

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Veränderungen der Mikrostruktur motorischer Bahnen im
physiologischen Alterungsprozess:
Eine Diffusions-Tensor-Bildgebungsstudie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anna-Christin Willert

aus Göttingen

Datum der Promotion: 8. Dezember 2017

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	4
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	5
TABELLENVERZEICHNIS.....	6
ZUSAMMENFASSUNG	7
ABSTRACT	8
1 EINLEITUNG.....	9
1.1 Das motorische System des Menschen.....	9
1.1.1 Pyramidenbahn: Funktion, Ursprung und Verlauf.....	9
1.1.2 Cortico-rubro-spinale Fasern: Funktion, Ursprung und Verlauf	11
1.2 Das motorische System im physiologischen Alterungsprozess	13
1.2.1 Makroskopische Veränderung der weißen Substanz	13
1.2.2 Mikrostrukturelle Veränderungen der weißen Substanz.....	13
1.3 Strukturelle Veränderungen cortico-rubro-spinaler Fasern post Schlaganfall	15
1.4 Zielsetzung	15
2 METHODEN.....	16
2.1 Studiendesign	16
2.2 Magnetresonanztomographie	17
2.3 Diffusionsgewichtete MRT und Diffusions-Tensor-Bildgebung.....	19
2.3.1 Diffusion und scheinbarer Diffusionskoeffizient.....	20
2.3.2 Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie.....	21
2.3.3 Diffusions-Tensor-Bildgebung	21
2.3.4 Traktographie: Die Darstellung von Nervenfaserbahnen	23
2.4 Erhebung und Vorverarbeitung der Bildgebungsdaten	24
2.4.1 Zweidimensionale Visualisierung der DTI-Daten	25
2.5 Probabilistische Traktographie.....	25
2.5.1 Regions of Interest	25
2.5.2 Rekonstruktion der Pyramidenbahn und der cortico-rubro-spinalen Fasern	27
2.6 Motorische Leistung und motorisches Lernen	28
2.6.1 Neun-Loch-Steckplatten-Test	29
2.6.2 Finger-Tapping-Task	29
2.6.3 Kraftfenster-Aufgabe	30

2.7	Statistische Analyse.....	32
2.7.1	Analyse der Trakt-spezifischen DTI-Parameter	32
2.7.2	Motorische Leistung und motorisches Lernen.....	32
2.7.3	Korrelationsanalyse: Prädiktiver Wert der DTI-Parameter	32
3	ERGEBNISSE.....	33
3.1	Trakt-spezifische DTI-Parameter im Altersvergleich	33
3.1.1	Fraktionelle Anisotropie	33
3.1.2	Direktionale Diffusivitäten	33
3.2	Evaluation der Feinmotorik: Motorische Leistung und motorisches Lernen.....	35
3.3	Korrelation Trakt-spezifischer DTI-Parameter mit motorischer Leistung und motorischem Lernen.....	39
3.3.1	Jüngere Erwachsene.....	39
3.3.1.1	Fraktionelle Anisotropie und Motorik.....	39
3.3.1.2	Direktionale Diffusivitäten und Motorik.....	39
3.3.2	Ältere Erwachsene	40
3.3.2.1	Fraktionelle Anisotropie und Motorik.....	40
3.3.2.2	Direktionale Diffusivitäten und Motorik.....	40
4	DISKUSSION	45
4.1	Mikrostrukturelle Veränderungen motorischer Bahnen im physiologischen Alterungsprozess... 45	45
4.1.1	Fraktionelle Anisotropie motorischer Bahnen im physiologischen Alterungsprozess	45
4.1.2	Direktionale Diffusivitäten motorischer Bahnen im physiologischen Alterungsprozess	48
4.2	Motorische Leistung und motorisches Lernen	51
4.3	Funktionelle Korrelate struktureller Umbauprozesse im Alter	53
4.3.1	Fraktionelle Anisotropie und ihre funktionelle Bedeutung	53
4.3.2	Axiale Diffusivität und ihre funktionelle Bedeutung.....	56
4.3.3	Radiale Diffusivität und ihre funktionelle Bedeutung	56
4.4	Ausblick: Die Rolle der cortico-rubro-spinalen Fasern im physiologischen Alterungsprozess ...	57
	LITERATUR	59
	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	65
	LEBENS LAUF	66
	DANKSAGUNG.....	67

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

α	Signifikanzniveau
Abb.	Abbildung
AD	axiale Diffusivität
ADC	engl. apparent diffusion coefficient, scheinbarer Diffusionskoeffizient
B_0	statisches Magnetfeld
BEDPOSTx	engl. Bayesian Estimation of Diffusion Parameters Obtained using Sampling Techniques (modelling Crossing Fibers)
BET	Brain Extraction Tool
bzw.	beziehungsweise
CRSF	cortico-rubro-spinale Fasern
d.h.	das heißt
Diagr.	Diagramm
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DTI	engl. diffusion tensor imaging, Diffusions-Tensor-Bildgebung
DWI	engl. diffusion weighted imaging, diffusionsgewichtete MRT
engl.	englisch
FA	Fraktionelle Anisotropie
FDT	FMRIB's Diffusion Toolbox
FLAIR	engl. fluid attenuated inversion recovery
FMRIB	Oxford Centre for Functional MRI of the Brain
FOV	engl. field of view, Sichtfeld
FSL	engl. FMRIB's Software Library
FTT	Finger-Tapping-Task
HF	Hochfrequenz(-Impuls)
KFA	Kraftfenster-Aufgabe
m	männlich
M1	primär-motorische Rinde
mNR	magnozeller Nucleus ruber
MRT	Magnetresonanztomographie
Ncl.	Nucleus
NIFTI	Neuroimaging Informatics Technology Initiative
NLST	Neun-Loch-Steckplatten-Test
PB	Pyramidenbahn
PLIC	engl. posterior limb of the internal capsula, Crus posterior der Capsula interna
pNR	parvozellulärer Nucleus ruber
PROBTRACKx	Probabilistic Tracking with Crossing Fibers
RD	radiale Diffusivität
RF	engl. radiofrequency puls, Hochfrequenz Impuls
ROI	Region of Interest
Sek.	Sekunde
SNR	engl. signal-to-noise-ratio, Signal-zu-Rausch-Verhältnis
SPSS	engl. Statistical Package for the Social Sciences
T1	longitudinale Relaxation
T2	transversale Relaxation
Tbl.	Tabelle
TE	engl. echo time, Echozeit
TR	engl. repetition time, Repetitionszeit
w	weiblich

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildungen

ABBILDUNG 1 - Somatotope Gliederung einzelner Wegpunkte der Pyramidenbahn.....	10
ABBILDUNG 2 - Schematische Darstellung der PB (Tractus corticospinalis) und der CRSF (Tractus corticorubralis und Tractus rubrospinalis).....	12
ABBILDUNG 3 - Spin und Präzessionsbewegung.....	17
ABBILDUNG 4 - Schematische Darstellung der freien (isotropen) und richtungsabhängigen (anisotropen) Diffusion.....	20
ABBILDUNG 5 - Schematische Darstellung des Diffusionstensors als Ellipsoid.....	22
ABBILDUNG 6 - Regions of Interest.....	26
ABBILDUNG 7 - Verlauf der PB und der CRSF eines älteren Erwachsenen.....	28
ABBILDUNG 8 - Neun-Loch-Steckplatte.....	29
ABBILDUNG 9 - Aufbau der Kraftfenster-Aufgabe.....	31
ABBILDUNG 10 - Kraftfenster-Aufgabe zweier jüngerer Erwachsener: Darstellung der Ausschläge aller 10 Blöcke.....	37
ABBILDUNG 11 - Kraftfenster-Aufgabe zweier jüngerer Erwachsener.....	37
ABBILDUNG 12 - Kraftfenster-Aufgabe zweier älterer Erwachsener: Darstellung der Ausschläge aller 10 Blöcke.....	38
ABBILDUNG 13 - Kraftfenster-Aufgabe zweier älterer Erwachsener.....	38

Diagramme

DIAGRAMM 1 - Kraftfenster-Aufgabe: Lernkurven der jüngeren und älteren Erwachsenen.....	36
DIAGRAMM 2 - Jüngere Erwachsene: Korrelation Trakt-spezifischer DTI-Parameter mit motorischer Leistung und motorischem Lernen I.....	43
DIAGRAMM 3 - Jüngere Erwachsene: Korrelation Trakt-spezifischer DTI-Parameter mit motorischer Leistung und motorischem Lernen II.....	44
DIAGRAMM 4 - Ältere Erwachsene: Korrelation Trakt-spezifischer DTI-Parameter mit motorischer Leistung und motorischem Lernen.....	44

TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1 - Trakt-spezifische DTI-Parameter der älteren im Vergleich zu den jüngeren Erwachsenen.....	33
TABELLE 2 - Trakt-spezifische DTI-Parameter im Altersvergleich.....	34
TABELLE 3 - Motorische Leistung und motorisches Lernen.....	35
TABELLE 4 - Jüngere Erwachsene: Bivariate Korrelation von Trakt-spezifischen DTI-Parametern mit motorischer Leistung und motorischem Lernen.....	41
TABELLE 5 - Ältere Erwachsene: Bivariate Korrelation von Trakt-spezifischen DTI-Parametern mit motorischer Leistung und motorischem Lernen.....	42

ZUSAMMENFASSUNG

Das motorische System des Menschen unterliegt altersabhängigen Veränderungen. Gerade die Pyramidenbahn (PB) wurde eingehend mittels Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) in diesem Zusammenhang untersucht. In der aktuellen Forschung rücken zudem die cortico-rubro-spinalen Fasern (CRSF), die einen Teil des sogenannten extrapyramidalen Systems bilden, aufgrund ihrer kompensatorischen Rolle im Regenerationsprozess post Schlaganfall in den Fokus. Bisher ist nahezu unbekannt, inwieweit sich die Mikrostruktur der CRSF im Alter verändert. Ziel dieser Studie war es daher, die CRSF gesunder älterer Probanden zu untersuchen und der Frage nachzugehen, ob die CRSF auch im Fall einer altersbedingten Degeneration der PB an funktioneller Bedeutung gewinnen.

Zur Analyse mikrostruktureller Veränderungen der beiden Bahnsysteme im Alter wurden 88 jüngere ($24,8 \pm 3,9$ Jahre) und 42 ältere ($68,5 \pm 5,2$ Jahre) gesunde Erwachsene einer DTI-Untersuchung unterzogen. PB und CRSF wurden durch probabilistische Traktographie anhand von vordefinierten Regionen rekonstruiert und die Trakt-spezifischen DTI-Parameter (Fraktionelle Anisotropie, FA; axiale Diffusivität, AD; radiale Diffusivität, RD) zwischen den Altersgruppen verglichen. Die motorische Leistung und das motorische Lernen wurden mittels Neun-Loch-Steckplatten-Test, Finger-Tapping-Task sowie einer Kraftfenster-Aufgabe bei 28 der jüngeren und 26 der älteren Probanden ermittelt und mit den Trakt-spezifischen DTI-Parametern korreliert.

Im Vergleich zu den jüngeren war bei den älteren Erwachsenen die FA der rechten PB niedriger. Die AD der rechten PB und der rechten CRSF sowie die RD der PB und CRSF beider Hemisphären zeigten sich indes im Alter höher. Die motorische Leistung war im Altersvergleich bei den älteren Probanden herabgesetzt. Ihr motorisches Lernen übertraf dagegen das der Jüngeren. Eine Korrelation von DTI-Parametern der CRSF und den funktionellen Parametern fand sich in keiner Altersgruppe. Bei den Älteren korrelierte die FA der rechten PB mit den funktionellen Parametern, bei den Jüngeren die AD der rechten PB sowie die RD der rechten und linken PB.

Die niedrigere FA und die höheren direktionalen Diffusivitätsparameter AD und RD im Alter können als Korrelat degenerativer Prozesse angesehen werden. Die CRSF scheinen dabei altersabhängigen Veränderungen in ähnlichem Maß wie die PB zu unterliegen. Doch blieben die DTI-Parameter der CRSF in dieser Studie ohne wegweisende funktionelle Bedeutung. Anders als bei Beeinträchtigung der PB post Schlaganfall lässt sich bei der altersbedingten Degeneration der PB keine eindeutige kompensatorische Rolle der CRSF ableiten. Weiterführende, vor allem

longitudinal angelegte Studien sind nun notwendig, um die Veränderungen der CRSF im Alter in ihrer Dynamik zu untersuchen.

ABSTRACT

The process of ageing affects the motor system. The age-related decline of microstructural integrity of the pyramidal tract (PB) has been extensively studied. In contrast, cortico-rubro-spinal fibers (CRSF) have been largely ignored in this context. Recently, diffusion tensor imaging (DTI) studies on stroke patients have demonstrated that CRSF can compensate for impairment of the PB. The main objective of this study was to investigate to what extent the microstructure of CRSF is subject to an age-related change. The question was put forward whether or not change in CRSF could be due to a compensating mechanism for degeneration of the PB, as described in stroke patients.

To analyse microstructural changes of both motor pathways in aging, 88 young (24.8 ± 3.9 years) and 42 older (68.5 ± 5.2 years) healthy, right-handed adults underwent DTI. Regions of interest were used to reconstruct the PB and CRSF with probabilistic tractography. Mean fractional anisotropy (FA), mean axial (AD) and radial diffusivity (RD) of both tracts were compared between age groups. Motor behaviour was evaluated in 28 young and 26 older adults using a nine-hole peg test, a finger tapping task and a force-window task. Subsequently functional data were correlated with DTI-values.

Group differences could be found in all reconstructed tracts, but the extent of alteration differed. Compared to the young, in older adults FA of the right PB was lower. AD of the right PB and CRSF was higher and RD of the PB and CRSF appeared to be higher in both hemispheres. Motor deficiencies in older adults were apparent in all motor tasks, whereas their ability for motor learning remained. DTI-values of CRSF and motor behaviour showed no correlation in both age groups. In older adults FA of the right PB correlated with functional parameters; in young adults AD of the right PB and RD of the right and left PB showed correlation with motor behaviour.

The microstructure of CRSF seems to be equally affected by age-related degeneration as the PB. Other than in PB damage due to stroke, evidence that would support the concept of compensation is not distinct, as for CRSF no functional impact of DTI-values could be found in this study. However, there is the need for longitudinal studies, to investigate the dynamic of age-dependant changes in the microstructure of the CRSF.

1 EINLEITUNG

1.1 Das motorische System des Menschen

Der Mensch besitzt eine vielschichtige Motorik, welche sich aus Willkürmotorik, Kontrollbewegungen sowie der Reflexmotorik bildet. Vor allem erstere ermöglicht die Ausführung präziser, feinmotorischer Bewegungen. Insbesondere der Gebrauch der Hand und die separate Bewegung einzelner Finger zeichnen das motorische Geschick des Menschen aus. An der Planung, Ausführung und Modulierung von Bewegungsabläufen sind verschiedene zentrale anatomische Strukturen beteiligt. Zur Ausführung einer Willkürbewegung bedarf es komplexer Verschaltungswege und Rückkopplungsschleifen zwischen cortikalen Arealen und subcortikalen Kerngebieten und Strukturen. Letztlich werden die fertigen Bewegungsimpulse durch efferente Bahnen, die in den Spinalraum projizieren, weitergeleitet. Zu diesen absteigenden Faserbahnen gehören die Pyramidenbahn sowie das damit funktionell eng verknüpfte extrapyramidale System. Zu letzterem zählen unter anderem die vom Cortex absteigenden Faserbahnen zum Nucleus ruber (Tractus cortico-rubro-spinalis), der Substantia nigra (Fibrae corticonigrales) oder der Formatio reticularis (Fibrae corticoreticulares).

Im Folgenden stehen die Pyramidenbahn sowie die cortico-rubro-spinalen Fasern im Fokus der Betrachtung. Für eine schematische Darstellung des Verlaufs der beiden Bahnsysteme siehe Abbildung (Abb.) 2.

1.1.1 Pyramidenbahn: Funktion, Ursprung und Verlauf

Die zentrale Steuerung der Willkürmotorik und insbesondere der Feinmotorik erfolgt über das pyramidale System, welches die corticobulbäre Bahn (Tractus corticobulbaris), einer Verbindung zwischen Motorcortex und Hirnstamm, und die Pyramidenbahn (Tractus corticospinalis, PB) umfasst. Die PB entspringt der Hirnrinde und mündet überwiegend kontralateral im Rückenmark bzw. im Hirnstamm. Sie ist eine monosynaptische Faserbahn, bestehend aus dem ersten Motoneuron, welche auf Segmentebene des Rückenmarks auf das zweite Motoneuron umgeschaltet wird.

Überwiegend entstammen die Fasern der PB der primär-motorischen (M1), der prä-motorischen und der supplementär-motorischen Rinde. Dieser Anteil macht mehr als 60% aus. Die übrigen

Fasern entspringen der primär-sensorischen Rinde im Gyrus postcentralis sowie dem parietalen Cortex [1, 2].

Bei den motorischen Neuronen handelt es sich histologisch hauptsächlich um kleine Pyramidenzellen und fusiforme Zellen. Nur 3–4% der PB-Fasern sind Fortsätze der pyramidenförmigen Betzschen Riesenzellen [3].

Der Verlauf der PB führt ausgehend von M1 im Gyrus praecentralis über die Corona radiata der weißen Substanz zum Crus posterius der Capsula interna (PLIC) und von da über den Pedunculus cerebri durch die Basis pontis bis zur Medulla oblongata. Von den dort makroskopisch erkennbaren Vorwölbungen, den Pyramiden, rührt der Name der Faserbahn. Am Übergang von Medulla oblongata zum Rückenmark kreuzen 80–85% der Fasern der PB in der Decussatio pyramidum und ziehen als Tractus corticospinalis lateralis im Seitenstrang nach kaudal. Die ungekreuzten Fasern verlaufen großteils als Tractus corticospinalis anterior im Vorderstrang des Rückenmarks und kreuzen auf Segmentebene. Die Terminierung der Fasern erfolgt auf spinaler Ebene durch direkte oder indirekte Verschaltung mit α -Motoneuronen der Vorderhörner des Rückenmarks [3].

Einzelne Areale von M1 lassen sich bestimmten kontralateralen Körperregionen zuordnen, wie Abb. 1A veranschaulicht. Es besteht eine somatotope Repräsentation des Körpers, die in Form des motorischen Homunculus dargestellt werden kann [3].

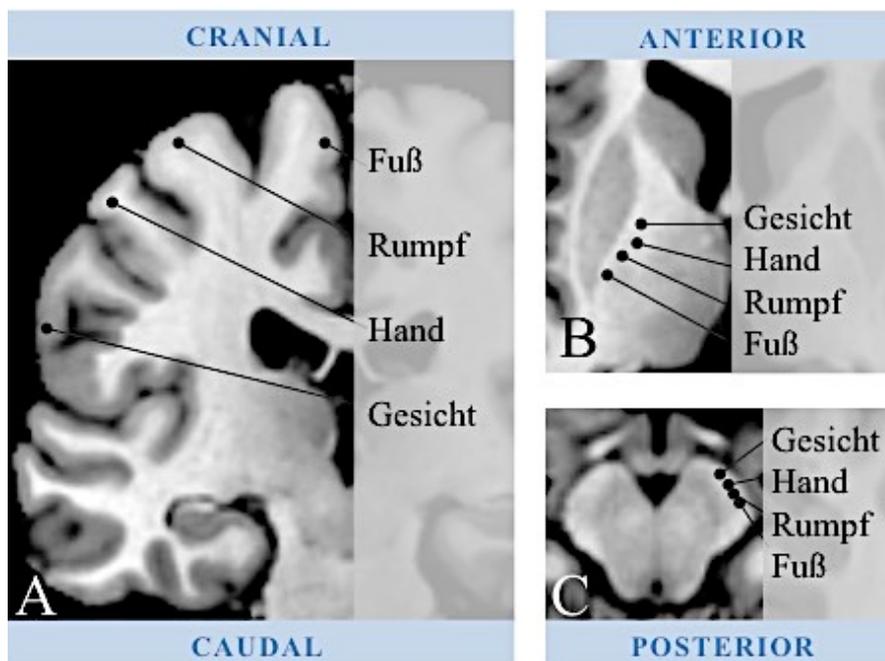


Abbildung 1 - Somatotope Gliederung einzelner Wegpunkte der Pyramidenbahn. (A) Cortex im Frontalschnitt (B) Crus posterius der Capsula interna und (C) Pedunculus cerebri des Mesencephalons im Axialschnitt. (Eigene Abbildung)

Im Verlauf der PB bleibt stets eine somatotopie Gliederung bestehen. Sowohl in der Corona radiata als auch im PLIC verlaufen Fasern, welche die untere Extremität repräsentieren, am weitesten posterior und Fasern, die Gesicht und obere Extremität repräsentieren, am weitesten anterior (Abb.1B). Im Pedunculus cerebri erfolgt hingegen, wie Abb. 1C zeigt, eine Repräsentation von medial (Gesicht) nach lateral (Fuß) und im anterioren Teil des Pons, der Basis pontis, von anteriomedial (Hand) nach posterolateral (Fuß). Auch in den Pyramiden konnte eine somatotopie Anordnung der Fasern nachgewiesen werden, die dort von medial (Hand) nach lateral (Fuß) erfolgt [2].

1.1.2 Cortico-rubro-spinale Fasern: Funktion, Ursprung und Verlauf

Die cortico-rubro-spinalen Fasern (CRSF) zählen zum extrapyramidalen System. Während die CRSF bei Wirbeltieren eine dominierende Rolle in der Motorik einnehmen, erfolgte im Laufe der Evolution eine Reorganisation. Bei Primaten und Menschen ist die PB ausschlaggebender in die Motorik involviert. Wie Untersuchungen an Schlaganfallpatienten vermuten lassen, tragen Fasern, bei denen es sich aufgrund ihrer Lage im dorsalen Bereich des Hirnstammes um die CRSF handeln könnte, zur Ausführung von präzisen feinmotorischen Bewegungen von Hand und Arm bei und nehmen eine kompensatorische Rolle bei Beeinträchtigung der PB ein. Doch scheint sich der Einfluss auf die obere Extremität zu beschränken [4-6]. So gibt es Anhaltspunkte, dass die CRSF auch beim Menschen bestehen und an der Motorik beteiligt sind. Eine Darstellung der CRSF konnte im Tiermodell differenziert erfolgen [7]. Die zugehörigen Axone führen als Tractus corticorubralis vom Motorcortex über die Corona radiata und die Capsula interna zum Nucleus (Ncl.) ruber im Tegmentum mesencephali. An dessen Kernen erfolgt die erste Umschaltung.

Der Ncl. ruber besteht aus einem magnozellularen (mNR) und einem parvozellulären (pNR) Anteil. Während bei Reptilien und Vögeln die großen Zellen dominieren, zeigt sich beim Menschen ein Rückgang des mNR zugunsten des pNR [4, 7]. Die als Tractus rubrospinalis absteigenden Fasern entspringen dem mNR. Im Tiermodell wurde beschrieben, dass diese unterhalb des Ncl. ruber in der Decussatio tegmenti ventralis kreuzen, bevor sie durch Pons und Medulla oblongata ins Rückenmark ziehen [3, 7, 8]. Beim Menschen ist dieser Verlauf bisher nicht ausreichend belegt worden, sodass auch ein teilweise ungekreuzter Verlauf vorstellbar ist. Im Funiculus lateralis des Myelons verläuft die Faserbahn zusammen mit dem Tractus corticospinalis lateralis weiter, bevor die Axone auf segmentaler Ebene an den selben Interneuronen wie die PB enden [7, 9].

