Aus der Abteilung für funktionelle Bildgebung
(Leiter Prof. Dr. med. Martin Lotze)
der Klinik für diagnostische Radiologie und Neuroradiologie
(Direktor: Prof. Dr. med. M.O. Wielpütz)
der Universitätsmedizin der Universität Greifswald

Thema: Dynamic Causal Modelling (DCM) - Auswirkungen von Frequenz und Kraftgrad auf das motorische Netzwerk

Inaugural - Dissertation
zur

Erlangung des akademischen
Grades

Doktor der Medizin
(Dr. med.)

der
Universitätsmedizin
der
Universität Greifswald
2025

vorgelegt von:
Christoph Becker
geb. am: 22.08.1991
in: Emden

Dekan:	Prof. Dr. med. Karlhans Endlich
1. Gutachter:	Prof. Dr. med. Martin Lotze
2. Gutachter:	PD Dr. med. Bernhard Sehm
Ort, Raum:	Greifswald, Demoraum Radiologie 1. BA (3.0.19)
Tag der Disputation:	23.02.2026

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis ..... **IV**

Abbildungsverzeichnis ..... **V**

Tabellenverzeichnis ..... **V**

1 Zusammenfassung **1**

2 Einleitung **2**

2.1 Einordnung und Grundlagen der (funktionellen) Bildgebung *2*
2.1.1 Morphologisch / morphometrische Verfahren 3
2.1.2 Funktionelle Bildgebung 4
2.1.3 Funktionelle Bildgebung mittels fMRT 5
2.1.4 Vorverarbeitung der fMRT Daten 6
2.1.5 Netzwerkanalysen 8

2.2 Einordnung der Studie in den aktuellen Wissensstand *12*

2.3 Ziel dieser Arbeit *15*

3 Methoden **17**

3.1 Teilnehmer *17*

3.2 Verhaltenstests *17*

3.3 Verfahren und fMRT-Paradigma *18*

3.4 MRT-Datenerfassung *19*

3.5 Vorverarbeitung und Datenanalyse *20*

3.6 Bildvorverarbeitung *20*

3.7 Veränderungen der Gehirnaktivierung (SPM-Analyse) *21*

3.8 Dynamic Causal Modelling *22*

4 Ergebnisse **24**

4.1 Verhaltensbezogene Daten *24*

4.2 Funktionelle Aktivierung *25*

4.3 Effektive Konnektivität (A-Matrizen in Sitzung A und B) *26*

4.4 Vergleich der B-Matrizen bei Veränderung der Frequenz (Sitzung A) *28*

4.5 Vergleich der B-Matrizen bei Veränderung der Kraft (Sitzung B) *29*

5 Diskussion **31**

5.1 Frequenzmodulation *31*

5.2 Veränderung des Kraftgrades *32*

6 Fazit **33**

7 Literaturverzeichnis **34**

8 Erklärung über die Unterstützung bei der Datengewinnung/-verarbeitung **43**

Abkürzungsverzeichnis

ALM	Allgemeines lineares Modell
BIDS	Brain Imaging Data Structure
BMA	Bayesian Model Average
BOLD	Blood oxygen level dependent
CT	Computertomografie
DCM	Dynamic causal modelling
DFM	Deformationsfeldmorphometrie
EEG	Elektroenzephalogramm
EPI	Echo planar imaging
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomografie
HMAT	Human motor area template
M1	Primär motorischer Kortex
MEG	Magnetenzephalografie
MNI	Montreal Neurological Institute
MRT	Magnetresonanztomografie
MVC	Maximale freiwillige Kontraktion
PEB	Parametric Empirical Bayes
PET	Positronenemissionstomografie
PMC	Prämotorischer Kortex
ROI	Region of interest
rTMS	Repetitive transkranielle Magnetstimulation
SEM	Structural equation modelling
SMA	Supplementär motorisches Areal
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computertomografie
SPM	Statistical parametric mapping-software
VBM	Voxelbasierte Morphometrie
VOI	Voxel of interest

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: BOLD Aktivierung für beide Gruppen und Session (linke und rechte Handbewegung) 14
Abbildung 2: Paradigma 19
Abbildung 3: Verhaltensbasierte Ergebnisse 24
Abbildung 4: Endogene Konnektivität (A-Matrizen) 27
Abbildung 5: Vergleich der Frequenz (Sitzung A) - modulatorische Konnektivität (B-Matrix); links: Bewegung der linken Hand; rechts: Bewegung der rechten Hand. 28
Abbildung 6: Vergleich der Kraft (Sitzung B) - modulatorische Konnektivität (B-Matrix) Bewegung der linken Hand 29
Abbildung 7: Vergleich der Kraft (Sitzung B) – modulatorische Konnektivität (B-Matrix) Bewegung der rechten Hand. 30

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gruppenvergleich der Aktivierungen in der Verknüpfung bei Bewegungen beider Hände 25

1 Zusammenfassung

Netzwerkanalysen wie Dynamic Causal Modelling (DCM) können unser Verständnis der Hirnfunktion verbessern, indem sie beispielsweise Konnektivitätsunterschiede zwischen gesunden Probanden und Patienten nach Hirnschäden beschreiben. Die Abstimmung von Patienten und Kontrollen in Bezug auf (Verhaltens-)Variablen ist jedoch oft eine Herausforderung. Dies ist auch ein potenzielles Problem für DCM-Vergleiche zwischen diesen Gruppen. In der vorliegenden Studie führten daher zwei gut aufeinander abgestimmte Gruppen gesunder Freiwilliger (N = 50) ein experimentelles motorisches Protokoll (rhythmisches Faustballen) durch, das bei Schlaganfallpatienten etabliert wurde. Das Ziel war es, die potenziellen Auswirkungen zwischen den Gruppen in Bezug auf Bewegungsfrequenz und Kraftgrad auf die Konnektivität des motorischen Netzwerks zu untersuchen.

Die erste Gruppe änderte die Frequenz (0,75 Hz und 1,5 Hz) unter Beibehaltung des gleichen Kraftniveaus (35 % der maximalen freiwilligen Kontraktion (MVC)).

Die zweite Gruppe änderte das Kraftniveau (20 % und 35 % MVC) unter Beibehaltung der gleichen Frequenz (1,5 Hz).

Konventionelle voxelbasierte Analysen unterstreichen die modulierende Rolle der SMA sowohl für die Kraft als auch für die Frequenz. Diese DCM-Analyse zeigt, dass die Unterschiede in der Bewegungsfrequenz und der Kraft, die experimentell zwischen den Gruppen dargestellt wurde, zu unterschiedlichen Ergebnissen zwischen den Gruppen in der effektiven motorischen Netzwerkkonnektivität führten. Bei der Erhöhung des Kraftgrades konnten signifikante Unterschiede in der effektiven Konnektivität gemessen werden, wohingegen bei Änderung der Frequenz keine messbaren Veränderungen im DCM generierten Netzwerk abgeleitet werden konnten.

Dies bedeutet, dass beim Vergleich der effektiven motorischen Netzwerkkonnektivität zwischen verschiedenen Probandengruppen, insbesondere zwischen Patienten und gesunden Kontrollpersonen, alle systematischen Unterschiede in den Bewegungsmerkmalen als potenzielle Störfaktoren behandelt, untersucht und unterschiedlich bewertet werden müssen.

2 Einleitung

2.1 Einordnung und Grundlagen der (funktionellen) Bildgebung

Dieses erste Kapitel soll die zeitliche sowie methodische Entwicklung der (funktionellen) Bildgebung zusammenfassen, damit die anschließenden Daten der klinischen Studie besser eingeordnet werden können. Der folgende Text zitiert sinngemäß aus Kapiteln der Bücher „Funktionelle MRT“ von S. Pollmann und T. Noesselt[47] sowie „Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie“ von Schneider und Fink.[55]

Die Erforschung von Krankheiten sowohl aus dem neurologischen als auch aus dem psychiatrischen Formenkreis basiert auf der Untersuchung von Störungen des zentralen Nervensystems.

Patienten werden dahingehend verschiedener individueller Diagnostik zugeführt, welche unter anderem aus neuropsychologischer Testung, laborchemischer sowie teilweise genetischer Untersuchung und vor allem der zerebralen Bildgebung besteht. Die zerebrale Bildgebung erzielte in den letzten Jahrzehnten immer mehr Erkenntnisse in der Erforschung pathophysiologischer Vorgänge sowie derer Diagnostik und Prognose. Durch diese Erkenntnisse konnten bereits Therapien erkrankter Patienten krankheitsspezifisch weiterentwickelt werden.

Zunächst kamen rein morphologische / morphometrische Verfahren wie die Computertomografie (CT) oder die Magnetresonanztomografie (MRT) zum Einsatz. Als Weiterentwicklung gelten Verfahren der funktionellen Bildgebung wie die funktionelle MRT (fMRT), die Positronenemissionstomografie (PET), die Magnetenzephalografie (MEG) oder die Single-Photon-Emissions-Computertomografie (SPECT). Diese Verfahren der funktionellen Bildgebung haben dazu geführt, dass wir heute Aussagen über die Interaktion kortikaler und subkortikaler funktioneller Netzwerke treffen können, welche die physiologischen und pathophysiologischen Vorgänge im Gehirn noch besser beschreiben. Für die Netzwerkanalysen stehen verschiedene statistische Modelle wie die Granger-Kausalitätskartierung, structural equation modelling (SEM) oder dynamic causal modelling (DCM), zur Verfügung, welche letztendlich auf der Ebene der funktionellen Bildgebung beruhen.

2.1.1 Morphologisch / morphometrische Verfahren

Das Ziel morphometrischer Verfahren ist es, strukturelle Auffälligkeiten mit verschiedenen Faktoren in Verbindung zu bringen. Diese Faktoren können zum Beispiel Alterungsunterschiede oder auch krankheitsspezifische Unterschiede zwischen Erkrankten und gesunden Kontrollindividuen sein.

Insbesondere bieten sich für morphometrische Verfahren longitudinale Kontrollstudien an, um Veränderungen innerhalb eines Individuums bei Alterung oder Krankheit zu beschreiben.[38,58]

Die Basis der morphometrischen Verfahren stellt die Abmessung von Hirnregionen in Form von Volumen und/oder Oberfläche dar. Hierbei können makroskopisch sichtbare Einheiten wie Hemisphären, Lobi oder einzelne Gyri vermessen werden. Die Abmessung erfolgte früher manuell. Mittlerweile steht Software für die computergestützte (semi-) automatische Erkennung der zu untersuchenden Strukturen bereit.

Messung der Kortexdicke

Die Messung der Kortexdicke stellt eines der morphometrischen Verfahren dar. Hierbei ist die dreidimensionale Rekonstruktion sowie Bestimmung der Grenzfläche zwischen grauer und weißer Substanz notwendig. Eine mittlere Kortexdicke von 2-4mm und eine MRT Auflösung von $1mm^3$ können hier allerdings zu Messungenauigkeiten führen. Mittels Modellannahmen kann die Kortexgrenze inzwischen mit subvoxel-Genauigkeit bestimmt werden, was zur Erhöhung der Messgenauigkeit führen soll.

Gyrifizierungsindex

Der Gyrifizierungsindex gilt als Maß für der Faltung des Kortex. Er gibt Auskunft über die Oberflächenverhältnisse einzelner Regionen oder des gesamten Gehirns und findet vorwiegend Anwendung in der Untersuchung von Alterungsprozessen oder Entwicklungsstörungen.

Deformationsfeldmorphometrie (DFM)

Bei der Deformationsfeldmorphometrie (DFM) wird das untersuchte Gehirn mit einem Referenzgehirn verglichen. Hieraus ergibt sich ein Deformationsfeld, welches die Unterschiede des untersuchten Gehirnes zum Referenzgehirn beschreibt. So können voxelweise Unterschiede identifiziert werden, welche gerade bei Longitudinalstudien und somit beim Vergleich mit immer demselben „Ursprungsgehirn“ Aufschluss über die Auswirkungen chron. Erkrankungen geben kann.

Voxelbasierte Morphometrie (VBM)

Die voxelbasierte Morphometrie (VBM) basiert auf der Verteilung zwischen grauer Substanz, weißer Substanz und der zerebrospinalen Flüssigkeit. Zunächst wird auf ein Referenzgehirn registriert und anschließend werden die interessierenden Kompartimente klassifiziert. Für jedes Kompartiment entsteht jeweils eine Karte, welche die Zugehörigkeit für jedes Voxel zum Kompartiment angibt. Dies kann absolut oder relativ geschehen.
Anschließend können Unterschiede in den verschiedenen Kompartimenten in der untersuchten Region zwischen unterschiedlichen Probanden berechnet werden, solange diese auf dasselbe Referenzgehirn registriert worden sind.

2.1.2 Funktionelle Bildgebung

Aufbauend auf die statische Betrachtung der morphologischen Veränderungen wurde die Darstellung von Aktivierung einzelner zu untersuchender Hirnregionen in Ruhe oder bei einem bestimmten Trigger entwickelt. Diese Trigger können sensorische Reize, motorische Aktionen oder auch die Untersuchung höherer Zentren wie z.B. die Erkennung von Gesichtern[50] oder die Verarbeitung von Emotionen[6,35] sein.
Unterschiedliche Verfahren für die Messung von Hirnaktivität führen zu spezifischen Vor- und Nachteilen der einzelnen Untersuchungsmethoden.

Positronenemissionstomografie (PET)

Die Positronenemissionstomografie (PET) untersucht Stoffwechselvorgänge auf Transmitterebene. Hierbei werden Positronen-emittierende Radionukleotide verwendet. Häufig kommt eine mit Fluor (^{18}F) markierte stoffwechselaktive Substanz zum Einsatz. Die Verteilung des Radionuklids kann mithilfe einer Gammakamera sichtbar gemacht und lokalisiert werden. Dieses Verfahren kann zum Beispiel genutzt werden, um Rezeptoreigenschaften und -dichte sowie Zellveränderungen bei psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen zu untersuchen.[8,67]

Magnetenzephalographie (MEG)

Bei der Magnetenzephalographie (MEG) werden durch Hirnströme induzierte neuromagnetische Felder abgeleitet. Hierfür müssen spezielle Sensoren (superconducting quantum interference device (SQUID)) durch flüssiges Helium nahe 0°Kelvin abgekühlt werden, um supraleitende Eigenschaften zu entwickeln. Ein Vorteil besteht in der hohen zeitlichen Darstellbarkeit von Hirnpotentialen, ähnlich der Elektroenzephalographie (EEG). In der räumlichen Auflösung gerät diese Methode gerade in den subkortikalen Arealen schnell an ihre Grenzen. Veränderungen z.B. im visuellen, auditorischen oder gustratorischen System können hiermit untersucht werden. Klinisch kann dieses Verfahren zur Planung komplexer neurochirurgischer Eingriffe, wie dem präoperativen funktionellen Mapping bei Epilepsie Operationen, hilfreich sein.[7]

Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT)

Gerade bei Bewegungsstörungen, die auf veränderten zerebralen Transmittereigenschaften beruhen, wie z.B. Morbus Parkinson oder atypischen Parkinsonerkrankungen,[1] aber auch bei bestimmten Demenzen (Lewy-Body-Demenz) oder Chorea Huntington können pathologische Veränderungen klinisch mittels SPECT in der Frühphase der Erkrankung dargestellt werden.
Das Prinzip der SPECT fusioniert die Funktionsweise der Szintigrafie mit der hohen Auflösung einer CT-Untersuchung. Zu Beginn wird dem Patienten ein Radiopharmakon injiziert, welches sich je nach Substanz in dem zu untersuchenden Gewebe anreichert. Mittels Detektion durch eine oder mehrere rotierende Gammakameras und anschließender inverser Radontransformation können zum Beispiel Verteilungskarten als Schnittbilder angefertigt werden. Sowohl einmalige statische als auch dynamische Messungen mit einem Abstand von Minuten, Stunden oder Tagen sind möglich.

