Aus dem Institut für Anatomie I
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktorin: Univ. - Prof. Dr. med. Dr. rer. pol. Svenja Caspers

Variabilität der einfachen distalen Motorik im höheren Lebensalter

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Sophia Charlotte Peters

2023

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:
Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker
Erstgutachterin: Prof. Dr. med. Dr. rer. pol. Svenja Caspers
Zweitgutacher: Prof. Dr. med. Alfons Schnitzler

Diese Arbeit widme ich dankbar meinen Eltern.

ZUSAMMENFASSUNG (DEUTSCH)

Aufgrund des demografischen Wandels und der damit verbundenen Zunahme älterer Menschen in unserer Gesellschaft ist es von essenzieller Bedeutung, den physiologischen Alterungsprozess besser zu kennen, um Krankheiten früh erfassen und behandeln zu können. Vor allem der Hand und der einfachen Motorik, die ein selbstständiges Leben ermöglicht, kommt im Alltag eine große Bedeutung zu. Entfällt diese Selbstständigkeit aufgrund einer Verschlechterung der Motorik, besteht folglich eine große Anforderung an pflegerische Unterstützung im Alltag. In den bisherigen Studien wurden hauptsächlich Veränderungen im motorischen Verhalten, Hirnatrophieraten oder Veränderungen in den Hirnaktivitätsmustern während der Ausführung des motorischen Verhaltens beschrieben. Ziel dieser Arbeit war es, einen altersphysiologischen Zusammenhang zwischen einfachen motorischen Fähigkeiten und strukturellen Veränderungen im Gehirn älterer Proband:innen (55-85 Jahre) nachzuweisen. Grundlage hierfür waren die Datensätze der 1000BRAINS-Studie. Zur Erfassung der motorischen Leistungsfähigkeit wurde mit den Proband:innen (n=709) der Finger-Tapping-Test in verschiedenen Modi durchgeführt. Die Bildgebung des Gehirns erfolgte über T1- gewichtete MRT-Aufnahmen. Die statistische Auswertung ergab eine signifikante Korrelation des Alters mit den Ergebnissen des Finger-Tapping-Tests und der kortikalen Dicke des Gyrus praecentralis als zentrale Struktur der Motorik. Allerdings konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der kortikalen Dicke des Gyrus praecentralis und den Ergebnissen des Finger-Tapping-Tests hergestellt werden. Die oberflächenbasierte, strukturelle Ganzhirn-Analyse über FreeSurfer zeigte eine Korrelation der Hirnoberfläche und des Hirnvolumens mit den Ergebnissen der motorischen Testreihe. Entgegen unserer Hypothese scheinen weniger die klassischen, motorischen Areale im Alterungsprozess Einfluss auf die Leistungsfähigkeit im Finger-Tapping-Test zu haben, da vor allem temporale und okzipitale Bereiche des Gehirns eine Korrelation aufweisen. Dies legt die Vermutung nahe, dass ältere Menschen möglicherweise kompensatorisch zusätzliche, primär nicht-motorische Areale des Gehirns einsetzen, um einfache, motorische Aufgaben aufrechtzuerhalten.

ZUSAMMENFASSUNG (ENGLISCH)

Due to the demographic change and the associated increase in older people in our society it is essential to gain a better knowledge of the physiological aging process to detect and treat diseases at an early stage. Thereby, hand and simple motor skills are of great importance in everyday life by enabling independent living even into older age. If this autonomy and independence is lost due to a deterioration of motor function, there is consequently a great demand for nursing support in everyday life.

So far studies mainly described changes in motor behaviour, brain atrophy rates or changes in brain activity patterns during the execution of motor behaviour. The aim of this work was to demonstrate an age-physiological relationship between simple motor skills and structural changes in the brain of older subjects (55-85 years). The basis for this was the data of the 1000BRAINS study. To assess motor performance the finger tapping test was performed with the subjects (n=709) in different modes. Brain imaging was performed using T1-weighted MRI scans.

The analysis revealed a significant correlation of age with the results of the finger tapping test as well as the cortical thickness of the precentral gyrus. However, no correlation could be established between the cortical thickness of the precentral gyrus, as a central structure of motor control, and results in the finger tapping test. Whole-brain surface-based structural analysis however, showed a correlation of surface area and volume with results of the simple motor task. Contrary to the expectations, the classical motor areas of the brain in aging do not seem to influence performance in the finger tapping test, as mainly temporal and occipital areas of the brain show a correlation.