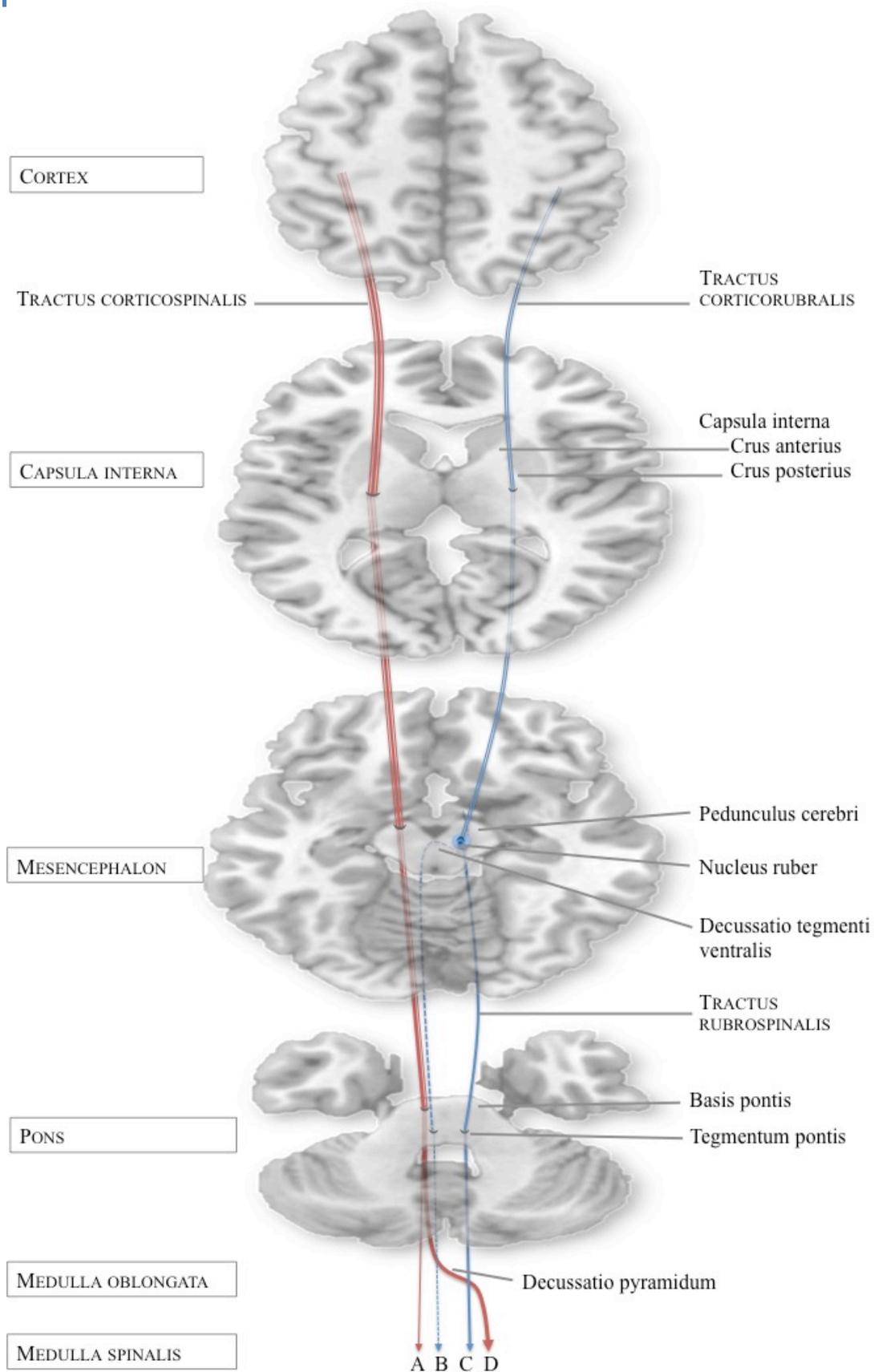


Abbildung 2 – Schematische Darstellung der PB (Tractus corticospinalis) und der CRSF (Tractus corticorubralis und Tractus rubrospinalis). (A) Tractus corticospinalis anterior, (B) Tractus rubrospinalis, wie im Tiermodell beschrieben, (C) Tractus rubrospinalis, ungekreuzt (D) Tractus corticospinalis lateralis. (Eigene Abbildung)

1.2 Das motorische System im physiologischen Alterungsprozess

Zentrale Strukturen, die für die Generierung und Ausführung willkürlicher Bewegung essentiell sind, können durch einen altersabhängigen Wandel beeinträchtigt sein. Die Analyse und das Verständnis altersbedingter Veränderungen der weißen Substanz sind Gegenstand intensiver Forschung.

1.2.1 Makroskopische Veränderung der weißen Substanz

Auf makroskopischer Ebene wurde in Magnetresonanztomographie (MRT) basierten Studien unter anderen die Vergrößerung der Ventrikelräume sowie der kortikalen Sulci im Alter beobachtet. Die hierbei beschriebene Volumenreduktion, allgemein als Atrophie bezeichnet, gilt als bildmorphologisches Korrelat der Neurodegeneration. Eine Volumenabnahme konnte sowohl für die weiße als auch für die graue Substanz nachgewiesen werden, wobei in einigen Studien der Volumenverlust der weißen, bei anderen der grauen Substanz überwog [10]. Besonders ausgeprägt nahm das Volumen von Frontal- und Parietallappen ab, während Temporal- und Occipitalregionen von dem Verlust weniger betroffen waren [11].

1.2.2 Mikrostrukturelle Veränderungen der weißen Substanz

Die Möglichkeiten zur Untersuchung der Mikrostruktur des zentralen Nervensystems waren bis zur Einführung der Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) vor allem auf Methoden wie der chirurgischen Resektion und *post-mortem*-Untersuchungen beschränkt. Histopathologisch zeigen sich im physiologischen Alterungsprozess der weißen Substanz eine Abnahme der myelinisierten Fasern, degenerative Veränderungen der Myelinscheide und eine Vergrößerung des extra-axonalen Raums [12-14].

Mittels konventioneller MRT konnten zwar Untersuchungen anatomischer Strukturen zur Differenzierung und Beurteilung der grauen und weißen Substanz *in vivo* durchgeführt werden, doch fehlte bislang die Möglichkeit der dezidierten Darstellung einzelner Faserbahnen. Veränderungen dieser Bahnen durch pathologische oder physiologische Prozesse ließen sich somit *in vivo* nicht untersuchen. Erst seit etwas mehr als einem Jahrzehnt ist es durch die DTI möglich, Erkenntnisse über einzelne Strukturen und Faserbahnen nichtinvasiv und *in vivo* zu gewinnen.

Die DTI stützt sich dabei auf die diffusionsgewichtete MRT (DWI), welche die mittlere Diffusionstrecke von Wassermolekülen innerhalb einer bestimmten Zeit im (Hirn-) Gewebe misst und visualisiert. Durch die mathematische Charakterisierung der Diffusion mit Hilfe eines Tensors kann das Diffusionsverhalten im dreidimensionalen Raum beschrieben werden [15]. Im Hirngewebe wird die Diffusion der Wassermoleküle vor allem durch Zellmembranen der Axone eingeschränkt. Dies resultiert in einem gerichteten Diffusionsverhalten, bei dem Wassermoleküle entlang der Nervenfasern freier diffundieren als quer zu ihnen. Vor allem in Bereichen von Faserbündeln mit streng parallel angeordneten Axonen entspricht die Hauptdiffusionsrichtung der Längsachse der Faserbahn, was deren Rekonstruktion und Darstellung durch die sogenannte Traktographie ermöglicht. Neben der reinen Darstellung von Faserbahnen der weißen Substanz wird die Traktographie in der Neurowissenschaft vor allem genutzt, um Aufschluss über mikrostrukturelle Veränderungen im Gesunden wie auch bei neurologischen Erkrankungen zu erlangen. Dies geschieht mit Hilfe des Vergleichs Trakt-spezifischer Messwerte, wie der Fraktionellen Anisotropie (FA), einem wesentlichen DTI-Parameter, der den Grad der Richtungsabhängigkeit der Diffusion beschreibt. Auf diese Weise konnten erstmals motorische Faserbahnen wie die PB und zum Teil die CRSF *in vivo* dargestellt und untersucht werden. Ziel der Forschung war neben der Analyse von physiologischen Prozessen wie dem Altern auch die Darstellung der Faseränderungen im Rahmen neurologischer Erkrankungen wie beispielsweise dem Schlaganfall, der Amyotrophen Lateralsklerose oder der Multiplen Sklerose [5, 16-18]. Mittlerweile findet die Traktographie auch klinische Anwendung in der Neurochirurgie, wo sie zur Operationsplanung eingesetzt wird [19].

Die bereits dargelegten Erkenntnisse zum physiologischen Alterungsprozess der weißen Substanz durch die konventionelle MRT-Bildgebung konnten somit um eine mikrostrukturelle Ebene ergänzt und der Fokus der Betrachtung auf einzelne Strukturen und Faserbahnen gelenkt werden. In der Literatur wird ein anterior-posterior-Gradient für die lokale Abnahme der FA im Alter propagiert. In posterior und occipital gelegener weißer Substanz sind diese Veränderungen der FA weniger deutlich ausgeprägt als in frontalen und parietalen Regionen, was besonders am Corpus callosum deutlich wird. Für die Capsula interna scheint diese These jedoch nicht zuzutreffen, da sich der hintere Schenkel wesentlich anfälliger für degenerative Prozesse zeigt als der vordere Schenkel [20, 21].

Altersabhängige FA-Veränderungen motorischer Faserbahnen und dazugehöriger Strukturen wurden eingehend mit DTI analysiert und aufgezeigt. So umfangreich die Studien zum altersabhängigen Wandel der PB auch sind [20, 22-32], so rar sind sie zu den CRSF. Erstmals mit DTI-Traktographie dargestellt wurden letztere im Rahmen von Schlaganfallstudien [5, 33].

Eine Analyse dieser Strukturen im Rahmen des physiologischen Alterungsprozesses erfolgte bislang nicht.

1.3 Strukturelle Veränderungen cortico-rubro-spinaler Fasern post Schlaganfall

Da die CRSF in ihrer Physiologie mittels DTI bisher nahezu unerforscht sind und deren Entwicklung im physiologischen Alterungsprozess noch keine Beachtung fand, bleibt allein der Blick auf den strukturellen Wandel dieser Faserbahn in pathologischen Prozessen wie dem Schlaganfall.

Anders als bei Wirbeltieren scheinen die CRSF zwar im Vergleich zu der PB in der menschlichen Motorik eine untergeordnete Rolle zu spielen, jedoch gibt es Hinweise auf eine nicht zu vernachlässigende Rolle in der Durchführung von Bewegungen. Bei Primaten mit kombinierter Läsion von PB und CRSF zeigte sich die Funktion der oberen Extremität stärker eingeschränkt als bei Tieren mit alleiniger Läsion der PB, bei denen wiederum eine gute Erholung beobachtet werden konnte [34]. Auch bei Patienten nach stattgehabtem Schlaganfall war die motorische Beeinträchtigung bei kombinierter Läsion wesentlich gravierender als bei ausschließlich betroffener PB [5].

Zudem scheint den CRSF bei Beeinträchtigung der PB eine wesentliche Rolle in der Regeneration und Rehabilitation zuteil zu werden. Bei Primaten konnte ein Zusammenhang zwischen PB-Läsion und Reorganisation der Efferenzen des Ncl. ruber aufgezeigt werden [35]. Mittels DTI ließen sich mikrostrukturelle Veränderungen im Reorganisations- und Regenerationsprozess post Schlaganfall auch beim Menschen nachweisen [5, 36-38]. Veränderungen der FA in der Umgebung des Ncl. ruber spiegelten strukturelle Veränderungen im Rahmen motorischer Regeneration wider und sind bereits im subakuten Stadium nach Schlaganfall nachzuweisen [33, 36]. Somit scheinen die CRSF an der Regeneration der Feinmotorik nach Schädigung der Pyramidenbahn wesentlich beteiligt zu sein.

1.4 Zielsetzung

Bei Beeinträchtigung der Pyramidenbahn durch einen Schlaganfall nehmen die CRSF eine kompensatorische Rolle im Regenerationsprozess der Feinmotorik ein, wie bereits in Studien an Schlaganfallpatienten und Primaten gezeigt werden konnte [33, 34]. Unklar bleibt, wie sich dieses System im Rahmen des physiologischen Alterungsprozesses verhält, bei dem es zu einer langsamen Degeneration der Pyramidenbahn kommt, welche unter anderem mittels DTI

nachgewiesen werden konnte [16, 39]. Über die Veränderung der CRSF im physiologischen Alterungsprozess ist bislang wenig bekannt. Ziel dieser Studie ist es daher, die CRSF im gesunden Altern mittels DTI zu untersuchen und der Frage nachzugehen, ob auch hier ein mikrostruktureller Wandel dieser Faserbahn in Kontrast zum Degenerationsprozess der PB zu erkennen ist. Dieser könnte gegebenenfalls eine Abnahme der motorischen Fertigkeiten im Alter kompensieren. Zur Untersuchung der altersabhängigen Unterschiede in der Mikrostruktur der absteigenden motorischen Faserbahnen wurden von gesunden jungen und älteren Rechtshändern DTI-Datensätze verwendet, um die PB und CRSF durch traktographische Methoden darzustellen. Zur Untersuchung der funktionellen Bedeutung des strukturellen Wandels erfolgte die Evaluation der Feinmotorik und der motorischen Lernfähigkeit. Dazu führte ein Teil der Probanden ebenfalls eine Reihe motorischer Aufgaben durch.

2 METHODEN

2.1 Studiendesign

Diese klinisch experimentelle Arbeit wurde unter der Leitung von Frau Prof. Dr. med. Agnes Flöel am NeuroCure Clinical Research Center in Berlin zwischen dem 3. Dezember 2012 und dem 5. Juni 2014 durchgeführt. Die MRT-Untersuchungen stammen aus einem Datenpool gesunder Probanden der Arbeitsgruppe für Kognitive Neurologie. Die Ethikanträge wurden jeweils durch die Ethikkommission bewilligt. Die Einverständniserklärungen der Probanden liegen vor.

Insgesamt konnten 88 jüngere (44 w, 44 m; 18-36 Jahre) und 42 ältere (21 w, 21 m; 60-77 Jahre) gesunde Rechtshänder eingeschlossen werden. Das Durchschnittsalter der jüngeren Kohorte war $24,8 \pm 3,9$ Jahre, das der Älteren $68,5 \pm 5,2$ Jahre. Die motorische Testbatterie führten 28 (14 w, 14 m) der jüngeren und 26 (13 w, 13 m) der älteren Probanden durch. Für die Erhebung der klinischen Daten wurden von den 130 Probanden mit vorliegenden MRT-Untersuchungen insgesamt 80 (48 Jüngere, 32 Ältere) telefonisch oder schriftlich kontaktiert. Es entschieden sich 26 (20 Jüngere, 6 Ältere) gegen eine Teilnahme am motorischen Teil der Studie.

Die Ausschlusskriterien umfassten Linkshändigkeit, neurologische und psychiatrische Erkrankungen sowie die Kontraindikationen der MRT-Untersuchung (Herzschrittmacher, Prothesen, Stents, Medikamentenpumpen, Schwangerschaft und Klaustrophobie). Der Grad der

Rechtshändigkeit wurde mit Hilfe des Edinburgh Handedness Inventory bestimmt [40], wobei nur Probanden berücksichtigt wurden, die einen Lateralitätsquotient ≥ 40 aufwiesen. Die Probanden, welche die motorischen Aufgaben durchführten, sollten zusätzlich keine Schmerzen, Taubheit oder Bewegungseinschränkungen an den Händen vorweisen und im letzten halben Jahr vor der Messung keine Operation an Hand oder Arm gehabt haben. Innerhalb der Altersgruppen wurde ein ausgewogenes Geschlechterverhältnis eingehalten.

2.2 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist als Schnittbildgebung in der klinischen Diagnostik unentbehrlich geworden. Die durch neue MRT-Techniken gewonnenen strukturellen und funktionellen Erkenntnisse hinsichtlich der Vernetzung des zentralen Nervensystems sind ein wichtiger Bestandteil der Neurowissenschaften. Im Folgenden sollen die Grundlagen der MRT erläutert werden [41].

Durch die Nutzung einer physikalischen Eigenschaft des Kohlenwasserstoffatomkerns (Proton), dem Eigendrehimpuls „Spin“ (Abb. 3A), kann durch eine Kombination aus statischem Magnetfeld und elektromagnetischen Wellen eine Gewebedifferenzierung erfolgen, sodass ein MR-Bild entsteht. Der Spin lässt das Proton durch die rotierende elektrische Ladung zu einem kleinen Magneten werden. Wird von einem MR-Scanner ein statisches Magnetfeld B_0 generiert, richten sich die Protonen entsprechend ihres Energieniveaus parallel oder antiparallel aus (Abb. 3B). Ähnlich eines sich langsam drehenden Spielzeugkreisels zirkulieren sie in der sogenannten Präzessionsbewegung Konus-förmig um die Magnetfeldachse (Abb. 3C und D).

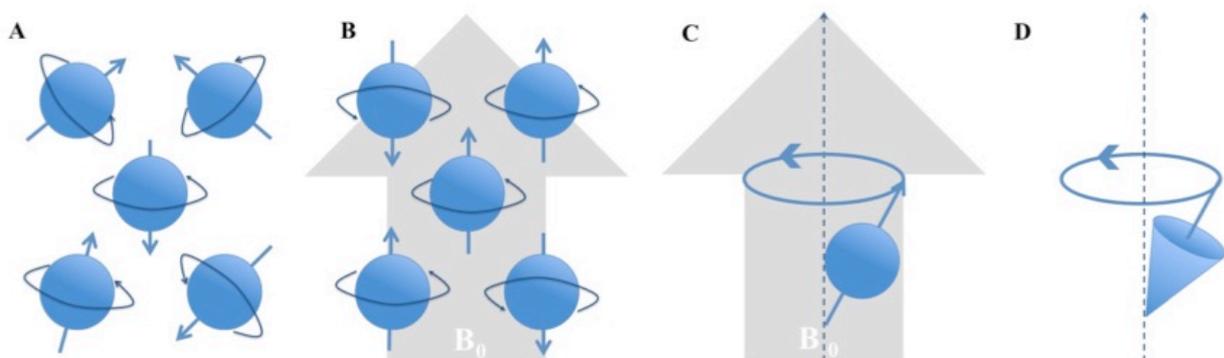


Abbildung 3 – Spin und Präzessionsbewegung. (A) Zufällige Anordnung von Protonen (Kugel) mit Eigendrehimpuls „Spin“ (dunkelblaue Ellipse) um die eigene Achse (blauer Pfeil), (B) Parallele und antiparallele Ausrichtung von Protonen im statischen Magnetfeld B_0 (grauer Pfeil), (C) Präzessionsbewegung eines Protons um die Längsachse von B_0 , (D) schematische Darstellung der Konus-förmigen Präzessionsbewegung. (Abbildung in Anlehnung an Weishaupt et al. (2014) [41].)

Die Frequenz der Präzession wird Larmor-Frequenz genannt. Diese steigt mit der Stärke von B_0 an. Es entsteht ein zu B_0 longitudinal ausgerichtetes Magnetfeld, wobei sich die Kräfte entgegengesetzt ausgerichteter Protonen neutralisieren und parallele addieren.

Wird ein zur Larmor-Frequenz resonanter Hochfrequenz-Impuls (HF) senkrecht zu B_0 induziert, synchronisiert sich die Präzessionsbewegung der Protonen, und eine transversale Magnetisierung wird generiert. Die entstehende Spannung kann in einer Empfangsspule als MR-Signal gemessen werden. Zeitgleich zur Entstehung der transversalen Magnetisierung werden Protonen angeregt, auf ein höheres Energieniveau zu „springen“, und die Längsmagnetisierung nimmt ab. Bei einem 90° -Impuls wird die longitudinale Magnetisierung ganz aufgehoben, und es scheint, als würde die Magnetisierung im rechten Winkel in die Transversalebene gekippt.

Endet der HF-Impuls, baut sich die Längsmagnetisierung wieder auf. Die Dauer dieser longitudinalen Relaxation, T_1 , nimmt mit der Stärke von B_0 zu und ist abhängig von Struktur und Zusammensetzung des Gewebes. So hat Wasser im Gegensatz zu Fett eine lange T_1 . Parallel dazu gerät die Präzession der Protonen außer Phase, und die transversale Magnetisierung bildet sich zurück. Diese transversale Relaxation ist bedingt durch Spin-Spin-Wechselwirkungen und die Inhomogenität von B_0 . Die Zeitkonstante ist hier T_2 bzw. T_2^* . Wasser hat im Vergleich zu Gewebe mit größeren Molekülen eine längere T_2 .

Der Bildkontrast kann durch die Anpassung von Repetitions- (engl. time to repeat, TR) und Echozeit (engl. echo time, TE) variiert werden. Je ausgeprägter die longitudinale Relaxation zum Zeitpunkt eines erneuten Impulses, desto stärker ist die Signalintensität und damit die Helligkeit im Bild. So ist die T_1 -Gewichtung bei kurzer Impulsfolge stärker. Im Bild erscheint Gewebe mit einer geringen T_1 hell und mit längerer T_1 dunkel.

Der T_2 -bedingte Kontrast ist abhängig von der Echozeit. Das Echo ist ein wieder hergestelltes Signal, das nach Applikation eines 180° -Impulses entsteht. Dieser Impuls führt zur Umkehr der Präzessionsbewegung und zur Rephasierung, was die - durch transversale Relaxation bedingte - Abnahme der Signalintensität aufhält. Ist die Echozeit lang, so ist auch die T_2 -Gewichtung stark. Gewebe mit einer raschen T_2 erscheinen dunkel, solche mit einer langen T_2 hell.

Um ein MR-Bild zu generieren, muss zunächst eine zu untersuchende Schnittebene definiert werden, in der dann die MR-Signale ihrem Herkunftsort zugeordnet werden können. Dies geschieht in drei Schritten: der Schichtwahl, der Phasenkodierung und der Frequenzkodierung.

Die Differenzierung einzelner Schnitte erfolgt mit einer Gradientenspule, die in B_0 Richtung eine ansteigende Magnetisierung erzeugt. Zeitgleich wird ein RF-Impuls appliziert. Da die Larmor-Frequenz proportional zur Magnetfeldstärke ist, präzedieren die Protonen entsprechend ihrer

Lokalisation mit ungleichen Frequenzen und können daher schichtweise angeregt werden. Die Dicke einer Schicht ist dabei abhängig von der Stärke des Gradienten: Ein starker Gradient generiert dünnere Schnitte, ein schwacher dickere.

Die Lokalisation der MR-Signale, die Ortskodierung, erfolgt durch die Anwendung mehrerer Gradienten verschiedener Raumrichtungen. Diese differenzieren einzelne Bildzeilen über eine Phasenverschiebung der präzedierenden Protonen und Bildspalten durch Frequenzunterschiede. Frequenz und Phase sind pro Volumeneinheit somit genau definiert, sodass nach repetitiven Messungen die Kombination aus Phasen- und Frequenzkodierung in ein zweidimensionales Bild umgerechnet werden kann. Je mehr Messungen in die Analyse einfließen, desto schärfer ist das Bild, doch umso länger ist die Aufnahmezeit.

Für die Auflösung des digitalen MR-Bildes ist die Größe der Volumenpixel, der Voxel, entscheidend. Die Voxelgröße wird durch Schichtdicke, Matrixgröße und durch das betrachtete Feld, das Sichtfeld (engl. field of view, FOV) beeinflusst.

Störfaktoren wie ein inhomogenes Magnetfeld oder Patientenbewegung können das MR-Signal negativ beeinflussen. Bestehende Wechselwirkungen zwischen Signal und Bildrauschen werden als Signal-zu-Rausch-Verhältnis (engl. signal-to-noise-ratio, SNR) bezeichnet. Optimal für die Bildqualität ist ein hohes SNR. Folgende Faktoren sind bei der Bild-Akquisition zu berücksichtigen: die B_0 -Feldstärke, die Schichtdicke, die Bandbreite des Frequenzspektrums für die Frequenzkodierung, die Anzahl der Messungen, die Aufnahmeparameter TR, TE und Pulswinkel, die Wahl der RF-Spule sowie die Größe der Bildmatrix und das FOV.

2.3 Diffusionsgewichtete MRT und Diffusions-Tensor-Bildgebung

Die MRT ermöglicht es auch, die Bewegung von Wassermolekülen im Gewebe zu messen und dadurch zusätzliche Informationen über die zugrundeliegenden Strukturen und deren Physio- oder Pathologie zu gewinnen. Die Diffusion der Wassermoleküle bildet somit die Grundlage für die diffusionsgewichtete MRT (engl. diffusion weighted imaging, DWI) und die Diffusions-Tensor-Bildgebung (engl. diffusion tensor imaging, DTI). Im Folgenden werden die physikalischen Grundlagen der DTI näher erläutert und im Anschluss daran das genaue methodische Vorgehen beschrieben.

2.3.1 Diffusion und scheinbarer Diffusionskoeffizient

Gegenstand der Betrachtung sei ein Wasserkubus, wie in Abb. 4 dargestellt. Da die Wassermoleküle auf Grund ihrer thermischen Energie stets in Bewegung sind, verschieben sich die einzelnen Teilchen gemäß der Brownschen Molekularbewegung auf ungerichteten Pfaden frei. Die Diffusion ist in alle Richtungen gleich; sie ist isotrop (Abb. 4A). Das Maß der Beweglichkeit der Wassermoleküle kann durch die physikalische Konstante des Diffusionskoeffizienten beschrieben werden. Befände sich im Kubus eine Barriere in Form eines Strohhalmes, wäre die Diffusion im Schaft des Halms nicht mehr in alle Richtungen gleich frei, sondern eingeschränkt. Die Diffusion ist richtungsabhängig, d.h. anisotrop (Abb. 4B). Da die mittlere Wegstrecke aller Teilchen im gleichen Beobachtungszeitraum nun geringer ausfällt als in einem Kubus ohne Barriere, scheint der Diffusionskoeffizient kleiner, und man spricht vom scheinbaren Diffusionskoeffizienten (engl. apparent diffusion coefficient, ADC) [42].