2.1.3 Funktionelle Bildgebung mittels fMRT

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) hat sich in den letzten Jahrzehnten als unverzichtbares Werkzeug in der Neurowissenschaft etabliert.
Verglichen mit den o.g. Verfahren kann sich die funktionelle Bildgebung mittels fMRT in der Kombination einer hohen räumlichen sowie guten zeitlichen Auflösung behaupten. Die zeitliche Komponente wird in der Praxis durch die Anwendung spezieller Echo-Planarer-Imaging-Sequenzen (EPI-Sequenzen) sowie ggf. durch Ereigniskorrelation nochmals deutlich

verbessert. Zudem stellt es durch die Nutzung der intrinsischen Kontrasteigenschaften des Blutes ein vollständig nicht-invasives Verfahren dar.

BOLD-Effekt

Besonders wichtig für die Funktionsweise der fMRT ist der BOLD (Blood-Oxygen-Level Dependent) -Effekt. Dieser beruht auf den unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin.
Während oxygeniertes Hämoglobin kein magnetisches Moment aufweist (diamagnetisch), entsteht im Kapillargebiet bei Desoxygenierung ein paramagnetisches Molekül. Durch die geringen magnetischen Eigenschaften des Desoxy-Hämoglobins kommt es zu einer verringerten Feldhomogenität, was die Dephasierung der benachbarten Wasserstoffkerne erhöht und somit das gemessene MR-Signal verändert.

2.1.4 Vorverarbeitung der fMRT Daten

Zunächst sollte der Datensatz visuell durch die auswertende Person gesichtet werden, um systematische Fehler in der späteren Datenverarbeitung zu minimieren.
Zu den technischen Artefakten in den fMRT Bildern gehören beispielsweise elektrische Entladungen (spikes), die zu streifenförmigen Mustern führen. Ebenso können Geisterbilder (ghosts) erscheinen, welche durch Phasenverschiebungen entstehen und auch durch physiologische Bewegungen (Atmung, Herzschlag) bedingt sein können.
Suszeptibilitätsartefakte gehören zu den physiologisch bedingten Artefakten und beruhen auf der unterschiedlichen Magnetisierbarkeit (magnetische Suszeptibilität) von verschiedenen Geweben oder Materialien. Sie treten unter anderem in der Nähe zu luftgefüllten Räumen auf und können so z.B. MRT Bilder des orbitofrontalen oder temporalen Kortex verzerren. Um diese auszugleichen kann eine B_0-Feldstärkenkarte erstellt werden, welche den Phasenunterschied zwischen zwei Echozeiten abbildet. Falls nur ein Volumen starke Artefakte aufweist, können diese durch Mittelung des vor- und nachfolgenden Bildes ersetzt werden.

Korrektur der Schichtakquisition

Als nächstes wird die zeitliche Reihenfolge der Schichtakquisition korrigiert. Bei einer typischen MR-Sequenz von TR 2 s liegen die Akquisitionszeiten des ersten und des letzten Bildes 2 Sekunden auseinander. Durch Interpolation kann der wahre BOLD-Verlauf geschätzt werden, da der gemessene BOLD-Verlauf durch jene Zeitdifferenz beeinflusst wird. Die Schichtakquisition (slice-timing) erfolgt dabei sequentiell (auf- oder absteigend) oder

abwechselnd (erst ungerade, dann gerade Schichten). Statistische Auswertprogramme (SPL, FSL) verwenden hierzu auf Sinusschwingungen basierende Sinc-Interpolationen und liefern so bis zu einer TR = 3s robuste Schätzungen des Signalverlaufs.

Bewegungskorrektur

Da sich Probanden während der Untersuchung immer minimal bewegen, ist es wichtig, die hierdurch entstandenen Bildartefakte zu korrigieren. Es wird hierbei angenommen, dass sich das Gehirn bei einer Bewegung nicht verformt („Rigit-Body-Transformation"). Die Analyse und Reorientierung erfolgt in allen drei Raumrichtungen auf z.B. das erste Bild der Serie. Zunächst werden hierfür Bewegungen geschätzt („Realignment"), dann die Grauwerte der Voxel neu bestimmt („Reslicing").
Kopfbewegungen können zudem zu einer Veränderung der Verzerrung des B_0-Bildes führen. Um dies zu korrigieren müssen zusätzliche Feldkarten gemessen werden, welche die personenbezogenen Verzerrungen abbilden („Unwarping").

Koregistrierung

Für jeden Probanden werden jeweils ein Datensatz an strukturellen (anatomischen) Bildern sowie je nach Untersuchung unterschiedlich viele Datensätze an funktionellen Bildern erhoben. Um die meist höher aufgelösten strukturellen Bilder mit den funktionellen Bildern in Übereinstimmung zu bringen, werden häufig zunächst algorithmisch störende Bildbestandteile wie die Kopfschwarte entfernt. Außerdem kann die graue von der weißen Substanz segmentiert werden, damit so weniger aber aussagekräftigere Voxel in die spätere Analyse eingehen.

Räumliche Normalisierung

Um das individuell gemessene Gehirn mit anderen Individuen oder Gruppen vergleichen zu können, ist es notwendig, sämtliche Datensätze auf dasselbe „Standardgehirn" zu normalisieren. Hierbei kann einerseits ein „Standardgehirn" aus der untersuchten Gruppe erstellt und anschließend auf dieses normalisiert werden. Andererseits wird in der Regel auf ein „Standardgehirn", meist MNI-Space, aus 152 Probanden normalisiert. Dies hat den Vorteil, dass Datensätze unterschiedlicher Studien auch nachträglich miteinander verglichen werden können. Die räumliche Normalisierung geschieht softwarebasiert in zwei Schritten. Zunächst wird das individuelle Gehirn mittels linearer Transformation (Translation, Rotation, Scherung, lineare Skalierung) an das „Standardgehirn" angepasst. Im zweiten Schritt werden lokale Unterschiede zwischen Einzelproband und „Standardgehirn" nichtlinear ausgeglichen. Hierfür

wird ein Deformationsfeld erstellt, wonach anschließend einzelne Volumen des Probanden neu berechnet werden können. Besondere Patientengruppen mit geschädigter Gewebearchitektur (wie bei multipler Sklerose) führen dazu, dass nichtlineare Modelle fallspezifisch angepasst werden müssen.

Räumliche Glättung

Abschließend werden nach der Normalisierung einzelne noch verbliebene interindividuelle Unterschiede mittels räumlicher Glättungsfilter minimiert („smoothing“). Als Glättungsfilter werden üblicherweise 3D-Gaussfilter mit einer Kantenlänge von 2-3 funktionellen Voxeln verwendet. Hierbei wird der Bildgrauwert jedes Voxels mit dem der benachbarten Voxel verrechnet.

2.1.5 Netzwerkanalysen

Wird das Gehirn auf Netzwerkebene untersucht modelliert man es sich als System von Elementen, welche räumlich und zeitlich miteinander interagieren. Dabei unterscheidet man einerseits die Segregation, in welcher das Gehirn in strukturelle sowie funktionelle Untereinheiten aufteilt wird. Andererseits spricht man von Integration, wenn räumlich getrennte Einheiten zu einem funktionellen System verknüpft werden.

Konnektivität – Konzepte

Die Untersuchung der Konnektivität kann mittels Netzwerkmodellen auf drei Ebenen geschehen:

1. Die Ebene der individuellen Neurone und Synapsen (Mikroebene).
2. Die Ebene der neuronalen Populationen (Mesoebene).
3. Die Ebene der anatomischen Areale (Makroebene).

Graph Theorie

Um Netzwerkaktionen systematisch darzustellen hat sich in der funktionellen Bildgebung die Graph-Theorie durchgesetzt. Hierbei werden Knoten (welche für die untersuchten Hirnregionen stehen) mit Linien (entsprechend der Konnektivitätspfade) zu einem Netzwerk verbunden. In der Humanforschung geschieht die Untersuchung aufgrund der Millimeterauflösung der bildgebenden Verfahren meist auf der Makroebene. Die Gewichtung einer Linie (Verbindung) im Netzwerk zeigt dessen Stärke an und wird zum Beispiel durch ihre

Dicke oder Beschriftung dargestellt. Gerichtete Netzwerke werden mit Hilfe von Pfeilen dargestellt, welche als Information die Richtung der Erregung / der Hemmung beinhalten.
In der funktionellen Bildgebung werden funktionelle und effektive Konnektivität unterschieden. Die strukturelle Konnektivität nimmt eine Sonderrolle ein, welche mittels diffusionsgewichteter MR-Bildgebung untersucht werden kann.

2.1.5.1 Funktionelle Konnektivität

Die funktionelle Konnektivität untersucht den zeitlichen Zusammenhang räumlich getrennter neurophysiologischer Ereignisse. Diese Untersuchung muss nicht zwangsläufig auf funktioneller Bildgebung beruhen, sondern kann zum Beispiel auch durch EEG-Daten durchgeführt werden. Findet die Untersuchung allerdings in Verbindung mit funktioneller Bildgebung statt, entsprechen neurophysiologische Ereignisse in der Regel Aktivierungsverläufe von räumlich getrennten Hirnarealen. Die Areale gelten dann dem Netzwerk zugehörig, wenn die Zeitverläufe ihrer Aktivierungen signifikant miteinander korrelieren. Diese rein beschreibende Herangehensweise bedeutet, dass das berechnete Netzwerk rein korrelativ und ungerichtet ist. Es muss dabei nicht zwangsläufig kausale Zusammenhänge widerspiegeln. Die funktionelle Korrelation der Aktivierung zweier Areale kann durch ihre direkte anatomische Konnektivität, aber auch indirekt über eine zwischengeschaltete dritte Region zustande kommen. Heutzutage wird die funktionelle Konnektivität vor allem durch „Resting-State-Studien“ untersucht. Diese Studien erlauben die Darstellung sämtlicher funktioneller Systeme innerhalb eines fMRT-Experiments und können auf diese Weise gut die Veränderungen neuronaler Netzwerke infolge neurologischer oder psychiatrischer Erkrankungen aufdecken. Als Beispiel wurde so der Verlust von Langstreckenverbindungen zwischen frontalen und posterioren Arealen in der Alzheimer Forschung entdeckt.[53]

2.1.5.2 Effektive Konnektivität

Die effektive Konnektivität untersucht den Einfluss, den ein Hirnareal auf die Aktivität eines anderen Areals ausübt. Anders als bei der funktionellen Konnektivität können bei der effektiven Konnektivität Aussagen über kausale Zusammenhänge getroffen werden.
Zentral für diese Art der Konnektivitätsanalysen ist die allgemeine Statusgleichung für nicht autonome, deterministische Systeme. In dieser Gleichung sind Systeme definiert als ein Zusammenschluss von interagierenden Elementen, dessen Ursprungszustand durch externe Stimuli moduliert werden kann. Die Analyse der effektiven Konnektivität ist hierbei sowohl

auf der Mikroebene (Synapsen) als auch auf der Makroebene (räumlich getrennte Areale) möglich.

Psychophysiologische Interaktionen

Psychophysiologische Interaktionen gelten als eine explorative Methode für die Messung effektiver Konnektivität. Die Aktivitätsänderung in einem Areal wird durch einen Interaktionsterm zwischen Aktivitätsverlauf eines anderen Areals und eines experimentellen Parameters erklärt.[17] Hierbei spielen vor allem der Kopplungsgrad als auch die Entfaltung der Hämodynamik im Ausgangsareal, zusammen dem Interaktionsvektor der hämodynamischen Antwortfunktion eine zentrale Rolle.

Granger-Kausalitätskartierung

Die Granger-Kausalitätskartierung berücksichtigt den zeitlichen Verlauf der Aktivierung im linearen System. Falls Aktivierungen zweier Regionen gleichzeitig auftreten, wird die Ursache in der Vergangenheit einer dritten Region zugeschrieben.
Neben diesen beiden Beispielen der explorativen Verfahren werden in der Untersuchung funktioneller Netzwerke auch hypothesentestende Methoden angewendet.

Structural equation modelling (SEM)

Structural equation modelling (SEM) beschreibt einen multivariaten Ansatz, in welchem die Verbindungsstärke zwischen zwei Arealen angepasst wird, bis die durch Messung erhobenen Daten möglichst genau abgebildet werden. Hierbei arbeitet SEM direkt auf der Ebene des BOLD-Signals und nimmt zeitlich kongruent Veränderungen der Interaktion an. Eine zeitliche Abfolge der äußeren Einflüsse kann nicht berücksichtigt werden.

Dynamic causal modelling (DCM)

Dynamic causal modelling (DCM) beschreibt das Gehirn als deterministisches System. Externe Stimuli beeinflussen neuronale Aktivität, was sich in BOLD-Signaländerungen messen lässt. Die Messung geschieht nach dem „Perturb and Measure“ – Verfahren. Hierbei verändert man ein zuvor definiertes System durch einen experimentellen Stimulus und misst den Einfluss auf das BOLD-Signal.[18]

Bei dieser Analyse werden die hämodynamischen Effekte separat moduliert, um regionale Unterschiede in der hämodynamischen Antwort auszugleichen.

DCM untersucht drei Parameter:

- DCM-A spiegelt die kontextunabhängige Konnektivität wider. Diese darf nicht mit der Baseline (Ruhe-) Konnektivität verwechselt werden, da sie aus der gesamten Zeitserie besteht.
- DCM-B bemisst die Änderung der Aktivität eines Areals infolge erhöhter/erniedrigter Konnektivität mit anderen Arealen des Modells für jede experimentelle Bedingung.
- DCM-C beschreibt den direkten Einfluss einer experimentellen Bedingung auf die neuronale Aktivität.

