
**Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Direktorin: Prof. Dr. med. M. Dieterich

Altersabhängigkeit der supraspinalen Lokomotionskontrolle beim Menschen

**Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

**vorgelegt von
Lucie Grenacher
aus
Emmendingen**

2018

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Klaus Jahn

Mitberichterstatter: PD Dr. Dieter F. Kutz

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Andreas Zwergal

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 28.06.2018

Eidesstattliche Versicherung

Grenacher, Lucie Barbara

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Altersabhängigkeit der supraspinalen Lokomotionskontrolle beim Menschen

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Liestal, 15.11.2017

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand

	Seite
Verzeichnis der Abbildungen	6
Verzeichnis der Tabellen	7
Abkürzungsverzeichnis	8
1.0 Einleitung	9
1.1 Die Grundlagen der Lokomotionsphysiologie bei Katzen	10
1.1.1 Spinale Organisation	10
1.1.2 Supraspinale Organisation	10
1.2 Das neuronale Lokomotionsnetzwerk beim Menschen	12
1.2.1 Spinale Organisation	12
1.2.2 Supraspinale Organisation	13
1.3 Gehen als erlernte, automatisierte Leistung und Definition einer Gangstörung	15
1.4 Veränderungen des Gangbilds im Alter und Ätiologie der Gangstörungen	17
1.5 Ziel dieser Dissertation	18
2.0 Material und Methoden	19
2.1 Studienziel	19
2.2 Studiendesign	19
2.2.1 Einschlusskriterien	19
2.2.2 Berücksichtigung der Händigkeit	20
2.2.3 Vorbereitung der Probanden und Erhebung des klinischen Parameters	20
2.2.4 Scan-Bedingungen	21
2.3 Technischer Versuchsaufbau	21
2.3.1 Hardware	21
2.3.2 Software	21
2.4 Datenanalyse	23
3.0 Ergebnisse	26
3.1 BOLD-Signal-Aktivität „Gehen“ versus „Liegen“	27
3.1.1 Alterskorrelierte Unterschiede im Aktivierungsmuster	29
3.2 BOLD-Signal-Aktivität „Laufen“ versus „Liegen“	29
3.2.1 Alterskorrelierte Unterschiede im Aktivierungsmuster	30
3.3. BOLD-Signal-Aktivität „Stand“ versus „Liegen“	31
3.3.1 Alterskorrelierte Unterschiede im Aktivierungsmuster	31
3.3.2 BOLD-Signal-Aktivität „Stand“ vs. „Lokomotion“ im Gruppenvergleich	32
3.4 BOLD-Signal-Deaktivierung „Testbedingungen“ vs. „Liegen“	33
3.5 Gemeinsamkeiten zwischen den Altersgruppen	35

4.0 Diskussion	36
4.1 Unisensorische Afferenzen	37
4.1.1 Somatosensorik	37
4.1.2 Visuelle Wahrnehmung von Eigenbewegung	38
4.1.3 Wirkung des „optischen Flusses“ auf die Lokomotion	39
4.1.4 Orientierung und Selbstwahrnehmung: die Rolle des Precuneus	40
4.1.5 Vestibuläre Afferenzen	41
4.2 Reziprok-inhibitorische Interaktion der visuellen und vestibulären Afferenzen	42
4.3 Bedeutung des Kleinhirns für Gang und Stand, Koordination und Gleichgewicht	45
4.4 Aktivierung im Bereich des frontalen Operculums und intrinsische Repräsentation	46
4.5 Altersassoziierte Unterschiede im Gruppenvergleich	47
4.5.1 Deaktivierung multisensorischer Kortexareale	47
4.5.2 Veränderung kortikaler sensorischer Netzwerke im Alter	48
4.5.3 Veränderung kortikaler motorischer Netzwerke im Alter	49
4.6 Die Funktion des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC)	52
4.7 Anatomie und Funktion des anterioren Cingulum (ACC)	54
4.7.1 Altersbedingte Veränderungen des anterioren Cingulum	55
4.8 Funktionelle Lateralisierung in den Hemisphären	56
5.0 Limitationen und Chancen	58
6.0 Zusammenfassung	61
7.0 Literaturverzeichnis	62
8.0 Danksagung	77

Abbildung	Seite
1. Schemazeichnung der „Hierarchischen Kontrolle der Lokomotion vom Kortex bis zum Rückenmark“, (85)	13
2. Aktivierung bei Lokomotion (vorgestelltem Gehen) in BOLD-Technik unter Verwendung der Freeware MRICron, (86)	13
3. Kaplan – Meier –Überlebenskurven bei Menschen mit und ohne Gangstörungen; Snijders, Lancet Neurology 2007, (172)	17
4. Darstellung der Signalanhebung bei Lokomotion im Surface-Rendering-Modus unter Verwendung von MRICron, (86)	24
5. Selbstgewählte, altersabhängige Durchschnittsgeschwindigkeit für Gehen (blaue Symbole) und Laufen (schwarze Symbole)	25
6. BOLD-Signal: Signalanhebung im Vergleich von vorgestelltem Gehen und Liegen	27
7. BOLD- Signal: Signalanhebung im Vergleich von vorgestelltem Laufen und Liegen	29
8. BOLD-Signal: Signalanhebung im Vergleich von vorgestelltem Stehen und Liegen	30
9. (a-c) BOLD-Signal: Signaldeaktivierung mit Zunahme der Fortbewegungsgeschwindigkeit in der Gruppe der jungen Probanden	32
10. (a-c) BOLD-Signal: Signaldeaktivierung mit Zunahme der Fortbewegungsgeschwindigkeit in der Gruppe der älteren Probanden	32
11. Wichtung der optischen Information gegenüber der vestibulären Afferenzen in Abhängigkeit der Lokomotionsgeschwindigkeit, (86)	41
12. Visuell-vestibuläre Inhibition in Abhängigkeit der Fortbewegungsgeschwindigkeit, (86)	44

Abbildung 1 Die Schemazeichnung ist modifiziert nach Jahn et al., 2008b Prog. Brain Res.

Die Abbildungen 2, 4, 11 und 12 sind eigene Abbildungen unter Verwendung der fMRI-Daten Rohdaten von Jahn et al. 2008. Sie wurden an 26 gesunden Normalpersonen erhoben und die Studienergebnisse in der Arbeit „Imaging human supraspinal locomotor centers in brainstem and cerebellum.“ Jahn et al., 2008 Neuroimage (86) publiziert.

Tabellen	Seite
1. Einteilung der Gangstörungen nach Nutt und Marsden, aus Stolze et al., Nervenarzt 2008 (177)	14
2. Einteilung der Gangstörungen nach Snijders, Lancet Neurology 2007 (172)	15
3. Ätiologien einer Gangstörung nach Stolze et al., Nervenarzt 2008 (177)	16
4. Zusammensetzung der Studien-Kohorten	19
5. BOLD-Signal: Signalanhebung bei vorgestelltem Gehen vs. Liegen	27
6. Korrelation zwischen BOLD-Signal-Aktivität und Alter: Signalanhebung für die Bedingung des vorgestellten Gehens vs. Liegens.	28
7. Korrelation zwischen BOLD-Signal-Aktivität und Alter: Signalanhebung für die Bedingung des vorgestellten Laufens vs. Liegens	29
8. Korrelation zwischen BOLD-Signal-Aktivität und Alter: Signalanhebung für die Bedingung des vorgestellten Stehens vs. Liegens	31
9. Abnehmende BOLD-Signal-Aktivität: Vergleich des vorgestellten Gehens vs Liegens in den Kohorten der jüngeren und der älteren Probanden	34
10. Abnehmende BOLD-Signal-Aktivität: Vergleich des vorgestellten Laufens vs. Liegens in den Kohorten der jüngeren und der älteren Probanden	34

Die Datengrundlage dieser Arbeit, ist in Zusammenarbeit mit Herrn PD Zwergal et al. erhoben worden. Ein Teil der Daten wurde in einer eigenen Auswertung in „Aging of human suprasinal locomotor and postural control in fMRI“, 2010 Neurobiology of Aging von Zwergal et al. 2012 publiziert (204).

Abkürzung

ACC	anteriorer cingulärer Kortex
BOLD	blood-oxygen-level dependent
CLR	cerebelläre Lokomotionsregion
CPG	central pattern generator
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyogramm/-myographie
EPI	Echo planar imaging
FDR	false discovery rate
fMRI	funktionelle Magnetresonanztomographie
FOV	field of view
FSPGR	fast spoiled gradient echo
FEW	family-wise error rate
GVS	galvanische Stimulation
IFGPO	Gyrus frontalis inferior pars opercularis
IFGPT	Gyrus frontalis inferior pars triangularis
LFP	lokale Feldpotentiale
M1	primärer Motorkortex
MLR	mesenzephalische Lokomotionsregion
MNI	Montreal Neurological Institute
MPOC	medialer parietooccipitaler Kortex
MRT	Magnetresonanztomographie
mSv	Millisievert
MT/V5	visueller bewegungssensitiver Kortex
Ncl.	Nucleus
PET	Positronenemissionstomographie
PIVC	parieto-vestibulär insulärer Kortex
PMFR	pontomedulläre Formatio reticularis
PPN	Nucleus pedunculopontinus
preSMA	Pars anterior d. supplementärmotorischen Rinde
rCBF	regional cerebral blood flow
rOF	relative optic flow
ROI	region of interest
S1	somatosensorischer Kortex
SLR	subthalamische Lokomotionsregion
SMA	supplementärmotorisches Areal
SPECT	Single Photonen-Emissionstomographie
TE	echo time
TMS	transkranielle Magnetstimulation
TR	repetition time
VOR	vestibulo-okulärer Reflex

1.0 Einleitung

Vom Vierfüßler zum Zweibeiner: Der aufrechte Gang als eine wichtige Grundlage der Entwicklung des Homo sapiens

Nach dem Fund der Überreste von „Lucy“, einem Skelett der Gattung Australopithecus afarensis durch Johanson 1974 in Äthiopien, formulierte Lovejoy in seiner Arbeit „Evolution of Human Walking“ (110) die Hypothese, dass im aufrechten Gang nicht der Ausdruck einer Weiterentwicklung zu Homo sapiens zu sehen sei, sondern vielmehr eine Grundlage hierzu. Als Bestätigung dieser Annahme, lassen sich die Ergebnisse von Raichlen et al. (150) verstehen, die belegen, dass sich der aufrechte Gang bereits bei den Vorfahren der Gattung Homo fand.

Nach Niemitz (130) ist davon auszugehen, dass sich der aufrechte Gang aus einer „watenden Fortbewegung“ in Uferzonen entwickelte. Nicht zuletzt durch die Entwicklung des Neocortex muss der „Homo“ im Laufe der Zeit, dann in der Lage gewesen sein, die Vorteile dieser Position zu nutzen, so dass weitere Sicht, die Möglichkeit zum Nahrungstransport und Werkzeuggebrauch einen evolutionsbiologischen Vorteil darstellten.

Neben den offensichtlichen muskuloskelettalen Veränderungen, die mit dem aufrechten Gang einhergehen, stellt sich somit insbesondere die Frage nach neurophysiologischen Veränderungen vom Vierfüßler zum Zweibeiner.

Anfangs des 20. Jahrhunderts stellten die Arbeiten von Sir Sherrington einen Meilenstein in der neuro-physiologischen Grundlagenforschung dar. Während sich Sherrington noch überwiegend mit den Reflexbahnen beschäftigte, konnte Brown 1911 auf diesen Entdeckungen aufbauen. Er beschäftigte sich mit der Fortbewegung und der Frage, inwieweit hier erlerntes Verhalten vorliegt. Seine Ideen entwickelte er an Experimenten mit dezerebrierten und dekortektierten Katzen.

Insbesondere die Möglichkeit der Darstellung synaptischer Verschaltungen mittels Tracer-Injektionen – angewandt seit 1970 (175) und die Methoden der modernen Bildgebung erlauben mittlerweile die detaillierten Erkenntnisse aus den Tierversuchen in Korrelation zum menschlichen Zentralnervensystem darzustellen.

1.1 Die Grundlagen der Lokomotionsphysiologie bei Katzen

1.1.1 Spinale Organisation

Vor 100 Jahren entwickelte Brown auf der Grundlage seiner Experimente an dezerebrierten Katzen das sogenannte „half-center model“. Durch Arbeiten von Grillner und Wallen wurde das bis heute gültige Modell der „central pattern generators“ (CPG) entwickelt, eine definierte Gruppe von Interneuronen im Rückenmark, die ein rhythmisches Bewegungsmuster für das Gehen hervorbringen (65).

Dieser Rhythmus wird durch Afferenzen aus der Peripherie moduliert, wie Forssberg (54) und Matsukawa (118) anhand der „Stolper-Ausgleichs“- Reaktion bei dezerebrierten Katzen zeigen konnten.

Die Arbeiten von Forssberg und Armstrong gaben außerdem Hinweise auf den supraspinalen Einfluss auf Balance und Schrittmuster (2). Untersuchungen durch Shik und Orlovsky an Katzen, die in verschiedenen anatomischen Höhen dezerebriert wurden, ergaben Hinweise auf sogenannte „supraspinale Schrittmacherzentren“ (locomotor regions) und deren Einwirkung auf das Gangbild (169).

1.1.2 Supraspinale Organisation

Aus Untersuchungen an Katzen und Ratten entstand für Quadrupeden ein Modell der supraspinalen Gangsteuerung. Es konnten subkortikale Lokomotionsregionen identifiziert werden. Diese Zentren zeichnen sich durch verschiedene Einwirkungen auf die Schreitbewegung aus.

Es wurden die „subthalamische Lokomotionsregion“ (SLR), die „mesenzephalische Lokomotionsregion“ (MLR) mit den Ncl. pedunculo-pontinus und cuneiforme sowie eine „cerebelläre Lokomotionsregion“ (CLR) identifiziert.

Shik und Orlovsky (169) untersuchten die SLR an Katzen. Durch Elektrostimulation im Bereich lateral des Hypothalamus oder auch äußere mechanische Reize, konnte eine Schreitbewegung in den Tieren ausgelöst werden. Es entstand daraus die Vorstellung, dass die SLR dann der Ganginitiation dient, wenn diese im Rahmen eines zielgerichteten Verhaltens benötigt wird wie, z.B. das Verlassen einer rutschigen geneigten Ebene.

Genauer lokalisierten Milner und Mogenson die SLR in Ratten in der Zona incerta dorsomedial des Ncl. subthalamicus (122)

Ebenso identifizierte die Moskauer Arbeitsgruppe um Shik und Orlovsky eine Lokomotionsregion im Mesenzephalon. Sie liegt ventral der Colliculi inferiores, grenzt an den Locus coeruleus sowie den Pedunculus cerebelli superior. Ausserdem umfasst die MLR den Ncl. cuneiforme im dorsalen Mittelhirn (85). 1986 identifizierte Garcia-Rill den Ncl. pedunculo-pontinus als einen Teil der (MLR) (56).

Elektrische Stimulation des Ncl. pedunculo-pontinus induziert in dezerebrierten Katzen eine koordinierte Schreitbewegung (93).

Während Rolland (152) et al. aus den unterschiedlichen anatomischen Afferenzen zu Ncl. pedunculo-pontinus und Ncl. cuneiforme auf getrennte Aufgaben schlossen - der Ncl. pedunculo-pontinus für die Lokomotion, der Ncl. cuneiforme für die axiale Aufrichtung - findet sich in einem Review (1) von Alam et al. die Aussage, dass eine solche strikte Trennung aufgrund der engen Nachbarschaft der Kerngebiete unwahrscheinlich sei. Sie bezogen sich dabei auf Studien, bei denen in den Kerngebieten eine lokale Reizung über Elektroden oder Applikation eines Medikaments erzielt wurde.

Ein Konsens findet sich hinsichtlich der Gesamtfunktion der MLR. Durch Stimulation der MLR kann Fortbewegung ausgelöst und der hierbei eingesetzte Kraftaufwand gesteuert werden (21;49). Mittels retrograder Tracertechnik zeigten Garcia-Rill et al., dass die MLR unter der tonischen Kontrolle der Basalganglien steht, aber auch direkte Afferenzen aus dem sensomotorischen Kortex sowie dem limbischen System erhält (57).

Den Einfluss cerebellärer Efferenzen, die via pontomedulläre Formatio reticularis (PMFR) die spinalen CPGs aktivieren, untersuchten Shik und Orlovsky an dezerebrierten Katzen. Die Schreitbewegung, die durch Reizung der MLR ausgelöst werden kann, verliert ihre Gleichmäßigkeit (169). Mori et al. (124) zeigten, dass die cerebelläre Lokomotionsregion (CLR) nahe dem Ncl. fastigii auf der Mittellinie des Kleinhirns liegt und ebenfalls ein supraspinales Zentrum zur Induktion der Lokomotion ist.

Bei gleichzeitiger Stimulation von MLR und CLR oberhalb der Reaktionsschwelle, wurde die induzierte Bewegung kräftiger und der Bewegungsablauf schneller.

Die CLR erhält Afferenzen aus dem Vermis und der paravermalen Region zur Geschwindigkeitskontrolle der Fortbewegung, die Efferenzen werden gemeinsam mit denen der MLR in der PMFR nach spinal verschaltet. Dabei stellt der Kleinhirnwurm ein Integrationszentrum der Afferenzen aus propriozeptiven, vestibulären und visuellen Reizen dar.

Die beschriebenen Lokomotionsregionen lösen umschriebene Bewegungsmuster aus, über den Tractus cortico-reticulo-spinalis werden diese Efferenzen ausgehend vom frontalen und präfrontalen Rindenareal moduliert. Willkürlich können Initiation der Motorik, Gangbild und Körperhaltung beeinflusst werden.

Der frontale Kortex und das Kleinhirn sind außerdem über den Thalamus und die Brückenkerne miteinander verbunden. Des Weiteren sind über den Thalamus der frontale Kortex und die Basalganglien miteinander verbunden.

Für den flüssigen Bewegungsübergang, vom Stand zum Gehen und umgekehrt, werden ein reflektorischer oder intrinsischer Vorgang auf Hirnstamm-Niveau und eine willkürliche

neuronale Aktivierung auf höherer Ebene, einschließlich Kortex, Basalganglien und Kleinhirn, verantwortlich gemacht (125).

1.2 Das neuronale Lokomotionsnetzwerk beim Menschen

Nachdem an Vierfüßlern die hierarchisch organisierte Kontrolle der Fortbewegung auf spinaler und supraspinaler Ebene gezeigt worden war, eröffnete dies die Frage, ob und inwieweit diese neuronale Kontrolle beim aufrechten Gang des Menschen ebenso besteht. Infolge klinischer Studien bei isolierten neuronalen Schäden und elektrophysiologischer Untersuchungen der Extremitätenkoordination beim Menschen, wird die These gestützt, dass die spinalen Lokomotionszentren - wie an der Katze erforscht - sich auch beim Menschen finden. Durch die moderne Bildgebung wie Positronenemissionstomographie (PET) und die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI), ließen sich auch auf supraspinaler Ebene die Lokomotionszentren identifizieren, wie sie bei der Katze, Ratten und Primaten bekannt sind.

1.2.1 Spinale Organisation

Nachdem es verschiedene Hinweise für CPGs beim Menschen gegeben hatte (50), setzten Dietz et al. sich mit deren möglicher Organisation genauer auseinander. Sie untersuchten Patienten, die eine vollständige Durchtrennung des Rückenmarks erlitten hatten und konnten zeigen, dass die unter teilweiser Gewichtsentlastung mögliche Schreitbewegung, sich im EMG umso „natürlicher“ präsentierte, je höher die Läsion vorlag (45). Sie schlossen daraus auf ein entsprechend multisegmentales neuronales Netzwerk, das sich von lumbal nach cervical erstreckt.

Entsprechend der Annahme zugrundeliegender CPGs und deren rhythmischer Aktivität, zeigten Wannier et al. (192), dass die Koordination der Extremitäten beim Gehen nicht nur ein Epiphänomen dieser Bewegung sind, sondern dass die Extremitäten auch beim Vierfüßlergang und Schwimmen immer in bestimmten festen Verhältnissen zueinander bewegt werden. Auch unter erschwerten Bewegungsbedingungen wurde diese Koordination beibehalten.

Eine weitere elektrophysiologische Untersuchung von Dietz et al. (44), bestätigte diese bewegungsabhängige Kopplung und wies einen stärkeren Einfluss der Beiflexoren als der Extensoren auf die Armkoordination nach. Diese Ungleichheit weist auf eine unterschiedliche Ansteuerung der Extensoren und Flexoren während der Lokomotion hin, was sich wiederum im Sinne des von Orlovsky an Katzen untersuchten Tractus vestibulospinalis lateralis und dem Tractus rubrospinalis interpretieren lässt. Ersterer erhält Afferenzen aus dem vorderen Anteil des Kleinhirnwurms und dem Ncl. fastigii, letzterer aus dem paravermalen Kleinhirn.

Insgesamt waren die Ergebnisse der Studie mit der Annahme vereinbar, dass Muskelaktivität der Arme und Mitschwingen beim Gehen ein Überbleibsel aus dem Vierfüßlergang ist.

1.2.2 Supraspinale Organisation

In Analogie zu der von Milner und Mogenson im Tierversuch lokalisierten SLR finden sich Hinweise auf eine Lokomotionsregion auch beim Menschen. Beispielsweise zeigen klinische Studien, dass sich eine signifikante Besserung der motorischen Symptomatik bei Parkinsonpatienten mit tiefer Hirnstimulation im Bereich der Zona incerta erreichen lässt (97; 146).

Anhand einzelner klinischer Fallberichte (72) lässt sich zudem beim Menschen eine der MLR korrespondierende Region vermuten: Patienten mit vaskulären Mittelhirnläsionen zeigten einen ataktischen Gang und Schwierigkeiten bei der Ganginitiation, was Rückschlüsse auf die Funktion der entsprechenden MLR-Region beim Menschen zulässt.

Kleinhirnläsionen in der zur CLR analogen Zone zeichnen sich durch Störungen der Balance und des Gangbilds aus. Neben verstärktem Schwanken und positivem Rebound-Phänomen, zeigt sich ein ungleichmässiges sogenanntes ataktisches Gangbild mit breiterer Unterstützungsfläche, variabler Schrittlänge und insgesamt gestörter Koordination.

Eine genauere topographische Darstellung nahmen Ye et al. (200) mittels MRI vor: vermale Läsionen gingen mit Schwindel (87%) und seitlichen Schwankungen (82%) sowie einem Nystagmus einher, was die integrative Rolle des Vermis von propriozeptiven, vestibulären und visuellen Afferenzen auch beim Menschen unterstreicht.

Eine Gangverschlechterung aufgrund einer Frontallappenläsion wurde erstmals 1892 von Bruns (184) beschrieben. Im Gegensatz zur Ataxie wurde hier der Begriff Gangapraxie geprägt, der definiert ist als pathologisches Gangbild ohne Beeinträchtigung des 1. oder 2. Motorneurons oder gestörte Koordination, die Störung liegt vielmehr in der beeinträchtigten Kognition. Dieser kortikale Einfluss zeigt sich auch in der erhöhten Sturzrate bei Alzheimerpatienten (168), gleichwohl deren Motorik zunächst nicht betroffen erscheint.

Die Annahme eines derart übergeordneten frontalen Lokomotionszentrums wird durch Resultate wie aus der PET Studie von Tyrrell (184) untermauert:

Patienten mit gestörtem Gangbild bei affektiver Persönlichkeitsveränderung zeigten einen symmetrischen Hypometabolismus in den medialen Frontallappen, tendenziell verminderte Werten im Parietal- und Temporallappen aber einen unauffälligen Metabolismus der Basalganglien.

Damit im Einklang steht auch der Fallbericht von Sato et al., wonach ein Patient mit nekrotischen Läsionen bilateral im medialen frontoparietalen Kortex infolge

Meningoenzephalitis intermittierend in Rückenlage ein stereotypes Schrittmuster zeigte (160). Die Autoren sahen die Stereotypie bedingt durch einen Ausfall der frontalen Funktion. In einer systematischen Zusammenfassung dieser Aspekte, ergänzt durch Untersuchungen der eigenen Arbeitsgruppe mit fMRI, wird gezeigt, wo anatomisch die bei der Katze nachgewiesenen Lokomotionszentren beim Menschen zu finden sind und in welcher Funktion sie zur Lokomotion beitragen.

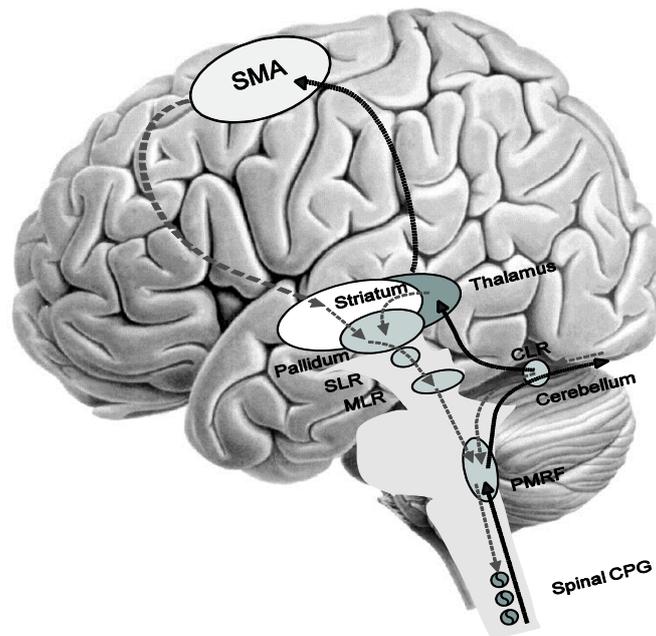


Abbildung 1: Schemazeichnung der „Hierarchischen Kontrolle der Lokomotion vom Kortex bis zum Rückenmark“, modifiziert nach Jahn et al. 2008 b (85)

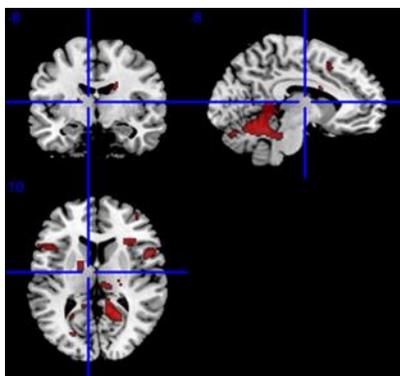
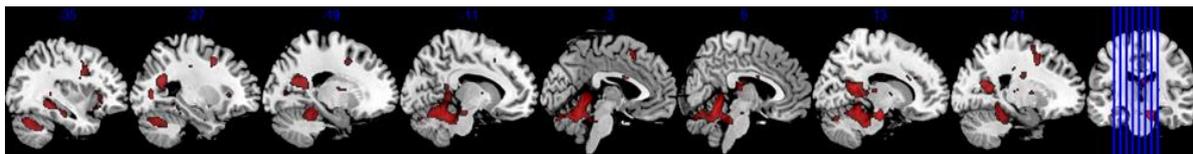


Abbildung 2: Aktivierung bei Lokomotion (vorgestelltem Gehen) in BOLD-Technik unter Verwendung der Freeware MRICRON, (86). false discovery rate (FDR) $p < 0,05$

Dargestellt sind die Signalsteigerung im Hirnstamm, Kleinhirn, im Bereich der Basalganglien und der supplementär-motorischen Rinde, gemäss den Lokomotionszentren. Darüber hinaus zeigt sich eine Aktivierung im Bereich der Sehstrahlung, dem Gyrus parahippocampalis und dem vestibulären Rindenareal.