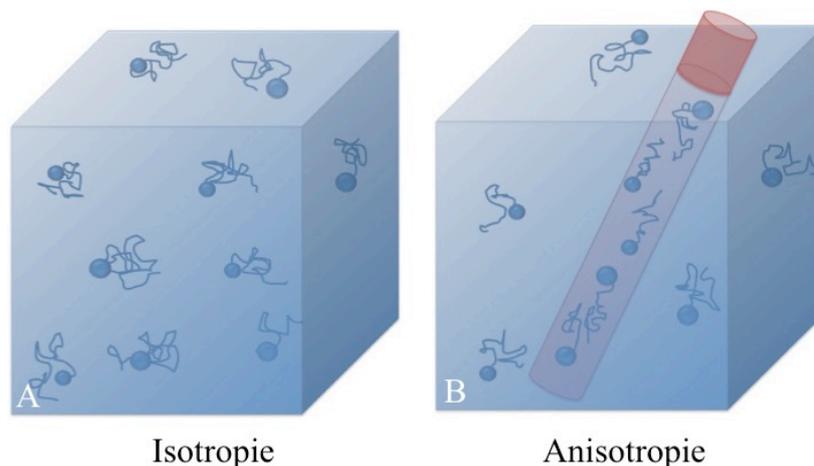


Abbildung 4 – Schematische Darstellung der freien (isotropen) und richtungsabhängigen (anisotropen) Diffusion. (A) Freie Bewegung von Wassermolekülen (dunkelblaue Kugeln) auf ungerichteten Diffusionspfaden (dunkelblaue Linien) in einem Wasserkubus ohne Barrieren und (B) richtungsabhängige Diffusion innerhalb eines Strohhalmes (rot). (Eigene Abbildung)

Ähnlich wie im oben genannten Beispiel verhält es sich auch mit der Diffusion im zentralen Nervengewebe. Die zugrundeliegende Mikrostruktur des Gewebes beeinflusst den Grad der Anisotropie, sodass die Wassermoleküle schneller longitudinal zu den Nervenfasern als quer zu ihnen diffundieren [43]. Die intakten Zellmembranen der Axone der weißen Substanz behindern die transversale Diffusion und bilden die Hauptursache der Anisotropie in neuralem Gewebe [42]. Während die Myelinscheide dabei keine grundlegende, dennoch aber eine

modulierende Wirkung auf die Anisotropie ausübt [44], konnte ein Einfluss der ebenfalls longitudinal angeordneten Neurofilamente nicht nachgewiesen werden [45].

2.3.2 Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie

Die Diffusionsbewegung von Wassermolekülen kann durch die DWI in allen drei Raumrichtungen gemessen und visualisiert werden. Mittels Anwendung eines Gradienten-Impuls-Paars nach Stejskal und Tanner [46] wird das MR-Signal für die mittlere Verschiebung der Wassermoleküle in einem Voxel sensibilisiert. Die transversale Magnetisierung der sich entlang des Gradientenfelds bewegenden Spins wird umso stärker abgeschwächt, je mehr die Moleküle sich verschoben haben. Je schneller die Diffusion also abläuft, umso schwächer ist das Signal und umso dunkler der Bildpunkt. Wie stark die Diffusionsgewichtung ausfällt, wird durch Dauer und Stärke des angewendeten Gradienten-Impulses bestimmt und im b-Wert ausgedrückt. Ein Bild mit einem b-Wert von 0 s/mm^2 ist nicht diffusionsgewichtet, eines mit einem b-Wert von 1000 s/mm^2 hingegen sehr stark. Aus den erhaltenen Informationen lässt sich der ADC pro Voxel quantitativ berechnen und bildlich in einem kontrastumgekehrten Graustufenbild darstellen; dabei ist er stets abhängig von der Richtung des applizierten Gradienten [41].

2.3.3 Diffusions-Tensor-Bildgebung

Die DTI stellt eine Sonderform der DWI dar. Mittels DTI ist es möglich, anhand des Diffusionsverhaltens von Wassermolekülen im Gewebe Rückschlüsse auf dessen Mikrostruktur zu ziehen und Faserbahnen der weißen Substanz zu rekonstruieren. Durch Anwendung einer speziellen DTI-Sequenz wird die Diffusion in vielen verschiedenen Raumrichtungen innerhalb eines dreidimensionalen Bildpunktes (Voxel) erfasst und mathematisch als Tensor beschrieben. Der Diffusionstensor kann als Ellipsoid veranschaulicht werden [47]. Noch einmal soll der Wasserkubus mit dem darin platzierten Strohhalm der Verbildlichung dienen. Die Oberfläche dieses Ellipsoids wird von den Punkten definiert, zu denen das Wassermolekül mit der gleichen Wahrscheinlichkeit von seinem Ursprungspunkt in der Mitte aus diffundiert, wie in Abb. 5A illustriert ist. Die Eigenvektoren ε_1 , ε_2 , ε_3 bilden die Hauptachsen, deren Länge durch die Diffusionsstrecke innerhalb einer bestimmten Zeit bestimmt wird. Die entsprechenden Eigenwerte λ_1 , λ_2 , λ_3 bestimmen die Diffusivität (Abb. 5B).

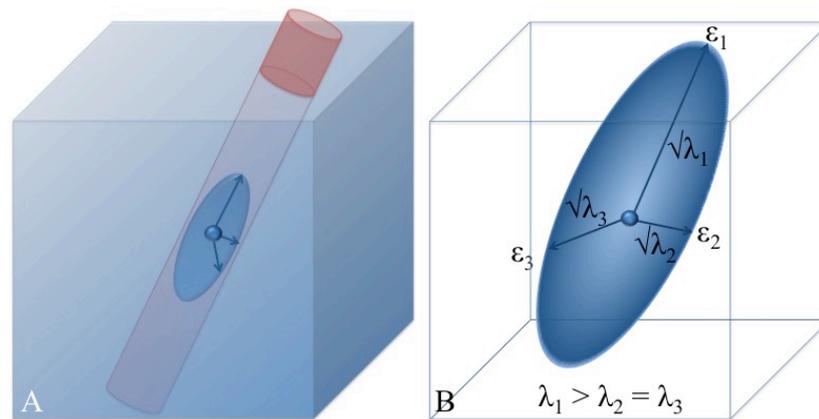


Abbildung 5 – Schematische Darstellung des Diffusionstensors als Ellipsoid (A) im anisotropen Raum des Strohalm-Modells. (B) Die Hauptachsen des Ellipsoids werden definiert durch die Eigenvektoren $\varepsilon_1, \varepsilon_2, \varepsilon_3$ wobei deren Maßstab durch die Wurzel der Eigenwerte $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ festgelegt wird. Mit $\lambda_1 > \lambda_2 = \lambda_3$ ist der Diffusionstensor hier ein gestrecktes Ellipsoid (Abbildung in Anlehnung an Bassler 1995 [47] und Jones 2008 [48].)

Es gilt: $\lambda_1 > \lambda_2 > \lambda_3$, wobei λ_1 der axialen Diffusivität (AD) und der Mittelwert aus λ_2 und λ_3 der zu AD senkrecht stehenden radialen Diffusivität (RD) entspricht [47]; siehe Gleichung 1 und 2.

Im Tensor-Modell lässt sich der Grad der Richtungsabhängigkeit der Diffusion durch die Fraktionelle Anisotropie (FA) ausdrücken, die mittels der Eigenwerte berechnet wird. Sind alle Eigenwerte gleich groß ($\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3$), ist die FA gleich 0. Ist $\lambda_1 \gg \lambda_2 = \lambda_3$, nimmt die FA ihren höchsten Wert 1 an. Gleichung 3 zeigt den genauen mathematischen Zusammenhang. Stark strukturiertes Gewebe wie die weiße Substanz, in der Axone im Bereich von Faserbündeln streng parallel angeordnet sind, weist eine hohe FA auf und wird dadurch im Graustufenbild heller dargestellt als beispielsweise die mit Liquor gefüllten Ventrikel, in denen durch die Abwesenheit von hinderlichen Membranen eine isotrope Diffusion vorliegt. Dort nimmt die FA nahezu einen Wert von 0 an und die Voxel sind somit dunkel [48].

$$(1) AD = \lambda_1 \quad (2) RD = \frac{\lambda_2 + \lambda_3}{2} \quad (3) FA = \frac{\sqrt{\frac{1}{2} \sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2}}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$

2.3.4 Traktographie: Die Darstellung von Nervenfaserbahnen

Die sogenannte Traktographie ist derzeit die einzige nichtinvasive Methode zur Lokalisierung und Visualisierung von Trakten der weißen Substanz *in vivo*. Die Annahme, dass die Hauptdiffusionsrichtung mit der Orientierung der Axone übereinstimmt, bildet dabei die Grundlage zur Darstellung von Nervenfaserbahnen. Drei Schritte sind dazu notwendig: Das Festlegen einer Ursprungsregion, die Verfolgung der Faserbahn über definierte Wegpunkte und letztendlich die Terminierung des Fasertraktes. Der zugrundeliegende Algorithmus bestimmt, auf welche Art und Weise dies erfolgt: deterministisch oder probabilistisch [49].

In der deterministischen Traktographie wird von jedem zur Ursprungsregion gezählten dreidimensionalen Bildpunkt Voxel-weise eine Stromlinie (engl. streamline) entlang der Hauptdiffusionsrichtung gezogen, bis die Terminierungskriterien erreicht sind. Der Endpunkt einer Faserbahn wird durch eine FA-Grenze festgelegt. Um zu verhindern, dass der Trakt dieselbe Wegstrecke zurück verfolgt, erfolgt die Terminierung auch bei Erreichen eines bestimmten Winkels [48]. Doch der deterministische Ansatz birgt Limitationen in sich. So repräsentiert die Hauptdiffusionsrichtung innerhalb eines Voxels die Ausrichtung der zugrundeliegenden Fasern nicht immer gleich gut. Dies ist zum Beispiel der Fall, wenn Faserbahnen sich innerhalb eines Voxels aufteilen. Hinzu kommt, dass Messfehler durch Bildrauschen entstehen, die zu Unsicherheit in der Bestimmung des Diffusionstensors führen [50]. Die probabilistische Traktographie berücksichtigt hingegen diese Messunsicherheit, indem durch Wiederholung des Stromlinien-Prozesses mehrere wahrscheinliche Verläufe aus einer Ursprungsregion verfolgt werden, bei deren Rekonstruktion auf eine Verteilung von möglichen Faserrichtungen pro Voxel zurückgegriffen wird. Zur Bestimmung dieser Wahrscheinlichkeitsverteilung der Faserrichtungen stehen den probabilistischen Algorithmen unterschiedliche Methoden zur Verfügung. Letztendlich wird eine Wahrscheinlichkeitsverteilung visualisiert, die zeigt, mit welcher Sicherheit eine Wegstrecke auf Basis der Datenlage zwischen der Ursprungsregion und den einzelnen Voxeln besteht. Terminierungskriterium ist hier ebenfalls ein zu scharfer Kurvenwinkel [48].

Falsch-positive oder falsch-negative Ergebnisse sind jedoch in der probabilistischen Traktographie ebenso wahrscheinlich wie in den deterministischen Ansätzen, da auch die Wahrscheinlichkeitsverteilung der Faserrichtungen die zugrundeliegende Faserstruktur nicht genau darstellt [51]. Einen wesentlichen Beitrag zu der Entstehung von systematischen Fehlern leisten komplexe Faserverläufe. Kreuzen, „küssen“, teilen oder krümmen sich die zugrundeliegenden Nervenfaserbahnen, stößt das Tensor-Modell rasch an die Grenzen der

akkuraten Darstellung. Durch Weiterentwicklung bestimmter probabilistischer Algorithmen [52] konnten jedoch Lösungsansätze für den Umgang mit sich kreuzenden Fasern gefunden werden [53]. Die Unterscheidung von tatsächlich kreuzenden und sich nur „küssenden“ Fasern ist jedoch weiterhin nicht möglich [48].

Ein weiteres bisher ungelöstes Problem stellt die Fehlerakkumulation dar. Gerade bei der Rekonstruktion langer Faserbahnen kommt dies zum Ausdruck. Es führen insgesamt mehr generierte Stromlinien durch näher an der Ursprungsregion gelegene Voxel als durch entferntere [48].

2.4 Erhebung und Vorverarbeitung der Bildgebungsdaten

Die Durchführung der MRT erfolgte mit einem 3 Tesla Magnetom Trio Scanner (Siemens, Erlangen, Deutschland) des Berlin Center for Advanced Neuroimaging. Die DTI wurde mit einer Spin-Echo Planar Imaging Sequenz erhoben: TR = 7500 ms, TE = 86 ms, isometrische Voxel: $2,3 \times 2,3 \times 2,3 \text{ mm}^3$. 61 axiale Schnitte deckten das Gehirn bis einschließlich Hirnstamm ab. Die Erfassung der Diffusion erfolgte in 64 nicht-kollinearen Richtungen mit einem b-Wert von 1000 s/mm^2 . Als Referenz wurden 10 b0 Bilder erhoben.

Um die Vorverarbeitung zu ermöglichen, wurde ebenfalls eine T1 Sequenz angewendet (TR/acquisition time = 1900 ms, TE = 2,52 ms, 192 sagittale Schnitte; Voxelgröße $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$). Zum Ausschluss struktureller Veränderungen, welche die Motorik der Probanden beeinträchtigen könnten, wurde eine Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) Sequenz verwendet, die anschließend neuroradiologisch begutachtet wurde.

Zur Weiterverarbeitung wurden zunächst die Rohdaten vom Digital Imaging and Communications in Medicine Format DICOM in das Neuroimaging Informatics Technology Initiative Fileformat NIFTI mittels MRIconvert umgewandelt.

Die Vorverarbeitung der DTI-Bildgebungsdaten erfolgte dann mit FSL aus der Software-Bibliothek des Oxford Centre for Functional MRI of the Brain (FMRIB, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>).

Zur Korrektur von Bildverzerrungen und Eddy Currents wurde eine 3D affine Bildregistrierung angewendet, wofür das b0 Bild als Referenz diente. Die FMRIB's Diffusion Toolbox (FDT) von FSL verarbeitete dies in einem Schritt.

Um ausschließlich Gehirngewebe in die Analyse mit einzuschließen, kam das Brain Extraction Tool (BET) von FSL zur Anwendung. Dies entfernte die Schädelkalotte sowie Muskel und Fettschichten. Im Wesentlichen basiert dieser Algorithmus auf der Schaffung einer

mosaikartigen Oberfläche im Zentrum des Gehirns, welche in mehreren Teilschritten der Hirnoberfläche angepasst wird, sodass ein Oberflächennetz entsteht [54].

2.4.1 *Zweidimensionale Visualisierung der DTI-Daten*

Die Anwendung des Tensor-Models auf jedes Voxel ermöglicht die Bestimmung der Diffusivitätsparameter [47]. Die FA wurde mittels der Eigenwerte berechnet und in einer zweidimensionalen Bildkarte visualisiert. Dieses Graustufenbild kodiert den Grad der Anisotropie im Gehirngewebe in Werten zwischen 0 (Isotropie: dunkel) und 1 (absolute Anisotropie: hell). Hierfür kam DTIfit von FSL zur Anwendung. Grundlage bildeten die diffusionsgewichteten Bilder im nativen Raum nach Korrektur der Eddy Currents und der Extraktion des Gehirngewebes durch BET.

2.5 Probabilistische Traktographie

In Vorbereitung auf die probabilistische Traktographie wurden zunächst die Diffusionsrichtungen für jeden Voxel bestimmt, wobei zwei Faserrichtungen per Voxel zugelassen wurden [53]. Die Wahrscheinlichkeitsverteilung der Diffusionsparameter und damit der zugrundeliegenden Faserrichtungen wurde durch Anwendung des BEDPOSTx-Algorithmus (engl. Bayesian Estimation of Diffusion Parameters Obtained using Sampling Techniques, x: Darstellung kreuzender Fasern) von FSL bestimmt, der hierzu das Markov-Chain-Monte-Carlo-Stichprobenverfahren durchführt [52]. Im Anschluss daran wurde die probabilistische Traktographie mittels PROBTRACKx (engl. probabilistic tracking with crossing fibers) von FSL durchgeführt.

2.5.1 *Regions of Interest*

Zur Rekonstruktion der PB und der CRSF mittels Traktographie wurden entsprechend ihres Verlaufs drei Regions of Interest (ROI) in den FA-Karten eines jeden Probanden im nativen Diffusionsraum gewählt: die Handregion auf M1 im Gyrus praecentralis (Handknäuf), der PLIC und eine entsprechende pontine ROI. Eine exemplarische Darstellung bietet Abb. 6.

Es wurde stets darauf geachtet, dass die ROIs beider Hemisphären die gleiche Anzahl von Voxeln aufweisen und sich in derselben axialen Schnittebene befinden. Bei verkippten Bildern

wurden die ROIs durch die Wahl unterschiedlicher Ebenen der Angulierung entsprechend angepasst.

Der Handknauf wurde durch einen Würfel von $5 \times 5 \times 5$ Voxeln erfasst (Abb. 6A). Zur Identifizierung diente in der axialen Ebene vor allem dessen charakteristische Ω -Form, die sich in den Sulcus centralis vorwölbt. In unklaren Fällen konnte der Sulcus frontalis superior, der von dorsal auf den Sulcus praecentralis trifft, als Orientierung hinzugezogen werden; posterior davon ist der Handknauf zu erwarten [55]. Der PLIC wurde jeweils in seiner Gesamtheit als ROI definiert (Abb. 6B) [56]. Dazu wurde in der axialen Schnittebene gezeichnet, in der sich Capsula interna und Thalamus am stärksten kontrastieren. Die Anzahl der die Capsula interna

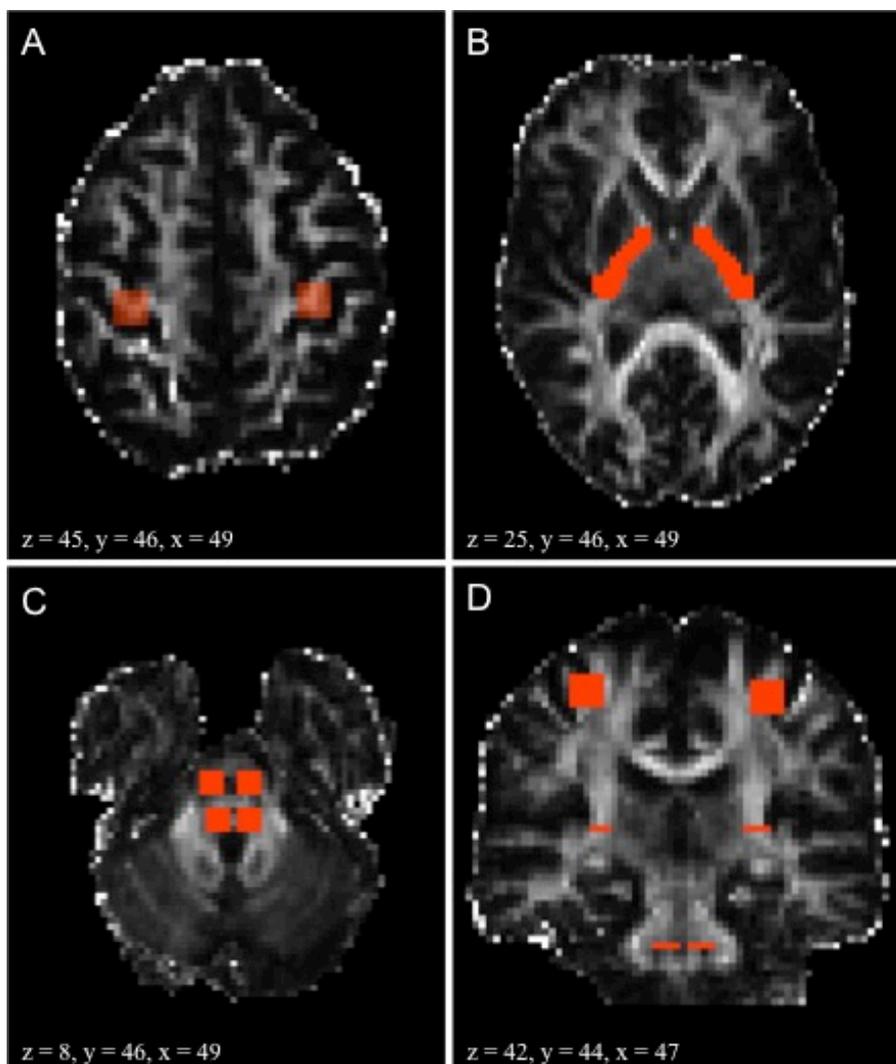


Abbildung 6 – Regions of Interest. Darstellung der ROI in rot unter Angabe der Schnittkoordinaten. A-C im Axialschnitt, D im Frontalschnitt. (A) Handknauf, (B) Capsula interna, (C) Hirnstamm (vergrößert dargestellt), (D) Übersicht. (Eigene Abbildung)

erfassenden Voxel unterschieden sich maximal um ± 2 im Seitenvergleich. Im Pons wurden gemäß dem Verlauf von PB und CRSF unterschiedliche ROIs gewählt (Abb. 6C). Für die Rekonstruktion der PB wurde eine mit 4×4 Voxeln bemessene ROI an der Basis des Pons (Pars basilaris pontis) eingezeichnet, während für die CRSF eine eben so große ROI an der Brückenhaube, dem posterioren Teil des Pons (Tegmentum pontis) gewählt wurde [56]. Um die PB und CRSF nach kaudal zu begrenzen und somit cerebelläre Fasern auszuschließen, wurde eine Exklusionsmaske zwei Schichten unterhalb der pontinen ROI erstellt.

2.5.2 Rekonstruktion der Pyramidenbahn und der cortico-rubro-spinalen Fasern

Für die Rekonstruktion der PB und der CRSF in beiden Hemisphären wurde die jeweilige pontine ROI als Ursprungsregion definiert. Als Wegpunkte dienten ipsilateral die PLIC-ROI und die Handknauf-ROI. Ausgehend von jedem einzelnen Voxel der Ursprungsregion und unter Berücksichtigung der wahrscheinlichkeitsverteilten Hauptdiffusionsrichtungen auf Voxel-Ebene wurden wiederholt mögliche Wegbahnen generiert, insgesamt 5000mal. Nur jene, die durch beide Wegpunkte führen, wurden berücksichtigt. Um atypisch verlaufende Fasern auszuschließen, wurde durch die Anwendung eines Kurvengrenzwerts von 0,2 (dem Cosinus der minimalen Gradanzahl) ein minimaler Kurvenwinkel von $\pm 80^\circ$ festgelegt [52]. Nach maximal 2000 Schritten á 0,5mm wurde die Generierung ebenfalls beendet.

Es wurden folgende vier Wegstrecken mittels probabilistischer Traktographie rekonstruiert:

Handknauf_{Links} – PLIC_{Links} – Basis Pontis_{Links} = PB_{Links}

Handknauf_{Rechts} – PLIC_{Rechts} – Basis Pontis_{Rechts} = PB_{Rechts}

Handknauf_{Links} – PLIC_{Links} – Tegmentum Pontis_{Links} = CRSF_{Links}

Handknauf_{Rechts} – PLIC_{Rechts} – Tegmentum Pontis_{Rechts} = CRSF_{Rechts}

In Abb. 7 sind die rekonstruierten Trakte eines älteren Probanden in ihrem Verlauf durch die einzelnen Wegpunkte exemplarisch dargestellt.

Visualisiert wurden die Trakte durch Wahrscheinlichkeitskarten, bei denen die Wertigkeit eines jeden einzelnen Voxels die Wahrscheinlichkeit der Konnektivität zwischen der Ursprungsregion und diesem Voxel repräsentiert, vorausgesetzt die beiden anderen Wegpunkte wurden ebenfalls durchlaufen. Voxel, die weniger als 10% der maximalen Intensität eines Traktes aufwiesen, wurden ausgeschlossen. Zur visuellen Überprüfung der Trakte wurden diese einzeln über die jeweilige individuelle FA-Karte gelegt und der Verlauf auf Plausibilität hin beurteilt.