Die Evidenz des errechneten Modells kann bei DCM als Gütekriterium berechnet werden. Es spiegelt die Wahrscheinlichkeit wider, wie gut das Modell mit den gemessenen Daten übereinstimmt.

2.2 Einordnung der Studie in den aktuellen Wissensstand

Im folgenden Abschnitt sollen zunächst die bisherigen Forschung zur Untersuchung der Netzwerkstruktur anhand von Studien erörtert werden. Im Anschluss wird dargestellt, wie diese Studie zur Ergänzung des Forschungsstandes beitragen soll.

Netzwerkanalysen ergänzen seit Jahren herkömmliche Bildanalysen von Studien auf Grundlage funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT). Insbesondere „dynamic causal modelling" (DCM) wurde eine Schlüsselrolle zuteil, da dieses Verfahren eine Analyse verschieden gerichteter Netzwerkmodelle ermöglicht.

Bei Netzwerkdysfunktionen ist DCM besonders effektiv, da pathologische Prozesse auch innerhalb komplexer Netzwerke aufgedeckt werden können.[31]

So kam DCM bereits bei der Untersuchung von ganz unterschiedlichen zerebralen Netzwerken sowie deren Pathologien zum Einsatz.

Beispiele hierfür sind Studien im audiovisuellen Netzwerk bei Blindheit[34] oder im fronto-limbischen System bei schwerer Depression.[44] Zudem wird DCM zunehmend zur Untersuchung von Erkrankungen im motorischen Netzwerk eingesetzt. So wurden beispielsweise neue Erkenntnisse zur Pathogenese bei Chorea Huntington,[42] Amyotropher Lateralsklerose,[16] sowie in der medikamentösen Behandlung der Parkinsonkrankheit[51] mittels DCM erzielt.

In der Schlaganfallforschung erbrachte DCM Kenntnisse über Regeneration des motorischen Netzwerkes und Aufdeckung der beteiligten Verbindungen.[3,13,23,24,43,45,49,56,60,62]

Motorische Defizite korrelieren häufig mit einer Veränderung intrahemisphärischer Konnektivität. Hervorzuheben sind hierbei die Verbindungen zwischen ipsiläsionalen supplementär motorischen Arealen (SMA) und prämotorischem Kortex (PMC) zum primären Motorkortex (M1).[23,24,45,49,62]

Zudem wird der Einfluss des kontraläsionalen M1 auf den ipsiläsionalen M1 im subakuten und chronischen Stadium diskutiert.

Einerseits wird die Verbesserung der motorischen Leistung durch Störung der kontraläsionalen M1 Aktivität mittels repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS) beschrieben.[24]

Andererseits betiteln weitere Studien umso bessere motorische Leistungen, je erregender der Einfluss des kontraläsionale M1 auf den ipsiläsionalen M1 ist. Diese Tatsache könnte wiederum auf einen Kompensationsmechanismus hindeuten.[45]

Motorische Einschränkungen sind von vielen Faktoren abhängig. Konnektivitätsanalysen wie DCM können Aufschluss über den Einfluss relevanter Verbindungen zwischen sowie innerhalb der Hemisphären und deren Rolle im Verlauf der Genesung liefern.[49]

Bisherige Netzwerkanalysen basieren größtenteils auf einfachen motorischen Aufgaben, da diese zu messbaren Signaländerungen im Blutsauerstoffgehalt (BOLD-Effekten) im fMRT führen.

Bei dem Vergleich zwischen Mess- und Kontrollgruppe ist es von größter Bedeutung, dass vergleichbare Aufgaben zwischen den Gruppen bestehen. Die verglichenen Gruppen können hierbei zum Beispiel erkrankte Patienten und gesunde Kontrollpersonen sein. Für die Sicherstellung der Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen wird ein Abgleichen (Matching) basierend auf der motorischen Anforderung an den bzw. zwischen den jeweiligen Probanden empfohlen.[64]

In vielen Konnektivitätsstudien findet sich allerdings kein Hinweis auf das Matching der Gruppen in Bezug auf die Aufgabenanforderung.

Teils wird berichtet, dass die Frequenz zwischen den Gruppen ähnlich war.[49]

Andere Studienergebnisse zeigen jedoch, dass Patienten häufig nicht in der Lage sind die untersuchten Bewegungen so schnell auszuführen wie die gesunden Kontrollpersonen.[23,24,60]

Nur wenige Arbeiten berichten zumindest eine der Aufgabenanforderungen (Frequenz oder Kraftgrad) individuell an die motorische Leistung der jeweiligen Hand angepasst zu haben.[13,43,56]

Doch wurden bisher nie beide Variablen zugleich in einer Studie berücksichtigt.

In bisherigen funktionellen MRT-Analysen wird deutlich, dass sowohl die Frequenz als auch der Kraftgrad einer Bewegung das Aktivierungsmuster bestimmen. Eine Kraftsteigerung bei einer einfachen motorischen Aktion führt zu einer proportionalen Aktivierungszunahme im kontralateralen M1. Diese Proportionalität konnte allerdings nur im mittleren Kraftbereich (20-65% MVC) gesehen werden.[10]

Auch in anderen Hirnregionen wie dem supplementär motorischen Areal (SMA)[9,10,11] und dem prämotorischen Kortex (PMC)[2,10] führen Veränderungen der Kraft zu Aktivierungsänderungen.

Übergreifend wurde ein proportionaler Zusammenhang zwischen Kraftgrad und Aktivierung in o.g. Bereichen beschrieben. Zunächst wurde von einem linearen Anstieg der Aktivierung ausgegangen.[9,10] Jüngere Studien bestätigen allerdings eine exponentielle Steigerung der Aktivierung in M1, SMA, PMC, Cerebellum bei menschlichen Probanden, was vorher auch schon in Tierstudien beobachtet werden konnte.[2] In der ipsilateralen Kleinhirnhemisphäre können hier ähnliche Veränderungen gemessen werden.[2,66]

Betrachtet man die unterschiedlichen Kraftgrade genauer, demaskieren sich hierbei nicht-lineare Zusammenhänge zwischen Kraftgrad und Aktivierungsstärke der SMA[2] und ventralen

PMC (vPMC).[33] Diesbezüglich führen mittelgradige Kraftgrade (vgl. 20% MVC für die vPMC[33]) zu den geringsten Aktivierungsausprägungen.

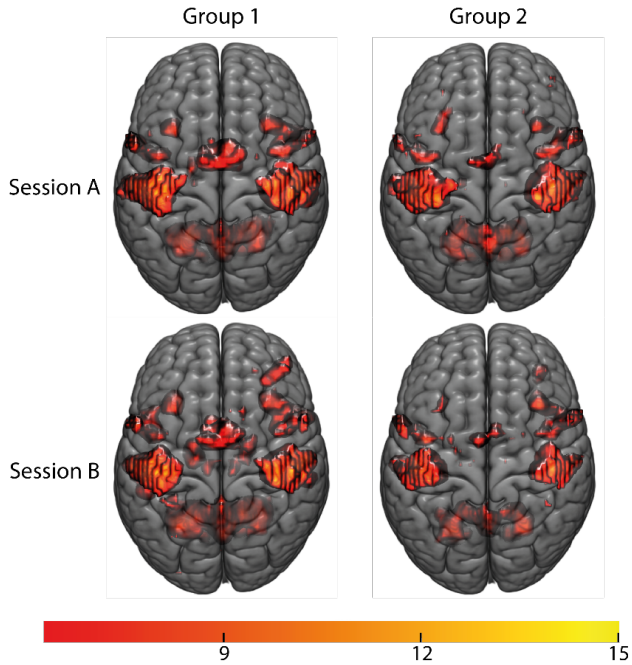

Abbildung 1: BOLD Aktivierung für beide Gruppen und Session (linke und rechte Handbewegung)

In dem Frequenzvergleich (Session A) zeigt sich eine stärkere Aktivierung bei höherer Frequenz (Group 2) im linken primär motorischen Kortex (M1). Das linke supplementär motorische Areal zeigte hingegen bei niedrigerer Frequenz mehr Aktivität (Group 1).

In der nächsten Untersuchung (Session B) wurde die Kraft verändert. Hier konnte eine gesteigerte Aktivierung bei höherem Kraftgrad gemessen werden (Group 1). In der „whole-brain"-Analyse konnten keine signifikanten Unterschiede gesehen werden. Erst im Vergleich der zu untersuchenden Regionen (ROI) wurden die o.g. Unterschiede signifikant.

Die Erhöhung der Frequenz einfacher motorischer Aufgaben führt zu einer Steigerung der fMRT Aktivierung in M1.[4] Auch bei der SMA-Aktivierung scheint die Frequenz modulierend einzugreifen.[28,54]

Mittlere Frequenzen scheinen hierbei im Vergleich zu niedrigen Frequenzen zu einer leichten Abnahme der neuronalen Aktivität zu führen.[4,27,52]

Im Kleinhirn wurde ein solcher frequenzabhängiger Effekt sowohl für die dominante als auch für die subdominante Handbewegung festgestellt.[28,40,52] Allerdings wird dieser Effekt nicht von allen Studien beschrieben.[4]

Hinsichtlich der Interaktion auf Netzwerkebene gibt es nur wenige Untersuchungen, die den Einfluss von Kraft und Frequenz bisher untersucht haben. Eine Studie untersucht die Beziehungen auf Netzwerkebene unter der Verwendung von „structural equation modelling" (SEM). Das hier angewendete anatomische Modell verwendet drei Netzwerkschleifen. In der

lateralen kortikozerebellären motorischen Schleife wurde bei Daumenbewegung eine Frequenzabhängigkeit beobachtet.[36]

Nur eine Studie untersuchte die direkte Wirkung zwischen Frequenz und Konnektivitätsänderungen im motorischen Netzwerk mittels DCM. In dieser Untersuchung wurden drei Frequenzniveaus zugrunde gelegt (0,75 Hz, 1,5 Hz, 3Hz).[48]

Hierbei übten kontralaterale prämotorische Bereiche (SMA, vPMC) sowie das ipsilaterale Kleinhirn bei höherer Frequenz stärkere erregende Einflüsse auf M1 aus.

2.3 Ziel dieser Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss von modulierenden Faktoren (Frequenz und Kraftniveau) bei einfachen motorischen Aufgaben auf die Netzwerkkonnektivität im motorischen System zu untersuchen. Hierfür wurde die Aufgabe eines Faustschlusses gewählt, welche bisher häufig bei funktionellen Bildgebungsuntersuchungen der Motorik zur Anwendung kommt.[2,5,22,23,32,48]

Untersucht wird ein Netzwerk aus vier Untereinheiten (region of interest / ROI) pro Hemisphäre (M1, SMA, vPMC und Kleinhirn), deren funktionelle Aktivität möglicherweise durch Modellierung der Frequenz oder des Kraftgrades verändert werden könnte.

SMA und vPMC werden häufig auch für Netzwerkanalysen der motorischen Funktion nach Schlaganfall ausgewählt.[22,23,49,62]

Bei der Untersuchung wurde jeweils ein Faktor (Frequenz oder Kraftgrad) verändert, während der andere Faktor konstant blieb. Hierfür wurden zwei Gruppen gesunder Probanden verglichen, um die Wirkung des untersuchten Faktors auf die effektive Konnektivität zwischen o.g. motorischen Regionen, den ROI, in einer Gruppenanalyse zu bewerten.

Angenommen wird außerdem, dass die Veränderung der untersuchten modulierenden Faktoren zu Gruppenunterschieden bei der effektiven Konnektivität führt, selbst wenn die Unterschiede auf der Ebene der funktionellen Aktivität gering sind.[51]

Aktuell liegen keine Studien vor, die den isolierten Einfluss des Kraftgrades auf das motorische Netzwerk untersuchen. Basierend auf den Aktivitätsstudien würde man allerdings einen Steigerungseffekt in M1 und wahrscheinlich eine zusätzliche Modulation des Kleinhirns abhängig vom Kraftgrad erwarten. Es wurde gezeigt, dass die SMA und der PMC bei Kraftniveaus im mittleren Kraftbereich von streng proportionalen Steigerungseffekten abweichen. Diese Beobachtung legt die Vermutung nahe, dass eben jene mittleren Kraftniveaus zu schwächeren Einflüssen von SMA und PMC auf M1 führen.

Bezüglich des Einflusses der Frequenz auf die Netzwerkkonnektivität sind erneut ein Frequenzeffekt in M1 sowie möglicherweise verstärkte Kleinhirneinflüsse für höhere Frequenzniveaus zu erwarten.

Bisherige Konnektivitätsanalysen haben bereits einen stärkeren Einfluss der kontralateralen SMA und des vPMCs sowie des ipsilateralen Kleinhirns auf den M1 bei höheren Frequenzen bis 3 Hz gezeigt,[48] obwohl Aktivierungsanalysen insbesondere bei der SMA auch häufig einen Aktivitätsabfall bei 1,5 Hz melden.

Da die meisten der oben genannten Studien zur Kraft- und Frequenzabhängigkeit einer motorischen Aktion über Vergleiche innerhalb einer Versuchsperson berichteten, könnten die Auswirkungen in dem hier untersuchten Gruppenvergleich geringer ausfallen. Das Ziel dieser Studie ist es jedoch, mit einem solchen Design, wie es bereits in Patientenstudien zur gängigen Anwendung kommt, den Forschern Hinweisen zu geben, was zu erwarten ist, wenn Störfaktoren die Handlung bei einfachen motorischen Aufgaben beeinflussen.

3 Methoden

In Anlehnung an die Studien, welche bereits mittels DCM an Patienten durchgeführt wurden, beruht diese Studie auf einem „between-subject“ Paradigma.

Die Gruppen wurden, wie im Folgenden beschrieben, möglichst homogen verteilt, um bereits Unterschiede zwischen möglichst ähnlichen Individuen untersuchen zu können.

3.1 Teilnehmer

Fünfzig rechtshändige Freiwillige ohne psychiatrische oder neurologische Erkrankungen wurden mittels Fragebogen und Interview untersucht. Sie wurden einer von zwei Gruppen zugeordnet und dabei hinsichtlich des Geschlechts, dem Alter und der manuellen Ausbildung (musikalisch-instrumentale Fähigkeiten und handsportliche Aktivitäten) gematcht.

Jede Gruppe bestand aus 25 Probanden (9 Männer, 19–37 Jahre alt, Durchschnittsalter 23 ± 2,7, 25 ± 3,7). Die Teilnehmer erklärten keine psychiatrische oder neurologische Erkrankung zu haben und gaben eine schriftliche Einverständniserklärung zur Studie ab.