1.3 Gehen als erlernte, automatisierte Leistung und die Definition einer Gangstörung

Gehen ist eine sensomotorische Leistung, die erlernt werden muss, dann aber unter optimalen Bedingungen ohne bewusst kognitive Prozesse - gewissermaßen reflektorisch - abläuft. Dies zeigen Studien, die verschiedene Aspekte dieser komplexen Interaktion zwischen Motorik, sensorischer Kontrolle und kognitiver Funktionen beleuchten (151;168). So konnte gezeigt werden, dass z.B. die Sensitivität und somit Aktivität der Ia- und gamma-Motoneurone bei Routinebewegungen wie dem Laufen deutlich niedriger ist als bei komplexen oder unerwarteten motorischen Anforderungen (79).

Jedoch bleibt die Lokomotion, als automatisiertes Bewegungsmuster störanfällig für Einflüsse verschiedenster Qualitäten. Menz et al. (119) wiesen an einem Patientenkollektiv mit diabetischer Neuropathie und somit eingeschränkter epikritischer Sensibilität eine veränderte Kadenz und Schrittweite sowie eingeschränkte Rumpfstabilität nach.

Auch gesunde Probanden zeigten bereits eine signifikante Abnahme der Schrittgeschwindigkeit, wenn im Rahmen eines „Dual Task“-Versuchs die Konzentration durch eine weitere Aufgabe beansprucht war (201).

Im Gegensatz zu einer physiologischen Adaptation geht eine Gangstörung über die altersentsprechend normale quantitative Veränderung der Geschwindigkeit hinaus oder führt zur qualitativen Störungen des Lokomotionsablaufs wie Störungen der Ganginitiation oder der Gleichgewichtskontrolle (177).

Weit bekannt ist die Klassifikation nach Nutt und Marsden (131), die Gangstörungen auf hierarchischen Niveaus einteilt.

Die untere Ebene umfasst dabei das periphere Nervensystem und das muskuloskelettale System, die mittlere Ebene umfasst den subkortikalen, zentralen Bereich: das Rückenmark, die Basalganglien und das Cerebellum, die höhere Ebene erfasst die kognitive Kontrolle.

untere Ebene	mittlere Ebene	höhere Ebene
arthritischer Gang	hemiparetische Gangstörung	ängstliche Gangstörung
myopathischer Gang	paraparetische Gangstörung	subkortikales Dysequilibrium
sensorische Ataxie	zerebelläre Gangstörung	frontales Dysequilibrium
vestibuläre Ataxie	Gangstörung bei Parkinson-Erkrankung	frontale Gangstörung
visuelle Ataxie	choreatische Gangstörung	isolierte Starthemmung
	dystone Gangstörung	psychogene Gangstörung

Tabelle 1: Einteilung der Gangstörungen nach Nutt und Marsden, Übersichtsarbeit von Stolze et al., Nervenarzt 2008 (177)

Eine weitere anerkannte Einteilung mit der Betonung auf dem klinischen Aspekt wurde von Snijders et al. vorgeschlagen.

1. Klinik	Gangmuster	Klinische Tests	Begleitbefunde
klinisches Syndrom	breitbasig – schwankend, klein- schrittig, schlurfend	Timed- up-and -go- Test, Strichgang	Hypästhesie, orthostatische Hypotonie
	periphere Polyneuropathie, hypokinetische Gangstörung		
2. Diagnostik	Zusatzunter- suchungen	Ätiologie-orientierter Therapieversuch	Verlauf
mögliche Diagnose	Labor, MRT	Physiotherapie, L-Dopa	häufige Hyperglykämien, zerebelläres Syndrom
	diabetische Polyneuropathie, Multisystematrophie Typ c		
3. Histologie	Post-mortem.Untersuchung		

Tabelle 2: Einteilung der Gangstörungen nach Snijders, The Lancet Neurology 2007 (172)

Der erste Schritt in diesem Vorgehen umfasst in drei Punkten die klinische Untersuchung und erlaubt eine syndromale Beschreibung (172) der Befunde:

Zunächst erfolgt die Charakterisierung des Gangbilds wie zum Beispiel „breitbasig-schwankend“.

Hinzu kommen Balance- und Gehtests wie „Gehen mit geschlossenen Augen“, Strichgang und Tests, wie der „Timed up and go“ - Test, der sich insbesondere zur Verlaufsbeurteilung einer Lokomotionssequenz eignet oder der „pull“ -Test, der Hinweis auf die Sturzgefährdung des Patienten gibt.

Drittens werden weitere neurologische und physiologische Auffälligkeiten wie z.B. eine Hypästhesie oder orthostatische Hypotonie evaluiert.

Bewusst werden hier die Zuordnung zu den hierarchischen Ebenen - wie bei Nutt und Marsden vorgeschlagen - vermieden, denn diese erfordern die Kenntnis der Läsionshöhe, wobei es in Ausprägung der Klinik oft zu Überlappungen kommt.

Der zweite Schritt bei Snijders et al. dient der gezielten, ergänzenden Diagnostik, um Kenntnis über die Lokalisation der Schädigung zu erlangen. Hierzu dienen sowohl die Bildgebung als auch das (Nicht-) Ansprechen auf eine Medikation, wie die Behandlung mit Levodopa. Aus diesen Befunden und dem Krankheitsverlauf über die Zeit hinweg wird die wahrscheinliche Erkrankung diagnostiziert und therapiert.

Histologische post-mortem Analysen sehen die Autoren als Beitrag, klinische Befunde und deren Ätiopathogenese zunehmend besser verstehen zu können.

1.4 Veränderungen des Gangbilds im Alter und Ätiologie der Gangstörungen

Allgemein wird mit dem physiologischen Altern, also auch bei rüstigen Menschen, eine verminderte sensomotorische Kontrolle (Propriozeption, Kraft), mit Ausdruck in Feinmotorik, erschwerter Gleichgewichtskontrolle und verändertem Gangbild assoziiert (166).

Ab dem 60. Lebensjahr nimmt die selbstgewählte Schrittgeschwindigkeit etwa 1% pro Jahr ab (3). Die Kadenz und die Schrittlänge des Gangmusters werden kleiner, die Standphase wird länger und Lateralschwankungen werden intensiver.

Mit steigender Lebenserwartung nimmt die Inzidenz und Prävalenz von Gangstörungen zu, da das Alter der bedeutendste Risikofaktor ist.

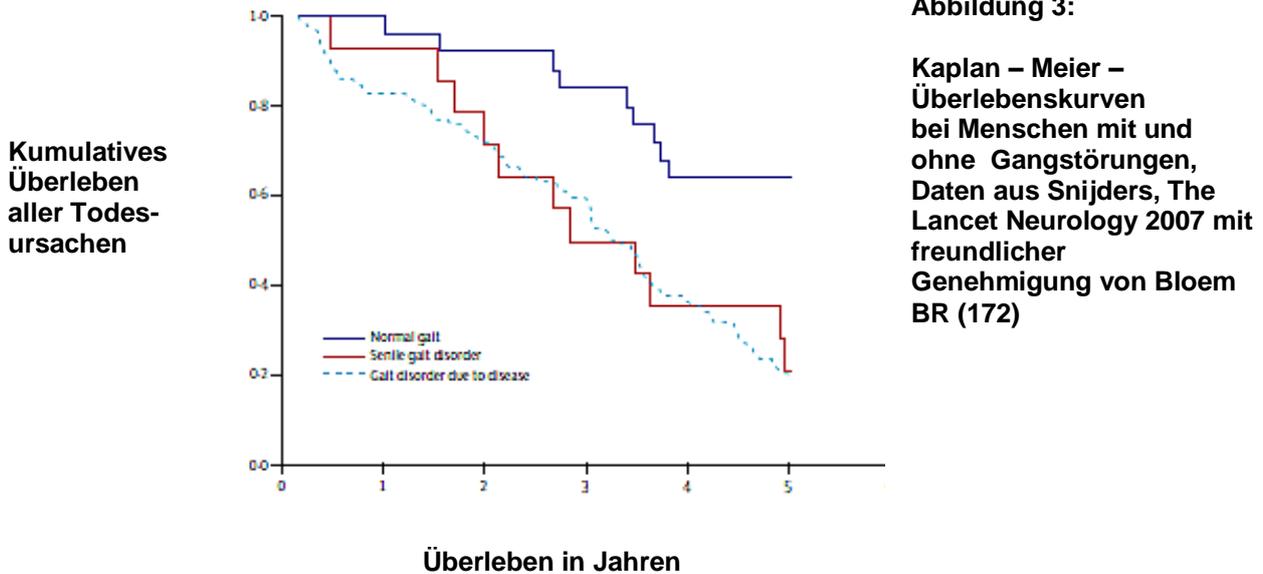
Man nimmt an, dass 10 - 15% aller über 60-jährigen an einer Gangstörung leiden, bei den 80-jährigen sind es bereits 25 – 30%. Gangstörungen stellen ein erhöhtes Risiko für Sturzereignisse dar. 80-90% der Stürze im Alter sind lokomotorisch bedingt, d.h. ohne Bewusstseinsbeeinträchtigung, bei alltäglicher Tätigkeit in gewohnter Umgebung. Prospektive Studien begründen die Annahme, dass jährlich 20 - 30% der über 65-jährigen stürzen. 20% schränken aus Angst vor einem Sturz die Alltagsaktivitäten ein (179).

Die folgende Tabelle gibt einen Auszug der Ätiologie einer Gangstörung wieder, wie sie sich bei Patienten im ambulanten und stationären Setting finden.

In 14% der Fälle konnte die Ursache der Gangstörung nicht geklärt werden (169).

Ambulante Patienten	Stationäre Patienten
sensorisches Defizit (18%)	Parkinson-Syndrom (93%)
multiple lakunäre Infarkte (15%)	subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (85%)
Parkinson-Syndrom (11%)	Motoneuronerkrankungen (83%)
psychogene Gangstörung (3%)	spinale Erkrankungen, psychogene Störungen (59%)
	Schlaganfall (40%)

Tabelle 3: Ätiologien einer Gangstörung, Übersichtsarbeit von Stolze et al., Nervenarzt 2008 (177)



Es stellt sich die Frage ob es altersbedingte, physiologische Veränderungen in der Vernetzung der supraspinalen Lokomotionszentren gibt, die zu einem entsprechend „altersbedingt“ veränderten Gangbild führen.

1.5 Ziel dieser Dissertation

Die bisherigen bildgebenden Untersuchungen beim Menschen mit fMRI und PET haben ausreichend Evidenz dafür geliefert, dass das neuronale Netzwerk der supraspinalen Kontrolle von Stand und Gang mehr Ähnlichkeiten als Unterschiede zu den bekannten Netzwerken haben, die in den neurophysiologischen Experimenten an der Katze und anderen Spezies beschrieben worden sind. Dies ist bemerkenswert, nachdem ein wichtiger Unterschied zwischen Katze und Mensch der zweibeinige Gang des Menschen mit ganz anderen Anforderungen an die Balancekontrolle ist. Es ist eine offene Frage, ob die Störungen des Gehens, die in höherem Alter auftreten, zum Teil mit Änderungen in den supraspinalen Kontrollnetzen zusammenhängen. Um diese Frage zu beantworten, untersuchen wir mit dem etablierten fMRI-Paradigma eine große Zahl gesunder Probanden über das Altersspektrum. Wir verfolgen die Hypothese, dass sich in hohem Alter das zentrale neuronale Netzwerk zur Steuerung der Lokomotion umorganisiert. Dabei sind sowohl Steigerungen der supraspinalen Aktivität zur Kompensation von Defiziten als auch Abnahmen der Aktivität durch Neurodegeneration denkbar. Das Wissen über die altersabhängigen Änderungen der supraspinalen Lokomotionskontrolle kann für die Prävention von Folgen gestörten Gehens im Alter (Stürze) von Bedeutung sein.

2.0 Material und Methoden

2.1 Studienziel

Darstellung von altersabhängigen Unterschieden der supraspinalen Lokomotionskontrolle bei gesunden Probanden.

2.2 Studiendesign

Prospektive Kohortenstudie zur Darstellung der Hirnaktivität bei „vorgestelltem Gehen“ im fMRI

Teilnehmerzahl: n = 60, davon wurde 8 aufgrund Bewegungsartefakten oder mangelnder Mitarbeit aufgrund akustischer Schwierigkeiten nicht in die Auswertung eingeschlossen

Die Zuordnung der Probanden erfolgte aufgrund des Lebensalters, je Dekade wurde eine Kohorte gebildet.

Die Probanden fanden sich unter den Studenten und Mitarbeitern der Klinik oder meldeten sich aufgrund einer Zeitungsannonce zur Teilnahme.

2.2.1 Einschlusskriterien

- Alter: 2. – 8. Dekade
- Keine akuten neurologischen oder psychiatrischen Auffälligkeiten in der klinischen Eingangsuntersuchung.
- Keine neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungsepisoden in der Anamnese.
- Keine aktuelle Medikamenteneinnahme mit neurologisch, psychiatrischem Nebenwirkungsprofil.
- Kein Ausschlusskriterium (z.B. Herzschrittmacher) oder relative Kontraindikation (z.B. Schwangerschaft) für eine elektive MRT-Untersuchung erfüllt.
- Die Probanden wurden mündlich und schriftlich entsprechend der durch die 52. Generalversammlung revidierten Fassung der Deklaration von Helsinki aus dem Jahr 2000 aufgeklärt und gaben ihr Einverständnis zur personalisierten Datenerhebung sowie deren anonymisierten Auswertung.

2.2.2 Berücksichtigung der Händigkeit

Da die Händigkeit einen wichtigen Hinweis auf die Hemisphärendominanz gibt, wurde sie entsprechend des 10 Items umfassenden Edinburgh Handedness Inventory (nach Salmaso and Longoni (159)) erhoben.

Dekade (Lebensjahr)	Geschlecht		Händigkeit	
	maskulin	feminin	rechts	links
20-30	5	9	13	1
31-40	1	3	4	0
41-50	3	4	5	1
			1 „Beidhändigkeit“	
51-60	5	6	11	0
61-70	4	5	9	0
71-80	5	2	7	0
Gesamt: 52	23	29		

Tabelle 4: Zusammensetzung der Studien-Kohorten

2.2.3 Vorbereitung der Probanden und Erhebung des klinischen Parameters

Mit den Probanden wurden drei verschiedene Versuchsbedingungen eingeübt, die sie sich dann auf Kommando im MRT aus der Ich-Perspektive vorstellen sollten. Diese Bedingungen waren: 1. Gehen, 2. Stand, 3. Laufen. Liegen wurde als 4. Bedingung und Ruhebedingung zum intraindividuellen Vergleich gewählt, wobei die Probanden das im MRT tatsächliche Liegen nachempfinden sollten, ebenfalls aus der Perspektive der 1. Person.

Um das Vorstellungsvermögen zu trainieren, wurden in jeweils 3 Durchläufen mit den Probanden geübt. Hierzu sollten sie sich in einem langen Gang auf das Gefühl des Gehens, Stehens und des Laufens konzentrieren, während sie diese Bedingungen tatsächlich ausführten. Der Gang selbst war monoton gestaltet, um keine zusätzlichen Anforderungen an die visuell-hippocampale Verarbeitung zur Navigation um etwaige Hindernisse oder an die Tiefensensibilität zur Reaktion auf Unebenheiten (91) zu stellen. Die verschiedenen Anweisungen durch den Versuchsleiter wechselten alle 20 sec, wie sie dann unmittelbar nach dem Training auch im MRT präsentiert wurden.

Zum inter- wie auch intraindividuellen Vergleich wurde die Durchschnittsgeschwindigkeit der Probanden beim Gehen und Laufen ermittelt. Dies erfolgte anhand des Mittelwertes der in je 3 x 20 sec zurückgelegten Strecke, beim Einüben der Versuchsbedingungen.

Sobald sich der Proband vorbereitet für die MRT-Untersuchung auf der Liege befand, wurde vor Beginn der Messung noch mal eine „Trockenübung“ durchgeführt, wobei der Proband die Augen schließen sollte und dann auf Kommando des Versuchsleiters sich die Bedingungen

entsprechend der Anweisung vorstellen sollte. An dieser Stelle kam dann noch die vierte Bedingung, das „Liegen“ hinzu.

2.2.4 Scan-Bedingungen

Die Probanden lagen auf dem Rücken und bekamen die Anweisungen für das vorgestellte Gehen über einen Kopfhörer, der gleichzeitig als Gehörschutz wirkte. Bei Bedarf wurde den Probanden zusätzlich Schaumstoffpads zwischen Spule und Kopf geschoben, um Bewegungsartefakte zu vermeiden.

Während die Anweisungen zuvor aufgenommen worden waren, um sie in immer gleicher Weise automatisiert nennen zu können, war mittels der Kopfhörer auch jederzeit die direkte Kommunikation zwischen Proband und Versuchsleiter möglich.

So wurden jeweils vor dem Start eines Runs die Probanden gebeten sich zu konzentrieren und die Augen zu schließen, da dies die Aktivität des somatosensorischen Systems erhöht und hierdurch das Vorstellungsvermögen unterstützt werden kann (116;117).

2.3 Technischer Versuchsaufbau

2.3.1 Hardware

Die funktionelle Bildgebung wurde in einem MR-Ganzkörperscanner mittels einer Kopfspule durchgeführt.

Scanner: Fa. General Electrics: Signa Excite HD x 3,0 Tesla

Spule: „High Density 8Ch High Resolution Brain Array by invivo“

2.3.2 Software

Speziell konzipierte Software ermöglicht die Programmierung der Reizpräsentation und daran gekoppelte MRI- Sequenzen aufzunehmen.

Software: 14.0_MS_0737.f

Die funktionellen Bilder wurden in einer T2-gewichteten EPI-Sequenz mit Gradientenecho und prospektiver Bewegungskorrektur aufgenommen.

Bestimmende Parameter:

TE:	40 ms
TR:	2250 ms
Flip angle:	90°
field of view (FOV):	240 mm

Eine Matrix von 64 x 64 Feldern wurde in 34 Schichten von 3,0 mm Dicke erfasst. Der Schichtabstand betrug 0,75 mm. Es wurden isotrope Voxel von 3,75 x 3,75 x 3,75 mm³ gebildet.

Um im Rahmen des „Hintergrundrauschens“, verursacht durch die Brown'sche Molekularbewegung, die in der Spin-Spin-Wechselwirkung eine Signalaufhellung von etwa 4% bewirken kann, ein signifikantes BOLD-Signal detektieren zu können, wurden die Daten in Zeitserien über ein Blockdesign erfasst.

In den zwei Zeitserien - Run A und B, wurden die 4 Testbedingungen dem Probanden in pseudorandomisierter Reihenfolge mehrfach angesagt und für die Dauer der Testbedingung, wurden in festem Zeitabstand eine definierte Anzahl funktioneller Bilder aquiriert.

Ein Run dauerte 652,5 sec (ca. 11 min) und umfasste jeweils 7-mal die einzelnen Testbedingungen, so dass der Proband alle 23,3 sec über Kopfhörer eine neue Anweisung bekam. Für jede Bedingung wurden 10 Scans erstellt.

Die Abfolge in Run A lautet: Liegen, Stand, Gehen, Laufen. In Run B waren demgegenüber die Positionen von „Gehen“ und „Liegen“ gegeneinander vertauscht und die Abfolge lautete: Gehen, Stand, Liegen, Laufen.

Beide Runs hatten zu Beginn 10 Leeraufnahmen ohne Anweisung, die nicht in die Analyse eingingen, da in dieser Zeit die T1-Relaxation den „steady state“ erreicht, der für eine konstante Signalstärke wichtig ist.

Ursprünglich waren auch Leeraufnahmen im intraindividuellen Vergleich zu den imaginierten Bedingungen als Basislinie angedacht gewesen, da aber eine solche „tight control“ an „nichts“ zu denken, nicht valide durchzuführen ist, wurde „Liegen“ in Form einer „loose control“ als Ruhebedingung gewählt.

Im Anschluss an die funktionellen Aufnahmen, wurden zur 3D-Rekonstruktion anatomische Datensätze erhoben. Mittels einer FSPGR (fast-spoiled gradient echo) - Sequenz wurde ein T1-gewichtetes, hochaufgelöstes Bild der Hirnstrukturen erzeugt, Kortex und Cerebellum umfassend, begrenzt durch eine gedachte Ebene zwischen Neurocranium und Viszerocranium., annähernd parallel zur Verbindungslinie der anterioren und posterioren Commissur gelegen. Diese Aufnahmen waren durch folgende Parameter definiert:

TE:	3,2 ms
TR:	3,2 ms
Flip angle:	15°
FOV:	220 mm

Es wurde eine Matrix von 256 x 256 Feldern mit einer Schichtdicke von 1,4 mm und zur besseren Rekonstruktion alle 0,7mm überlappend gewählt. Für die Voxel ergaben sich annähernd isotrope Maße von 0.86 x 0.86 x 0.7mm.

Hierfür betrug die Messzeit weitere 6 min 57 sec.

2.4 Datenanalyse

Nach Abschluss des kompletten Scans inklusive der anatomischen Aufnahmen, sollten die Probanden noch schildern, wie sie sich bei den vorgestellten Aufgaben gefühlt hatten.

Bei der Befragung der Probanden zur Selbstüberzeugung ihrer Vorstellungskraft hat die überwiegende Mehrzahl angegeben, „Bewegungen“ empfunden zu haben, aber auch dass die Imagination selbst aufgrund der dauerhaften Konzentration anstrengend sei.

Probleme technischer Natur zeigten sich insbesondere bei älteren Probanden, die durch den Hintergrundlärm im Kernspintomographen Schwierigkeiten hatten, die Anweisungen über die Kopfhörer zu verstehen.

Schon bei der Atmung oder durch Schlucken können Bewegungsartefakte entstehen, umso eher noch bei intensiv vorgestellter Bewegung und zwangsläufig bei einer Versuchsdauer von 2 x 10 min. Daher wurden die funktionellen Bilder „koregistriert“.

Dies bedeutet, den Bewegungsartefakt für jedes einzelne Voxel (Volumendatensatz) mittels einer Transformationsmatrix zu korrigieren. Der Algorithmus, mit dem die Bildunterschiede minimiert werden, bezieht sich jeweils auf das erste Bild eines Scans. Mittels der Transformationsmatrix werden Translation und Rotation im 3-dimensionalen Raum festgelegt. Artefakte von bis zu 2 mm und 0,5° können von der Software korrigiert werden.

Zum statistischen interindividuellen Vergleich ist es notwendig, die Bilder zu „normalisieren“, d.h. ähnlich der Koregistrierung, sie mit einem genormten anatomischen Modell zur Deckung zu bringen, dabei wird in Grenzen auch Verzerrung des Bildinhalts erlaubt.

In dieser Arbeit wurde das in der Literatur weit verbreitete Standardmodell des Montreal Neurologic Institute (MNI) als Grundlage genommen. Ein Voxel wurde dabei auf 2 x 2 x 2 mm³ definiert.

Die anatomischen Bezeichnungen halten sich an die Vorlagen von Schmahmann et al. (164) für das Kleinhirn, supratentoriell wird auf Talairach und Tournoux (103) Bezug genommen.

Vor der statistischen Analyse wurden die Bilder mit einem isotropen Gauss-Kern der Standardabweichung 10 mm geglättet. Diese Funktion bewertet die Beziehung benachbarter Bildpunkte, um den Quotienten aus echtem Signal und überlagerndem Hintergrundrauschen zu erhöhen. Obwohl das Glätten zu einem Verlust von Bildinformation führt, hat das „Verwischen“ gleichzeitig noch den Vorteil, dass so trotz geringer räumlicher, interindividueller funktioneller Unterschiede in der Gruppenanalyse wieder eine etwaige signifikante Aktivierung beobachtet werden kann.

Aus einer Kombination von Referenzfunktionen im Rahmen des allgemeinen linearen Modells von Friston et al. (55) wird für jedes einzelne Voxel ein T-Wert ermittelt.

Eine unmittelbare Schlussfolgerung durch Anwendung einer Signifikanzschwelle darf an dieser Stelle erfolgen, wenn eine genaue anatomische Hypothese über den Ort der zu erwartenden Antwort aufgestellt worden ist.

Andernfalls ist, wie in der vorliegenden Studie, eine Signifikanzschwelle für multiples, voneinander unabhängiges Testen anzulegen.

Die Signalgebung benachbarter Voxel ist gleichzeitig nicht vollständig unabhängig voneinander. Die SPM-Software, schätzt automatisch diese sogenannte Glätte der Daten und die Größe der sogenannten Resolution Elements ab. Um zufallsbedingte Aktivierungsergebnisse auszuschließen, wird dann aufgrund deren Anzahl und Größe (größer oder gleich einem Voxel) die im Rahmen der multiplen Testung ermittelte Signifikanzschwelle, korrigiert.

Jedes Voxel wird intraindividuell auf signifikante Veränderung überprüft und es entstehen individuelle Abbildungen.

Zur Gruppenanalyse erfolgt die Zusammenschau dieser individuellen Abbildungen in der entsprechenden Alterskohorte unter der jeweiligen Versuchsbedingung.