This suggests that older people may compensatorily use additional primarily non-motor areas of the brain to maintain simple, motor tasks stable in older age.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

CT	Kortikale Dicke (cortical thickness)
D2	Zeigefinger
FoV	Field of view
Gpre	Gyrus praecentralis
lh	Linke Hemisphäre
MPRAGE	Magnetization prepared rapid acquisition gradient echo
MW	Mittelwert
(f)MR(T)	(funktionelle) Magnetresonanz - (Tomographie)
rh	Rechte Hemisphäre
ROI	Region of interest
SA	Hirnoberfläche (surface area)
SD	Standardabweichung
TE	Echo time
ToF	Time of flight
TR	Repetition time
TI	Inversion time
T1	Wichtung der MRT-Sequenz
VO	Hirnvolumen (volume)
vs.	versus
V1LH	Interne Frequenz Finger-Tapping-Test linker Zeigefinger
V2RH	Interne Frequenz Finger-Tapping-Test rechter Zeigefinger
V3LH	Maximale Frequenz Finger-Tapping-Test linker Zeigefinger
V4RH	Maximale Frequenz Finger-Tapping-Test rechter Zeigefinger

INHALTSVERZEICHNIS

ZUSAMMENFASSUNG (DEUTSCH) I

ZUSAMMENFASSUNG (ENGLISCH) II

INHALTSVERZEICHNIS IV

1 EINLEITUNG 1

1.1 DIE BEDEUTUNG DER MOTORIK IM ALLTAG 1

1.2 DIE MOTORISCHEN AREALE DES GEHIRNS 2

1.3 DAS GEHIRN IM PHYSIOLOGISCHEN ALTERUNGSPROZESS 4

1.4 DER EINFLUSS DES ALTERNS AUF DIE EINFACHE DISTALE MOTORIK 5

1.5 DIE AKTIVIERUNGSMUSTER DES GEHIRNS IM HÖHEREN LEBENSALTER BEI DER AUSFÜHRUNG MOTORISCHER AUFGABEN 6

2 DAS ZIEL DER ARBEIT 9

3 MATERIAL UND METHODEN 10

3.1 DIE DATENERHEBUNG 10

3.2 DIE STUDIENPOPULATION 11

3.3 DIE MOTORISCHE TESTREIHE 12

3.4 DIE ERHEBUNG DER BILDGEBUNGSDATEN DES GEHIRNS 13

3.5 DER REGIONALE ANSATZ 13

3.6 DER GANZHIRN-ANSATZ 14

3.7 DIE STATISTIK MITTELS SPSS 15

4 ERGEBNISSE 18

4.1 DIE DESKRIPTIVE STATISTIK 18

4.2 DER FINGER-TAPPING-TEST 18

4.3 DER REGIONALE ANSATZ 23

4.4 DER GANZHIRN-ANSATZ 27

4.4.1 LEITFRAGE 1: DIE KORRELATION ZWISCHEN CT, SA UND VO UND DER EINFACHEN DISTALEN MOTORIK 27

4.4.2 LEITFRAGE 2: DIE GESCHLECHTERUNTERSCHIEDE IN DER GANZHIRN-ANALYSE 34

4.4.3 POST-HOC ANALYSE: DIE KORRELATION VON CT/SA/VO MIT DER DIFFERENZ DER MAXIMALEN UND INTERNEN FREQUENZ DES FINGER-TAPPING-TESTS 42

4.4.4 POST-HOC ANALYSE: DIE GESCHLECHTERUNTERSCHIEDE IN DER KORRELATION VON CT/SA/VO MIT DER DIFFERENZ IM FINGER-TAPPING-TEST 42