Die Händigkeit wurde durch das Edinburgh-Handedness-Inventory (EHI) (Oldfield 1971) bestätigt und zeigte einen mittleren EHI von 97,36 (SD 6,55), was auf starke Rechtshändigkeit bei allen Probanden hinweist. Die örtliche Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Greifswald hat die Studie (BB 002/17) in Übereinstimmung mit der Erklärung von Helsinki genehmigt.

3.2 Verhaltenstests

Vor dem fMRT-Scan wurden die Teilnehmer mit den Aufgaben außerhalb des Scanners vertraut gemacht. Jeder Teilnehmer war nach einigen Trainingsversuchen in der Lage, die Bewegungen mit der gewünschten Kraftamplitude und Frequenz ohne visuelles Feedback auszuführen. Ein pneumatisches Greifkraftgerät (Varioport-b, Becker Meditec, Karlsruhe, Deutschland) wurde hierbei genutzt, um Handbewegungen aufzuzeichnen und die maximale willkürliche Kontraktion (MVC) für beide Hände zu ermitteln. Die Bestimmung des MCV zur individuellen Leistungsanpassung ist eine gängige Methode und wurde bereits in verschiedenen Studien zur Untersuchung der Kraftwirkung eingesetzt.[9,10,12,25,32,33,61,63,64,65]

Anschließend wurden 35 % bzw. 20 % des MVC mittels Varioport-Software durch farbige Linien auf einem Laptop visualisiert. Die Teilnehmer übten Faustballbewegungen mit dem Ziel, entweder 35 % oder nur 20 % (nur Gruppe 2) MVC-Indikationslinie zu erreichen. Das Üben

wurde wiederholt, bis jeder in der Lage war, die Kraftstufen sicher und ohne visuelles Feedback anzupassen.
Nach dem Training wurden die Kraftgrade auch beim Scanvorgang mit dem Greifkraftgerät überwacht und aufgezeichnet.

3.3 Verfahren und fMRT-Paradigma

Die Teilnehmer wurden einer funktionellen Bildgebung des Gehirns während verschiedener isometrischer Faustschlussbewegungen unterzogen. Die Übungen wurden in zwei aufeinanderfolgenden Sitzungen gemessen und bestanden aus einem blockbezogenen Design (siehe Abbildung 2A).
Jeder Teilnehmer wurde entweder der Frequenzänderungsgruppe (Gruppe 1) oder der Kraftgradänderungsgruppe (Gruppe 2) zugeordnet (siehe Abbildung 2B).
Mitglieder der Gruppe 1 nutzten gleichbleibend 35 % ihres MVC, jedoch mit Frequenzen von 1,5 Hz und 0,75 Hz.
Mitglieder der Gruppe 2 mussten die motorischen Aufgaben mit 20 % und mit 35 % ihrer MVC ausführen, während die Frequenz konstant bei 1,5 Hz gehalten wurde.
Vor jeder Scan-Sitzung wurden die Teilnehmer stets mündlich darüber informiert, welche Aufgabe als nächstes zu erledigen ist. Während der Messung wurde durch einen 2s langen Anweisungstext angezeigt, ob die Teilnehmer die linke oder rechte Hand bewegen oder sich ausruhen sollten. Der Bildschirm wurde über eine gespiegelte Beamerprojektion gezeigt, die von der Präsentationssoftware (Neurobehavioral Systems, Albany, NY, USA) betrieben und vom Scanner getriggert wurde. Den Teilnehmern wurde ein blauer Bildschirm gezeigt, der Ruhezeiten symbolisierte. Ein grüner Bildschirm zeigte die Aufgabenzeiten an.
Sowohl während der Ruhe- als auch der Aufgabenphase deutete ein weißer blinkender Punkt die gewünschte Frequenz der Sitzung an. Die Bewegungen der linken und rechten Hand wurden abgewechselt, um Ermüdung vorzubeugen. Die Startseite wurde jedoch pseudorandomisiert über Probanden und Aufgaben verteilt und zwischen den Gruppen abgeglichen.
Eine Sitzung bestand aus 10 Blöcken (5 pro Hand) mit einer Dauer von 16 Sekunden und einer angeforderten Frequenz von entweder 1,5 Hz, was zu bis zu 24 Faustschlüssen pro Block führte, oder 0,75 Hz, was zu bis zu 12 Faustschlüssen pro Block führte.
Die Ruhezeiten dauerten jeweils 16 Sekunden. Insgesamt gab es 11 Ruheblöcke. Beide Sitzungen dauerten insgesamt 12,6 Minuten.
Anschließend wurde eine strukturelle Bildgebung des gesamten Gehirns durchgeführt.
Das gesamte Experiment dauerte etwa 50 Minuten.

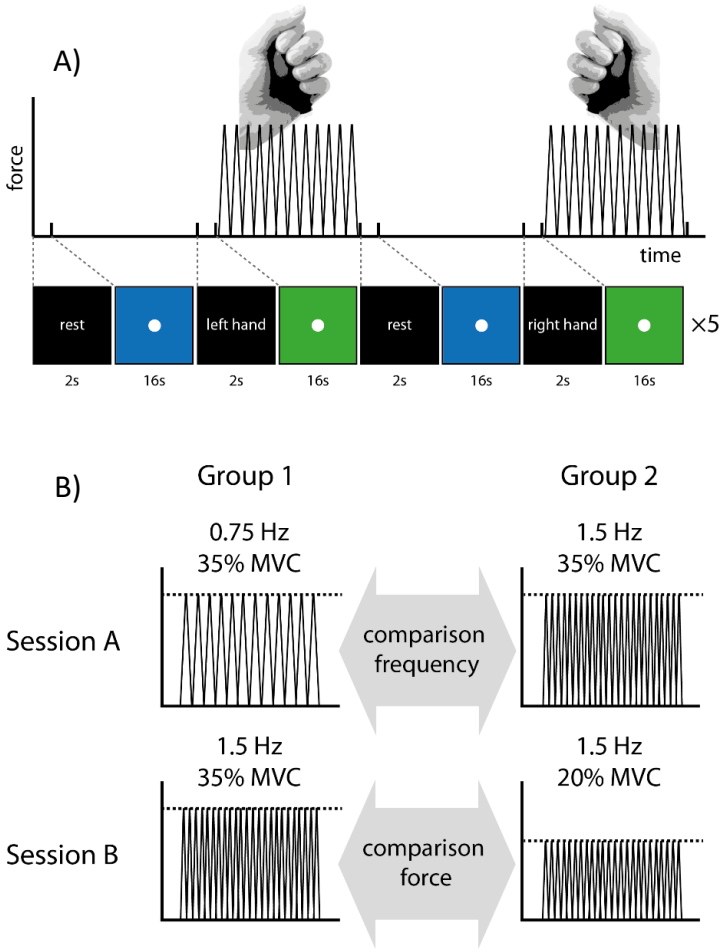

Abbildung 2: Paradigma

A) Oben: *Darstellung im MRT. Auf Anweisungstexte (2s) folgten Ruhe- oder Aufgabenblöcke (16s). Dies wurde fünfmal wiederholt, gefolgt von einer zusätzlichen Ruhephase.*

B) Unten: *Zwei kontrollierte Variationen derselben Faustschlussaufgabe, die Gruppenvergleiche hinsichtlich Frequenz (Session A) und Kraftgrad (Session B) ermöglichen (MVC = maximale freiwillige Kontraktion).*

3.4 MRT-Datenerfassung

Die Bilder wurden mit einem 3T Magnetom Verio (Siemens, Erlangen, Deutschland) unter Verwendung einer 32-Kanal-Kopfspule aufgenommen. Während jedes Laufs wurden 659 Volumina mit 48 Schichten mittels echoplanarer Bildgebung erfasst (TR 574 ms; TE 33,6 ms; Flipwinkel 54°; Erfassungsmatrix 70 × 70, Voxelgröße 3 × 3 × 3 mm³ ohne Lücke. Eine Multiband-Sequenz mit einem Beschleunigungsfaktor von sechs wurde verwendet. Die ersten beiden Volumina in jedem Lauf wurden verworfen.

Die Strukturelle Bildgebung wurde mit einem sagittalen T1-gewichteten (T1w) 3D MP-RAGE mit 176 Schichten (GRAPPA mit Faktor 2; TR 1690 ms; TE 2,52 ms; Flipwinkel 9°; Matrixgröße 256 × 256; Voxelgröße 1 x 1 × 1 mm^3) durchgeführt.
Phasen- und Magnitudenbilder wurden mit einer Gradientenechosequenz (TR 666 ms; TE1 4,92 ms; TE2 7,38 ms; Flipwinkel 60°; Erfassungsmatrix 70 × 70, Voxelgröße 3 × 3 × 3 mm^3) erfasst, um eine Feldkarte zu berechnen und die Korrektur geometrischer Verzerrungen in den EPI-Bildern zu gewährleisten.

3.5 Vorverarbeitung und Datenanalyse

Um die Validität der MRT-Daten sicherzustellen, wurde die Performance sowohl live während des Messvorgangs, als auch im Nachhinein über die manuelle Auswertung der Varioport-Daten überwacht. Die Varioport-Daten stimmten in allen Fällen mit den Beobachtungen während des Scanvorgangs überein. Alle Probanden erreichten die zuvor trainierten Kraftniveaus.
Die Daten des Greifkraftgerätes wurden gespeichert und mit internen, in Matlab geschriebenen Skripten analysiert. Zeitpunkte und Amplituden der Peaks wurden extrahiert. Die Amplituden der MVC-Messungen wurden ebenfalls bestimmt und für eine prozentuale Berechnung des Kraftgrades für jeden Probanden und jede Sitzung verwendet. Die mittleren Amplituden und Frequenzen wurden blockübergreifend für jeden Probanden und jede Sitzung berechnet und in R visualisiert und analysiert (R Core Team 2019). Da einige der Werte nicht normalverteilt waren, verwendeten wir hier einen Wilcoxon-Mann-Whitney-Test für Gruppenvergleiche.

3.6 Bildvorverarbeitung

Die rohen DICOM-Bilder wurden in das NIFTI-Format konvertiert und so organisiert, dass sie den „Brain Imaging Data Structure“-Spezifikationen (BIDS) entsprechen.[21] Die Vorverarbeitung erfolgte mit fMRIPrep 1.5.6.[15] Jedes T1w-Bild wurde mit N4BiasFieldCorrection v2.2.0[59] hinsichtlich des Bias-Feldes korrigiert und anschließend mit antsBrainExtraction.sh unter Verwendung von OASIS30ANTs als Zielvorlage vom Schädel befreit. Das vom Schädel befreite T1w-Bild wurde durch nichtlineare Registrierung mit antsRegistration (ANTs 2.2.0) mit der vom Schädel befreiten ICBM 152 Nonlinear Asymmetrical Template Version 2009c angeglichen.
Funktionsdaten wurden mit MCFLIRT (FSL 5.0.9) bewegungskorrigiert.[30] Eine Feldkarte wurde auf der Grundlage einer Phasendifferenzkarte geschätzt, die mit einer Dual-Echo-GRE-Sequenz (Gradient-Recall-Echo) berechnet und mit einem benutzerdefinierten Workflow von SDCFlows verarbeitet wurde.[20] Die Feldkarte wurde dann bei einem EPI-Referenzlauf

mitregistriert und mit FSLs Fugue und anderen SDCflows-Tools in eine Verschiebungsfeldkarte umgewandelt. Basierend auf der geschätzten Suszeptibilitäts-verzerrung wurde eine korrigierte EPI-Referenz für eine genauere Co-Registrierung mit der anatomischen Referenz berechnet. Die BOLD-Referenz wurde dann mithilfe von Flirt[29] unter Verwendung einer grenzbasierten Registrierungskalkulation mit 9 Freiheitsgraden gemeinsam mit der T1w-Referenz verknüpft. BOLD-Sequenzen wurden mit 3dTshift aus AFNI 20160207 (Cox 1997) schichtzeitkorrigiert. Bewegungskorrigierende Transformation, Suszeptibilitäts-verzerrungskorrektur und MNI-Template-Warp wurden in einem einzigen Schritt mithilfe von antsApplyTransforms mit Lanczos-Interpolation durchgeführt.

Die Daten wurden zusätzlich mit einem 6×6×6 mm großen Gaußschen Kernelfilter mit voller Breite und Halbwertsbreite geglättet, um das Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern. Dies geschah mithilfe der Statistical Parametric Mapping-Software (SPM12; Version 7487; Wellcome Department of Cognitive Neurosciences, London, UK), angewendet unter Matlab 2019b (MathWorksInc; Natick, MA; USA).

3.7 Veränderungen der Gehirnaktivierung (SPM-Analyse)

Die statistische Analyse der Bilddaten wurde mit SPM12 (Version 7487) durchgeführt. Auf der ersten Analyseebene („first level analyses“) beinhaltete das „Allgemeine Lineare Modell“ (ALM/GLM) zwei Sitzungen (Sitzungen A und B) mit jeweils drei Bedingungen (Bewegung der linken Hand, Bewegung der rechten Hand, Anweisung). Darüber hinaus wurden sechs aus dem Vorverarbeitungsverfahren abgeleitete Kopfbewegungsschätzungen als zusätzliche Regressoren hinzugefügt. Ein Hochpassfilter von 128 Sekunden wurde angewendet und serielle Korrelationen berücksichtigt, indem wir die Funktion „FAST“ in SPM für eine genauere Voraufhellung bei kurzen TR-Scans verwendeten. Jeder zu untersuchende Zustand (Bewegung der linken Hand, Bewegung der rechten Hand) wurde der impliziten Ruhe-Grundlinie gegenübergestellt, um die aufgabenbezogene Gehirnaktivierung zu analysieren. Zusätzlich wurden für jede Sitzung F-Kontraste erstellt, welche die beiden interessierenden Bedingungen beinhalten.

Anschließend wurden Analysen auf zweiter Ebene („second level analyses“) durchgeführt, bei denen alle Probanden kombiniert wurden, um für jede Sitzung Durchschnittskoordinaten für die interessierenden Regionen zu erhalten.

Diese interessierenden Regionen waren der primär motorische Kortex (M1), der ventrale prämotorische Kortex (vPMC), das supplementär motorische Areal (SMA) und das Kleinhirn (Cb) in jeder Hemisphäre. Die Koordinaten maximaler Aktivierung wurden innerhalb von

Masken aus dem Human Motor Area Template (HMAT)[41] für M1, SMA und vPMC und innerhalb einer kombinierten Maske von Larsell 4-5, 6, 7b für die Kleinhirnhemisphäre definiert.