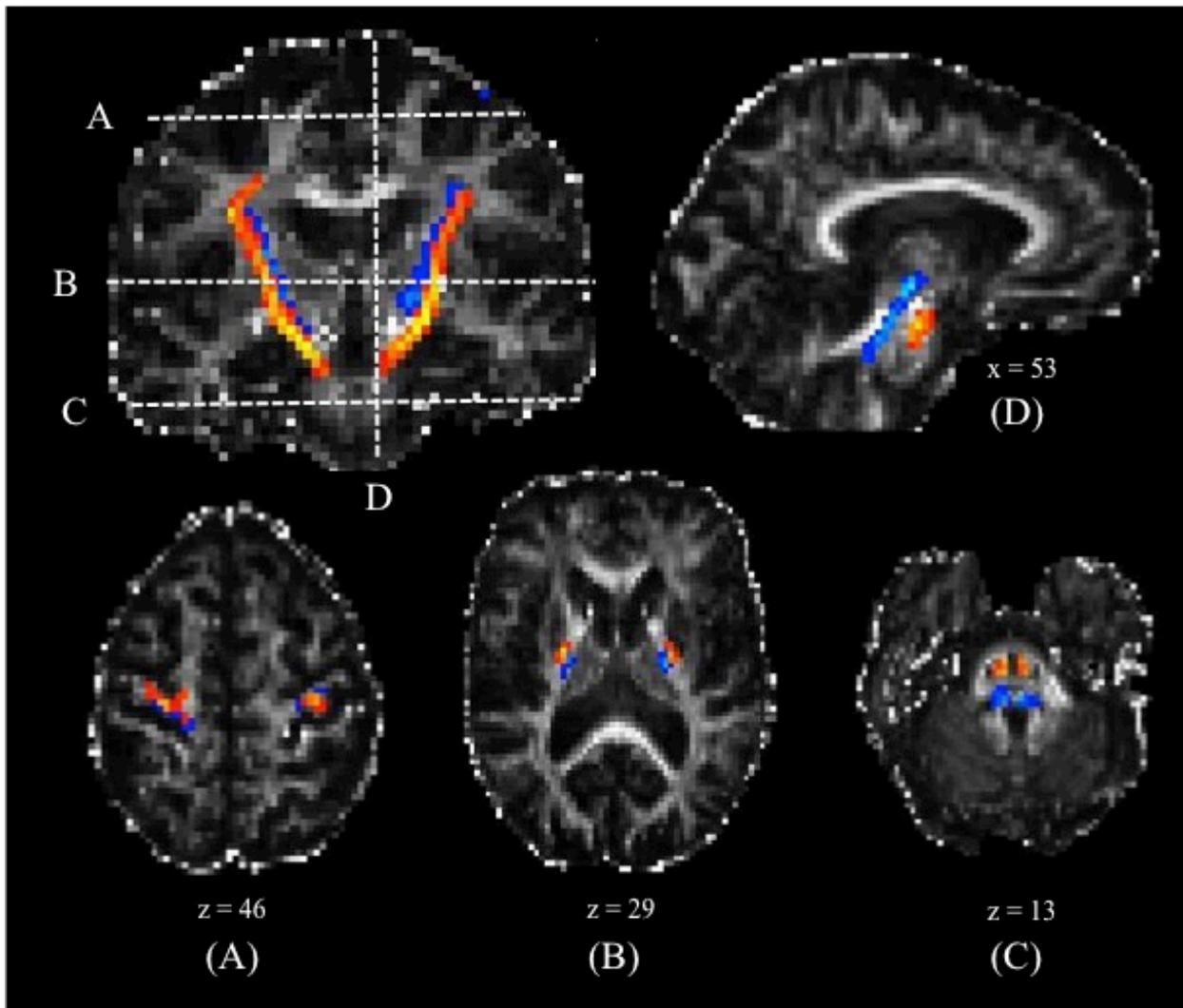


Abbildung 7 – Verlauf der PB (gelb/rot) und der CRSF (blau) eines älteren Erwachsenen (A) von der Region des Handknaufts auf M1, (B) über den hinteren Schenkel der Capsula interna (C) zum Pons, wo beide Trakte getrennt verlaufen. Die mittels probabilistischer Traktographie rekonstruierten Trakte sind hier auf das individuelle FA-Bild im anatomischen Raum projiziert. Im Frontalschnitt ($y = 48$) sind die Schnittebenen A-D durch gestrichelte Linien in der Übersicht dargestellt. (Eigene Abbildung)

2.6 Motorische Leistung und motorisches Lernen

Die Evaluation der Geschicklichkeit und der motorischen Lernfähigkeit erfolgte an Hand von drei motorischen Aufgaben: dem Neun-Loch-Steckplatten-Test (NLST), dem Finger-Tapping-Task (FTT) und der Kraftfenster-Aufgabe (KFA) [57]. Dabei wurde das Abschneiden in einer motorischen Aufgabe als motorische Leistung definiert. Eine Definition des motorischen Lernens erfolgt an späterer Stelle.

Die Durchführung der Testbatterie erfolgte in der eben genannten Reihenfolge. Zu Beginn der Messung wurde der Ablauf erläutert und das Einverständnis eingeholt. Vor jeder neuen Aufgabe

erhielten die Probanden eine standardisierte Erklärung des jeweiligen Tests durch die Versuchsleiterin. Die Pausen wurden genutzt, um die Erklärung zu wiederholen. Um sicher zu gehen, dass die Probanden die Aufgabe verstanden haben, wurden sie gebeten, diese in eigenen Worten wieder zu geben.

2.6.1 Neun-Loch-Steckplatten-Test

Zur Messung der Feinmotorik wurde die Neun-Loch-Steckplatte von Mobilis Rolyan verwendet (Abb. 8). Die Durchführung erfolgte entsprechend Mathiowetz et al. (1985) [58]. Die Steckplatte wurde parallel zur Tischkante mittig vor dem Probanden aufgestellt, wobei der integrierte Abwurf zur jeweils getesteten Hand gerichtet war. In insgesamt zwei Durchgängen wurden rechte und linke Hand im Wechsel getestet. Begonnen wurde stets mit rechts.

Die Probanden wurden angeleitet neun Stäbchen zügig nacheinander in die dafür vorgesehenen Löcher der Platte zu stecken. Sobald diese vollständig einsortiert waren, sollten sie wieder einzeln zurück in den Abwurfcontainer gelegt werden.

Um einer Unterbrechung der Aufgabe durch ein heruntergefallenes Stäbchen entgegenzuwirken, wurden zwei Stäbchen zusätzlich in den Abwurf gelegt. Die Probanden wurden angewiesen, im Fall des Verlusts ein neues Stäbchen aufzunehmen und das heruntergefallene zu ignorieren.

Die Zeitmessung erfolgte von der Berührung des ersten, bis zum Abwurf des letzten Stäbchens in den Container [58]. Für die Analyse wurde jeweils der erste Durchlauf als Testdurchlauf verworfen und der zweite Versuch für die Analyse verwendet.



Abbildung 8 – Neun-Loch-Steckplatte. Darstellung verschiedener Füllzustände von (A) leer bis (C) vollständig einsortiert. (Eigene Abbildung)

2.6.2 Finger-Tapping-Task

Die motorische Geschicklichkeit mit Fokus auf Geschwindigkeit wurde mittels des FTT für den Zeigefinger untersucht. Dazu wurde die maximale Anzahl von Tastenanschlägen innerhalb von 20 Sekunden gemessen.

Der Task wurde via MATLAB (The MathWorks Inc., Version 7.9, Released 08/2009, Natick, Massachusetts) programmiert und den Probanden auf dem Computerbildschirm präsentiert. Die Computertastatur wurde parallel zur Tischkante mittig vor der zu testenden Hand aufgestellt. Die Messung wurde mit der rechten Hand begonnen und erfolgte dann im Wechsel. 20 Sekunden lang sollten die Probanden so schnell wie möglich mit dem Zeigefinger der jeweils getesteten Hand die Leertaste antippen [57, 59]. Handballen und vorderes Unterarmdrittel ruhten dabei auf dem Tisch. Um sicher zu gehen, dass die Tipp-Bewegung aus dem Metacarpophalangealgelenk des Zeigefingers und nicht aus dem Handgelenk getätigt wurde, ging der Messung eine kurze Trockenübung voraus. Die Zählung erfolgte ab dem ersten Tastenanschlag und endete automatisch nach abgelaufener Zeit. Nach jedem Durchlauf wurde den Probanden die erreichte Anzahl angezeigt. Insgesamt wurden zwei Durchgänge pro Hand durchgeführt, wobei jeweils der Versuch mit den meisten Tastenanschlägen für die Datenanalyse verwendet wurde [6].

2.6.3 Kraftfenster-Aufgabe

Zur Evaluierung der motorischen Lernfähigkeit wurden die Probanden einem Training unterzogen. Die Testpersonen sollten üben, die Kraft ihres Daumens in einer ruckartigen, isometrischen Adduktionsbewegung so einzusetzen, dass sie zu einem bestimmten Zeitpunkt genau 35% ihrer individuellen Maximalkraft erreichen.

Die dafür tatsächlich aufgebrauchte Kraft wurde mit einem Weg/Kraftmesser (Force Displacement Transducer, Model FT03; Grass Instruments, West Warwick, Rhode Island) aufgezeichnet, über einen Schnittstellenwandler (Grass P122 A.C./D.C. Strain Gage Amplifier; Grass Instruments) als elektrisches Signal auf den Computer übertragen und in einem Kraftfenster in Abhängigkeit von der Zeit dargestellt (Abb. 10-13). Auf diese Weise erhielten die Probanden ein unmittelbares visuelles Feedback über ihre Leistung (Signal, Cambridge Electronic Design Limited, Version 4, Released 01/2014, Cambridge, UK). Der Versuchsaufbau ist in Abb. 9 zu sehen.

Während der gesamten Durchführung ruhte der linke Arm der Probanden in 90° Flexionsstellung fixiert auf dem Tisch. Das Daumenendglied lag bei aufgestellter Faust in einer Schlinge, welche den Zug auf den Kraftmesser übertrug.

Vor Beginn der eigentlichen Messung wurde zunächst die individuelle Maximalkraft aus fünf starken, zügigen Adduktionsbewegungen ermittelt und daraus jeweils 30%, 35% und 40% berechnet. Unter Zuhilfenahme der ermittelten Prozentwerte wurde für jeden Probanden ein individueller Zielbereich definiert, welcher im oberen Drittel des Kraftfensters durch drei horizontale Linien begrenzt wurde. Eine vertikale Linie markierte den Zeitpunkt, an dem die

Probanden mit der Spitze des Kraftausschlags genau die 35% ihrer Maximalkraft (mittlere Linie) erreichen sollten. Die Proportionen und die Größe des Zielbereichs waren stets gleich.

Die Durchführung erfolgte in 10 Blöcken à 50 Bewegungen, wobei die Adduktionen im 2-Sekunden-Takt erfolgen sollten (0,5 Hz). Zwischen den Blöcken wurde eine Pause von 1 Minute eingehalten [57]. Als Treffer wurde es gewertet, wenn die Spitze des Kraftausschlags 30% bis 40% der Maximalkraft erreichte und nicht mehr als $\pm 5\%$ der Kraftfensterlänge vom definierten Zeitpunkt entfernt lag. Nach Abschluss der Aufgabe wurden die Treffer der einzelnen Blöcke notiert und die motorische Leistung als gesamte Anzahl der Treffer festgehalten. Das motorische Lernen in der KFA wurde definiert als die Differenz zwischen den Mittelwerten der Treffer aus den letzten beiden Blöcken und den ersten beiden Blöcken [57].

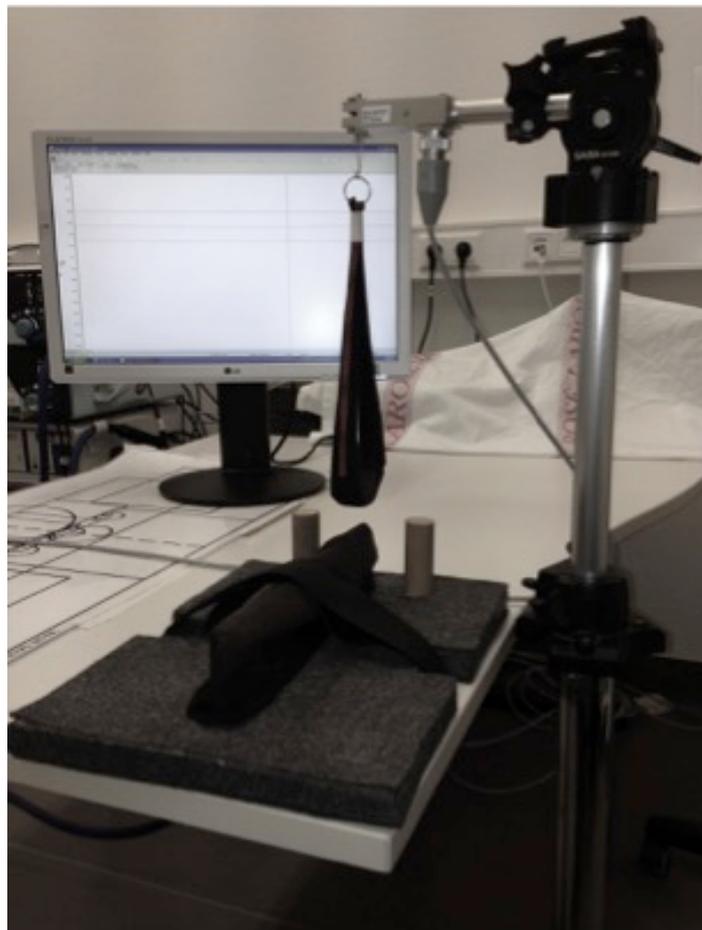


Abbildung 9 – Aufbau der Kraftfenster-Aufgabe. Im Vordergrund der Weg/Kraftmesser mit Daumenschlinge, darunter die Vorrichtung zur Fixierung des Unterarmes, im Hintergrund das Kraftfenster auf dem Computerbildschirm. (Eigene Abbildung)

2.7 Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte mit SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Version 23.0, Released 2014. Armonk, New York) und MATLAB (The MathWorks Inc., Version 7.9, Released 08/2009. Natick, Massachusetts). Für die Tests wurde ein Signifikanzniveau von 5% angenommen ($\alpha = 0,05$).

2.7.1 Analyse der Trakt-spezifischen DTI-Parameter

Für die Trakt-spezifische Analyse wurden die durchschnittliche FA, AD und RD der individuellen, binarisierten Trakte kalkuliert und die Variablen jeweils auf Normalverteilung untersucht. Eine Normalverteilung wurde angenommen, wenn sich das Histogramm unimodal verteilt und symmetrisch zeigte und die $|\text{Schiefe}| < 1$ lag. Zur Untersuchung der Trakte im Altersvergleich erfolgte der t-Test für zwei unabhängige Stichproben, beziehungsweise der Mann-Whitney-U-Test bei nicht normalverteilten Variablen. Vor jedem t-Test wurde die Varianzhomogenität mit dem Levene-Test geprüft und die Freiheitsgrade gegebenenfalls angepasst.

2.7.2 Motorische Leistung und motorisches Lernen

Motorische Leistung und motorisches Lernen wurden auf Unterschiede zwischen den Altersgruppen mittels t-Test für unabhängige Stichproben bzw. dem Mann-Whitney-U-Test untersucht.

2.7.3 Korrelationsanalyse: Prädiktiver Wert der DTI-Parameter

Um den Zusammenhang zwischen den DTI-Parametern beider Gruppen und der jeweiligen motorischen Leistung sowie dem motorischen Lernen zu untersuchen, wurde der Pearson-Korrelationskoeffizient verwendet. Bei nicht normalverteilten Variablen kam die Korrelationsanalyse nach Spearman zur Anwendung. Korrelationen mit $p < 0,05$ wurden graphisch im Streudiagramm veranschaulicht. Dort gesichtete Ausreißer wurden mit Hilfe eines Boxplot-Diagramms als solche verifiziert und aus einer erneuten Kalkulation herausgenommen, um in den jeweiligen Korrelationen eine Verzerrung auszuschließen.

3 ERGEBNISSE

3.1 Trakt-spezifische DTI-Parameter im Altersvergleich

Die Unterschiede der Trakt-spezifischen DTI-Parameter zwischen älteren und jüngeren Probanden sind zur Übersicht mittels Vergleichszeichen in Tabelle (Tbl.) 1 aufgeführt. Eine detaillierte Zusammenschau der einzelnen durchschnittlichen Trakt-spezifischen Diffusivitätsparameter sowie der jeweiligen Ergebnisse des Altersvergleichs bietet Tbl. 2. Im Folgenden werden die signifikanten Ergebnisse dargelegt.

3.1.1 Fraktionelle Anisotropie

Einzig die FA der rechten PB zeigte sich bei den älteren Erwachsenen niedriger als bei den jüngeren ($p = 0,023$, $|T\text{-Wert}| = 2,3$; t-Test). Die FA aller weiteren Trakte unterschied sich nicht signifikant im Altersvergleich (Tbl. 2).

3.1.2 Direktionale Diffusivitäten

Die AD war bei den älteren teilweise höher als bei den jüngeren Erwachsenen (Tbl. 2). Diese Unterschiede der AD konnten im Altersvergleich in der rechten PB ($p = 0,048$, $|Z\text{-Wert}| = 2,0$; Mann-Whitney-U) und den rechten CRSF ($p = 0,044$, $|T\text{-Wert}| = 2,1$; t-Test) aufgezeigt werden. In der linken Hemisphäre wurden im Altersvergleich keine Unterschiede beobachtet (Tbl. 2). Die RD zeigte sich ebenfalls bei den älteren höher als bei den jüngeren Erwachsenen. So war die RD der rechten PB ($p = 0,001$, $|Z\text{-Wert}| = 4,0$; Mann-Whitney-U), der rechten CRSF ($p = 0,005$, $|T\text{-Wert}| = 2,9$; t-Test), der linken PB ($p = 0,034$, $|Z\text{-Wert}| = 2,1$; Mann-Whitney-U) sowie der linken CRSF ($p = 0,031$, $|Z\text{-Wert}| = 2,2$; Mann-Whitney-U) bei den älteren höher im Vergleich zu den jüngeren Erwachsenen.

Trakte		FA	AD	RD
rechts	PB	<	>	>
	CRSF	=	>	>
links	PB	=	=	>
	CRSF	=	=	>

Tabelle 1 – Trakt-spezifische DTI-Parameter der älteren im Vergleich zu den jüngeren Erwachsenen. Die Vergleichszeichen veranschaulichen höhere (>), niedrigere (<) oder unveränderte (=) DTI-Parameter im Alter.

		FA			
		PB		CRSF	
		rechts	links	rechts	links
jüngere Erwachsene (n=88)		0,49 ± 0,03	0,49 ± 0,04	0,48 ± 0,02	0,48 ± 0,02
ältere Erwachsene (n=42)		0,48 ± 0,03	0,49 ± 0,03	0,47 ± 0,03	0,48 ± 0,03
Altersvergleich	T bzw. Z	2,3	0,6	1,2	0,8
	p-Wert	0,023*	0,527 (+)	0,226	0,418

		AD			
		PB		CRSF	
		rechts	links	rechts	links
jüngere Erwachsene (n=88)		1,22 ± 0,06	1,22 ± 0,07	1,18 ± 0,06	1,17 ± 0,05
ältere Erwachsene (n=42)		1,23 ± 0,07	1,24 ± 0,13	1,20 ± 0,07	1,19 ± 0,10
Altersvergleich	T bzw. Z	2,0	0,7	2,1	1,4
	p-Wert	0,048* (+)	0,50 (+)	0,044*	0,174 (+)

		RD			
		PB		CRSF	
		rechts	links	rechts	links
jüngere Erwachsene (n=88)		0,54 ± 0,06	0,55 ± 0,06	0,54 ± 0,05	0,54 ± 0,04
ältere Erwachsene (n=42)		0,59 ± 0,07	0,57 ± 0,08	0,57 ± 0,07	0,56 ± 0,07
Altersvergleich	T bzw. Z	4,0	2,1	2,9	2,2
	p-Wert	0,001* (+)	0,034* (+)	0,005*	0,031* (+)

Tabelle 2 – Trakt-spezifische DTI-Parameter im Altersvergleich. In den grau unterlegten Feldern sind die durchschnittlichen direktionalen Diffusivitätsparameter in $\mu\text{m}^2/\text{ms} \pm$ Standardabweichung aufgeführt. Die blau unterlegten Felder zeigen die Ergebnisse des Altersvergleichs. (+) Mann-Whitney-U-Test. Signifikante Ergebnisse sind mit „*“ markiert.

3.2 Evaluation der Feinmotorik: Motorische Leistung und motorisches Lernen

In den drei motorischen Aufgaben zeigte sich ein deutlicher Unterschied der motorischen Leistung im Altersvergleich. Die einzelnen, durchschnittlichen Ergebnisse der motorischen Testung sind in Tbl. 3 zusammengefasst.

Insgesamt waren die älteren Erwachsenen im Durchschnitt mit beiden Händen langsamer im NLST (Rechts: $p = 0,001$, $|T|$ -Wert = 3,7; t-Test. Links: $p < 0,001$, $|Z|$ -Wert = 4,7; Mann-Whitney-U), sie erreichten weniger Tastenanschläge im FTT (Rechts: $p < 0,001$, $|T|$ -Wert = 7,0; t-Test. Links: $p < 0,001$, $|T|$ -Wert = 5,5; t-Test) und trafen in der KFA seltener ins Kraftfenster ($p < 0,001$, $|T|$ -Wert = 5,8; t-Test). In Abb. 10 und 12 sind die Treffer ins Kraftfenster als Kraftausschläge der Daumenadduktion von jeweils zwei jüngeren und zwei älteren Probanden visualisiert.

Zwar erzielten in der KFA die jüngeren im Vergleich zu den älteren Erwachsenen insgesamt mehr Treffer, doch war bei den älteren Erwachsenen das motorische Lernen stärker ausgeprägt ($p = 0,022$, $|T|$ -Wert = 2,4; t-Test). Veranschaulicht ist dies in Diagr. 1, welches die durchschnittlich erreichten Treffer ins Kraftfenster pro Block als „Lernkurven“ beider Altersgruppen dargestellt. Das motorische Lernen ist definiert als die Differenz zwischen den Mittelwerten der Treffer aus den letzten beiden Blöcken und den ersten beiden Blöcken $[(\text{Block9} + \text{Block10}) / 2] - [(\text{Block1} + \text{Block2}) / 2]$ [57].

		NLST (Zeit in sec)		FTT (Tastenanschläge/ 20sec)		KFA (Treffer)	motorisches Lernen
		rechts	links	rechts	links	links	links
Jüngere Erwachsene (n=28)		17,47 ± 2,31	18,09 ± 1,79	120 ± 9	107 ± 8	360 ± 55	10 ± 4,5
Ältere Erwachsene (n=26)		20,14 ± 3,01	22,12 ± 3,72	99 ± 13	92 ± 12	251 ± 83	14 ± 7
Alters- vergleich	$ T $ bzw. $ Z $	3,7	4,7	7,0	5,5	5,8	2,4
	p-Wert	0,001	<0,001(+)	<0,001	<0,001	<0,001	0,022

Tabelle 3 – Motorische Leistung und motorisches Lernen. Grau unterlegt sind die durchschnittlichen Ergebnisse der jüngeren und älteren Erwachsenen in den motorischen Aufgaben ± Standardabweichung. Blau unterlegt sind die Ergebnisse der motorischen Leistung und des motorischen Lernens im Altersvergleich. (+) Mann-Whitney-U-Test.

Das motorische Lernen der einzelnen Probanden im Verlauf der KFA wird auch bei Betrachtung der Kraftausschläge deutlich. Abb. 11 und 13 zeigen eine Gegenüberstellung aller Kraftausschläge der ersten 50 (Block 1) und der letzten 50 (Block 10) Daumen-Adduktionen von je zwei jüngeren und älteren Erwachsenen. Die Adduktionsbewegungen werden im Verlauf präziser und treffen häufiger mit der Spitze des Kraftausschlags in das Kraftfenster. Um die verschiedenen Leistungen innerhalb der Altersgruppen zu demonstrieren, sind jeweils die Ergebnisse der Probanden aufgeführt, die am meisten motorisches Lernen („bester motorischer Lerner“) und am wenigsten motorisches Lernen („schlechtester motorischer Lerner“) zeigten.

