

Aus der Abteilung für Funktionelle Bildgebung
(Leiter Univ. - Prof. Dr. Martin Lotze)
dem Institut für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie
(Direktor: Univ. - Prof. Dr. Norbert Hosten)
der Universitätsmedizin der Universität Greifswald

**Prognostische Wertigkeit konnektivitätsbasierter Parameter für das motorische
Outcome der Handfunktion bei subakuten Schlaganfallpatienten**

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin
(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Universität Greifswald

2021

vorgelegt von: Lindow, Julia
geb. am: 07.06.1990
in: Waren Müritz

Dekan: Prof. Dr. med. Karlhans Endlich

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

2. Gutachter: Prof. Dr. med. U. Schminke

3. Gutachter: PD Dr. Inga Langner

Ort, Raum: Präsentation via Zoom-Meeting

Tag der Disputation: 06.01.2022

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abbildungsverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1. Einleitung	1
2. Material und Methoden	9
2.1. Experimenteller Untersuchungsablauf	9
2.2. Patientenkollektiv	10
2.3. Klinische Parameter.....	12
2.3.1. Deskriptive Parameter	12
2.3.2. Prognoseparameter der Motorik	14
2.3.3. Outcomeparameter der Motorik	15
2.4. Kernspintomographische Datenerhebung.....	16
2.4.1. T1-gewichtete Sequenz.....	16
2.4.2. Resting-State-Gradienten-EPI-Sequenz	16
2.4.3. Diffusionsgewichtete Sequenz	17
2.5. Datenauswertung	17
2.5.1. Infarktlokalisierung.....	17
2.5.2. Vorverarbeitung.....	19
2.5.3. Regions of Interest (ROIs).....	21
2.5.4. Konnektivitätsanalysen.....	22
2.5.5. Statistische Auswertung	24
3. Ergebnisse.....	26
4. Diskussion	28
5. Zusammenfassung	35
6. Literaturverzeichnis	VI
Danksagung	XV
Beigefügte Publikation.....	XVI

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika	11
Tabelle 2: Charakteristika der Hirninfarkte	18
Tabelle 3: Übersicht über die prädiktive Wertigkeit der ausgewählten Parameter für das motorische Outcome mittels schrittweiser multipler linearer Regressionsanalyse	27

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm mit den Ein- und Ausschlusszahlen der Patienten.	10
Abbildung 2: Markierung der Hirninfarkte mit MRIcron in den T1 gewichteten Aufnahmen in rot	18
Abbildung 3: Übersicht der ausgewählten ROIs und Verbindungen für die Berechnung des DTV und rsFC. (A) Darstellung der probabilistischen Trakte zwischen den ausgewählten ROIs, links: $M1^{il}$ -Pons ^{il} , mittig: $M1^{il}$ -CB ^{kl} , rechts: $M1^{il}$ - $M1^{kl}$. (B) Darstellung der ausgewählten ROIs zur Berechnung des rsFC ..	23
Abbildung 4: Linkes Diagramm: Grafische Darstellung aller erfassten MI Punktwerte der betroffenen Hand an den verschiedenen Messzeitpunkten. Rechtes Diagramm: Grafische Darstellung aller erfassten BBT Werte der betroffenen Hand an den verschiedenen Messzeitpunkten. Die verstärkte Linie gibt den Mittelwert an.	26
Abbildung 5: Diagramm der linearen Regression des DTV $M1^{il}$-$M1^{kl}$ als signifikanter prädiktiver Parameter für das motorische Outcome, gemessen mit dem Box-and-Block Test. In der Mitte befindet sich eine Darstellung der gemessenen Verbindung zwischen den ROIs $M1^{il}$ - $M1^{kl}$. Hierfür wurde das diffusionsgewichtete mit einem T1-Bild überlagert.	27

Abkürzungsverzeichnis

BBT	Box-and-Block-Test
BOLD	Blood Oxygenation Level-Depent
Cb	Cerebellum
CST	Corticospinaler Trakt
dPMC	dorsaler prämotorischer Kortex
DTI	Diffusions-Tensor-Bildung (eng.: diffusion tensor imaging)
DTV	Diffusionsbasiertes Traktvolumen
FA	Fraktionelle Anisotropie
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
il	ipsiläsional
kl	kontraläsional
M1	Primär motorischer Kortex
MI	Motricity Index
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MRT	Magnetresonanztomographie
NHPT	Nine-Hole-Peg-Test
NIHSS	National Institute of Health-Stroke-Scale
ROI	Region of Interest
RS-fMRT	Resting-State-fMRT
rsFC	Resting State Funktionelle Konnektivität
SMA	Supplementär motorisches Areal
vPMC	ventraler prämotorischer Kortex

1. Einleitung

In den letzten Jahren gelang es der Medizin die Akutversorgung sowie die Primär- und Sekundärprophylaxe von Schlaganfallpatienten soweit zu verbessern, dass die Mortalität gesenkt werden konnte. Trotzdem blieb die Zahl der schlaganfallbedingten Behinderungen unverändert (Hankey 2017). Der Schlaganfall gehört weiterhin weltweit zu den führenden Ursachen bleibender Behinderungen. Insbesondere Lähmungen der oberen Extremität führen zu relevanten Einschränkungen im alltäglichen Leben (Veerbeek et al. 2011). Das hat zur Folge, dass nur ein geringer Anteil der Schlaganfallpatienten das frühere soziale und/oder berufliche Leben wieder aufnehmen kann. Durch die anschließende Rehabilitation mit den entsprechenden neurorehabilitativen Behandlungen sollen die entstandenen Defizite auf ein Minimum reduziert werden. Eine Voraussetzung hierfür ist, dass vorab eine realistische Einschätzung der wiederzugewinnenden Funktionen möglich ist. Aktuell besteht das Problem jedoch darin, dass noch kein Prognosemarker für die Funktionserholung zur Anwendung im klinischen Alltag existiert. Durch einen solchen Prognosemarker wäre es möglich realistische Rehabilitationsziele zu setzen und eine dementsprechende Einteilung in spezielle Therapiearme vorzunehmen (Stinear et al. 2017). In den letzten Jahren haben sich zahlreiche Studien mit der Entwicklung eines solchen Prognosemarkers für die Funktionserholung der oberen Extremität nach einem Schlaganfall beschäftigt.

Ein relativ einfach zu erfassender und trotzdem starker prädiktiver Marker für das motorische Outcome ist das initiale klinische Defizit (Hummel 2017). Allerdings ist die Erfassung des klinischen Defizits bei Patienten mit starker Schädigung des corticospinalen Trakts (CST) allein nicht ausreichend, um die Erholung individuell richtig einschätzen zu können (Byblow et al. 2015). Desweiteren ist es selbst für erfahrene Therapeuten schwer im akuten Stadium für den individuellen Patienten einzuschätzen, inwieweit er sich von seinen Defiziten erholen wird (Nijland et al. 2013). Insbesondere in der Gruppe der moderat betroffenen Patienten hat das motorische Outcome eine große Variabilität, sodass einfache klinische Marker allein zur Vorhersage häufig nicht ausreichen. Durch das Hinzuziehen von bildgebenden Parametern kann eine deutlich präzisere Vorhersage für das motorische Outcome getroffen werden (Rehme et al. 2015b). Mit Hilfe von funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) Studien stellte sich in den letzten Jahren heraus, dass ischämische Läsionen nicht nur lokale Veränderungen hervorrufen, sondern die gesamte Netzwerkstruktur, -organisation und -

funktion verändert wird. Die dadurch ausgelösten Netzwerkstörungen haben einen erheblichen Einfluss auf das Ausmaß der motorischen Störungen sowie auf die funktionelle Erholung (Hummel 2017). Eine sinnvolle Ergänzung erscheint daher die Verwendung von konnektivitätsbasierten Parametern aus der Bildgebung zu sein.

Eine moderne Methode um schlaganfallbedingte, strukturelle Veränderungen der motorischen Bahnen zu erfassen ist die Diffusions-Tensor-Bildgebung (engl.: diffusion tensor imaging; DTI). Mit der DTI wurde 1994 eine Bildgebungstechnik entwickelt, die es ermöglicht die Nervenfaserbahnen der weißen Substanz des Gehirns nicht-invasiv darzustellen (Basser et al. 1994). Das Verfahren beruht auf der Messung der Diffusionseigenschaften von Wassermolekülen. Diese bewegen sich gemäß der Brown'schen Molekularbewegung im freien Raum ungeordnet (isotrop). In der weißen Substanz des Gehirns, die überwiegend aus Nervenfasern und damit begrenzenden Strukturen besteht, findet eine überwiegend gerichtete Bewegung (anisotrop) der Wassermoleküle statt. Um die gerichtete Bewegung im dreidimensionalen Raum darstellen zu können, ist die Berechnung des Diffusionstensors notwendig. Dieser beschreibt für jedes Voxel die Hauptrichtung der Diffusion sowie das Ausmaß der Anisotropie (D. Kuhnt, 2013). Mit Hilfe der gewonnenen Daten aus der DTI lassen sich die Nervenfaserbündel rekonstruieren. Dieser Vorgang wird als Traktographie bezeichnet und beruht auf der Annahme, dass die Hauptrichtung der Diffusion parallel des Nervenfaserbündels verläuft. So verfolgt man von einem Startpunkt Voxel für Voxel die Hauptrichtung der Diffusion und kann daraus den Verlauf der Nervenfaserbahnen rekonstruieren (Mori und van Zijl et al. 2002).

Die ersten DTI Studien, die sich mit der strukturellen Konnektivität von Schlaganfallpatienten befassten, fokussierten sich zunächst auf strukturelle Veränderungen des CST, als eine der bedeutendsten efferenten Bahnen der Motorik. Der am häufigsten verwendete Parameter zur Untersuchung der Integrität der Nervenbahnen ist die fraktionelle Anisotropie (FA), welche ein Maß für die Gerichtetheit des Diffusionstensors darstellt (Koch et al. 2016). In zahlreichen Studien mit akuten/subakuten (Liang et al. 2007, Puig et al. 2010, Radlinska et al. 2010) als auch chronischen Schlaganfallpatienten (Stinear et al. 2007, Lindenberg et al. 2012) zeigte sich, dass die Reduktion der FA im CST das Ausmaß der Schädigung des motorischen Systems widerspiegelt. Ab wann die Reduktion der FA im CST frühestens nach einem Schlaganfall messbar ist, variiert etwas von Studie zu Studie (Puig et al. 2010, Radlinska et al. 2010). Jedoch wird angenommen, dass die Vorhersagekraft der FA

des CST für das motorische Outcome zuverlässiger ist, wenn die Bildgebung erst 14 Tagen nach dem Akutereignis durchgeführt wird (Kwon et al. 2012). Dass sich die Integrität des CST ebenfalls als nützlicher prognostischer Marker für das motorische Outcome, insbesondere bei schwer betroffenen Patienten, erweist, konnten bereits einige Studien demonstrieren z.B. (Jang et al. 2008, Stinear et al. 2012). Ein weiteres Beispiel für die Bedeutung der strukturellen Bildgebungsparameter als prognostische Marker für das motorische Outcome ist die Studie von Groisser et al. (2014). In dieser Studie wurden 10 Schlaganfallpatienten mit mittelschweren bis schweren motorischen Defiziten untersucht. Es wurde die axiale sowie radiale Diffusität sowie die FA des CST ipsi- und kontraläsional mittels DTI-Traktographie an 3 Zeitpunkten erfasst (3-7 Tage, 1-2 Monate, 6-7 Monate nach dem Akutereignis). Als motorische Outcomeparameter wurde die Kraft (gemessen mit Kraftmesser und Motricity Index (MI)) und die Geschicklichkeit (gemessen mit Nine-Hole-Peg-Test (NHPT)) ebenfalls zu den o.g. Zeitpunkten ermittelt. Es zeigte sich, dass in der frühen Phase insbesondere die relative axiale Diffusität ein geeigneter prognostischer Marker für die Kraft und Geschicklichkeit im weiteren Verlauf ist. Wohingegen die relative FA sich in der frühen Phase nicht eignet, sondern erst nach 1-2 Monaten einen prognostischen Nutzen für die Geschicklichkeit aufwies. Zudem konnte nachgewiesen werden, dass die bildgebenden Parameter bei diesen schwer betroffenen Patienten geeignete Prognoseparameter sind, als einfache klinische Tests.

Die Studienergebnisse von Lindenberg et al. (2012) demonstrierten, dass DTI Parameter ebenfalls Verbesserungen der motorischen Funktion durch neurorehabilitative Behandlungsmethoden (Physiotherapie und Transkranielle Magnetstimulation) bei chronischen Schlaganfallpatienten vorhersagen können. In einer weiteren Studie konnte Lindenberg et al. (2010) zeigen, dass durch das zusätzliche Einbeziehen der Bahnen des extrapyramidal-motorischen Systems in die DTI Analyse, die Vorhersagekraft für die motorischen Defizite verbessert werden konnte, im Vergleich zur reinen Analyse des CST. Zusätzlich scheint die Integrität des kontraläsionalen CST ebenfalls eine Rolle bei der Erholung der motorischen Funktion zu spielen (Borich et al. 2012). Auch wenn die Integrität des CST die Hauptrolle für die Entwicklung der motorischen Funktion spielt, scheinen auch strukturelle Veränderungen von interhemisphärischen Verbindungen von Bedeutung zu sein. Je höher die FA Werte zwischen den beiden primär motorischen Kortexen (M1) bei chronischen Schlaganfallpatienten waren, desto weniger

motorische Defizite wiesen die Patienten auf (Chen und Schlaug et al. 2013). Inhalt neuester Studien ist die Bedeutung der strukturellen Integrität von corticocerebellären Bahnen für die Erholung der motorischen Funktion, da das Kleinhirn bei der Kontrolle von Bewegungen sowie der Feinmotorik eine bedeutende Rolle spielt und eine Beteiligung an Reorganisationsprozessen sogar bei supratentoriellen Schlaganfällen nachgewiesen werden konnte (Koch et al. 2016). In chronischen Schlaganfallpatienten gelang bereits der Nachweis eines Zusammenhanges zwischen der Integrität der corticocerebellären Bahnen und der verbliebenen feinmotorischen Funktion (Schulz et al. 2017a).

Auch die Resting-State-fMRT (RS-fMRT) konnte in den letzten Jahren neue Erkenntnisse zur Erholung der motorischen Funktion nach einem Schlaganfall sowie den Reorganisationsprozessen beitragen. Bei der RS-fMRT handelt es sich um eine relativ neue Methode, die es ermöglicht auch wenig kooperative Patienten untersuchen zu können, denn sie basiert auf der Messung der Ruheaktivität des Gehirns (engl.: resting state), d.h. die Untersuchung findet ohne externe Stimuli oder eine Aufgabenstellung statt (W. Grodd, 2013). Die Ruheaktivität ist gekennzeichnet durch einen besonders niedrigen Frequenzbereich von 0,01 bis 0,1 Hz und beruht auf Schwankungen des "blood oxygenation level-dependent"(BOLD)-Signals. Problematisch ist jedoch die Abgrenzung von physiologischen Schwankungen wie der Atmung oder des Herzschlags (Biswal et al. 1995). In Studien konnte eine Korrelation zwischen der gemessenen Resting State Aktivität und lokaler neuronaler Aktivität nachgewiesen werden, sodass angenommen werden kann, dass die Resting State Aktivität aus mono- und polysynaptischen Verbindungen hervorgeht (Shmuel und Leopold 2008). Durch die Erfassung von hoch korrelierender Aktivität zwischen verschiedenen Hirnregionen über einen gewissen Zeitraum, was als resting state funktionelle Konnektivität (rsFC) bezeichnet wird, können so funktionelle Netzwerke erfasst werden. Diese funktionellen Netzwerke ähneln sowohl Netzwerken aus aufgabenbezogenen Messungen sowie strukturellen Verbindungen (Fox und Raichle et al. 2007, Damoiseaux und Greicius et al. 2009).

In mehreren Resting-State Studien wurde festgestellt, dass im Vergleich zu gesunden Probanden eine reduzierte rsFC zwischen dem ipsi- und kontraläsionalen M1 besteht. Desweiteren korrelieren die rsFC zwischen den M1 mit dem Ausmaß der motorischen Defizite (Carter et al. 2010, 2012, Wang et al. 2010, Park et al. 2011). Bei vollständig erholten Patienten konnte nach 3 Monaten eine Normalisierung der rsFC zwischen den M1

festgestellt werden (Golestani et al. 2013). Diese Ergebnisse lassen annehmen, dass die rsFC zwischen den M1 als früher Marker für Erholungsprozesse des motorischen Systems genutzt werden kann. Diese Annahme basiert darauf, dass Studienergebnisse aus dem Bereich der aufgabenbasierten fMRT ebenfalls zu dem Ergebnis kamen, dass die Aktivität des M1 eine bedeutende Rolle bei den Reorganisationsprozessen spielt (Rehme et al. 2015a).

Im folgenden Abschnitt werden vereinfacht die stadienabhängigen Veränderungen der neuronalen Aktivitätsmuster von Schlaganfallpatienten in fMRT Studien bei Bewegung der paretischen Hand beschrieben. In der hyperakuten Phase tritt zunächst durch den Untergang von Neuronen ein Einbruch der Aktivität auf. Gefolgt von einer gesteigerten bilateralen Aktivität in der akuten und subakuten Phase in den motorischen Arealen, wobei die Aktivitätssteigerung um so ausgeprägter ist, je schwerer die Patienten betroffen sind (Ward et al. 2003a, Grefkes und Ward et al. 2014). Man geht derzeit davon aus, dass die früh auftretende vermehrte Rekrutierung von motorischen Arealen der maximalen Ausschöpfung der vorhandenen Ressourcen dient, um so das funktionelle Defizit möglichst ausgleichen zu können (Hummel 2017). Zudem konnte bei schwerer betroffenen Patienten im Vergleich zu leichter betroffenen Patienten in der akuten Phase eine vermehrte Rekrutierung von kontraläsionalen motorischen Arealen bei Bewegung der betroffenen Hand nachgewiesen werden (Rehme et al. 2011a). Schlaganfallpatienten mit fast vollständiger Erholung der Handfunktion, wiesen im Verlauf wieder ähnliche Aktivierungsmuster bei Bewegung der paretischen Hand, wie Gesunde auf. Wohingegen bei Patienten mit weiter vorhandenen Defiziten eine bleibende Aktivitätssteigerung in motorischen Arealen beobachtet werden konnte (Ward et al. 2003a). Insgesamt handelt es sich jedoch bei den Reorganisationsprozessen um komplexe, non-lineare Abläufe, die von Patient zu Patient variieren, sodass durch verschiedene Aktivitätsmuster dieselbe Funktionserholung erlangt werden kann (Hummel 2017).

Ein wichtiger Faktor für die Funktionserholung der oberen Extremität scheint die umschriebene Aktivierung des ipsiläsionalen M1 zu sein (Cramer et al. 2004). Bei Patienten mit vollständiger Erholung der motorischen Handfunktion fand sich eine vermehrte Aktivität des ipsiläsionalen M1 im Vergleich zu Patienten mit unvollständiger Funktionserholung (Zemke et al. 2003). Die Studienlage zur Rolle des kontraläsionalen M1 für Funktionserholung der Handfunktion ist derzeit noch widersprüchlich. Rehme und Kollegen (2011a) untersuchten in einer longitudinalen Studie die Aktivitätsveränderungen mittels

effektiver Konnektivität von 12 Schlaganfallpatienten mit überwiegend subkortikalen Infarkten von der akuten bis zur chronischen Phase. Dabei stellten sie fest, dass die schwerer betroffenen Patienten von einer verstärkten Aktivierung des kontraläsionalen M1 innerhalb der ersten zwei Wochen nach Schlaganfall profitierten. Eine Normalisation der neuronalen Verbindungen zwischen beiden M1 ging einher mit einem verbesserten motorischen Outcome in der frühen chronischen Phase. Patienten mit bleibender gesteigerter Inhibition des kontraläsionalen M1 zum ipsiläsionalen M1 wiesen ein schlechteres motorisches Outcome auf. Diese Ergebnisse führten zur Hypothese, dass der Aktivitätssteigerung des kontraläsionalen M1 in der frühen Phase nach einem Schlaganfall unterstützende neuronale Prozesse unterliegen. Wohingegen eine bleibende gesteigerte Aktivität des kontraläsionalen M1 im chronischen Stadium auf eine vermehrte transkallosale Disinhibition zurückzuführen ist und damit die neuronalen Regenerationsprozesse stört. Entgegen dieser Theorie konnte in einigen Studien jedoch auch bei Patienten mit guter Funktionserholung im chronischen Stadium weiterhin eine Aktivität des kontraläsionalen M1 nachgewiesen werde (Riecker et al. 2010). Ein Grund für widersprüchliche Ergebnisse könnte darin liegen, dass je nach Infarkttyp und Schädigungsmuster unterschiedliche Reorganisationsprozesse ablaufen. Feydy und Kollegen (2002) untersuchten die Aktivitätsmuster bei Bewegung der paretischen Extremität mittels TMS und fMRT in einer longitudinalen Studie von schwer betroffene Schlaganfallpatienten mit subkortikalen und kortikalen Infarkten und fanden heraus, dass Patienten mit einem kortikalen Infarkt eine vermehrte Rekrutierung von motorischen Arealen auch über Monate anhaltend aufwiesen, wohingegen bei Patienten mit subkortikalen Infarkten die Rekrutierung abnahm und sich nur auf eine Aktivität im M1 beschränkte. Mehrere Studien (Murase et al. 2004, Grefkes et al. 2008) legten nahe, dass insbesondere bei subkortikalen Infarkten transkallosale Einflüsse in Form einer vermehrten Hemmung des ipsiläsionalen M1 durch den kontraläsionalen M1 mit einer schlechteren motorischen Handfunktion in Verbindung stehen. Ein weiterer Einflussfaktor scheint das Ausmaß der Schädigung des CST zu sein. Je ausgeprägter die Schädigung des CST ist, desto stärker werden andere motorische Areale rekrutiert und desto schwerer betroffen sind die Patienten (Newton et al. 2006, Stinear et al. 2007). In Patienten ohne relevante Schädigung des corticospinalen Traktes spielen die Integrität von corticocortikalen Verbindungen keine Rolle für die Varianz des motorischen Outcomes (Schulz et al. 2017b).