5 DISKUSSION 46

5.1 DIE MOTORIK AUF GRUNDLAGE DES FINGER-TAPPING-TESTS IM ALTERUNGSPROZESS 46

5.2 DIE BEDEUTUNG MOTORISCHER HIRNAREALE 47

5.3 DIE BEDEUTUNG NICHT-MOTORISCHER HIRNAREALE 49

5.4 LIMITATIONEN UND AUSBLICK 53

6 SCHLUSSFOLGERUNG 56

7 LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS 58

8 DANKSAGUNG 1

1 EINLEITUNG

1.1 DIE BEDEUTUNG DER MOTORIK IM ALLTAG

In der heutigen Gesellschaft steht das Altern der Bevölkerung in Zusammenhang mit dem demografischen Wandel zunehmend im Vordergrund. Die Gesellschaft im Gesamten wird älter, der Anteil der alten Menschen nimmt stetig zu (Organização Mundial de Saúde, 2022). Da das Alter ein großer Risikofaktor für das Auftreten von Krankheiten, wie z.B. maligne oder neurodegenerative Erkrankungen (exemplarisch Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer) (de Lau & Breteler, 2006, Licher et al., 2019; Reitz, Brayne, & Mayeux, 2011) ist, wird es nach Stand der aktuellen Entwicklung in naher Zukunft mehr ältere Menschen mit Erkrankungen des höheren Lebensalters geben (Organização Mundial de Saúde, 2022).

Wie im Allgemeinen bekannt ist und beobachtet wird, nehmen mit zunehmendem Lebensalter die Fähigkeiten, motorische Tätigkeiten ausführen zu können, kontinuierlich ab. Beispiele hierfür wären der Umgang mit Kleingeld, das Hantieren mit Schlüsseln und das Schließen von Hemdknöpfen. All diesen Tätigkeiten ist gemein, dass die Funktion der Hand im Fokus der Tätigkeit steht. In einer empirischen Studie von Shiffman (1992) mit insgesamt 40 Proband:innen im Alter von 24 bis 87 Jahren wurde der Effekt des Alterns auf die Funktion der Hand untersucht. Hierbei zeigte sich, dass die Fähigkeit, die Hand wie gewohnt zu nutzen, bis zu einem Lebensalter von 65 Jahren relativ stabil bleibt, danach ist eine langsam fortschreitende Einschränkung in der Nutzung der Hand zu beobachten. Ab einem Alter von 75 Jahren werden die Unterschiede in der Abnahme der Leistungsfähigkeit im Vergleich zu den jüngeren Proband:innen am deutlichsten. Es zeigte sich beispielsweise, dass ältere Proband:innen bei dem Versuch eine Milchflasche zu öffnen und anschließend Milch in ein Glas einzuschenken, mehr Zeit benötigen als jüngere Proband:innen. Mit zunehmendem Alter nimmt zusätzlich die Kraft der Hand ab und ältere Menschen müssen bei Bewegungen häufiger neu ansetzen, um diese ausführen zu können (Shiffman, 1992).

Wichtig in diesem Zusammenhang ist, dass eine Verschlechterung der motorischen Fähigkeiten in direktem Zusammenhang mit einer erhöhten Hilfs- und Pflegebedürftigkeit steht. Der Bedarf an Pflegekräften, die ältere Menschen bei Tätigkeiten wie Essen und Anziehen unterstützen, ist gestiegen. In einer Analyse

der *„Möglichkeiten und Grenzen selbstständiger Lebensführung in privaten Haushalten (MUG II)“* in Bezug auf die Einschränkungen im alltäglichen Leben zeigte, dass bei einer Bewegungseinschränkung, im Sinne einer motorischen Verschlechterung, alltägliche Verrichtungen nicht mehr selbstständig ausgeführt werden können. Somit kommt es zu einem erhöhten Bedarf an pflegerischer Unterstützung sowie Hilfe bei Tätigkeiten im Haushalt und generellen Hilfen im Alltag (Schneekloth & Hans Werner, 2005).

Um die dadurch entstehende Belastung des Gesundheitssystems zu minimieren, ist es von essenzieller Bedeutung, Krankheiten früh zu erkennen oder auch ganz vermeiden zu können. Grundlage dafür ist, dass man den physiologischen Alterungsprozess des Menschen kennt und versteht, um so eine Abgrenzung zu pathologischen Veränderungen vornehmen zu können. Da im höheren Alter eine große interindividuelle Variabilität zwischen den Menschen und ihren Fähigkeiten besteht, ist es umso wichtiger den „Normalzustand“ des alten Menschen zu kennen und Abweichungen davon erkennen und einordnen zu können.