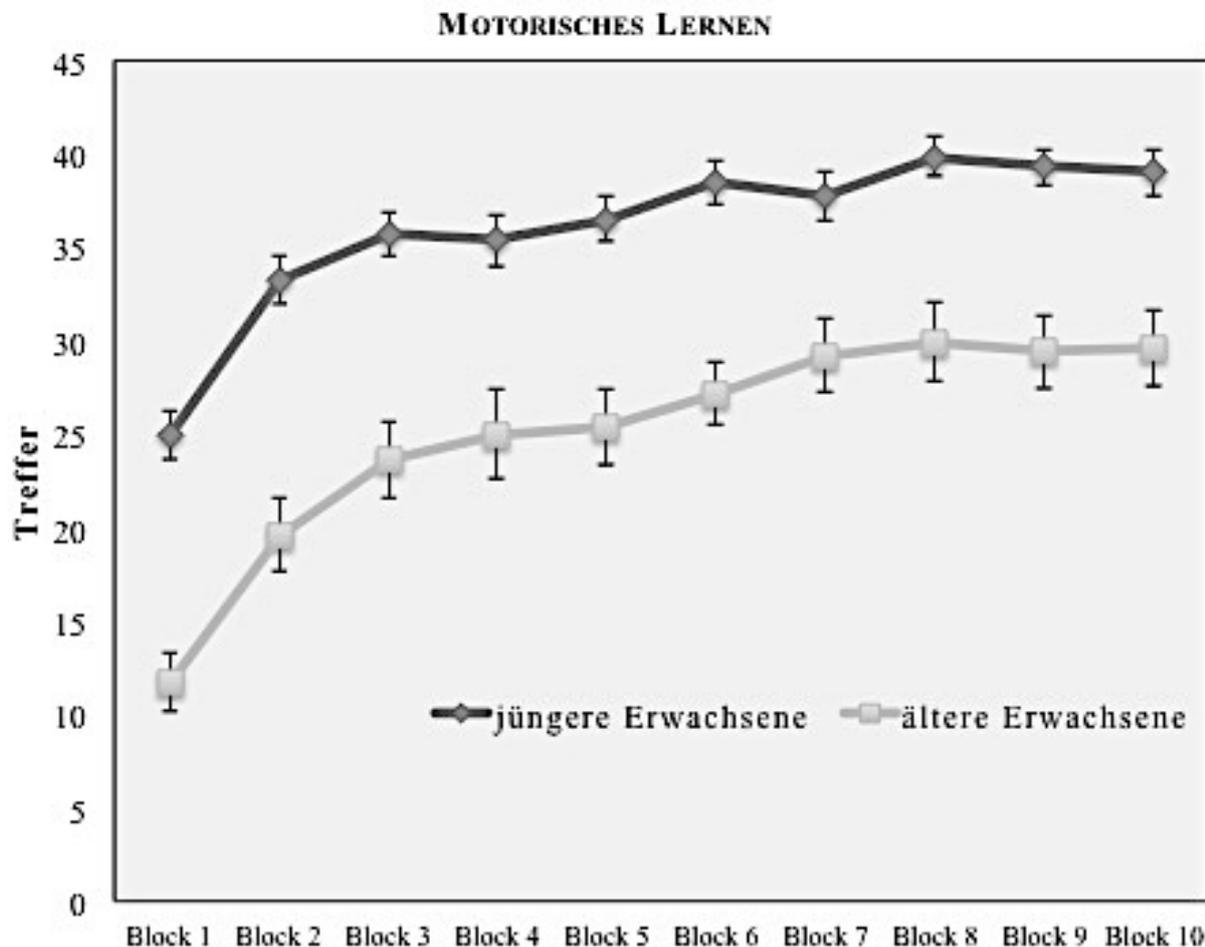


Diagramm 1 – Kraftfenster-Aufgabe: Lernkurven der jüngeren und älteren Erwachsenen. Gezeigt ist die jeweils durchschnittliche Anzahl der Treffer ins Kraftfenster pro Block. Die Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des arithmetischen Mittels an. Deutlich wird, dass die jüngeren Erwachsenen insgesamt mehr Treffer erzielten, bei den älteren Erwachsenen jedoch eine größere Differenz zwischen den mittleren Treffern der letzten beiden und den mittleren Treffern der ersten beiden Blöcke zu vermerken ist.

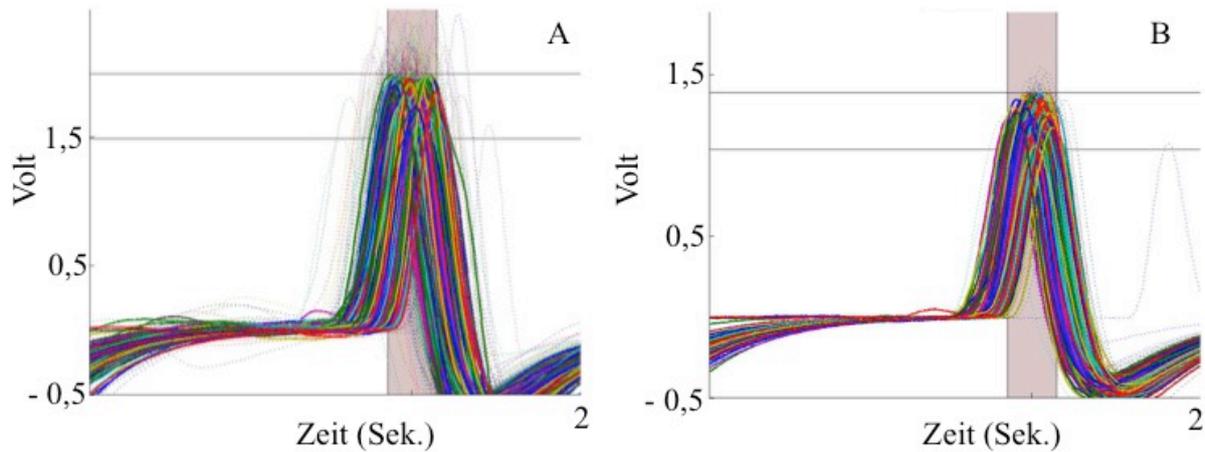


Abbildung 10 – Kraftfenster-Aufgabe zweier jüngerer Erwachsener: Darstellung der Ausschläge aller 10 Blöcke. Kraftauschläge der Daumenadduktion des (A) „besten“ und (B) „schlechtesten“ motorischen Lerner. Durchgezogene, bunte Linie: Treffer ins Kraftfenster, gestrichelte Linie: kein Treffer. Hellgrauer Balken: vertikale Begrenzung des Kraftfensters.

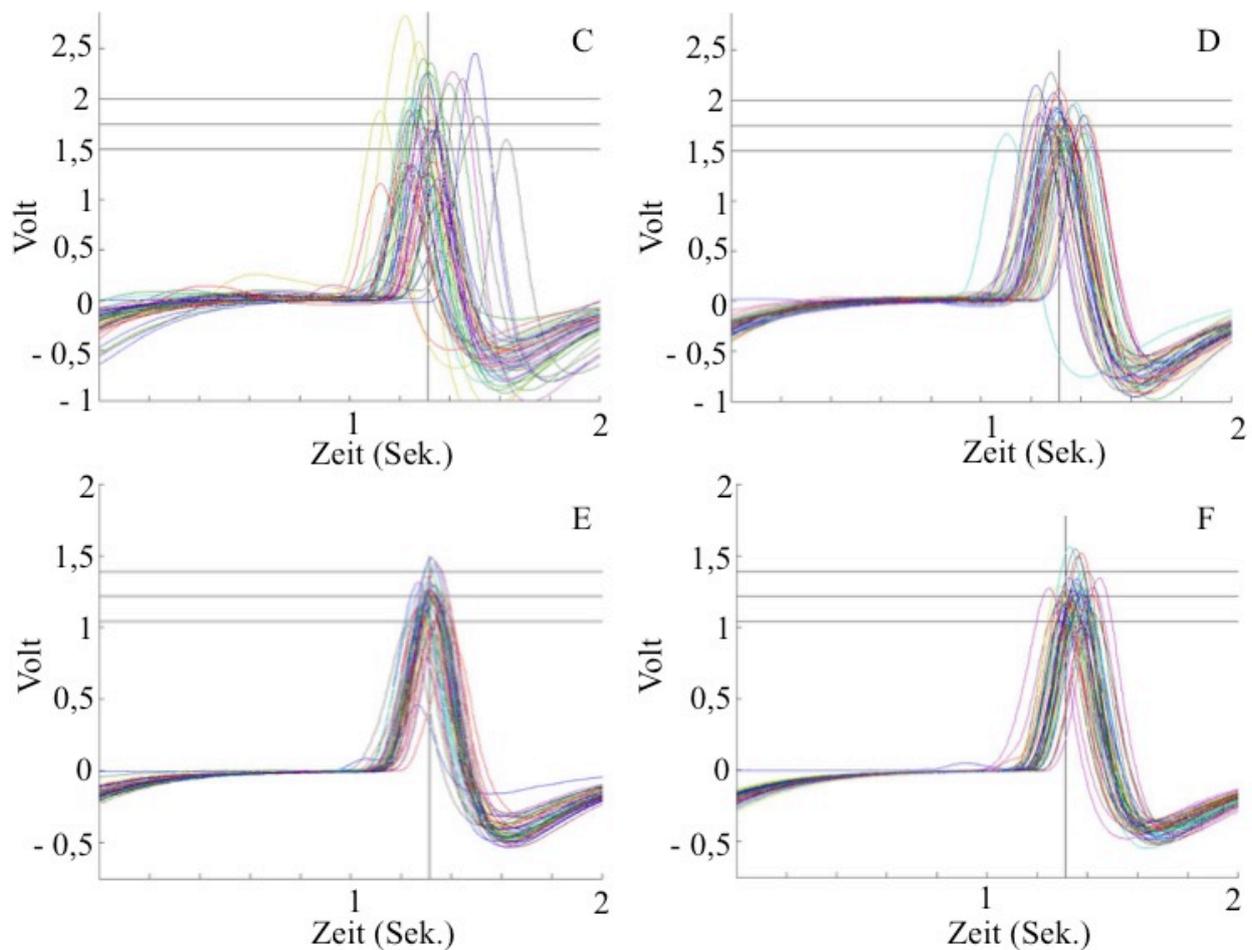


Abbildung 11 – Kraftfenster-Aufgabe zweier jüngerer Erwachsener. Darstellung der Kraftauschläge der Daumenadduktion. (C) Block 1 und (D) Block 10 des „besten“ sowie (E) Block 1 und (F) Block 10 des „schlechtesten“ motorischen Lerner. Merke, dass bei E im Gegensatz zu C aufgrund der initialen Leistung ein geringeres Potential zur Verbesserung besteht.

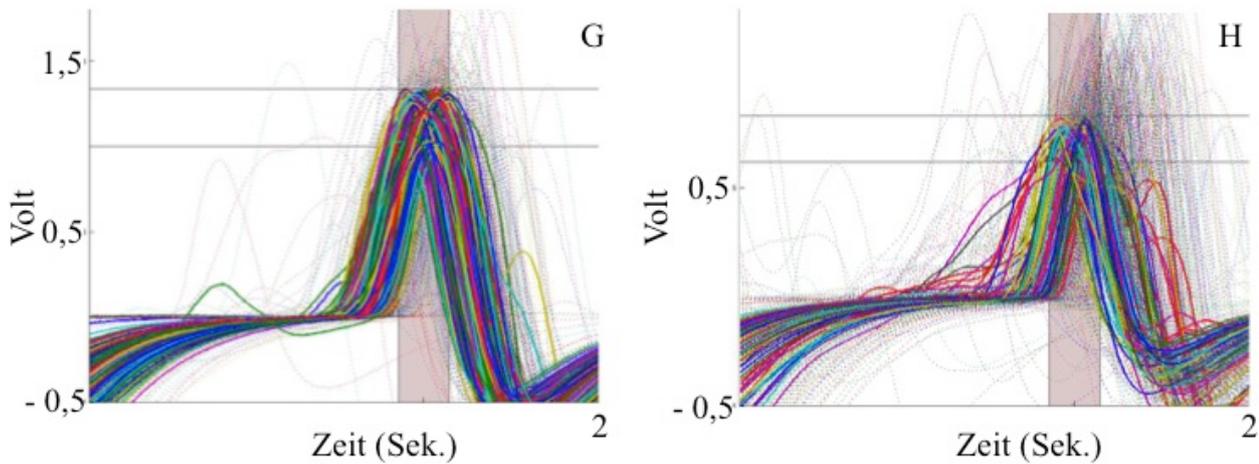


Abbildung 12 – Kraftfenster-Aufgabe zweier älterer Erwachsener: Darstellung der Ausschläge aller 10 Blöcke. Kraftauschläge der Daumenadduktion des (G) „besten“ und (H) „schlechtesten“ motorischen Lerner. Im Vergleich zu den Jüngeren (Abb. 10A und B) fällt auf, dass die Älteren beim Abpassen des optimalen Zeitpunktes zur Initiierung der Adduktionsbewegung und im Krafteinsatz weniger präzise sind. Durchgezogene Linie: Treffer ins Kraftfenster, gestrichelte Linie: kein Treffer. Hellgrauer Balken: vertikale Begrenzung des Kraftfensters.

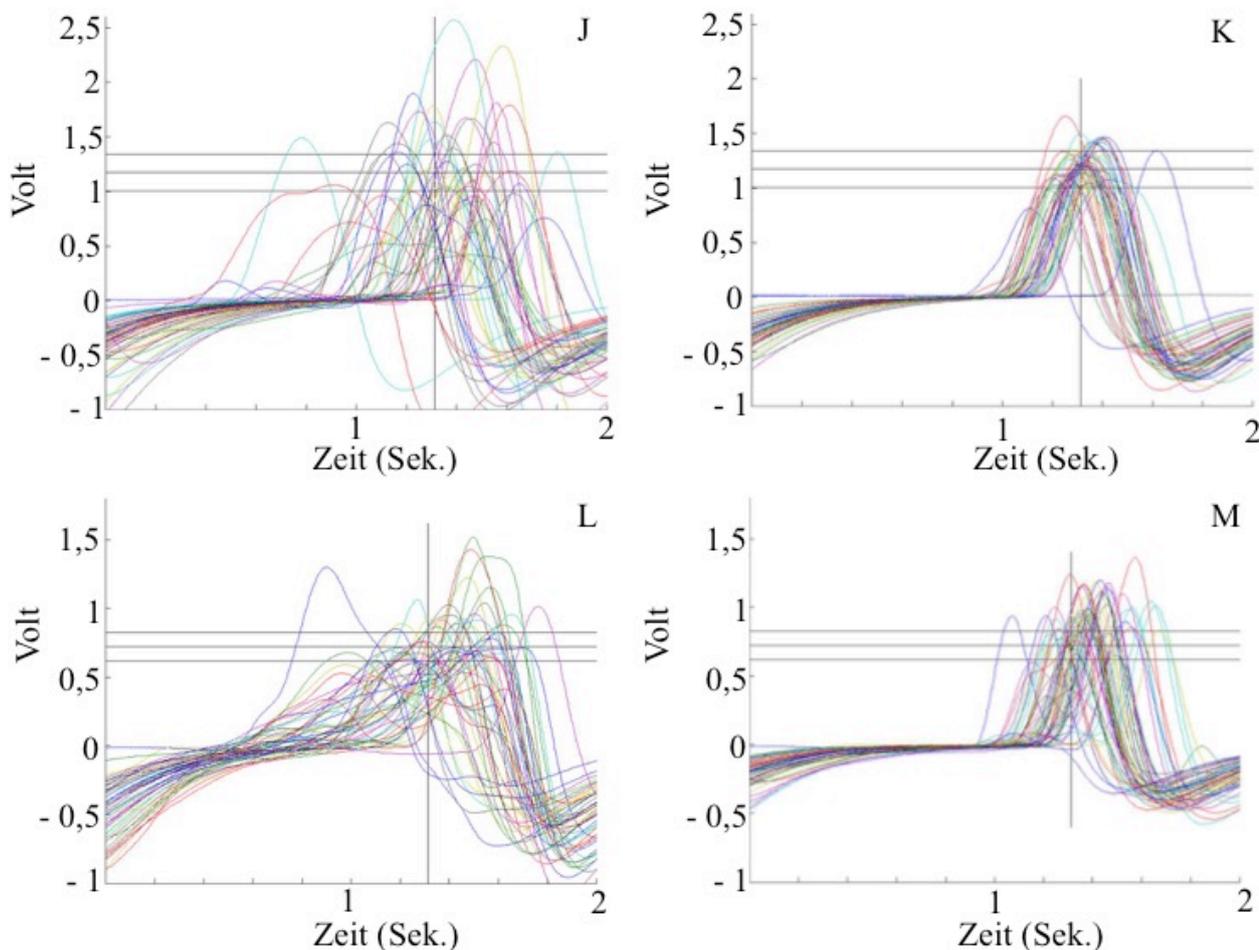


Abbildung 13 – Kraftfenster-Aufgabe zweier älterer Erwachsener: Darstellung der Kraftauschläge der Daumenadduktion. (J) Block 1 und (K) Block 10 des „besten“ sowie (L) Block 1 und (M) Block 10 des „schlechtesten“ motorischen Lerner. Im Vergleich zu den Jüngeren (Abb. 11) ist bei den Älteren das motorische Lernen deutlicher ausgeprägt.

3.3 Korrelation Trakt-spezifischer DTI-Parameter mit motorischer Leistung und motorischem Lernen

Eine Übersicht der einzelnen Ergebnisse aus der bivariaten Korrelation von Trakt-spezifischen DTI-Parametern mit der motorischen Leistung und dem motorischen Lernen der jüngeren und älteren Erwachsenen findet sich in Tbl. 4 und Tbl. 5 dargestellt. Die signifikanten Ergebnisse werden im Folgenden näher beschrieben.

3.3.1 Jüngere Erwachsene

3.3.1.1 Fraktionelle Anisotropie und Motorik

Die FA von PB und CRSF beider Hemisphären korrelierte weder mit der motorischen Leistung noch mit dem motorischen Lernen der jüngeren Erwachsenen (Tbl. 4).

3.3.1.2 Direktionale Diffusivitäten und Motorik

In einigen Fällen konnte ein Zusammenhang zwischen AD und der motorischen Leistung nachgewiesen werden (Tbl. 4). So zeigte sich eine positive Korrelation der AD der rechten PB mit der erreichten Anzahl der Tastenanschläge der linken Hand ($R = 0,44$, $p = 0,02$; Spearman). Auch nach Ausschluss eines Ausreißers blieb die Korrelation bestehen ($R = 0,41$, $p = 0,03$; Spearman). In Diagr. 2 ist die Korrelation vor und nach Ausschluss des Ausreißers als Streudiagramm dargestellt. Eine negative Korrelation zeigte sich indes zwischen der AD der linken PB und der Durchführungszeit des NLST der linken Hand ($R = -0,42$, $p = 0,02$; Spearman) sowie zwischen der AD der linken CRSF und der Durchführungszeit des NLST der rechten Hand ($R = -0,40$, $p = 0,04$; Spearman). Beide Korrelationen blieben allerdings nach dem Ausschluss jeweils eines Ausreißers nicht bestehen ($R = -0,37$, $p = 0,056$; Spearman bzw. $R = -0,34$, $p = 0,08$; Spearman). Graphisch dargestellt sind beide Korrelationen vor Ausschluss der Ausreißer in Diagr. 3. Die AD korrelierte nicht mit dem motorischen Lernen (Tbl. 4).

Ein Zusammenhang zwischen RD und der motorischen Leistung zeigte sich zum Teil (Tbl. 4). So korrelierten die RD der rechten PB und die erreichte Anzahl an Tastenanschlägen der linken Hand positiv ($R = 0,44$, $p = 0,02$; Spearman), wobei die Signifikanz auch nach Ausschluss eines identifizierten Ausreißers weiter bestehen blieb ($R = 0,41$, $p = 0,03$; Spearman); siehe Diagr. 2. Die RD der linken PB korrelierte negativ mit der Durchführungszeit des NLST der rechten Hand

($R = -0,39$, $p = 0,04$; Spearman). Auch hier blieb, wie in Diagr. 2 deutlich wird, die Korrelation nach Ausreißer-Ausschluss weiterhin bestehen ($R = -0,40$, $p = 0,04$; Spearman). Ein Zusammenhang zwischen RD und dem motorischen Lernen konnte nicht aufgezeigt werden (Tbl. 4).

3.3.2 Ältere Erwachsene

3.3.2.1 Fraktionelle Anisotropie und Motorik

Bei den älteren Erwachsenen zeigten sich Korrelationen der FA von PB und CRSF mit dem motorischen Lernen. So konnte eine negative Korrelation zwischen der FA der rechten PB und dem motorischen Lernen beobachtet werden ($R = -0,48$, $p = 0,01$; Pearson). Auch die FA der linken PB und das motorische Lernen korrelierten negativ ($R = -0,45$, $p = 0,02$; Spearman). Jedoch bestand diese Korrelation nach Ausschluss eines Ausreißers nicht mehr ($R = -0,39$, $p = 0,057$; Spearman). Eine negative Korrelation konnte außerdem zwischen der FA der CRSF der rechten Hemisphäre und dem motorischen Lernen nachgewiesen werden ($R = -0,44$, $p = 0,03$; Spearman). Doch auch diese blieb nach Ausschluss eines Ausreißers nicht weiter bestehen ($R = -0,39$, $p = 0,055$; Spearman). Die genannten Korrelationen sind in Diagr. 4 dargestellt. Eine Korrelation zwischen der FA von PB und CRSF mit den Ergebnissen der übrigen motorischen Aufgaben konnte nicht aufgezeigt werden (Tbl. 5).

3.3.2.2 Direktionale Diffusivitäten und Motorik

Ein Zusammenhang zwischen AD und der motorischen Leistung oder dem motorischen Lernen der älteren Erwachsenen wurde in einem Fall beobachtet. So korrelierte die AD der rechten PB mit der Durchführungszeit des NLST der rechten Hand positiv ($R = 0,43$, $p = 0,03$; Pearson). Nach Ausschluss eines Ausreißers blieb die Korrelation jedoch nicht bestehen ($R = 0,26$, $p = 0,21$; Pearson), siehe Diagr. 4. Zwischen AD und der motorischen Leistung der übrigen motorischen Aufgaben oder dem motorischen Lernen zeigte sich kein Zusammenhang (Tbl. 5). Eine Korrelation zwischen RD und motorischer Leistung oder motorischem Lernen der älteren Erwachsenen konnte nicht beobachtet werden (Tbl. 5).

n = 28	FA			
	PB		CRSF	
	rechts	links	rechts	links
NLST rechts	$R_p = 0,10$ $p = 0,63$	$R_p = 0,26$ $p = 0,19$	$R_p = 0,10$ $p = 0,60$	$R_p = 0,17$ $p = 0,38$
NLST links	$R_s = -0,18$ $p = 0,36$	$R_s = 0,00$ $p = 0,1$	$R_s = -0,17$ $p = 0,39$	$R_s = -0,13$ $p = 0,52$
FTT rechts	$R_p = -0,09$ $p = 0,66$	$R_p = 0,01$ $p = 0,96$	$R_p = 0,10$ $p = 0,61$	$R_p = 0,07$ $p = 0,71$
FTT links	$R_p = -0,07$ $p = 0,74$	$R_p = -0,03$ $p = 0,87$	$R_p = 0,01$ $p = 0,98$	$R_p = 0,09$ $p = 0,65$
motorisches Lernen	$R_p = -0,18$ $p = 0,37$	$R_p = -0,18$ $p = 0,37$	$R_p = 0,02$ $p = 0,93$	$R_p = 0,03$ $p = 0,87$

n = 28	AD			
	PB		CRSF	
	rechts	links	rechts	links
NLST rechts	$R_s = -0,04$ $p = 0,85$	$R_s = -0,37$ $p = 0,054$	$R_s = -0,08$ $p = 0,67$	$R_s = -0,40$ $p = 0,04^*$
NLST links	$R_s = -0,18$ $p = 0,37$	$R_s = -0,42$ $p = 0,02^*$	$R_s = 0,09$ $p = 0,65$	$R_s = -0,12$ $p = 0,56$
FTT rechts	$R_s = 0,22$ $p = 0,26$	$R_s = 0,28$ $p = 0,15$	$R_s = 0,03$ $p = 0,88$	$R_s = -0,13$ $p = 0,52$
FTT links	$R_s = 0,44$ $p = 0,02^*$	$R_s = 0,1$ $p = 0,63$	$R_s = 0,24$ $p = 0,22$	$R_s = -0,23$ $p = 0,24$
motorisches Lernen	$R_s = 0,1$ $p = 0,63$	$R_s = -0,06$ $p = 0,77$	$R_s = 0,28$ $p = 0,14$	$R_s = 0,12$ $p = 0,55$

n = 28	RD			
	PB		CRSF	
	rechts	links	rechts	links
NLST rechts	$R_s = -0,09$ $p = 0,65$	$R_s = -0,39$ $p = 0,04^*$	$R_p = -0,25$ $p = 0,21$	$R_s = -0,23$ $p = 0,24$
NLST links	$R_s = 0,01$ $p = 0,97$	$R_s = -0,29$ $p = 0,13$	$R_s = ,08$ $p = 0,67$	$R_s = -0,05$ $p = 0,80$
FTT rechts	$R_s = 0,17$ $p = 0,38$	$R_s = 0,02$ $p = 0,92$	$R_p = -0,13$ $p = 0,50$	$R_s = -0,22$ $p = 0,27$
FTT links	$R_s = 0,44$ $p = 0,02^*$	$R_s = 0,02$ $p = 0,91$	$R_p = 0,18$ $p = 0,37$	$R_s = -0,27$ $p = 0,17$
motorisches Lernen	$R_s = 0,18$ $p = 0,37$	$R_s = 0,1$ $p = 0,62$	$R_p = 0,24$ $p = 0,23$	$R_s = -0,04$ $p = 0,84$

Tabelle 4 – Jüngere Erwachsene: Bivariate Korrelation von Trakt-spezifischen DTI-Parametern mit motorischer Leistung und motorischem Lernen. R_s – linearer Korrelationskoeffizient nach Spearman. R_p – linearer Korrelationskoeffizient nach Pearson. Korrelationen mit $p < 0,05$ sind mit „*“ markiert.

n = 26	FA			
	PB		CRSF	
	rechts	links	rechts	links
NLST rechts	R _p = -0,11 p = 0,61	R _s = - 0,04 p = 0,86	R _s = 0,04 p = 0,86	R _s = 0,00 p = 1
NLST links	R _p = - 0,1 p = 0,81	R _s = -0,15 p = 0,47	R _s = 0,03 p = 0,90	R _s = -0,18 p = 0,38
FTT rechts	R _p = -0,01 p = 0,95	R _s = 0,09 p = 0,68	R _s = -0,08 p = 0,70	R _s = 0,19 p = 0,35
FTT links	R _p = -0,08 p = 0,70	R _s = 0,10 p = 0,62	R _s = -0,16 p = 0,45	R _s = 0,19 p = 0,36
motorisches Lernen	R_p = -0,48 p = 0,01*	R_s = -0,45 p = 0,02*	R_s = -0,44 p = 0,03*	R _s = -0,17 p = 0,42

n = 26	AD			
	PB		CRSF	
	rechts	links	rechts	links
NLST rechts	R_p = 0,43 p = 0,03*	R _p = 0,10 p = 0,64	R _p = 0,33 p = 0,10	R _p = -0,02 p = 0,94
NLST links	R _p = 0,22 p = 0,27	R _p = 0,13 p = 0,52	R _p = 0,08 p = 0,71	R _p = 0,12 p = 0,55
FTT rechts	R _p = -0,1 p = 0,64	R _p = -0,05 p = 0,83	R _p = 0,08 p = 0,68	R _p = 0,21 p = 0,29
FTT links	R _p = - 0,23 p = 0,25	R _p = 0,01 p = 0,98	R _p = 0,03 p = 0,89	R _p = 0,26 p = 0,21
motorisches Lernen	R _p = 0,16 p = 0,44	R _p = -0,30 p = 0,14	R _p = 0,19 p = 0,35	R _p = -0,35 p = 0,08

n = 26	RD			
	PB		CRSF	
	rechts	links	rechts	links
NLST rechts	R _p = 0,27 p = 0,19	R _p = 0,09 p = 0,67	R _p = 0,29 p = 0,16	R _p = 0,05 p = 0,79
NLST links	R _p = 0,10 p = 0,63	R _p = 0,18 p = 0,38	R _p = 0,04 p = 0,86	R _p = 0,15 p = 0,47
FTT rechts	R _p = -0,01 p = 0,95	R _p = -0,06 p = 0,79	R _p = 0,07 p = 0,74	R _p = 0,01 p = 0,96
FTT links	R _p = -0,08 p = 0,68	R _p = 0,02 p = 0,92	R _p = 0,04 p = 0,85	R _p = 0,09 p = 0,68
motorisches Lernen	R _p = 0,30 p = 0,14	R _p = 0,10 p = 0,64	R _p = 0,25 p = 0,21	R _p = -0,23 p = 0,26

Tabelle 5 – Ältere Erwachsene: Bivariate Korrelation von Trakt-spezifischen DTI-Parametern mit motorischer Leistung und motorischem Lernen. R_s – linearer Korrelationskoeffizient nach Spearman. R_p – linearer Korrelationskoeffizient nach Pearson. Korrelationen mit p < 0,05 sind mit „*“ markiert.