Ebenfalls analog zu den aufgabenbasierten fMRT Studien wurde in Resting-State Studien ein Einfluss von sekundär motorischen Arealen auf das Ausmaß der motorischen Defizite festgestellt. So fand sich bei akuten Schlaganfallpatienten mit motorischen Einschränkungen eine Zunahme der rsFC zwischen ipsiläsionalen M1 und sekundär motorischen Arealen (dorsaler prämotorischer Kortex, dPMC; supplementär motorisches Areal, SMA), insbesondere ipsiläsional (Rehme et al. 2015a). In einer longitudinalen Studie konnte bei akuten Schlaganfallpatienten im Verlauf eines Jahres eine Zunahme der rsFC zwischen dem ipsiläsionalen M1 und kontralateralen sekundär motorischen Arealen (dPMC; ventraler prämotorischer Kortex (vPMC); SMA) festgestellt werden (Wang et al. 2010). Ergebnisse aufgabenbasierter fMRT sowie TMS Studien wiesen bereits daraufhin, dass prämotorische Areale (insbesondere SMA, dPMC und vPMC) eine zusätzliche Rolle bei den Erholungsprozessen spielen (Johansen-Berg et al. 2002, Rehme et al. 2011a, 2011b, Wang et al. 2011). Rehme und Kollegen 2011a stellten fest, dass die Handfunktion in der akuten und frühen subakuten Phase von der Ausprägung der Verbindung zwischen SMA und M1 beeinflusst wird. Es fand sich eine positive Korrelation zwischen der Stärke der Verbindung zwischen SMA und M1 ipsiläsional zum motorischen Outcome der Handfunktion. Einen positiven Einfluss auf die Erholung der Handfunktion hat ebenfalls die Verbindung zwischen dPMC und vPMC und M1 (Johansen-Berg et al. 2002, Wang et al. 2011, Schulz et al. 2017b). Bisher konnten jedoch nur wenige Studien eine prognostische Wertigkeit der rsFC für das motorische Outcome der Handfunktion nachweisen. Park et al. (2011) konnten bei der Untersuchung von 12 subakuten Schlaganfallpatienten eine positive Assoziation zwischen einer höheren rsFC des ipsiläsionalen M1 mit kontraläsionalen Arealen (Thalamus, SMA und medialen frontalen Gyrus) und dem motorischen Langzeitoutcome, gemessen mit dem Fugl-Meyer-Score, aufzeigen.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit dem prognostischen Nutzen von klinischen Parametern (Griffkraft; NHPT; National Institute of Health-Stroke-Scale, NIHSS) sowie funktionellen (rsFC) und strukturellen (DTI) Konnektivitätsparametern für das motorische Outcome der Handfunktion von Schlaganfallpatienten im subakuten Stadium, wobei sich die Stadieneinteilung an den Artikel von Di Pino und Kollegen (2014) orientiert (akut: 6-24 Stunden, subakut: 24 Stunden bis 6 Wochen, chronisch: > 6 Wochen). Um unterschiedliche Aspekte der Motorik zu erfassen, verwendeten wir unterschiedliche Outcomeparameter: den MI für die Kraftentwicklung und den Box-and-Block Test (BBT) für die Grobmotorik. Die

Besonderheiten der Arbeit bestehen darin, dass subakute Schlaganfallpatienten untersucht wurden, denn viele Studien zum Thema sind Querschnittsstudien an chronischen Schlaganfallpatienten (Koch et al. 2016). Desweiteren existieren, insbesondere im Bereich der Resting State Studien nur wenige, die longitudinale Daten erhoben haben, sodass vorrangig nur Assoziationen wie bei Carter und Kollegen (2012) gemessen wurden. Eine zusätzliche Besonderheit ist, dass funktionelle und strukturelle Bildgebungsparameter in einer Arbeit untersucht wurden und bezüglich der strukturellen Parameter, nicht nur der CST sondern auch corticocorticale Verbindungen miteinbezogen wurden. Zudem wurde statt der herkömmlichen FA Werte eine probabilistische Traktographie durchgeführt, da diese möglicherweise sensitiver für Veränderungen durch kleine Läsionen ist.

Wir gingen von den folgenden Arbeitshypothesen aus:

1. Die Integrität der langen Traktverbindungen ist ein guter Prädiktor für beide Outcomeparameter. Weil für den BBT komplexere Bewegungsabläufe, die mit bilateraler Aktivierung einhergehen, benötigt werden (Lotze et al. 2006), vermuteten wir, dass die interhemisphärielle Verbindung zwischen beiden M1 ein besserer Prädiktor für den BBT sein würde. Im Gegensatz dazu nahmen wir an, dass für den MI, aufgrund der unilateralen Repräsentation der Handkraft, die Integrität des CST der bessere Prädiktor sei.
2. Ferner erwarteten wir, dass geringere rsFC zwischen ipsiläsionalen M1 und kontraläsionalen sekundär motorischen Arealen (SMA, dPMC) mit einem besseren motorischen Outcome (MI und BBT) assoziiert sind (Wang et al. 2010).

2. Material und Methoden

2.1. Experimenteller Untersuchungsablauf

In Zusammenarbeit mit der Stroke Unit der Universitätsmedizin Greifswald erfolgte die Rekrutierung der Studienpatienten. Anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt Patientenkollektiv) wurden vom jeweiligen Stationsarzt geeignete Patienten vorgeschlagen.

Die Patienten erhielten ein Informationsblatt und ein ausführliches Aufklärungsgespräch über den Ablauf der Studie. Alle Patienten gaben bei der Teilnahme an der Studie eine schriftliche Einverständniserklärung ab, die von der Ethikkommission der Deutschen Gesellschaft für Psychologie (DGP) genehmigt wurde. Zudem erhielten alle Patienten eine Aufwandsentschädigung sowie die Erstattung der Fahrkosten bei den Nachuntersuchungen.

Die erste Erfassung der Testparameter fand im subakuten Stadium im Rahmen des stationären Aufenthaltes statt. Nach drei (Kurzzeitoutcome) und sechs Monaten (Langzeitoutcome) erfolgte eine erneute Testung der Parameter in der Häuslichkeit der Patienten oder in der Klinik.

Die Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) erfolgte ebenfalls im subakuten Stadium noch während des stationären Aufenthaltes. Jedoch wurde die Bildgebung frühestens am 5. Tag nach dem Schlaganfall (Durchschnitt 7,5 Tage) durchgeführt, um Artefakte durch kraniale Ödeme zu vermeiden (Sotak 2002). Vorab erhielten die Patienten ein Informationsblatt über Zweck und Ablauf der Untersuchung im Kernspintomographen. Zudem mussten die Patienten einen Fragebogen ausfüllen, um mögliche Kontraindikationen für die Untersuchung auszuschließen. Eine Befundung der Bildgebung erfolgte durch einen Neuroradiologen.

Um Art und Umfang der rehabilitativen Maßnahmen zu erfahren, erhielten die Patienten postalisch einen Fragebogen, welchen sie anschließend ausgefüllt zurückschickten.

Initial konnten 24 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. An der Nachuntersuchung nach 3 Monaten nahmen 19 Patienten und nach 6 Monaten 17 Patienten teil. Die Gründe für den Ausschluss aus der Studie sind der Abbildung 1 zu entnehmen.

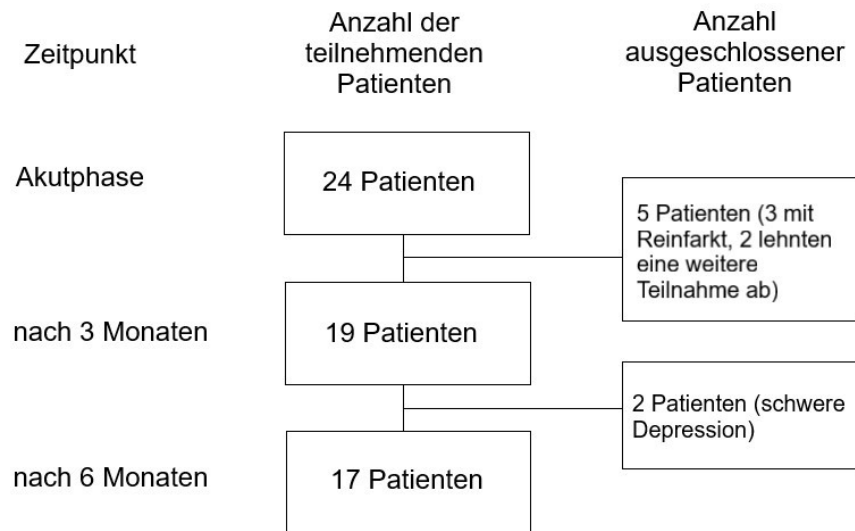


Abbildung 1: Flussdiagramm mit den Ein- und Ausschlusszahlen der Patienten

2.2. Patientenkollektiv

Im Zeitraum von 2012 bis 2014 erfolgte die Rekrutierung von 24 Schlaganfallpatienten mit einem Altersdurchschnitt von $67,7 \pm 8,7$ Jahre (Mittelwert \pm Standardabweichung). Davon waren 11 Patienten weiblich und 19 Patienten waren Rechtshänder. Weitere Details zu den Patienten sind der Tabelle 1 zu entnehmen. Desweiteren befinden sich in der Tabelle 2 und Abbildung 2 im Abschnitt Infarktlokalisierung weitere Informationen zur Infarktgröße und -lokalisierung.

Die Patienten wurden anhand der folgenden Einschlusskriterien ausgewählt: erstmaliger stattgehabter Schlaganfall, einseitige motorische Beeinträchtigung der oberen Extremität an Tag 2 nach dem Schlaganfall, keine Kontraindikationen für die Durchführung einer MRT, älter als 18 Jahre. Lag eines der folgenden Ausschlusskriterien vor, erfolgte keine Aufnahme der Patienten in die Studie: eine schwere Aphasie oder schwere kognitive Defizite wurden aus ethischen Gründen, aufgrund des eingeschränkten Verständnisses als Ausschlusskriterium gewertet. Darüber hinaus sollten keine anderweitigen neurologischen Erkrankungen mit hirnstrukturellen Veränderungen bestehen.

Patient	Alter bei Einschluss in Jahren	Geschlecht	NIHSS initial	NIHSS subakut	Intervention	Griffkraft subakut in bar betroffene Hand	NHPT subakut in Stifte/s betroffene Hand
1	72	W	18	1	L,T	0	0,33
2	72	M	10	4	-	0,36	0
3	70	M	5	1	L	0,56	0,14
4	61	M	6	1	L,T	0,76	0,34
5	53	M	4	2	-	0,76	0,37
6	70	W	2	1	-	0,64	0,36
7	76	M	5	2	-	0,51	0,28
8	60	W	2	0	-	0,79	0,42
9	70	W	1	1	-	0,53	0,44
10	78	W	1	0	-	0,57	0,39
11	72	W	9	2	L	0,50	0,35
12	62	M	3	3	-	0,54	0,39
13	60	M	19	1	L	0,89	0,39
14	51	M	2	2	-	0,55	0,41
15	76	M	2	2	-	0,96	0,45
16	64	W	6	2	L	0,44	0,49
17	74	M	3	1	L	0,73	0,38
18	64	W	4	3	-	0,58	0,26
19	49	M	2	2	-	0,42	0,19
Mittelwert	69,67	8 W/11 M	5,47	1,63	7 L davon 2 mit T	0,62	0,34

Tabelle 1: Patientencharakteristika (Abkürzungen: M, männlich; W, weiblich; L, Lyse; T, Thrombektomie)

2.3. Klinische Parameter

2.3.1. Deskriptive Parameter

Um einen Überblick über die Schwere des Schlaganfalles, den kognitiven sowie den psychischen Zustand der Patienten zu erhalten, wurden die nachfolgenden Testungen verwendet. Es folgt eine ausführliche Beschreibung der Funktion sowie der Durchführung der Tests. Zusätzlich erfassten wir die Dauer der Rehabilitationsmaßnahmen.

National Institute of Health-Stroke-Scale

Um einen Gesamtüberblick über die Schwere der stattgehabten Schlaganfälle zu erhalten, wurde die aktuell im klinischen Alltag verwendete NIHSS verwendet. Die NIHSS wird nicht nur zur Erfassung der Schwere eines Schlaganfalles verwendet, sondern dient auch der Verlaufsbeobachtung von Schlaganfallpatienten. Die Testung wurde von Brott und Kollegen 1989 auf der Grundlage der Toronto Stroke Scale, der Oxbury Initial Severity Scale und der Cincinnati Stroke Scale entwickelt. Untersucht werden die Bewusstseinslage des Patienten, die Okulomotorik, das Gesichtsfeld, die Funktion des Nervus Fazialis, die Motorik der Arme und Beine, die Koordination der Extremitäten, die Sensibilität, die Sprache und das Sprechen sowie das Vorliegen eines Neglects. Je nach Ausprägung der neurologischen Störung wird ein Punktwert von 0 (kein Defizit) bis max. 2 - 4 Punkte vergeben (schweres Defizit). Die vergebenen Punkte ergeben addiert die NIHSS, die von 0 (kein Defizit) bis 42 Punkte (schwere Defizite in allen Bereichen) reichen kann. Die NIHSS wurde bei Aufnahme in das Krankenhaus (NIHSS initial), beim Einschluss in die Studie (NIHSS subakut) sowie nach 3 und 6 Monaten erfasst. In unserem Patientenkollektiv betrug die NIHSS durchschnittlich bei Aufnahme der Patienten $5,47 \pm 3,70$ Punkte. In der subakuten Phase lag der durchschnittliche Wert bei $1,63 \pm 0,80$ Punkten. Der Unterschied der Punktzahl in diesem kurzen Zeitraum ergab sich daraus, dass es bei einigen Patienten möglich war eine intravenöse, systemische Lysetherapie und/oder Thrombektomie durchzuführen (siehe Tabelle 1). Insgesamt lässt sich aus dem Score schließen, dass es sich bei den in die Studie eingeschlossenen Patienten überwiegend um leicht bis moderat betroffene Patienten handelte.

Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

Der MoCA-Test dient dem Screening von bereits leichten kognitiven Störungen und wurde 1996 von Dr. Ziad Nasreddine entwickelt (Nasreddine et al. 2005). Es werden unterschiedliche kognitive Bereiche erfasst. Dazu gehören: Aufmerksamkeit, Konzentration, Exekutivfunktion, Gedächtnis, Sprache, visuokonstruktive Fähigkeiten, abstraktes Denken, Rechnen und Orientierung. Da der MoCA-Test Einschränkungen im visuokonstruktiven und exekutiven Bereiche erfasst, ist er ein besseres Screening Instrument für kognitive Defizite bei akuten Schlaganfallpatienten im Vergleich zum Minimal-State-Test (Dong et al. 2010). Es können maximal 30 Punkte in dem Test erreicht werden. Ein Score von 26 Punkten oder mehr entspricht einer unauffälligen kognitiven Funktion. Die Testung der Studienteilnehmer ergab eine durchschnittliche Punktzahl von $22,84 \pm 3,30$ nach 3 Monaten (Patienten mit kognitiver Störung: 15, Patienten ohne kognitive Störung: 4).

Beck-Depressions-Inventar

Dieser psychologische Test wurde 1961 von Aaron T. Beck entwickelt und ist mittlerweile ein weit verbreitetes Instrument zur Beurteilung der Depressionsschwere (Beck et al. 1961). Die Patienten füllen hierbei einen Fragebogen aus und geben an, wie sie sich die letzten Wochen gefühlt haben. Es werden 21 Kategorien mit jeweils 4 Antwortmöglichkeiten abgefragt und der Patient entscheidet sich für die zutreffendste Antwort. Es können insgesamt 0 bis 63 Punkte erreicht werden. Für die deutsche Version des Tests gilt ein Summenwert von 0 bis 10 Punkten als unauffällig, von 11 bis 17 Punkten als milde bis mäßig ausgeprägte depressive Episode und ab 18 Punkten als schwere depressive Episode (Hautzinger et al. 1995). In dem untersuchten Patientenkollektiv wurde eine durchschnittliche Punktzahl von $7,57 \pm 9,41$ drei Monate nach dem Schlaganfall erreicht (Patienten mit unauffälliger Punktzahl: 16, milde bis mäßig depressive Episode: 1, schwere depressive Episode: 2).

Edinburgh Handedness Inventory Test

Mittels des Edinburgh Handedness Inventory Test wurde die Händigkeit der Patienten ermittelt. Dieser Test wurde 1971 von Oldfield publiziert (Oldfield 1971) und basiert auf einem Fragebogen zum Handgebrauch bei unterschiedlichen Tätigkeiten. Es wird anhand der Antworten eine Summe für die linke und rechte Hand ermittelt und daraus der Lateralisationsquotient berechnet ($LQ = 100 * [R-L/R+L]$). Je positiver der das Ergebnis ist,

desto ausgeprägter ist die Dominanz der rechten Hand. Die Testung der Händigkeit erfolgte einmalig beim Einschluss in die Studie.

Neurorehabilitation

Alle Patienten erhielten im Rahmen ihres stationären Aufenthaltes Physio- und/oder Ergotherapie. Die durchschnittliche Dauer des stationären Aufenthaltes betrug $9,3 \pm 3,6$ Tage. Anschließend besuchten 11 Patienten (64,7%) eine neurologische Rehabilitationsklinik mit einem durchschnittlichen Aufenthalt von $27,1 \pm 11,6$ Tagen. Zusätzlich erhielten 5 Patienten im Anschluss an die Rehabilitation ambulante Physio- und/oder Ergotherapie mit einer durchschnittlichen Stundenanzahl von $22,4 \pm 24,3$ Stunden. Insgesamt betrug die Dauer der rehabilitativen Maßnahmen von Beginn der Aufnahme bis zur Nachuntersuchung nach 6 Monaten $27,7 \pm 11,4$ Tage.

2.3.2. Prognoseparameter der Motorik

Zusätzlich untersuchten wir den prognostischen Nutzen von einfachen klinischen Tests für das motorische Outcome. Hierzu verwendeten wir einerseits das Martin Vigorimeter zur Erfassung der Handkraft sowie den NHPT zur Messung der Feinmotorik.

Griffkraft

Zur Erfassung der Griffkraft verwendeten wir das Martin Vigorimeter (Gebrüder Martin, Tuttlingen, Deutschland). Die Patienten erhielten je nach Handgröße einen Gummiball in die Hand und wurden gebeten diesen mit maximaler Kraft zu drücken. Durch einen verbundenen Schlauch wurden die Messergebnisse auf dem Manometer in bar angezeigt. Aus 5 Durchgängen pro Hand wurde ein Mittelwert ermittelt (Desrosiers et al. 1995). Die Messung der Griffkraft erfolgte im subakuten Stadium während des stationären Aufenthaltes, nach 3 und nach 6 Monaten.