Dies bedeutet, dass die Datensätze zu jeder Versuchsbedingung in eine second-level-Analyse eingehen, in der versuchsbedingte Streuungen ausgeschlossen werden und das Ergebnis einer zufälligen Stichprobe entspricht, wie sie sich über das Versuchskollektiv hinaus in der allgemeinen gesunden Bevölkerung findet.

Sowohl Signalverstärkung als auch –abschwächung in Abhängigkeit des OxyHb-Spiegels (BOLD) wurden bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,001$ berücksichtigt.

Um die funktionellen Ergebnisse graphisch darzustellen, müssen die anatomischen Datensätze in gleicher Weise koregistriert und geglättet werden.

In dieser Arbeit wurden diese Datensätze unter der Verwendung der Freeware MRICron mittels Überlagerung der funktionellen und anatomischen Bilder im Surface-Rendering-Modus graphisch aufgearbeitet.

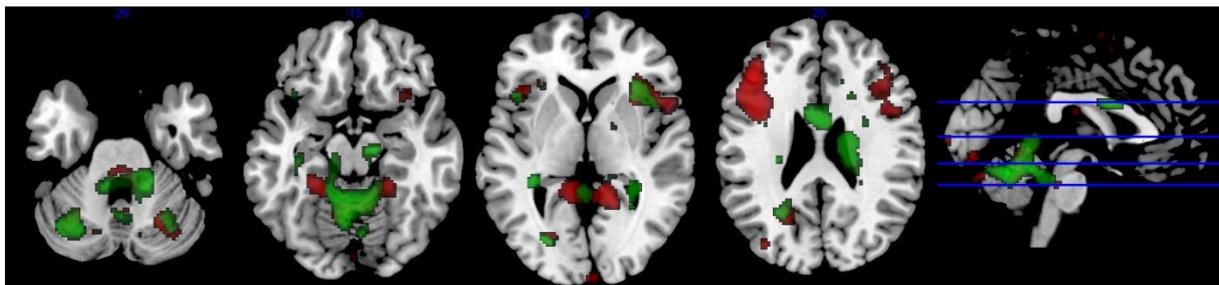
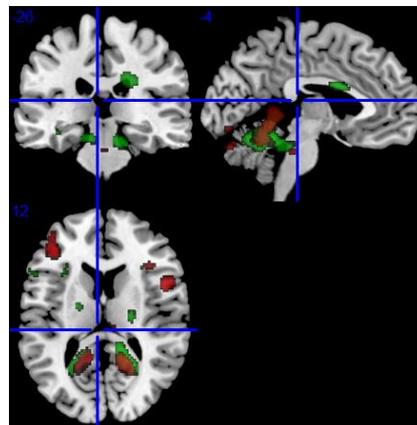


Abbildung 4: Darstellung der Signalanhebung bei Lokomotion im Surface-Rendering-Modus unter Verwendung von MRICron, (86), FDR $p < 0,05$

Mit der zunehmenden Geschwindigkeit (rot nach grün) fällt eine Abnahme der Aktivierung von kortikalen Arealen auf, bei gleichzeitiger Zunahme im Bereich des Hirnstamms und Cerebellums.

3.0 Ergebnisse

Die Ausgleichsfunktionen der aus den diskreten Messwerten ermittelten Mittelwerte, zeigten beim Gehen und beim Laufen eine Abnahme der Geschwindigkeit mit zunehmendem Alter.

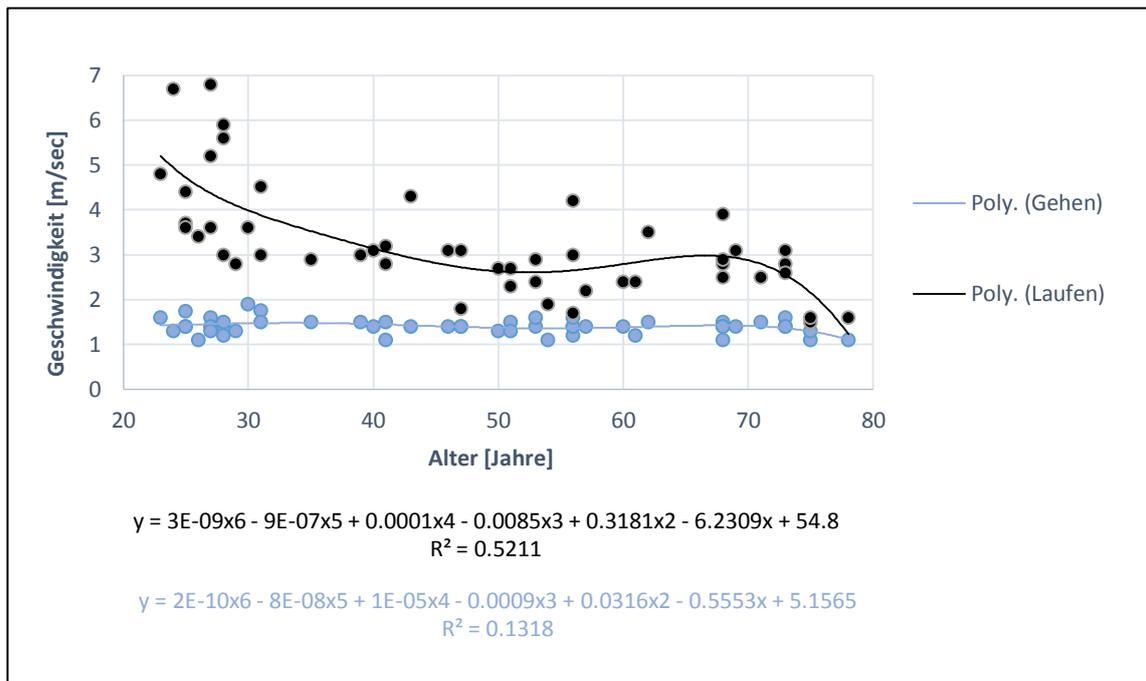


Abbildung 5: Selbstgewählte, altersabhängige Durchschnittsgeschwindigkeit für Gehen (blaue Symbole) und Laufen (schwarze Symbole). Sowohl für das Gehen als auch das Laufen erzielt der Fit der Daten das beste Bestimmtheitsmaß mit je einer Polynomfunktion 6. Grades. Verwendung der Rohdaten aus Zwergal et al. (204)

Sowohl das Gehen als auch das Laufen lassen sich in dieser Stichprobe am besten durch eine Polynomfunktion 6. Grades beschreiben. Unter der Bedingung „Gehen“ weist die Trendlinie eine leicht negative Steigung auf, d.h. die selbstgewählte Ganggeschwindigkeit nimmt geringfügig um etwa 0.01 m/s pro Dekade bis zum 60. Lebensjahr ab, danach um 0.2 m/s. Unter der Bedingung Laufen nimmt die selbstgewählte Geschwindigkeit zwischen dem 20. und dem 60. Lebensjahr um etwa 0.5 m/s ab, danach um 1 m/s pro Dekade.

Dieses Resultat beeinflusste die weitere Darstellung der Ergebnisse und deren Interpretation dahingehend, dass die Gruppe der jungen Probanden auf die 20-40 jährigen ($n = 18$) beschränkt wurde und zur besseren Diskrimination und vergleichbarer Kohortengröße, in die Gruppe der repräsentativen älteren Probanden, die Teilnehmer ab 60 ($n = 16$) eingeschlossen wurden.

Im Folgenden werden Zunahme und Abnahme der BOLD-Signal-Intensität jeweils bezogen auf die Ruhebedingung beschrieben.

3.1 BOLD-Signal-Aktivität „Gehen“ versus „Liegen“

In beiden Großhirn - Hemisphären zeigt sich eine Aktivierung im oberen und mittleren frontalen Gyrus, also der supplementär-motorischen Rinde, im Gyrus präcentralis und in Teilen des visuellen Rindenareals (Cuneus und Precuneus). Linksbetont findet sich eine Signalanhebung im frontal-inferioren Anteil des Operculums sowie der darunterliegenden Inselrinde.

Es findet sich außerdem eine Aktivierung im Parahippocampus und subkortical im Ncl. caudatus des Corpus striatum.

Im Kleinhirn zeigt sich Aktivität im Vermis und Paravermis, die sich bis in den pontomesenzephalen Hirnstamm erstreckt.

Die zugehörigen Bilder und Daten sind auf der folgenden Seite zusammengestellt.

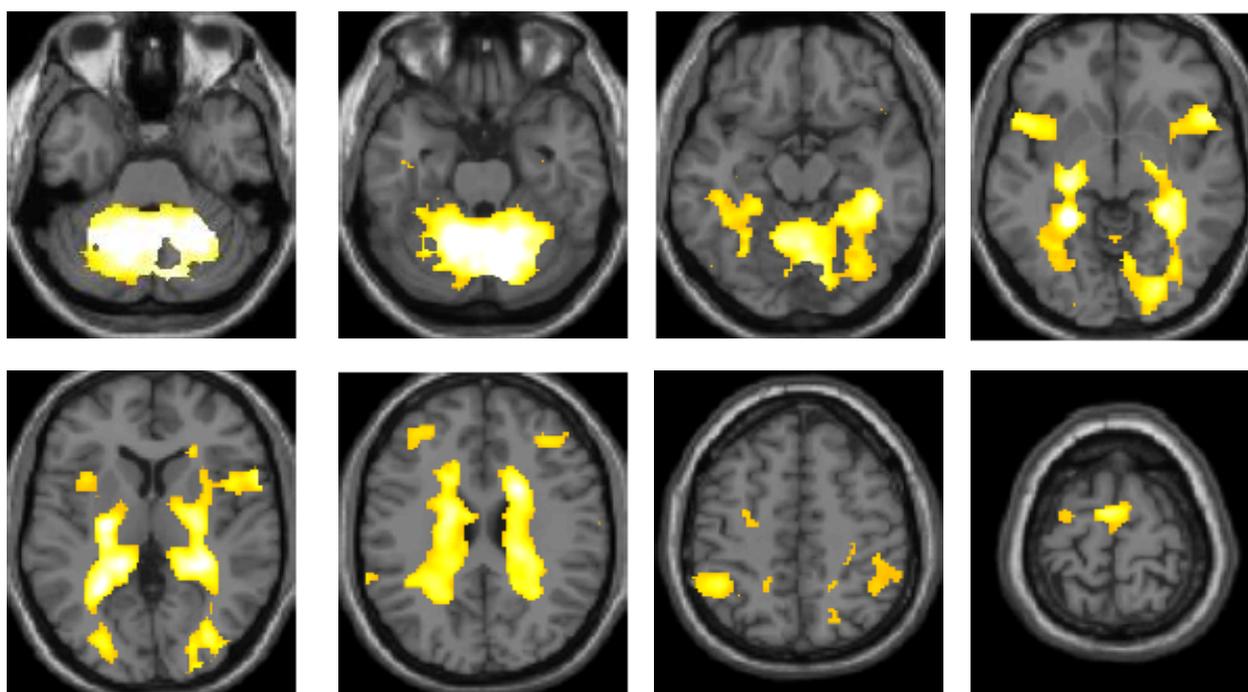
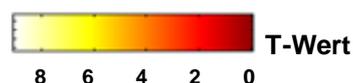


Abbildung 6: BOLD-Signal: Signalanhebung im Vergleich von vorgestelltem Gehen vs. Liegen
 Family- wise error-rate $p < 0,05$
 Verwendung der Rohdaten aus Zwergal et al. (204)



Cerebrale Hemisphären	BA	Cluster	Z	T	x	y	z
L Gyrus frontalis superior	6	2609	3.26	3.84	-6	-4	70
R Gyrus frontalis superior	9		3.04	3.51	6	-4	66
L Gyrus frontalis medialis	6	676	3.17	3.71	-26	8	34
R Gyrus frontalis medialis	8	88	2.05	2.20	26	-4	52
R Gyrus präcentralis	6	2609	2.77	3.12	10	-18	70
L Gyrus präcentralis		38	2.52	2.79	58	2	46
R Cingulum	31	115	1.77	1.87	26	-42	36
L Precuneus	7				-25	-70	52
L Ncl. caudatus		62	2.53	2.80	20	18	6
R Ncl. caudatus		59	1.86	1.96		-40	-14
L Thalamus, Pulvinar		25	1.77	1.87	26	-42	36
Cerebellum & Hirnstamm							
L/R cerebellum, (lobus anterior)		673	2.80	3.17	-10	-36	-24
			2.77	3.12	16	-44	-30
L/R cerebellum, (lobus posterior)		32	2.03	2.17	-30	-54	-34
		175	2.47	2.72	28	-62	-28

Tabelle 5: BOLD-Signal: Anhebung bei vorgestelltem Gehen vs. vorgestelltem Liegen,
 Signifikanzniveau $p < 0.05$, FDR-korrigiert; R: rechts, L: links, BA: Brodmann-Areal, Cluster:
 Cluster-Grösse in Voxel, T: T-Wert, P: p-Wert, x, y, z: Angabe der Koordinaten gemäss MNI-
 space (Montreal Neurological Institute)
 Verwendung der Rohdaten aus Zwergal et al. (204)

3.1.1 Alterskorrelierte Unterschiede im Aktivierungsmuster

Die Gruppe der älteren Probanden zeichnet sich durch eine stärkere Aktivierung im Bereich der sekundären und primären Rindenfelder des vestibulären und des visuellen Kortex aus. Hierbei ist ausserdem eine Lateralisierung zu beobachten: während der primär-vestibuläre Kortex - die hintere Inselrinde - in der rechten Hemisphäre eine erhöhte Signalaktivität aufweist, finden sich die sekundär vestibulären Kortexareale linksbetont aktiviert. Ebenso zeigt sich im postzentralen Gyrus eine rechtshemisphärisch verstärkte Aktivität.

Cerebrale Hemisphären	BA	Cluster	Z	T	x	y	z
R insula	22	666	3.61	3.88	40	-20	2
L Gyrus temporalis superior	22	241	3.84	4.18	-46	-22	-4
R Gyrus occipitails medialis	19	73	3.02	3.18	44	-72	6
L Gyrus fusiforme		117	2.83	2.96	-34	-64	-2
R Gyrus postcentralis	3	92	3.19	3.39	30	-32	54

Tabelle 6: Korrelation zwischen BOLD-Signal-Aktivität und Alter: Signalanhebung für die Bedingung des vorgestellten Gehens vs. vorgestellten Liegens.

Signifikanzniveau $p < 0.005$, R: rechts, L: links, BA: Brodmann-Areal, Cluster: Cluster-Grösse in Voxel, T: T-Wert, P: p-Wert, x, y, z: Angabe der Koordinaten gemäss MNI-space

Verwendung der Rohdaten aus Zwergal et al. (204)

3.2 BOLD-Signal-Aktivität „Laufen“ versus „Liegen“

War beim Gehen noch eine deutliche kortikale Aktivierung in der supplementärmotorischen Rinde zu verzeichnen, reduziert sich die positive Signalanhebung beim Laufen auf die visuellen kortikalen Gebiete und den Parahippocampus. Subtentoriell zeigt sich eine Zunahme der Signalaktivität im vermalen und paravermalen Kleinhirn.

Gleichermassen wie bei der Bedingung „Gehen“, zeigt sich beim „Laufen“ eine Signalanhebung linksbetont im frontalen-inferioren Anteil des Operculums.

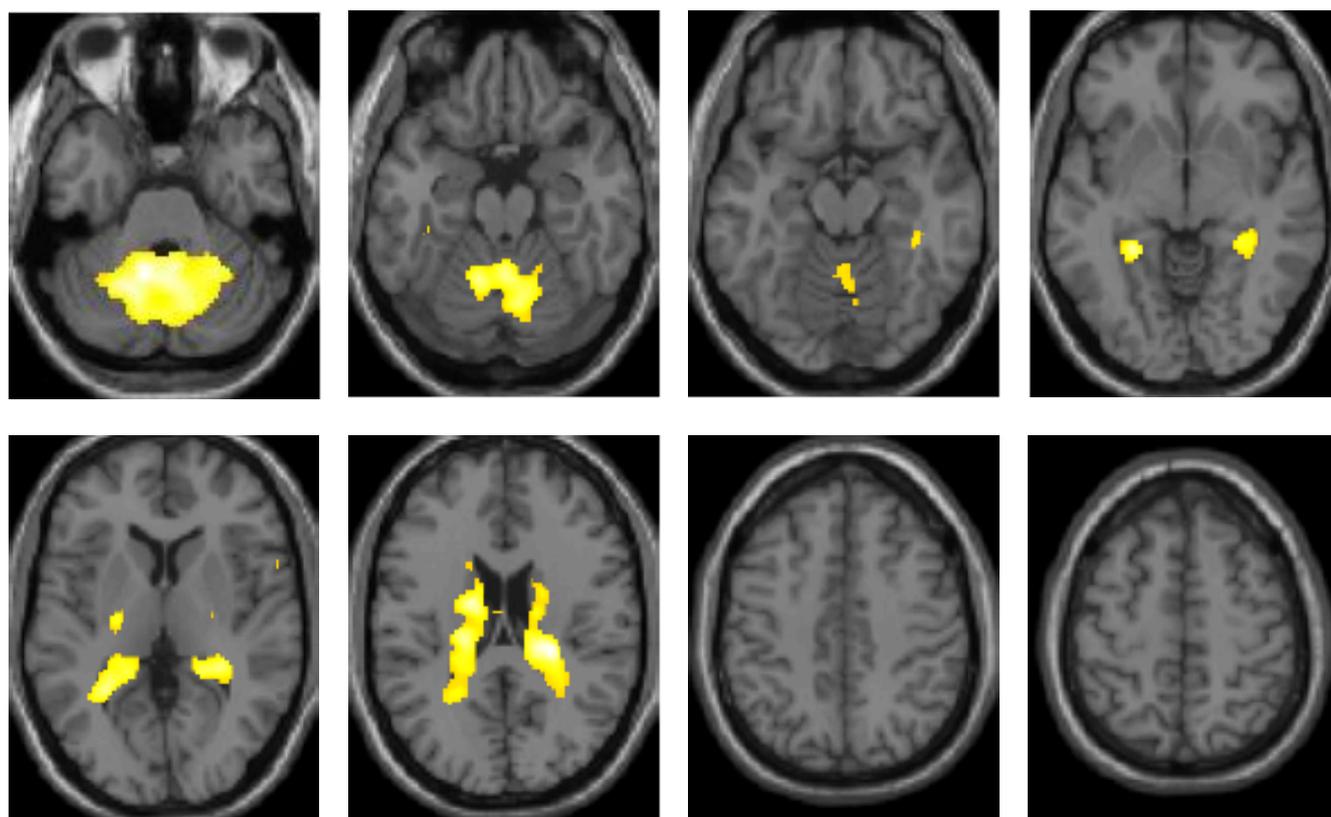
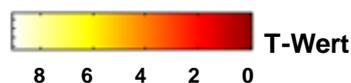


Abbildung 7: BOLD-Signal: Signalanhebung im Vergleich von vorgestelltem Laufen und Liegen
Family-wise error-rate $p < 0.05$

Verwendung der Rohdaten aus Zwergal et al. (204)



Cerebrale Hemsphären	BA	Cluster	Z	T	x	y	z
R insula	22	220	3.36	3.58	42	-30	-2
L Gyrus temporalis medialis	21	164	3.59	3.86	-58	-16	-4
L Gyrus temporalis superior	22	45	3.41	3.63	-54	6	-3
R Gyrus occipitalis medialis	19	105	2.75	2.87	46	-72	4
R Gyrus occipitalis inferior			2.73	2.85	42	-78	0

Tabelle 7: Korrelation zwischen BOLD-Signal-Aktivität und Alter: Signalanhebung für die Bedingung des vorgestellten Laufens vs. vorgestellten Liegens .

Signifikanzniveau $p < 0.005$, R: rechts, L: links, BA: Brodmann-Areal, Cluster: Cluster-Größe in Voxel, T: T-Wert, P: p-Wert, x, y, z: Angabe der Koordinaten gemäss MNI-space
Verwendung der Rohdaten aus Zwergal et al. (204)

3.2.1 Alterskorrelierte Unterschiede im Aktivierungsmuster

Die älteren Probanden zeigen auch bei der Bedingung „Laufen“ eine stärkere kortikale Kontrolle. Es findet sich bei ihnen im Altersvergleich eine Aktivität im Bereich der hinteren

Inselrinde, dem primär-vestibulären Kortex, rechts betont sowie im sekundär vestibulären Kortex, links betont (Gyrus temporalis superior, Lobus parietalis inferior). Außerdem zeigt sich auch in der rechten Hemisphäre, im sekundären visuellen Rindenareal MT/V5 zur Bewegungsverarbeitung bei den älteren Probanden ein stärkeres Signal.

3.3. BOLD-Signal-Aktivität „Stand“ versus „Liegen“

Symmetrisch zeigt sich eine Aktivierung im oberen und mittleren Anteil des präfrontalen Kortex, im Gyrus postzentralis sowie in der Sehrinde und Teilen des vestibulären Kortex (oberer temporaler Gyrus) und eine Aktivierung des Nucleus caudatus.

Subtentoriell sind der hintere Kleinhirnlappen mittelliniennah, der pontomesencephale Übergang und das Tegmentum signalgebend.

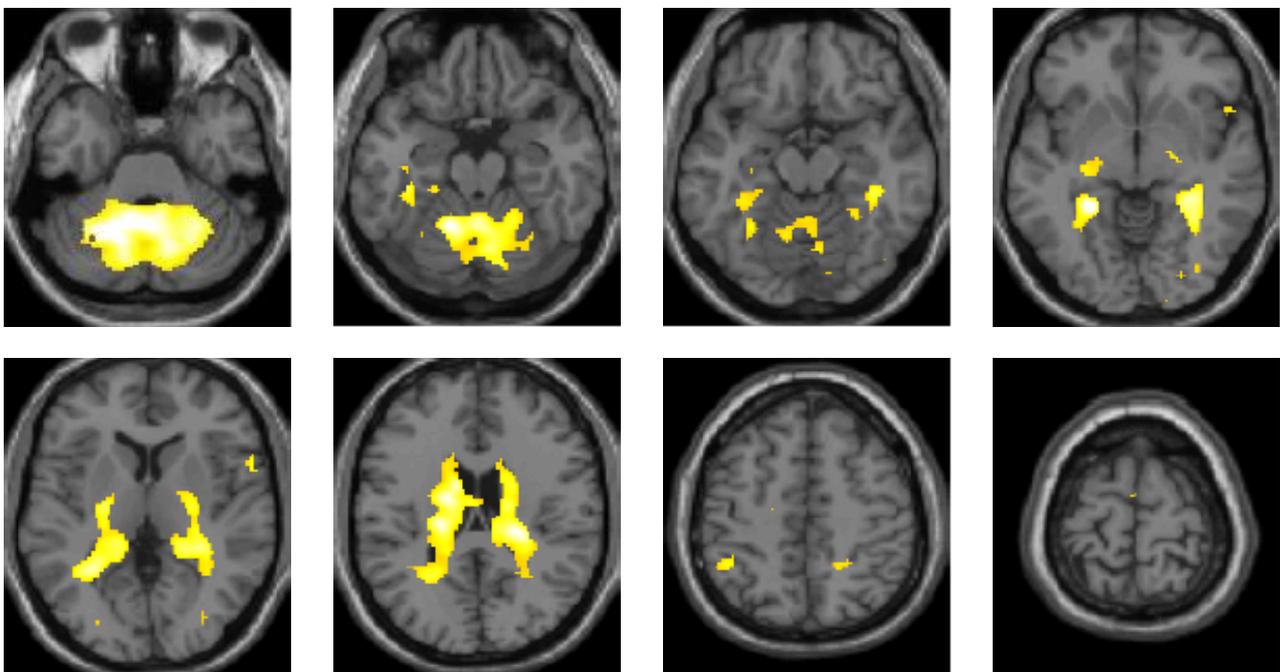
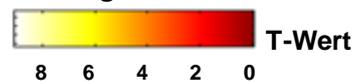


Abbildung 8: BOLD-Signal: Signalanhebung im Vergleich von vorgestelltem Stehen und Liegen
 Family-wise error-rate $p < 0.05$
 Verwendung der Rohdaten aus Zwergal et al. (204)



3.3.1 Alterskorrelierte Unterschiede im Aktivierungsmuster

Neben einer verstärkten Signalintensität symmetrisch beidseits im Bereich der hinteren Inselrinde, sowie im Gyrus postzentralis rechtsbetont, fielen im Altersvergleich eine zunehmende Aktivierung sekundärer, multisensorischer Rindenfelder auf. Sie umfassen den Gyrus temporalis superior und medialis, den Gyrus frontalis inferior, den Gyrus fusiforme und lingualis ferner die Area MT/V5.

Während die subkortikalen Aktivierungen keine Unterschiede aufweisen, zeigen sich in der kortikalen Verarbeitung die stärksten Differenzen im Altersunterschied.

Bei älteren Probanden ist beidseits der Kortex zur Verarbeitung der vestibulären Afferenzen stärker aktiviert, ebenso das Areal MT/V5, das auch in die Verarbeitung taktiler Bewegungsreize eingeschlossen ist. Wie bei der Bedingung „Gehen“ zeigt sich im Gyrus postcentralis rechts eine stärkere Aktivierung als links.

cerebrale Hemisphären	BA	Cluster	Z	T	x	y	z
R insula	22	972	3.58	3.85	42	-30	-2
L insula	13	1171	3.06	3.23	-38	-18	24
R Gyrus temporalis superior	22	972	3.20	3.39	66 -	-16 -	4
L Gyrus temporalis superior	42	261	3.14	3.32	58	32	6
L Gyrus temporalis medialis	21	1171	3.99	4.36	-60	-16	-4
R Gyrus frontalis inferior	47	43	2.96	3.12	42	30	0
L Gyrus frontalis inferior	44	43	2.91	3.06	-60	14	10
R Gyrus occipitalis medialis	19	262	3.57	3.83	46	-76	2
R Gyrus fusiforme	20	121	3.15	3.34	42	-4	-24
L lingula	18	516	3.00	3.16	-24	-76	-2
R Gyrus postcentralis	43	1171	3.51	3.77	-50	-12	22
L Gyrus postcentralis	3	184	3.74	4.04	30	-32	54

Tabelle 8: Korrelation zwischen BOLD-Signalaktivität und Alter: Signalanhebung für die Bedingung des vorgestellten Stehens vs. vorgestellten Liegens .
Signifikanzniveau $p < 0.005$, R: rechts, L: links, BA: Brodmann-Areal, Cluster: Cluster-Grösse in Voxel, T: T-Wert, P: p-Wert, x, y, z: Angabe der Koordinaten gemäss MNI-space
Verwendung der Rohdaten aus Zwergal et al. (204)

3.3.2 BOLD-Signal-Aktivität „Stand“ versus „Lokomotion“ im Gruppenvergleich

Während des vorgestellten Stehens ist die Aktivierung im Bereich des visuellen Kortex (Cuneus, Precuneus, Gyrus fusiforme, Gyrus linguale), dem postzentralen – somatosensorischen Gyrus und dem vestibulären Rindengebiet qualitativ stärker als beim vorgestellten Gehen.