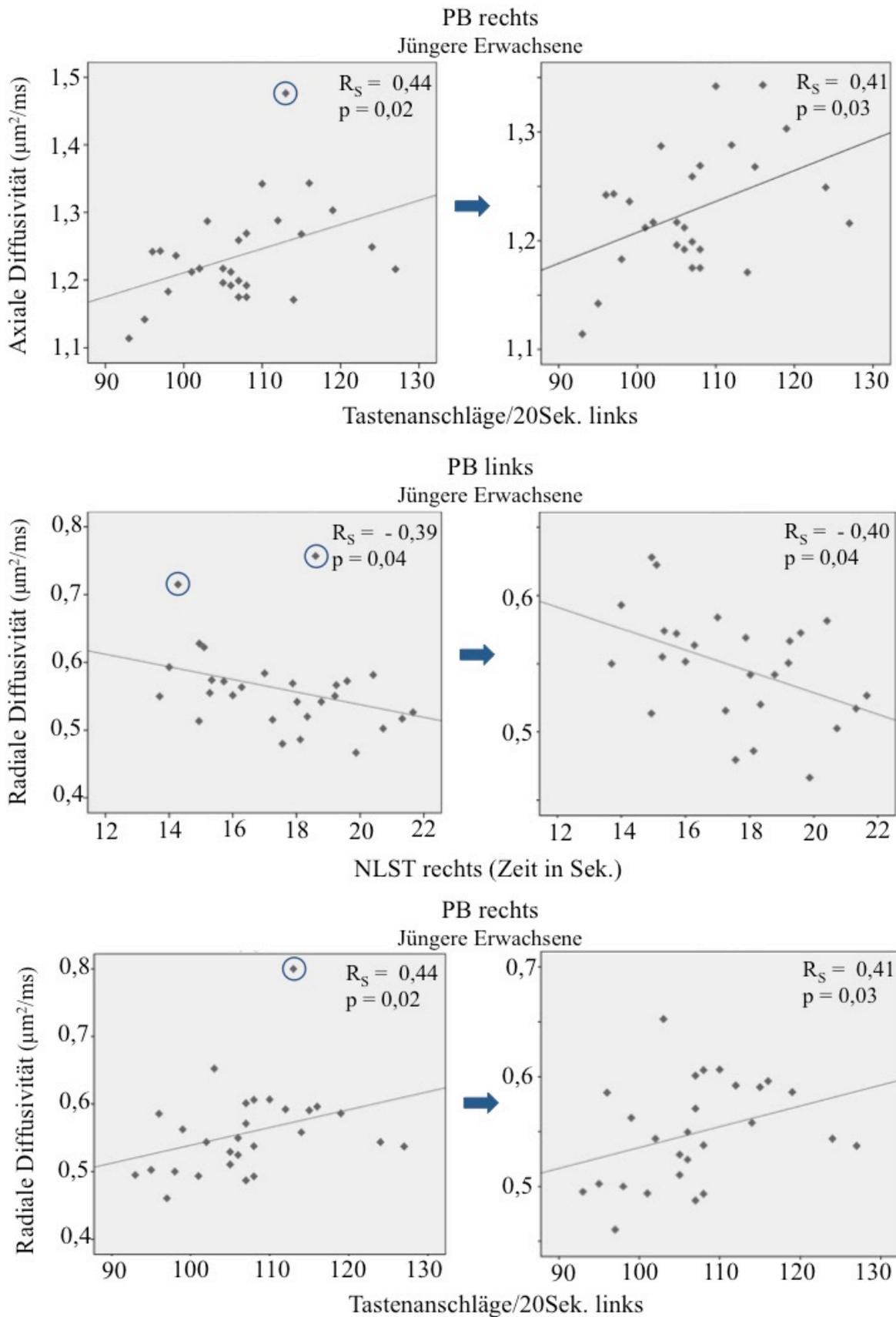


Diagramm 2 – Jüngere Erwachsene: Korrelation Trakt-spezifischer DTI-Parameter mit motorischer Leistung und motorischem Lernen I. Signifikante Ergebnisse vor (links) und nach (rechts) Ausschluss der markierten Ausreißer (blauer Kreis). R_S – linearer Korrelationskoeffizient nach Spearman.

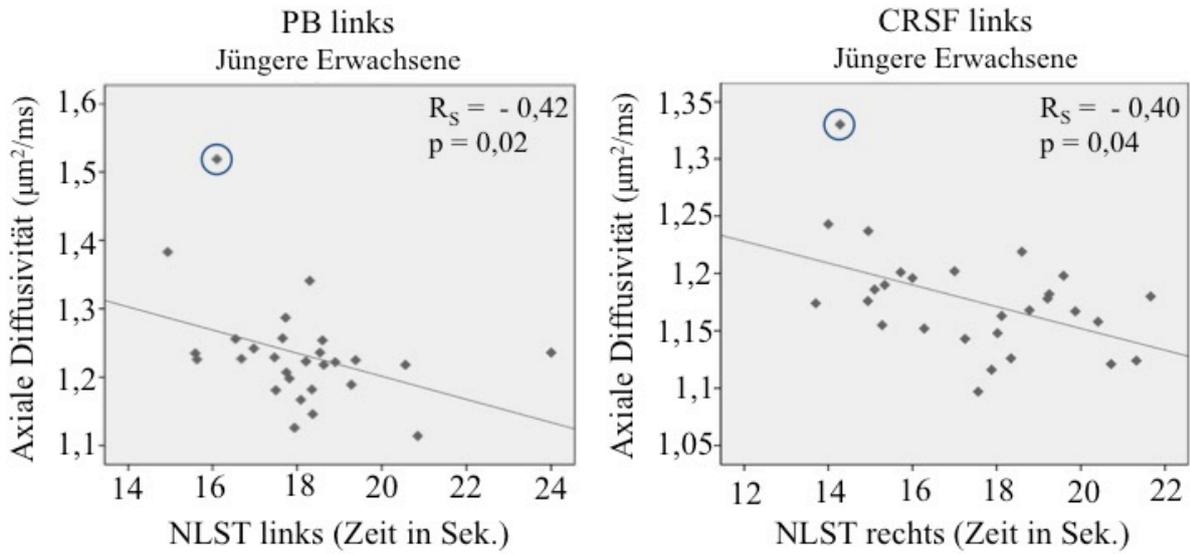


Diagramm 3 - Jüngere Erwachsene: Korrelation Trakt-spezifischer DTI-Parameter mit motorischer Leistung und motorischem Lernen II. Nach Ausschluss der Ausreißer (blauer Kreis), war $p > 0,05$. R_S - linearer Korrelationskoeffizient nach Spearman.

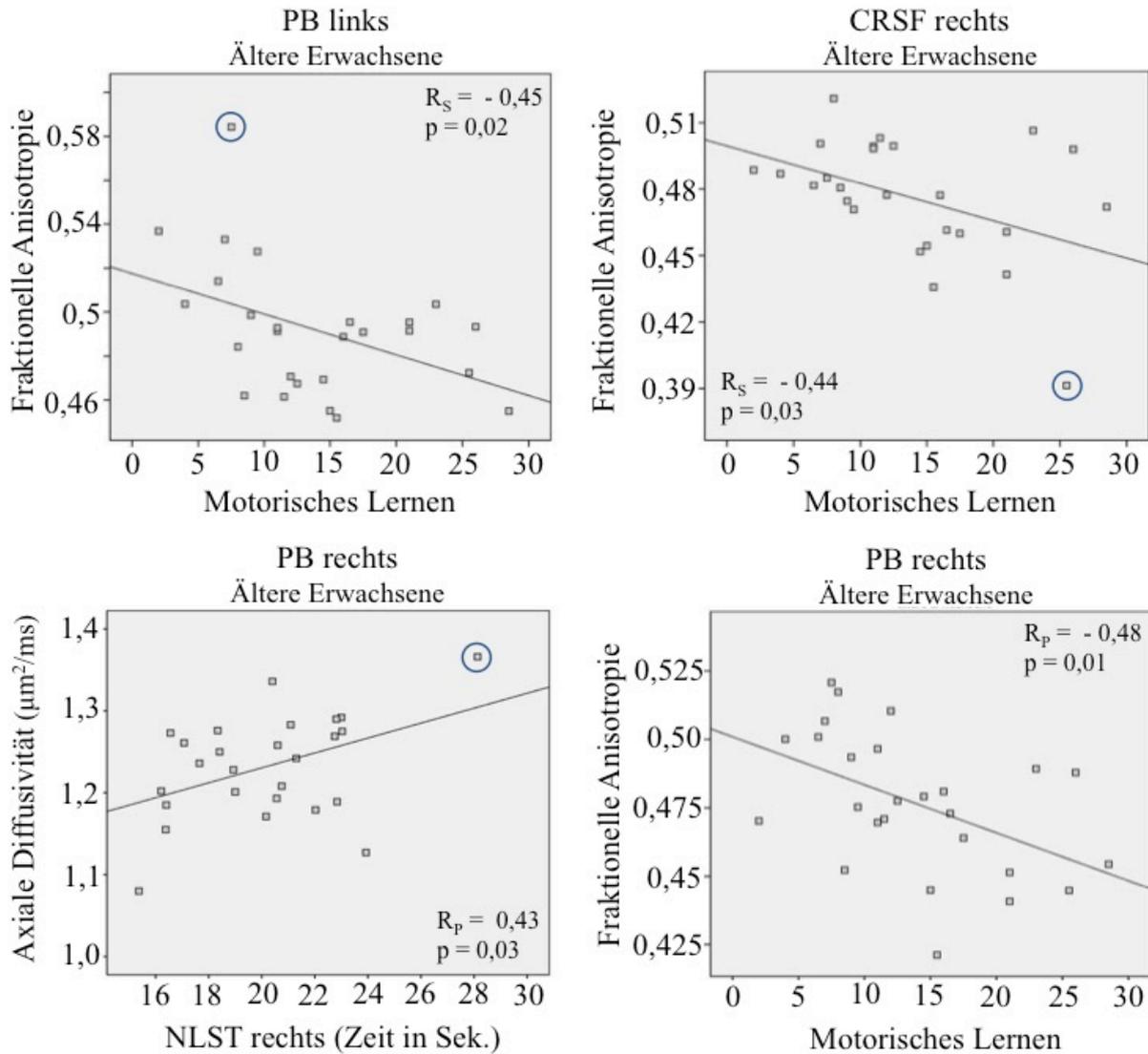


Diagramm 4 - Ältere Erwachsene: Korrelation Trakt-spezifischer DTI-Parameter mit motorischer Leistung und motorischem Lernen. Nach Ausschluss der Ausreißer (blauer Kreis), war $p > 0,05$. R_S - linearer Korrelationskoeffizient nach Spearman. R_P - linearer Korrelationskoeffizient nach Pearson.

4 DISKUSSION

Bislang war wenig über die humanen CRSF und deren Veränderungen im physiologischen Prozess des Alterns bekannt. In der vorliegenden Studie wurden erstmals zusätzlich zur PB auch die mikrostrukturellen Veränderungen der CRSF im Prozess der altersbedingten Degeneration an einem Kollektiv älterer gesunder Rechtshänder im Vergleich zu einer jüngeren Kontrollgruppe mittels DTI untersucht. Bei den älteren Erwachsenen konnten als Korrelat degenerativer Prozesse eine niedrigere FA sowie höhere direktionale Diffusivitätsparameter AD und RD beobachtet werden. Dieses altersspezifische Veränderungsmuster der DTI-Parameter zeigte sich - wenn auch nicht bei allen Trakten in vollständiger Ausprägung - sowohl bei der PB als auch bei den CRSF, wobei sich bei letzteren die FA nicht unterschied. Ergänzend zu den mikrostrukturellen Veränderungen, die mit degenerativen Umbauten vereinbar sind, konnte auch eine herabgesetzte motorische Leistung bei bestehenbleibender motorischer Lernfähigkeit im Alter nachgewiesen werden. Korrelationen zwischen strukturellen DTI-Parametern und motorischer Leistung sowie motorischer Lernfähigkeit konnten vereinzelt bei der PB beobachtet werden, während sich hingegen keine Korrelationen bei den CRSF zeigten.

4.1 Mikrostrukturelle Veränderungen motorischer Bahnen im physiologischen Alterungsprozess

In der weißen Substanz zeigt sich im physiologischen Alterungsprozess ein Rückgang der FA und eine Zunahme der direktionalen Diffusivitäten AD und RD [39, 60]. Im Sinne der physiologischen Neurodegeneration im Alter unterliegen auch die motorischen Faserbahnen einem mikrostrukturellen Wandel, der sich bei den CRSF fast in gleichem Maße darstellte wie bei der PB. Dies ist aufgrund ihrer engen anatomischen Beziehung und Funktion gut nachzuvollziehen.

4.1.1 *Fraktionelle Anisotropie motorischer Bahnen im physiologischen Alterungsprozess*

Einflussgrößen der FA sind die Axondichte, die axonale Membrandicke und -durchlässigkeit sowie der Myelingeht und die Größe des Interzellularraums [42].

Die FA zeigte sich in der vorliegenden Studie bei den älteren Erwachsenen im Vergleich zu der jüngeren Kontrollgruppe vereinzelt niedriger. Diese altersabhängige FA-Veränderung konnte bei der rechten PB beobachtet werden.

Erklären lässt sich die FA-Veränderung mit der Degeneration zugrundeliegender anatomischer Strukturen. Als histopathologisches Korrelat der altersabhängigen Neurodegeneration konnten Untersuchungen *post mortaler* Gewebeproben einen Anstieg des extrazellulären Wassergehalts des Hirngewebes sowie eine Demyelinisierung und Rarefizierung von Nervenfasern zeigen [12]. Gerade die myelinisierten Nervenfasern mit geringem Durchmesser unterliegen dabei einer kontinuierlichen Abnahme zwischen dem 20. und 80. Lebensjahr [13]. Es ist zu berücksichtigen, dass mehrere Studien eine Korrelation verschiedener neurobiologischer Prozesse und Strukturen mit Veränderungen von DTI-Parametern aufzeigen konnten [61, 62], die DTI-Parameter jedoch per se keine direkten Messwerte der Mikrostruktur darstellen.

Es ist anzunehmen, dass der in der vorliegenden Studie aufgezeigte Unterschied der FA zwischen jüngeren und älteren Erwachsenen auf strukturelle Veränderungen der weißen Substanz zurückzuführen ist. Die hier bei älteren Probanden beobachtete niedrigere FA lässt sich somit als Ausdruck neurodegenerativer Veränderungen der PB im physiologischen Alterungsprozess interpretieren. Dennoch fehlt für eine definitive Aussage der direkte Vergleich mit der Histologie.

Dass diese FA-Unterschiede tatsächlich auf die Mikrostruktur des zugrundeliegenden Gewebes zurück geführt werden können und weniger auf der Axon-Architektur beruhen, zeigen Untersuchungen von Strukturen mit hoher Faserdichte, in welchen die PB mit einer hohen Übereinstimmung der Faserorientierung von streng parallel angeordneten Axonen verläuft. So steht das dargelegte Ergebnis einer niedrigeren FA im Konsens mit altersabhängigen Vergleichen der FA im PLIC und im Pedunculus cerebri [16, 20, 22, 25, 32, 63].

Der hier für die PB beschriebene altersabhängige FA-Unterschied findet sich in der Literatur bestätigt [28, 29, 32, 64]. In einer Untersuchung der PB über die Lebensspanne konnten Westlye et al. (2010) zeigen, dass es im juvenilen Alter und in der Adoleszenz zu einem Anstieg der FA sowie einer Abnahme der direktionalen Diffusivitäten kommt. Dies ist vereinbar mit den während der cerebralen Reifung stattfindenden Prozessen der Myelinbildung, dem axonalen Wachstum sowie der Faserorganisation (für eine Übersicht siehe: [60]), was sich in einem FA-Anstieg widerspiegeln kann. Die Entwicklung erreicht ihren Höhepunkt um das 20. Lebensjahr, gefolgt von einer stabilen Phase bis zu einer Abnahme der FA zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr [64], wie sie auch in unserer Studie nachgewiesen wurde. Ein ähnlicher Wandel konnte von Lebel et al. (2012) beschrieben werden [28].

Weitere Studien bestätigten einen FA-Rückgang im Alter jedoch nicht und offenbaren eine nicht eindeutige Datenlage [27, 30]. Es ist anzunehmen, dass Differenzen in Methodik und Studienpopulation ursächlich für diese abweichenden Ergebnisse sind. So verwendeten Voineskos et al. (2012) eine auf Clusterbildung basierende Methode zur Rekonstruktion der PB [30, 65]. Auch war die Probandengruppe (n=48) im Vergleich zu unserer Studie wesentlich kleiner.

Der in der vorliegenden Studie beobachtete FA-Unterschied zeigte sich allein bei der PB der rechten Hemisphäre. Dieses Ergebnis ähnelt der von Ardekani et al. (2007) beschriebenen interhemisphärischen Asymmetrie altersabhängiger FA-Veränderungen [22]. Bei der untersuchten Gruppe gesunder Rechtshänder zwischen 26–69 Jahren beschränkte sich die altersabhängige Abnahme der FA im PLIC ebenfalls auf die rechte Hemisphäre [22]. In der Beurteilung der interhemisphärischen Unterschiede im altersabhängigen Veränderungsmuster der DTI-Parameter ist zu berücksichtigen, dass auch in der hier vorliegenden Studie ausschließlich Rechtshänder untersucht wurden. Inwiefern die motorischen Faserbahnen sich bei Linkshändern im physiologischen Alterungsprozess verändern, bleibt daher unklar.

In unserer Studie wurden die CRSF erstmals im Kontext der physiologischen Neurodegeneration im Altersvergleich untersucht. Während die FA der PB in der rechten Hemisphäre bei den älteren Probanden im Vergleich zur jüngeren Kontrollgruppe niedriger war, blieb die FA der CRSF beidseits unverändert. Die Diskrepanz im Ergebnis des altersabhängigen FA-Vergleichs bei PB und CRSF kann verschiedene Ursachen haben.

Bei der Interpretation der Ergebnisse sind sowohl die makroskopische Architektur der Faserbahn als auch der mikrostrukturelle Aufbau des Gewebes zu berücksichtigen. So nimmt die FA in Regionen mit vielschichtiger Faserarchitektur niedrigere Werte an [66]. Anders als bei der Pyramidenbahn ist der Verlauf der CRSF vor allem in Mittelhirn und Hirnstamm durch die Umschaltung im Ncl. ruber komplex. Auch die vielschichtige Verschaltungsarchitektur im Ncl. ruber, in welchem nicht nur der Tractus corticorubralis auf den Tractus rubrospinalis umgeschaltet wird, sondern Efferenzen unter anderen zur Formatio reticularis und zu den Nuclei olivaris bestehen, bringt eine heterogene Faserarchitektur mit sich [8]. Zwar wurde bei der hier angewandten probabilistischen Traktographie das Problem der kreuzenden Fasern mithilfe des Algorithmus nach Behrens et al. (2007) beigelegt [53], doch fehlt es nach wie vor an einer Möglichkeit der Differenzierung von „küssenden“ oder sich auffächernden Faserverläufen. Eine Auslegung der Ergebnisse ist daher nur unter Vorbehalt möglich.

In Anbetracht der mikroskopischen Einflussfaktoren der FA ließe sich der fehlende FA-Unterschied bei den CRSF auch als Korrelat einer weniger ausgeprägten altersabhängigen, degenerativen Veränderung deuten, was eine gute Voraussetzung für einen Bedeutungsgewinn dieser Fasern im physiologischen Alterungsprozess darstellen würde.

Eine nicht nachweisbare Veränderung der FA legt jedoch nicht zwangsläufig nahe, dass kein mikrostruktureller Wandel vorliegt. Denn bei der FA handelt es sich um eine aus den Eigenwerten des Diffusionstensors berechnete Größe, welche diese zu einem Maß für die Richtungsabhängigkeit der Diffusion zusammenfasst. Da durch das relative Verhältnis der Eigenwerte zueinander die FA im Vergleich unvermindert bleiben kann, ist eine zusätzliche Betrachtung von AD und RD sinnvoll. Jedoch ist auch bei der Auseinandersetzung mit den direktionalen Diffusivitäten zu berücksichtigen, dass Rückschlüsse auf die zugrundeliegende Mikrostruktur des Gewebes, wie beispielsweise den Myelingeht oder die Axondichte, besonders in Regionen mit komplexer Faserarchitektur problematisch sein können, solange die mathematischen und geometrischen Eigenschaften der Daten außer Acht gelassen werden [67].

4.1.2 Direktionale Diffusivitäten motorischer Bahnen im physiologischen Alterungsprozess

In unserer Studie zeigte sich bei den älteren Probanden im Vergleich zur jüngeren Kontrollgruppe eine höhere RD der PB beider Hemisphären. Auch die RD der CRSF wies im Gruppenvergleich bei den älteren Probanden beidseits höhere Werte auf.