Nine-Hole-Peg-Test

Der NHPT wurde 1971 von Kellor und Kollegen zur Erfassung von Feinmotorikstörungen entwickelt (Kellor et al. 1971). 1985 veröffentlichten Mathiowetz und Kollegen eine exakte Anleitung zur Durchführung des Tests sowie Normwerte für gesunde Erwachsene (Mathiowetz und Kashman et al. 1985). Der Patient sitzt dem Untersucher an einem stabilem Tisch gegenüber und hat ein rutschfestes Lochbrett mit neun Löchern vor sich sowie die dazu

passenden Stifte. Die Aufbewahrungsmulde befindet sich auf der Seite der Hand, welche untersucht wird. Der Untersucher erfasst die Zeit, die der Patient benötigt um alle neun Stifte in die Löcher zu stecken und dann wieder zu entfernen. Dabei dürfen die Stifte jeweils nur einzeln gesteckt und wieder entfernt werden. Begonnen wird mit der nicht betroffenen Hand. Pro Hand werden zwei Durchgänge empfohlen, um sicher zu gehen, dass der Patient die Aufgabenstellung verstanden hat. Aufgrund einer zunehmenden Messfehlerrate bei schwer betroffenen Patienten, sollte der Test nach 50 Sekunden abgebrochen werden (Heller et al. 1987; Chen et al. 2009). Es wird empfohlen dann auf ein anderes Messverfahren wie den MI oder den BBT auszuweichen (Thomas et al. 2016, S. 82). Das Ergebnis des Tests wird in Stifte/Sekunde angegeben. Untersuchungen an Schlaganfallpatienten zeigten, dass sich der Test besonders eignet um auch bei leichter betroffenen Patienten eine Verbesserung im Verlauf feststellen zu können (Heller et al. 1987). Der NHPT erfolgte im subakuten Stadium während des stationären Aufenthaltes, nach 3 und nach 6 Monaten.

2.3.3. Outcomeparameter der Motorik

Um unterschiedliche Aspekte der Motorik zu berücksichtigen, wurden zwei unterschiedliche Outcomeparameter verwendet.

Box-and-Block Test

Der BBT ist ein gut untersuchtes Instrument hinsichtlich der Reliabilität und Validität und erfasst die unilaterale grobe Handgeschicklichkeit (Chen et al. 2009; Lin et al. 2010; Platz et al. 2005). Er wurde in seiner heutigen Form 1957 von Patricia Holser Buehler und Elisabeth Fuchs entwickelt. Mathiowetz und Kollegen publizierten 1976 Normwerte für den BBT (Mathiowetz und Volland et al. 1985). Zur Durchführung des Tests befindet sich der Patient in der sitzenden Position. Vor ihm steht eine Box mit Trennwand mit standardisierten Maßen. Auf einer Seite der Trennwand liegen 150 quadratische Blöcke mit standardisierten Maßen. Gemessen wird wie viele Blöcke der Patient in einer Minute über die Trennwand in die andere Hälfte der Box befördern kann. Begonnen wird mit der dominanten Hand. Aufgrund der mangelnden Desinfizierbarkeit der in der Studie verwendeten hölzernen Box erfolgte die Testung des BBT nicht im Rahmen des stationären Aufenthaltes, sondern nur nach 3 und 6 Monaten.

Motricity Index

Der MI wurde 1980 von Demeurisse und Kollegen beschrieben und dient dazu das Ausmaß einer Lähmung in der betroffenen Extremität festzustellen (Demeurisse et al.1980). Hierfür wird anhand einer mehrstufigen Skala bewertet, ob die Bewegung und mit welcher Kraft die Bewegung durchgeführt werden kann. Es werden folgende Bewegungen der oberen Extremität getestet: Abduktion des Armes (Schulter abwinkeln), Flexion des Armes (Ellenbogen beugen) sowie der Spitzgriff der Hand (Würfel greifen). Die erreichte Punktzahl für die drei Bewegungen werden addiert und ergeben den MI für die jeweilige Extremität. Die maximale Punktzahl von 100 Punkten entsprechen der vollen Kraft und die minimale Punktzahl von 0 entspricht einer Plegie. Der MI ist ein valides Instrument zur Erfassung der Kraft der Extremität vergleichbar mit einer ausführlichen physiotherapeutischen Untersuchung mittels Rivermead Motor Assessment, ist jedoch schneller und einfacher durchzuführen (Collin und Wade et al. 1990). Der MI kann als Prognoseindikator für die motorische Entwicklung genutzt werden (Sunderland et al. 1989). Die Testung erfolgte im subakuten Stadium während des stationären Aufenthaltes sowie nach 3 und 6 Monaten.

2.4.Kernspintomographische Datenerhebung

Die kraniale Bildgebung erfolgte an einem 3 Tesla MRT-Scanner (Verio, Siemens, Erlangen) mit einer 32-Kanal-Kopfspule. Folgende Sequenzen wurden für die nachfolgende Berechnung der Konnektivitätsparameter verwendet:

2.4.1. T1-gewichtete Sequenz

Zuerst akquirierten wir einen anatomischen 3D T1-gewichteten MPRage-Datensatz (Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo) mit einer Voxelgröße von 1 mm x 1 mm x 1mm, (TR=1900 ms, TE=2,5 ms). Es wurden 176 sagittale Schichten erstellt. Die Matrix betrug 256x256. Die Dauer der Messung betrug sieben Minuten.

2.4.2. Resting-State-Gradienten-EPI-Sequenz

Für die Resting-State Messung wurden die Patienten gebeten die Augen zu schließen und ihre Gedanken wandern zu lassen. Die Messung wurde mit einer Gradienten Echo Planar Imaging (EPI) Sequenz durchgeführt. Diese ermöglicht es eine Schicht in weniger als 100 ms zu erstellen und somit eine hohe zeitliche Auflösung zur Messung der Hirnaktivität zu erzeugen.

Es wurden 150 Aufnahmen mit je 36 Schichten und einer Schichtdicke von 3 mm sowie einem Schichtabstand von 1 mm durchgeführt. Die planare Bildauflösung lag bei $3 \times 3 \text{ mm}^2$ (TR=2s). Die Messzeit betrug 6 Minuten.

2.4.3. Diffusionsgewichtete Sequenz

Wir verwendeten eine multidirektionale diffusionsgewichtete Sequenz (MDDW) mit 64 diffusionsgewichteten Gradienten. Die b-Werte betragen 0 und 1000 s/mm^3 . Darüber hinaus verwendeten wir folgende Parameter: Matrix: 128×128 , FOV: 230 mm, Voxelvolumen $1,8 \times 1,8 \times 2,3 \text{ mm}^3$, 55 Schichten, TR=10500 ms, TE=107 ms. Die Messung dauerte 12 Minuten.

2.5. Datenauswertung

Die mittels MRT gewonnen Rohdaten wurden vom Digital Imaging and Communications in Medicine Format (DICOM) in das Neuroimaging Informatics Technology Initiative Fileformat (NIFTI) mit der Software dcm2nii (MRIcron) umgewandelt, sodass anschließend die Vorverarbeitung mit den Serviceprogrammen der fMRIB Software Library (FSL, <https://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>) möglich war (Jenkinson et al. 2012).

2.5.1. Infarktlokalisierung

Zur Markierung und Darstellung der Hirninfarkte wurde das Programm MRIcron verwendet. Für alle Patienten wurde in jeder Einzelschicht das Infarktareal in der T1 gewichteten Aufnahme händisch markiert. Dabei wurde die diffusionsgewichtete Sequenz als Referenz verwendet. Aus dem markierten Areal wurde dann das Infarktvolumen berechnet. Detaillierte Informationen zur Infarktlokalisierung sind der nachfolgenden Abbildung 2 und Tabelle 2 zu entnehmen.

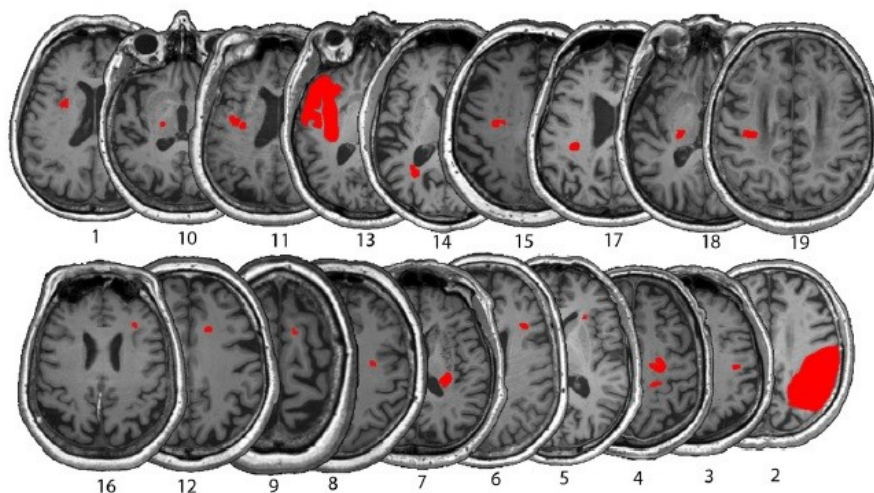


Abbildung 2: Markierung der Hirninfarkte mit MRIcron in den T1 gewichteten Aufnahmen in rot

Patient	Betroffene Hemisphäre	Läsionsvolumen in cc³	Läsionslokalisation
1	L	0,34	sc, Capsula interna, Putamen
2	R	60,63	c, A. cerebri media Areal
3	R	0,27	sc, Capsula interna
4	R	1,23	sc, frontal
5	R	0,08	sc, Putamen
6	R	0,32	c, M1 Ast der A. cerebri media, Prämotorischer Kortex
7	R	1,31	sc, Capsula interna
8	R	0,06	sc, frontal
9	R	0,23	sc, frontal
10	L	0,20	sc, Capsula interna
11	L	0,21	sc, Pyramidenbahn
12	R	0,16	sc, frontal
13	L	30,30	c, Arteria cerebri media Region
14	L	0,53	sc, parietal
15	L	0,38	sc, Pyramidenbahn
16	R	0,01	sc, frontal
17	L	1,18	sc, Pyramidenbahn
18	L	0,56	sc, Capsula interna
19	L	0,47	sc, Capsula interna, Putamen
Mittelwert	9 L/10 R	5,18	

Tabelle 2: Charakteristika der Hirninfarkte (Abkürzungen: L, Links; R, Rechts; sc, subkortikal; c, kortikal)

2.5.2. Vorverarbeitung

Um die gewonnenen Daten aus der Bildgebung statistisch analysieren zu können, ist die Vorverarbeitung von funktionellen MRT-Daten ein bedeutender Schritt. Durch die Vorverarbeitung der Daten können bekannte Artefakte minimiert werden, wie z.B. Bewegungsartefakte. Desweiteren kann ein Abgleich der EPI-Aufnahmen mit hochaufgelösten Aufnahmen zur anatomischen Lokalisation erfolgen. Weitere übliche Schritte sind die Normalisierung auf ein Standardgehirn und das Glätten der Daten, um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Probanden zu erzielen. Im Folgenden werden die Vorverarbeitungsschritte für die diffusionsgewichteten Daten und die Resting-State Daten näher erläutert.

Diffusionsgewichtete Daten

Als erster Schritt erfolgte eine Bewegungskorrektur der diffusionsgewichteten Daten mittels `eddy_correct`, denn während der MRT-Aufnahmen entstehen häufig Bewegungsartefakte durch kleine Bewegungen z.B. während des Atmens. Zusätzlich wurde eine Korrektur der räumlichen Verzerrung der Bilder vorgenommen, welche durch lokale Wirbelströme (englisch: eddy currents) und damit einhergehender Magnetfeldverzerrung entstehen. Als nächster Schritt wurden mit dem BET (Brain Extraction Tool) extrakranielle Strukturen wie die Kalotte, das Fettgewebe und die Muskeln entfernt. Dies ermöglichte im Anschluss eine genaue Bildregistrierung der unterschiedlichen Datensätze. Zunächst erfolgte mittels FLIRT (FMRIB's Linear Image Registration Tool) eine lineare Koregistrierung des Diffusionsdatensatzes mit dem T1 Datensatz sowie des T1-Datensatzes mit dem MNI-Standardgehirn. Anschließend wurde das Programm FNIRT (FMRIB's Nonlinear Image Registration Tool) benutzt, um eine nicht-lineare Koregistrierung zwischen dem 3D T1 Datensatz und dem MNI-Standardhirn (Montreal Neurological Institute, Montreal, Kanada) zu berechnen. Die aus den durchgeführten Bildregistrierungsschritten hervorgehende Transformationsvorschrift wurde nicht dazu verwendet die diffusionsgewichteten Daten zu normalisieren, um nicht notwendige Veränderungen der Daten zu verhindern. Stattdessen wurde die Inverse der Transformationsvorschrift genutzt, um eine Denormalisierung der JHU(John Hopkins University)-Matter-Labels im MNI-Raum durchzuführen. Dadurch wurde erreicht, dass die normalisierten JHU-Matter-Labels d.h. die Masken mit den Strukturen der

weißen Substanz in das individuelle Koordinatensystem eines jedes Patienten eingefügt werden konnten.

Resting State Daten

Die Resting State Daten wurden unter der Verwendung von SPM8 (Wellcome Department of Cognitive Neuroscience, London, UK) vorverarbeitet. Es wurden überwiegend dieselben Vorverarbeitungsschritte genutzt, die auch bei aufgabenbezogenen fMRT Daten verwendet werden. Als erster Schritt wurde eine Bewegungskorrektur (engl.: realignment) der Bilddaten durchgeführt. Es erfolgte eine Reorientierung jedes Einzelbildes auf das erste Bild der Zeitserie sowie anschließend auf das Mittelwertbild der zuvor ausgerichteten Bilder. Im nächsten Schritt wurden die Daten normalisiert, indem von jedem Patienten das Mittelwertbild mit dem „single-subject MNI template brain“ koregistriert wurde. Hierbei wurde die "unified segmentation" Methode verwendet (Ashburner und Friston et al. 2005). Dabei handelt es sich um eine Normalisierungsmethode die Koregistrierung, Gewebsspezifizierung und Bias Korrektur vereint. Die Methode beruht auf gewebspezifischen Vorlagen (der grauen Substanz, weißen Substanz und Liquor cerebrospinalis), die Vortestwahrscheinlichkeiten für die 3 Gewebstypen in allen Voxelkoordinaten im Standardraum besitzen. Zunächst wird eine Koregistrierung des individuellen Bildes auf die gewebspezifische Vorlage durchgeführt, woraufhin in einem wiederholenden Prozess eine Segmentierung in die drei Gewebstypen erfolgt und gleichzeitig werden die Normalisierungsparameter des individuellen Gewebes im Standardraum bestimmt. Die aus der Normalisierung entstandene Deformation wurde dann an die individuellen EPI-Volumen angeglichen. Die Voxelgröße wurde hierdurch auf $1,5 \times 1,5 \times 1,5$ mm³ heruntergerechnet. Als nächstes wurde ein gaußscher Faltungskern mit einer Halbwertsbreite (engl. full width at half maximum; FWHM) von 5 mm für die räumliche Glättung (engl.: smoothing) der Daten verwendet. Bei der Glättung der Bilddaten wird der Bildgrauwert eines jeden Voxels mit dem benachbarten Voxel verrechnet, dadurch werden zufällige Effekte eines Voxels reduziert und Aktivierungen können besser vom gleichmäßig verteilten Rauschen differenziert werden. Das hat zur Folge, dass die Sensitivität der nachfolgenden statistischen Analyse erhöht wird. Physiologische Störsignale, verursacht durch z.B. Atmung oder Herzschlag, stellen ein großes Problem bei der Interpretation der Daten dar und sollten daher entfernt werden, dadurch ist es möglich die Aktivierungsmuster besser abgrenzen zu können (Birn et al. 2006; Van Dijk et al. 2010). Zur Entfernung der

Störsignale wurde folgende Methode verwendet (Lotze et al. 2014): Die von Lotze und Kollegen (2014) beschriebene Vorgehensweise beruht auf der Methode von Satterthwaite et al. (2013). Um falsche Korrelationen zu reduzieren, wurden Abweichungen, verursacht durch Störvariablen, aus dem BOLD-Signal eines jeden Voxels entfernt. Die Störvariablen sind die folgenden: 1.) die sechs Bewegungsparameter, welche bei der Neuausrichtung der Bilder bei der Bewegungskorrektur berechnet wurden, 2.) die erste Ableitung der Bewegungsparameter (zeitliche Verschiebung), 3. Durchschnittsintensität des gewebspezifischen Signals pro Zeitpunkt (Cieslik et al. 2013). Alle Störvariablen wurden der Regressionsanalyse hinzugefügt, woraus sich 30 Störvariablen ergaben. Nach der Reduktion der Störsignale, wurde ein Bandpassfilter zwischen 0,01 und 0,08 Hz zur Limitierung der Frequenzen eingesetzt (Greicius et al. 2003). Dieser Schritt dient ebenfalls der Reduktion der Störsignale, indem nur Signale aus einem vordefinierten Frequenzbereich erfasst werden. Der gewählte Bereich ergibt sich daraus, dass das Resting-State-Signal hauptsächlich im unteren Frequenzbereich ($<0,1$ Hz) zu finden ist.

2.5.3. Regions of Interest (ROIs)

Ziel der Datenauswertung ist es die Konnektivität zwischen verschiedenen Zielregionen zu berechnen, sogenannte ROIs. Die Auswahl der ROIs basiert auf den in der Einleitung recherchierten bedeutenden Regionen für die Erholung der motorischen Funktion. Im Folgenden wird erläutert, welche Masken für die ROIs zur Berechnung der funktionellen und strukturellen Konnektivität verwendet wurden bzw. wie diese erstellt wurden.

Für diese Arbeit wurden die Masken für den dPMC und das SMA aus dem Human Motor Area Template Atlas ausgewählt (HMAT, Laboratory for Rehabilitation Neuroscience, University of Florida). Für die Generierung der Maske der anterioren Kleinhirnhemisphäre ((cerebellar Larsell lobules H IV-VI) wurde die Funktion Automated Anatomical Labeling (AAL) aus dem WFU (Wake Forest University School of Medicine) Pick Atlas gewählt. Mit dem WFU Pick Atlas ist es möglich Masken für ROIs herzustellen, welche auf dem Talairach Daemon basieren (Tzourio-Mazoyer et al. 2002). Da der Fokus der Studie auf der Handfunktion lag, wurde eine Maske des M1 erzeugt, welche insbesondere das Handareal beinhaltet. Dafür wurde zunächst von einem erfahrenen Neurologen das Handareal im MNI T1 Template lokalisiert. Dieses Areal wurde anschließend als Saatpunkt für einen Dilatationsprozess mit einem 7 Voxel Radius kugelförmig dilatiert (Yousry et al. 1997). Als

Maske zur Erfassung der Pyramidenbahn in der ipsiläsionalen Pons wurden die JHU ICBM-DTI-81 White-Matter Labels (Laboratory of Brain Anatomical MRI, Johns Hopkins University) verwendet.

In Vorbereitung auf die Generierung der Masken für die ROIs wurde eine Segmentierung des MNI-Standardgehirns in graue Substanz, weiße Substanz und Liquor unter Verwendung des FSL-Tools FAST (FMRIB's Automated Segmentation Tool) während der Vorverarbeitung vorgenommen. Die Maske der weißen Substanz wurde nun für die Generierung der ROIs verwendet, um Anteile der grauen Substanz aus den Masken zu entfernen, um bei der nachfolgenden probabilistischen Traktographie zu verhindern, dass graue Substanz mit einbezogen wird. Denn die strukturelle Konnektivität soll nur für Nervenfaserbahnen erfasst werden. Da diese aus weißer Substanz bestehen, war die Entfernung der grauen Substanz notwendig. Zum Abschluss wurde die inverse Transformationsvorschrift aus der Vorverarbeitung genutzt, um die Masken der ROIs vom MNI-Raum auf das individuelle Gehirn der Patienten zu übertragen.

2.5.4. Konnektivitätsanalysen

Das klassische Analyseverfahren in der Auswertung von fMRT Daten hat das Ziel herauszufinden, welche Areale bei der Durchführung einer bestimmten Aufgabe aktiviert werden. Hierbei werden die Signale der einzelnen Voxel getrennt betrachtet. Demgegenüber steht die hier verwendete Konnektivitätsanalyse, bei der untersucht wird, ob eine Verbindung zwischen verschiedenen Regionen vorliegt. Im Falle der strukturellen Konnektivität beruht die Analyse auf der Berechnung von anatomisch vorhandenen Verbindungen. Eine weit verbreitete Methode diese zu erfassen ist die probabilistische Traktographie. Die funktionelle Konnektivität beruht hingegen darauf, dass bei der Zusammenarbeit von zwei Hirnarealen in beiden eine synchrone Aktivierung stattfindet, welche durch das BOLD Signal mittels der fMRT gemessen werden kann.

In der Studie wurde die Konnektivitätswerte zwischen folgenden Regionen berechnet: den M1 ipsiläsional als auch kontraläsional als Saatkern für die strukturelle Konnektivität (Diffusionsbasierte Traktvolumen; DTV) und die rsFC (Carter et al. 2010; Lindenberg et al. 2010; Lu et al. 2011; Urbin et al. 2014). Zusätzlich testeten wir die Konnektivität der langen Nervenfaserverbindungen vom ipsiläsionalen M1 zur kontraläsionalen anterioren

Kleinhirnhemisphäre (Cb^{kl}) für beide Verfahren (für rsFC: (Lu et al. 2011; Wang et al. 2010), für DTV: (Groisser et al. 2014)). Der dPMC und das SMA proper wurden lediglich als Saatpunkte für die rsFC Analyse benutzt (Carter et al. 2010; Rehme et al. 2011). Dabei wurde die Konnektivität vom ipsiläsionalen sowie kontraläsionalen dPMC zum ipsiläsionalen M1 berechnet sowie vom kontraläsionalen SMA proper zum M1. Dahingegen wurde die Nervenfaserverbindungen vom ipsiläsionalen M1 bis zur ipsiläsionalen Pons nur für die DTV Analyse berechnet (Lindenberg et al. 2010). Eine Übersicht zu den ausgewählten Verbindungen zwischen den ROI's ist der Abbildung 3 zu entnehmen.