3.4 BOLD-Signal-Deaktivierung „Testbedingungen“ versus „Liegen“

Der Vergleich der Aktivierungsmuster der jungen Gruppe ergab in der Reihenfolge Laufen – Gehen – Stand eine abnehmende Intensität der Deaktivierung in den vestibulären Rindenarealen: der posterioren Insel (primär) und dem oberen wie mittleren Temporallappen. Mit gleichermaßen abnehmender Intensität zeigte sich eine Deaktivierung im anterioren Cingulum.

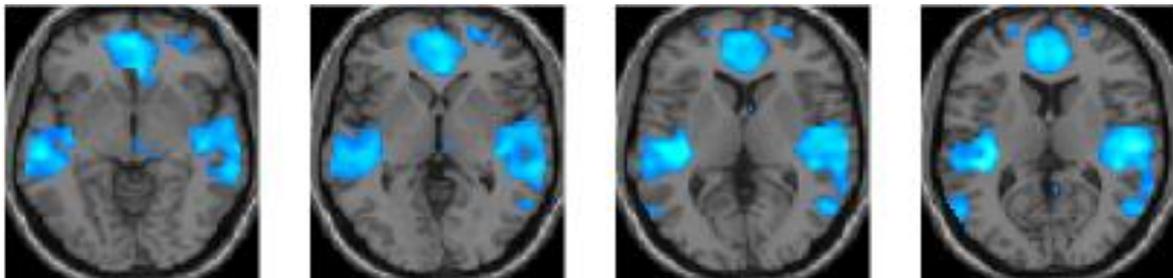


Abbildung 9a: vorgestelltes Laufen vs vorgestelltes Liegen (junge Probanden)

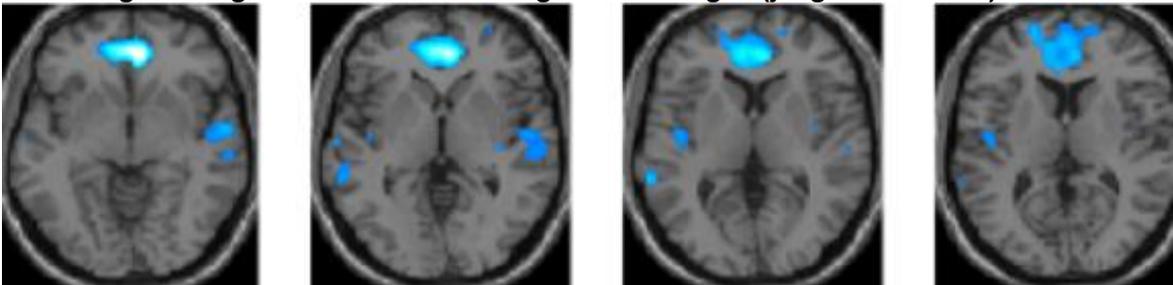


Abbildung 10a: vorgestelltes Laufen vs vorgestelltes Liegen (ältere Probanden)

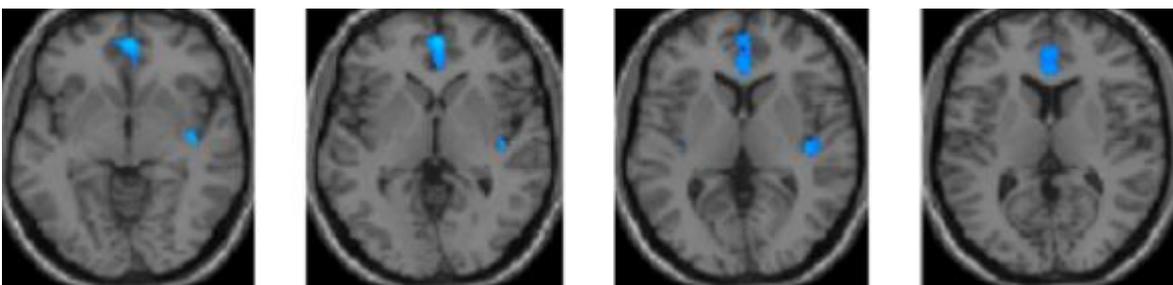


Abbildung 9b: vorgestelltes Gehen vs vorgestelltes Liegen (junge Probanden)

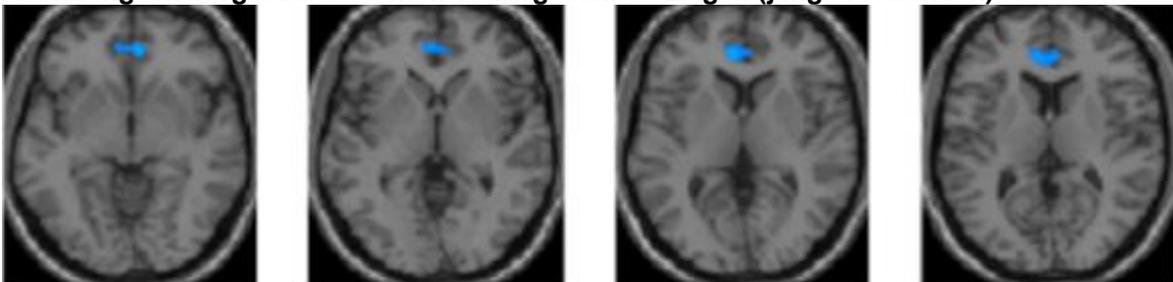


Abbildung 10b: vorgestelltes Gehen vs vorgestelltes Liegen (ältere Probanden)

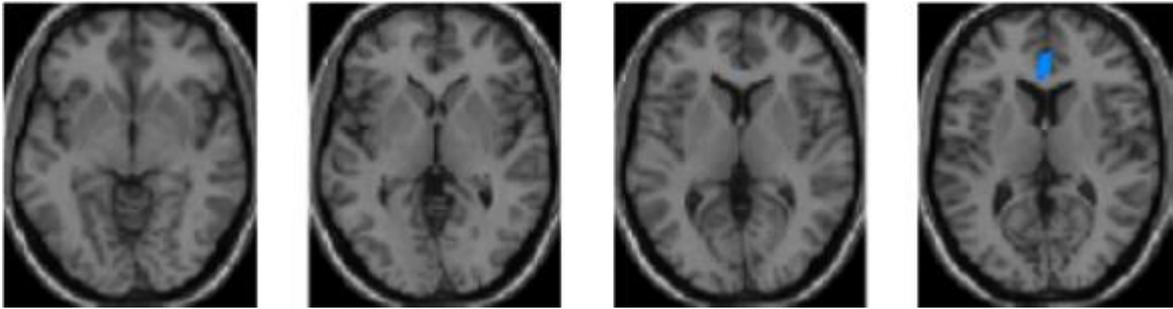


Abbildung 9c: vorgestellter Stand vs vorgestelltes Liegen (junge Probanden)

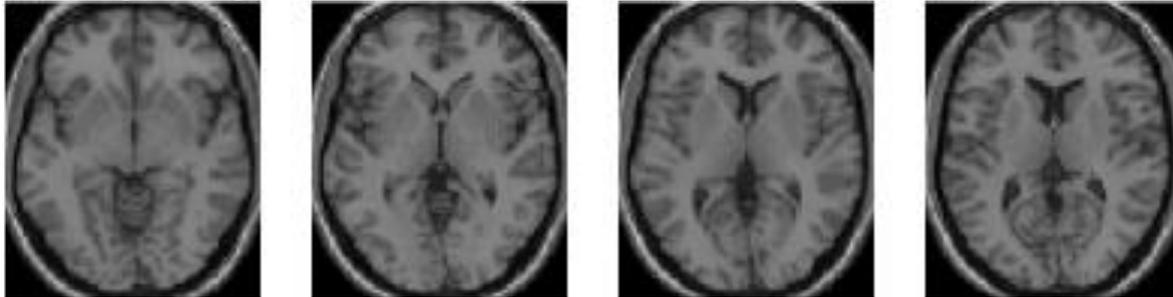


Abbildung 10c: vorgestellter Stand vs vorgestelltes Liegen (ältere Probanden)

Abbildung 9(a-c): zunehmende kortikale Deaktivierung mit Zunahme der Fortbewegungsgeschwindigkeit in der Gruppe der jungen Probanden

Abbildung 10(a-c): zunehmende kortikale Deaktivierung mit Zunahme der Fortbewegungsgeschwindigkeit in der Gruppe der älteren Probanden

Der entsprechende Vergleich der Abbildungen 9 und 10 zeigt eine verminderte kortikale Deaktivierung im Alter



Verwendung der Rohdaten aus Zwergal et al. (204)

Bei den älteren Teilnehmern zeigte sich die vestibuläre Deaktivierung nur beim „Laufen“ und im Vergleich mit der jungen Gruppe signifikant geringer ausgeprägt bei der Bedingung „Gehen“.

Im „Region of interest“ (ROI) – Vergleich der vestibulären Rindengebiete, dem Gyrus temporalis superior sowie der hinteren Inselrinde, zeigt sich bei oben genannter Reihenfolge der Testbedingungen eine abnehmende Zahl an deaktivierten Voxeln.

In den entsprechenden Auswertungen zur Signalaktivität fällt eine jeweils stärkere Intensität auf als in der Gruppe der jungen Probanden.

Auffällig war ein Areal im Bereich des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) rechts betont, das nur im Altersvergleich eine Deaktivierung zeigte und parallel zu Lokomotionsgeschwindigkeit quantitativ an Größe zunahm.

Ergebnisse

junge Probanden	BA	Cluster	Z	T	x	y	z
R insula	13	651	3.96	4.96	40	-12	-6
L insula		339	3.34	3.92	-38	-20	6
R Gyrus temporalis superior	39	1890	4.71	6.50	60	-62	24
R Gyrus temporalis medialis	21	68	2.72	3.04	68	-34	-6
L Gyrus temporalis superior	39	243	3.32	3.76	-46	-60	26
Cingulum anterior	10	4655	4.09	5.20	2	50	-2
ältere Probanden							
R insula	13	41	2.58	2.86	40	-6	6
L insula		236	3.16	3.69	-42	-12	2
R Gyrus temporalis medialis	21,39	160	3.25	3.82	60	-6	-6
L Gyrus temporalis medialis	21	215	3.30	3.89	38	4	32
Cingulum anterior	32	2068	3.75	4.65	-6	40	8

Tabelle 9: Abnahme der BOLD-Signal-Aktivität im Vergleich des vorgestellten Gehens vs. vorgestellten Liegens in den Kohorten der jüngeren und älteren Probanden.

Signifikanzniveau $p < 0.05$ FDR-korrigiert, R: rechts, L: links, BA: Brodmann-Areal, Cluster: Cluster-Größe in Voxel, T: T-Wert, P: p-Wert, x, y, z: Angabe der Koordinaten gemäss MNI-space

Verwendung der Rohdaten aus Zwergal et al. (204)

junge Probanden	BA	Cluster	Z	T	x	y	z
R Gyrus temporalis medialis	39	56 575	5.38	8.44	52	-62	22
L Gyrus temporalis superior	38		2.53	2.80	-36	2	-28
Cigulum anterior	24		5.17	7.83	4	16	20
ältere Probanden							
L insula	13	370	3.55	4.31	-44	-10	4
R Gyrus temporalis superior	22	1023	3.74	4.63	64	-52	18
R Gyrus temporalis medialis	21	1169	4.08	5.26	60	-6	-6
L Gyrus temporalis medialis		768	4.12	5.34	-56	-4	-20
Cingulum anterior	32	3223	5.83	9.98	8	44	-6

Tabelle 10: Abnahme der BOLD-Signal-Aktivität im Vergleich des vorgestellten Laufens vs. vorgestellten Liegens in den Kohorten der jüngeren und älteren Probanden.

Signifikanzniveau $p < 0.05$ FDR-korrigiert, R: rechts, L: links, BA: Brodmann-Areal, Cluster: Cluster-Größe in Voxel, T: T-Wert, P: p-Wert, x, y, z: Angabe der Koordinaten gemäss MNI-space

Verwendung der Rohdaten aus Zwergal et al. (204)

3.5 Gemeinsamkeiten zwischen den Altersgruppen

Auf subkortikalem Niveau zeigten sich sowohl im Stand als auch bei der Lokomotion die qualitativen Aktivierungsmuster der Lokomotionsregionen in den beiden Altersgruppen deckungsgleich. Ebenso zeigte sich im „Region of interest“ - Vergleich in den supraspinalen, subkortikalen Lokomotionsregionen (Ncl. subthalamicus, Ncl. pedunculopontinus, Ncl. cuneiforme, superior vermis) für die Bedingung „Gehen“ kein signifikanter Unterschied im quantitativen Altersvergleich.

4.0 Diskussion

Die wichtigsten Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind: [1] Über den Alterungsprozess hinweg bleibt das zugrundeliegende neuronale Netzwerk für Stand und Fortbewegung erhalten, wobei [2] eine Abnahme der kortikalen reziproken Inhibition sensorischer Afferenzen zu beobachten ist. Daraus folgt [3] eine mit dem Altern zunehmende multisensorische Kontrolle von Stand und Fortbewegung. Diese Ergebnisse werden im Spiegel der relevanten Literatur diskutiert. [4] Darüber hinaus werden die Besonderheiten des experimentellen Paradigmas „vorgestelltes Gehen“ mit den Limitationen und Chancen dargestellt.

Bereits 1997 fiel Decety et al. (35) in einer PET-Studie auf, dass das Beobachten einer Bewegung, mit dem Ziel sie imitieren zu können, bei den Studienteilnehmern eine Aktivierung in den Regionen zur Bewegungsplanung und -initiation bewirkte. In den folgenden Jahren konnte außerdem gezeigt werden, dass bei Läsionen des Motorcortex (171) oder der Basalganglien (46) nicht nur die aktive Bewegung, sondern auch deren Imagination erschwert ist.

Aufgrund dieser Beobachtungen entwickelten Jeannerod et al. die Simulationstheorie, nach der jede Handlung eine zuvor abgelaufene Planung erfordert. Sie untersuchten die Hypothese, dass die Motorik Teil eines Simulationsnetzwerks ist und zunächst als „Idee“ entwickelt wird (92). Diese Entwicklung erfolgt entweder durch Eigeninitiative oder Beobachtung anderer. Die Simulation dient nicht nur der Handlungsvorbereitung, sondern auch der Analyse der Handlungskonsequenzen. Aufbauend auf der Simulationstheorie von Jeannerod wurde in der vorliegenden Studie mittels funktioneller Magnetresonanzbildgebung die altersabhängige Beanspruchung des supraspinalen neuronalen Netzwerks bei Lokomotion und Stand untersucht, indem die Probanden die Testbedingungen aus der subjektiven Perspektive bildlich und haptisch imaginieren. Studien von Marx et al. (116; 117), in denen die fMRI-Ruhebedingung mit „offenen“ und „geschlossenen“ Augen verglichen wurden, beschreiben jeweils einen interozeptiven und exterozeptiven Status. Die neuronalen Aktivierungen sind dabei nicht einheitlich beschrieben, aber es wird deutlich, dass der interozeptive Status die imaginativen Fähigkeiten mit verstärkter multisensorischer Aktivität unterstützt. In der vorliegenden Studie wurden deshalb sowohl die Imagination der Aufgabe (Stand, Gehen, Laufen) als auch der Ruhebedingung (Liegen) bei geschlossenen Augen untersucht, um spezifische Unterschiede sichtbar zu machen.

In Übereinstimmung mit früheren Untersuchungsergebnissen unserer Arbeitsgruppe (86) fanden sich die bereits beschriebenen subkortikalen, supraspinalen Lokomotionszentren aktiviert: der Nucleus subthalamicus, entsprechend dem subthalamischen

Schrittmacherzentrum (SLR) sowie der Ncl. pedunculo pontinus und Ncl. cuneiforme, die zusammen das Lokomotionszentrum des Mesenzephalons (MLR) bilden.

Entsprechend der von Mori beschriebenen CLR (124) zeigt sich in der vorliegenden Studie eine deutliche Aktivität im superioren Vermis. Nach Studien von Shik and Orlovsky (169), Armstrong (2), Hanakawa et al. (69), Pahapill and Lozano (137), Drew et al. (49) und Berichten von Hathout und Bhidayasiri (72), sind es diese subkortikalen Strukturen, die den aufrechten Stand und Gang grundlegend ermöglichen. Vereinfacht dargestellt, dienen SLR und MLR der Schrittmotivation bei Nachlassen des inhibitorischen Basalganglientonus. Die CLR trägt zu Geschwindigkeitskontrolle und Schrittrhythmizität bei.

In den vorliegenden MRT-Daten zeigen sich in diesen Strukturen sowohl im qualitativen als auch quantitativen ROI-Vergleich keine dem Alter attribuierbaren Unterschiede. Es wird vermutet, dass aufgrund der phylogenetisch frühen Entwicklung subkortikale Bereiche weniger strukturellen Veränderungen unterworfen sind als der Kortex mit bekanntermaßen altersbedingter Atrophie (29).

Bevor das multisensorische Zusammenwirken der einzelnen Afferenzen beleuchtet wird, soll zunächst soweit als möglich auf jede Sinnesqualität mit ihrem Beitrag zur Fortbewegung und posturalen Kontrolle getrennt eingegangen werden.

4.1 Unisensorische Afferenzen

Im Altersvergleich fällt die Gruppe der älteren Probanden allgemein mit einer stärkeren kortikalen Aktivierung auf. Die BOLD-Signal-Intensität der verschiedenen Regionen zeigt eine Zunahme im somatosensorischen Kortex, gefolgt von den bewegungsverarbeitenden visuellen Rindenarealen und dem vestibulären Kortex.

4.1.1 Somatosensorik

In der Zusammenschau verschiedener Studienergebnisse zeigt sich die essentielle Bedeutung der Somatosensorik für einen koordinierten Bewegungsablauf.

Marple-Horvat und Armstrong (115) konnten in einer Studie an Katzen zeigen, dass während des Gehens unter kortikalem Einfluss die Reizschwelle der Mechanozeptoren und kutanen Rezeptoren phasenabhängig vom Schrittzzyklus modelliert wird. Ende der neunziger Jahre des letzten Jahrhunderts deuteten elektroneurographische Untersuchungen beim Menschen auf ebensolche transkortikale Reflexbahnen der unteren Extremität zur posturalen Kontrolle. Im Jahr 2000 veröffentlichte eine Arbeitsgruppe um Christensen (23) als Folgerung aus Tierexperimenten, TMS an gesunden Probanden und Patientenbeobachtung, dass über

solche Verschaltungen auch beim Menschen Afferenzen von Haut und Muskulatur auf supraspinalem Niveau für den aufrechten Gang verarbeitet werden. Debaere et al. (32) konnten eine signifikante Aktivierung des somatosensorischen und prämotorischen Kortex bei der Koordination der oberen und unteren Extremität beim „automatisierten“ aufrechten Gang im Vergleich zu einer isolierten, rhythmischen Bewegung einer einzelnen Extremität nachweisen. Eine PET-Studie aus dem Jahr 2000 (22) konnte eine gleichermaßen ausgeprägte Aktivierung des sensomotorischen Kortex, unabhängig von aktiver oder passiver Bewegungsausführung, zeigen.

In einer Studie aus dem Jahr 2004 (158) von Sahyoun et al. wird bei passiver Bewegung eine schwächere Aktivierung im Bereich des sensorischen Rindenareals beschrieben als bei aktiver Bewegung, aber im Vergleich zur Ruhebedingung „Liegen“ - wird entsprechend der Somatotopie - eindeutig eine Aktivierung dokumentiert.

Die Bedeutung der somatosensorischen Afferenzen und deren transkortikaler Verarbeitung, für die motorische Funktion wird interpretiert als Wahrnehmung und Unterscheidung zwischen aktiver und passiver Bewegung. Dies erfolgt über Reafferenzen, zu denen bei passiver Bewegung keine Efferenzkopie vorliegt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen eine zunehmende Aktivierung des Gyrus postcentralis im Stand insbesondere im Vergleich der älteren Probanden zur Gruppe der jungen Probanden. Diese Ergebnisse der Bildgebung fügen sich in das Muster, das die Studienergebnisse von Fitzpatrick et al. (51) und Dietz et al. (43) ergeben. Die Intensität der propriozeptiven Afferenzen bestimmt deren Wichtung und ist somit in der Standphase am stärksten ausgeprägt, beim Gehen stärker als beim Laufen.

4.1.2 Visuelle Wahrnehmung von Eigenbewegung

Durch jede Eigenbewegung entsteht eine Scheinbewegung der Umwelt auf der Netzhaut. Bei natürlicher Kopfbewegung wird der vestibulo-okuläre Reflex (VOR) ausgelöst. Einen ersten Zusammenhang zwischen Kopf - und Augenbewegung, stellte bereits Purkinje 1820 her, die Kopplung mit dem Vestibularorgan demonstrierte Flourens 1830. Über nur 3 Neuronen verschaltet, ermöglicht der VOR mit kurzer Latenz (<16msec) die Stabilität des Bildeindrucks auf der Retina (95).

Allerdings funktioniert die Wahrnehmung von Bewegung über das vestibuläre System nur bei positiver oder negativer Beschleunigung. Zur Wahrnehmung von Bewegung bei konstanter Geschwindigkeit, ist der visuelle Eindruck unabdingbar. Im Laufe seiner Entwicklung speichert der Mensch verschiedene Reaktionsnormen ab, die im Rahmen des Rekonstruktionsprinzips abgerufen werden können. Dies findet zum Beispiel dann statt, wenn trotz mangelnder vestibulärer Afferenzen der visuelle Eindruck wie z.B. eine

Drehbewegung der Umwelt, aufgrund der verinnerlichten Erfahrungswerte als „Eigenbewegung“ wahrgenommen wird.

4.1.3 Wirkung des „optischen Flusses“ auf die Lokomotion

1973 untersuchten Brandt et al. (13) die resultierende Bewegungswahrnehmung bei optokinetischer Reizung mittels Zirkularvektion; hierbei wird ein „rotierender“ optischer Fluss (optic flow) erzeugt. Der visuelle Eindruck im peripheren Sehfeld (large field motion), löst hierbei den kinetischen Eindruck der eigenen rotierenden Bewegung aus.

Ebenso kann mit der Präsentation eines linearen optischen Flusses im peripheren Sehfeld der Eindruck der Linearvektion erzeugt werden, wie sie beim Laufen besteht.

Auf dieser Grundlage konnte gezeigt werden, wie visueller Eindruck und Propriozeption die Körperhaltung und den Schrittzyklus beeinflussen.

Logan et al. (107) untersuchten den Einfluss des optischen Flusses auf den aufrechten Stand und Gang, indem Ausmaß der Bewegung und die Stellung verschiedener Körpersegmente zueinander gemessen wurden. Eine signifikante Kopplung des Schrittzyklus mit dem visuellen large-field Stimulus wurde insbesondere am Übergang von der Zwei-Bein-Standphase zur Ein-Bein-Schwungphase deutlich. Eine verstärkte Wichtung des visuellen Eindrucks wurde angenommen. Dieser stellt ein ausgleichendes Moment zum taktilen Reizverlust (67) dar und neben der Unterstützung des Einbeinstands können zusätzlich Hindernisse wahrgenommen und umgangen werden. Verglichen wurden die Gangbilder junger Probanden ohne gesundheitliche Einschränkungen mit altersentsprechenden Teilnehmern, die eine Sehstörung aufwiesen. Die Teststrecke war bekannt und ohne Hindernisse.

Die Probanden mit Sehstörung zeigten eine kürzere Schrittlänge, eine geringere Oberkörperbeugung und einem früheren Ganzfuß-Bodenkontakt. Wurden den unbehinderten Probanden die Augen verbunden, zeigten sie die gleichen Veränderungen des Gangbilds, wie die sehbehinderte Kontrollgruppe.

Dies zeigt die Bedeutung des visuellen Eindrucks zur Stabilisation des Gangs und wie bei dessen Störung die Propriozeption an Bedeutung gewinnt.

Neben der mechanisch – anatomischen posturalen Stabilisation untersuchten Prokop et al. (149) den Einfluss der visuellen Wahrnehmung auf die Fortbewegung. Sie zeigten verschiedene Effekte des optischen Flusses, der relativ zur Schrittgeschwindigkeit moduliert wurde. Ein vorwärts gerichteter optischer Fluss, der schneller war als die gewählte Eigengeschwindigkeit, führte zu einer Beschleunigung der Schrittgeschwindigkeit, ein rückwärts gerichteter optischer Fluss zu deren Verlangsamung.

Im Gegensatz zum normalen Gehen, mit einem konstanten Verhältnis von Schrittlänge zu Schrittfrequenz, erfolgte die Anpassung der Schrittgeschwindigkeit unter dem Einfluss des

optischen Flusses zunächst überwiegend mit der Modulation der Schrittlänge. Dieser Effekt ließ wiederum auf der gesamten Gehstrecke von 800 m um ca. 45% nach.

Die Autoren schlossen auf eine initial überwiegende visuelle Kontrolle mit einer Verlagerung zur propriozeptiven Komponente während des Laufens. Diese Verlagerung der Wichtung der Afferenzen über die Zeit vom visuellen zum propriozeptiven Eindruck, konnte in unserer Studie nicht gezeigt werden, was wohl der zeitlichen Dauer (20 sec) der imaginierten Intervalle und somit der Gehstrecke geschuldet ist.