1.2 Die Motorischen Areale des Gehirns

Die Abläufe von motorischen Handlungen werden im menschlichen Gehirn durch unterschiedliche Areale (Trepel, M. 2021, Donoghue & Sanes, 1994) koordiniert. Das wichtigste Areal ist dabei der primär motorische Kortex, welcher sich im Gyrus praecentralis, einem Bereich des posterioren Frontallappens (Abb. 1a), befindet. Er ist für die Ausführung von willkürlichen motorischen Bewegungen unerlässlich. Im Frontallappen befinden sich zusätzlich weitere Areale, die für die Planung und Steuerung von Bewegungen essenziell sind. Neben dem primär motorischen Kortex sind dies der prämotorische und der supplementärmotorische Kortex. Der prämotorische Kortex (Abb. 1a) befindet sich vor dem primär motorischen Kortex und etwas weiter lateral an der Hirnoberfläche. Der supplementärmotorische Kortex (Abb. 1a) liegt ebenfalls vor dem primär motorischen Kortex, jedoch rostral und medial des prämotorischen Kortex.

Der Gyrus praecentralis erhält seine Afferenzen primär aus anderen kortikalen Arealen, wie zum Beispiel dem prämotorischen sowie dem supplementärmotorischen Kortex und darüber hinaus subkortikal aus dem Thalamus. Die Efferenzen des Gyrus praecentralis bilden die Pyramidenbahn, welche durch die Capsula interna in Richtung des Hirnstamms verläuft und die

Bewegungsimpulse zu den jeweiligen motorischen Ausführungsorganen weiterleitet.

Eine Besonderheit des primär motorischen Kortex bzw. des Gyrus praecentralis ist seine somatotopische Gliederung in Form des motorischen Homunculus. Jede Region des Körpers wird durch ein bestimmtes Areal im Gyrus praecentralis repräsentiert (Abb.1b). Körperteile, welche motorisch besonders fein differenziert sind, z.B. die Hand, das Gesicht oder die Zunge, werden durch ein entsprechend großes Areal im Gyrus praecentralis repräsentiert.

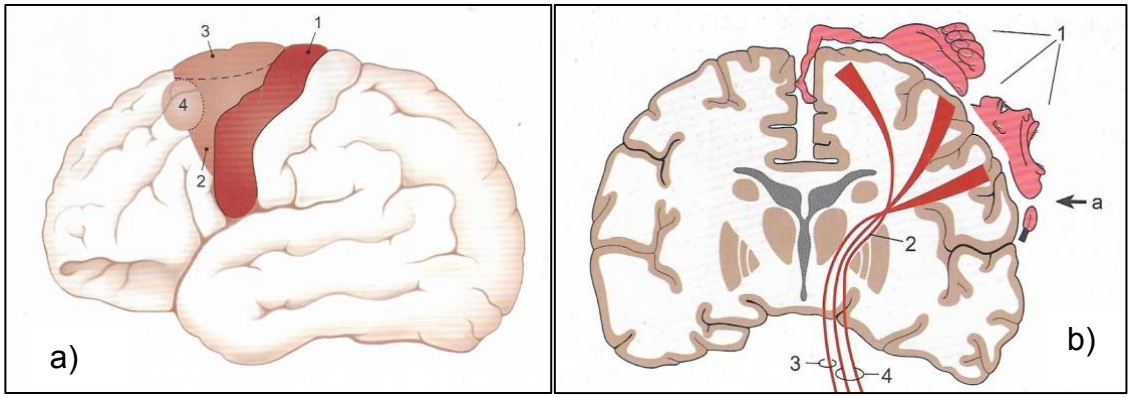

Abb. 1: a) *„Motorische Kortexareale, von lateral 1) Gyrus praecentralis/Motorkortex 2) prämotorischer Kortex 3) supplementärmotorischer Kortex 4) frontales Augenfeld“*; b) *„Ursprung und Verlauf der Pyramidenbahn; 1) Motorkortex mit somatotopischer Gliederung 2) Capsula interna 3) Tractus corticonuclearis 4) Tractus corticospinalis“.* Abbildungen aus Trepel, Neuroanatomie. Struktur und Funktion, 8. Auflage 2021© Elsevier GmbH, Urban & Fischer, München.