Die Gruppen wurden außerdem mit einem T-Test bei zwei Stichproben (ungepaart) für jede Sitzung verglichen. Dazu wurden die Bewegungen der linken und rechten Hand kombiniert und auf Unterschiede zwischen den Gruppen getestet. Regionen mit aufgabenbezogener Gehirnaktivierung wurden bei $p<0,05$ (FWE, „Small-Volume-Korrektur“, innerhalb der oben genannten Masken) festgelegt.

3.8 Dynamic Causal Modelling

Um die effektive Konnektivität innerhalb des beschriebenen Netzwerks abzuleiten, wurde in dieser Studie DCM verwendet, welches auf einem Modell der neuronalen Populationsdynamik in Kombination mit einem hämodynamischen Modell basiert.

Das neuronale Modell erfasst Interaktionen zwischen sowie innerhalb von Gehirnregionen (Knoten).

Die hier ausgewählten Knoten des motorischen Netzwerks wurden im Rahmen der SPM-Analysen auf der zweiten Ebene („second level SPM analyses“) bestimmt, bei denen alle Probanden für jede Sitzung unter Verwendung der oben beschriebenen Masken kombiniert wurden. Durchschnittliche Koordinaten in den Regionen der linken Hemisphäre wurden anhand des Kontrasts für Bewegungen der rechten Hand ausgewählt und umgekehrt. In jeder Maske wurde die maximale Aktivierung ausgewählt.

Für jede dieser Koordinaten wurde die erste Eigenvariate der BOLD-Zeitreihe extrahiert und mithilfe des erstellten F-Kontrasts an die in der Sitzung interessierenden Effekte angepasst. Die interessierenden Volumina (VOI) wurden als Kugeln mit einem Radius von 6 mm definiert. Um Rauschen zu entfernen, wurden jedoch Voxel ausgeschlossen, die einen Schwellenwert von unkorrigiert $p < 0,05$ im jeweiligen Kontrast nicht überlebten.

Um die effektive Konnektivität zwischen diesen Knoten zu bewerten, wurde ein deterministisches, bilineares DCM mit einem Zustand verwendet. Es wurde von endogenen Verbindungen (DCM A-Matrix) zwischen allen Knoten des motorischen Netzwerks (vollständige Matrix) ausgegangen. Bei mittelwertzentrierter experimenteller Eingabe, wie hier modelliert, stellt diese Matrix die effektive (durchschnittliche) Konnektivität innerhalb des Netzwerks dar. In dieser Analyse zwischen den Gruppen waren die A-Matrix-Parameter von primärem Interesse. In diesem Design wurde angenommen, dass die motorische Aufgabe

(Handbewegung) direkt auf die SMA und vPMC der jeweiligen Hemisphäre (d. h. die DCM C-Matrix) eingegeben wird.

Darüber hinaus wurden die potenziellen zusätzlichen Auswirkungen von Bewegungen der linken und rechten Hand auf die Konnektivität des Netzwerks (die für diese Analyse von untergeordnetem Interesse waren) mit zwei B-Matrizen modelliert. Es wurden alle Verbindungen der A-Matrix abgedeckt. Die B-Matrix-Parameter addieren oder subtrahieren je nach Bedingung die A-Matrix.

Dieses neuronale Modell wurde zusammen mit einem gekoppelten hämodynamischen Modell verwendet, um die beobachteten BOLD-Zeitreihen zu modellieren und durch Inversion Parameter zu finden, die den besten Kompromiss zwischen Modellübereinstimmung und Komplexität bieten.[46]

Um Parameter auf Gruppenebene zu berechnen, wurden die erstellten A-Matrix-Parameter jedes Probanden mithilfe von „Parametric Empirical Bayes“ (PEB) auf eine zweite Ebene gebracht.[19] Dieser Ansatz mittelt nicht einfach die Verbindungsstärken, sondern berücksichtigt auch die geschätzte Unsicherheit der Verbindungsstärken.

Die PEB-DCM-Designmatrix auf Gruppenebene bestand aus einem ersten Regressor, der die Gruppengemeinsamkeiten modellierte, und einem zweiten Regressor, der die Gruppenunterschiede modellierte, welche von hauptsächlichem Interesse waren.

Die Regressoren waren mittelwertzentriert, sodass der erste Regressor als der Gruppenmittelwert der effektiven Konnektivität interpretiert wurde.

Ein „Greedy Search“-Algorithmus wurde verwendet, um Parameter, die nicht zur Modellbeweisleistung beitrugen, iterativ zu verwerfen. Im letzten Iterationsschritt wurde ein Bayesian Model Average (BMA) über die 256 endgültigen (d. h. „besten“) Modelle berechnet. Das bedeutet, die Parameter jedes Modells wurden anhand der Protokolldaten des jeweiligen Modells gewichtet.

4 Ergebnisse

Die einzelnen Ergebnisse werden aufbauend von Verhalten zur Aktivierungs- und Netzwerkebene getrennt dargestellt, im Anschluss aber zusammenfassend diskutiert.

4.1 Verhaltensbezogene Daten

In Sitzung A war ein signifikanter Unterschied der Frequenz erkennbar (Gruppe 1: 0,74±SD Hz; Gruppe 2: 1,51±SD Hz; U= -6,06; p < 0,001; Effektgröße r = 0,86).
Der Kraftgrad in Sitzung A war in beiden Gruppen etwa gleich (Gruppe 1: 40,9±11,47% MVC; Gruppe 2: 46,2±12,05% MVC; t= -1,59; p = 0,12; r = 0,22).

In Sitzung B war die mittlere Frequenz bei beiden Gruppen etwa gleich (Mittelwert 1,50 Hz ± SD für beide Gruppen; U= -0,06; p = 0,93; r = 0,01).
Der mittlere Kraftgrad unterschied sich zwischen den Gruppen signifikant (Gruppe 1: 40,6±9,83% MVC; Gruppe 2: 22,2±8,53% MVC; t= 6,99; p <0,001; r = 0,74; siehe Abbildung 3).

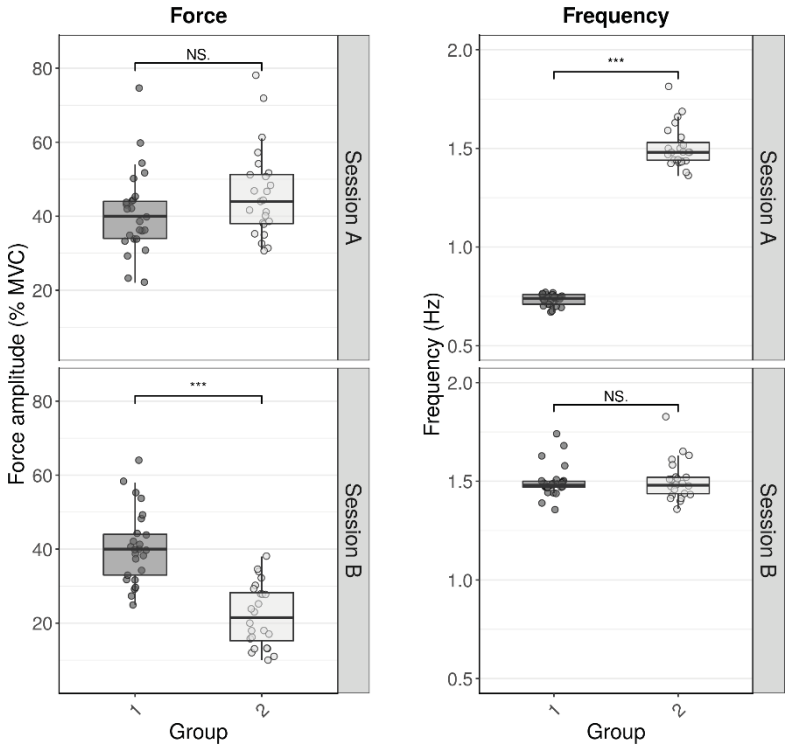

Abbildung 3: Verhaltensbasierte Ergebnisse

Gruppenvergleiche der Kraftamplitude (prozentuale maximale freiwillige Kontraktion; MVC) und Frequenz (in Hz) für jede Sitzung. Wie beabsichtigt zeigte Gruppe 1 (dunkelgrau) Unterschiede in der Frequenz, aber nicht in der Kraft im Vergleich zu Gruppe 2 in Sitzung A. Im Gegensatz dazu, aber auch beabsichtigt, war der Gruppenunterschied in Sitzung B signifikant für die Kraft, aber nicht für die Frequenz.

4.2 Funktionelle Aktivierung

„Second level Analysen“ für jede Gruppe und Sitzung ergaben fast identische Aktivierungsmuster des zugrundeliegenden motorischen Systems, wenn eine Verknüpfung von Bewegungen der rechten und linken Hand berechnet wurde.

„Second level Analysen“, die Probanden beider Gruppen kombinierten, wurden durchgeführt, um durchschnittliche Koordinaten für jede Sitzung zu erhalten. Diese wurden später verwendet, um individuelle Koordinaten für die VOI-Extraktion zu erhalten.

Beim Vergleich der Gruppenaktivierungskarten einer Konjunktion beider Handseitenbewegungen überlebte kein Voxel die FWE-Korrektur für das gesamte Gehirn. Bei der Korrektur innerhalb bestimmter interessanter Regionen fanden sich kleine BOLD-Aktivierungsunterschiede zwischen den Gruppen.

Sitzung A – Frequenzvergleich											
Gruppe 1 > Gruppe 2						Gruppe 2 > Gruppe 1					
Region	t	x	y	z	p(FWE)	Region	t	x	y	z	p(FWE)
SMA li	4,34	-9	3	51	0,004	M1 li	4,62	-42	-27	60	0,006
Sitzung B – Kraftvergleich											
Gruppe 1 > Gruppe 2						Gruppe 2 > Gruppe 1					
Region	t	x	y	z	p(FWE)	Region	t	x	y	z	p(FWE)
SMA li	3,85	-12	9	48	0,043	-	-	-	-	-	-

Tabelle 1: Gruppenvergleich der Aktivierungen in der Verknüpfung bei Bewegungen beider Hände

Sitzung A, Gruppe 1 > Gruppe 2 = Mehraktivierung bei höherer Frequenz (1,5 Hz);

Sitzung A, Gruppe 2 > Gruppe 1 = Mehraktivierung bei niedriger Frequenz (0,75 Hz);

Sitzung B, Gruppe 1 > Gruppe 2 = Mehraktivierung bei höherem Kraftgrad (35% MVC);

Sitzung B, Gruppe 2 > Gruppe 1= Mehraktivierung bei niedrigem Kraftgrad (20% MVC).

4.3 Effektive Konnektivität (A-Matrizen in Sitzung A und B)

Im Durchschnitt erklärten die geschätzten vollständigen Modelle 50,3 % der Varianz des BOLD-Signals in Sitzung A und 52,2 % in Sitzung B (mehr als 15 % der Varianz für jeden Probanden, was gut mit früheren DCM-Studien übereinstimmt).[68]

Die automatische Suche mit reduzierten Modellen lieferte für die meisten motorischen Netzwerkverbindungen (A-Matrix) „a-posteriori Parameterschätzungen“ ungleich Null. Um diese auf aussagekräftige Parameter zu beschränken, identifizierten wir Netzwerke mit Schwellenwerten, bei denen Parameter mit einer Wahrscheinlichkeit von mehr als 95 % beibehalten wurden.

Wie erwartet, war die effektive Konnektivität (A-Matrix) in den verschiedenen Gruppen und Sitzungen insgesamt bemerkenswert ähnlich (vgl. Abbildung 4). Dennoch zeigten mehrere Verbindungen einen Effekt der Gruppenunterschiede. Das bedeutet, sie standen in Zusammenhang mit experimentell induzierten Unterschieden in der Bewegungskraft oder -frequenz (Abbildung 4 rechts). Bei der Sitzung zur Untersuchung der Frequenz zeigte sich, dass die meisten prämotorischen und SMA-Verbindungen in der Gruppe mit niedriger Frequenz stärker positiv waren. Das linke Kleinhirn und der linke M1 hatten einen stärkeren positiven Einfluss auf den rechten M1 in der Hochfrequenzgruppe.

Bei der Sitzung zur Untersuchung der Kraft wurde beobachtet, dass die rechte SMA einen stärkeren positiven Einfluss auf M1 in der Gruppe der niedrigen Kraft ausübte.

Das gleiche kann bei den Verbindungen der rechten SMA zur linke SMA und zum rechten vPMC beobachtet werden.

Das rechte Kleinhirn hingegen übt einen negativeren Einfluss auf das rechte M1 aus bezogen auf die Gruppe der niedrigen Kraft.

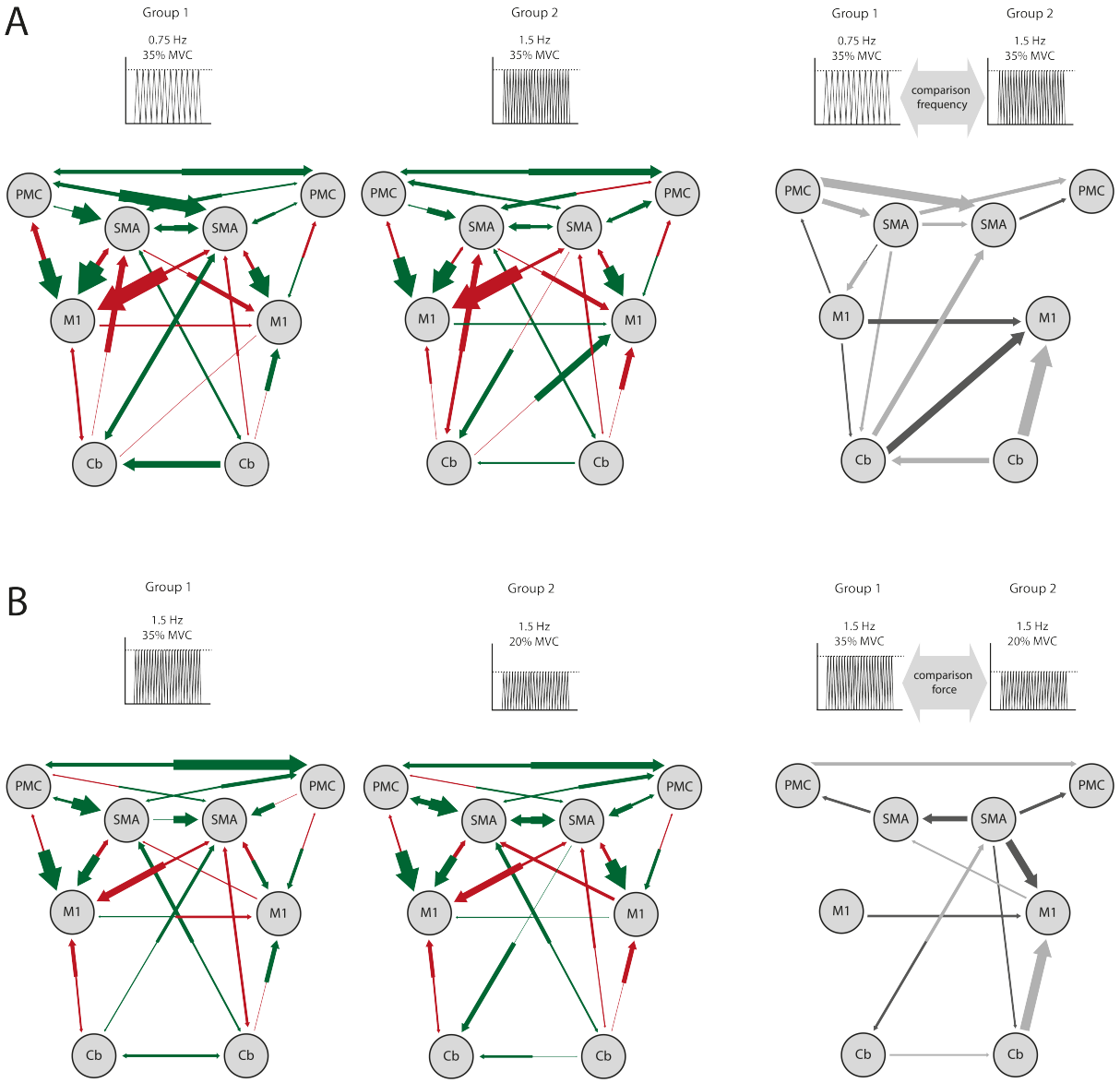

Abbildung 4: Endogene Konnektivität (A-Matrizen)