Aus einer Studie von Berard et al. ist bekannt, dass schon mit physiologischem Altern die Orientierung mittels des optischen Flusses nachlässt (9). In der Studie wurde eine Gruppe junger Probanden Mitte 20 wie eine Gruppe älterer Probanden Mitte 60 gebeten, anhand eines virtuell projizierten optischen Flusses geradeaus zu gehen. Das Zentrum des optischen Flusses wurde bis zu 40° von der tatsächlichen Geraden ausgelenkt. Während die jungen Probanden rasch auf diesen Richtungswechsel eingehen konnten, zeigten die älteren Probanden fast gleiche Streckenverläufe in allen Versuchen, unabhängig von den „Fluss-Mustern“.

In einer weiteren Studie (8) zeigten Berard et al., dass auch die älteren Probanden auf den optischen Fluss reagieren, allerdings verzögert und mit wesentlich geringerer Reorientierung, wie insbesondere an der Kopfdrehung deutlich wurde. Es geht aus beiden Studien nicht hervor, ob die Informationswahrnehmung oder –verarbeitung verändert ist, in jedem Fall zeigte sich aber eine größere kognitive Leistung zur Nutzung des optischen Flusses erforderlich.

In diesem Sinne ist die verstärkte Aktivierung des visuellen Kortex, insbesondere des bewegungssensitiven Areals MT/V5 in den vorliegenden Resultaten, am ehesten als ein Kompensationsmechanismus zu verstehen.

Für einen Kompensationsmechanismus durch verstärkte kortikale Verarbeitung im Vergleich zu der automatisierten Reaktion auf den optischen Fluss, spricht auch eine Studie von Lebold et al. (105). Deren Ergebnisse deuteten darauf hin, dass besondere visuelle Schlüsselreize und gerade nicht nur der optische Fluss zu einer Verbesserung der Freezing-Symptomatik bei der Parkinson-Erkrankung führen. Lebold et al. interpretierten die Gangverbesserung als Resultat der bewussteren Schrittiniziation versus der automatisierten, aber aufgrund der Erkrankung gestörten neuronalen Verarbeitung des optischen Flusses.

4.1.4 Orientierung und Selbstwahrnehmung: die Rolle des Precuneus

Die Aktivierung des Precuneus in der vorliegenden Studie steht im Einklang mit bisher bekannten Studienergebnissen und ist Ausdruck der Orientierung im Raum und der Perspektive der ersten Person beim vorgestellten Gehen. Der optische Fluss, wie beim

vorgestellten Gehen imaginiert, bedingt die Signalanhebung, wie de Jong et al. (31) in einer PET-Studie zeigen konnten.

Studien von Ogiso et al. (136) und Sahyoun et al. (158) ergaben im Precuneus eine Aktivierung, die jeweils der vorgestellten Bewegung vorausging. Malouin et al. (113) sahen den Precuneus gemeinsam mit dem rechten parietalen Kortex und der linken supplementärmotorischen Rinde im Rahmen eines neuronalen Netzwerks, das eine innere Repräsentation der Umwelt und möglicher Hindernisse beim Gehen ermöglicht. Ruby und Decety (154) befassten sich mit den Unterschieden zwischen der „ersten Person“- und der „dritten Person“- Perspektive und konnten zeigen, dass der Precuneus wie auch der somatosensorische Kortex deutlichen Anteil an der Selbstwahrnehmung gegenüber der Beobachterperspektive haben.

4.1.5 Vestibuläre Afferenzen

Wie es eine zentrale Steuerung der peripheren somatosensorischen Reizschwelle in Abhängigkeit vom Schrittzklus gibt, so zeigt sich ebenso ein phasenabhängiger Einfluss vestibulärer Reize, wie Bent et al. (7) zeigen konnten: der Einfluss galvanischer vestibulärer Reizung veränderte je nach Zeitpunkt im Schrittzklus die Standbreite und Standdauer unterschiedlich stark. Unabhängig vom Schrittzklus zeigte sich jeweils eine Stabilisationsreaktion von Kopf, Oberkörper und Rumpf.

O'Connor und Kuo verglichen die Störungssensibilität der Balance beim Stand und Gehen (132). Während sich beim Stand das sensomotorische Feedback aus allen Richtungen gleichermaßen einflussreich zeigte, fiel beim Laufen besonders eine Störungssensibilität für die mediolaterale Balance auf. Hier dient, wie im Stand, die aktive sensomotorische Kontrolle zur Wahrung des Gleichgewichts. In beiden Fällen wird mit der Verbreiterung der Unterstützungsfläche die Position gefestigt, wie die Studien von Day et al. (30) und Donelan et al. (47) zeigten. Für diesen Ausgleich muss allerdings in der 2-Bein-Standphase eine rasche Planung des nächsten Schritts erfolgen, so dass sich hier die von Bent et al. (7) gezeigte phasenabhängige Wichtung der vestibulären Afferenzen im Schrittzklus einfügt.

Die größere Stabilität in der posterior-anterior Richtung, also der Fortbewegungsrichtung, erklären Kuo und Donelan (102) mit der passiv-dynamischen Stabilität: Störungen eines Schrittes können mit Folgeschritten abgefangen und ausgeglichen werden, so dass die Vorwärtsbewegung auch als stabiles kontrolliertes Fallen bezeichnet werden kann. Die dynamische Stabilität kann durch eine höhere Geschwindigkeit des Gehens, über Steigerung der Schrittfrequenz und der Schrittlänge gewonnen werden (101).

Die Studienergebnisse von Gordon (62) und Fitzpatrick (52) zeigen das Zusammenspiel vestibulärer und propriozeptiver Afferenzen, wobei mit zunehmender Schrittgeschwindigkeit ebenso der vestibuläre Einfluss, ausgelöst durch galvanische Reizung, nachlässt.

Diese unterschiedliche Wichtung der vestibulären Afferenzen unter den Bedingungen Stand, Gehen, Laufen, sind in der Analyse beider Altersgruppen in der vorliegenden Studie bestätigt.

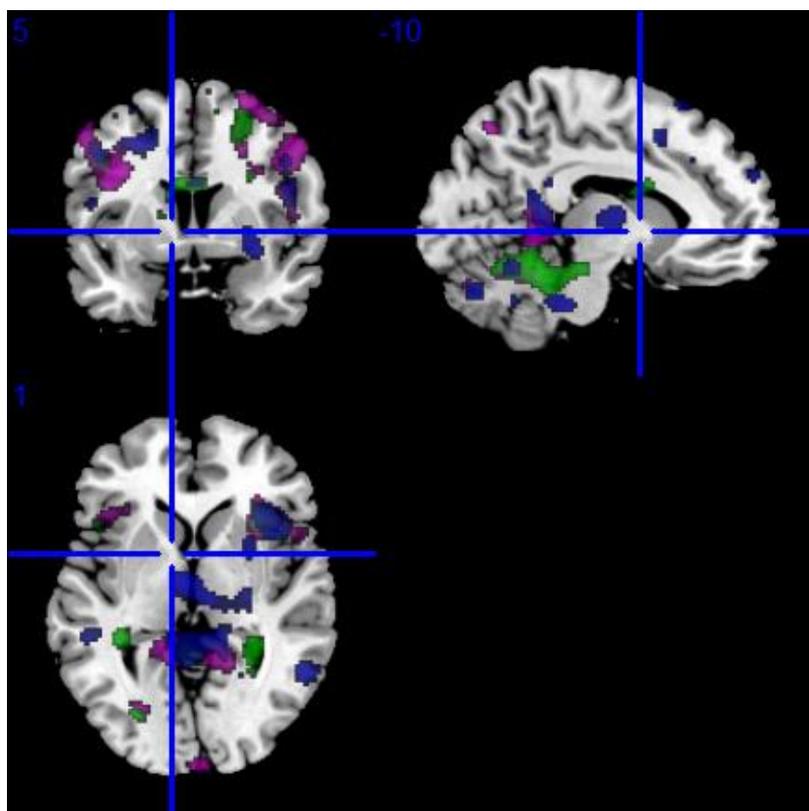


Abbildung 11:
vorgestelltes Gehen (violett) im Vergleich zu Stehen (blau) und Laufen (grün) zeigt die stärkere Wichtung der optischen Information gegenüber der vestibulären Afferenzen, (86)
FDR $p < 0,05$

4.2 Reziprok-inhibitorische Interaktion der visuellen und vestibulären Afferenzen

1990 wurde von Grüsser et al. (66) nach anatomischen und elektrophysiologischen Studien an nichtmenschlichen Primaten das Konzept eines Integrationszentrums im kortikal-vestibulären System entwickelt, bestehend aus dem parieto-vestibulär insulären Kortex (PIVC). Fallstudien an Patienten mit akuten Läsionen im parieto-insulären Kortex, lassen ebenso beim Menschen auf eine multisensorische neuronale Funktion in diesem Rindenareal schließen: berichtet wird von einer zur gesunden Seite geneigten Wahrnehmung der subjektiven Vertikalen, einer Falltendenz und gelegentlich von Rotationsschwindel.

1996 konnten Wenzel et. al (195) eine funktionelle Vernetzung des visuellen (BA 17,18,19) und des vestibulären Kortex im Bereich des PIVC zeigen. Bei Reizung des vestibulären Systems sowohl mit kaltem ($\sim 0^{\circ}\text{C}$) als auch in geringerem Maße bei warmem Wasser (44°C), fiel eine signifikante Deaktivierung des visuellen Kortex auf.

1998 zeigten Brandt et al. eine Aktivierung im medialen parieto-occipitalen Kortex (MPOC) und gleichzeitig eine Deaktivierung im PIVC (12). Diese Reaktion war abhängig von der Geschwindigkeit der scheinbaren Eigenbewegung, die durch Zirkularvektion ausgelöst worden war. Trotz Schwindel und Nystagmus wird der visuelle Eindruck bei

widersprechenden vestibulären Afferenzen stärker gewichtet. Diese Beobachtung wie auch die Resultate aus den Studien von Kubo et al. (100) oder Kennedy et al. (98) fügen sich in die Theorie der „reziproken visuell-vestibulären Inhibition“ wie sie von Brandt et al. (12) formuliert wurde: Durch die reziproke visuell-vestibuläre Interaktion, werden sich widersprechende visuelle und vestibuläre Reize verhindert und so die posturale Kontrolle ermöglicht.

Diese reziproke Wichtung zeigte sich auch in der parallelen Abschwächung von neuronaler Aktivierung und Deaktivierung, in der Studie von S. Bense et al. (6). Bei teilweise bis ganz unterdrücktem optokinetischem Nystagmus in 12 gesunden Probanden fällt konkordant die Abnahme der Aktivierung visueller Kortexareale, sowie Abnahme der Deaktivierung multisensorischer vestibulärer Kortexareale auf: Verliert der Proband die Möglichkeit, sich durch Fixation im Raum zu orientieren, werden die vestibulären Afferenzen zur posturalen Kontrolle stärker gewichtet. Es folgt die kortikale Aktivierung für beide Modalitäten, aber wesentlich schwächer ausgeprägt, als bei unimodaler Reizung einhergehend mit unimodaler Deaktivierung, wie Deutschländer et al. (39) in einer Studie zeigten, die direkt auf die Interaktion dieser zwei sensorischen Systeme ausgerichtet war.

Bereits 1985 untersuchten Probst et al. (148) den Effekt der gleichzeitigen visuellen und vestibulären Reizung auf die Bewegungswahrnehmung. Die Resultate der neuronalen Aktivität ließen auf eine stärkere Wichtung des visuellen Eindrucks schließen. Erst vestibuläre Eindrücke hoher Winkelgeschwindigkeit, entgegengesetzt dem Eindruck der durch die Zirkularvektion erzeugten Kreisbewegung, konnten diese Wahrnehmung unterbrechen. Bei geringer Beschleunigung berichteten die Probanden - trotz eindeutiger Richtungswahrnehmung durch den visuellen Reiz - von Symptomen der Seekrankheit. Eben solche Ergebnisse wurden auch durch interferierende somatosensorische Reize hervorgerufen. In diesem Sinne lassen sich auch die Ergebnisse der Studie (109) von Loose et al. verstehen, wo nur die Winkelgeschwindigkeit selbst, aber nicht die Beschleunigung Einfluss auf den individuellen Schwellenwert zur Wahrnehmung der Bewegungsrichtung hatte.

Die bisher genannten Untersuchungen zur visuell-vestibulären Interaktion haben sich alle auf die Interaktion bei Zirkularvektion bezogen.

1975 haben Berthoz et al. gezeigt (10), dass der visuell erzeugte Bewegungseindruck durch Linearvektion, selbst bei widersprechendem vestibulären oder propriozeptiven Einfluss, überwiegt. Probst et al. (147) sprechen davon, dass der Einfluss der Otholitenorgane auf die visuell-vestibuläre Interaktion « vernachlässigbar gering » sei und auch Harris (71)

beschrieb, dass die Richtung der Translationsbewegung bei gleichzeitiger vestibulärer Reizung durch den visuellen Eindruck determiniert ist.

Eine Arbeitsgruppe um Deutschländer et al. (40) untersuchte die neuronalen Aktivitätsmuster der Selbstwahrnehmung bei Linearvektion und Zirkularvektion. Es gab keine kortikal-regionalen Unterschiede, aber entsprechend der „vernachlässigbaren Otolithenfunktion“, war die vestibuläre Deaktivierung bei der physiologischen Linearvektion stärker ausgeprägt.

Nachdem die gemeinsame multisensorische neuronale Prozessierung der vestibulären und visuellen Afferenzen bekannt ist und ebenso gezeigt wurde, dass die visuellen Afferenzen im Normalfall bei widersprüchlichen Informationen die vestibulären überwiegen, untersuchten Deshpande und Patla (37) an jungen und älteren gesunden Teilnehmern den Einfluss von galvanischer Stimulation unter durch Prismengläser eingeschränkter visueller Funktion: In den Ergebnissen sprachen Körperhaltung und Verlagerung des Körperschwerpunkts für einen stärkeren vestibulären Einfluss bei vermindertem Seheindruck. Der visuelle Eindruck wurde jedoch immer noch als Hauptinformationsquelle zur Erreichung des zuvor gezeigten Zielpunktes genutzt. Je näher die Probanden dem Zielpunkt kamen, desto mehr verlor die galvanische Reizung an Einfluss. In einer weiteren Studie (38) suchten die beiden Autoren speziell nach altersbedingten Reaktionsunterschieden in diesem gekoppelten System. Hier zeigte sich in der Gruppe der älteren Probanden ebenfalls ein Überwiegen der visuellen Informationsnutzung. Mit zunehmender Dauer der galvanischen Stimulation war außerdem eine Abnahme des Effekts zu beobachten, was wie auch bei Prokop et al. (149) für eine dynamische multisensorische Integration spricht.

Die nun vorliegenden Studienergebnisse weisen ebenso die reziproke visuell-vestibuläre Inhibition in Abhängigkeit von der Fortbewegungsgeschwindigkeit auf, jedoch zeigt sich hier auch eine Altersabhängigkeit. Die reziproke Inhibition ist in der Gruppe der älteren Probanden erst bei höherer Schrittgeschwindigkeit zu beobachten, zunächst lässt sich eine stärker ausgeprägte vestibulär-kortikale Aktivität beschreiben.

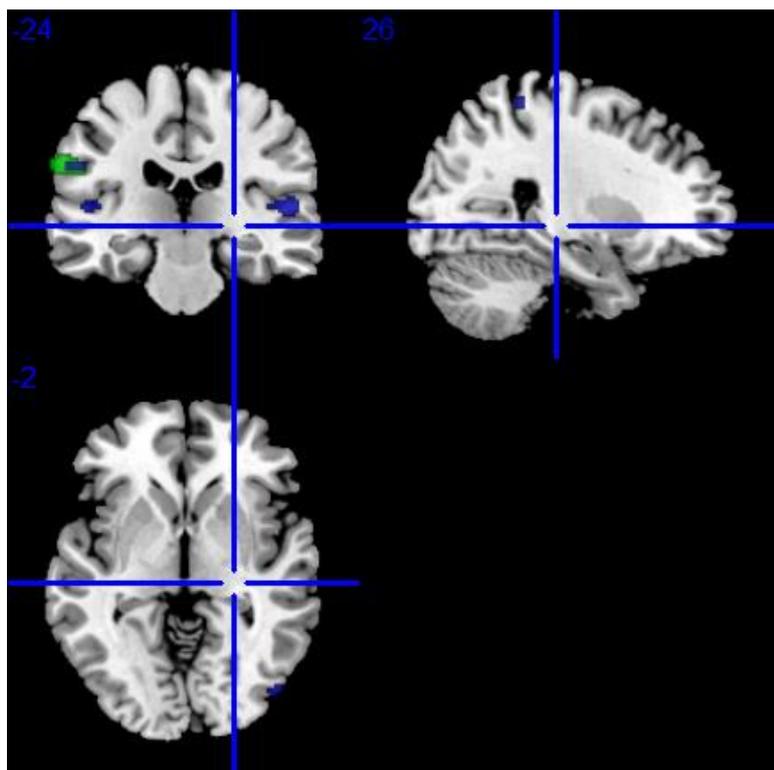


Abbildung 12: visuell-vestibuläre Inhibition in Abhängigkeit der Fortbewegungsgeschwindigkeit.

Dargestellt ist die Deaktivierung bei vorgestelltem Gehen (grün) und Laufen (blau), über Altersgruppen hinweg, (86) FDR $p < 0,05$

Unter der Bedingung „Stand“ ist eine Aktivierung des vestibulären, wie des visuellen Kortex zu beobachten. Die Aktivierung der Sehrinde fand sich auch bei Wolfson et al. (199) und wurde als verbesserte Bewegungswahrnehmung zur Stabilitätskontrolle interpretiert. Die Aktivierung des vestibulären Kortex ist am ehesten im Sinne einer nicht vollständigen Deaktivierung zu verstehen.

4.3 Bedeutung des Kleinhirns für Gang und Stand, Koordination und Gleichgewicht

Das Kleinhirn kann in funktionelle Bereiche gegliedert werden, basierend auf Afferenzen und Efferenzen. Der Vermis bildet die mediane Zone und erhält primäre vestibuläre Afferenzen, Eingänge aus den Vestibulariskernen, der Formatio reticularis, den Brückenkernen und dem Rückenmark aus den Tractus spinocerebellaris dorsalis und ventralis. Während der dorsale Trakt propriozeptive Afferenzen übermittelt, geht die motorische Information über den ventralen Trakt ein. Efferenzen des Vermis ziehen hauptsächlich über die Ncll. fastigii zu den Vestibulariskernen und der Formatio reticularis. Teilweise ziehen Bahnen auch direkt zum Rückenmark und Thalamus. Die Ncll. emboliforme und globosus, zusammengefasst der Ncl. interpositus bilden die intermediäre Zone. Luft et al. (111) sahen dieses Kerngebiet in einer Schlüsselstellung zur Bahnung motorischer Antworten auf somatosensorische Afferenzen über die cerebello-thalamo-kortikalen Projektionen. Entsprechend der phylogenetischen Entwicklung erhält die laterale Zone kortikale Afferenzen, insbesondere aus M1, dem prämotorischen, primär somatosensorischen und dem parietalen Kortex. Hier bestehen Efferenzen zum Thalamus und zum Ncl. ruber. Im Lobus flocculonodularis laufen Afferenzen mit vestibulärer, retikulärer und visueller Information zusammen. Aus der Zusammenschau

verschiedener Studien in Anatomie und Klinik (53;83) ergeben sich insbesondere für die mediale Zone und den Lobus floculonodularis die Aufgabe der Sicherung des aufrechten Stand und Gangs sowie der Modulation von Bewegungsmustern (126;82). Das laterale Cerebellum integriert insbesondere visuelle Information zur motorischen Kontrolle und zeigt bei ungewohnten Bewegungsmustern eine deutliche Aktivierung. Ito et al. (84) zeigten, dass sensorische Afferenzen, die eine Fehleinschätzung spiegeln, über Longterm-Depression es dem Cerebellum ermöglichen „Erfahrungswerte“ zu sammeln, welche wiederum die feed-forward Kontrolle ermöglichen. Demnach erfolgt die Koordination der Extremitäten aufgrund einer vorliegenden „Selbstrepräsentation“ oder Efferenzkopie, die dem Kleinhirn „vorliegt“. In den Ergebnissen von Hülsmann et al. (80) zeigte sich entsprechend dieser Theorie eine Aktivität im Kleinhirn, zeitgleich mit Aktivität in der SMA und etwa 3 sec vor der eigentlichen Bewegung. Aus dem Vergleich von Probanden mit verschiedenen schwer ausgeprägten ataktischen Gangstörungen, leiteten Morton und Bastian (127) die Hypothese ab, dass die Kleinhirnstrukturen weniger zur reaktiven feedback-Kontrolle beitragen, sondern vielmehr die vorausschauende Adaptation ermöglichen. Diese war Probanden mit cerebellären Läsionen nicht mehr möglich, jedoch konnten sie wie die Kontrollpersonen auf sensorische Afferenzen mit Adaption der Schrittlänge und Zwei-Bein-Standphase reagieren.

Mit diesen und weiteren Studienergebnissen, die speziell den Stand untersucht haben wie von Ouchi et al. (136), finden sich die Ergebnisse der vorliegenden Studie repräsentiert. Sie weisen eine deutliche paramediane und mediane Kleinhirnaktivität im Stand auf. So können der Muskeltonus und die Koordination von Kopf, Rumpf und Extremitäten gewährleistet und der VOR im Sinne der Rumpfstabilisierung (191) unterdrückt werden.

Die abnehmende kortikale Kontrolle bei zunehmender Fortbewegungsgeschwindigkeit und daher zunehmender dynamischer Balance, ist ausserdem der feed-forward Kontrolle des Cerebellums zuzuschreiben. Da es sich beim Laufen um ein phylogenetisch altes und automatisiertes Bewegungsmuster handelt, finden sich die Korrelate der neuronalen Aktivität vermal und paravermal, entsprechend den Kerngebieten des Ncl. fastigii und des Ncl. dentatus (82).

4.4 Aktivierung im Bereich des frontalen Operculums und intrinsische Repräsentation

Die im Ergebnisteil beschriebene Aktivität im frontalen Operculum und darunterliegender Inselrinde unter der Bedingung „Gehen“ lässt sich mit der Introspektion im Versuchsaufbau erklären. Die Probanden waren aufgefordert, sich die Szenen und Laufbedingungen aus der Perspektive der ersten Person vorzustellen.

Wie Craig (27) darstellt, bilden sich somatische Wahrnehmungen - wie Bewegung und Pulsschlag - zu einer „abstrakten Repräsentation des Selbst“ überwiegend in der rechten anterioren Insel, dem inferioren frontalen Gyrus und dem anterioren Cingulum ab. Bereits

2002 haben Williamson et al. aber auch gezeigt, dass diese Aktivierung unabhängig von Absolutwerten wie Blutdrucksteigerung oder Einsetzen des Metaboreflexes ist und schon mit der motorischen Antwort antizipiert wird (196). Der oben beschriebenen Selbstrepräsentation liegt eine Beteiligung am Arbeitsgedächtnis zu Grunde, wie sie Derrfuss et al. (36) für die Inselregion beschrieben hat.

Die in den vorliegenden Ergebnissen eher linksseitige Betonung der Aktivität im Stand, lässt sich mit der somatischen Wahrnehmung nicht erklären, mag aber vielleicht einer Repräsentation der „inneren Zeitabschätzung“ in diesem „ruhigen Testintervall“ zuzuschreiben sein.

4.5 Altersassoziierte Unterschiede im Gruppenvergleich

Die Gruppe der Älteren unterschied sich in den Versuchsbedingungen von der Gruppe der jüngeren Probanden hauptsächlich durch

1. die multisensorische Verarbeitung der Afferenzen mit verminderter vestibulärer Deaktivierung

Des Weiteren zeigte sich mit zunehmendem Alter der Probanden:

2. eine Deaktivierung im Bereich des dorsolateralen präfrontalen Kortex - rechts betont, die positiv mit der Fortbewegungsgeschwindigkeit korreliert ist.
3. eine Deaktivierung im anterioren Cingulum, die positiv mit der Fortbewegungsgeschwindigkeit korreliert ist und wie auch die visuell-vestibuläre Inhibition mit dem Alter nachlässt.

4.5.1 Deaktivierung multisensorischer Kortexareale

Sieht man sich in der vorliegenden Studie die BOLD-Signalaktivität unter den bisher erläuterten Zusammenhängen an, fällt zum einen bei der Fortbewegung die vestibuläre Deaktivierung auf. Diese erklärt sich durch den optischen Fluss, der als Informationsquelle zur sicheren Fortbewegung genutzt wird. Ausserdem fällt auf, dass diese Deaktivierung zunimmt, je schneller die Fortbewegungsgeschwindigkeit ist. Zusätzlich ist hierbei aber auch der visuelle Kortex weniger aktiviert. Dieses Phänomen haben Jahn et. al in verschiedenen vorausgegangenen Studien beschrieben (87;88;90) und erklären es durch ein vermehrt automatisiertes Bewegungsmuster, bei dem die subkortikalen Schrittmacherzentren weniger unter kortikaler Kontrolle stehen

Studien von Godde et al. (60) und Crémers et al. (28) untermauern diese Theorie, da jeweils eine nicht-natürliche Art des Gehens – „Rückwärtsgehen“ und „bewusst zügiges Gehen“, aber nicht Laufen – eine vermehrte kortikale Aktivität bewirkte.

Die Annahme einer abnehmenden kortikalen - auch visuellen - Kontrolle mit zunehmender Geschwindigkeit, wird in einer Studie von Jahn et al. (89) verstärkt. Durch Einsatz von

Prismen erfuhr der optische Fluss gesunder Probanden eine künstliche Richtungsänderung, die zu einer ebensolchen Richtungsänderung beim Gehen führte. Die Richtungsabweichung war deutlich geringer beim Laufen. Dies entspricht der geringeren kortikal-sensorischen Kontrolle bei dem auf subkortikaler Ebene organisierten Laufen.

Vergleicht man die Gruppen-Werte des BOLD-Signals bezüglich der Bedingungen „Gehen“ und „Laufen“, fällt eine deutliche Minderung der multisensorisch-vestibulären Deaktivierung in der älteren Gruppe auf. Diese Abnahme der multisensorischen Deaktivierung wird kontrovers diskutiert. Zum einen sieht man diese Veränderung als kortikalen Kompensationsmechanismus für mangelnde Afferenzen aus der Peripherie an, zum anderen als störenden Funktionsverlust der kortikalen Netzwerke selbst.