1.3 Das Gehirn im physiologischen Alterungsprozess

Viele Querschnittstudien, welche die Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) als Grundlage der Auswertung von altersbedingten Veränderungen des Gehirns haben, weisen darauf hin, dass es im Laufe des Alterungsprozesses im Allgemeinen zu einer Verringerung der kortikalen Dicke, einer Abnahme des Volumens subkortikaler Strukturen und einer Aufweitung des Ventrikelsystems kommt (Allen, Bruss, Brown, & Damasio, 2005; Fjell et al., 2009a, 2009b; Raz et al., 2004, 2003; Raz & Rodrigue, 2006; Resnick et al., 2000; Walhovd, Fjell, Reinvang, Lundervold, Dale, Eilertsen, et al., 2005; Westlye et al., 2009). Beispielsweise beschreiben Sowell et al. (2003) in einer Studie zu Veränderungen der Dichte der grauen Substanz im physiologischen Alterungsprozess (176 Proband:innen, 7-87 Jahre), dass es zu einer signifikanten, nicht-linearen Abnahme der Dichte der grauen Substanz kommt. Die stärkste Abnahme ist zwischen dem 7. und 60. Lebensjahr zu verzeichnen, vor allem in frontalen und parietalen Assoziationskortizes. In Bereichen des posterioren Temporallappens sowie des inferioren Parietallappens sei ein umgekehrter Effekt zu beobachten. Hier zeige sich bis zum 30. Lebensjahr eine Zunahme der Dichte der grauen Substanz, die dann bis in spätere Lebensdekaden stabil bleibt. Im zingulären Kortex und im okzipitalen Kortex um den Sulcus calcarinus ist eine moderate, lineare Abnahme der Dichte der grauen Substanz zu verzeichnen (Sowell et al., 2003).

Versucht man nun, die Effekte des Alters auf den Motorkortex bzw. den Gyrus praecentralis etwas genauer zu beschreiben, findet man verschiedene, zum Teil gegensätzliche Erkenntnisse zu diesem Thema (Good et al., 2001; Jernigan et al., 1991, 2001; Pfefferbaum et al., 1994; Raz et al., 1997; Salat et al., 2004). Zum einen wird beispielweise durch Raz et al. (1997) beschrieben, dass es im Volumen der grauen Substanz des praefrontalen Kortex die größte Abnahme im Alterungsprozess gibt, aber dass es im Gegensatz dazu nur einen minimalen Einfluss des Alters auf den primär motorischen Kortex, also den Gyrus praecentralis, gibt (Raz et al., 1997). Im Vergleich dazu berichten mehrere Studien jedoch darüber, dass es im Gyrus praecentralis zu einer stetigen und deutlichen Abnahme der kortikalen Dicke kommt (Frangou et al., 2021; Lemaitre et al., 2012; Sele, Liem, Mérillat, & Jäncke, 2021; Storsve et al., 2014).

1.4 Der Einfluss des Alterns auf die einfache distale Motorik

Wie in Abschnitt 1.1. beschrieben, kommt der Motorik im höheren Lebensalter eine große Bedeutung zu. Um dies noch etwas zu spezifizieren, ist festzuhalten, dass bei vielen Aktivitäten des Alltages die Hand im Mittelpunkt steht.

Im Allgemeinen kommt es im physiologischen Alterungsprozess zu einer Verschlechterung der einfachen distalen Motorik, häufig repräsentiert durch die Funktion der Hand (Krampe, 2002; C. D. Smith et al., 1999). Bei genauerer Betrachtung der Veränderungen der einfachen distalen Motorik im Verlauf des Alterns zeigt sich, dass es Unterschiede zwischen jungen und älteren, sowie zwischen kranken und gesunden Proband:innen gibt. Im folgenden Abschnitt werden mehrere Studien exemplarisch vorgestellt, welche diese Unterschiede genauer beleuchten.