A: Sitzung A (Frequenzvergleich). B: Sitzung B (Kraftvergleich).
Ergebnisse für Gruppe 1 (links) und Gruppe 2 (Mitte), dargestellt mit roten Pfeilen für negative Verbindungen und grünen Pfeilen für positive Verbindungen. Die Pfeilbreite zeigt die Verbindungsstärke innerhalb der jeweiligen Gruppe an. Unterschiede zwischen den Gruppen (rechts), wobei hellgraue Pfeile Verbindungen darstellen, die in Gruppe 1 einen stärkeren positiven Einfluss haben als in Gruppe 2, dunkelgraue Pfeile Verbindungen, die in Gruppe 2 einen stärkeren positiven Einfluss haben als in Gruppe 1.

4.4 Vergleich der B-Matrizen bei Veränderung der Frequenz (Sitzung A)

Es waren keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich ihrer modulatorischen Konnektivität bei geänderter Frequenz zu finden (vgl. Abbildung 5).

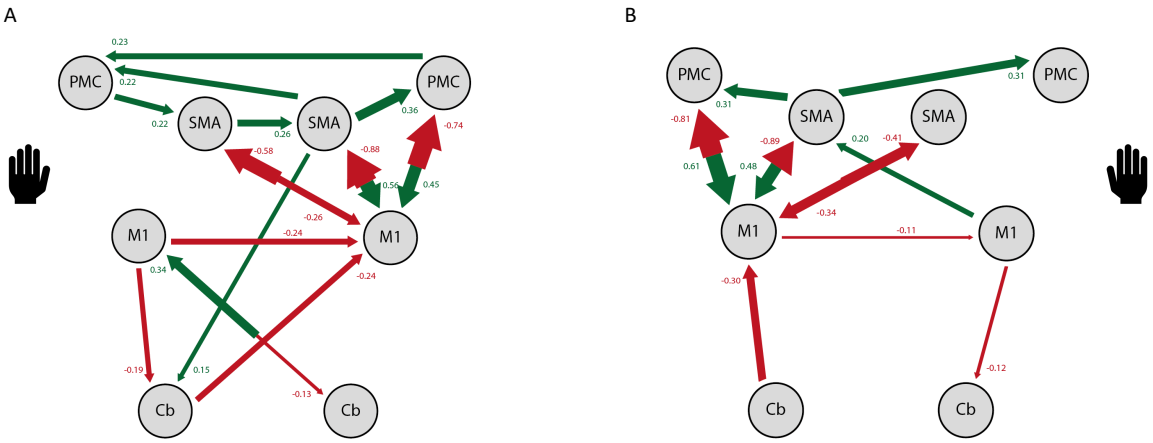

Abbildung 5: Vergleich der Frequenz (Sitzung A) - modulatorische Konnektivität (B-Matrix); links: Bewegung der linken Hand; rechts: Bewegung der rechten Hand.

Dargestellt sind die kombinierten Ergebnisse für Gruppe 1 und Gruppe 2. Die Bewegung der linken Hand moduliert hauptsächlich Verbindungen um den rechten M1 (A) und die Bewegung der rechten Hand moduliert hauptsächlich Verbindungen um den linken M1 (B). Auch hier verwenden wir rote Pfeile für hemmende Verbindungen und grüne Pfeile für erregende Verbindungen. Die Pfeilbreite zeigt die Stärke der Verbindungen in beiden Gruppen an.

4.5 Vergleich der B-Matrizen bei Veränderung der Kraft (Sitzung B)

Wie in Abbildung 6 dargestellt, ändert das ipsilaterale Kleinhirn bei Bewegung der linken Hand und bei stärkerer Kraft seine schwache erregende Verbindung in eine hemmende Verbindung zur kontralateralen SMA. Zudem verstärkt es seinen hemmenden Einfluss auf den kontralateralen M1. Die ipsilaterale vPMC-Verbindung zum ipsilateralen M1 wird zu einer erregenden Verbindung, ebenso wie die ipsilaterale SMA-Verbindung zum kontralateralen M1.

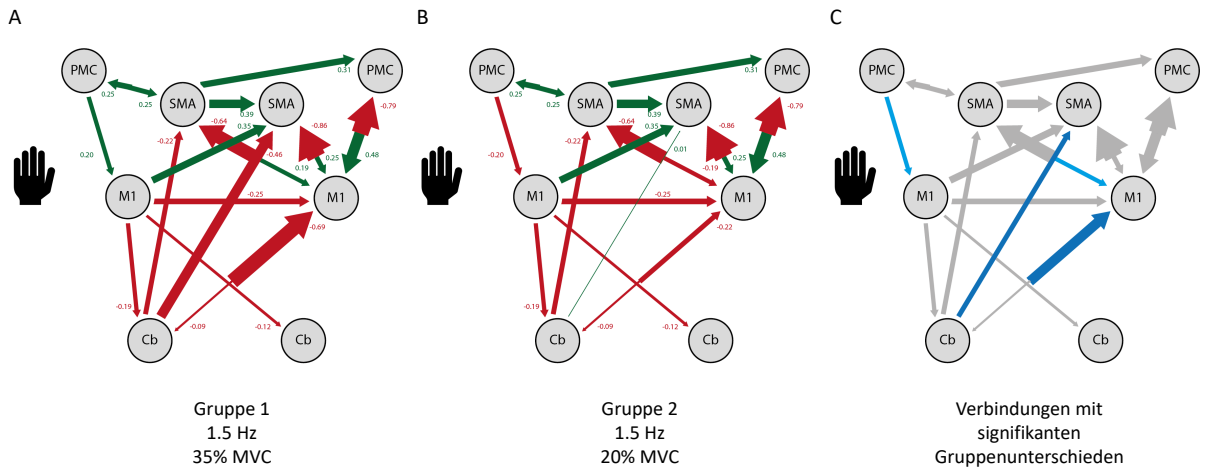

Abbildung 6: Vergleich der Kraft (Sitzung B) - modulatorische Konnektivität (B-Matrix) Bewegung der linken Hand.

Die Ergebnisse für Gruppe 1 (A) und Gruppe 2 (B) sind mit roten Pfeilen für hemmende Verbindungen und grünen Pfeilen für erregende Verbindungen dargestellt. Die Pfeilbreite zeigt die Verbindungsstärke innerhalb der jeweiligen Gruppe an. Verbindungen, die signifikante Gruppenunterschiede aufweisen, sind in (C) durch blaue Pfeile hervorgehoben. Hellblau zeigt Verbindungen, die in Gruppe 1 stärker erregend sind, dunkelblau zeigt Verbindungen, die in Gruppe 2 stärker erregend sind. Beachte, dass stärker erregend auch weniger hemmend bedeuten kann.

Abbildung 7 zeigt die Veränderungen der DCM-Netzwerkanalyse durch die Variation der Kraft bei Bewegung der rechten Hand.

Während der rechten Handbewegung fand sich bei höherem Kraftgrad ein geringerer hemmender Einfluss des kontralateralen M1 auf das kontralaterale vPMC.

Außerdem konnte ein zunehmend erregender Einfluss der kontralateralen SMA auf das kontralaterale M1 beobachtet werden.

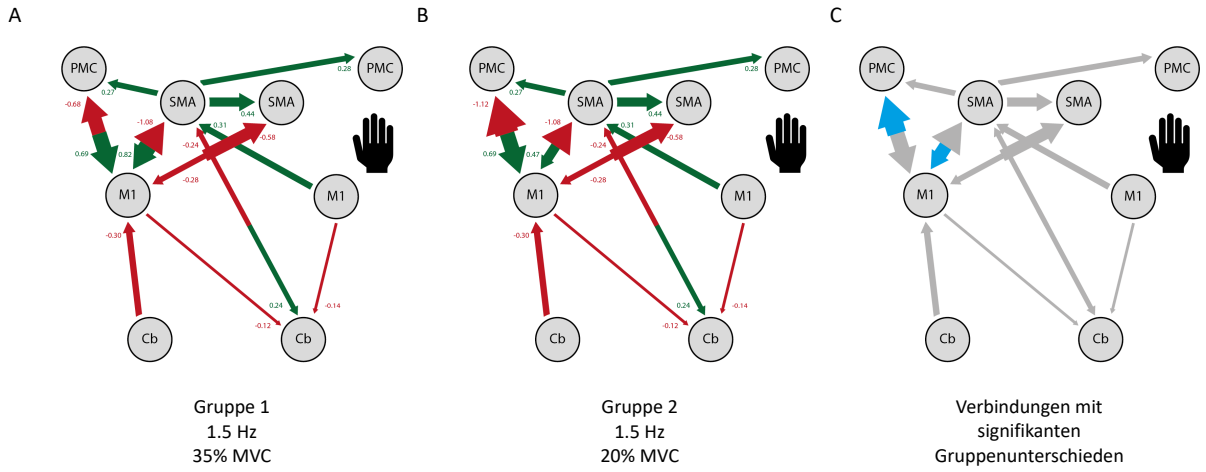

Abbildung 7: Vergleich der Kraft (Sitzung B) – modulatorische Konnektivität (B-Matrix) Bewegung der rechten Hand.

Die Ergebnisse für Gruppe 1 (A) und Gruppe 2 (B) sind mit roten Pfeilen für hemmende Verbindungen und grünen Pfeilen für erregende Verbindungen dargestellt. Die Pfeilbreite zeigt die Verbindungsstärke innerhalb der jeweiligen Gruppe an. Verbindungen, die signifikante Gruppenunterschiede aufweisen, sind in (C) durch blaue Pfeile hervorgehoben. Hellblau zeigt Verbindungen, die in Gruppe 1 stärker erregend sind, dunkelblau zeigt Verbindungen, die in Gruppe 2 stärker erregend sind. Beachte, dass stärker erregend auch weniger hemmend bedeuten kann.

5 Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit ist es, mögliche Effekte zwischen ausgeglichenen Gruppen gesunder Probanden auf DCM-Netzwerke mittels Leistungsmodulation der rechten und linken Handbewegungen zu erkennen.

Die Studie verwendete hierfür eine statistische Herangehensweise für den Vergleich zweier Gruppen, die sich hinsichtlich der Frequenz oder des Kraftgrades unterschieden.

Zusammengefasst lässt sich eine Zunahme der M1-Aktivität, bei gleichzeitiger Abnahme der SMA-Aktivität bei höheren Frequenzen messen.

Auf Netzwerkebene lässt sich eine veränderte SMA-M1-Kopplung bei Steigerung der Frequenz jedoch nicht erkennen.

Hinsichtlich des Einflusses des Kraftgrades zeigte sich eine Zunahme der SMA-Aktivierung bei Erhöhung der Kraft. In M1 ließ sich diese Änderung nicht nachvollziehen.

Auf Netzwerkebene übertragen lässt sich eine Zunahme der kontralateralen SMA-M1-Kopplung bei Bewegung der dominanten Hand erkennen. Bei Bewegung der nicht-dominanten Hand fällt die zunehmende Hemmung des ipsilateralen Cerebellums auf das kontralaterale M1 auf.

5.1 Frequenzmodulation

Für den Faktor Frequenzmodulation bestätigte sich die erwartete höhere kontralaterale M1-Aktivierung mit Zunahme der Frequenz[4,26,54] für den linken M1. Dies deckt sich mit den Befunden einer früheren Studie,[26] die eine höhere Aktivierung im kontralateralen M1 bei schneller unimanueller Aktivität beschreibt.

Auch ist in dieser Studie der fehlende Anstieg der SMA-Aktivierung bei höheren Frequenzen zu sehen. Die SMA scheint insbesondere wesentliche Funktionen für selbstinitiierte und freiwillige Sequenzen mit höherer individueller Anstrengung zu übernehmen. Die gemessene Abnahme der SMA-Aktivierung (p_{FWE}= 0,004) bei höheren Frequenzen könnte einem anspruchsvolleren Feedback-Mechanismus bei langsameren motorischen Aktionen zugrunde liegen, die auf den nächsten visuellen Trigger warten, wie es bereits in anderen Studien[27] beschrieben wurde.

Mit Blick auf die Netzwerkverbindungsdaten wäre eine höhere SMA-M1-Kopplung bei höheren Frequenzen zu erwarten.[48] Jedoch konnte eine Erhöhung der effektiven Konnektivität bei höheren Frequenzen in dieser Studie nicht festgestellt werden.

Die Verbindungsstärke stellt sich bei reiner Frequenzänderung gleichbleibend dar.
Möglicherweise werden die Daten in der Studie von Pool et al.[48] dadurch verzerrt, dass die Teilnehmer bei höherer Frequenz unbewusst mehr Kraft aufwenden.