4.5.2 Veränderung kortikaler sensorischer Netzwerke im Alter

Einerseits ist mit dem Altern ein Rückgang der kognitiven und motorischen Fähigkeiten verbunden (161; 176). Andererseits ist sowohl bei kognitiven als auch motorischen Aufgaben ein Leistungsniveau möglich, das dem in jungen Jahren erreichten vergleichbar ist (139;74).

Die motorischen Fähigkeiten zeigen sich dabei mit den kognitiven Fähigkeiten eng verknüpft (75; 98) diese Befunde spiegelten sich klinisch und in bildgebenden Studien wieder (193).

Neben einem Verlust an peripherer Sensorik und altersbedingter Atrophie der grauen Substanz, kommt es im Alter auch zu zentralen, funktionell-strukturellen Veränderungen (139). In wie weit diese - als mangelnde spezialisierte Informationsverarbeitung - ein Abbild des Alterungsprozesses sind oder - durch multisensorische Mehraktivierung - im Alter einen Zugewinn an Information bilden, ist bisher unklar.

Diese altersabhängigen funktionellen Veränderungen konnten Cabeza et al. auch für rein kognitive Prozesse (15) nachweisen.

In jedem Fall hat die zunehmende kortikale, kognitive Kontrolle Einfluss auf die Interaktionsmuster neuronaler Netzwerke, da die Prozessierung weniger automatisiert möglich ist als in jungen Jahren. Dies lässt sich durch die Ergebnisse der Arbeit von Corbetta et al. (26) und Asplund et al. (4) nachvollziehen. Sie beschrieben zwei über den inferioren frontalen Gyrus verbundene neuronale Netzwerke, die der Aufmerksamkeitssteuerung und Reizantwort dienen. Das „ventrale frontoparietale Netzwerk“ umfasst den temporoparietalen und unteren frontalen Kortex und dient der Wertung externer (unerwarteter) Stimuli. Das „dorsale Netzwerk“ umfasst Anteile des intraparietalen Kortex und des superioren frontalen Kortex und kann bei wiederholter Reizung die Reaktionen zielgerichtet bahnen. Allerdings geht dies zu Lasten der Antwortlatenz für Stimuli unerwarteter Qualitäten (174).

Durch Veränderungen in der Peripherie, kommt es mit dem gesunden Altern zu einer Anhebung der sensorischen Schwellenwerte und bereits unisensorische Afferenzen werden altersabhängig unterschiedlich verarbeitet (106; 139). Laurienti et al. (104) konnten für die

multisensorische Verarbeitung im auditiv-visuellen Bereich zeigen, dass multisensorische Afferenzen die Antwortlatenz altersunabhängig verkürzen und insbesondere die Gruppe der älteren Probanden einen signifikanten Mehrgewinn aufweist. Dies wurde im Sinne eines Ausgleichs der Verarbeitungsdefizite bei unisensorischen Afferenzen interpretiert.

Peiffer et al. (143) untersuchten ebenfalls die Kombination visueller und auditiver Stimuli in verschiedenen Altersgruppen.

Die Ergebnisse belegten eine Zunahme der multisensorische Aktivität im Alter mit teilweise qualitativer Veränderung im neuronalen Verarbeitungsmuster, jedoch in Übereinstimmung mit Hugenschmidt et. al. (78) kommen die Autoren zu dem Schluss, die untersuchte kortikale multisensorische Aktivität als effektiven Kompensationsmechanismus verminderter peripherer Afferenzen zu werten.

Mahoney et al. (112) zeigten erstmals über verschiedene Altersgruppen und verschieden kombinierte multisensorische Stimuli hinweg, dass ältere Leute am besten visuelle-somatosensorische Reizpaare nutzen können.

Diese Veränderungen in der Verarbeitung könnten auch die vorliegenden Ergebnisse mit der im Alter betonten Aktivität im postzentralen Gyrus widerspiegeln, der gesteigerten Aktivierung im Cingulum und allgemein multisensorischer Verarbeitung. Allerdings muss dabei berücksichtigt werden, dass bisher keine motorisch-koordinative Aufgabe untersucht worden ist, sondern rein kognitive Leistungen verglichen wurden.

4.5.3 Veränderung kortikaler motorischer Netzwerke im Alter

Bereits 1985 formulierte Goldberg (61) die Theorie der Bewegung als intern gesteuertem Prozess, beruhend auf Erwartungswerten und Efferenzkopien, sowie der Kontrolle durch sensorisches Feedback. Diese Hypothese wurde 1987 durch eine von Passingham veröffentlichte Studie an Makaken untermauert (141). Mittels fMRI identifizierten Vaillancourt et al. (186) v.a. den präfrontalen Kortex und das anteriore Cingulum als „aktiv“ bei interner Verarbeitung und weitverzweigte kortikale und subkortikale Aktivität bei externem, visuellem Stimulus.

Die ersten altersattribuierten Untersuchungen mit motorischer Aufgabenstellung bezogen sich auf Hand- und Fingerbewegungen (17;81) Bereits hierbei zeigte sich eine dem Alter attribuierbare unterschiedliche Aktivierung mit ebenso vermehrter Beteiligung des prämotorischen Kortex und der supplementär motorischen Rinde. Die Aktivierung dieser Areale nahm außerdem mit der Komplexität der Aufgabe zu.

Heuninckx et al. (73) untersuchten erstmals koordinative Aufgaben von Hand und Fuss, ähnlich dem Ablauf beim Gehen. Im Altersvergleich zeigte sich ebenfalls eine quantitative Mehraktivierung in den motorischen Arealen und zusätzlich frontal im DLPFC und dem anterioren rostralen Cingulum. Teilweise erreichten die älteren Probanden das

Leistungsniveau der jüngeren, teilweise zeigte sich trotz gleichen Aktivierungsmusters eine schlechtere motorische Geschicklichkeit. Daher scheint die Mehraktivierung nicht per se einen Funktionsverlust darzustellen, sondern vielmehr kompensatorisch nicht immer auszureichen (153;162). In einer jüngeren Studie von Heunincks et al. (74) zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen Aktivierung bestimmter Hirnregionen und motorischer Geschicklichkeit. Die Koordination der oberen und unteren Extremität bedingte eine Aktivierung in den Bereichen SM1, SMA, anteriores Cingulum und dem Kleinhirn, die sowohl bei jungen als auch älteren Probanden bereits mehrfach beschrieben worden ist (194). Die Aufgaben der SMA und des Kleinhirns wurden dabei besonders in der zeitlichen Abstimmung und der sensorischen Verarbeitung gesehen (34). Bei älteren Probanden mit guten motorischen Ergebnissen beschrieben Heuninckx et al. (74) eine Aktivität insbesondere in folgenden nicht-motorischer Funktion zugeordneten Hirnregionen: dem linken frontale Operculum mit der anterioren Insel, dem Gyrus frontalis inferior pars opercularis (IFGPO), pars triangularis (IFGPT) und dem Gyrus temporalis superior. Diese Gebiete sind teilweise in auditive Prozessierung eingebunden und hierbei speziell in die rhythmische Synchronisation (182). Neben der hierdurch verstärkten externen Kontrolle, wie durch Corbetta et al beschrieben (26), sind der IFGPO und IFGPT bekannt für die innere Repräsentation von Extremitätenbewegung (11;123), so dass die stärkere Aktivierung hier auch als interne Kontrolle durch Visualisierung interpretiert werden kann. Die stärkere Aktivierung im Bereich des Precuneus passt zu dieser Annahme wie auch die Aktivierung im Bereich des Sulcus intraparietale als visuell-motorische Integrationsstelle (64).

Insgesamt sprechen diese Ergebnisse für eine im Alter stattfindende Verlagerung der von Goldberg postulierten internen Kontrolle auf externe Stimuli, bei insgesamt gesteigerter kognitiver, kortikaler Verarbeitung, wodurch die Ergebnisqualität gewahrt wird (139;193). Insbesondere die visuellen Afferenzen bekommen mit dem Alter eine zunehmende Bedeutung an der Bewegungskontrolle im Vergleich zur Propriozeption. Dies zeigten Wishart et al. (198), indem sie Probanden verschiedenen Alters die Aufgabe stellten, ein neues Koordinationsmuster zu lernen, einmal mit zeitgleichem visuellem Feedback, einmal mit Feedback nach nur jedem 5. Versuch. Ohne die zeitgleiche visuelle Rückmeldung erzielte die ältere Gruppe in diesem Versuch keine Verbesserung, profitierte relativ zu den jüngeren Probanden aber überdurchschnittlich von der visuellen Information. Während in diesem Versuch ein natürliches Bewegungsmuster abgewandelt wurde, zeigten auch van Hedel et al. (187) in einer Studie mit „natürlicherer“ Anforderung - über ein Hindernis zu steigen - dass wiederum besonders die älteren Probanden der visuellen Information bedurften. Debaere et al zeigten (33), dass bei zeitgleichem visuellen Feedback andere neuronale Strukturen beansprucht werden (hMT/V5+, der Kortex parietale superior, der prämotorische Kortex, der Thalamus und Vermis), als bei rein internaler Repräsentation (Basalganglien,

SMA, Cingulum, IFGPO, frontales Operculum, Vermis und Ncl. dentatus) und Kontrolle einer motorischen Aufgabe. Geht man davon aus, dass die Motorik im Alter vermehrt kognitiver Kontrolle bedarf, so erklärt sich hier die zunehmende Wichtung externer Reize. Sie ergänzen die „innere Repräsentation“ zur motorischen Kontrolle.

In die Reihe der genannten Studienergebnisse, fügen sich auch die aktuell vorliegenden Beobachtungen sinnvoll ein. Zum einen zeigt sich bei den älteren Probanden eine Mehraktivierung im Bereich des visuell-bewegungssensitiven Kortex MT/V5 in allen drei Testbedingungen. Dies spricht für die zunehmende externe Kontrolle durch visuellen Input. Gleichzeitig besteht eine zunehmende interne Kontrolle, die sich in der Aktivierung im Bereich des postzentralen Gyrus widerspiegelt.

Berücksichtigt man, dass alle Probanden ohne kognitive oder motorische Einschränkungen an der Studie teilgenommen haben, keine strukturellen Veränderungen mit Hyperintensitäten der weißen Substanz auffällig waren und vor allem das Muster der reziproken Inhibition beim Laufen immer noch deutlich zu erkennen war, spricht auch die vestibuläre Mehraktivierung im Alter beziehungsweise die absolute Abnahme der Deaktivierung in den vorliegenden Ergebnissen eher für eine adäquate Reduktion der Inhibition, denn einen zentralen Funktionsverlust.

Hinsichtlich der Bedingung „Stand“ zeigt sich in der vorliegenden Studie über die Altersgruppen hinweg eine visuelle und vestibuläre Aktivität, insbesondere aber auch im für Rumpf und Bein repräsentativen Bereich des rechten Gyrus postcentralis. Diese Aktivität spiegelt die überwiegend propriozeptive posturale Kontrolle wider, zusätzliche vestibuläre Information wird bei nicht sicherem Stand benötigt (76). Die mittelliniennahe Aktivität im Kleinhirn erklärt sich aus der Integration der propriozeptiven, visuellen, vestibulären und exterozeptiven Afferenzen im Vermis. Des Weiteren zeigt sich im rostralen Tegmentum eine Aktivität. Das obere Tegmentum wird von der Lingula, einem Teil des Lobus flocculonodularis, gebildet. Dieser phylogenetisch älteste Anteil des Cerebellums ist mit den Vestibulariskernen verbunden.

In der vorliegenden Studie wird die von unserer Arbeitsgruppe (86) beschriebene aktivierte Region im dorsalen Tegmentum auf Höhe des kaudalen Brückenhirns, die dem von Mori et al. bei Katzen beschriebenen Lokomotions–Inhibitionszentrum entsprechen könnte, nicht mehr von der Bildgebung erfasst, jedoch ist aufgrund des klinischen Befunds der Probanden bei gesundem Altern nur von kortikalen und supratentoriellen Unterschieden im Aktivierungsmuster auszugehen: Parameter wie Ganginitiation, der fließende Übergang von Gehen zum Stand oder Laufen, sowie die Rhythmizität - Qualitäten, die überwiegend subkortikalen Schrittmacherzentren zuzuordnen sind – waren unverändert.

4.6 Die Funktion des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC)

In der Gesamtanalyse der Studienteilnehmer fällt eine Aktivierung des DLPFC beidseits beim Gehen auf. Entsprechend des geringeren kortikalen Einflusses zeigt sich keine Aktivität beim Laufen. Im Stand zeigt sich eine Aktivierung des rechten DLPFC. Mit zunehmendem Alter zeigt sich eine Deaktivierung des DLPFC - rechts stärker ausgeprägt als links und insgesamt mit der Fortbewegungsgeschwindigkeit zunehmend. Im Stand sind keine alterskorrelierten Unterschiede auffällig.

Anatomische Studien an Rhesusaffen zeigten afferente Bahnen aus den Parietallappen (144) und reziproke Verbindungen zu SMA, preSMA, zum rostralen Cingulum, zum prämotorischen Kortex, sowie zum Kleinhirn und zu den oberen zwei Hügeln des Tectum mesencephali (145;165)

Vogt et al. (190) sehen den linken DLPFC speziell aktiv zusammen mit dem System der Spiegelneuronen, während der Beobachtung und Vorbereitung ungeübter Bewegungen, sowie die Rolle des rechten DLPFC zur Überwachung der gesamten Prozedur. Dies passt zu der von Barch (5) beschriebenen Funktion, einen Schlüsselreiz über eine gewisse Zeitspanne als relevant aufrecht zu erhalten, wie es zur korrekten Ausführung kognitiv anspruchsvoller motorischer Aufgaben notwendig ist (28). Wie auch Goto et al. beobachteten (63), wiesen Godde et al. (60) eine verstärkte Aktivität im frontalen dorsolateralen Kortex bei motorisch vergleichsweise höheren Anforderungen und somit weniger automatisierten Bewegungs-abläufen nach. Ebenso beschreiben Mansouri (114) und Passingham (140) den DLPFC als eine Kontrollinstanz, sobald automatisierte Verhaltensmuster einer neuen Umgebung rasch angepasst werden müssen. Auch Heunickxs et al. (74) beobachteten eine Aktivierung der DLPFC mit zunehmender motorischer Geschicklichkeit. Diese neuronale Rekrutierung lässt sich als sinnvolle Kompensation verstehen, da nach Miller und Cohen (121) der DLPFC der zielgerichteten Aufmerksamkeit und dem zum Erreichen des Zieles notwendigen korrigierenden neuronalen Informationsfluss dient. Mihara et al. (120) schlossen aus ihren Ergebnissen auf eine enge funktionelle Verknüpfung von DLPFC und frontalem Augenfeld, die der visuell-räumlichen Orientierung und Balance dient.

Ein Fallbericht (181) einer Parkinsonpatientin, deren Akinesie hervorragend auf transkranielle Magnetstimulation (TMS) ansprach und nach Anlegen bilateraler Elektroden über dem Motorkortex eine signifikante Besserung der Beweglichkeit erfuhr, beschreibt mit dieser Veränderung einhergehend eine Steigerung der lokalen cerebralen Durchblutung u.a. im rechten DLPFC. Hanakawa et al. (68) untersuchten in einer PET-Studie Parkinson Patienten, denen als „Gehhilfe“ ein gemusterter Untergrund gegeben worden war. Es zeigte sich neben der klinisch verbesserten Kadenz ein gesteigerter regionaler Blutfluss parietooccipital und im rechts präfrontalen Kortex. Eine Untersuchung von Harada et al. (70)

die sich in Bezug auf den präfrontalen Kortex allerdings auf die linke Seite beschränkt, ergab eine Aktivierung des präfrontalen Kortex, parallel zur Geschwindigkeit zunehmend. Die stärkste Aktivierung zeigte sich bei denjenigen Probanden, welche im Vergleich die größten Gangschwierigkeiten hatten.

Umgekehrt zeigten Sabatini et al. (157) in einer Studie, dass Parkinsonpatienten mit Akinesie bei einer motorischen Aufgabe eine deutlich verminderte Aktivierung im rostralen Teil der SMA und des rechten DLPFC im Vergleich zu den gesunden Probanden aufwiesen.

Die aufgeführten Studien sprechen für einen fördernden Beitrag dieses Kortexareals zur Motorik. Dieses würde erst im Rahmen notwendiger zusätzlicher kognitiver Ressourcen hinzugezogen werden.

Dies spricht für eine Abnahme der Aktivität mit Zunahme der Laufgeschwindigkeit, wenn wie eingangs erklärt auf automatisierte Prozesse zurückgegriffen wird. Unter der Annahme, dass das Gehen im Alter allerdings vermehrter kognitiver Kontrolle bedarf, ist die in der vorliegenden Studie beobachtete Deaktivierung mit zunehmendem Alter zu hinterfragen.

Ob eine Deaktivierung in diesem Bereich als Verlust an cerebraler Ressource angesehen werden muss, als normal im Rahmen der altersbedingten Hirnatrophie und funktionellen Umstrukturierung angesehen werden kann oder ein bildmorphologisch pathologisches Kennzeichen darstellt, bleibt in Langzeitstudien zu untersuchen.

Für eine funktionale kompensatorische Deaktivierung des DLPFC im Rahmen der altersbedingten Veränderungen sprechen die folgenden Studienergebnisse: Chaminade et al. und Caclin et al. zeigten, dass sie die reizrelevante Fokussierung, verbunden mit visuellen Stimuli fördert (20;16). Durch gezielte Deaktivierung der einzelnen Kortexareale mit Muscimol zeigten Suzuki et al. (180) an Affen einen im Vergleich überwiegenden Einfluss des DLPFC auf die selektive visuelle Aufmerksamkeit und insbesondere den entscheidenden Einfluss des DLPFC, ob ein visueller Stimulus als handlungsweisend wahrgenommen wurde. Koval et al. (99) interpretierten ihre Ergebnisse an Makaken dahingehend, dass der DLPFC reflexartige Sakkaden unterdrückt und somit zur bewussten Blickhaltung beiträgt. Die Meta-Analyse verschiedener Studien des DLPFC von Cieslik et al. (24) ergab, dass insbesondere der rechte DLPFC nicht nur Anteil an der kognitiven Kontrolle der Motorik, im Sinne der Integration von sensorischer und mnestischer Information zur Strategieentwicklung hat, sondern sich funktionell in einen anterioren und einen posterioren Abschnitt teilen lässt. In Stroop-Task-Versuchen zeigten Morishima et al (125) eine enge Verknüpfung zwischen DLPFC und anteriorem Cingulum, wenn ein hohes Risiko für eine Fehlantwort bestand, gleichzeitig eine Antwort aber schnell gegeben werden musste. Beide Strukturen zusammen ermöglichten also die vorausschauende Fehleranalyse und wenn nötig Verhaltenskorrektur (58;77). Ebenso fügen sich hier die Ergebnisse von Yoon et al. ein (203), die neben dem ventrolateralen präfrontalen Kortex mit sensorischer Repräsentation einen dorsolateralen

Anteil beschreiben. Dieser korrespondiert eng mit dem Sulcus intraparietalis und ist bei prospektiver Aktionsplanung, im Sinne exekutiver Motorik, aktiviert. Diese zwei Subregionen mit ihren Verbindungen zur Gegenseite beschreiben Nebel et al. (129) als die Korrelate für fokussierte und geteilte Aufmerksamkeit. Sie zeigen eine hemispherielle Lateralisierung nach rechts, die sich mit Komplexität der Aufgabe auf eine frontale beidseitige Aktivität ausweitet. Rypma et al. (156) beschäftigten sich mit der möglichen Korrelation zwischen präfrontaler Aktivität und der Geschwindigkeit der Ausführung einer gestellten Aufgabe. Hier zeigte sich keine einheitliche stärkere Aktivierung korrelierend mit der Geschwindigkeit, sondern vielmehr schien die Interaktion einzelner Hirnregionen ausschlaggebend. Diese werden wiederum vom präfrontalen Kortex kontrolliert und tendenziell zeigte sich eine stärkere Aktivität im Sinne vermehrter Kontrolle bei den langsameren Probanden.

Die vorliegenden Studienergebnisse lassen im Rahmen der aufgeführten, allgemeinen Studienlage keine valide Aussage über die Deaktivierung im Bereich des DLPFC als altersbedingter Dedifferenzierung oder Kompensation zu. Es ist in Anbetracht der gesunden Probanden davon auszugehen, dass die rechtsbetonte Deaktivierung eine sinnvolle Unterdrückung zusätzlicher kortikaler Kontrolle bedeutet, insbesondere eine Abnahme der visuellen Fokussierung bei zunehmender Geschwindigkeit ermöglicht, trotz Abnahme der visuell-vestibulären Inhibition. Diese wiederum ist in der Gruppe der jungen Probanden deutlicher ausgeprägt, so dass eine höhere kortikale Steuerung der visuellen Aufmerksamkeit nicht notwendig ist.

4.7 Anatomie und Funktion des anterioren Cingulum

Das Cingulum teilt sich in einen anterioren, posterioren und einen hinter dem Splenium gelegenen Teil.

Anhand anatomischer Studien, Tierstudien (155) sowie klinischer Beobachtungen an Patienten mit Cingulum-Epilepsie und in neueren fMRI-Studien (183;185) wurde das anteriore Cingulum (ACC) insbesondere mit Funktionen wie Initiation, Motivation und zielgerichtetem Verhalten in Verbindung gebracht.

Devinsky et al. (41) beschrieben weiterhin eine Unterteilung des anterioren Cingulum in einen Affekt-bestimmten und einen Kognitions-bestimmten Abschnitt.

Während der vordere, „affektive“ Abschnitt insbesondere in die emotionale Verarbeitung und das limbische System eingebunden ist, hat der hintere, „kognitive“ Abschnitt des ACC Anteil an Schmerz Wahrnehmung, motorischer Antwort und weist Verknüpfungen mit den intralaminaren Kernen des Thalamus, des präfrontalen, des posterior-parietalen und des Motorkortex auf (189), außerdem Verbindungen zu Hirnstamm und Rückenmark. Diese Bahnen bilden die Grundlage für die von Paus (142) beschriebene Aktivierung bei Aufgabenwechsel und Fehlerkontrolle. Während Sépulcre et al. (167) einen Anteil des

anterioren Cingulums am Kurzzeitgedächtnis im Rahmen der „zentralen Exekutive“ sahen - wie erstmals von Baddeley und Hitch 1974 veröffentlicht, verstanden Paus und später Rushworth et al. (155) den anterioren cingulären Kortex eher als Schnittstelle, an der verschiedene Intentionen gebahnt und in eine Handlung umgesetzt werden.

Wenderoth N. et al zogen aus den Studienergebnissen (194) des Vergleichs einer unimanuellen mit einer bimanuellen Koordinationsaufgabe den Schluss, dass das anteriore Cingulum insbesondere intrinsische motorische Tendenzen seitens des primär motorischen Kortex und der supplementär motorischen Rinde zu Gunsten der geforderten „unnatürlicheren“ Bewegung unterbindet.

4.7.1 Altersbedingte Veränderungen des anterioren Cingulum

Verschiedene Autoren (18; 202) haben Veränderungen der weissen Substanz alterskorreliert mittels Diffusionswichtung untersucht. Unter 22 „Regions of interest“ zeigte sich eine Verringerung der Faserdichte, beginnend im Cingulum, zusätzlich mit einem anterior-posterior Gradienten, der mit zunehmendem Alter anstieg.

Solbakk et al. stellten dar (173), wie sich mit zunehmendem Alter bei Anforderung an die selektive visuelle Aufmerksamkeit die Gewichtung der neuronalen Aktivität von posterior nach anterior verlagert, deutlich zeigte sich dies im anterioren Cingulum und im superioren frontalen Gyrus.

Die mit dem physiologischen Altern eintretenden morphologischen und funktionellen Veränderungen im Cingulum könnten im Rahmen der Arousal-Funktion, wie sie von Dreher et al. beschrieben wurden (48), eine Erklärung für abnehmende Reaktionszeit und langsamere motorische Ausführung bei gleichbleibender Fehlerquote, im Vergleich zu jüngeren Probanden sein.

Interessanterweise konnten Cazalis et al. in einer Studie zur Funktion des Kurzzeitgedächtnisses (19) zeigen, dass der ACC bei Patienten nach traumatischen Gehirnverletzungen zunächst mehr beansprucht war als bei Kontrollpersonen. Dieser Effekt zeigte sich im Laufe der Erholung rückläufig, vermehrt wurde - wie auch bei den Kontrollpersonen - der linke supplementärmotorische Kortex beansprucht. Bei den Patienten zeigte sich mit Zunahme der Aufgabenkomplexität eine Zunahme in der Aktivierung des ACC.

Dass die Deaktivierung im Cingulum in den vorliegenden Ergebnissen mit der Fortbewegungsgeschwindigkeit zunimmt und mit dem Alter abnimmt, entspricht also dem Modell der einerseits abnehmenden kognitiven Kontrolle bei zunehmender Fortbewegungsgeschwindigkeit, aber gleichzeitig zunehmendem Ressourcenbedarf im Alter.

4.8 Funktionelle Lateralisierung in den Hemisphären

Die Hemisphärendominanz in Bezug auf das zur Motorik wichtige visuell-vestibuläre System hat eine Studiengruppe um Dieterich (42) untersucht. Bei kalorischer, monauraler Reizung des vestibulären Systems zeigte sich eine vestibuläre Dominanz in der nicht dominanten Hemisphäre.

Weiterhin beschrieben Brandt und Dieterich (14) auch eine dominierende Aktivierung des bewegungssensitiven Areals MT/V5 in der nicht-dominanten Hemisphäre.

Beide Aspekte finden sich auch in den vorliegenden Studienergebnissen. Die Mehrzahl der Studienteilnehmer war rechtshändig und es zeigte sich in der rechten Hemisphäre beim Gehen und Laufen eine überwiegende Aktivität sowohl vestibulär, als auch im visuell-bewegungssensitiven Areal MT/V5.

Im Stand fällt ebenso rechtshemisphärisch eine überwiegende Aktivität im postzentralen Gyrus auf. Diese Aktivität, entsprechend der Repräsentation des Beines auf dem Homunculus lokalisiert, fügt sich in die folgenden Studienergebnisse, mit denen für eine überwiegend rechtshemisphärische Wichtung der Verarbeitung internaler und externaler Reize argumentiert wird.