Eine Möglichkeit, die einfache distale Motorik zu messen und zu vergleichen, ist zum Beispiel die Durchführung des Finger-Tapping-Tests (Beschreibung des Ablaufes in Kapitel *3.3 Die motorische Testreihe*). Auf dieser Grundlage verglichen Aoiki und Fukuoka (2010) jüngere und ältere Proband:innen. Der Vergleich der Ergebnisse des Finger-Tapping-Tests zwischen jungen Proband:innen im Alter von 18-25 Jahren und älteren Proband:innen im Alter von 65-77 Jahren ergab eine geringere Finger-Tapping-Frequenz bzw. einen längeren Abstand zwischen den einzelnen Taps in der Gruppe der älteren Proband:innen (Aoki & Fukuoka, 2010).

Einen Vergleich zwischen Proband:innen mit Erkrankungen des höheren Lebensalters, welche die Funktion der Hand beeinträchtigen, exemplarisch Morbus Parkinson mit einem Tremor als Leitsymptom, und gesunden Proband:innen stellt beispielsweise eine großen Kohortenstudie (n=1912) von Hoogendam et al. (2014) dar. Hier sollten Proband:innen über 45 Jahren mit ihrer dominanten Hand eine Spirale nachzeichnen. Es zeigte sich, dass es ab einem Alter von 75 Jahren beim Zeichnen der Spirale zu einer vermehrten Abweichung von der Vorlage kommt. Zudem wurde gezeigt, dass 24 Proband:innen, welche einen Tremor aufwiesen, schlechtere Ergebnisse erzielten als Proband:innen ohne Tremor (Hoogendam et al., 2014). Da der Tremor im Rahmen der Parkinson-Erkrankung nicht durch eine strukturelle Veränderung des primär-motorischen Kortex, sondern durch eine Funktionseinschränkung der Basalganglien verursacht wird, ist die Studie von Hoogendam et al. (2014) nur eingeschränkt der einfachen, distalen Motorik zuzuordnen. Im Gegensatz dazu stellt der Jebsen-Hand-

Funktionstest, neben dem Finger-Tapping-Test, eine weitere Möglichkeit dar, die Handfunktion für Aktivitäten des täglichen Lebens, als Repräsentation der einfachen distalen Motorik, zu objektivieren (Jebsen, Taylor, Trieschmann, Trotter, & Howard, 1969). Hierbei müssen die Proband:innen sieben Aufgaben durchführen, es wird jeweils die Zeit gemessen, die die Proband:innen für die Ausführung der Aufgaben benötigen. Hackel et. al (1992) konnten anhand von n=121 Proband:innen (Alter ≥ 60 Jahre) zeigen, dass es sowohl bei Männern als auch bei Frauen im höheren Lebensalter zu einer signifikanten Abnahme der Handfunktion, gemessen durch den Jebsen-Hand-Funktionstest, kommt (Hackel, Wolfe, Bang, & Canfield, 1992). Im Vergleich zwischen gesunden Proband:innen und Demenzpatient:innen, wird deutlich, dass Demenzpatient:innen nicht nur länger für die Bewegungen an sich brauchen sondern zusätzlich auch mehr Vorbereitungszeit benötigen, bis sie Bewegungen durchführen können (Scherder, Dekker, & Eggermont, 2008). Anhand der aufgeführten Studien ist festzuhalten, dass sowohl das höhere Lebensalter an sich als auch Erkrankungen, die vorwiegend im höheren Lebensalter auftreten, einen negativen Einfluss auf die einfache distale Motorik haben.

1.5 Die Aktivierungsmuster des Gehirns im höheren Lebensalter bei der Ausführung motorischer Aufgaben

In Ergänzung der oben genannten Studien zu den Veränderungen der einfachen distalen Motorik im höheren Lebensalter wird im Folgenden die aktuelle Studienlage zu MRT-Bildgebung in Zusammenhang mit motorischen Aktivitäten aufgeführt.