5.2 Veränderung des Kraftgrades

Bei der Erhöhung des Kraftgrades in der unimanuellen Bewegung zeigte sich eine Zunahme der SMA-Aktivierung, was im Einklang mit anderen Studien an gesunden Probanden steht.[9,11,33]

M1 zeigte keine signifikant höhere Aktivierung, obwohl dies in früheren Studien beobachtet wurde.[9,11,33] Es gibt jedoch mehrere bildgebende Studien, die diesen Aktivierungsanstieg in M1 auch bei dynamischen Krafteinstellungen nicht feststellen konnten.[14,39,57]

Auf der Netzwerkebene fand sich eine zunehmende Aktivierung zwischen kontralateralem SMA und kontralateralem M1 für die sich bewegende Hand. Dies stellt sich allerdings nur bei der Bewegung der rechten Hand signifikant dar. Bei der Bewegung der linken Hand scheint ein umfassenderes Netzwerk beteiligt zu sein, welches die Aktion bei höheren Kräften und Anforderungen mit der nicht führenden Hand kontrolliert. Insbesondere die signifikante „ipsilaterale Kleinhirn zu kontralaterale M1-Hemmung“ könnte durch die untrainierte subdominante Seite verursacht sein, die nicht regelmäßig mit höheren Kräften agiert.

Zumindest auf der Aktivierungsebene ist bekannt, dass der Einfluss des anterioren Kleinhirns auf eine motorische Aktion nach längerem Training abnimmt.[37]

Die oben erwähnte zunehmende exzitatorische Verbindung zwischen SMA und M1 lässt sich durch die gut untersuchte[9,11,33] höhere SMA-Aktivierung als Grundlage für diese positive Kopplung erklären. Dieser Befund untermauert die Hypothese, dass eine zunehmende Kopplungsstärke bei Erhöhung der Frequenz[48] durch unbewusstes Anwenden höherer Kräfte bei einfachen motorischen Handlungen verzerrt sein könnte.

6 Fazit

Betrachtet man die Aktivierungsanalyse, so zeigt sich eine große Diskrepanz zwischen den Ergebnissen der einzelnen Studien.

Unterschiedliche Frequenzbereiche dürften der Grund für diese Heterogenität sein. Es gilt herauszufinden, welche Bereiche festgelegt werden müssen, um einen "Rate-Effekt" gegen ein automatisch ausgelöstes Aktivierungsplateau zu sehen.

Auch der Einfluss eines ungewollt höheren Kraftgrades bei Erhöhung der Frequenz wird bisher nicht berücksichtigt, obwohl dieser alleine zu messbaren Veränderungen auf Netzwerkebene führt.

Bei der motorischen Leistung wirkt ein weit verzweigtes Netzwerk, an dem verschiedene Aktionszentren beteiligt sind. Bei höheren Anforderungen werden immer mehr motorische Regionen zu einem Teil dieses Netzwerkes. Diese Tatsache macht es schwierig, das Netzwerk auf ein Modell mit begrenzten Regionen (ROIs) zu übertragen.

Individuen nutzen verschiedene kortikale motorische Regionen je nach Erfahrungsstand ungleich. Deshalb ist die Abstimmung zwischen den Gruppen („effort matching“) so wichtig, wenn Studien zur Untersuchung motorischer Handlungen durchgeführt werden.

Bei empfindlicheren Forschungsmethoden wie DCM (im Vergleich zum Aktivierungsniveau) führt dies zu noch größeren Auswirkungen auf das Studienergebnis.

In früheren fMRT-Studien zu unterschiedlichen Ausführungen von Handbewegungen wurden die Ergebnisse anhand von Vergleichen innerhalb einer Probandengruppe generiert, die dann auf eine „Between-Subject-Bedingung“ zum Vergleich von Patienten übertragen wurden. Tatsächlich fanden sich in dieser Studie bereits Unterschiede in einer „Between-Subject-Bedingung“ unter gesunden Probanden. Alles in allem scheint es wichtig zu sein, die Teilnehmer umfassend hinsichtlich ihrer individuellen Anstrengung zu vergleichen. Um valide Ergebnisse zu erhalten, sind weitere Untersuchungen mit mehr aufeinander abgestimmten Einzelbedingungen erforderlich, bevor die Testbedingungen auf Patientenstudien mit empfindlichen Techniken wie DCM übertragen werden sollten.

7 Literaturverzeichnis

1. AKDEMIR, Ü.Ö., A. BORA TOKÇAER und L.Ö. ATAY. Dopamine transporter SPECT imaging in Parkinson's disease and parkinsonian disorders [online]. *Turkish journal of medical sciences,* 2021, **51**(2), 400-410. Verfügbar unter: doi:10.3906/sag-2008-253
2. ALAHMADI, A.A.S., R.S. SAMSON, D. GASSTON, M. PARDINI, K.J. FRISTON, E. D'ANGELO, A.T. TOOSY und C.A.M. WHEELER-KINGSHOTT. Complex motor task associated with non-linear BOLD responses in cerebro-cortical areas and cerebellum [online]. *Brain structure & function,* 2016, **221**(5), 2443-2458. Verfügbar unter: doi:10.1007/s00429-015-1048-1
3. BAJAJ, S., A.J. BUTLER, D. DRAKE und M. DHAMALA. Brain effective connectivity during motor-imagery and execution following stroke and rehabilitation [online]. *NeuroImage. Clinical,* 2015, **8**, 572-582. ISSN 2213-1582. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.nicl.2015.06.006
4. BLINKENBERG, M., C. BONDE, S. HOLM, C. SVARER, J. ANDERSEN, O.B. PAULSON und I. LAW. Rate dependence of regional cerebral activation during performance of a repetitive motor task: a PET study [online]. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism,* 1996, **16**(5), 794-803. ISSN 1559-7016. Verfügbar unter: doi:10.1097/00004647-199609000-00004
5. BOUDRIAS, M.-H., C.S. GONCALVES, W.D. PENNY, C.-H. PARK, H.E. ROSSITER, P. TALELLI und N.S. WARD. Age-related changes in causal interactions between cortical motor regions during hand grip [online]. *NeuroImage,* 2012, **59**(4), 3398-3405. ISSN 1053-8119. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.neuroimage.2011.11.025
6. BÜCHEL, C. und R.J. DOLAN. Classical fear conditioning in functional neuroimaging [online]. *Current opinion in neurobiology,* 2000, **10**(2), 219-223. ISSN 0959-4388. Verfügbar unter: doi:10.1016/s0959-4388(00)00078-7
7. CARRETTE, E. und H. STEFAN. Evidence for the Role of Magnetic Source Imaging in the Presurgical Evaluation of Refractory Epilepsy Patients [online]. *Frontiers in neurology,* 2019, **10**, 933. ISSN 1664-2295. Verfügbar unter: doi:10.3389/fneur.2019.00933
8. CHIOTIS, K., L. SAINT-AUBERT, M. BOCCARDI, A. GIETL, A. PICCO, A. VARRONE, V. GARIBOTTO, K. HERHOLZ, F. NOBILI und A. NORDBERG. Clinical

validity of increased cortical uptake of amyloid ligands on PET as a biomarker for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework [online]. *Neurobiology of aging,* 2017, **52**, 214-227. ISSN 0197-4580. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.neurobiolaging.2016.07.012

9. CRAMER, S.C., R.M. WEISSKOFF, J.D. SCHAECHTER, G. NELLES, M. FOLEY, S.P. FINKLESTEIN und B.R. ROSEN. Motor cortex activation is related to force of squeezing [online]. *Human brain mapping,* 2002, **16**(4), 197-205. ISSN 1065-9471. Verfügbar unter: doi:10.1002/hbm.10040
10. DAI, T.H., J.Z. LIU, V. SAHGAL, R.W. BROWN und G.H. YUE. Relationship between muscle output and functional MRI-measured brain activation. *Experimental brain research,* 2001, **140**(3), 290-300. ISSN 0014-4819.
11. DETTMERS, C., G.R. FINK, R.N. LEMON, K.M. STEPHAN, R.E. PASSINGHAM, D. SILBERSWEIG, A. HOLMES, M.C. RIDDING, D.J. BROOKS und R.S. FRACKOWIAK. Relation between cerebral activity and force in the motor areas of the human brain [online]. *Journal of neurophysiology,* 1995, **74**(2), 802-815. ISSN 0022-3077. Verfügbar unter: doi:10.1152/jn.1995.74.2.802
12. DETTMERS, C., M.C. RIDDING, K.M. STEPHAN, R.N. LEMON, J.C. ROTHWELL und R.S. FRACKOWIAK. Comparison of regional cerebral blood flow with transcranial magnetic stimulation at different forces [online]. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985),* 1996, **81**(2), 596-603. ISSN 8750-7587. Verfügbar unter: doi:10.1152/jappl.1996.81.2.596
13. DIEKHOFF-KREBS, S., E.-M. POOL, A.-S. SARFELD, A.K. REHME, S.B. EICKHOFF, G.R. FINK und C. GREFKES. Interindividual differences in motor network connectivity and behavioral response to iTBS in stroke patients [online]. *NeuroImage. Clinical,* 2017, **15**, 559-571. ISSN 2213-1582. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.nicl.2017.06.006
14. EHRSSON, H.H., E. FAGERGREN und H. FORSSBERG. Differential fronto-parietal activation depending on force used in a precision grip task: an fMRI study [online]. *Journal of neurophysiology,* 2001, **85**(6), 2613-2623. ISSN 0022-3077. Verfügbar unter: doi:10.1152/jn.2001.85.6.2613
15. ESTEBAN, O., C.J. MARKIEWICZ, R.W. BLAIR, C.A. MOODIE, A.I. ISIK, A. ERRAMUZPE, J.D. KENT, M. GONCALVES, E. DUPRE, M. SNYDER, H. OYA, S.S. GHOSH, J. WRIGHT, J. DURNEZ, R.A. POLDRACK und K.J. GORGOLEWSKI.

fMRIPrep: a robust preprocessing pipeline for functional MRI [online]. *Nature methods,* 2019, **16**(1), 111-116. Verfügbar unter: doi:10.1038/s41592-018-0235-4

16. FANG, X., Y. ZHANG, Y. WANG, Y. ZHANG, J. HU, J. WANG, J. ZHANG und T. JIANG. Disrupted effective connectivity of the sensorimotor network in amyotrophic lateral sclerosis [online]. *Journal of neurology,* 2016, **263**(3), 508-516. Verfügbar unter: doi:10.1007/s00415-015-8013-z
17. FRISTON, K.J., C. BUECHEL, G.R. FINK, J. MORRIS, E. ROLLS und R.J. DOLAN. Psychophysiological and modulatory interactions in neuroimaging [online]. *NeuroImage,* 1997, **6**(3), 218-229. ISSN 1053-8119. Verfügbar unter: doi:10.1006/nimg.1997.0291
18. FRISTON, K.J., L. HARRISON und W. PENNY. Dynamic causal modelling [online]. *NeuroImage,* 2003, **19**(4), 1273-1302. ISSN 1053-8119. Verfügbar unter: doi:10.1016/S1053-8119(03)00202-7
19. FRISTON, K.J., V. LITVAK, A. OSWAL, A. RAZI, K.E. STEPHAN, B.C.M. VAN WIJK, G. ZIEGLER und P. ZEIDMAN. Bayesian model reduction and empirical Bayes for group (DCM) studies [online]. *NeuroImage,* 2016, **128**, 413-431. ISSN 1053-8119. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.neuroimage.2015.11.015
20. GLASSER, M.F., S.N. SOTIROPOULOS, J.A. WILSON, T.S. COALSON, B. FISCHL, J.L. ANDERSSON, J. XU, S. JBABDI, M. WEBSTER, J.R. POLIMENI, D.C. VAN ESSEN und M. JENKINSON. The minimal preprocessing pipelines for the Human Connectome Project [online]. *NeuroImage,* 2013, **80**, 105-124. ISSN 1053-8119. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.neuroimage.2013.04.127
21. GORGOLEWSKI, K.J. und R.A. POLDRACK. A Practical Guide for Improving Transparency and Reproducibility in Neuroimaging Research [online]. *PLoS biology,* 2016, **14**(7), e1002506. Verfügbar unter: doi:10.1371/journal.pbio.1002506
22. GREFKES, C., S.B. EICKHOFF, D.A. NOWAK, M. DAFOTAKIS und G.R. FINK. Dynamic intra- and interhemispheric interactions during unilateral and bilateral hand movements assessed with fMRI and DCM [online]. *NeuroImage,* 2008, **41**(4), 1382-1394. ISSN 1053-8119. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.neuroimage.2008.03.048
23. GREFKES, C., D.A. NOWAK, S.B. EICKHOFF, M. DAFOTAKIS, J. KUST, H. KARBE und G.R. FINK. Cortical connectivity after subcortical stroke assessed with functional magnetic resonance imaging [online]. *Annals of neurology,* 2008, **63**(2), 236-246. ISSN 0364-5134. Verfügbar unter: doi:10.1002/ana.21228
24. GREFKES, C., D.A. NOWAK, L.E. WANG, M. DAFOTAKIS, S.B. EICKHOFF und G.R. FINK. Modulating cortical connectivity in stroke patients by rTMS assessed with

fMRI and dynamic causal modeling [online]. *NeuroImage,* 2010, **50**(1), 233-242. ISSN 1053-8119. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.neuroimage.2009.12.029

25. HALDER, P., S. BREM, K. BUCHER, S. BOUJRAF, P. SUMMERS, T. DIETRICH, S. KOLLIAS, E. MARTIN und D. BRANDEIS. Electrophysiological and hemodynamic evidence for late maturation of hand power grip and force control under visual feedback [online]. *Human brain mapping,* 2007, **28**(1), 69-84. ISSN 1065-9471. Verfügbar unter: doi:10.1002/hbm.20262
26. JÄNCKE, L., M. PETERS, M. HIMMELBACH, T. NÖSSELT, J. SHAH und H. STEINMETZ. fMRI study of bimanual coordination [online]. *Neuropsychologia,* 2000, **38**(2), 164-174. ISSN 0028-3932. Verfügbar unter: doi:10.1016/s0028-3932(99)00062-7
27. JÄNCKE, L., K. SPECHT, M. SHAHRAM, R. LOOSE, M. HIMMELBACH, K. LUTZ und N.J. SHAH. A parametric analysis of the 'rate effect' in the sensorimotor cortex: a functional magnetic resonance imaging analysis in human subjects. *Neuroscience letters,* 1998. ISSN 0304-3940.
28. JENKINS, I.H., R.E. PASSINGHAM und D.J. BROOKS. The effect of movement frequency on cerebral activation: a positron emission tomography study [online]. *Journal of the neurological sciences,* 1997, **151**(2), 195-205. ISSN 0022-510X. Verfügbar unter: doi:10.1016/s0022-510x(97)00145-7
29. JENKINSON, M. und S. SMITH. A global optimisation method for robust affine registration of brain images [online]. *Medical image analysis,* 2001, **5**(2), 143-156. ISSN 1361-8415. Verfügbar unter: doi:10.1016/s1361-8415(01)00036-6
30. JENKINSON, M., P. BANNISTER, M. BRADY und S. SMITH. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images [online]. *NeuroImage,* 2002, **17**(2), 825-841. ISSN 1053-8119. Verfügbar unter: doi:10.1016/s1053-8119(02)91132-8
31. KAHAN, J. und T. FOLTYNIE. Understanding DCM: ten simple rules for the clinician [online]. *NeuroImage,* 2013, **83**, 542-549. ISSN 1053-8119. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.neuroimage.2013.07.008
32. KEISKER, B., M.-C. HEPP-REYMOND, A. BLICKENSTORFER und S.S. KOLLIAS. Differential representation of dynamic and static power grip force in the sensorimotor network [online]. *The European journal of neuroscience,* 2010, **31**(8), 1483-1491. ISSN 1460-9568. Verfügbar unter: doi:10.1111/j.1460-9568.2010.07172.x
33. KEISKER, B., M.-C. HEPP-REYMOND, A. BLICKENSTORFER, M. MEYER und S.S. KOLLIAS. Differential force scaling of fine-graded power grip force in the sensorimotor

network [online]. *Human brain mapping,* 2009, **30**(8), 2453-2465. ISSN 1065-9471. Verfügbar unter: doi:10.1002/hbm.20676