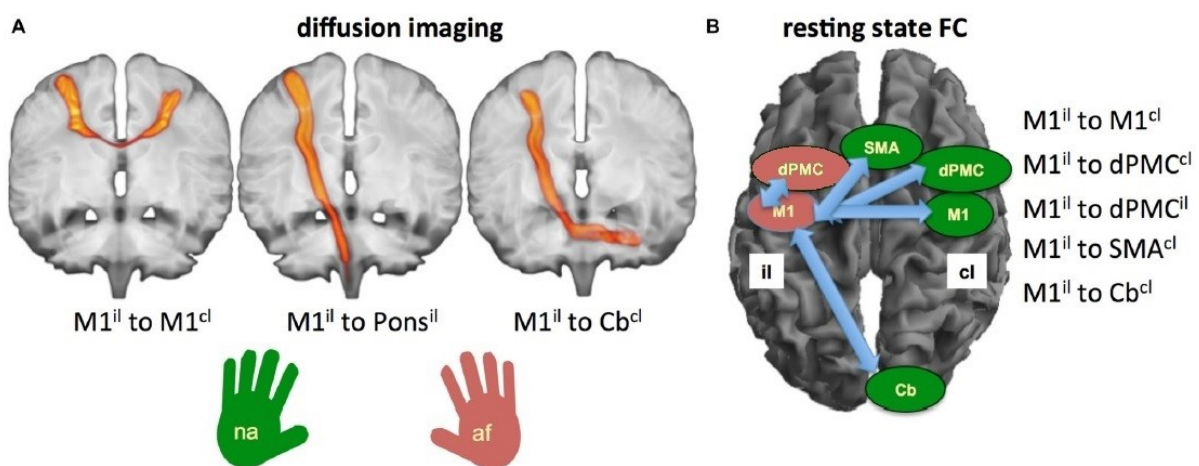


Abbildung 3: Übersicht der ausgewählten ROI's und Verbindungen für die Berechnung des DTV und rsFC. (A) Darstellung der probabilistischen Trakte zwischen den ausgewählten ROI's, links: $M1^{il}$ - $Pons^{il}$, mittig: $M1^{il}$ - Cb^{kl} , rechts: $M1^{il}$ - $M1^{kl}$. (B) Darstellung der ausgewählten ROI's zur Berechnung des rsFC

In den folgenden Abschnitten erfolgt eine detaillierte Erläuterung zur Berechnung der Konnektivitätswerte.

Strukturelle Konnektivität

Zur Rekonstruktion von Nervenfaserbahnen existieren mehrere Algorithmen. Ein Vorteil der für die Studie ausgewählten probabilistischen Traktographie ist, dass es möglich ist auch Nervenfaserbündel zwischen weiter entfernten Regionen rekonstruieren zu können. Im Gegensatz zur deterministischen Traktographie wird nicht nur eine einzige bestpassenste Faserbahn rekonstruiert, sondern es wird eine große Anzahl an probabilistischen Trakten generiert. In jedem einzelnen Schritt des Algorithmus werden dann anhand von

mathematischen Verfahren Wahrscheinlichkeitsverteilungen der Faserorientierung berechnet. Die Wahrscheinlichkeitswerte geben an, wie sicher es ist, dass eine bestimmte Verbindung tatsächlich existiert (Tournier et al. 2011).

Zur Berechnung der probabilistischen Traktographie wurde das BEDPOSTX (Bayesian Estimation of Diffusion Parameters Obtained using Sampling Techniques modelling Crossing Fibres) und PROBTRACKX (probabilistic tracking with crossing fibres) Programm des FSL Software Pakets verwendet. Das BEDPOSTX Programm arbeitet mit dem Markov-Chain-Monte-Carlo-Verfahren, um die Wahrscheinlichkeitsverteilung der Diffusionsparameter sowie Anzahl von kreuzenden Fasern für jedes Voxel zu berechnen. Die Ergebnisse wurden anschließend benutzt, um die geschätzte strukturelle Konnektivität zwischen den ausgewählten ROIs mit PROBTRACKX zu berechnen (Behrens et al. 2007). Die daraus resultierenden probabilistischen Verbindungen wurden mittels der ROI Größe (Volumen aller enthaltenen Voxel) normalisiert (Rilling et al. 2008). Anschließend wurde ein Schwellenwert von 10% des höchsten Konnektivitätswertes einer bestimmten probabilistischen Verbindung festgelegt. Der daraus resultierende Wert wurde unter Berücksichtigung des Voxelvolumens bestimmt und als DTV bezeichnet. Das DTV wurde für die ausgewählten Verbindungen (siehe Abbildung 3) berechnet.

Funktionelle Konnektivität

Zur Generierung des Resting-State basierten Konnektivitätswerte wurden die Signalzeitverläufe von jeder ausgewählten ROI (siehe Abbildung 3) extrahiert und mit jeder anderen ROI korreliert. Der daraus resultierende Pearson-Korrelationskoeffizient wurde in einen Fisher-Z-Score umgewandelt. Dieser wurde dann für die weitere statistische Auswertung genutzt.

2.5.5. Statistische Auswertung

Für die statistische Analyse der Daten verwendeten wir folgende Tests:

Zunächst wurde der Wilcoxon Test verwendet, um zu bestimmen, ob die motorischen Outcomeparameter (MI, BBT) sich über den zeitlichen Verlauf signifikant verändert haben. Um herauszufinden, welcher Parameter geeignet ist das motorische Outcome nach 3 und 6 Monaten vorauszusagen, wurde eine 6 stufige multiple Regressionsanalyse durchgeführt. Die Analyse umfasste die folgenden Parameter: klinische Parameter (NIHSS, NHPT, Griffkraft),

strukturelle Konnektivitätswerte (DTV: $M1^{il}-M1^{kl}$, $M1^{il}-Pons^{il}$, $M1^{il}-Cb^{kl}$), funktionelle Konnektivitätswerte (rsFC: $M1^{il}-M1^{kl}$, $M1^{il}-dPMC^{kl}$, $M1^{il}-dPMC^{il}$, $M1^{il}-SMA^{kl}$, $M1^{il}-Cb^{kl}$). Bei der schrittweisen Regression werden die einzelnen Parameter nacheinander in das Modell eingefügt. Dabei wird zunächst derjenige Parameter zuerst hinzugefügt, welcher am stärksten mit der abhängigen Variablen (motorisches Outcome) korreliert. Zusätzlich wird bei jedem Schritt getestet, ob der am wenigsten prädiktiv bedeutsame Parameter entfernt werden kann. Die Anpassungsgüte wurde dargestellt in Form von R^2 und die Signifikanz mit dem F-Test. Die resultierenden, standardisierten Regressionskoeffizienten sind ebenfalls angegeben.

3. Ergebnisse

Die Auswertung des zeitlichen Verlaufes des MI und BBT zeigte bei beiden eine relevante Verbesserung der Parameter, siehe Abbildung 4 (Wilcoxon-Test MI zwischen subakut und 3-Monatsmessung: $U(18)=2,51$; $p=0,012$; MI zwischen 3- und 6-Monatsmessung: $U(16)=1,73$; $p=0,04$; BBT zwischen 3- und 6-Monatsmessung: $U(16)=2,28$; $p=0,023$).

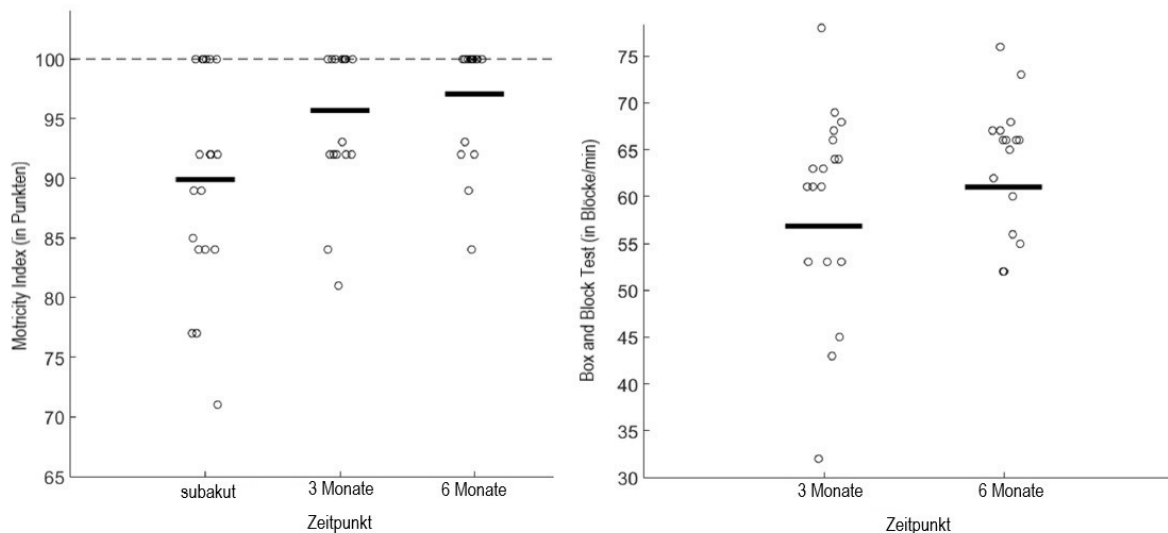


Abbildung 4: Linkes Diagramm: Grafische Darstellung aller erfassten MI Punktwerte der betroffenen Hand an den verschiedenen Messzeitpunkten. **Rechtes Diagramm:** Grafische Darstellung aller erfassten BBT Werte der betroffenen Hand an den verschiedenen Messzeitpunkten. Die verstärkte Linie gibt den Mittelwert an.

Die Griffkraft erwies sich als Prädiktor des MI nach 3 ($R^2=0,54$; $p=0,001$) und 6 Monaten ($R^2=0,44$; $p=0,008$). Die anderen klinischen Parameter (NIHSS, NHPT) zeigten keinerlei Vorhersagekraft bezüglich des motorischen Outcomes und wurden durch die Regressionsanalyse verworfen. Im Gegensatz dazu zeigte das DTV eine eher geringere Relevanz für das motorische Outcome. Es ließ sich jedoch eine starke Tendenz nachweisen, dass das DTV zwischen $M1^{il}$ und Cb^{kl} einen prädiktiven Wert für das 6 Monatsoutcome, gemessen mit dem MI, hat ($R^2=0,23$; $p=0,05$). Das berechnete DTV zwischen $M1^{il}$ und $M1^{kl}$ zeigte sowohl für das 3- ($R^2=0,25$; $p=0,03$) als auch für das 6-Monatsoutcome ($R^2=0,28$; $p=0,03$), gemessen mit dem BBT, eine prädiktive Bedeutung (siehe Abbildung 5). Alle anderen berechneten DTVs wurden mittels Regressionsanalyse als irrelevant beurteilt.

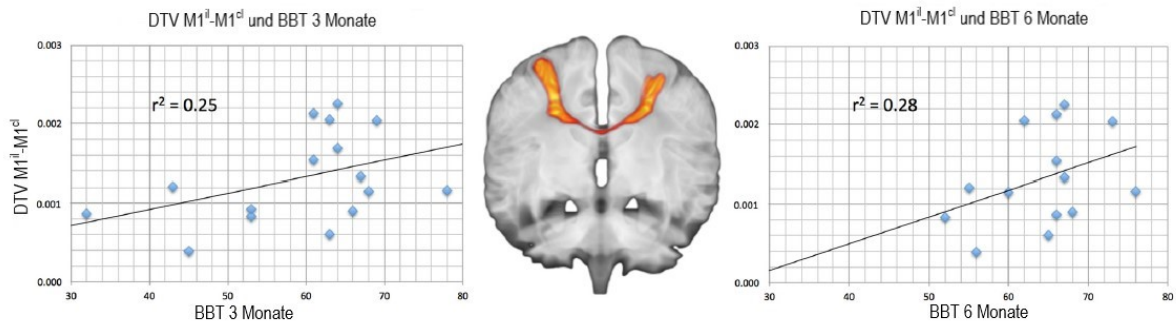


Abbildung 5: Diagramm der linearen Regression des DTV M1^{il}-M1^{kl} als signifikanter prädiktiver Parameter für das motorische Outcome, gemessen mit dem Box-and-Block Test. In der Mitte befindet sich eine Darstellung der gemessenen Verbindung zwischen den ROIs M1^{il}-M1^{kl}. Hierfür wurde das diffusionsgewichtete mit einem T1-Bild überlagert.

Die berechneten rsFC Werte zwischen den verschiedenen ROIs zeigen keinerlei prädiktive Bedeutung für das motorische Outcome, da diese durch die Regressionsanalyse alle verworfen wurden bei fehlender Assoziation mit den Outcomeparametern. Einen Überblick über den prädiktiven Nutzen der verschiedenen Parameter für das motorische Kurz- und Langzeitoutcome gibt Tabelle 3.

Prädiktive Parameter	Outcome Parameter	
	MI 3 Monate	MI 6 Monate
Klinische Parameter (NHPT, Griffkraft, NIHSS)	Griffkraft ($R^2=0,54$)	Griffkraft ($R^2=0,44$)
rsFC	keine prädiktive Bedeutung	keine prädiktive Bedeutung
DTV	keine prädiktive Bedeutung	M1 ^{il} -Cb ^{kl} ($R^2=0,23$)
	BBT 3 Monate	BBT 6 Monate
Klinische Parameter (NHPT, Griffkraft, NIHSS)	keine prädiktive Bedeutung	keine prädiktive Bedeutung
rsFC	keine prädiktive Bedeutung	keine prädiktive Bedeutung
DTV	M1 ^{il} -M1 ^{kl} ($R^2=0,25$)	M1 ^{il} -M1 ^{kl} ($R^2=0,28$)

Tabelle 3: Übersicht über die prädiktive Wertigkeit der ausgewählten Parameter für das motorische Outcome mittels schrittweiser multipler linearer Regressionsanalyse

4. Diskussion

Diese Arbeit untersucht die prognostische Wertigkeit von motorischen Parametern (Griffkraft, NHPT), einem klinischen Score (NIHSS) sowie bildgebenden Parametern der funktionellen (rsFC) und strukturellen Konnektivität (DTV) für das motorische Outcome bei subakuten Schlaganfallpatienten. Die Untersuchungen ergaben, dass die initial gemessene Griffkraft ein Prognosemarker für das motorische Kurz- und Langzeitoutcome, gemessen mit dem MI, ist. Die Integrität der interhemisphäriellen Verbindungen der primär motorischen Kortex (M1^{il}-M1^{kl}) wies eine prädiktive Bedeutung für das motorische Kurz- und Langzeitoutcome, gemessen mit dem BBT, auf. Dahingegen zeigte sich eine prädiktive Bedeutung der corticocerebellären Verbindungen (M1^{il}-Cb^{kl}) für das motorische Langzeitoutcome, gemessen mit dem MI. Für die rsFC konnte keine prädiktive Bedeutung nachgewiesen werden.

Durch diese Arbeit wurden vorangegangene Untersuchungen hinsichtlich der prädiktiven Bedeutung von kraftmessenden Parametern für motorische Outcome bestätigt, denn die Griffkraft stellte einen geeigneten Prädiktor für den MI nach 3 und 6 Monaten dar, wobei jedoch ein ausgeprägter Deckeneffekt des MI vorlag. Es ist also wichtig bei der Auswahl der Outcomeparameter darauf zu achten, dass diese weder zu leicht noch zu schwer sind, um solche Effekte zu vermeiden. Insbesondere bei Patienten mit geringen Defiziten sind einfache klinische Parameter geeignete Prädiktoren für das motorische Outcome der Handfunktion (Smania et al. 2007, Beebe und Lang et al. 2009, Stinear et al. 2017). Ein Beispiel hierfür ist der von Stinear et al. (2017) entwickelte SAFE Score (Summe der Kraftgrade bei Schulterabduktion und Fingerextension), welcher in Kombination mit dem Alter der Patienten einen geeigneten Prädiktor für das motorische Kurzzeitoutcome der Handfunktion darstellt. Liegt der SAFE Score bei 5 oder höher ist mit einem exzellenten oder guten motorischen Outcome der Handfunktion zu rechnen. Bei einem SAFE Score unter 5, also bei ausgeprägteren Paresen, sind weitere prognostische Marker notwendig. Zudem sind bei starker Schädigung des CST motorische Parameter allein nicht ausreichend um die Erholung der motorischen Funktion für den individuellen Patienten korrekt vorhersagen zu können (Byblow et al. 2015). In einer anderen Studie stellte sich heraus, dass durch die große Variabilität in der Erholung der motorischen Funktion bei moderat betroffenen Patienten

motorische Parameter ebenfalls allein nicht ausreichend sind, um eine individuelle und präzise Prognose treffen zu können (Rehme et al. 2015b).

Hinsichtlich des BBT fand sich keine prognostische Bedeutung der motorischen Scores. Für die NIHSS als klinischen Parameter zeigte sich ebenfalls kein Zusammenhang mit dem motorischen Outcome. Dahingegen scheint die NIHSS ein guter Outcomeparameter für die Aktivitäten des täglichen Lebens zu sein (Veerbeek et al. 2011). Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass die NIHSS nicht nur motorische Aspekte, sondern auch andere Defizite erfasst, die sich ebenfalls auf die Aktivitäten des täglichen Lebens auswirken. In der bereits erwähnten Studie von Stinear et al. (2017) erwies sich die NIHSS jedoch als prädiktiver Marker für das motorische Outcome. Jedoch wurde die NIHSS nur angewendet, wenn die Patienten einen SAFE Score unter 5 und fehlende motorisch evozierte Potentiale in der transkraniellen Magnetstimulation aufwiesen, d.h. die Patienten schwer betroffen waren. Bei alleiniger Anwendung der NIHSS lag die Genauigkeit der Prognose lediglich knapp über einer zufälligen Prognosezuordnung. Daher scheint die NIHSS eher bei schwer betroffenen Patienten von prognostischer Bedeutung zu sein und vor allem, wenn sie in Kombination mit anderen Verfahren genutzt wird.

Klinische und/oder motorische Scores sind einfach anzuwendende, überall vorhandene und kostengünstige prognostische Marker. Allerdings scheint ihr prognostischer Nutzen von der Ausprägung der Defizite abhängig zu sein und somit erscheint ein Score nicht ausreichend zu sein, um eine genaue prognostische Vorhersage des motorischen Outcomes für alle Patienten treffen zu können. Desweiteren ist zu beachten, dass die Auswahl der Outcomeparameter ebenfalls von großer Bedeutung ist. Bei Patienten mit geringen Defiziten treten Deckeneffekten bei zu anspruchlosen Tests auf. Dahingegen sind schwer betroffene Patienten nicht in der Lage zu anspruchsvollen Tests durchzuführen (Horn et al. 2016). Um verschiedene Aspekte der Motorik abschätzen zu können (z.B. Kraft, Grob- und Feinmotorik, Koordination), ist es sinnvoll Outcomeparameter zu verwenden, die diese unterschiedlichen Aspekte abdecken.