In der Studie von Hoogendam et al. (2014) (siehe Kapitel 1.4) erfolgte zusätzlich zur Auswertung des Zeichnens der Spirale eine strukturelle MRT-Bildgebung zur Auswertung des Volumens der grauen und weißen Substanz. Interessanterweise konnten hier zusätzliche Assoziationen mit dem Hirnvolumen gezeigt werden. So war eine bessere Leistung mit einem größeren Volumen der grauen Substanz und weniger Läsionen der weißen Substanz assoziiert (Hoogendam et al., 2014). Die Studie von Heuninckx et al. (2008) vergleicht auf funktioneller Ebene die Aktivierungsmuster im Gehirn zwischen jungen (Durchschnittsalter: 22,4 Jahre) und älteren (Durchschnittsalter: 65,7 Jahre) Proband:innen bei der Durchführung folgender Aufgaben: gleichgerichtete Bewegung (Flexion/Extension) von Hand

und Fuß derselben Körperhälfte und entgegengesetzte Bewegung von Hand und Fuß derselben Körperhälfte. Die funktionelle MRT-Bildgebung erfolgte über die BOLD (blood oxygenation level dependent) -Technik, bei der über den erhöhten Verbrauch an Sauerstoff die erhöhte neuronale Aktivität aufgezeigt wird. In beiden Gruppen zeigt sich bei den gleichgerichteten Bewegungen von Hand und Fuß derselben Körperhälfte eine Aktivierung in klassischen motorischen Arealen, beispielsweise in der Handregion des kontralateralen Gyrus praecentralis und auch des Gyrus postcentralis. Bei entgegengesetzten Bewegungen von Hand und Fuß derselben Körperhälfte erstreckt sich die Aktivierung über folgende Areale: kontralateraler supplementärmotorischer Kortex, inferiorer Anteil des kontralateralen Gyrus postcentralis, zingulärer Kortex und den Gyrus/Sulcus postcentralis. Bei älteren Proband:innen werden in beiden Konditionen (gleich- und entgegengesetzte Bewegungen von Hand und Fuß derselben Körperhälfte) zusätzliche Hirnareale im temporalen und frontalen Bereich aktiviert. Es zeigte sich somit, dass bei älteren Proband:innen eine Aktivierung in den klassischen motorischen Arealen, sowie zusätzlich in sensomotorischen und frontalen Regionen stattfand. Dies kann darauf hindeuten, dass während der hier betrachteten, relativ einfachen Ausführung der Bewegung eine zusätzliche kognitive Kontrolle stattfindet (Heuninckx, Wenderoth, & Swinnen, 2008).

Die Beobachtung, dass bei älteren Proband:innen während der Ausführung von motorischen Aufgaben neben den klassischen motorischen Arealen zusätzliche Hirnareale aktiviert werden, konnte in der Studie von Riecker et al. (2006) bestätigt werden. Hier wurden ebenfalls junge (Durchschnittsalter: 23 Jahre) und ältere Proband:innen (Durchschnittsalter: 66 Jahre) in der Durchführung des Finger-Tapping-Tests mit der rechten Hand in einem vorgegebenen Rhythmus verglichen. Die Analyse des Finger-Tapping-Tests zeigte, dass jüngere Proband:innen bessere Reaktionszeiten hatten als älteren Proband:innen. In der Bildgebung (funktionelle MRT/BOLD-Bildgebung) dieser Studie zeigte sich, dass beide Gruppen bei der Durchführung der Aufgabe folgende Bereiche des Gehirns aktivierten: den kontralateralen sensomotorischen Kortex, die kontralateralen Basalganglien und den Thalamus, das ipsilaterale Cerebellum sowie den supplementärmotorischen Kortex. Zusätzlich aktivierten ältere Proband:innen den ipsilateralen sensomotorischen und prämotorischen Kortex (Riecker et al., 2006).