Die RD gilt in der Literatur als möglicher Marker für die Myelindegeneration und -regeneration [61, 62]. Als das bedeutendste histologische Korrelat der AD wird neben der Axondichte der Axondurchmesser diskutiert [68, 69]. Histopathologischen Studien zufolge kommt es im physiologischen Alterungsprozess zu einer Demyelinisierung [12] sowie zu einer abnehmenden Dichte an myelinisierten Fasern [14], die besonders jene mit geringem Durchmesser betrifft [13]. Erstmals brachten Song et al. (2002) die RD mit dem Myelingeht des Nervengewebes in Verbindung. Im Tiermodell konnten sie zeigen, dass die RD bei shiverer-Mäusen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höher war, was sie auf das fehlende Myelin und den dadurch erhöhten trans-membranen Wassertransport zurückführten [61]. Ein alternativer Erklärungsansatz, der von Jones et al. (2013) hervorgebracht wurde, sieht einen RD-Anstieg auf den durch Demyelinisierung vergrößerten extrazellulären Raum und die resultierende Verstärkung der zur Hauptfaserrichtung senkrechten Diffusion begründet. Ein Effekt, der folglich auch durch Axonverlust hervorgerufen werden könnte [70]. Es ist daher denkbar, dass die in unserer Studie aufgezeigte höhere RD bei den älteren im Vergleich zu den jüngeren

Erwachsenen sowohl die Myelindegeneration als auch einen Axonverlust im Alter widerspiegelt. Gestützt wird unser Ergebnis durch Analysen des PLIC, die einen RD-Anstieg im Altersvergleich nachweisen konnten [63, 71], oder zumindest einen Trend aufzeigen [72]. Auch sahen Sala et al. (2012) in ihrer Untersuchung an 84 gesunden Erwachsenen im Alter zwischen 13 und 70 Jahren einen positiv linearen Zusammenhang zwischen RD der PB und dem Alter.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der genannten Querschnittsstudien steht das Resultat einer longitudinal angelegten Studie von Barrick et al. (2010). An 50–90-jährigen Gesunden konnte über einen Beobachtungszeitraum von zwei Jahren in einer ROI-Analyse des PLIC keine Veränderung der RD beschrieben werden [23]. Die Ursache dieses abweichenden Ergebnisses kann darauf zurückzuführen sein, dass die verwendete ROI-basierte Methode nicht sensitiv genug ist, um Veränderungen eines kurzen Zeitrahmens darzustellen [23]. Denn Bender et al. (2016) konnten in ihrer Längsschnittstudie mit einem Beobachtungszeitraum von sieben Jahren mittels ROI-basierter Analyse zumindest den Trend einer RD-Zunahme im Alter nachweisen [72].

Zusätzlich zur RD zeigte sich die AD in der vorliegenden Studie im Gruppenvergleich bei den älteren Probanden in der rechten PB höher. Auch bei den rechten CRSF konnte im Altersvergleich eine höhere AD vermerkt werden.

Zwar fand sich die in unserer Studie dargestellte höhere AD im Alter in der Literatur bestätigt, doch stellen sich die AD-Veränderungen der PB im physiologischen Alterungsprozess in weiteren Studien konträr dar. Für die PB konnten Sala et al. (2012) den Zusammenhang zwischen Alter und AD als U-förmig beschreiben, wobei das Minimum zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr lag [29]. Während Barrick et al. (2010) in ihrer ROI-Analyse des PLIC keine AD-Veränderungen in einem Beobachtungszeitraum von zwei Jahren darlegen konnten [23], zeigten Burzynska et al. (2010) in einer TBSS-basierten Analyse des PLIC einen AD-Rückgang bei älteren Probanden im Vergleich zur jüngeren Kontrollgruppe [26]. Es ist anzunehmen, dass diese Variabilität der Ergebnisse in der unterschiedlichen Methodik begründet liegt. Auch untersuchten Burzynska et al. (2012) eine Probandengruppe von sehr enger Altersspanne (20-32 Jahre und 60-71 Jahre).

Ein ähnliches Veränderungsmuster der AD, wie es zum Teil in unserer Studie nachgewiesen werden konnte, findet sich auch im Prozess der chronischen Degeneration der weißen Substanz nach akuter Hirnschädigung. Im Mausmodell konnten Song et al. (2003) am durch Ischämie geschädigten Nervus opticus im Akutstadium bei vorliegender axonaler Degeneration mit Axonverlust eine niedrigere AD im Vergleich zur Kontrolle nachweisen [73]. Die zeitliche Dynamik der AD-Veränderung nach akuter Hirnschädigung bis zur chronischen Degeneration

konnten Concha et al. (2006) darlegen. So beobachteten sie an Epilepsie-Patienten kurz nach Callosotomie ebenfalls einen AD-Abfall. Im Verlauf zeigte sich jedoch eine AD-Normalisierung und sogar -Erhöhung [74]. Diese AD-Veränderungen wurden als Ausdruck der zunächst durch Axontrümmer begrenzten und nach deren Beseitigung durch Mikrogliazellen wieder weniger eingeschränkten longitudinalen Diffusion interpretiert [74]. Der Argumentation von Burzynska et al. (2010) folgend, könnte ein Ausbleiben eines AD-Abfalls und eine höhere AD, wie sie in unserer Studie im physiologischen Alterungsprozess nachgewiesen wurden, für eine Aufrechterhaltung der Diffusion entlang der noch intakten Axone durch kontinuierliches Entfernen von Zelltrümmern durch Mikrogliazellen sprechen [26]. Eine stringente Auslegung der vorliegenden altersabhängigen Unterschiede der AD als Korrelat degenerativer Veränderungen der zugrundeliegenden Faserstruktur ist jedoch schwierig und muss mit Vorsicht erfolgen. Zum einen geht der chronischen Degeneration im physiologischen Alterungsprozess der weißen Substanz kein akutes Ereignis voraus und schränkt somit den direkten Vergleich mit einer akuten Hirnschädigung ein, zum anderen gilt es auch hier, DTI-intrinsische Limitationen wie die begrenzte Aussagekraft der direktionalen Diffusivitäten bei komplexer Faserstruktur zu berücksichtigen [67].

Die altersabhängigen Veränderungen der direktionalen Diffusivitäten der CRSF standen in Analogie zur PB. Da wir erstmals die CRSF im physiologischen Alterungsprozess untersuchten, liegen keine Vergleichsstudien zur Diskussion vor. Allerdings wurden die in unserer Studie aufgezeigten Veränderungen der direktionalen Diffusivitätsparameter bei einer plötzlich eintretenden Schädigung der PB und CRSF durch einen Schlaganfall bereits beobachtet. So konnte bei Schlaganfallpatienten in den betroffenen Fasertrakten zusätzlich zu einer niedrigeren FA auch eine höhere AD und RD als bei der gesunden Kontrollgruppe beobachtet werden [56]. Dieses Ergebnis wurde als Korrelat einer chronischen Degeneration der weißen Substanz interpretiert [56, 74]. Aufgrund des übereinstimmenden Veränderungsmusters der direktionalen Diffusivitäten von CRSF und PB im physiologischen Alterungsprozess wie auch bei akuter Hirnschädigung ist anzunehmen, dass auch bei den CRSF die Veränderungen von RD und AD im physiologischen Alterungsprozess auf degenerative Prozesse der Mikrostruktur zurückgeführt werden können. Dieses Ergebnis impliziert, dass die CRSF ebenfalls dem Prozess der altersbedingten Degeneration unterliegen.

4.2 Motorische Leistung und motorisches Lernen

Im Alter nehmen motorische Fähigkeiten und insbesondere die Feinmotorik ab, was die Tätigkeiten des täglichen Lebens erschweren kann. Deutlich wird dies vor allem ab der 7. Lebensdekade [75]. Zu einer Beeinträchtigung der feinmotorischen Fertigkeiten tragen eine Abnahme der Koordination, der Bewegungsgeschwindigkeit sowie der Kraftentwicklung und -aufrechterhaltung bei [76-78]: Fähigkeiten, die in den hier durchgeführten motorischen Aufgaben gefordert wurden. Wie erwartet, zeigten die älteren Erwachsenen im Vergleich zur jüngeren Kontrollgruppe eine weniger gute motorische Leistung.

Der NLST ist eine bewährte Methode, um die Fingerfertigkeit zu evaluieren [58]. Die jüngeren Erwachsenen führten den NLST zügiger durch und bewiesen somit eine größere Geschicklichkeit der Finger. Da die Durchführungszeit bei den jüngeren und älteren Erwachsenen in der vorliegenden Studie im Bereich der Normwerte gesunder Rechtshänder der entsprechenden Altersgruppen lag [79], kann die aufgezeigte Abnahme der Geschicklichkeit im Alter bei der ausgewählten Kohorte als physiologisch eingeordnet werden. Im FTT erzielten die älteren Erwachsenen weniger Tastenanschläge innerhalb des Untersuchungszeitraums von 20 Sekunden. Die dynamische Fingerfertigkeit des Indexfingers zeigte sich im Alter somit herabgesetzt. Shimoyama et al. (1990) beschrieben an 111 gesunden Erwachsenen eine abnehmende Tipp-Frequenz im Alter und zeigten, dass eine Differenzierung von Patienten mit motorischer Dysfunktion cerebralen Ursprungs von Gesunden durch den Vergleich der Tipp-Frequenz erfolgen kann [80]. Die in der vorliegenden Studie erzielte motorische Leistung jüngerer und älterer Probanden im FTT ist mit den ermittelten Frequenzen von Shimoyama et al. (1990) für Gesunde vereinbar. Dies erlaubt es, die aufgezeigte Abnahme der erreichten Tastenanschläge im Alter ebenfalls als physiologisch anzusehen. Auch das gezielte Einsetzen von Kraft zum Durchführen feinmotorischer Tätigkeiten zeigte sich im Alter beeinträchtigt: Die älteren Probanden erreichten insgesamt weniger Treffer in das Kraft-Fenster bei der KFA als die jüngere Kontrollgruppe. Die Ergebnisse bestätigen damit die mehrfach beschriebenen altersabhängigen Unterschiede der manuellen feinmotorischen Fertigkeiten [58, 79-82].

Ursächlich für die eingeschränkte Geschicklichkeit im Alter ist ein multifaktorielles Zusammenspiel aus Veränderungen des Bewegungsapparats, des peripheren Nervensystems sowie zentraler, an der Planung und Generierung der Motorik beteiligter Strukturen. Hierbei kommt es im physiologischen Alterungsprozess zu einem Funktionsverlust von peripheren Motoneuronen, zu einem Rückgang motorischer Einheiten sowie zur Abnahme der

Muskelmasse [83]. Eine Degeneration sensibler Nervenfasern mit Beeinträchtigung des Tastsinns und der Zweipunktdiskriminierung kann ebenfalls zur Störung der Feinmotorik führen [78, 83, 84]. In welchem Ausmaß sich die genannten degenerativen Veränderungen im Alter auf die einzelnen motorischen Fertigkeiten auswirken ist jedoch unklar. So schien in einer Studie von Aoki et al. (2010) das Ergebnis des FTT älterer Probanden im Alter zwischen 65–77 Jahren von der maximal möglichen Kraftentwicklung der Finger und von der taktilen Sensibilität der Fingerspitzen wenig beeinflusst zu sein. Dies lässt vermuten, dass degenerative Prozesse zentraler Strukturen wesentlich zur Abnahme der motorischen Leistung im Alter beitragen. Inwiefern sich mikrostrukturelle Veränderungen der zentralen motorischen Faserbahnen im physiologischen Alterungsprozesses auf die Motorik auswirken, ist noch Gegenstand wissenschaftlicher Diskussion.

Das motorische Lernen – die Differenz zwischen den Mittelwerten der Treffer aus den letzten beiden und den ersten beiden Blöcken – war bei den älteren Erwachsenen größer. Die älteren Probanden verbesserten ihre motorische Leistung während des Trainings deutlich mehr als die jüngeren Probanden. Dies kann darauf zurückzuführen sein, dass durch die initial sehr niedrige Anzahl an Treffern ins Kraft-Fenster das Potential zur Verbesserung bei ihnen größer war, als bei den jüngeren Probanden, deren Leistung schon nach wenigen Trainingsblöcken einen Ceiling-Effekt erreichte. Deutlich wird dies bei Betrachtung von Diagr. 1. Die Beobachtung der im Alter weiterhin bestehenden Fähigkeit zum Erlernen oder Trainieren motorischer Fertigkeiten findet sich in der Literatur bestätigt [85]. Voelcker-Rehage und Alberts (2005) konnten in ihrer Studie an jüngeren (19–28 Jahre) und älteren (67–75 Jahre) Erwachsenen mit einem Kraft-Tracking-Task zeigen, dass beide Altersgruppen ihre Fähigkeiten zur Kraftmodulation durch Training verbessern konnten. Die motorische Leistung der älteren Probanden blieb jedoch auch post Training schlechter als die der jüngeren Kontrollgruppe [86].

Während neurodegenerative Prozesse der an der Willkürmotorik beteiligten Strukturen zu einer Abnahme der motorischen Leistung im physiologischen Alterungsprozess führen können, so ist anzunehmen, dass die Aufrechterhaltung der Fähigkeit zum motorischen Lernen auf zentralen kompensatorischen Mechanismen beruht [85]. Ein Mechanismus in der Wiedererlangung motorischer Fähigkeiten konnte bei Schlaganfallpatienten beobachtet werden: Dort nahmen die CRSF eine kompensatorische Rolle in der motorischen Rehabilitation ein [5, 36-38].

4.3 Funktionelle Korrelate struktureller Umbauprozesse im Alter

4.3.1 *Fraktionelle Anisotropie und ihre funktionelle Bedeutung*

Die FA wird in der Literatur als struktureller Marker motorischer Fertigkeiten beim Gesunden wie auch bei akuter Hirnschädigung diskutiert [5, 56, 71, 82, 87-89]. Ob die altersabhängigen Veränderungen der DTI-Parameter von PB und CRSF auch eine funktionelle Bedeutung haben, wurde deshalb mittels Korrelationsanalyse untersucht.

Eine Korrelation der FA von PB oder CRSF mit der motorischen Leistung konnte in der vorliegenden Studie jedoch weder bei den älteren noch bei den jüngeren Erwachsenen beobachtet werden. Im Gegensatz zu diesem Ergebnis wurde die FA in der Literatur mit der Reaktionszeit der Hand, der Feinmotorik der Finger, der Durchführung bimanueller Aufgaben sowie der Beeinträchtigung der Geschicklichkeit post Schlaganfall in Verbindung gebracht [71, 82, 87-89]. Mögliche Ursachen dieser Diskrepanz können unter anderem in einer unterschiedlichen DTI-Analyse, abweichenden Probandenzahlen oder andersartigen motorischen Aufgaben liegen. Zur Einordnung der Ergebnisse früherer Studien ist jedoch auch ein Blick auf die Stärke des Zusammenhangs hilfreich. Eine Korrelation der FA der CRSF und der motorischen Leistung wurde bisher einzig bei Schlaganfallpatienten durchgeführt.

Sullivan et al. (2010) wiesen an gesunden Erwachsenen zwischen 20 und 81 Jahren einen Zusammenhang zwischen einer besseren Leistung in einer feinmotorischen Finger-Bewegungsaufgabe und einer höheren FA in der Capsula interna auf [71]. Wie in der vorliegenden Studie entsprach das beobachtete Muster der altersabhängigen Veränderung der DTI-Parameter dem der chronischen Degeneration. Im Gegensatz zu unserer Studie konnte der FA auch eine funktionelle Bedeutung zugesprochen werden. Es ist jedoch anzumerken, dass sich bei bestehender Signifikanz der aufgestellten Korrelation der lineare Zusammenhang nur sehr gering zeigte ($R=0,35$) und die Daten daher einer größeren Streuung unterlagen, die nur teilweise auf einen statistischen Zusammenhang zurückgeführt werden kann [71]. In Zukunft bedarf es daher Studien mit einer größeren Probandenzahl, um diesen Sachverhalt weiter zu untersuchen. Bei jungen, gesunden Rechtshändern wiesen Gooijers et al. (2014) ebenfalls einen nur geringen linearen Zusammenhang ($R=-0,44$) zwischen hohen FA-Werten der PB und einer besseren motorischen Leistung in einer bimanuellen Tracking-Task nach [87]. Im Vergleich zu unserer Studie wurde mittels einer Atlas-basierten ROI-Methode eine wesentlich kleinere Stichprobe von nur 24 Probanden und einer engeren Altersspanne (19–25 Jahre) untersucht, was die Notwendigkeit höherer Probandenzahlen in zukünftigen Studien verstärkt. Bei älteren Erwachsenen konnten Serbruyns et al. (2015) in Subregionen des Corpus callosum eine geringe

bis mittlere lineare Korrelation ($-0,65 < R < 0,44$) einer höheren FA mit einem besseren Abschneiden in unterschiedlichen bimanuell ausgerichteten Aufgaben darlegen, wohingegen sich diese bei den untersuchten jüngeren Probanden nicht zeigte [82]. Die Heterogenität der Ergebnisse und die schwache Stärke der linearen Zusammenhänge in früheren Untersuchungen erfordert die Durchführung von weiterführenden Studien mit einer größeren Stichprobe, um zu prüfen, ob die Korrelationen an Stärke gewinnen oder dem Zufall geschuldet waren.

Die FA wurde in der Literatur nicht nur beim Gesunden als Marker motorischer Beeinträchtigung beschrieben, sondern auch bei Schlaganfallpatienten [5, 56, 88]. Schaechter et al. (2009) zeigten in einer Voxel-basierten Analyse an Schlaganfallpatienten: Je besser die motorische Leistung der betroffenen Hand, desto höher die FA der PB beider Hemisphären. Patienten mit einer schlechteren motorischen Leistung wiesen eine niedrigere FA der PB beidseits im Vergleich zu gesunden Kontrollen auf, während bei solchen mit besseren motorischen Fertigkeiten eine höhere FA zu verzeichnen war [88]. Bei der Beurteilung der Aussagekraft dieser Studie muss jedoch die sehr kleine Kohorte von nur 10 Patienten berücksichtigt werden. Ergänzend konnten Lindenberg et al. (2010) mittels deterministischer Traktographie zeigen, dass der Faser-Asymmetrie-Score der PB stärker mit der motorischen Leistung post Schlaganfall korrelierte, wenn die CRSF ebenfalls berücksichtigt wurden. Der lineare Zusammenhang war dabei stark. Patienten mit beeinträchtigter PB, aber noch intakten CRSF zeigten zwar eine Beeinträchtigung der Motorik, doch wiesen sie eine moderate motorische Regeneration auf, was auf eine kompensatorische Rolle der CRSF bei Beeinträchtigung der PB hinweist [5]. Unterstützt wird diese These durch die Beobachtung einer höheren FA in der Umgebung des Ncl. ruber im Regenerationsprozess post Schlaganfall, die mit der motorischen Leistung korrelierte [33, 36, 37]. Ein solcher Hinweis auf einen strukturellen Umbauprozess zugunsten der CRSF konnte in der vorliegenden Studie nicht erbracht werden. Die CRSF zeigten ein ähnliches Veränderungsmuster der DTI-Parameter wie die PB. Bei unserer altersabhängigen Untersuchung konnte keine Korrelation der FA der CRSF und der motorischen Leistung bei den jüngeren und älteren Probanden aufgezeigt werden. Da bisher die CRSF im Altersvergleich noch nicht untersucht wurden, ist eine Interpretation dieses Ergebnisses schwierig. In einer weiterführenden Studie wäre nun eine Voxel-basierte Analyse sinnvoll, um regionale FA-Unterschiede zwischen älteren und jüngeren Probanden genauer zu untersuchen, besser lokalisieren und eine Untersuchung der funktionellen Bedeutung ebenfalls auf Voxel-Ebene durchführen zu können.

Zusätzlich zu der Möglichkeit, die FA als Marker für motorische Leistung zu nutzen, wurde ein Zusammenhang zwischen der FA und dem motorischen Lernen beschrieben. Dabei lag der

Fokus jedoch vor allem auf der Auswirkung des motorischen Lernens auf die Struktur der weißen Substanz. Im Mausmodell zeigte sich eine signifikante Korrelation von FA der Capsula interna der zur trainierten Seite kontralateralen Hemisphäre und dem motorischen Lernen [90]. Bei gesunden Erwachsenen wurden sowohl Anstieg als auch Abfall der FA in verschiedenen zentralen Strukturen der weißen Substanz post motorischem Training beschrieben [91-93].

Unseres Wissens wurde in der vorliegenden Studie erstmals die funktionelle Bedeutung der DTI-Parameter bezogen auf motorisches Lernen beim Gesunden untersucht und eine negative Korrelation der FA und des motorischen Lernens bei den älteren Erwachsenen beobachtet: Je niedriger die FA der rechten PB, desto größer das motorische Lernen. Es zeigte sich jedoch nur ein gering linearer Zusammenhang mit einer größeren Streuung. Bisher wurde eine niedrigere FA auch im Zusammenhang mit einem guten Lernerfolg in der Literatur auf das Reifen einer sekundären Faserpopulation in Regionen kreuzender Fasern oder Veränderungen der Größe des axonalen Durchmessers zurückgeführt [93, 94]. Diese Argumentation ist auch im vorliegenden Fall als Erklärung denkbar. In zukünftigen histologischen Studien sollte der zugrundeliegende Mechanismus im Tiermodell jedoch genauer evaluiert werden. Zudem sind aufgrund der geringen Stärke der Korrelation humane Studien mit größeren Stichproben notwendig, um den vorliegenden Zusammenhang noch einmal zu prüfen.

In der Schlaganfallforschung wird die FA als Marker motorischer Rehabilitation diskutiert [37, 38] und als Prädiktor für das motorische Potential in Rehabilitationsprozessen angesehen [56]. In einem experimentell-neurorehabilitativen Rahmen beobachteten Lindenberg et al. (2012) an Schlaganfallpatienten einen Zusammenhang zwischen der Wiedererlangung motorischer Fertigkeiten mit einer initial höheren FA der betroffenen PB und zeigten, dass auch die CRSF direkt mit dem motorischen Potential in Beziehung stehen [56]. Auch wiesen Zheng und Schlaug (2015) eine Korrelation eines Trainings-abhängigen FA-Anstiegs der CRSF und der Verbesserung der motorischen Leistung in einem Zeitraum von zehn Tagen nach [38]. In der Schlaganfallforschung wird den CRSF auf Grundlage dieser Ergebnisse eine kompensatorische Rolle in der motorischen Rehabilitation zugesprochen. Da in der vorliegenden Studie kein Zusammenhang zwischen der FA der CRSF und dem motorischen Lernen nachgewiesen werden konnte, kann dies darauf hindeuten, dass die CRSF im Alter keinen Bedeutungsgewinn erlangen, wie er bei Schlaganfallpatienten zu beobachten ist.

4.3.2 Axiale Diffusivität und ihre funktionelle Bedeutung

In Ergänzung zur Analyse der funktionellen Bedeutung der FA wurden AD und RD hinzugezogen. Die Korrelation der direktionalen Diffusivitäten und der motorischen Leistung zeigte bei den jüngeren Erwachsenen einen schwachen Zusammenhang der AD der rechten PB und der Anzahl der Tastenanschläge, die mit der linken Hand im FTT erzielt wurden: Je höher die AD, desto mehr Tastenanschläge wurden erreicht. Die AD der rechten PB korrelierte folglich mit einer besseren motorischen Leistung. Diese Beobachtung findet sich in der Literatur bestätigt. Bei jüngeren Erwachsenen beschrieben Gooijers et al. (2014) einen gering linearen Zusammenhang von einer höheren AD im Corpus Callosum und einer besseren motorischen Leistung in einer bimanuellen Aufgabe [87]. Es ist anzunehmen, dass der höheren AD eine hohe Axondichte und ein niedriger Axondurchmesser zugrunde liegen, wie in gesundem Gewebe zu erwarten ist [69]. Dies kann den Zusammenhang zwischen AD und einer besseren motorischen Leistung bei gesunden jüngeren Probanden erklären.

In Untersuchungen an Schlaganfallpatienten wird die AD auch als Prädiktor für das motorische Outcome diskutiert. Der AD-Abfall der betroffenen PB im Vergleich zur gesunden Hemisphäre, der die akute Schädigung der PB widerspiegelt, korrelierte in einer Studie von Groisser et al. (2014) mit der motorischen Leistung im NLST sowie der Greifkraft im subakuten Stadium [95]. Neben der prädiktiven Bedeutung der AD für das motorische Outcome nach akuter Hirnschädigung post Schlaganfall, suggeriert unser Ergebnis auch eine funktionelle Bedeutung der AD bei gesunden jüngeren Probanden. Für ältere Probanden konnte ein Zusammenhang nicht sicher nachgewiesen werden, da die Korrelation nach dem Ausschluss eines Ausreißers nicht bestehen blieb. Vergleichsstudien an älteren Erwachsenen, die eine Korrelation zwischen AD und motorischer Leistung aufzeigen konnten, sind uns bis jetzt nicht bekannt. Daher sind weiterführende Untersuchungen der funktionellen Bedeutung direkter Diffusivitätsparameter im Rahmen der altersbedingten Degeneration erforderlich.

4.3.3 Radiale Diffusivität und ihre funktionelle Bedeutung

Die Korrelation der RD mit der motorischen Leistung der jüngeren Erwachsenen widerspricht in der beobachteten Form der Literatur: Es korrelierte in unserer Studie eine höhere RD jeweils schwach mit einem besseren Ergebnis im NLST und im FTT. Eine Korrelation der RD mit der motorischen Leistung der älteren Erwachsenen zeigte sich nicht. Ebenfalls konnte kein Zusammenhang zwischen RD und dem motorischem Lernen beobachtet werden.

Da die RD bisher im Zusammenhang mit der Myelinisierung diskutiert wurde und eine höhere RD als Anzeichen einer altersabhängigen Degeneration der Myelinscheide interpretiert wurde [29, 61], ist die Interpretation des vorliegenden Resultats schwierig.