Ein weiterer Aspekt, der in dieser Arbeit untersucht wurde ist der prognostische Nutzen von strukturellen Konnektivitätsparametern mittels probabilistischer Traktographie für das motorische Outcome. Als relevante, prognostische Verbindungen erwiesen sich der corticocerebelläre Trakt zwischen M1^{il} und Cb^{kl} und die interhemisphärielle Verbindung

zwischen M1^{il} und M1^{kl}. Im Gegensatz zu anderen Studien (Jang et al. 2008, Stinear et al. 2012) stellte in dieser Arbeit die Intaktheit des CST, gemessen als DTV M1^{il}-Pons^{il}, keinen Prädiktor für das motorische Outcome dar. Ein Grund hierfür könnte in den unterschiedlichen Patientenkollektiven liegen. Bis auf drei Patienten, wiesen die anderen Patienten in dieser Arbeit leichte bis moderate Defizite und vor allem kleine subkortikale Infarkte auf. In der Studie von Jang et al. (2008) wurden ausschließlich schwer betroffene Patienten mit Hirnstamminfarkten eingeschlossen. Dahingegen wies die Studie von Stinear et al. (2012) Patienten mit unterschiedlichen Infarkttypen und Paresen auf. Jedoch wurde die Integrität der CST nicht allein, sondern in Kombination mit anderen Parametern in einem Algorithmus verwendet. Es konnte zwar eine starke negative Korrelation zwischen der FA des CST und dem motorischen Outcomeparametern festgestellt werden, jedoch war die FA des CST für den individuellen Patienten allein nicht in der Lage das motorische Outcome präzise vorherzusagen. Eine genaue Vorhersage war nur durch die Kombination verschiedener prognostischer Parameter möglich. Ein weiterer wichtiger Faktor für die fehlende prognostische Relevanz der Integrität des CST könnte an den Infarkttypen liegen, denn in dieser Studie wiesen die Patienten überwiegend lakunäre Infarkte. Eine trainingsbasierte Studie an chronischen Schlaganfallpatienten von Quinlan et al. (2015) unterstützt diese Hypothese. In der Studie wurde untersucht welche Parameter sich am besten eignen, um die trainingsbasierten Effekte bei chronischen Schlaganfallpatienten vorherzusagen. Als Testparameter wurden klinische Parameter (demographische Daten, kognitiver Status/Stimmung, motorische Einschränkungen gemessen mit Fugl-Meyer und ARAT), Anteil an verletztem Hirngewebe sowie die Funktion des Hirngewebes (Kortikale Funktion mittels fMRT und funktionelle Konnektivität) gemessen. Die Studie ergab, dass die Intaktheit des CST gemessen mit DTI in Kombination mit der funktionellen Konnektivität zwischen M1^{il}-M1^{kl} die besten Prädiktoren für die trainingsbasierten Effekte waren. Jedoch zeigte sich ein Unterschied zwischen den Infarkttypen. Bei den Patienten mit lakunären Infarkten hingegen spielte die Intaktheit des CST keine prognostische Bedeutung. Dahingegen scheint es keine Rolle zu spielen, ob die Läsion den CST direkt betrifft. Denn Veränderungen in der Integrität des CST wurden auch bei Patienten mit Infarkten beschrieben, die den CST nicht betrafen. Und auch bei diesen Patienten war der FA Wert des CST assoziiert mit den motorischen Defiziten (Lin et al. 2010).

Die Integrität des CST allein scheint also für leicht bis moderat betroffene Patienten sowie für Patienten mit subkortikalen Infarkten weniger von prognostischer Bedeutung zu sein. In einem stufenbasierten Algorithmus oder bei schwer betroffenen Patienten konnte ein prognostischer Nutzen der Integrität des CST nachgewiesen werden (Jang et al. 2008, Stinear et al. 2012).

Dahingegen fand sich für die am weitesten entfernte Verbindung zwischen M1^{il} und Cb^{kl} in unserem Patientenkollektiv ein prädiktiver Nutzen für das motorische Langzeitoutcome gemessen mit dem MI. Bisher sind Konnektivitätsveränderungen der corticocerebellären Verbindung und deren Einfluss auf die Erholung der motorischen Funktion wenig untersucht worden (Hummel 2017). Dabei hat das Cerebellum eine große Bedeutung für die Kontrolle komplexer Bewegungen und sorgt für eine ständige Korrektur der Bewegung unter Berücksichtigung der multisensorischen Afferenzen. Zudem spielt es eine wichtige Rolle beim motorischen Lernen (Lotze 2011). Eine wichtige Verbindung ist der cortico-ponto-cerebelläre Trakt, der kortikale Regionen mit dem kontralateralen cerebellären Kortex verbindet (Bostan et al. 2013). So konnte nachgewiesen werden, dass auch supratentorielle Hirninfarkte durch die Schädigung dieser Verbindung Veränderungen in der kontralateralen Kleinhirnhemisphäre hervorrufen (Kim et al. 2005). In aufgabenbasierten fMRT Studien konnten bereits Änderungen in der Aktivität der kontraläsionalen Kleinhirnhemisphäre nach supratentoriellen Infarkten beobachtet und ein Zusammenhang mit der Erholung der Handfunktion hergestellt werden. Es zeigte sich eine bessere Handfunktion, wenn eine Aktivierung in der kontraläsionalen Kleinhirnhemisphäre gemessen werden konnte (Small et al. 2002, Rehme et al. 2012). Untersuchungen, die sich damit beschäftigen inwiefern die strukturelle Integrität der corticocerebellären Verbindungen eine Rolle für die motorische Handfunktion spielen existieren bisher kaum. Ein Beispiel ist die Studie von Schulz et al. (2017a), in der chronische Schlaganfallpatienten und Gesunde mittels DTI der corticocerebellären Trakte und motorischer Testung untersucht wurden. Die Studie ergab eine signifikante Assoziation zwischen der strukturellen Integrität von corticocerebellären Verbindungen und der verbliebenen motorischen Funktion der Hand, unabhängig davon wie stark der CST geschädigt war.

Die Ergebnisse dieser Arbeit weisen nach, dass möglicherweise die strukturelle Konnektivität des corticocerebellären Traktes für das motorische Outcome bei subakuten

Schlaganfallpatienten einen prädiktiven Wert hat. Jedoch sind aufgrund der geringen Patientenzahl weitere Untersuchungen notwendig, um dies zu bestätigen.

Eine andere cortico-corticale Verbindung, die von Interesse für die motorische Funktion nach einem Hirninfarkt ist, ist die interhemisphärielle strukturelle Konnektivität der transcallosalen Verbindungen der motorischen Bahnen. Tatsächlich konnte in Studien gezeigt werden, dass die transcallosalen motorischen Bahnen nach einem Hirninfarkt degenerieren, jedoch in Abhängigkeit der Schädigung des CST (Radlinska et al. 2012, Liu et al. 2015). Noch bedeutender ist, dass ebenfalls ein Zusammenhang zwischen der strukturellen Konnektivität der transcallosalen Verbindungen und der motorischen Funktion hergestellt werden konnte (Lindenberg et al. 2012, Wang et al. 2012, Chen und Schlaug et al. 2013). Dabei kann die strukturelle Konnektivität der transcallosalen Verbindungen zwischen den beiden M1 trainingsbasierte Effekte der motorischen Funktion bei chronischen Schlaganfallpatienten vorhersagen (Lindenberg et al. 2012). Desweiteren spiegelt die strukturelle Konnektivität zwischen beiden M1 die verbliebene motorische Funktion wider, denn je höher die FA Werte waren, desto weniger motorische Defizite wiesen die chronischen Schlaganfallpatienten auf. (Chen und Schlaug et al. 2013). Die Ergebnisse dieser Arbeit entsprechen denen der oben genannten Studien. Wir fanden einen prognostischen Nutzen der strukturellen Konnektivität zwischen beiden M1 für das Kurz- und Langzeitoutcome, gemessen mit dem BBT. Der BBT eignet sich bei Untersuchung interhemisphärieller Verbindungen besonders, da beim Greifen und Transferieren von Objekten eine bilaterale Aktivität notwendig ist, deren Grundlage interhemisphärielle Verbindungen sind (Lotze et al. 2012).

Im Gegensatz zu den motorischen und strukturellen Parametern, fand sich für die rsFC keine prädiktive Bedeutung für das motorische Outcome. Dabei kamen viele Studien zu dem übereinstimmenden Ergebnis, dass bei Schlaganfallpatienten mit motorischen Defiziten eine reduzierte rsFC zwischen beiden M1 besteht im Vergleich zu gesunden Probanden (Carter et al. 2010, 2012, Wang et al. 2010, Park et al. 2011, Golestani et al. 2013, Rehme et al. 2015a). Bei vollständig erholten Patienten fand man eine Normalisierung dieser Konnektivitätsparameter nach drei Monaten, im Gegensatz zu den Patienten mit bleibenden Defiziten (Golestani et al. 2013). Darüber hinaus fand man auch Veränderungen der rsFC zwischen ipsiläsionalen M1 und sekundär motorischen Arealen, sowohl ipsiläsional (Rehme et al. 2015a) als auch kontraläsional (Wang et al. 2010). Desweiteren korreliert die rsFC zwischen den beiden M1 mit dem Ausmaß des motorischen Defizites (Carter et al. 2010,

2012, Wang et al. 2010). In der Studie von Park et al. (2011) konnte im Gegensatz zu dieser Arbeit ein prognostischer Nutzen für subakute Schlaganfallpatienten für das motorische Langzeitoutcome nachgewiesen werden. Es fand sich eine positive Assoziation zwischen dem rsFC des ipsiläsionalen M1 mit kontralateralen Arealen (Thalamus, medialer frontaler Gyrus, SMA) und dem Fugl-Meyer-Score.

Der Grund, warum sich die rsFC nicht als Prognosemarker für das motorische Outcome eignet, könnte darin liegen, dass die rsFC stark fluktuierend ist nach einem Schlaganfall, wie Golestani et al. in deren Arbeit 2013 demonstriert haben. Zu ähnlichen Ergebnissen wie in dieser Arbeit kam die Arbeitsgruppe von Lin et al. (2018). In dieser longitudinalen Arbeit erhielten 31 Schlaganfallpatienten 1-2 Wochen, 3 Monate und 12 Monate nach dem Akutereignis eine MRT sowie eine motorische Testung. Untersucht wurde die prognostische Wertigkeit der strukturellen Konnektivität des CST und der rsFC zwischen beiden M1 für das motorische Outcome. Die Studie ergab, dass die FA des CST mit dem Langzeitoutcome korrelierte die rsFC jedoch nicht.

Die Einschränkungen dieser Arbeit bestehen in der Anzahl der untersuchten Patienten, sodass keine Subgruppenanalysen wie z.B. subcorticaler vs. corticaler Hirninfarkt oder leicht vs. moderat betroffene Patienten stattfinden konnten. Durch den Austausch von Daten zwischen verschiedenen Instituten könnte dieses Problem gelöst werden. Eine andere Einschränkung ist, dass die Anzahl der leicht bis moderat betroffenen Patienten deutlich überwiegt. Durch den Einschluss von mehr schwer betroffenen Patienten wären möglicherweise andere Ergebnisse entstanden. Durch ethisch bedingte Ausschlusskriterien wie z.B. Verständnisschwierigkeiten war dies nicht möglich. Desweiteren konnte aufgrund der mangelnden Desinfizierbarkeit keine BBT im subakuten Stadium durchgeführt werden, sodass andere Outcomeparameter gewählt werden sollten. Zudem kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Bilddaten durch die Ödembildung im frühen Stadium beeinflusst wurden.

Zusammenfassend wurde in dieser Arbeit festgestellt, dass sich motorische Parameter sowie die strukturelle Konnektivität als prognostische Marker für das motorische Outcome bei Schlaganfallpatienten eignen, wohingegen sich für die rsFC kein prognostischer Nutzen fand. Doch in Zusammenschau der Ergebnisse anderer Studien scheint ein Parameter allein nicht ausreichend exakt das individuelle motorische Outcome vorhersagen zu können, sodass die

Kombination mehrerer Parameter in einem Algorithmus (z.B. wie der PREP Algorithmus von Stinear et al. 2017) exaktere Vorhersagen beim individuellen Patienten erlauben.

5. Zusammenfassung

Der Schlaganfall ist eine der weltweit führenden Ursachen für bleibende Behinderungen. Insbesondere Lähmungen der oberen Extremität führen zu weitreichenden Einschränkungen im täglichen Leben, sodass der Erholung der motorischen Funktion eine große Bedeutung für das weitere soziale und/oder berufliche Leben zukommt. Daher ist es notwendig geeignete prognostische Parameter zu finden, die eine Vorhersage der Erholung der motorischen Funktion ermöglichen.

Das Ziel dieser Arbeit bestand darin die prognostische Bedeutung von klinischen Parametern, strukturellen und funktionellen Konnektivitätsparameter für das motorische Outcome der Handfunktion bei subakuten Schlaganfallpatienten zu untersuchen. Hierzu wurde bei 17 subakuten Schlaganfallpatienten die funktionelle Konnektivität mittels Resting-State-fMRT für verschiedene Verbindungen ($M1^{il}-M1^{kl}$, $M1^{il}-dPMC^{kl}$, $M1^{il}-dPMC^{il}$, $M1^{il}-SMA^{kl}$, $M1^{il}-Cb^{kl}$) sowie die strukturelle Konnektivität mittels probabilistischer Traktographie für verschiedene Verbindungen ($M1^{il}-M1^{kl}$, $M1^{il}-Pons^{il}$, $M1^{il}-Cb^{kl}$) im subakutem Stadium ermittelt. Zudem wurden ebenfalls motorische (Nine-Hole-Peg-Test und Griffkraft) sowie klinische Parameter (NIHSS) erfasst. Anschließend wurde mittels einer schrittweisen, multiplen Regressionsanalyse überprüft inwieweit sich die Parameter eignen, um das motorische Outcome der Patienten, gemessen mit dem Motricity Index und dem Box-and-Block-Test, nach 3 und 6 Monaten vorherzusagen.

Die Untersuchung ergab eine hohe prognostische Relevanz der initialen Griffkraft für den kraftassoziierten Parameter Motricity Index nach 3 und nach 6 Monaten. Zudem zeigte sich eine prognostische Relevanz der strukturellen Konnektivitätsparameter zwischen $M1^{il}-Cb^{kl}$ für den Motricity Index nach 6 Monaten sowie zwischen $M1^{il}-M1^{kl}$ für den Box-and-Block Test nach 3 und 6 Monaten. Für die funktionellen Konnektivitätsparameter fand sich kein prognostischer Nutzen.

Zusammenfassend hat sich für das Patientenkollektiv der Studie mit vorrangig leicht bis moderat betroffenen Patienten ergeben, dass sowohl die Griffkraft als klinischer Test sowie die strukturellen Konnektivitätsparameter einen prognostischen Wert für das motorische Outcome der Handfunktion haben, jedoch lohnt sich der Aufwand der Konnektivitätsanalyse nicht, da sich daraus keine exaktere Prognose ergibt.

6. Literaturverzeichnis

Beigefügte Publikation

Lindow J, Domin M, Grothe M, Horn U, Eickhoff SB, Lotze M. 2016. Connectivity-Based Predictions of Hand Motor Outcome for Patients at the Subacute Stage After Stroke. 10.

Weitere Literatur

Ashburner J, Friston KJ. 2005. Unified segmentation. 26.

Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. 1994. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. 66.

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. 1961. An inventory for measuring depression. 4.

Beebe JA, Lang CE. 2009. Active range of motion predicts upper extremity function 3 months after stroke. 40.

Behrens TE, Berg HJ, Jbabdi S, Rushworth MF, Woolrich MW. 2007. Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? 34.

Birn RM, Diamond JB, Smith MA, Bandettini PA. 2006. Separating respiratory-variation-related fluctuations from neuronal-activity-related fluctuations in fMRI. 31.

Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. 1995. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. 34.

Borich MR, Mang C, Boyd LA. 2012. Both projection and commissural pathways are disrupted in individuals with chronic stroke: investigating microstructural white matter correlates of motor recovery. 13.

Bostan AC, Dum RP, Strick PL. 2013. Cerebellar networks with the cerebral cortex and basal ganglia. 17.

Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V. 1989. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. 20.

- Burke Quinlan E, Dodakian L, See J, McKenzie A, Le V, Wojnowicz M, Shahbaba B, Cramer SC. 2015. Neural function, injury, and stroke subtype predict treatment gains after stroke. 77.
- Byblow WD, Stinear CM, Barber PA, Petoe MA, Ackerley SJ. 2015. Proportional recovery after stroke depends on corticomotor integrity. 78.
- Calautti C, Naccarato M, Jones PS, Sharma N, Day DD, Carpenter AT, Bullmore ET, Warburton EA, Baron JC. 2007. The relationship between motor deficit and hemisphere activation balance after stroke: A 3T fMRI study. 34.
- Carter AR, Astafiev SV, Lang CE, Connor LT, Rengachary J, Strube MJ, Pope DL, Shulman GL, Corbetta M. 2010. Resting interhemispheric functional magnetic resonance imaging connectivity predicts performance after stroke. 67.
- Carter AR, Patel KR, Astafiev SV, Snyder AZ, Rengachary J, Strube MJ, Pope A, Shimony JS, Lang CE, Shulman GL, u. a. 2012. Upstream dysfunction of somatomotor functional connectivity after corticospinal damage in stroke. 26.
- Chen HM, Chen CC, Hsueh IP, Huang SL, Hsieh CL. 2009. Test-retest reproducibility and smallest real difference of 5 hand function tests in patients with stroke. 23.
- Chen JL, Schlaug G. 2013. Resting state interhemispheric motor connectivity and white matter integrity correlate with motor impairment in chronic stroke. 4.
- Cieslik EC, Zilles K, Caspers S, Roski C, Kellermann TS, Jakobs O, Langner R, Laird AR, Fox PT, Eickhoff SB. 2013. Is there „one“ DLPFC in cognitive action control? Evidence for heterogeneity from co-activation-based parcellation. 23.
- Collin C, Wade D. 1990. Assessing motor impairment after stroke: a pilot reliability study. 53.
- Damoiseaux JS, Greicius MD. 2009. Greater than the sum of its parts: a review of studies combining structural connectivity and resting-state functional connectivity. 213.
- Demeurisse G, Demol O, Robaye E. 1980. Motor evaluation in vascular hemiplegia. 19.
- Desrosiers J, Hébert R, Bravo G, Dutil E. 1995. Comparison of the Jamar dynamometer and the Martin vigorimeter for grip strength measurements in a healthy elderly population. Scand J Rehabil Med.27(3):137-143 .

- Di Pino G, Pellegrino G, Assenza G, Capone F, Ferreri F, Formica D, Ranieri F, Tombini M, Ziemann U, Rothwell JC, u. a. 2014. Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation. 10.
- Dong Y, Sharma VK, Chan BP, Venketasubramanian N, Teoh HL, Seet RC, Tanicala S, Chan YH, Chen C. 2010. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) is superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of vascular cognitive impairment after acute stroke. 299.
- Fox MD, Raichle ME. 2007. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. 8.
- Feydy A, Carlier R, Roby-Brami A, Bussel B, Cazalis F, Pierot L, Burnod Y, Maier MA. 2002. Longitudinal study of motor recovery after stroke: recruitment and focusing of brain activation. 33.
- Golestani AM, Tymchuk S, Demchuk A, Goodyear BG, VISION-2 Study Group. 2013. Longitudinal evaluation of resting-state fMRI after acute stroke with hemiparesis. 27.
- Grefkes C, Fink GR. 2014. Connectivity-based approaches in stroke and recovery of function. 13.
- Grefkes C, Nowak DA, Eickhoff SB, Dafotakis M, Küst J, Karbe H, Fink GR. 2008. Cortical connectivity after subcortical stroke assessed with functional magnetic resonance imaging. 63.
- Grefkes C, Ward NS. 2014. Cortical reorganization after stroke: how much and how functional? 20.
- Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. 2003. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. 100
- Grodd W, C. F. (2013). Resting-State-fMRT. In Schneider F, Fink GR, *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie* (S. 230-253). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Groisser BN, Copen WA, Singhal AB, Hirai KK, Schaechter JD. 2014. Corticospinal tract diffusion abnormalities early after stroke predict motor outcome. 28.
- Hankey GJ. 2017. Stroke. 389.

- Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F. 1995. Beck-Depressions-Inventar (BDI) Hans Huber, Bern.
- Heller A, Wade DT, Wood VA, Sunderland A, Hewer RL, Ward E. 1987. Arm function after stroke: measurement and recovery over the first three months. 50.
- Horn U, Grothe M, Lotze M. 2016. MRI Biomarkers for Hand-Motor Outcome Prediction and Therapy Monitoring following Stroke. 2016.
- Hummel FC. 2017. Bedeutung neuronaler Netzwerke für die motorische Rehabilitation nach einem Schlaganfall. *Der Nervenarzt* 88(8):850–857.
- Jang SH, Bai D, Son SM, Lee J, Kim DS, Sakong J, Kim DG, Yang DS. 2008. Motor outcome prediction using diffusion tensor tractography in pontine infarct. 64.
- Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TE, Woolrich MW, Smith SM. 2012. FSL. 62.
- Johansen-Berg H, Dawes H, Guy C, Smith SM, Wade DT, Matthews PM. 2002. Correlation between motor improvements and altered fMRI activity after rehabilitative therapy. 125.
- Kellor M, Frost J, Silberberg N, Iversen I, Cummings R. 1971. Hand strength and dexterity. 25.
- Kim J, Lee SK, Lee JD, Kim YW, Kim DI. 2005. Decreased fractional anisotropy of middle cerebellar peduncle in crossed cerebellar diaschisis: diffusion-tensor imaging-positron-emission tomography correlation study. 26.
- Koch P, Schulz R, Hummel FC. 2016. Structural connectivity analyses in motor recovery research after stroke. 3.
- Kuhnt D, M. H. (2013). Präoperative fMRT-Diagnostik - Diffusions-Tensor-Bildgebung. In Schneider F, Fink GR *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie* (S. 259-260). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Kwon YH, Jeoung YJ, Lee J, Son SM, Kim S, Kim C, Jang SH. 2012. Predictability of motor outcome according to the time of diffusion tensor imaging in patients with cerebral infarct. 54.
- Liang Z, Zeng J, Liu S, Ling X, Xu A, Yu J, Ling L. 2007. A prospective study of secondary degeneration following subcortical infarction using diffusion tensor imaging. 78.