34. KLINGE, C., F. EIPPERT, B. RÖDER und C. BÜCHEL. Corticocortical connections mediate primary visual cortex responses to auditory stimulation in the blind [online]. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience,* 2010, **30**(38), 12798-12805. Verfügbar unter: doi:10.1523/JNEUROSCI.2384-10.2010
35. KRAUSE, M., J. WENDT, A. DRESSEL, J. BERNEISER, C. KESSLER, A.O. HAMM und M. LOTZE. Prefrontal function associated with impaired emotion recognition in patients with multiple sclerosis [online]. *Behavioural brain research,* 2009, **205**(1), 280-285. ISSN 1872-7549. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.bbr.2009.08.009
36. LIN, F.-H., J.A. AGNEW, J.W. BELLIVEAU und T.A. ZEFFIRO. Functional and effective connectivity of visuomotor control systems demonstrated using generalized partial least squares and structural equation modeling [online]. *Human brain mapping,* 2009, **30**(7), 2232-2251. ISSN 1065-9471. Verfügbar unter: doi:10.1002/hbm.20664
37. LOTZE, M., G. SCHELER, H.-R.M. TAN, C. BRAUN und N. BIRBAUMER. The musician's brain: functional imaging of amateurs and professionals during performance and imagery [online]. *NeuroImage,* 2003, **20**(3), 1817-1829. ISSN 1053-8119. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.neuroimage.2003.07.018
38. LOTZE, M. Alter und Abbau der grauen Substanz des Gehirns [online]. *neuroreha,* 2021, **13**(02), 73-75. ISSN 1611-6496. Verfügbar unter: doi:10.1055/a-1472-9784
39. LUDMAN, C.N., T.G. COOPER, L.L. PLOUTZ-SYNDER, E.J. POTCHEN und R.A. MEYER. Force of voluntary exercise does not affect sensorimotor cortex activation as detected by functional MRI at 1.5 T [online]. *NMR in biomedicine,* 1996, **9**(5), 228-232. ISSN 0952-3480. Verfügbar unter: doi:10.1002/(SICI)1099-1492(199608)9:5<228::AID-NBM420>3.0.CO;2-1
40. LUTZ, K., S. KOENEKE, T. WÜSTENBERG und L. JÄNCKE. Asymmetry of cortical activation during maximum and convenient tapping speed [online]. *Neuroscience letters,* 2005, **373**(1), 61-66. ISSN 0304-3940. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.neulet.2004.09.058
41. MAYKA, M.A., D.M. CORCOS, S.E. LEURGANS und D.E. VAILLANCOURT. Three-dimensional locations and boundaries of motor and premotor cortices as defined by functional brain imaging: a meta-analysis [online]. *NeuroImage,* 2006, **31**(4), 1453-1474. ISSN 1053-8119. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.neuroimage.2006.02.004
42. MINKOVA, L., E. SCHELLER, J. PETER, A. ABDULKADIR, C.P. KALLER, R.A. ROOS, A. DURR, B.R. LEAVITT, S.J. TABRIZI und S. KLÖPPEL. Detection of Motor

Changes in Huntington's Disease Using Dynamic Causal Modeling [online]. *Frontiers in human neuroscience,* 2015, **9**, 634. ISSN 1662-5161. Verfügbar unter: doi:10.3389/fnhum.2015.00634

43. MINTZOPOULOS, D., L.G. ASTRAKAS, A. KHANICHEH, A.A. KONSTAS, A. SINGHAL, M.A. MOSKOWITZ, B.R. ROSEN und A.A. TZIKA. Connectivity alterations assessed by combining fMRI and MR-compatible hand robots in chronic stroke [online]. *NeuroImage,* 2009, **47 Suppl 2**, T90-7. ISSN 1053-8119. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.neuroimage.2009.03.007
44. MUSGROVE, D.R., L.E. EBERLY, B. KLIMES-DOUGAN, Z. BASGOZE, K.M. THOMAS, B.A. MUELLER, A. HOURI, K.O. LIM und K.R. CULLEN. Impaired Bottom-Up Effective Connectivity Between Amygdala and Subgenual Anterior Cingulate Cortex in Unmedicated Adolescents with Major Depression: Results from a Dynamic Causal Modeling Analysis [online]. *Brain connectivity,* 2015, **5**(10), 608-619. Verfügbar unter: doi:10.1089/brain.2014.0312
45. PAUL, T., L. HENSEL, A.K. REHME, C. TSCHERPEL, S.B. EICKHOFF, G.R. FINK, C. GREFKES und L.J. VOLZ. Early motor network connectivity after stroke: An interplay of general reorganization and state-specific compensation [online]. *Human brain mapping,* 2021, **42**(16), 5230-5243. ISSN 1065-9471. Verfügbar unter: doi:10.1002/hbm.25612
46. PENNY, W.D. Comparing dynamic causal models using AIC, BIC and free energy [online]. *NeuroImage,* 2012, **59**(1), 319-330. ISSN 1053-8119. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.neuroimage.2011.07.039
47. POLLMANN, S. und T. NOESSELT. *Funktionelle MRT. Grundlagen, Experimentaldesign und Datenanalyse.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; Imprint Springer, 2023. ISBN 9783662680254.
48. POOL, E.-M., A.K. REHME, G.R. FINK, S.B. EICKHOFF und C. GREFKES. Network dynamics engaged in the modulation of motor behavior in healthy subjects [online]. *NeuroImage,* 2013, **82**, 68-76. ISSN 1053-8119. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.neuroimage.2013.05.123
49. REHME, A.K., S.B. EICKHOFF, L.E. WANG, G.R. FINK und C. GREFKES. Dynamic causal modeling of cortical activity from the acute to the chronic stage after stroke [online]. *NeuroImage,* 2011, **55**(3), 1147-1158. ISSN 1053-8119. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.neuroimage.2011.01.014

50. ROGERS, D., H. BASELER, A.W. YOUNG, R. JENKINS und T.J. ANDREWS. The roles of shape and texture in the recognition of familiar faces [online]. *Vision research,* 2022, **194**, 108013. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.visres.2022.108013
51. ROWE, J.B., L.E. HUGHES, R.A. BARKER und A.M. OWEN. Dynamic causal modelling of effective connectivity from fMRI: are results reproducible and sensitive to Parkinson's disease and its treatment? [online]. *NeuroImage,* 2010, **52**(3), 1015-1026. ISSN 1053-8119. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.neuroimage.2009.12.080
52. SADATO, N., V. IBAÑEZ, M.P. DEIBER, G. CAMPBELL, M. LEONARDO und M. HALLETT. Frequency-dependent changes of regional cerebral blood flow during finger movements [online]. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism,* 1996, **16**(1), 23-33. ISSN 1559-7016. Verfügbar unter: doi:10.1097/00004647-199601000-00003
53. SANZ-ARIGITA, E.J., M.M. SCHOONHEIM, J.S. DAMOISEAUX, S.A.R.B. ROMBOUTS, E. MARIS, F. BARKHOF, P. SCHELTENS und C.J. STAM. Loss of 'small-world' networks in Alzheimer's disease: graph analysis of FMRI resting-state functional connectivity [online]. *PloS one,* 2010, **5**(11), e13788. Verfügbar unter: doi:10.1371/journal.pone.0013788
54. SCHLAUG, G., J.N. SANES, V. THANGARAJ, D.G. DARBY, L. JÄNCKE, R.R. EDELMAN und S. WARACH. Cerebral activation covaries with movement rate [online]. *Neuroreport,* 1996, **7**(4), 879-883. ISSN 0959-4965. Verfügbar unter: doi:10.1097/00001756-199603220-00009
55. SCHNEIDER, F. *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie.* 2., überarbeitete und aktualisierte Auflage 2013. Berlin, Heidelberg: Springer, 2013. SpringerLink Bücher. ISBN 9783642298004.
56. SCHULZ, R., A. BUCHHOLZ, B.M. FREY, M. BÖNSTRUP, B. CHENG, G. THOMALLA, F.C. HUMMEL und C. GERLOFF. Enhanced Effective Connectivity Between Primary Motor Cortex and Intraparietal Sulcus in Well-Recovered Stroke Patients [online]. *Stroke,* 2016, **47**(2), 482-489. ISSN 1524-4628. Verfügbar unter: doi:10.1161/STROKEAHA.115.011641
57. THICKBROOM, G.W., B.A. PHILLIPS, I. MORRIS, M.L. BYRNES, P. SACCO und F.L. MASTAGLIA. Differences in functional magnetic resonance imaging of sensorimotor cortex during static and dynamic finger flexion [online]. *Experimental brain research,* 1999, **126**(3), 431-438. ISSN 0014-4819. Verfügbar unter: doi:10.1007/s002210050749

58. THOMPSON, P.M., K.M. HAYASHI, G. de ZUBICARAY, A.L. JANKE, S.E. ROSE, J. SEMPLE, D. HERMAN, M.S. HONG, S.S. DITTMER, D.M. DODDRELL und A.W. TOGA. Dynamics of gray matter loss in Alzheimer's disease [online]. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience,* 2003, **23**(3), 994-1005. Verfügbar unter: doi:10.1523/JNEUROSCI.23-03-00994.2003
59. TUSTISON, N.J., B.B. AVANTS, P.A. COOK, Y. ZHENG, A. EGAN, P.A. YUSHKEVICH und J.C. GEE. N4ITK: improved N3 bias correction [online]. *IEEE transactions on medical imaging,* 2010, **29**(6), 1310-1320. Verfügbar unter: doi:10.1109/TMI.2010.2046908
60. VOLZ, L.J., M. VOLLMER, J. MICHELY, G.R. FINK, J.C. ROTHWELL und C. GREFKES. Time-dependent functional role of the contralesional motor cortex after stroke [online]. *NeuroImage. Clinical,* 2017, **16**, 165-174. ISSN 2213-1582. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.nicl.2017.07.024
61. WALZ, A.D., K. DOPPL, E. KAZA, S. ROSCHKA, T. PLATZ und M. LOTZE. Changes in cortical, cerebellar and basal ganglia representation after comprehensive long term unilateral hand motor training [online]. *Behavioural brain research,* 2015, **278**, 393-403. ISSN 1872-7549. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.bbr.2014.08.044
62. WANG, L.E., G.R. FINK, S. DIEKHOFF, A.K. REHME, S.B. EICKHOFF und C. GREFKES. Noradrenergic enhancement improves motor network connectivity in stroke patients [online]. *Annals of neurology,* 2011, **69**(2), 375-388. ISSN 0364-5134. Verfügbar unter: doi:10.1002/ana.22237
63. WARD, N.S., M.M. BROWN, A.J. THOMPSON und R.S.J. FRACKOWIAK. Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study [online]. *Brain : a journal of neurology,* 2003, **126**(Pt 11), 2476-2496. ISSN 0006-8950. Verfügbar unter: doi:10.1093/brain/awg245
64. WARD, N.S., M.M. BROWN, A.J. THOMPSON und R.S.J. FRACKOWIAK. Neural correlates of outcome after stroke: a cross-sectional fMRI study [online]. *Brain : a journal of neurology,* 2003, **126**(Pt 6), 1430-1448. ISSN 0006-8950. Verfügbar unter: doi:10.1093/brain/awg145
65. WARD, N.S., M.M. BROWN, A.J. THOMPSON und R.S.J. FRACKOWIAK. The influence of time after stroke on brain activations during a motor task [online]. *Annals of neurology,* 2004, **55**(6), 829-834. ISSN 0364-5134. Verfügbar unter: doi:10.1002/ana.20099

66. WARD, N.S., J.M. NEWTON, O.B.C. SWAYNE, L. LEE, R.S.J. FRACKOWIAK, A.J. THOMPSON, R.J. GREENWOOD und J.C. ROTHWELL. The relationship between brain activity and peak grip force is modulated by corticospinal system integrity after subcortical stroke [online]. *The European journal of neuroscience,* 2007, **25**(6), 1865-1873. ISSN 1460-9568. Verfügbar unter: doi:10.1111/j.1460-9568.2007.05434.x
67. WILDE, A. de, W.M. VAN DER FLIER, W. PELKMANS, F. BOUWMAN, J. VERWER, C. GROOT, M.M. VAN BUCHEM, M. ZWAN, R. OSSENKOPPELE, M. YAQUB, M. KUNNEMAN, E.M.A. SMETS, F. BARKHOF, A.A. LAMMERTSMA, A. STEPHENS, E. VAN LIER, G.J. BIESSELS, B.N. VAN BERCKEL und P. SCHELTENS. Association of Amyloid Positron Emission Tomography With Changes in Diagnosis and Patient Treatment in an Unselected Memory Clinic Cohort: The ABIDE Project [online]. *JAMA neurology,* 2018, **75**(9), 1062-1070. Verfügbar unter: doi:10.1001/jamaneurol.2018.1346
68. ZEIDMAN, P., A. JAFARIAN, N. CORBIN, M.L. SEGHIER, A. RAZI, C.J. PRICE und K.J. FRISTON. A guide to group effective connectivity analysis, part 1: First level analysis with DCM for fMRI [online]. *NeuroImage,* 2019, **200**, 174-190. ISSN 1053-8119. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.neuroimage.2019.06.031

8 Erklärung über die Unterstützung bei der Datengewinnung/-verarbeitung

Die in dieser Arbeit angewendeten DCM-Modelle wurden durch die Biomathematikerin Frau Dr. Ulrike Horn entwickelt. Diese Studie umfasst die Validierung des Modells an gesunden Probanden mit Fokus auf eine klinikorientierte Anwendung zur Implementierung in diagnostische Abläufe. Die Auswertung der Daten erfolgte in Kooperation mit Frau Dr. Ulrike Horn.