In einer PET-Studie zeigten Pardo et al. (138) eine hervorgehobene Aktivität in der rechten Hemisphäre im Dienste anhaltender Aufmerksamkeit auf sowohl visuelle, als auch somatosensorische Reize. Diese Ergebnisse untermauerten Coghill et al. zehn Jahre später (25), indem sie in ihrer PET-Studie zeigten, dass in Teilen des Thalamus, dem inferioren parietalen Kortex (Brodmannareal 40), dem DLPFC und dem dorsalen frontalen Kortex eine deutliche Lateralisation somatosensorischer Afferenzen der Körperoberfläche nach rechts besteht, unabhängig von der Seite der Stimulation.

Klinisch bestätigten Stone et al. diese Ergebnisse in einer Prävalenzanalyse (178). Sie belegten, dass insbesondere visuelle und taktile Neglect-Phänomene bei rechtsseitiger cerebraler Ischämie überwiegen.

Genau entgegengesetzt stellt sich die Wichtung der Aktivität dar, betrachtet man nicht die Sensorik und Reizverarbeitung, sondern die resultierende Motorik.

Gerardin et al. (59) zeigten, dass bei imaginierter Bewegung, gleichgültig mit welcher Hand, der linke parietale Kortex Aktivität aufwies. Passend dazu zeigten Mühlau et al (128) ergänzend in einer fMRI Untersuchung, dass bei gesunden Probanden eine Handlungsimitation unabhängig von der Lateralisation der ausführenden Hand eine verstärkte Aktivierung im inferioren linken parietalen Kortex bewirkte.

Ausserdem zeigte sich in beiden genannten Studien eine linksbetonte Aktivität mit zunehmender Komplexität der Bewegung.

In einer PET Studie untersuchten Schlüter et al. (1963) die cerebrale Aktivität mit zwei verschiedenen Schlüsselreizen, worauf die Probanden entweder einen Finger der rechten oder der linken Hand bewegen sollten bzw. unabhängig vom Schlüsselreiz immer den gleichen Finger. Eine deutliche linkshemisphärische Dominanz bestätigte sich frontal, prämotorisch und parietal.

So kann man sich auch mit dem Wissen jüngerer Studien, der Schlussfolgerung Winstens (197) zur Lateralisierung der Hemisphären anschließen. Patienten mit rechts- oder links cerebraler Läsion sowie gesunde Probanden sollten Tippbewegungen verschiedenen Schwierigkeitsgrades ausführen: Die Analyse der kinematischen Daten wies der linken Hemisphäre überwiegend die zeitliche Planung einer Bewegungsabfolge, deren Beginn und Ausführung zu, der rechten eine möglichst zeitgleiche Verarbeitung der dabei auftretenden visuellen Information, zur Feinabstimmung der geplanten Bewegung.

Vor diesem Hintergrund lassen sich auch die vorliegenden Studienergebnisse verstehen, die immer wieder eine rechtsbetonte Aktivität der sensorischen Verarbeitung aufweisen, wie im primär-vestibulären Kortex, dem sekundären visuellen Rindenareal MT/V5 oder im postzentralen Gyrus.

Die Repräsentation der Motorik weist eine linksbetonte Aktivierung wie im frontalen inferioren Operculum auf. Im Vergleich zu den angeführten Studien, die jeweils die Repräsentation ausgesuchter willkürlicher Bewegungen untersuchten, entspricht die Motorik in der vorliegenden Studie basalen und somit automatisierten Bewegungsmustern von geringer Komplexität, so dass die Lateralisierung auf kortikaler Ebene für die Motorik nicht zu beobachten ist. Es ist zu erwarten, dass eine Studie von gleichartigem Design, allerdings auf unebenem Untergrund, so dass eine Änderung des motorischen Musters erforderlich ist, bei älteren Menschen mit vermehrt kortikaler Kontrolle, die linkshemisphärisch betonte Repräsentation der Motorik zeigt.

5.0 Limitationen und Chancen

In dieser Studie erfolgt in mehrfacher Hinsicht eine indirekte Erhebung der Daten zur neuronalen Aktivität. Zum einen wird Bezug genommen auf die Ergebnisse von Decety und die Simulationstheorie von Jeannerod, zum anderen erfolgt die Messung mit einer per se indirekten Bestimmung neuronaler Aktivität, der BOLD - Technik.

1935 zeigten Linus Pauling und Charles D. Coryell, dass sich die magnetischen Eigenschaften des Blutfarbstoffs Hämoglobin mit dessen Sauerstoffbeladung ändern.

Somit kommt es zu einer Veränderung des lokalen Magnetfelds, die durch geeignete MRI-Sequenzen als sogenanntes BOLD-Signal dargestellt werden können. Mittels des BOLD-Signals können Aktivitätsschwankungen des Gehirns im Millimeterbereich erfasst werden.

Ogawa, Lee et al. (133) gehörten zu den ersten, die zeigten, dass mittels des BOLD-Signals eine zeitgleiche in vivo - Aussage über das Verhältnis von Sauerstoffzufuhr (OxyHb) und Bedarf (DeoxyHb) getroffen werden kann.

Die Echo-Planar-Imaging Technik von Sir Peter Mansfield in den 1970 Jahren entwickelt (135), erlaubt heute eine funktionelle Darstellung, die Änderungen im Bereich bis zu 500 msec erfasst (170). Steigt die elektrochemische Aktivität der Gehirnzellen, steigt auch ihr Bedarf an Sauerstoff und Glukose, der durch neurovaskuläre Kopplung der Gehirngefäße ausgeglichen wird.

Kortikale Aktivierung führt mit einer Latenz von 1 - 2 Sekunden zu einer Zunahme des Blutflusses um 10–40%. Änderungen im Blutfluss, der vorhandenen Blutmenge, sowie der Sauerstoffsättigung führen dann trotz gesteigertem Bedarf an Sauerstoff, zu einer erhöhten Oxygenierung des Blutes.

Der Zusammenhang zwischen gemessenem BOLD-Signal und der zugrundeliegenden neuronalen Aktivität wurde u.a. von Logothetis untersucht (108).

BOLD-Aufnahmen des visuellen Kortex beim Affen wurden mit lokalen Feldpotentialen (LFP), Einzel- und Multi-Spike Aktivitäten verglichen.

LFPs entstehen im Wesentlichen durch dendritische Aktivität über große Hirnregionen hinweg und stellen so ein Maß für den Input und die lokale Verarbeitung in diesem Hirnareal dar.

Mit Auswertung der Resultate kamen die Autoren zu dem Schluss, dass die BOLD-Signal-Aufnahmen vielmehr den Informations-Input und die intrakortikale Informationsverarbeitung widerspiegeln als die Aktionspotentiale entlang der Axone als Korrelat des Informations-Outputs.

2007 untermauerten Viswanathan et al. (188) diese Interpretation mit einer Studie an Katzen. Mittels optischer Reize wurde synaptische Aktivität erzeugt, ohne wesentliche Spike-Aktivität in anderen Hirnarealen. Es zeigte sich, dass Oxygen-Konzentrations-Änderungen und lokale

Feld-Potential-Änderungen zeitlich und räumlich im visuellen Kortex übereinstimmten, was die oben beschriebene BOLD-Signal-Interpretation bestärkte. Da in der hier vorliegenden Studie der Beobachtungsschwerpunkt auf der Verarbeitung afferenter Informationen liegt, bietet sich die BOLD-Technik zur Untersuchung an.

Nuklearmedizinische Untersuchungsmethoden wie PET oder SPECT (Single-Photonen-Emissions-Tomographie) spiegeln die tatsächliche Hirnaktivität wider, jedoch kommt es für den Probanden zu einer zusätzlichen Strahlenbelastung von etwa 3,7-5,1 mSv pro Untersuchung.

Auch der vermehrte Zeitaufwand, um die physiologische Tracer-Anreicherung als Korrelat einer Untersuchungsbedingung zu erzielen, kann in einer fMRT-Untersuchung mit BOLD Technik vermieden werden.

Neben den technischen Limitationen ist insbesondere die Mitarbeit und Imaginationsfähigkeit des Probanden in der vorliegenden Studie von Bedeutung. Diese mag bei Patienten mit nicht gesundem Alterungsprozess eingeschränkt sein, so dass sich eine Schwierigkeit in der Vergleichbarkeit der Daten ergeben kann.

Obgleich Dieterich und Brandt (42) eine Lateralisierung der Stärke der reziproken visuell-vestibulären Inhibition beschrieben haben, wurde in dieser Studie auf Auswertung hinsichtlich der Hemisphärendominanz verzichtet.

Nach Pritzel (94) liegt der Anteil der Rechtshänder bei etwa 70% auf einem Kontinuum über die Beidhändigkeit zu etwa 10% echten Linkshändern. Mit Komplexität der Anforderung nimmt die Lateralisation zu, die zusätzlich kulturell-soziologisch gefördert ist.

Vor diesem Hintergrund erscheint die Händigkeit weniger relevant, es bleibt abzuwarten, ob hier ein Einflussfaktor vernachlässigt wurde. In der vorliegenden Studie warfen insbesondere die lateralisierten Funktionen des DLPFC Fragen auf.

Auffallend ist in der vorliegenden Untersuchung der klinische Parameter, der mit zunehmendem Alter der Probanden eine zunehmende Laufgeschwindigkeit abbildet. Es ist aufgrund der Auswahl der Probanden mit einem Schwerpunkt auf der Gehfähigkeit/Mobilität hier von einer Verzerrung dahingehend auszugehen, dass insbesondere bei den älteren Probanden nur besonders fitte ausgewählt wurden, welche in jungen Jahren noch schneller gewesen wären. Da sich Veränderungen des Gangbildes zunächst klinisch zeigen, wurde die Diskrimination in die Gruppe der jungen und der älteren Probanden anhand dieses Parameters vorgenommen und ergab die Gruppeneinteilung von der zweiten bis vierten und der sechsten bis achten Lebensdekade.

Die Chancen dieser Studie liegen zunächst in der Konsistenz der Resultate, mit den bereits bekannten Ergebnissen, so dass von einer validen Untersuchungstechnik ausgegangen werden kann.

Nachfolgende Studien mit Probanden klinisch definierter Symptomatik oder Verlaufskontrollen nach Rehabilitationsbehandlungen könnten Aussagen sowohl über neuronale Degeneration als auch über Plastizität ermöglichen und so einen Weg zu genauerer Diagnostik und vermehrt individualisierten Therapiemöglichkeiten eröffnen.

6.0 Zusammenfassung

Die vorliegenden Resultate der Studie, die mit fMRT Bildgebung erhoben wurden, stehen im Einklang mit Ergebnissen aus klinischer Beobachtung, anatomischen Studien sowie PET-Studien.

Es konnte gezeigt werden, dass das grundlegende supraspinale neuronale Netzwerk vom Vierfüßler zum Zweibeiner beibehalten wurde, mit dem aufrechten Gang und der Möglichkeit zu vielfältigeren Bewegungen die kortikale Kontrolle aber zunimmt.

Gleichwohl wird diese gewissermassen aktiv „reduziert“ wenn auf phylogenetisch frühe, automatisierte Bewegungen zurückgegriffen wird.

An dieser Grundlage ändert auch der Alterungsprozess nichts, jedoch setzt die visuell-vestibuläre Inhibition erst bei höherer Fortbewegungsgeschwindigkeit ein als bei den jungen Probanden. Insgesamt werden die Bewegungsabläufe mit dem Alter stärker kortikal „kontrolliert“, was sich z.B. in der zunehmenden Aktivierung des anterioren Cingulums im Alter spiegelt. Bei physiologisch altersbedingtem Verlust grauer und weisser Substanz, scheint dies aber mit Blick auf die klinische Fitness der Probanden einen effektiven Kompensationsmechanismus darzustellen.

Die Rollen des DLPFC sind vielfältig. Es besteht eine anatomische Verbindung zum anterioren Cingulum und es zeigt sich entsprechend eine Involvierung bei kognitiv anspruchsvollen, also wenig automatisierten Bewegungsabläufen, aber es wird auch eine Verbindung zum frontalen Augenfeld beschrieben, so dass dem DLPFC Aufgaben bei der visuellen Fokussierung, räumlichen Orientierung und Balance zukommen.

Die im Rahmen der Hemisphärenlateralisierung unterschiedlich gewichtete Repräsentation motorischer und sensorischer Informationsverarbeitung, lässt sich im vorliegenden Studiendesign vermuten, jedoch nicht sicher abgrenzen. Dies ist auf die Untersuchung eines automatisierten Bewegungsmusters an Stelle komplexerer Anforderungen zurückzuführen.

7.0 Literaturverzeichnis

- (1) Alam M, Schwabe K, Krauss JK. The pedunculo-pontine nucleus area: critical evaluation of interspecies differences relevant for its use as a target for deep brain stimulation. *Brain* 2011; 134(Pt 1):11-23.
- (2) Armstrong DM. The supraspinal control of mammalian locomotion. *J Physiol* 1988; 405:1-37.
- (3) Ashton-Miller JA. Age-associated changes in the biomechanics of gait and gait-related falls in older adults; Hausdorff JM, Alexander NB, editors. *Gait disorders: evaluation and management*. Boca Raton: Taylor & Francis; 2005.
- (4) Asplund CL, Todd JJ, Snyder AP, Marois R. A central role for the lateral prefrontal cortex in goal-directed and stimulus-driven attention. *Nat Neurosci* 2010; 13(4):507-512.
- (5) Barch DM, Braver TS, Nystrom LE, Forman SD, Noll DC, Cohen JD. Dissociating working memory from task difficulty in human prefrontal cortex. *Neuropsychologia* 1997; 35(10):1373-1380.
- (6) Bense S, Stephan T, Bartenstein P, Schwaiger M, Brandt T, Dieterich M. Fixation suppression of optokinetic nystagmus modulates cortical visual-vestibular interaction. *Neuroreport* 2005; 16(9):887-890.
- (7) Bent LR, Inglis JT, McFadyen BJ. When is vestibular information important during walking? *J Neurophysiol* 2004; 92(3):1269-1275.
- (8) Berard JR, Fung J, Lamontagne A. Evidence for the use of rotational optic flow cues for locomotor steering in healthy older adults. *J Neurophysiol* 2011; 106(3):1089-1096.
- (9) Berard JR, Fung J, McFadyen BJ, Lamontagne A. Aging affects the ability to use optic flow in the control of heading during locomotion. *Exp Brain Res* 2009; 194(2):183-190.
- (10) Berthoz A, Pavard B, Young LR. Perception of linear horizontal self-motion induced by peripheral vision (linearvection) basic characteristics and visual-vestibular interactions. *Exp Brain Res* 1975; 23(5):471-489.
- (11) Binkofski F, Amunts K, Stephan KM, Posse S, Schormann T, Freund HJ et al. Broca's region subserves imagery of motion: a combined cytoarchitectonic and fMRI study. *Hum Brain Mapp* 2000; 11(4):273-285.
- (12) Brandt T, Bartenstein P, Janek A, Dieterich M. Reciprocal inhibitory visual-vestibular interaction. Visual motion stimulation deactivates the parieto-insular vestibular cortex. *Brain* 1998; 121 (Pt 9):1749-1758.

- (13) Brandt T, Dichgans J, Koenig E. Differential effects of central versus peripheral vision on egocentric and exocentric motion perception. *Exp Brain Res* 1973; 16(5):476-491.
- (14) Brandt T, Dieterich M. The vestibular cortex. Its locations, functions, and disorders. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 871:293-312.
- (15) Cabeza R, Anderson ND, Houle S, Mangels JA, Nyberg L. Age-related differences in neural activity during item and temporal-order memory retrieval: a positron emission tomography study. *J Cogn Neurosci* 2000; 12(1):197-206.
- (16) Caclin A, Fonlupt P. Functional and effective connectivity in an fMRI study of an auditory-related task. *Eur J Neurosci* 2006; 23(9):2531-2537.
- (17) Calautti C, Serrati C, Baron JC. Effects of age on brain activation during auditory-cued thumb-to-index opposition: A positron emission tomography study. *Stroke* 2001; 32(1):139-146.
- (18) Catheline G, Periot O, Amirault M, Braun M, Dartigues JF, Auriacombe S et al. Distinctive alterations of the cingulum bundle during aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2010; 31(9):1582-1592.
- (19) Cazalis F, Babikian T, Giza C, Copeland S, Hovda D, Asarnow RF. Pivotal role of anterior cingulate cortex in working memory after traumatic brain injury in youth. *Front Neurol* 2011; 1:158.
- (20) Chaminade T, Fonlupt P. Changes of effective connectivity between the lateral and medial parts of the prefrontal cortex during a visual task. *Eur J Neurosci* 2003; 18(3):675-679.
- (21) Chastan N, Do MC, Bonneville F, Torny F, Bloch F, Westby GW et al. Gait and balance disorders in Parkinson's disease: impaired active braking of the fall of centre of gravity. *Mov Disord* 2009; 24(2):188-195.
- (22) Christensen LO, Johannsen P, Sinkjaer T, Petersen N, Pyndt HS, Nielsen JB. Cerebral activation during bicycle movements in man. *Exp Brain Res* 2000; 135(1):66-72.
- (23) Christensen LO, Petersen N, Andersen JB, Sinkjaer T, Nielsen JB. Evidence for transcortical reflex pathways in the lower limb of man. *Prog Neurobiol* 2000; 62(3):251-272.
- (24) Cieslik EC, Zilles K, Caspers S, Roski C, Kellermann TS, Jakobs O et al. Is there "one" DLPFC in cognitive action control? Evidence for heterogeneity from co-activation-based parcellation. *Cereb Cortex* 2013; 23(11):2677-2689.
- (25) Coghill RC, Gilron I, Iadarola MJ. Hemispheric lateralization of somatosensory processing. *J Neurophysiol* 2001; 85(6):2602-2612.

- (26) Corbetta M, Shulman GL. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3(3):201-215.
- (27) Craig AD. How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10(1):59-70.
- (28) Cremers J, Dessoullieres A, Garraux G. Hemispheric specialization during mental imagery of brisk walking. *Hum Brain Mapp* 2012; 33(4):873-882.
- (29) Crivello F, Tzourio-Mazoyer N, Tzourio C, Mazoyer B. Longitudinal assessment of global and regional rate of grey matter atrophy in 1,172 healthy older adults: modulation by sex and age. *PLoS One* 2014; 9(12):e114478.
- (30) Day BL, Severac CA, Bartolomei L, Pastor MA, Lyon IN. Human body-segment tilts induced by galvanic stimulation: a vestibularly driven balance protection mechanism. *J Physiol* 1997; 500 (Pt 3):661-672.
- (31) de Jong BM, Shipp S, Skidmore B, Frackowiak RS, Zeki S. The cerebral activity related to the visual perception of forward motion in depth. *Brain* 1994; 117 (Pt 5):1039-1054.
- (32) Debaere F, Swinnen SP, Beatse E, Sunaert S, Van Hecke P, Duysens J. Brain areas involved in interlimb coordination: a distributed network. *Neuroimage* 2001; 14(5):947-958.
- (33) Debaere F, Wenderoth N, Sunaert S, Van Hecke P, Swinnen SP. Internal vs external generation of movements: differential neural pathways involved in bimanual coordination performed in the presence or absence of augmented visual feedback. *Neuroimage* 2003; 19(3):764-776.
- (34) Debaere F, Wenderoth N, Sunaert S, Van Hecke P, Swinnen SP. Cerebellar and premotor function in bimanual coordination: parametric neural responses to spatiotemporal complexity and cycling frequency. *Neuroimage* 2004; 21(4):1416-1427.
- (35) Decety J, Grezes J, Costes N, Perani D, Jeannerod M, Procyk E et al. Brain activity during observation of actions. Influence of action content and subject's strategy. *Brain* 1997; 120 (Pt 10):1763-1777.
- (36) Derrfuss J, Brass M, von Cramon DY. Cognitive control in the posterior frontolateral cortex: evidence from common activations in task coordination, interference control, and working memory. *Neuroimage* 2004; 23(2):604-612.
- (37) Deshpande N, Patla AE. Dynamic visual-vestibular integration during goal directed human locomotion. *Exp Brain Res* 2005; 166(2):237-247.
- (38) Deshpande N, Patla AE. Visual-vestibular interaction during goal directed locomotion: effects of aging and blurring vision. *Exp Brain Res* 2007; 176(1):43-53.

- (39) Deutschlander A, Bense S, Stephan T, Schwaiger M, Brandt T, Dieterich M. Sensory system interactions during simultaneous vestibular and visual stimulation in PET. *Hum Brain Mapp* 2002; 16(2):92-103.
- (40) Deutschlander A, Bense S, Stephan T, Schwaiger M, Dieterich M, Brandt T. Rollvection versus linearvection: comparison of brain activations in PET. *Hum Brain Mapp* 2004; 21(3):143-153.
- (41) Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 1995; 118 (Pt 1):279-306.
- (42) Dieterich M, Bense S, Lutz S, Drzezga A, Stephan T, Bartenstein P et al. Dominance for vestibular cortical function in the non-dominant hemisphere. *Cereb Cortex* 2003; 13(9):994-1007.
- (43) Dietz V, Baaken B, Colombo G. Proprioceptive input overrides vestibulo-spinal drive during human locomotion. *Neuroreport* 2001; 12(12):2743-2746.
- (44) Dietz V, Fouad K, Bastiaanse CM. Neuronal coordination of arm and leg movements during human locomotion. *Eur J Neurosci* 2001; 14(11):1906-1914.
- (45) Dietz V, Nakazawa K, Wirz M, Erni T. Level of spinal cord lesion determines locomotor activity in spinal man. *Exp Brain Res* 1999; 128(3):405-409.
- (46) Dominey P, Decety J, Broussolle E, Chazot G, Jeannerod M. Motor imagery of a lateralized sequential task is asymmetrically slowed in hemi-Parkinson's patients. *Neuropsychologia* 1995; 33(6):727-741.
- (47) Donelan JM, Shipman DW, Kram R, Kuo AD. Mechanical and metabolic requirements for active lateral stabilization in human walking. *J Biomech* 2004; 37(6):827-835.
- (48) Dreher JC, Berman KF. Fractionating the neural substrate of cognitive control processes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99(22):14595-14600.
- (49) Drew T, Prentice S, Schepens B. Cortical and brainstem control of locomotion. *Prog Brain Res* 2004; 143:251-261.
- (50) Duysens J, Van de Crommert Henry WAA, Neural control of locomotion; Part 1: The central pattern generator from cats to humans; *Gait and Posture* 7 (1998);131-141.
- (51) Fitzpatrick R, Task-dependent reflex responses and movement illusions evoked by galvanic vestibular stimulation in standing humans. *J Physiol*. 1994 July.
- (52) Fitzpatrick RC, Wardman DL, Taylor JL. Effects of galvanic vestibular stimulation during human walking. *J Physiol* 1999; 517 (Pt 3):931-939.
- (53) Flumerfelt BA, Otabe S, Courville J. Distinct projections to the red nucleus from the dentate and interposed nuclei in the monkey. *Brain Res* 1973; 50(2):408-414.

- (54) Forssberg H. Stumbling corrective reaction: a phase-dependent compensatory reaction during locomotion. *J Neurophysiol* 1979; 42(4):936-953.
- (55) Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline J.-P., Frith CD, Frackowiak RSJ, Statistical parametric maps in functional imaging – a general linear approach. *Human Brain Mapping* 1995
- (56) Garcia-Rill E. The basal ganglia and the locomotor regions. *Brain Res* 1986; 396(1):47-63.
- (57) Garcia-Rill E, Skinner RD, Gilmore SA, Owings R. Connections of the mesencephalic locomotor region (MLR) II. Afferents and efferents. *Brain Res Bull* 1983; 10(1):63-71.
- (58) Gehring WJ, Knight RT. Prefrontal-cingulate interactions in action monitoring. *Nat Neurosci* 2000; 3(5):516-520.
- (59) Gerardin E, Sirigu A, Lehericy S, Poline JB, Gaymard B, Marsault C et al. Partially overlapping neural networks for real and imagined hand movements. *Cereb Cortex* 2000; 10(11):1093-1104.
- (60) Godde B, Voelcker-Rehage C. More automation and less cognitive control of imagined walking movements in high- versus low-fit older adults. *Front Aging Neurosci* 2010; 2.
- (61) Goldberg G, Supplementary motor area structure and function: Review and hypotheses, *Behavioral and Brain Sciences*, Vol. 8; Issue 04; Dec. 1985.
- (62) Gordon CR, Fletcher WA, Melvill JG, Block EW. Adaptive plasticity in the control of locomotor trajectory. *Exp Brain Res* 1995; 102(3):540-545.
- (63) Goto K, Hoshi Y, Sata M, Kawahara M, Takahashi M, Murohashi H. Role of the prefrontal cortex in the cognitive control of reaching movements: near-infrared spectroscopy study. *J Biomed Opt* 2011; 16(12):127003.
- (64) Grefkes C, Ritzl A, Zilles K, Fink GR. Human medial intraparietal cortex subserves visuomotor coordinate transformation. *Neuroimage* 2004; 23(4):1494-1506.
- (65) Grillner S, Locomotion in the spinal cat, Volume 7 *Advances in Behavioural Biology* 1973,515-535.
- (66) Grusser OJ, Pause M, Schreier U. Localization and responses of neurones in the parieto-insular vestibular cortex of awake monkeys (*Macaca fascicularis*). *J Physiol* 1990; 430:537-557.
- (67) Hallemans A, Ortibus E, Meire F, Aerts P. Low vision affects dynamic stability of gait. *Gait Posture* 2010; 32(4):547-551.