- Lin LY, Ramsey L, Metcalf NV, Rengachary J, Shulman GL, Shimony JS, Corbetta M. 2018. Stronger prediction of motor recovery and outcome post-stroke by cortico-spinal tract integrity than functional connectivity. 13.
- Lin KC, Chuang LL, Wu CY, Hsieh YW, Chang WY. 2010. Responsiveness and validity of three dexterous function measures in stroke rehabilitation. 47.
- Lindenberg R, Renga V, Zhu LL, Betzler F, Alsop D, Schlaug G. 2010. Structural integrity of corticospinal motor fibers predicts motor impairment in chronic stroke. 74.
- Lindenberg R, Zhu LL, Rüber T, Schlaug G. 2012. Predicting functional motor potential in chronic stroke patients using diffusion tensor imaging. 33.
- Liu J, Qin W, Zhang J, Zhang X, Yu C. 2015. Enhanced interhemispheric functional connectivity compensates for anatomical connection damages in subcortical stroke. 46.
- Lotze M. 2011. Zerebrale Repräsentation von Bewegung. *Neuroreha*:3:10-17.
- Lotze M, Markert J, Sauseng P, Hoppe J, Plewnia C, Gerloff C. 2006. The role of multiple contralesional motor areas for complex hand movements after internal capsular lesion. 26.
- Lotze M, Beutling W, Loibl M, Domin M, Platz T, Schminke U, Byblow WD. 2012. Contralesional motor cortex activation depends on ipsilesional corticospinal tract integrity in well-recovered subcortical stroke patients. 26.
- Lotze M, Erhard K, Neumann N, Eickhoff SB, Langner R. 2014. Neural correlates of verbal creativity: differences in resting-state functional connectivity associated with expertise in creative writing. 8.
- Lu J, Liu H, Zhang M, Wang D, Cao Y, Ma Q, Rong D, Wang X, Buckner RL, Li K. 2011. Focal pontine lesions provide evidence that intrinsic functional connectivity reflects polysynaptic anatomical pathways. 31.
- Mathiowetz V, Kashman N, Volland G, Weber K, Dowe M, Rogers S. 1985a. Grip and pinch strength: normative data for adults. 66.
- Mathiowetz V, Volland G, Kashman N, Weber K. 1985b. Adult norms for the Box and Block Test of manual dexterity. 39.

- Mori S, van Zijl PC. 2002. Fiber tracking: principles and strategies - a technical review. 15.
- Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG. 2004. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. 55.
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. 2005. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. 53.
- Newton JM, Ward NS, Parker GJ, Deichmann R, Alexander DC, Friston KJ, Frackowiak RS. 2006. Non-invasive mapping of corticofugal fibres from multiple motor areas--relevance to stroke recovery. 129.
- Nijland RH, van Wegen EE, Harmeling-van der Wel BC, Kwakkel G, Early Prediction of Functional Outcome After Stroke Investigators. 2013. Accuracy of physical therapists' early predictions of upper-limb function in hospital stroke units: the EPOS Study. 93.
- Oldfield RC. 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. 9.
- Park CH, Chang WH, Ohn SH, Kim ST, Bang OY, Pascual-Leone A, Kim YH. 2011. Longitudinal changes of resting-state functional connectivity during motor recovery after stroke. 42.
- Platz T, Pinkowski C, van Wijck F, Kim IH, di Bella P, Johnson G. 2005. Reliability and validity of arm function assessment with standardized guidelines for the Fugl-Meyer Test, Action Research Arm Test and Box and Block Test: a multicentre study. 19.
- Puig J, Pedraza S, Blasco G, Daunis-I-Estadella J, Prats A, Prados F, Boada I, Castellanos M, Sánchez-González J, Remollo S, u. a. 2010. Wallerian degeneration in the corticospinal tract evaluated by diffusion tensor imaging correlates with motor deficit 30 days after middle cerebral artery ischemic stroke. 31.
- Radlinska B, Ghinani S, Leppert IR, Minuk J, Pike GB, Thiel A. 2010. Diffusion tensor imaging, permanent pyramidal tract damage, and outcome in subcortical stroke. 75.
- Radlinska BA, Blunk Y, Leppert IR, Minuk J, Pike GB, Thiel A. 2012. Changes in callosal motor fiber integrity after subcortical stroke of the pyramidal tract. 32.

- Rehme AK, Eickhoff SB, Wang LE, Fink GR, Grefkes C. 2011a. Dynamic causal modeling of cortical activity from the acute to the chronic stage after stroke. 55.
- Rehme AK, Fink GR, von Cramon DY, Grefkes C. 2011b. The role of the contralesional motor cortex for motor recovery in the early days after stroke assessed with longitudinal fMRI. 21.
- Rehme AK, Eickhoff SB, Rottschy C, Fink GR, Grefkes C. 2012. Activation likelihood estimation meta-analysis of motor-related neural activity after stroke. 59.
- Rehme AK, Volz LJ, Feis DL, Bomilcar-Focke I, Liebig T, Eickhoff SB, Fink GR, Grefkes C. 2015a. Identifying Neuroimaging Markers of Motor Disability in Acute Stroke by Machine Learning Techniques. 25.
- Rehme AK, Volz LJ, Feis DL, Eickhoff SB, Fink GR, Grefkes C. 2015b. Individual prediction of chronic motor outcome in the acute post-stroke stage: Behavioral parameters versus functional imaging. 36.
- Riecker A, Gröschel K, Ackermann H, Schnaudigel S, Kassubek J, Kastrup A. 2010. The role of the unaffected hemisphere in motor recovery after stroke. 31.
- Rilling JK, Glasser MF, Preuss TM, Ma X, Zhao T, Hu X, Behrens TE. 2008. The evolution of the arcuate fasciculus revealed with comparative DTI. 11.
- Satterthwaite TD, Elliott MA, Gerraty RT, Ruparel K, Loughhead J, Calkins ME, Eickhoff SB, Hakonarson H, Gur RC, Gur RE, u. a. 2013. An improved framework for confound regression and filtering for control of motion artifact in the preprocessing of resting-state functional connectivity data. 64.
- Schulz R, Frey BM, Koch P, Zimmerman M, Bönstrup M, Feldheim J, Timmermann JE, Schön G, Cheng B, Thomalla G, u. a. 2017a. Cortico-Cerebellar Structural Connectivity Is Related to Residual Motor Output in Chronic Stroke. 27.
- Schulz R, Park E, Lee J, Chang WH, Lee A, Kim YH, Hummel FC. 2017b. Interactions Between the Corticospinal Tract and Premotor-Motor Pathways for Residual Motor Output After Stroke. 48.
- Shmuel A, Leopold DA. 2008. Neuronal correlates of spontaneous fluctuations in fMRI signals in monkey visual cortex: Implications for functional connectivity at rest. 29.

- Small SL, Hlustik P, Noll DC, Genovese C, Solodkin A. 2002. Cerebellar hemispheric activation ipsilateral to the paretic hand correlates with functional recovery after stroke. 125.
- Smania N, Paolucci S, Tinazzi M, Borghero A, Manganotti P, Fiaschi A, Moretto G, Bovi P, Gambarin M. 2007. Active finger extension: a simple movement predicting recovery of arm function in patients with acute stroke. 38.
- Sotak CH. 2002. The role of diffusion tensor imaging in the evaluation of ischemic brain injury - a review. 15.
- Stinear CM, Barber PA, Smale PR, Coxon JP, Fleming MK, Byblow WD. 2007. Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity. 130.
- Stinear CM, Barber PA, Petoe M, Anwar S, Byblow WD. 2012. The PREP algorithm predicts potential for upper limb recovery after stroke. 135.
- Stinear CM, Byblow WD, Ackerley SJ, Smith MC, Borges VM, Barber PA. 2017. PREP2: A biomarker-based algorithm for predicting upper limb function after stroke. 4.
- Sunderland A, Tinson D, Bradley L, Hewer RL. 1989. Arm function after stroke. An evaluation of grip strength as a measure of recovery and a prognostic indicator. 52.
- Thomas S, Scheffler B, Elsner B, Mehrholz J. 2016. Testverfahren in der neurologischen Physio- und Ergotherapie. *neuroreha* 08(02):76–85.
- Tournier JD, Mori S, Leemans A. 2011. Diffusion tensor imaging and beyond. 65.
- Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B, Joliot M. 2002. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. 15.
- Urbin MA, Hong X, Lang CE, Carter AR. 2014. Resting-state functional connectivity and its association with multiple domains of upper-extremity function in chronic stroke. 28.
- Van Dijk KR, Hedden T, Venkataraman A, Evans KC, Lazar SW, Buckner RL. 2010. Intrinsic functional connectivity as a tool for human connectomics: theory, properties, and optimization. 103.
- Veerbeek JM, Kwakkel G, van Wegen EE, Ket JC, Heymans MW. 2011. Early prediction of outcome of activities of daily living after stroke: a systematic review. 42.

- Wang L, Yu C, Chen H, Qin W, He Y, Fan F, Zhang Y, Wang M, Li K, Zang Y, u. a. 2010. Dynamic functional reorganization of the motor execution network after stroke. 133.
- Wang LE, Tittgemeyer M, Imperati D, Diekhoff S, Ameli M, Fink GR, Grefkes C. 2012. Degeneration of corpus callosum and recovery of motor function after stroke: a multimodal magnetic resonance imaging study. 33.
- Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RS. 2003a. Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study. 126.
- Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RS. 2003b. Neural correlates of outcome after stroke: a cross-sectional fMRI study. 126.
- Yousry TA, Schmid UD, Alkadhi H, Schmidt D, Peraud A, Buettner A, Winkler P. 1997. Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark. 120 (Pt 1).

Danksagung

Zu allererst möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Lotze danken, denn ohne seine ständige Motivation und tatkräftige Unterstützung, wäre diese Arbeit wahrscheinlich nie fertig geworden. Ich bin sehr froh, dass ich mich mit diesem Thema auseinandersetzen durfte, denn es hat auch meinen weiteren Berufsweg geprägt. Desweiteren gilt mein Dank auch der Ärzteschaft der Neurologie des Universitätsmedizin Greifswald, die mich bei der Auswahl der Patienten und Patientinnen für die Studie unterstützt haben sowie den mitwirkenden Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Abteilung Funktionellen Bildgebung, denn ohne ihre Hilfe und Begleitung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Zudem danke ich auch den teilnehmenden Patienten und Patientinnen für ihre Mühen und zur Verfügung gestellte Zeit. Ein ganz besonderes Dankeschön möchte ich meiner Familie aussprechen, denn ohne ihre Unterstützung, insbesondere nach der Geburt meiner Tochter, hätte ich nicht die notwendige Zeit und Motivation gehabt, diese Arbeit zu vollenden.

Beigefügte Publikation



Connectivity-Based Predictions of Hand Motor Outcome for Patients at the Subacute Stage After Stroke

Julia Lindow¹, Martin Domin¹, Matthias Grothe², Ulrike Horn¹, Simon B. Eickhoff^{3,4} and Martin Lotze^{1*}

¹ Functional Imaging Unit, Center for Diagnostic Radiology, University of Greifswald, Greifswald, Germany, ² Institute of Neurology, University of Greifswald, Greifswald, Germany, ³ Institute of Clinical Neuroscience and Medical Psychology, Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany, ⁴ Institute of Neuroscience and Medicine (INM-1), Research Centre Jülich, Jülich, Germany

Background: Connectivity-based predictions of hand motor outcome have been proposed to be useful in stroke patients. We intended to assess the prognostic value of different imaging methods on short-term (3 months) and long-term (6 months) motor outcome after stroke.

Methods: We measured resting state functional connectivity (rsFC), diffusion weighted imaging (DWI) and grip strength in 19 stroke patients within the first days (5–9 days) after stroke. Outcome measurements for short-term (3 months) and long-term (6 months) motor function was assessed by the Motricity Index (MI) of the upper limb and the box and block test (BB). Patients were predominantly mildly affected since signed consent was necessary at inclusion. We performed a multiple stepwise regression analysis to compare the predictive value of rsFC, DWI and clinical measurements.

Results: Patients showed relevant improvement in both motor outcome tests. As expected grip strength at inclusion was a predictor for short- and long-term motor outcome as assessed by MI. Diffusion-based tract volume (DTV) of the tracts between ipsilesional primary motor cortex and contralesional anterior cerebellar hemisphere showed a strong trend ($p = 0.05$) for a predictive power for long-term motor outcome as measured by MI. DTV of the interhemispheric tracts between both primary motor cortices was predictive for both short- and long-term motor outcome in BB. rsFC was not associated with motor outcome.

Conclusions: Grip strength is a good predictor of hand motor outcome concerning strength-related measurements (MI) for mildly affected subacute patients. Therefore additional connectivity measurements seem to be redundant in this group. Using more complex movement recruiting bilateral motor areas as an outcome parameter, DTV and in particular interhemispheric pathways might enhance predictive value of hand motor outcome.

Keywords: diffusion weighted imaging, motor outcome, prediction, recovery, resting state fMRI, stroke

OPEN ACCESS

Edited by:

Nathalie Tzourio-Mazoyer,
CNRS CEA Université Bordeaux,
France

Reviewed by:

Dong-Hoon Lee,
Johns Hopkins University School of
Medicine, USA
Pavel Lindberg,
Université Paris Descartes; U894
INSERM, France

*Correspondence:

Martin Lotze
martin.lotze@uni-greifswald.de

Received: 27 November 2015

Accepted: 25 February 2016

Published: 09 March 2016

Citation:

Lindow J, Domin M, Grothe M,
Horn U, Eickhoff SB and Lotze M
(2016) Connectivity-Based
Predictions of Hand Motor Outcome
for Patients at the Subacute Stage
After Stroke.
Front. Hum. Neurosci. 10:101.
doi: 10.3389/fnhum.2016.00101

Abbreviations: BB, Box and Block test; BDI, Beck-Depression-Inventory; cl, contralesional; CST, corticospinal tract; Cb, anterior cerebellar hemisphere; dPMC, dorsal premotor cortex; DTV, diffusion based tract volume; DWI, diffusion weighted imaging; FA, fractional anisotropy; il, ipsilesional; MI, Motricity Index; M1, primary motor cortex; MoCA, Montreal Cognitive Assessment test; NHPT, nine hole peg test; NIHSS, NIH-Stroke-Scale; rsFC, resting state functional connectivity; SMA, supplementary motor area.

INTRODUCTION

Stroke is the leading cause of adult disability worldwide, leaving a majority of patients with lingering upper limb impairment (World Health Organization, 2012). Knowing more about motor outcome would be advantageous to achieve the best results in rehabilitation. For long-term motor outcome prediction, parameters are needed that can be assessed within the first days, when patients are in the acute care units.

Functional magnetic resonance imaging (fMRI) raised high expectations because functional representation of movements can be assessed longitudinally *in vivo*. However, activation fMRI protocols are demanding and patients' compliance is difficult to control for. In contrast, resting state fMRI (rs-fMRI) requires little compliance and can therefore be conducted comparable to structural MRI in the acute (0–24 h after stroke onset) to subacute (24 h to 6 weeks after stroke) phase after stroke (Di Pino et al., 2014). Especially rs-fMRI functional connectivity (FC) between cortical motor areas has been described to be associated with motor impairment (Carter et al., 2010). Astonishingly, only a low number of studies examined the prognostic value of resting-state functional connectivity (rsFC) for motor outcome in acute stroke patients.

To date the best predictor of later hand motor outcome is the initially measured hand motor impairment. Especially the Fugl-Meyer test (Sanford et al., 1993) has been described as a valuable predictor of hand motor outcome for 2, 6 and 12 months after stroke for mildly to moderately impaired patients (Feys et al., 2000). Likewise the active motion range is known to be a good predictor of short-term (3 months; Beebe and Lang, 2009) and long-term (6 months; Smania et al., 2007) hand motor outcome.

In more severely affected stroke patients, the intactness of the corticospinal tract (CST), as tested with diffusion weighted imaging (DWI) is useful for the prediction of hand motor outcome (Lindenberg et al., 2012; Stinear et al., 2012; Groisser et al., 2014; Byblow et al., 2015). TMS-measures such as the asymmetry index of hand muscle motor evoked potentials is a clinically well suited predictive method for describing motor outcome in patients after stroke (e.g., Stinear et al., 2012; Byblow et al., 2015). At the subacute phase, a positive association between fractional anisotropy (FA) measured at the height of the posterior limb of the internal capsule of the ipsilesional side and hand motor performance has been shown (Jang et al., 2005; Konishi et al., 2005; Nelles et al., 2008; Byblow et al., 2015). Most authors used FA as well as axial and radial diffusivity for quantification of intactness of the CST. When comparing the predictive value of these measurements, differences in axial diffusivity of the pyramidal tract from the ipsilesional to the contralesional hemisphere at the acute phase had the highest association with 3 and 6 months motor outcome of grip strength and nine hole peg test (NHPT) in a sample of 10 initially strongly impaired stroke patients (Groisser et al., 2014). Probabilistic tractography methods using the DWI data are capable of reconstructing diffusion pathways over long

distances even when fibers are crossing (Lindenberg et al., 2010). We thought that the possibility to find alterations among long anatomical pathways might be advantageous for predicting motor outcome even in less severely impaired patients.

Carter et al. (2012a,b) assessed connectivity approaches as a promising method for understanding the impact of cerebral lesions on motor function and its restitution. Consequently, they combined DWI of the CST with FC measurements as assessed by rs-fMRI. For rs-fMRI positive associations with motor performance at the chronic phase after stroke (>6 weeks after stroke; Di Pino et al., 2014) have been described between homotopic motor areas of the affected and the unaffected side indicating that more "balanced" activity between hemispheres is associated with better upper-limb control (Urbin et al., 2014). For rs-fMRI two studies describe a positive association between homolog motor areas between both hemispheres and motor performance (Carter et al., 2010, 2012a). However, both did not measure future motor outcome using resting state connectivity but performed only correlative measurements assessed at about the same time. Overall, stroke patients with motor impairment show decreased interhemispheric M1-connectivity and increased resting-state connectivity between ipsilesional M1 and secondary motor areas particularly in the ipsilesional hemisphere (Rehme et al., 2015). Over a period of 3 months the reduced interhemispheric M1 rsFC normalizes (Golestani et al., 2013). To date only one study has applied longitudinal motor outcome measurements to investigate the value of rsFC for predicting motor outcome. Park et al. (2011) investigated rs-fMRI in 12 subacute stroke patients and found a positive association between 6 months motor outcome measured with Fugl-Meyer-Score and rsFC of the ipsilesional M1 with the contralesional thalamus, supplementary motor area (SMA), and medial frontal gyrus.

The present study examined the prognostic value of motor (grip strength, NHPT), and clinical (NIH stroke scale; NIHSS) scores, DWI of long tracts and rs-FC for patients at the subacute stage with predominantly only mild unilateral brain damage. We used two different motor outcome scores: the motricity index (MI) for upper limb and the box and block test (BB) to examine separate aspects of upper limb function namely strength (MI), and hand grip transfer (BB). We hypothesized that intactness of long tracts, would be a predictor for both scores. However, hand strength is represented unilaterally, whereas grip transfer recruits bilateral resources from both hemispheres (Lotze et al., 2012). More bilateral activation might involve increased information transfer (inhibitory or excitatory) via the corpus callosum between both primary motor cortices (M1). Therefore we hypothesized that integrity of interhemispheric fibers would be better predictors for BB, whereas CST integrity might be a better predictor for MI. In addition, we expected lower rsFC between ipsilesional primary motor cortex and contralesional secondary motor areas (SMA, dorsal premotor cortex, dPMC) to be associated

TABLE 1 | Patient characteristics.

Patient	Age at assessment (years)	Gender	Affected hemisphere	Lesion size (cc ³)	Lesion location	NIHSS subacute	Grip strength subacute affected side (bar)	NHPT subacute affected side (pegs/sec)
1	72	F	L	0.34	sc, internal capsule, putamen	1	*	0.33
2	72	M	R	60.63	c/sc arteria media region	4	0.36	0
3	70	M	R	0.27	sc, internal capsule	1	0.56	0.14
4	61	M	R	1.23	sc, frontal	1	0.76	0.34
5	53	M	R	0.08	sc, putamen	2	0.76	0.37
6	70	F	R	0.32	c, M1 and PMC	1	0.64	0.36
7	76	M	R	1.31	sc, internal capsule	2	0.51	0.28
8	60	F	R	0.06	sc, frontal	0	0.79	0.42
9	70	F	R	0.23	sc, frontal	1	0.53	0.44
10	78	F	L	0.20	sc, internal capsule	0	0.57	0.39
11	72	F	L	0.21	sc, pyramidal tract	2	0.50	0.35
12	62	M	R	0.16	sc, frontal	3	0.54	0.39
13	60	M	L	30.30	c, temporal pole	1	0.89	0.39
14	51	M	L	0.53	sc, parietal	2	0.55	0.41
15	76	M	L	0.38	sc, pyramidal tract	2	0.96	0.45
16	64	F	R	0.01	sc, frontal	2	0.44	0.49
17	74	M	L	1.18	sc, pyramidal tract	1	0.73	0.38
18	64	F	L	0.56	sc, int. capsule	3	0.58	0.26
19	49	M	L	0.47	sc, int. capsule, putamen	2	0.42	0.19
Mean	69.67	8 F/11 M	9 L/10 R	5.18		1.63	0.62	0.34

Abbreviations: F, female; M, male; L, left; R, right; NIHSS subacute measured during the first 5 days; c, cortical; sc, subcortical; int. capsule: internal capsule. *Measurement not possible because of initial injury.

with better motor outcome (MI and BB; Wang et al., 2010).

