246.
45. Fridman EA, Hanakawa T, Chung M, Hummel F, Leiguarda RC, Cohen LG. Reorganization of the human ipsilesional premotor cortex after stroke. *Brain*. 2004;127:747-758.
46. Johansen-Berg H, Rushworth MF, Bogdanovic MD, Kischka U, Wimalaratna S, Matthews PM. The role of ipsilateral premotor cortex in hand movement after stroke. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:14518-14523.
47. Teitti S, Maatta S, Saisanen L, et al. Non-primary motor areas in the human frontal lobe are connected directly to hand muscles. *NeuroImage*. 2008;40:1243-1250.
48. Dum RP, Strick PL. Motor areas in the frontal lobe of the primate. *Physiol Behav*. 2002;77:677-682.
49. Carey LM, Abbott DF, Egan GF, Bernhardt J, Donnan GA. Motor impairment and recovery in the upper limb after stroke: behavioral and neuroanatomical correlates. *Stroke*. 2005;36:625-629.
50. Newton JM, Ward NS, Parker GJ, et al. Non-invasive mapping of corticofugal fibres from multiple motor areas: relevance to stroke recovery. *Brain*. 2006;129:1844-1858.
51. Platz T, Prass K, Denzler P, Bock S, Mauritz KH. Testing a motor performance series and a kinematic motion analysis as measures of performance in high-functioning stroke patients: reliability, validity, and responsiveness to therapeutic intervention. *Arch Phys Med Rehabil*. 1999;80:270-277.
52. Platz T, Bock S, Prass K. Reduced skilfulness of arm motor behaviour among motor stroke patients with good clinical recovery: Does it indicate reduced automaticity? Can it be improved by unilateral or bilateral training? A kinematic motion analysis study. *Neuropsychologia*. 2001;39:687-698.
53. Swayne OB, Rothwell JC, Ward NS, Greenwood RJ. Stages of motor output reorganization after hemispheric stroke suggested by longitudinal studies of cortical physiology. *Cereb Cortex*. 2008;18:1909-1922.
54. Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RS. Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study. *Brain*. 2003;126:2476-2496.

Danksagung

In ganz besonderem Maße möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Martin Lotze danken, der mich in das wissenschaftliche Arbeiten eingeführt hat, meine Dissertation über die Jahre fortlaufend hervorragend betreut hat und dies in einem wohlwollenden, ja freundschaftlichen Kontext.

Weiter möchte ich allen Mitarbeitern der Forschungsgruppe danken, hierbei besonders Dr. Evangelika Kaza für ihren methodischen Beistand.

Dank gilt meinem Patenonkel Prof. Dr. Wolfgang Schreml, dessen engagierte ärztliche Tätigkeit mich in meinem professionellem Streben inspiriert hat und der mir besonders zum Abschluss dieser Dissertation mit seinem großen Erfahrungsschatz zur Seite stand.

Ebenfalls gilt mein Dank meinem langjährigen Mitbewohner Dd. Dipl. Biol. Dan Oertel, mit dem ich fruchtbare fachübergreifende Diskussionen führen durfte und der mir bei mancher englischen Formulierung hilfreich war.

Dank auch meinem Cousin Cassian Herzogs Ma für die englische Stilberatung und meinem Freund Dd. phil. Leo Maier M.A. für den Diskurs der abschließenden Formulierungen.

Vielen Dank!

Moritz Loibl

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Moritz Loibl, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Anerkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Ebenhausen, den 16 Juni 2012

Moritz Loibl