- (68) Hanakawa T, Fukuyama H, Katsumi Y, Honda M, Shibasaki H. Enhanced lateral premotor activity during paradoxical gait in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1999; 45(3):329-336.
- (69) Hanakawa T, Katsumi Y, Fukuyama H, Honda M, Hayashi T, Kimura J et al. Mechanisms underlying gait disturbance in Parkinson's disease: a single photon emission computed tomography study. *Brain* 1999; 122 (Pt 7):1271-1282.
- (70) Harada T, Miyai I, Suzuki M, Kubota K. Gait capacity affects cortical activation patterns related to speed control in the elderly. *Exp Brain Res* 2009; 193(3):445-454.
- (71) Harris LR, "Visual-vestibular interactions", *The International Encyclopedia of Neuroscience* (2009), Vol 10: 381-387.
- (72) Hathout GM, Bhidayasiri R. Midbrain ataxia: an introduction to the mesencephalic locomotor region and the pedunculopontine nucleus. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184(3):953-956.
- (73) Heuninckx S, Wenderoth N, Debaere F, Peeters R, Swinnen SP. Neural basis of aging: the penetration of cognition into action control. *J Neurosci* 2005; 25(29):6787-6796.
- (74) Heuninckx S, Wenderoth N, Swinnen SP. Systems neuroplasticity in the aging brain: recruiting additional neural resources for successful motor performance in elderly persons. *J Neurosci* 2008; 28(1):91-99.
- (75) Holtzer R, Friedman R, Lipton RB, Katz M, Xue X, Verghese J. The relationship between specific cognitive functions and falls in aging. *Neuropsychology* 2007; 21(5):540-548.
- (76) Horak FB, Nashner LM, Diener HC. Postural strategies associated with somatosensory and vestibular loss. *Exp Brain Res* 1990; 82(1):167-177.
- (77) Huettel SA, McCarthy G. What is odd in the oddball task? Prefrontal cortex is activated by dynamic changes in response strategy. *Neuropsychologia* 2004; 42(3):379-386.
- (78) Hugenschmidt CE, Peiffer AM, McCoy TP, Hayasaka S, Laurienti PJ. Preservation of crossmodal selective attention in healthy aging. *Exp Brain Res* 2009; 198(2-3): 273-285.
- (79) Hulliger M. Fusimotor control of proprioceptive feedback during locomotion and balancing: can simple lessons be learned for artificial control of gait? *Prog Brain Res* 1993; 97:173-180.
- (80) Hulsmann E, Erb M, Grodd W. From will to action: sequential cerebellar contributions to voluntary movement. *Neuroimage* 2003; 20(3):1485-1492.

- (81) Hutchinson S, Kobayashi M, Horkan CM, Pascual-Leone A, Alexander MP, Schlaug G. Age-related differences in movement representation. *Neuroimage* 2002; 17(4):1720-1728.
- (82) Ilg W, Giese MA, Gizewski ER, Schoch B, Timmann D. The influence of focal cerebellar lesions on the control and adaptation of gait. *Brain* 2008; 131(Pt 11):2913-2927.
- (83) Ito M. The modifiable neuronal network of the cerebellum. *Jpn J Physiol* 1984; 34(5):781-792.
- (84) Ito M. Mechanisms of motor learning in the cerebellum. *Brain Res* 2000; 886(1-2):237-245.
- (85) Jahn K, Deutschlander A, Stephan T, Kalla R, Hufner K, Wagner J et al. Supraspinal locomotor control in quadrupeds and humans. *Prog Brain Res* 2008; 171:353-362.
- (86) Jahn K, Deutschlander A, Stephan T, Kalla R, Wiesmann M, Strupp M et al. Imaging human supraspinal locomotor centers in brainstem and cerebellum. *Neuroimage* 2008; 39(2):786-792.
- (87) Jahn K, Deutschlander A, Stephan T, Strupp M, Wiesmann M, Brandt T. Brain activation patterns during imagined stance and locomotion in functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 2004; 22(4):1722-1731.
- (88) Jahn K, Strupp M, Schneider E, Dieterich M, Brandt T. Differential effects of vestibular stimulation on walking and running. *Neuroreport* 2000; 11(8):1745-1748.
- (89) Jahn K, Strupp M, Schneider E, Dieterich M, Brandt T. Visually induced gait deviations during different locomotion speeds. *Exp Brain Res* 2001; 141(3):370-374.
- (90) Jahn K, Zwergal A. Imaging supraspinal locomotor control in balance disorders. *Restor Neurol Neurosci* 2010; 28(1):105-114.
- (91) Jahn K, Zwergal A. [Functional imaging of locomotion and navigation. Physiology and neurodegeneration]. *Nervenarzt* 2010; 81(12):1450-1455.
- (92) Jeannerod M. Neural simulation of action: a unifying mechanism for motor cognition. *Neuroimage* 2001; 14(1 Pt 2):S103-S109.
- (93) Jenkinson N, Nandi D, Muthusamy K, Ray NJ, Gregory R, Stein JF et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of the pedunculopontine nucleus. *Mov Disord* 2009; 24(3):319-328.
- (94) Karnath HO, Thier P (Hrsg): *Neuropsychologie, Kap. Händigkeit*, 2. Auflage, Springer-Verlag, 2006.

-
- (95) Kasteel-van Linge A, Maas AJ. Quantification of visuo-vestibular interaction up to 5.0 Hz in normal subjects. *Acta Otolaryngol* 1990; 110(1-2):18-24.
- (96) Kennedy PM, Carlsen AN, Inglis JT, Chow R, Franks IM, Chua R. Relative contributions of visual and vestibular information on the trajectory of human gait. *Exp Brain Res* 2003; 153(1):113-117.
- (97) Khan S, Javed S, Mooney L, White P, Plaha P, Whone A et al. Clinical outcomes from bilateral versus unilateral stimulation of the pedunculopontine nucleus with and without concomitant caudal zona incerta region stimulation in Parkinson's disease. *Br J Neurosurg* 2012; 26(5):722-725.
- (98) Kluger A, Gianutsos JG, Golomb J, Ferris SH, Reisberg B. Motor/psychomotor dysfunction in normal aging, mild cognitive decline, and early Alzheimer's disease: diagnostic and differential diagnostic features. *Int Psychogeriatr* 1997; 9 Suppl 1:307-316.
- (99) Koval MJ, Lomber SG, Everling S. Prefrontal cortex deactivation in macaques alters activity in the superior colliculus and impairs voluntary control of saccades. *J Neurosci* 2011; 31(23):8659-8668.
- (100) Kubo T, Kumakura H, Hirokawa Y, Yamamoto K, Imai T, Hirasaki E. 3D analysis of human locomotion before and after caloric stimulation. *Acta Otolaryngol* 1997; 117(2):143-148.
- (101) Kuo AD. A simple model of bipedal walking predicts the preferred speed-step length relationship. *J Biomech Eng* 2001; 123(3):264-269.
- (102) Kuo AD, Donelan JM. Dynamic principles of gait and their clinical implications. *Phys Ther* 2010; 90(2):157-174.
- (103) Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM, Liotti M, Freitas CS, Rainey L et al. Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Hum Brain Mapp* 2000; 10(3):120-131.
- (104) Laurienti PJ, Burdette JH, Maldjian JA, Wallace MT. Enhanced multisensory integration in older adults. *Neurobiol Aging* 2006; 27(8):1155-1163.
- (105) Lebold CA, Almeida QJ. Evaluating the contributions of dynamic flow to freezing of gait in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis* 2010; 2010:732508.
- (106) Levine BK, Beason-Held LL, Purpura KP, Aronchick DM, Optican LM, Alexander GE et al. Age-related differences in visual perception: a PET study. *Neurobiol Aging* 2000; 21(4):577-584.
- (107) Logan D, Kiemel T, Dominici N, Cappellini G, Ivanenko Y, Lacquaniti F et al. The many roles of vision during walking. *Exp Brain Res* 2010; 206(3):337-350.
- (108) Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 2001; 412(6843):150-157.

-
- (109) Loose R, Probst T. Velocity not acceleration of self-motion mediates vestibular-visual interaction. *Perception* 2001; 30(4):511-518.
- (110) Lovejoy CO. Evolution of human walking. *Sci Am* 1988;259(5):118-125
- (111) Luft AR, Manto MU, Ben Taib NO. Modulation of motor cortex excitability by sustained peripheral stimulation: the interaction between the motor cortex and the cerebellum. *Cerebellum* 2005; 4(2):90-96.
- (112) Mahoney JR, Li PC, Oh-Park M, Verghese J, Holtzer R. Multisensory integration across the senses in young and old adults. *Brain Res* 2011; 1426:43-53.
- (113) Malouin F, Richards CL, Jackson PL, Dumas F, Doyon J. Brain activations during motor imagery of locomotor-related tasks: a PET study. *Hum Brain Mapp* 2003; 19(1):47-62.
- (114) Mansouri FA, Tanaka K, Buckley MJ. Conflict-induced behavioural adjustment: a clue to the executive functions of the prefrontal cortex. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10(2):141-152.
- (115) Marple-Horvat DE, Armstrong DM. Central regulation of motor cortex neuronal responses to forelimb nerve inputs during precision walking in the cat. *J Physiol* 1999; 519 Pt 1:279-299.
- (116) Marx E, Deutschlander A, Stephan T, Dieterich M, Wiesmann M, Brandt T. Eyes open and eyes closed as rest conditions: impact on brain activation patterns. *Neuroimage* 2004; 21(4):1818-1824.
- (117) Marx E, Stephan T, Nolte A, Deutschlander A, Seelos KC, Dieterich M et al. Eye closure in darkness animates sensory systems. *Neuroimage* 2003; 19(3):924-934.
- (118) Matsukawa K, Kamei H, Minoda K, Udo M. Interlimb coordination in cat locomotion investigated with perturbation. I. Behavioral and electromyographic study on symmetric limbs of decerebrate and awake walking cats. *Exp Brain Res* 1982; 46(3):425-437.
- (119) Menz HB, Lord SR, St George R, Fitzpatrick RC. Walking stability and sensorimotor function in older people with diabetic peripheral neuropathy. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85(2):245-252.
- (120) Mihara M, Miyai I, Hatakenaka M, Kubota K, Sakoda S. Role of the prefrontal cortex in human balance control. *Neuroimage* 2008; 43(2):329-336.
- (121) Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24:167-202.
- (122) Milner KL, Mogenson GJ. Electrical and chemical activation of the mesencephalic and subthalamic locomotor regions in freely moving rats. *Brain Res* 1988; 452(1-2):273-285.

-
- (123) Molnar-Szakacs I, Iacoboni M, Koski L, Mazziotta JC. Functional segregation within pars opercularis of the inferior frontal gyrus: evidence from fMRI studies of imitation and action observation. *Cereb Cortex* 2005; 15(7):986-994.
- (124) Mori S, Matsui T, Kuze B, Asanome M, Nakajima K, Matsuyama K. Stimulation of a restricted region in the midline cerebellar white matter evokes coordinated quadrupedal locomotion in the decerebrate cat. *J Neurophysiol* 1999; 82(1):290-300.
- (125) Morishima Y, Okuda J, Sakai K. Reactive mechanism of cognitive control system. *Cereb Cortex* 2010; 20(11):2675-2683.
- (126) Morton SM, Bastian AJ. Cerebellar control of balance and locomotion. *Neuroscientist* 2004; 10(3):247-259.
- (127) Morton SM, Bastian AJ. Cerebellar contributions to locomotor adaptations during splitbelt treadmill walking. *J Neurosci* 2006; 26(36):9107-9116.
- (128) Muhlau M, Hermsdorfer J, Goldenberg G, Wohlschlagel AM, Castrop F, Stahl R et al. Left inferior parietal dominance in gesture imitation: an fMRI study. *Neuropsychologia* 2005; 43(7):1086-1098.
- (129) Nebel K, Wiese H, Stude P, de Greiff A, Diener HC, Keidel M. On the neural basis of focused and divided attention. *Brain Res Cogn Brain Res* 2005; 25(3):760-776.
- (130) Niemitz C. The evolution of the upright posture and gait--a review and a new synthesis. *Naturwissenschaften* 2010; 97(3):241-263.
- (131) Nutt JG, Marsden CD, Thompson PD. Human walking and higher-level gait disorders, particularly in the elderly. *Neurology* 1993; 43(2):268-279.
- (132) O'Connor SM, Kuo AD. Direction-dependent control of balance during walking and standing. *J Neurophysiol* 2009; 102(3):1411-1419.
- (133) Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87(24):9868-9872.
- (134) Ogiso T, Kobayashi K, Sugishita M. The precuneus in motor imagery: a magnetoencephalographic study. *Neuroreport* 2000; 11(6):1345-1349.
- (135) Ordidge R. The development of echo-planar imaging (EPI): 1977-1982. *MAGMA* 1999; 9(3):117-121.
- (136) Ouchi Y, Okada H, Yoshikawa E, Nobezawa S, Futatsubashi M. Brain activation during maintenance of standing postures in humans. *Brain* 1999; 122 (Pt 2):329-338.
- (137) Pahapill PA, Lozano AM. The pedunculo-pontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain* 2000; 123 (Pt 9):1767-1783.

-
- (138) Pardo JV, Fox PT, Raichle ME. Localization of a human system for sustained attention by positron emission tomography. *Nature* 1991; 349(6304):61-64.
- (139) Park DC, Welsh RC, Marshuetz C, Gutchess AH, Mikels J, Polk TA, Noll DC, Taylor SF Working memory for complex scenes: age differences in frontal and hippocampal activations. *J Cogn Neurosci*. 2003 Nov15;15(8): 1122-34.
- (140) Passingham D, Sakai K. The prefrontal cortex and working memory: physiology and brain imaging. *Curr Opin Neurobiol* 2004; 14(2):163-168.
- (141) Passingham RE. Two cortical systems for directing movement. *Ciba Found Symp* 1987; 132:151-164.
- (142) Paus T. Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2(6):417-424.
- (143) Peiffer AM, Hugenschmidt CE, Maldjian JA, Casanova R, Srikanth R, Hayasaka S et al. Aging and the interaction of sensory cortical function and structure. *Hum Brain Mapp* 2009; 30(1):228-240.
- (144) Petrides M, Pandya DN. Projections to the frontal cortex from the posterior parietal region in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 1984; 228(1):105-116.
- (145) Petrides M, Pandya DN. Dorsolateral prefrontal cortex: comparative cytoarchitectonic analysis in the human and the macaque brain and corticocortical connection patterns. *Eur J Neurosci* 1999; 11(3):1011-1036.
- (146) Plaha P, Ben Shlomo Y, Patel NK, Gill SS. Stimulation of the caudal zona incerta is superior to stimulation of the subthalamic nucleus in improving contralateral parkinsonism. *Brain* 2006; 129(Pt 7):1732-1747.
- (1437) Probst T, Loose R, King SK, Stott JR, Wist ER, Wright R. Perception of direction of visual motion. II. Influence of linear body acceleration. *Behav Brain Res* 1996; 81(1-2):147-154.
- (148) Probst T, Straube A, Bles W. Differential effects of ambivalent visual-vestibular-somatosensory stimulation on the perception of self-motion. *Behav Brain Res* 1985; 16(1):71-79.
- (149) Prokop T, Schubert M, Berger W. Visual influence on human locomotion. Modulation to changes in optic flow. *Exp Brain Res* 1997; 114(1):63-70.
- (150) Raichlen DA, Gordon AD, Harcourt-Smith WE, Foster AD, Haas WR. Laetoli footprints preserve earliest direct evidence of human-like bipedal biomechanics. *PLoS One* 2010; 5(3):e9769.
- (151) Reelick MF, van Iersel MB, Kessels RP, Rikkert MG. The influence of fear of falling on gait and balance in older people. *Age Ageing* 2009; 38(4):435-440.

-
- (152) Rolland AS, Karachi C, Muriel MP, Hirsch EC, Francois C. Internal pallidum and substantia nigra control different parts of the mesopontine reticular formation in primate. *Mov Disord* 2011; 26(9):1648-1656.
- (153) Rosen AC, Prull MW, O'Hara R, Race EA, Desmond JE, Glover GH et al. Variable effects of aging on frontal lobe contributions to memory. *Neuroreport* 2002; 13(18):2425-2428.
- (154) Ruby P, Decety J. Effect of subjective perspective taking during simulation of action: a PET investigation of agency. *Nat Neurosci* 2001; 4(5):546-550.
- (155) Rushworth MF, Hadland KA, Gaffan D, Passingham RE. The effect of cingulate cortex lesions on task switching and working memory. *J Cogn Neurosci* 2003; 15(3):338-353.
- (156) Rypma B, Berger JS, Prabhakaran V, Bly BM, Kimberg DY, Biswal BB et al. Neural correlates of cognitive efficiency. *Neuroimage* 2006; 33(3):969-979.
- (157) Sabatini U, Boulanouar K, Fabre N, Martin F, Carel C, Colonnese C et al. Cortical motor reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease: a functional MRI study. *Brain* 2000; 123 (Pt 2):394-403.
- (158) Sahyoun C, Floyer-Lea A, Johansen-Berg H, Matthews PM. Towards an understanding of gait control: brain activation during the anticipation, preparation and execution of foot movements. *Neuroimage* 2004; 21(2):568-575.
- (159) Salmaso D, Longoni AM. Problems in the assessment of hand preference. *Cortex* 1985; 21(4):533-549.
- (160) Sato S, Hashimoto T, Nakamura A, Ikeda S. Stereotyped stepping associated with lesions in the bilateral medial frontoparietal cortices. *Neurology* 2001; 57(4):711-713.
- (161) Sawaki L, Yaseen Z, Kopylev L, Cohen LG. Age-dependent changes in the ability to encode a novel elementary motor memory. *Ann Neurol* 2003; 53(4):521-524.
- (162) Scarmeas N, Zarahn E, Anderson KE, Hilton J, Flynn J, Van Heertum RL et al. Cognitive reserve modulates functional brain responses during memory tasks: a PET study in healthy young and elderly subjects. *Neuroimage* 2003; 19(3):1215-1227.
- (163) Schluter ND, Krams M, Rushworth MF, Passingham RE. Cerebral dominance for action in the human brain: the selection of actions. *Neuropsychologia* 2001; 39(2):105-113.
- (164) Schmahmann JD, Toga AW, Doyon J, Petrides M, Evans AC MRI atlas of the human cerebellum. Academic Press 2000; San Diego

- (165) Schmahmann JD, Pandya DN. Anatomic organization of the basilar pontine projections from prefrontal cortices in rhesus monkey. *J Neurosci* 1997; 17(1):438-458.
- (166) Seidler RD, Bernard JA, Burutolu TB, Fling BW, Gordon MT, Gwin JT et al. Motor control and aging: links to age-related brain structural, functional, and biochemical effects. *Neurosci Biobehav Rev* 2010; 34(5):721-733.
- (167) Sepulcre J, Masdeu JC, Sastre-Garriga J, Goni J, Velez-de-Mendizabal N, Duque B et al. Mapping the brain pathways of declarative verbal memory: Evidence from white matter lesions in the living human brain. *Neuroimage* 2008; 42(3):1237-1243.
- (168) Sheridan PL, Hausdorff JM. The role of higher-level cognitive function in gait: executive dysfunction contributes to fall risk in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24(2):125-137.
- (169) Shik ML, Orlovsky GN. Neurophysiology of locomotor automatism. *Physiol Rev* 1976; 56(3):465-501.
- (170) Siemens AG Medical Solutions: Magnete, Spins und Resonanzen - eine Einführung in die Magnetresonanztomographie, 2003.
- (171) Sirigu A, Cohen L, Duhamel JR, Pillon B, Dubois B, Agid Y, Pierrot-Deseilligny C. Neuroreport, Congruent unilateral impairments for real and imagined hand movements. *Neuroreport*. 1995 May 9;6(7):997-1001.
- (172) Snijders AH, van de Warrenburg BP, Giladi N, Bloem BR. Neurological gait disorders in elderly people: clinical approach and classification. *Lancet Neurol* 2007; 6(1):63-74.
- (173) Solbakk AK, Fuhrmann AG, Furst AJ, Hale LA, Oga T, Chetty S et al. Altered prefrontal function with aging: insights into age-associated performance decline. *Brain Res* 2008; 1232:30-47.
- (174) Spence C, Nicholls ME, Driver J. The cost of expecting events in the wrong sensory modality. *Percept Psychophys* 2001; 63(2):330-336.
- (175) Stahnisch FW. Making the brain plastic: early neuroanatomical staining techniques and the pursuit of structural plasticity, 1910-1970. *J Hist Neurosci* 2003; 12(4):413-435.
- (176) Stelmach GE, Goggin NL, Amrhein PC. Aging and the restructuring of precued movements. *Psychol Aging* 1988; 3(2):151-157.
- (177) Stolze H, Vieregge P, Deuschl G. [Gait disturbances in neurology]. *Nervenarzt* 2008; 79(4):485-499.
- (178) Stone SP, Halligan PW, Greenwood RJ. The incidence of neglect phenomena and related disorders in patients with an acute right or left hemisphere stroke. *Age Ageing* 1993; 22(1):46-52.

- (179) Stuckrad-Barre v. S., Fogel W., Jost WH., Gangstörungen im Alter, Hessisches Ärzteblatt Mai 2009
- (180) Suzuki M, Gottlieb J. Distinct neural mechanisms of distractor suppression in the frontal and parietal lobe. *Nat Neurosci* 2013; 16(1):98-104.
- (181) Tani N, Saitoh Y, Kishima H, Oshino S, Hatazawa J, Hashikawa K et al. Motor cortex stimulation for levodopa-resistant akinesia: case report. *Mov Disord* 2007; 22(11):1645-1649.
- (182) Thaut MH. Neural basis of rhythmic timing networks in the human brain. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 999:364-373.
- (183) Treserras S, Boulanouar K, Conchou F, Simonetta-Moreau M, Berry I, Celsis P et al. Transition from rest to movement: brain correlates revealed by functional connectivity. *Neuroimage* 2009; 48(1):207-216.
- (184) Tyrrell PJ. Apraxia of gait or higher level gait disorders: review and description of two cases of progressive gait disturbance due to frontal lobe degeneration. *J R Soc Med* 1994; 87(8):454-456.
- (185) Ullsperger M, von Cramon DY. Neuroimaging of performance monitoring: error detection and beyond. *Cortex* 2004; 40(4-5):593-604.
- (186) Vaillancourt DE, Thulborn KR, Corcos DM. Neural basis for the processes that underlie visually guided and internally guided force control in humans. *J Neurophysiol* 2003; 90(5):3330-3340.
- (187) van Hedel HJ, Dietz V. The influence of age on learning a locomotor task. *Clin Neurophysiol* 2004; 115(9):2134-2143.
- (188) Viswanathan A, Freeman RD. Neurometabolic coupling in cerebral cortex reflects synaptic more than spiking activity. *Nat Neurosci* 2007; 10(10):1308-1312.
- (189) Vogt BA, Finch DM, Olson CR. Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions. *Cereb Cortex* 1992; 2(6):435-443.
- (190) Vogt S, Buccino G, Wohlschläger AM, Canessa N, Shah NJ, Zilles K et al. Prefrontal involvement in imitation learning of hand actions: effects of practice and expertise. *Neuroimage* 2007; 37(4):1371-1383.
- (191) Waespe W, Cohen B, Raphan T. Dynamic modification of the vestibulo-ocular reflex by the nodulus and uvula. *Science* 1985; 228(4696):199-202.
- (192) Wannier T, Bastiaanse C, Colombo G, Dietz V. Arm to leg coordination in humans during walking, creeping and swimming activities. *Exp Brain Res* 2001; 141(3):375-379.

- (193) Ward NS, Frackowiak RS. Age-related changes in the neural correlates of motor performance. *Brain* 2003; 126(Pt 4):873-888.
- (194) Wenderoth N, Debaere F, Sunaert S, Swinnen SP. The role of anterior cingulate cortex and precuneus in the coordination of motor behaviour. *Eur J Neurosci* 2005; 22(1):235-246.
- (195) Wenzel R, Bartenstein P, Dieterich M, Danek A, Weindl A, Minoshima S et al. Deactivation of human visual cortex during involuntary ocular oscillations. A PET activation study. *Brain* 1996; 119 (Pt 1):101-110.
- (196) Williamson JW, McColl R, Mathews D, Mitchell JH, Raven PB, Morgan WP. Brain activation by central command during actual and imagined handgrip under hypnosis. *J Appl Physiol (1985)* 2002; 92(3):1317-1324.
- (197) Winstein CJ, Pohl PS. Effects of unilateral brain damage on the control of goal-directed hand movements. *Exp Brain Res* 1995; 105(1):163-174.
- (198) Wishart LR, Lee TD, Cunningham SJ, Murdoch JE. Age-related differences and the role of augmented visual feedback in learning a bimanual coordination pattern. *Acta Psychol (Amst)* 2002; 110(2-3):247-263.
- (199) Wolfson L, Whipple R, Derby CA, Amerman P, Murphy T, Tobin JN et al. A dynamic posturography study of balance in healthy elderly. *Neurology* 1992; 42(11):2069-2075.
- (200) Ye BS, Kim YD, Nam HS, Lee HS, Nam CM, Heo JH. Clinical manifestations of cerebellar infarction according to specific lobular involvement. *Cerebellum* 2010; 9(4):571-579.
- (201) Yogev G, Giladi N, Peretz C, Springer S, Simon ES, Hausdorff JM. Dual tasking, gait rhythmicity, and Parkinson's disease: which aspects of gait are attention demanding? *Eur J Neurosci* 2005; 22(5):1248-1256.
- (202) Yoon B, Shim YS, Lee KS, Shon YM, Yang DW. Region-specific changes of cerebral white matter during normal aging: a diffusion-tensor analysis. *Arch Gerontol Geriatr* 2008; 47(1):129-138.
- (203) Yoon JH, Hoffman JN, D'Esposito M. Segregation of function in the lateral prefrontal cortex during visual object working memory. *Brain Res* 2007; 1184:217-225.
- (204) Zwergal A, Linn J, Xiong G, Brandt T, Strupp M, Jahn K. Aging of human supraspinal locomotor and postural control in fMRI. *Neurobiol Aging*. 2012 Jun;33(6):1073-84.

8.0 Danksagung

Für die Möglichkeit, an ihrer Klinik die Studie durchführen zu können, möchte ich Frau Prof. Marianne Dieterich herzlich danken.

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Klaus Jahn danke ich für die Überlassung dieses interessanten Themas, sowie für die Unterstützung und Motivation.

Weiterhin möchte ich mich besonders Herrn PD Dr. Zwergal für die gute Betreuung und Anregungen in der Anfangsphase dieser Arbeit bedanken.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie, Freunden und Wegbegleitern, insbesondere Corinna, Monika und Markus für ihre Geduld, ihre Unterstützung und Rücksichtnahme - bis zur letzten Seite dieser Arbeit und darüber hinaus – danken.