MATERIALS AND METHODS

Participants

Twenty-four stroke patients [aged 67.7 ± 8.7 years (mean \pm standard deviation), 11 female, 19 right handed] were recruited through the stroke unit at the Department of Neurology of the University Medicine Greifswald.

Inclusion criteria were: (1) first ischemic stroke; (2) unilateral upper limb impairment at day 2 after stroke; (3) no contraindications for MRI; (4) older than 18 years; and (5) being able to consent for study participation at day 5 after stroke. Exclusion criteria were: (1) global aphasia; (2) cognitive impairment; and (3) other neurological diseases. Overall, 19 patients were included in the 3 months survey and 17 in the 6 months survey (see **Table 1** and **Figure 1**).

All subjects gave written informed consent to attend the study, which was approved by the National Ethics Committee of the German Society for Psychology (DPG).

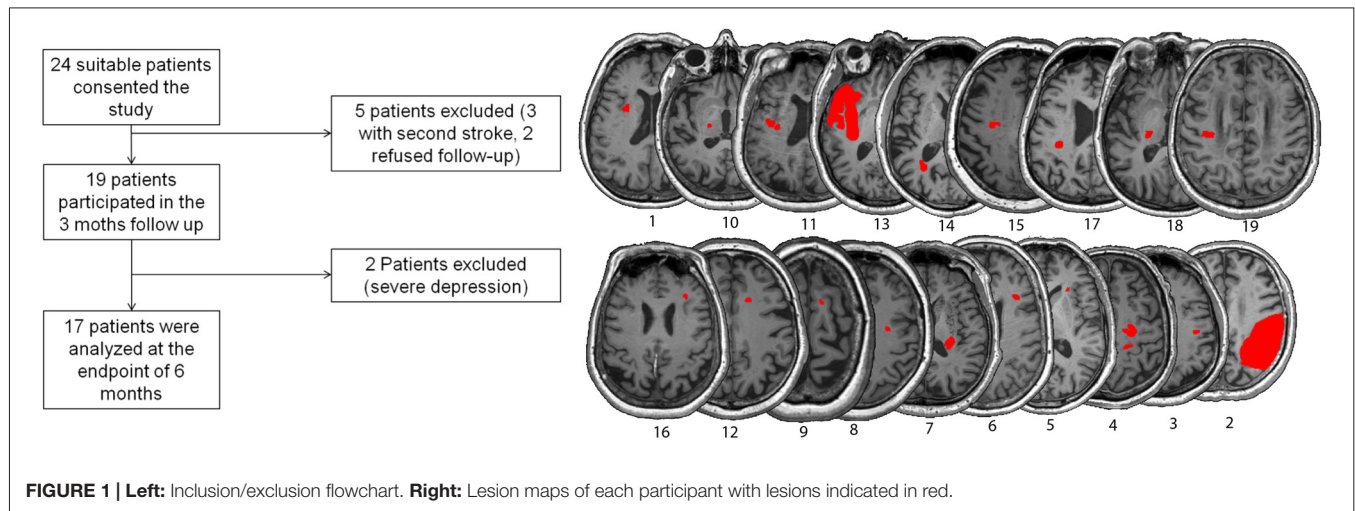
Clinical Measures

Stroke severity was determined by the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) that ranges from 0 (no deficits) to 42 (severe stroke) at the time of hospitalization (NIHSS initial), at inclusion (NIHSS subacute), at 3 months (NIHSS 3 months) and 6 months (NIHSS 6 months) post-stroke (Brott et al., 1989).

The “Montreal Cognitive Assessment Test” (MoCA) was used to screen for cognitive abilities in various domains: visuo-spatial and short-term memory, attention, language, abstraction, executive function, and orientation (Dong et al., 2010). The Beck-Depression-Inventory (BDI) was used to screen for depression (Beck et al., 1961). These global scores revealed that patients on average were moderately depressed (7.57 ± 9.41) post stroke and showed mild cognitive impairment (MoCA index after 3 months: 22.84 ± 3.30).

To investigate the predictive value of motor scores we tested two measurements of hand motor performance initially, 3 and 6 months post-stroke: hand grip strength (Martin Vigorimeter, Gebrüder Martin, Tuttlingen, Germany) and finger dexterity (nine hole peg test, NHPT). For grip strength the average value of five trials was taken as the value for grip strength for each hand (Desrosiers et al., 1995). For finger dexterity, we used the NHPT, measuring the time to put all pins into the nine holes and remove them back into the container. The NHPT score was determined by averaging over two trials (Mathiowetz et al., 1985a). Results were expressed in pegs per second (higher value means better performance).

As motor outcome variables we used the MI motricity index of the affected upper limb and the BB (Mathiowetz et al., 1985b). The MI is especially known for being a valid instrument to assess the strength of the paretic upper extremity after stroke by measuring the degree of the paresis including hand-grasp, elbow flexion and shoulder abduction (Collin and Wade, 1990). It has been applied in several studies on motor outcome in stroke patients (Kwakkel et al., 2006). The score



ranges from minimum score of 0 (plegic) to the maximum of 100 (recovered). MI was acquired at baseline (subacute stage), 3 and 6 months after stroke. The BB is a valid measurement to determine unilateral gross manual dexterity (Platz et al., 2005). Complex movements of several joints are required to move as many blocks as possible from one compartment to another within 60 s. The BB was acquired at 3 and 6 months after stroke. The average number of cube transferred per minute within the age range of patients in this study is 69.

Duration of Neurorehabilitation

We assessed the following information about the Neurorehabilitation: all patients got physical and/or occupational therapy during their hospital stay, whose average length was 9.3 ± 3.6 days. Afterwards 11 patients (64.7%) were sent to an acute neurorehabilitation clinic and the average days of therapy were 27.12 ± 11.6 days. Additionally five patients (29.4%) had an ambulant physical and/or occupational therapy when they were back at home again with an average of 22.4 ± 24.3 h. Overall, the total number of physical and/or occupational therapy days that the patient received between the hospital stay and the 6 months follow-up amounted to 27.7 ± 11.4 days.

Magnetic Resonance Imaging (MRI)

MRI was conducted with a 3 Tesla MRI-Scanner (Verio, Siemens, Erlangen, Germany) using a 32-channel head coil from day 5 after stroke (average: 7.5 days) to avoid artifact from tissue edema affecting water diffusion. After day 5 the effect of edema was assumed to be negligible (Sotak, 2002).

Resting State fMRI

We used gradient echo planar imaging (EPI) of 150 whole head volumes with 36 transverse slices each, with an in plane spatial resolution of 3×3 mm², slice thickness of 3 and 1 mm gap. The temporal resolution (TR) of each volume was 2 s. The whole rs-fMRI lasted for a period of

6 min. Participants were instructed to close their eyes, let their mind wander and avoid to mentally fixate on a certain issue.

T1-Weighted Cranial Imaging

An anatomical 3D T1-weighted MPRage dataset was acquired with a voxel size of 1 mm isotropic, acquiring 176 sagittal slices, with a TE of 2.5 ms and a TR of 1900 ms. The whole measurement duration was about 7 min.

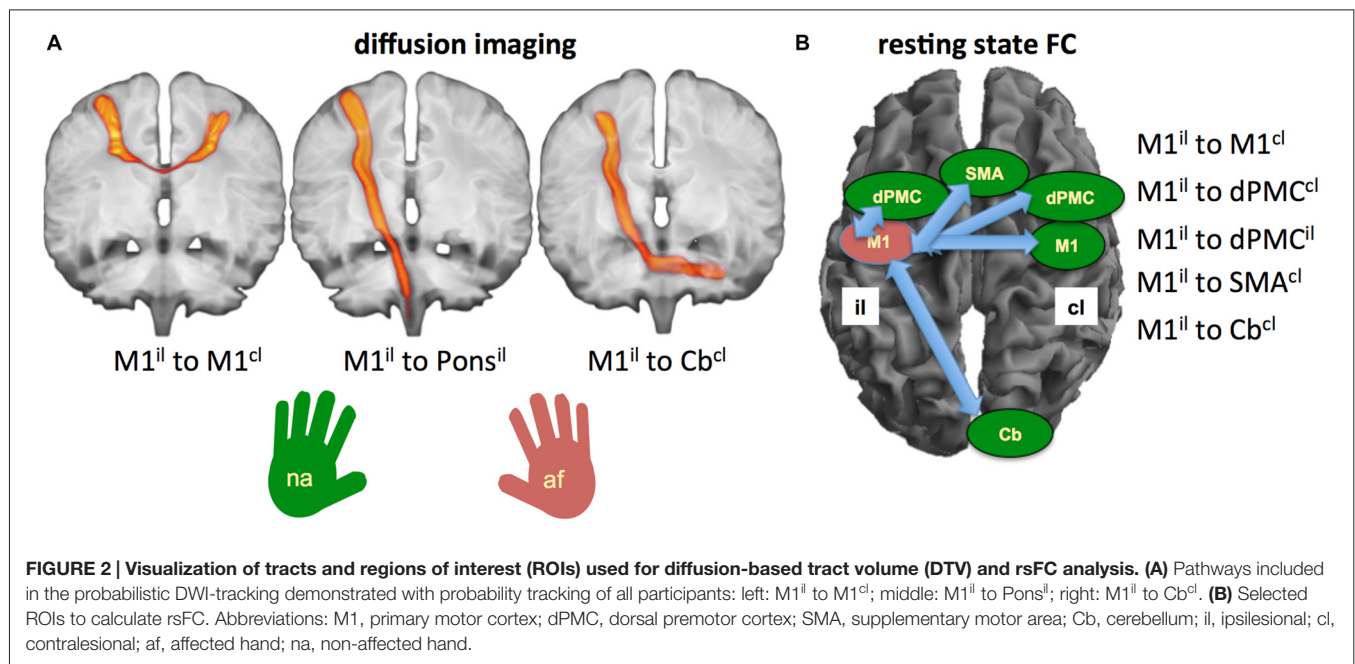
Diffusion Weighted Imaging

We applied a Siemens MDDW (Multi Directional Diffusion Weighting) sequence with the following parameter setup: voxel size: $1.8 \times 1.8 \times 2.3$ mm³, 55 slices, 1 acquisition and 64 directions. One b₀-volume was measured and $b = 1000$ s/mm² was used for the diffusion-weighted images. TR was 10,500 ms, TE: 107 ms and the total scan time was 12 min.

Data Evaluation

DWI Processing

Gray matter parts of all cortical ROIs (MNI-space) were removed by using a white matter mask (MNI-space, provided by FSL) in order to prevent tractography to and from non-white matter structures. DWI data were coregistered to the anatomical 3D T1-weighted dataset, which in turn was spatially normalized to the MNI space using FSL FNIRT. The inverse of the resulting transformation was used to spatially denormalize the masked ROIs into subject space. DWI data were processed utilizing BEDPOSTX and PROBTRACKX of the FSL software package. First, the diffusion data were corrected for eddy current and head movement artifacts. Then, BEDPOSTX was executed to build up distributions on diffusion parameters and modeling crossing fibers at each voxel of the brain. PROBTRACKX was used to calculate a structural connectivity distribution between selected ROIs (Behrens et al., 2007). The resulting probabilistic streamlines were then normalized by region-of-interest sizes (volume of all contained voxels; Rilling et al., 2008) and thresholded with 10% of the highest connectivity value of a



certain probabilistic streamline. The normalized and thresholded probabilistic streamline was evaluated with regard to its voxel volume. This value is now referred to as diffusion-based tract volume (DTV).

Resting State Preprocessing

Data were preprocessed using SPM8 (Wellcome Department of Cognitive Neuroscience, London, UK). Images were first corrected for head movement by affine registration using a two-pass procedure by which images were initially realigned to the first image and subsequently to the mean of the realigned images. Each participant's mean image was then spatially normalized to the Montreal Neurological Institute (MNI) single-subject template brain using the "unified segmentation" approach and the ensuing deformation was applied to the individual EPI volumes (Ashburner and Friston, 2005). Hereby, volumes were resampled at $1.5 \times 1.5 \times 1.5 \text{ mm}^3$ voxel size. Images were then smoothed by a 5 mm full-width at half-maximum Gaussian kernel to increase the signal-to-noise ratio and compensate for remaining differences in individual anatomy. Confound removal was performed as described before Lotze et al. (2014). After confound removal, data were band-pass filtered preserving frequencies between 0.01 and 0.08 Hz, as meaningful resting-state correlations will predominantly be found in these frequencies given that the BOLD response acts as a low-pass filter (Greicius et al., 2003).

Regions of Interest (ROIs)

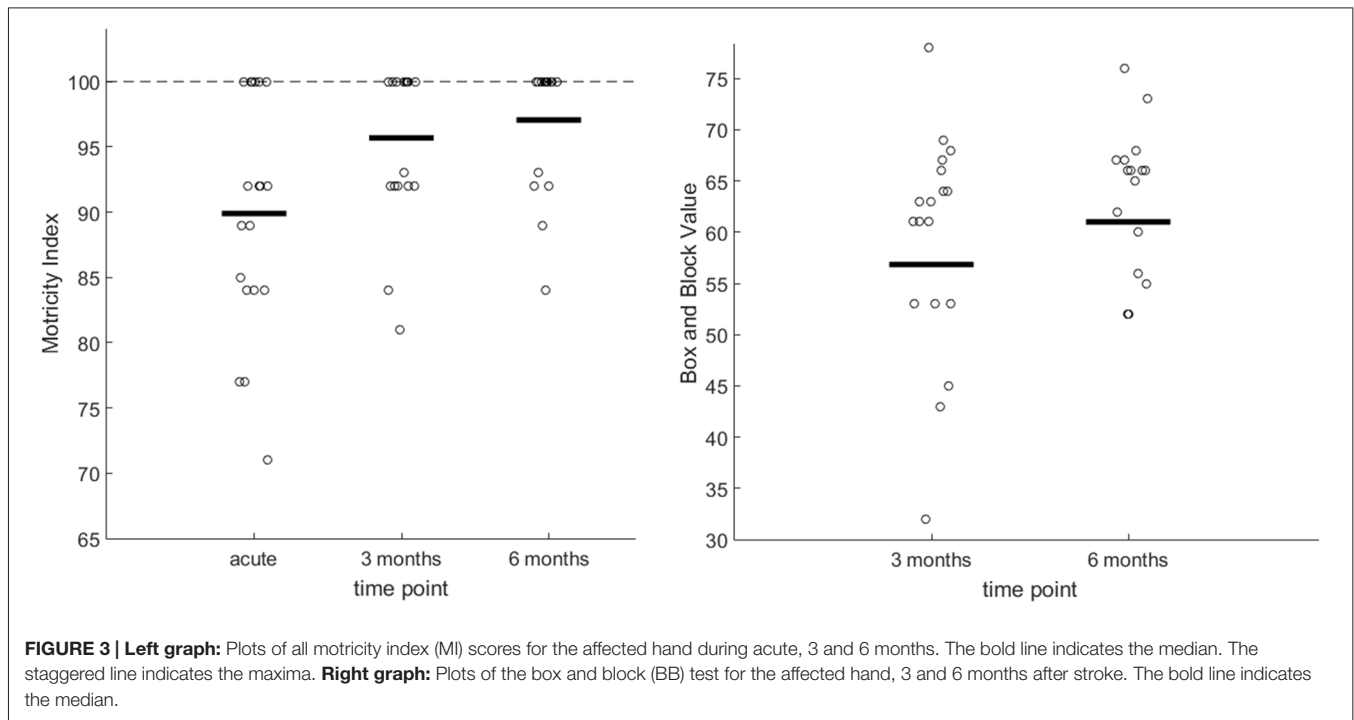
We included the following ROIs: the primary motor cortex (M1) both ipsilesional (il) and contralesional (cl) as seeds for both rsFC and DTV (Carter et al., 2010, 2012a; Lindenberg et al., 2010; Lu et al., 2011; Urbin et al., 2014). In addition, we

tested the long pathways from $M1^{il}$ to the anterior cerebellar hemisphere^{cl} (cerebellar Larsell lobules H IV-VI; Cb^{cl}) for both the rsFC and the DTV-analysis (for rsFC: Wang et al., 2010; Lu et al., 2011; for DWI: Groisser et al., 2014). The dPMC and SMA proper were only used as seeds for rsFC (Carter et al., 2010, 2012a; Rehme et al., 2011). In contrast, pathways descending from M1 to the height of the pons have been only included for the DTV-analysis (see also Lindenberg et al., 2010).

For our study dPMC and SMA proper were selected from the HMAT-Atlas (Human Motor Area Template, Laboratory for Rehabilitation Neuroscience, University of Florida). The seed for the primary hand motor area was generated by drawing a point into the hand knob area of both the left and right side of the brain (Yousry et al., 1997). The point represented the center for a spherical region of 7 mm radius, which was created by a dilation process. The JHU ICBM-DTI-81 White-Matter Labels (Laboratory of Brain Anatomical MRI, Johns Hopkins University) were used to extract ROIs for the descending pyramidal tract in the ipsilesional pons.

We applied probabilistic tractography and did not use conventional diffusion tractography (DTI) quantification (FA or diffusivity) since probabilistic tractography is better suited for following white matter connections over long distances ($M1^{il}$ with the pons^{il}, $M1^{il}$ with the anterior cerebellar hemisphere^{cl}) or between the primary motor cortices ($M1^{il}$ - $M1^{cl}$; Bucci et al., 2013).

For each participant, the rsFC time-series data of each seed region were extracted and correlated with each other, and the resulting Pearson correlation coefficients were transformed into Fisher's Z scores. These were then used for further statistical testing.



Statistical Testing

We used Wilcoxon tests to determine differences between motor scores (MI and BB) between time points. The predictive value for the outcome of the MI and BB of the affected hand at 3 and 6 months was calculated in six stepwise multiple linear regression analyses of parameters assessed in the subacute phase. These comprised clinical scores (grip strength, NIHSS and NHP-test), probabilistic tracking ($M1^{il}-M1^{cl}$, $M1^{il}-pons^{il}$, $M1^{il}-Cb^{cl}$) and rsFC ($M1^{il}-M1^{cl}$, $M1^{il}-dPMC^{cl}$, $M1^{il}-dPMC^{il}$, $M1^{il}-SMA^{cl}$, $M1^{il}-Cb^{cl}$) for the two time points each (3 and 6 months; see **Figure 2**).

The goodness of fit is expressed in terms of R^2 and significance in an F -test. The resulting standardized regression coefficients are given. **Table 2** provides an overview on the models tested and the results.

RESULTS

The NIHSS score at admission was 5.32 ± 5.25 and 1.63 ± 1.01 at time of MRI measurement (average: 7.5 days). MI showed relevant changes during the short term [Wilcoxon test between baseline and 3 months: $U_{(18)} = 2.51$; $p = 0.012$] and long term period [between 3 and 6 months: $U_{(16)} = 1.73$; $p = 0.040$; see plots in **Figure 3**, left]. BB of the affected hand at 3 months was on average 56.84 ± 14.53 and at 6 months 61.00 ± 13.26 (see plots in **Figure 4**, right) with significant differences between 3 and 6 months measures ($U_{(16)} = 2.28$; $p = 0.023$).