Frühere Studien an gesunden Probanden zeigten eine Assoziation einer höheren RD der Capsula interna sowie der PB mit einer schlechteren motorischen Leistung [6, 71], wobei jeweils ein nur gering linearer Zusammenhang vorlag ($R < 0,5$). Dabei wurden im Vergleich zu unserer Studie zum Teil unterschiedliche motorische Aufgaben verwendet. Auch die RD im Corpus callosum korrelierte negativ mit der Leistung in einer bimanuellen motorischen Aufgabe [87]. Rüber et al. (2015) konnten ergänzend nicht nur einen Zusammenhang der maximal erreichten Anzahl von Tastenanschlägen in einer Finger-Tapping-Aufgabe mit der RD der PB, sondern auch mit der RD der CRSF beobachten, wobei es sich beim untersuchten Kollektiv um Musiker handelte. Auch für die CRSF galt: Je höher die RD, desto schlechter die motorische Leistung [6]. In der vorliegenden Studie wurde hingegen keine Korrelation der RD der CRSF mit der motorischen Leistung aufgezeigt.

4.4 Ausblick: Die Rolle der cortico-rubro-spinalen Fasern im physiologischen Alterungsprozess

Erstmals konnte im Zuge dieser Studie neben den altersabhängigen Unterschieden der PB auch die der CRSF beschrieben werden. Letztendlich erlaubt es die unzureichende Studienlage jedoch nicht, einen Beitrag der CRSF in der Aufrechterhaltung der motorischen Leistung und des motorischen Lernens im physiologischen Alterungsprozess eindeutig auszuschließen oder nachzuweisen. Bisher ist die vorliegende Studie – unseres Wissens – die erste, welche die CRSF im Rahmen der altersbedingten Degeneration untersuchte. Im Vergleich jüngerer und älterer Erwachsener zeigte sich ein ähnliches Veränderungsmuster der DTI-Parameter, wie es auch bei der PB beobachtet werden konnte: Radiale und axiale Diffusivitäten waren bei den Älteren höher. Die CRSF scheinen demnach ebenfalls einer chronischen Degeneration zu unterliegen. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass durch die enge anatomische Beziehung beider Faserbahnen zum Teil Fasern der PB in der Rekonstruktion der CRSF mit einbezogen wurden. Eine funktionelle Bedeutung in der Durchführung feinmotorischer Aufgaben konnte für die CRSF nicht beobachtet werden.

Eine mögliche Schlussfolgerung wäre, dass die CRSF nur im Falle einer akuten Schädigung der PB eine kompensatorische Rolle in der Regeneration und Aufrechterhaltung motorischer

Fähigkeiten einnehmen, während sie bei jüngeren Erwachsenen sowie im physiologischen Alterungsprozess vor allem an der Ausführung grobmotorischer Bewegungen beteiligt sind [6, 7, 96].

Bei der abschließenden Beurteilung der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass die Darstellung einer Faserbahn mittels DTI sehr gute Kenntnis über den anatomischen Verlauf voraussetzt. Sowohl in Studien an Gesunden als auch an Schlaganfallpatienten konnten Fasern bereits erfolgreich dargestellt werden, die den CRSF zugeordnet wurden [5, 6, 33, 56]. Zwar wurde im Tiermodell eine Kreuzung auf Höhe der Decussatio tegmenti ventralis beschrieben, doch ist bislang nicht ausreichend geklärt, wie sich der Verlauf beim Menschen verhält. Da die gekreuzten Fasern mittels DTI-Traktographie in der Vergangenheit nicht immer einwandfrei darstellbar waren [97], wurden sie hier unilateral dargestellt [33] und konnten bei jedem Probanden sicher rekonstruiert werden. Weiterführende Untersuchungen dieser Faserbahn im humanen Modell sind daher obligat.

Das gewählte Querschnittsdesign der vorliegenden Studie erlaubt zwar den Vergleich zwischen zwei Altersgruppen, doch ist es nicht möglich, auf diese Weise die altersabhängige Entwicklung der DTI-Parameter der CRSF darzulegen. In Ergänzung sind nun longitudinale Studien vor allem mit größeren Probandengruppen wichtig.

LITERATUR

1. Davidoff RA. The pyramidal tract. *Neurology*, 1990;40:332-339.
2. AlMasri O. An essay on the human corticospinal tract: history, development, anatomy, and connections. *Neuroanatomy*, 2011;10:1-4.
3. Bähr M, Frotscher M. Zentrale Anteile des motorischen Systems und klinische Syndrome bei deren Läsion. In: Bähr M, Frotscher M, eds. *Neurologisch-topische Diagnostik*. 10th ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2014:72-83.
4. Gruber P, Gould DJ. The red nucleus: past, present, and future. *Neuroanatomy*, 2010;9:1-3.
5. Lindenberg R, Renga V, Zhu LL, Betzler F, Alsop D, Schlaug G. Structural integrity of corticospinal motor fibers predicts motor impairment in chronic stroke. *Neurology*, 2010;74(4):280-287.
6. Rüber T, Lindenberg R, Schlaug G. Differential Adaptation of Descending Motor Tracts in Musicians. *Cerebral Cortex*, 2015;25(6):1490-1498.
7. Canedo A. Primary motor cortex influences on the descending and ascending systems. *Progress in Neurobiology*, 1997;51(3):287-335.
8. Bähr M, Frotscher M. Topographische Anatomie des Hirnstamms. In: Bähr M, Frotscher M, eds. *Neurologisch-topische Diagnostik*. 10th ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2014:229-245.
9. Jankowska E. Target cells of rubrospinal tract fibres within the lumbar spinal cord. *Behavioural Brain Research*, 1988;28(1-2):91-96.
10. Gunning-Dixon FM, Brickman AM, Cheng JC, Alexopoulos GS. Aging of Cerebral White Matter: A Review of MRI Findings. *International journal of geriatric psychiatry*, 2009;24(2):109-117.
11. Resnick SM, Pham DL, Kraut MA, Zonderman AB, Davatzikos C. Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Studies of Older Adults: A Shrinking Brain. *The Journal of Neuroscience*, 2003;23(8):3295-3301.
12. Meier-Ruge W, Ulrich J, Bruhlmann M, Meier E. Age-related white matter atrophy in the human brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1992;673:260-269.
13. Marnier L, Nyengaard JR, Tang Y, Pakkenberg B. Marked loss of myelinated nerve fibers in the human brain with age. *The Journal of Comparative Neurology*, 2003;462(2):144-152.
14. Bowley MP, Cabral H, Rosene DL, Peters A. Age changes in myelinated nerve fibers of the cingulate bundle and corpus callosum in the rhesus monkey. *The Journal of Comparative Neurology*, 2010;518(15):3046-3064.
15. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophysical Journal*, 1994;66(1):259-267.
16. Virta A, Barnett A, Pierpaoli C. Visualizing and characterizing white matter fiber structure and architecture in the human pyramidal tract using diffusion tensor MRI. *Magnetic Resonance Imaging*, 1999;17(8):1121-1133.
17. Steinbach R, Loewe K, Kaufmann J, Machts J, Kollwe K, Petri S, Dengler R, Heinze H-J, Vielhaber S, Schoenfeld MA, Stoppel CM. Structural hallmarks of amyotrophic lateral sclerosis progression revealed by probabilistic fiber tractography. *Journal of Neurology*, 2015;262(10):2257-2270.
18. Tovar-Moll F, Evangelou IE, Chiu AW, Auh S, Chen C, Ehrmantraut M, Ohayon JM, Richert N, Bagnato F. Diffuse and Focal Corticospinal Tract Disease and Its Impact on Patient Disability in Multiple Sclerosis. *Journal of Neuroimaging*, 2015;25(2):200-206.

19. Bucci M, Mandelli ML, Berman JI, Amirbekian B, Nguyen C, Berger MS, Henry RG. Quantifying diffusion MRI tractography of the corticospinal tract in brain tumors with deterministic and probabilistic methods. *NeuroImage: Clinical*, 2013;3:361-368.
20. Salat DH, Tuch DS, Greve DN, van der Kouwe AJW, Hevelone ND, Zaleta AK, Rosen BR, Fischl B, Corkin S, Rosas HD, Dale AM. Age-related alterations in white matter microstructure measured by diffusion tensor imaging. *Neurobiology of Aging*, 2005;26(8):1215-1227.
21. Salat DH, Lee SY, Yu P, Setty B, Rosas HD, Grant PE. DTI in Development and Aging. In: Johansen-Berg H, Behrens TEJ, eds. *Diffusion MRI*. 1st ed. San Diego: Academic Press, 2009:205-236.
22. Ardekani S, Kumar A, Bartzokis G, Sinha U. Exploratory voxel-based analysis of diffusion indices and hemispheric asymmetry in normal aging. *Magnetic Resonance Imaging*, 2007;25(2):154-167.
23. Barrick TR, Charlton RA, Clark CA, Markus HS. White matter structural decline in normal ageing: A prospective longitudinal study using tract-based spatial statistics. *NeuroImage*, 2010;51(2):565-577.
24. Bender AR, Raz N. Normal-appearing cerebral white matter in healthy adults: mean change over 2 years and individual differences in change. *Neurobiology of Aging*, 2015;36(5):1834-1848.
25. Bhagat YA, Beaulieu C. Diffusion anisotropy in subcortical white matter and cortical gray matter: Changes with aging and the role of CSF-suppression. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2004;20(2):216-227.
26. Burzynska AZ, Preuschhof C, Bäckman L, Nyberg L, Li SC, Lindenberger U, Heekeren HR. Age-related differences in white matter microstructure: Region-specific patterns of diffusivity. *NeuroImage*, 2010;49(3):2104-2112.
27. Jang SH, Seo JP. Aging of corticospinal tract fibers according to the cerebral origin in the human brain: A diffusion tensor imaging study. *Neuroscience Letters*, 2015;585:77-81.
28. Lebel C, Gee M, Camicioli R, Wieler M, Martin W, Beaulieu C. Diffusion tensor imaging of white matter tract evolution over the lifespan. *NeuroImage*, 2012;60(1):340-352.
29. Sala S, Agosta F, Pagani E, Copetti M, Comi G, Filippi M. Microstructural changes and atrophy in brain white matter tracts with aging. *Neurobiology of Aging*, 2012;33(3):488-498.e2.
30. Voineskos AN, Rajji TK, Lobaugh NJ, Miranda D, Shenton ME, Kennedy JL, Pollock BG, Mulsant BH. Age-related decline in white matter tract integrity and cognitive performance: A DTI tractography and structural equation modeling study. *Neurobiology of Aging*, 2012;33(1):21-34.
31. Yasmin H, Aoki S, Abe O, Nakata Y, Hayashi N, Masutani Y, Goto M, Ohtomo K. Tract-specific analysis of white matter pathways in healthy subjects: a pilot study using diffusion tensor MRI. *Neuroradiology*, 2009;51(12):831-840.
32. Zhang Y-t, Zhang C-y, Zhang J, Li W. Age-related changes of normal adult brain structure: analysed with diffusion tensor imaging. *Chinese Medical Journal*, 2005;118(13):1059-1065.
33. Rüber T, Schlaug G, Lindenberger R. Compensatory role of the cortico-rubro-spinal tract in motor recovery after stroke. *Neurology*, 2012;79(6):515-522.
34. Lawrence DG, Kuypers HGJM. The functional organisation of the motor system in the monkey. *Brain*, 1968;91(1):1-14.
35. Belhaj-Saïf A, Cheney PD. Plasticity in the Distribution of the Red Nucleus Output to Forearm Muscles After Unilateral Lesions of the Pyramidal Tract. *Journal of Neurophysiology*, 2000;83(5):3147-3153.

36. Yeo SS, Jang SH. Changes in red nucleus after pyramidal tract injury in patients with cerebral infarct. *Neurorehabilitation*, 2010;27(4):373-377.
37. Takenobu Y, Hayashi T, Moriwaki H, Nagatsuka K, Naritomi H, Fukuyama H. Motor recovery and microstructural change in rubro-spinal tract in subcortical stroke. *NeuroImage: Clinical*, 2014;4:201-208.
38. Zheng X, Schlaug G. Structural white matter changes in descending motor tracts correlate with improvements in motor impairment after undergoing a treatment course of tDCS and physical therapy. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2015;9.
39. Sullivan EV, Pfefferbaum A. Diffusion tensor imaging and aging. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2006;30(6):749-761.
40. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 1971;9(0028-3932 (Print)):97-113.
41. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. 7th ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2014:180.
42. Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system – a technical review. *NMR in Biomedicine*, 2002;15(7-8):435-455.
43. Moseley ME, Kucharczyk J, Asgari HS, Norman D. Anisotropy in diffusion-weighted MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 1991;19(2):321-326.
44. Gulani V, Webb AG, Duncan ID, Lauterbur PC. Apparent diffusion tensor measurements in myelin-deficient rat spinal cords. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2001;45(2):191-195.
45. Beaulieu C, Allen PS. Water diffusion in the giant axon of the squid: Implications for diffusion-weighted MRI of the nervous system. *Magnetic Resonance in Medicine*, 1994;32(5):579-583.
46. Stejskal EO, Tanner JE. Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient. *Journal of Chemical Physics*, 1965;42:288–292.
47. Basser PJ. Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images. *NMR in Biomedicine*, 1995;8(7):333-344.
48. Jones DK. Studying connections in the living human brain with diffusion MRI. *Cortex*, 2008;44(8):936-952.
49. Soares JM, Marques P, Alves V, Sousa N. A hitchhiker's guide to diffusion tensor imaging. *Frontiers in Neuroscience*, 2013;7:31.
50. Jones DK. Determining and visualizing uncertainty in estimates of fiber orientation from diffusion tensor MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2003;49(1):7-12.
51. Jbabdi S, Johansen-Berg H. Tractography - where do we go from here? *Brain connectivity*, 2011;1(3):169-183.
52. Behrens TEJ, Woolrich MW, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Nunes RG, Clare S, Matthews PM, Brady JM, Smith SM. Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2003;50(5):1077-1088.
53. Behrens TEJ, Berg HJ, Jbabdi S, Rushworth MFS, Woolrich MW. Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *NeuroImage*, 2007;34(1):144-155.
54. Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping*, 2002;17(3):143-155.
55. Yousry TA, Schmid UD, Alkadhi H, Schmidt D, Peraud A, Buettner A, Winkler P. Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark. *Brain*, 1997;120(1):141-157.

56. Lindenberg R, Zhu LL, Rüber T, Schlaug G. Predicting functional motor potential in chronic stroke patients using diffusion tensor imaging. *Human Brain Mapping*, 2012;33(5):1040-1051.
57. Zeller D, aufm Kampe K, Biller A, Stefan K, Gentner R, Schütz A, Bartsch A, Bendszus M, Toyka KV, Rieckmann P, Classen J. Rapid-onset central motor plasticity in multiple sclerosis. *Neurology*, 2010;74(9):728-735.
58. Mathiowetz V, Weber K, Kashman N, Volland G. Adult Norms For The Nine Hole Peg Test Of Finger Dexterity. *Occupational Therapy Journal of Research*, 1985;5:24-38.
59. Jäncke L, Schlaug G, Steinmetz H. Hand Skill Asymmetry in Professional Musicians. *Brain and Cognition*, 1997;34(3):424-432.
60. Yap Q, Teh I, Fusar-Poli P, Sum M, Kuswanto C, Sim K. Tracking cerebral white matter changes across the lifespan: insights from diffusion tensor imaging studies. *Journal of Neural Transmission*, 2013;120(9):1369-1395.
61. Song S-K, Sun S-W, Ramsbottom MJ, Chang C, Russell J, Cross AH. Demyelination Revealed through MRI as Increased Radial (but Unchanged Axial) Diffusion of Water. *NeuroImage*, 2002;17(3):1429-1436.
62. Song S-K, Yoshino J, Le TQ, Lin S-J, Sun S-W, Cross AH, Armstrong RC. Demyelination increases radial diffusivity in corpus callosum of mouse brain. *NeuroImage*, 2005;26(1):132-140.
63. Zhang Y, Du A-T, Hayasaka S, Jahng G-h, Hlavin J, Zhan W, Weiner MW, Schuff N. Patterns of age-related water diffusion changes in human brain by concordance and discordance analysis. *Neurobiology of Aging*, 2010;31(11):1991-2001.
64. Westlye LT, Walhovd KB, Dale AM, Bjørnerud A, Due-Tønnessen P, Engvig A, Grydeland H, Tamnes CK, Østby Y, Fjell AM. Life-Span Changes of the Human Brain White Matter: Diffusion Tensor Imaging (DTI) and Volumetry. *Cerebral Cortex*, 2010;20(9):2055-2068.
65. Voineskos AN, O'Donnell LJ, Lobaugh NJ, Markant D, Ameis SH, Niethammer M, Mulsant BH, Pollock BG, Kennedy JL, Westin CF, Shenton ME. Quantitative Examination of a Novel Clustering Method using Magnetic Resonance Diffusion Tensor Tractography. *NeuroImage*, 2009;45(2):370-376.
66. Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, Di Chiro G. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology*, 1996;201(3):637-648.
67. Wheeler-Kingshott CAM, Cercignani M. About “axial” and “radial” diffusivities. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2009;61(5):1255-1260.
68. Schwartz ED, Cooper CET, Fan Y, Jawad AF, Chin C-L, Nissanov J, Hackney DB. MRI diffusion coefficients in spinal cord correlate with axon morphometry. *Neuroreport*, 2005;16(1):73-76.
69. Beaulieu C. The Biological Basis of Diffusion Anisotropy. In: Johansen-Berg H, Behrens TEJ, eds. *Diffusion MRI*. 1st ed. San Diego: Academic Press, 2009:105-126.
70. Jones DK, Knösche TR, Turner R. White matter integrity, fiber count, and other fallacies: The do's and don'ts of diffusion MRI. *NeuroImage*, 2013;73:239-254.
71. Sullivan EV, Rohlfing T, Pfefferbaum A. Quantitative fiber tracking of lateral and interhemispheric white matter systems in normal aging: Relations to timed performance. *Neurobiology of Aging*, 2010;31(3):464-481.
72. Bender AR, Völkle MC, Raz N. Differential aging of cerebral white matter in middle-aged and older adults: A seven-year follow-up. *NeuroImage*, 2016;125:74-83.
73. Song S-K, Sun S-W, Ju W-K, Lin S-J, Cross AH, Neufeld AH. Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia. *NeuroImage*, 2003;20(3):1714-1722.

74. Concha L, Gross DW, Wheatley BM, Beaulieu C. Diffusion tensor imaging of time-dependent axonal and myelin degradation after corpus callosotomy in epilepsy patients. *NeuroImage*, 2006;32(3):1090-1099.
75. Smith CD, Umberger GH, Manning EL, Slevin JT, Wekstein DR, Schmitt FA, Markesbery WR, Zhang Z, Gerhardt GA, Kryscio RJ, Gash DM. Critical decline in fine motor hand movements in human aging. *Neurology*, 1999;53(7):1458-1458.
76. Ranganathan VK, Siemionow V, Sahgal V, Yue GH. Effects of Aging on Hand Function. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2001;49(11):1478-1484.
77. Shim JK, Lay BS, Zatsiorsky VM, Latash ML. Age-related changes in finger coordination in static prehension tasks. *Journal of Applied Physiology*, 2004;97(1):213-224.
78. Scherder E, Dekker W, Eggermont L. Higher-Level Hand Motor Function in Aging and (Preclinical) Dementia: Its Relationship with (Instrumental) Activities of Daily Life – A Mini-Review. *Gerontology*, 2008;54(6):333-341.
79. Oxford Grice K, Vogel KA, Le V, Mitchell A, Muniz S, Vollmer MA. Adult Norms for a Commercially Available Nine Hole Peg Test for Finger Dexterity. *American Journal of Occupational Therapy*, 2003;57(5):570-573.
80. Shimoyama I, Ninchoji T, Uemura K. The finger-tapping test: A quantitative analysis. *Archives of Neurology*, 1990;47(6):681-684.
81. Aoki T, Fukuoka Y. Finger Tapping Ability in Healthy Elderly and Young Adults. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 2010;42(3):449-455.
82. Serbruyns L, Gooijers J, Caeyenberghs K, Meesen RL, Cuypers K, Sisti HM, Leemans A, Swinnen S. Bimanual motor deficits in older adults predicted by diffusion tensor imaging metrics of corpus callosum subregions. *Brain Structure and Function*, 2015;220(1):273-290.
83. Carmeli E, Patish H, Coleman R. The aging hand. *Journal of Gerontology: Medical Sciences*, 2003;58(2):146-152.
84. Desrosiers J, Hébert R, Bravo G, Rochette A. Age-related changes in upper extremity performance of elderly people: a longitudinal study. *Experimental Gerontology*, 1999;34(3):393-405.
85. Voelcker-Rehage C. Motor-skill learning in older adults—a review of studies on age-related differences. *European Review of Aging and Physical Activity*, 2008;5(1):5-16.
86. Voelcker-Rehage C, Alberts JL. Age-related changes in grasping force modulation. *Experimental Brain Research*, 2005;166(1):61-70.
87. Gooijers J, Leemans A, Van Cauter S, Sunaert S, Swinnen SP, Caeyenberghs K. White matter organization in relation to upper limb motor control in healthy subjects: exploring the added value of diffusion kurtosis imaging. *Brain Structure and Function*, 2014;219(5):1627-1638.
88. Schaechter JD, Fricker ZP, Perdue KL, Helmer KG, Vangel MG, Greve DN, Makris N. Microstructural status of ipsilesional and contralesional corticospinal tract correlates with motor skill in chronic stroke patients. *Human Brain Mapping*, 2009;30(11):3461-3474.
89. Böhr S, Güllmar D, Knab R, Reichenbach JR, Witte OW, Haueisen J. Fractional anisotropy correlates with auditory simple reaction time performance. *Brain Research*, 2007;1186:194-202.
90. Sampaio-Baptista C, Khrapitchev AA, Foxley S, Schlagheck T, Scholz J, Jbabdi S, DeLuca GC, Miller KL, Taylor A, Thomas N, Kleim J, Sibson NR, Bannerman D, Johansen-Berg H. Motor Skill Learning Induces Changes in White Matter Microstructure and Myelination. *The Journal of Neuroscience*, 2013;33(50):19499-19503.
91. Scholz J, Klein MC, Behrens TEJ, Johansen-Berg H. Training induces changes in white-matter architecture. *Nat Neurosci*, 2009;12(11):1370-1371.

92. Taubert M, Draganski B, Anwander A, Müller K, Horstmann A, Villringer A, Ragert P. Dynamic Properties of Human Brain Structure: Learning-Related Changes in Cortical Areas and Associated Fiber Connections. *The Journal of Neuroscience*, 2010;30(35):11670-11677.
93. Zatorre RJ, Fields RD, Johansen-Berg H. Plasticity in gray and white: neuroimaging changes in brain structure during learning. *Nat Neurosci*, 2012;15(4):528-536.
94. Walhovd KB, Johansen-Berg H, Káradóttir RT. Unraveling the secrets of white matter – Bridging the gap between cellular, animal and human imaging studies. *Neuroscience*, 2014;276:2-13.
95. Groisser BN, Copen WA, Singhal AB, Hirai KK, Schaechter JD. Corticospinal Tract Diffusion Abnormalities Early After Stroke Predict Motor Outcome. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 2014;28(8):751-760.
96. Lemon RN. Descending Pathways in Motor Control. *Annual Review of Neuroscience*, 2008;31(1):195-218.
97. Yang H-S, Kwon HG, Hong JH, Hong CP, Jang SH. The rubrospinal tract in the human brain: Diffusion tensor imaging study. *Neuroscience Letters*, 2011;504(1):45-48.

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Anna-Christin Willert, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Veränderungen der Mikrostruktur motorischer Bahnen im physiologischen Alterungsprozess: Eine Diffusions-Tensor-Bildgebungsstudie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Ort, Datum

Anna-Christin Willert

LEBENS LAUF

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich Prof. Dr. med. Agnes Flöel und PD Dr. med. Robert Lindenberg danken. Sie haben mich mit dem Thema dieser Dissertation betraut und bei der Umsetzung hilfreich begleitet.

Benedikt Taud bin ich für seine Mühe und Geduld dankbar, die er in die Konzeption und Auswertungsmethode der motorischen Aufgaben investierte. Ebenfalls danke ich Dr. phil. Ulrike Grittner für die statistische Beratung und Volkan Yildirim für die Mithilfe an der motorischen Testung.

Dank möchte ich auch meinen Probanden aussprechen. Sie haben durch ihr Interesse und ihre Bereitschaft an einer wissenschaftlichen Studie teilzunehmen, diese Arbeit erst ermöglicht.

In den verschiedenen Arbeitsphasen standen mir Prof. Dr. med. Giuliano Ramadori, Eva Sedlin, Dorothee Werder, Tabea Storz und Dr. phil. Andrea Hofmeister bestärkend und verlässlich zur Seite. Dafür bedanke ich mich sehr.

Im Besonderen danke ich meiner Mutter und meinem Vater für ihre Unterstützung und ihr Vorbild. Dem Gedenken meines Vaters sei diese Arbeit gewidmet.