Grip strength predicted MI after 3 months ($R^2 = 0.54$; $p = 0.001$) and 6 months ($R^2 = 0.44$; $p = 0.008$; **Figure 4**). NHP-T and NIHSS were not suited to predict motor outcome and were

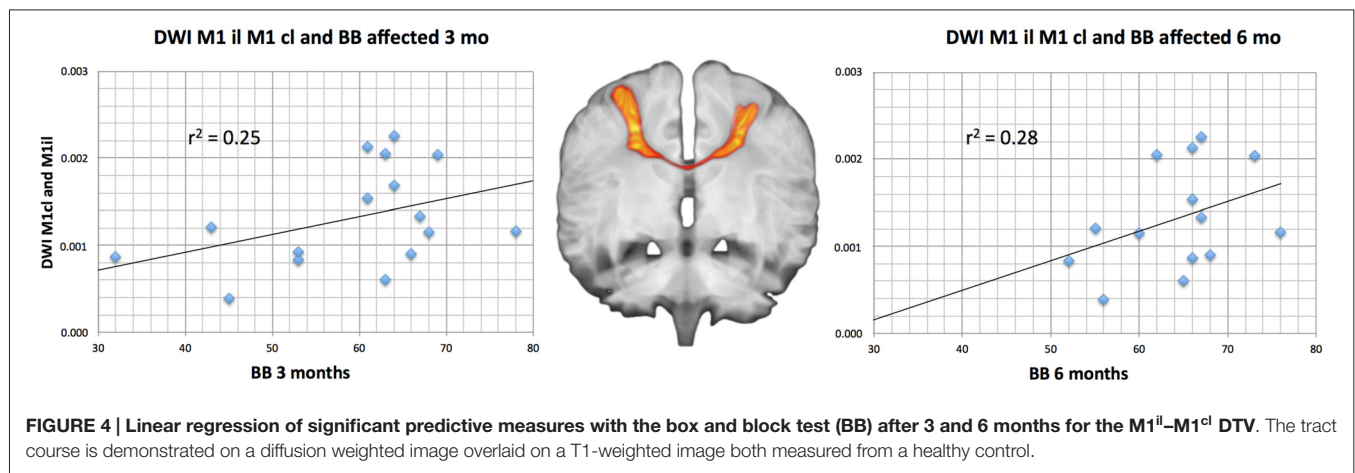
discarded by the stepwise regression. In contrast, no motor outcome measurement (NIHSS, NHP-T, MI), was associated significantly with BB.

DTV showed a very weak predictive value for both short-term and long-term motor outcome. For the 6-month MI outcome we found a strong trend for a predictive value for diffusion probability between $M1^{il}$ and Cb^{cl} ($R^2 = 0.23$; $p = 0.05$). For the BB, we found both a short-term (3 months: $R^2 = 0.25$; $p = 0.03$) and a long-term (6 month: $R^2 = 0.28$; $p = 0.03$) predictive value for the $M1^{il}-M1^{cl}$ DTV tract probability (**Figure 4**). **Table 2** provides an overview on the comparisons and their strength of association. All other DTV-values were rated as irrelevant by multiple regression analyses.

TABLE 2 | Prediction of motor outcome parameters with stepwise multiple linear regression.

Predictive values	Outcome parameter	
	MI 3 months	MI 6 months
Clinical measures	Grip strength ($R^2 = 0.54$)	Grip strength ($R^2 = 0.44$)
Resting state	No predictive power	No predictive power
DWI	No predictive power	$M1^{il}$ -ant cerebell hem ^{cl} ($R^2 = 0.23$)
	BB 3 months	BB 6 months
Clinical measures	No predictive power	No predictive power
Resting state	No predictive power	No predictive power
DWI	$M1^{il}-M1^{cl}$ ($R^2 = 0.25$)	$M1^{il}-M1^{cl}$ ($R^2 = 0.28$)

Abbreviations: MI, motricity index; BB, block and box test; DWI, diffusion weighted imaging; M1, primary motor cortex; il, ipsilesional; cl, contralesional.



None of the rsFC values between the seeds showed any association with later motor outcome for MI or BB and were discarded by the stepwise regression.

DISCUSSION

In this study, we tested the predictive value of motor scores (grip strength, NHPT), the NIHSS, rsFC and DTV for short- and long-term motor outcome in subacute stroke patients with predominantly mild cerebral damage. Initial grip strength was predictive of MI. The intactness of interhemispheric tracts was predictive of BB outcome. In contrast, cerebrospinal pathways from ipsilesional M1 to contralesional anterior cerebellar hemisphere were most important for MI outcome prediction rsFC showed no predictive value.

The Predictive Value of Motor Assessments

Our study confirms earlier reports that strength measurements during the subacute stage have a predictive value for MI in initially mildly affected patients (Smania et al., 2007; Beebe and Lang, 2009). However, a high ceiling effect of MI already after 3 months due to the mild initial impairment in our patients restricted the usefulness of MI as an outcome variable. When predicting BB as an outcome measurement, there were no associations for strength, pinch grip or NIHSS. The above finding illustrates the importance of outcome measures for different aspects of motor performance. Aspects explained by one variable might not necessarily explain others.

The Predictive Value of DTV

In our study, both the DTV for the long CST between ipsilesional M1 and the contralesional anterior cerebellar hemisphere and the M1 connecting interhemispheric tract showed relevant predictive value for motor outcome. It is not surprising that corticospinal integrity of the pyramidal tract from ipsilesional M1 is relevant for motor outcome. For severely affected patients, it has been demonstrated that intactness of the CST

(van Dokkum et al., 2014) is a strong predictor for resolution of impairment (Byblow et al., 2015; Burke Quinlan et al., 2015) and can be used within an algorithm (Stinear et al., 2012) to inform about the potential of upper limb functional recovery. However, probabilistic tracking only for the most distant seeds (M1 to cerebellar hemisphere) showed any predictive value in our subacute stroke patients with predominantly mildly damage. This is certainly caused by the small amount of lesions observed in our patients leaving them with mild motor impairment. The intactness of the CST can be assessed with axonal or radial diffusivity (van Dokkum et al., 2014) as well as with FA (Schulz et al., 2012) within the posterior limb of the internal capsule. FA is a rather global measure since tracts from the dPMC, the SMA and M1 and S1 and parietal cortex are passing through this structure and especially those descending from M1 and dPMC correlate positively with grip strength in the chronic stage (Schulz et al., 2012). Probabilistic tractography is capable of testing long distance white matter tracts and is well suited for patients without circumscribed lesions to the pyramidal tract.

White matter integrity of non-crossing fibers between M1-M1 can predict training-induced performance gains in chronic patients (Lindenberg et al., 2012). Our findings are in accordance with this earlier result. We found a predictive value of M1^{il}-M1^{cl} diffusivity for short- and long-term outcome of the BB. Especially for tasks recruiting bilateral resources such as during grasping and the transfer of objects, these interhemispheric tracts are of importance since they enable a bihemispheric coordination of sensorimotor (SM1) activation (Lotze et al., 2012).

The Predictive Value of rsFC

In our study, rsFC had no predictive value for early or late outcomes spanning the subacute stage. For patients with motor impairment after stroke a decreased rsFC between M1^{il} and M1^{cl} in comparison to healthy age-matched controls is the most consistent finding reported in resting state studies on stroke patients (Carter et al., 2010, 2012a; Wang et al., 2010; Park et al., 2011; Golestani et al., 2013; Rehme et al., 2015).

Previous studies measuring rsFC at the subacute stage found significant associations with motor performance at time of fMRI (Carter et al., 2010, 2012a). This however has no predictive value as demonstrated in our study using longitudinal performance measurements.

At least four longitudinal rs-fMRI studies have been conducted with stroke patients (Wang et al., 2010; Lu et al., 2011; Park et al., 2011; Golestani et al., 2013). Golestani et al. (2013) investigated 31 stroke patients with motor impairment within the first 24 h, after 7 and after 90 days and found that over time the reduced interhemispheric SM1 rsFC normalized. Their work is an excellent example of how variable rsFC is after stroke. This may be the reason why long-term motor outcome prediction is problematic using this measurement. In addition, a very recent study demonstrated that highest intra-participant variability was observed over extensive repetitive measurements in a healthy participant in the somato-motor regions (Laumann et al., 2015). This low intra-subject reliability may indicate a poor prognostic value.

Limitations

Sample size is a limitation of the present study. Combining data from separate centers would be necessary to overcome this problem. It might further be advantageous to differentiate cortical and subcortical damage in a larger sample. Another limitation was the selection of patients who were mainly mildly to moderately impaired. Inclusion of more patients with severe initial impairment may produce different results but was excluded by our ethical commitment. Another limitation was that we could not perform BB at the subacute stage for reason of hygiene in an intensive care unit. In addition, it can not be excluded that edema at the early phase after stroke does affect imaging results.

REFERENCES

- Ashburner, J., and Friston, K. J. (2005). Unified segmentation. *Neuroimage* 26, 839–851. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.02.018
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., and Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 4, 561–571. doi: 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004
- Beebe, J. A., and Lang, C. E. (2009). Active range of motion predicts upper extremity function 3 months after stroke. *Stroke* 40, 1772–1779. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.536763
- Behrens, T. E. J., Berg, H. J., Jbabdi, S., Rushworth, M. F. S., and Woolrich, M. W. (2007). Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: what can we gain? *Neuroimage* 34, 144–155. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.09.018
- Brott, T., Adams, H. P., Olinger, C. P., Marler, J. R., Barsan, W. G., Biller, J., et al. (1989). Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 20, 864–870. doi: 10.1161/01.str.20.7.864
- Bucci, M., Mandelli, M. L., Berman, J. I., Amirbekian, B., Nguyen, C., Berger, M. S., et al. (2013). Quantifying diffusion MRI tractography of the corticospinal tract in brain tumors with deterministic and probabilistic methods. *Neuroimage Clin.* 3, 361–368. doi: 10.1016/j.nicl.2013.08.008
- Burke Quinlan, E., Dodakian, L., See, J., McKenzie, A., Le, V., Wojnowicz, M., et al. (2015). Neural function, injury, and stroke subtype predict treatment gains after stroke. *Ann. Neurol.* 77, 132–145. doi: 10.1002/ana.24309

CONCLUSION

rsFC is strongly variable after stroke what makes any motor outcome prediction for this parameter difficult. It is quite astonishing that a predictive value of resting state connectivity has been postulated without performing longitudinal measurements. It might also be useful to explore the usefulness of including probabilistic tractography in combined outcome algorithms (Stinear et al., 2012, 2013, 2014). However, any potential improvements in prognosis would have to be weighed up against any added complexity of more advanced techniques. A simple approach may be necessary for optimal application in clinical practice.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

JL performed measurements and investigations on the patients and contributed in writing the manuscript. MD evaluated and interpreted the DWI-data. MG helped with patient recruitment and with interpretation of data. UH helped with statistical evaluation. SBE provided tools for performing the resting state analysis and commented the analysis and the manuscript. ML planned the study, performed the statistics and wrote the manuscript.

FUNDING

The study was funded by a grant from the German Research Community (DFG Lo795/7-1).

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank Winston D. Byblow for valuable advice in conducting this study.

- Byblow, W. D., Stinear, C. M., Barber, P. A., Petoe, M. A., and Ackerley, S. J. (2015). Proportional recovery after stroke depends on corticomotor integrity. *Ann. Neurol.* 78, 848–859. doi: 10.1002/ana.24472
- Carter, A. R., Astafiev, S. V., Lang, C. E., Connor, L. T., Rengachary, J., Strube, M. J., et al. (2010). Resting interhemispheric functional magnetic resonance imaging connectivity predicts performance after stroke. *Ann. Neurol.* 67, 365–375. doi: 10.1002/ana.21905
- Carter, A. R., Patel, K. R., Astafiev, S. V., Snyder, A. Z., Rengachary, J., Strube, M. J., et al. (2012a). Upstream dysfunction of somatomotor functional connectivity after corticospinal damage in stroke. *Neurorehabil. Neural Repair* 26, 7–19. doi: 10.1177/1545968311411054
- Carter, A. R., Shulman, G. L., and Corbetta, M. (2012b). Why use a connectivity-based approach to study stroke and recovery of function? *Neuroimage* 62, 2271–2280. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.02.070
- Collin, C., and Wade, D. (1990). Assessing motor impairment after stroke: a pilot reliability study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 53, 576–579. doi: 10.1136/jnnp.53.7.576
- Desrosiers, J., Hébert, R., Bravo, G., and Dutil, E. (1995). Comparison of the Jamar dynamometer and the Martin vigorimeter for grip strength measurements in a healthy elderly population. *Scand. J. Rehabil. Med.* 27, 137–143.
- Di Pino, G., Pellegrino, G., Assenza, G., Capone, F., Ferreri, F., Formica, D., et al. (2014). Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation. *Nat. Rev. Neurol.* 10, 597–608. doi: 10.1038/nrneurol.2014.162

- Dong, Y., Sharma, V. K., Chan, B. P.-L., Venketasubramanian, N., Teoh, H. L., Seet, R. C. S., et al. (2010). The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) is superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of vascular cognitive impairment after acute stroke. *J. Neurol. Sci.* 299, 15–18. doi: 10.1016/j.jns.2010.08.051
- Feys, H., De Weerd, W., Nuyens, G., van de Winckel, A., Selz, B., and Kiekens, C. (2000). Predicting motor recovery of the upper limb after stroke rehabilitation: value of a clinical examination. *Physiother. Res. Int.* 5, 1–18. doi: 10.1002/pri.180
- Golestani, A.-M., Tymchuk, S., Demchuk, A., Goodyear, B. G., and VISION-2 Study Group. (2013). Longitudinal evaluation of resting-state fMRI after acute stroke with hemiparesis. *Neurorehabil. Neural Repair* 27, 153–163. doi: 10.1177/1545968312457827
- Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., and Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 100, 253–258. doi: 10.1073/pnas.0135058100
- Groisser, B. N., Copen, W. A., Singhal, A. B., Hirai, K. K., and Schaechter, J. D. (2014). Corticospinal tract diffusion abnormalities early after stroke predict motor outcome. *Neurorehabil. Neural Repair* 28, 751–760. doi: 10.1177/1545968314521896
- Jang, S. H., You, S. H., Kwon, Y.-H., Hallett, M., Lee, M. Y., and Ahn, S. H. (2005). Cortical reorganization associated lower extremity motor recovery as evidenced by functional MRI and diffusion tensor tractography in a stroke patient. *Restor. Neurol. Neurosci.* 23, 325–329.
- Konishi, J., Yamada, K., Kizu, O., Ito, H., Sugimura, K., Yoshikawa, K., et al. (2005). MR tractography for the evaluation of functional recovery from lenticulostriate infarcts. *Neurology* 64, 108–113. doi: 10.1212/01.wnl.0000148477.65273.0c
- Kwakkel, G., Kollen, B., and Twisk, J. (2006). Impact of time on improvement of outcome after stroke. *Stroke* 37, 2348–2353. doi: 10.1161/01.str.0000238594.91938.1e
- Laumann, T. O., Gordon, E. M., Adeyemo, B., Snyder, A. Z., Joo, S. J., Chen, M.-Y., et al. (2015). Functional system and areal organization of a highly sampled individual human brain. *Neuron* 87, 657–670. doi: 10.1016/j.neuron.2015.06.037
- Lindenberg, R., Renga, V., Zhu, L. L., Betzler, F., Alsop, D., and Schlaug, G. (2010). Structural integrity of corticospinal motor fibers predicts motor impairment in chronic stroke. *Neurology* 74, 280–287. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ccc6d9
- Lindenberg, R., Zhu, L. L., Rüber, T., and Schlaug, G. (2012). Predicting functional motor potential in chronic stroke patients using diffusion tensor imaging. *Hum. Brain Mapp.* 33, 1040–1051. doi: 10.1002/hbm.21266
- Lotze, M., Beutling, W., Loibl, M., Domin, M., Platz, T., Schminke, U., et al. (2012). Contralateral motor cortex activation depends on ipsilesional corticospinal tract integrity in well-recovered subcortical stroke patients. *Neurorehabil. Neural Repair* 26, 594–603. doi: 10.1177/1545968311427706
- Lotze, M., Erhard, K., Neumann, N., Eickhoff, S. B., and Langner, R. (2014). Neural correlates of verbal creativity: differences in resting-state functional connectivity associated with expertise in creative writing. *Front. Hum. Neurosci.* 8:516. doi: 10.3389/fnhum.2014.00516
- Lu, J., Liu, H., Zhang, M., Wang, D., Cao, Y., Ma, Q., et al. (2011). Focal pontine lesions provide evidence that intrinsic functional connectivity reflects polysynaptic anatomical pathways. *J. Neurosci.* 31, 15065–15071. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2364-11.2011
- Mathiowetz, V., Kashman, N., Volland, G., Weber, K., Dowe, M., and Rogers, S. (1985a). Grip and pinch strength: normative data for adults. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 66, 69–74.
- Mathiowetz, V., Volland, G., Kashman, N., and Weber, K. (1985b). Adult norms for the box and block test of manual dexterity. *Am. J. Occup. Ther.* 39, 386–391. doi: 10.5014/ajot.39.6.386
- Nelles, M., Giesecke, J., Flacke, S., Lachenmayer, L., Schild, H. H., and Urbach, H. (2008). Diffusion tensor pyramidal tractography in patients with anterior choroidal artery infarcts. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 29, 488–493. doi: 10.3174/ajnr.a0855
- Park, C., Chang, W. H., Ohn, S. H., Kim, S. T., Bang, O. Y., Pascual-Leone, A., et al. (2011). Longitudinal changes of resting-state functional connectivity during motor recovery after stroke. *Stroke* 42, 1357–1362. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.596155
- Platz, T., Pinkowski, C., van Wijck, F., Kim, I.-H., di Bella, P., and Johnson, G. (2005). Reliability and validity of arm function assessment with standardized guidelines for the Fugl-Meyer test, action research arm test and box and block test: a multicentre study. *Clin. Rehabil.* 19, 404–411. doi: 10.1191/0269215505cr8320a
- Rehme, A. K., Fink, G. R., von Cramon, D. Y., and Grefkes, C. (2011). The role of the contralesional motor cortex for motor recovery in the early days after stroke assessed with longitudinal fMRI. *Cereb. Cortex* 21, 756–768. doi: 10.1093/cercor/bhq140
- Rehme, A. K., Volz, L. J., Feis, D.-L., Bomilcar-Focke, I., Liebig, T., Eickhoff, S. B., et al. (2015). Identifying neuroimaging markers of motor disability in acute stroke by machine learning techniques. *Cereb. Cortex* 25, 3046–3056. doi: 10.1093/cercor/bhu100
- Rilling, J. K., Glasser, M. F., Preuss, T. M., Ma, X., Zhao, T., Hu, X., et al. (2008). The evolution of the arcuate fasciculus revealed with comparative DTI. *Nat. Neurosci.* 11, 426–428. doi: 10.1038/nn2072
- Sanford, J., Moreland, J., Swanson, L. R., Stratford, P. W., and Gowland, C. (1993). Reliability of the Fugl-Meyer assessment for testing motor performance in patients following stroke. *Phys. Ther.* 73, 447–454.
- Schulz, R., Park, C.-H., Boudrias, M.-H., Gerloff, C., Hummel, F. C., and Ward, N. S. (2012). Assessing the integrity of corticospinal pathways from primary and secondary cortical motor areas after stroke. *Stroke* 43, 2248–2251. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.662619
- Smania, N., Paolucci, S., Tinazzi, M., Borghero, A., Manganotti, P., Fiaschi, A., et al. (2007). Active finger extension: a simple movement predicting recovery of arm function in patients with acute stroke. *Stroke* 38, 1088–1090. doi: 10.1161/01.str.0000258077.88064.a3
- Sotak, C. H. (2002). The role of diffusion tensor imaging in the evaluation of ischemic brain injury—a review. *NMR Biomed.* 15, 561–569. doi: 10.1002/nbm.786
- Stinear, C., Ackerley, S., and Byblow, W. (2013). Rehabilitation is initiated early after stroke, but most motor rehabilitation trials are not: a systematic review. *Stroke* 44, 2039–2045. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.000968
- Stinear, C. M., Barber, P. A., Petoe, M., Anwar, S., and Byblow, W. D. (2012). The PREP algorithm predicts potential for upper limb recovery after stroke. *Brain* 135, 2527–2535. doi: 10.1093/brain/awq146
- Stinear, C. M., Byblow, W. D., and Ward, S. H. (2014). An update on predicting motor recovery after stroke. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 57, 489–498. doi: 10.1016/j.rehab.2014.08.006
- Urbán, M. A., Hong, X., Lang, C. E., and Carter, A. R. (2014). Resting-state functional connectivity and its association with multiple domains of upper-extremity function in chronic stroke. *Neurorehabil. Neural Repair* 28, 761–769. doi: 10.1177/1545968314522349
- van Dokkum, L., Hauret, I., Mottet, D., Froger, J., Métrot, J., and Laffont, I. (2014). The contribution of kinematics in the assessment of upper limb motor recovery early after stroke. *Neurorehabil. Neural Repair* 28, 4–12. doi: 10.1177/1545968313498514
- Wang, L., Yu, C., Chen, H., Qin, W., He, Y., Fan, F., et al. (2010). Dynamic functional reorganization of the motor execution network after stroke. *Brain* 133, 1224–1238. doi: 10.1093/brain/awq043
- World Health Organization. (2012). *The 10 Leading Causes of Death in the World*. Geneva: World Health Organization.
- Yousry, T. A., Schmid, U. D., Alkadhi, H., Schmidt, D., Peraud, A., Buettner, A., et al. (1997). Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark. *Brain* 120, 141–157. doi: 10.1093/brain/120.1.141

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

Copyright © 2016 Lindow, Domin, Grothe, Horn, Eickhoff and Lotze. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution and reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.