In Anbetracht der vorangegangenen Abschnitte lässt sich zusammenfassend festhalten, dass es im höheren Lebensalter physiologischerweise zu einer Verschlechterung der motorischen Fähigkeiten kommt. Spezifischer betrachtet steht die Funktion der Hand, als Ausdruck der einfachen distalen Motorik, hier im Vordergrund. Das Alter allein scheint zwar einen Teil der Einschränkungen der Motorik zu erklären, die interindividuellen Unterschiede der motorischen Fähigkeiten im Laufe des Alterungsprozesses können hierdurch jedoch nicht vollständig erklärt werden. Zusätzlich zum Einfluss des Alters scheinen strukturelle sowie funktionelle Veränderungen des Gehirns eine Rolle zu spielen. Die generelle Abnahme des Hirnvolumens kann, neben dem Einfluss des Alters, möglicherweise einen weiteren Teil der Veränderungen im physiologischen Alterungsprozess erklären (Hoogendam et al., 2014; Lemaître et al., 2005; Charles D. Smith, Chebrolu, Wekstein, Schmitt, & Markesbery, 2007; Walhovd, Fjell, Reinvang, Lundervold, Dale, Quinn, et al., 2005). Zusätzlich unterliegt das Gehirn älterer Menschen jedoch einer funktionellen Reorganisation (Bagarinao et al., 2019; Christiane Jockwitz et al., 2017; Sala-Llonch, Bartrés-Faz, & Junqué, 2015). Diese funktionelle Reorganisation kann ansatzweise in den Studien, welche die Aktivierungsmuster des Gehirns bei der Ausführung motorischer Aufgaben beleuchten, wiedergefunden werden (vgl. Kapitel 1.5) und zeigt, dass neben den klassischen, motorischen Arealen des Gehirns im höheren Lebensalter möglicherweise kompensatorisch zusätzliche Areale bei der Ausführung motorischer Aufgaben von Bedeutung sind.

Die bisherigen Studien stellen also strukturell das Gehirnvolumen im Allgemeinen sowie die funktionelle MRT-Bildgebung zur Auswertung motorischer Testreihen in der Analyse des Alterungsprozesses in den Vordergrund. Der physiologische Alterungsprozess mit dem Fokus auf die strukturellen Korrelate der Motorik wurde in vorherigen Studien jedoch unzureichend beleuchtet. Die aktuellen Erkenntnisse, die besonders auf Vergleichen zwischen Gruppen jüngerer und älterer Proband:innen gewonnen wurden, lassen weiterhin die Frage nach spezifischen, strukturellen Veränderungen der motorischen Areale des Gehirns im höheren Lebensalter offen. Es gilt genauer zu erörtern, welche Veränderungen im physiologischen Alterungsprozess des höheren Lebensalters normal und zu erwarten sind und wie sich diese auf die einfache distale Motorik auswirken.

2 DAS ZIEL DER ARBEIT

Ziel dieser Arbeit war es, einen altersphysiologischen Zusammenhang zwischen einfachen distalen motorischen Fähigkeiten älterer Proband:innen und strukturellen Veränderungen des Gehirn nachzuweisen. Die zugrunde liegende Fragestellung dieser Arbeit lautet demnach wie folgt: Wie verhält sich die einfache distale Motorik im physiologischen Alterungsprozess und gibt es Areale des Großhirns, deren strukturelle Veränderungen diese Veränderungen der Motorik möglichweise erklären können?

Grundlage hierfür waren Datensätze der 1000BRAINS-Studie. Zur Erfassung der einfachen distalen motorischen Leistungsfähigkeit wurde der sogenannte „Finger-Tapping-Test“ mit den Proband:innen durchgeführt. Die Bildgebung und strukturelle Auswertung des Gehirns erfolgten über T1-MRT-Aufnahmen und die „FreeSurfer“-Software. Zur Beantwortung der Fragestellung gliedert sich diese Arbeit in zwei Abschnitte. Im ersten Abschnitt steht, neben der Auswertung der motorischen Testreihe, in einem regionalen Ansatz die Analyse der kortikalen Dicke der klassischen motorischen Areale (Gyrus praecentralis/Motorkortex) im Vordergrund. In einem anschließenden Ganzhirn-Ansatz wird untersucht, ob es möglicherweise, neben den klassischen motorischen Arealen, weitere Regionen im Gehirn gibt, welche an der Verarbeitung und Ausführung einfacher motorischen Aufgaben bei älteren Menschen eine Rolle spielen. Die Leithypothese dieser Arbeit lautet, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Abnahme der kortikalen Dicke des Gyrus praecentralis und der Verschlechterung der einfachen distalen motorischen Fähigkeiten im physiologischen Alterungsprozess gibt.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 DIE DATENERHEBUNG

Die der Fragestellung zugrunde liegenden Daten entstammen der 1000BRAINS-Studie des Instituts für Neurowissenschaften und Medizin des Forschungszentrum Jülich, einer epidemiologischen populationsbasierten Kohortenstudie, die sich mit der Variabilität der Alterungsprozesse des Gehirns befasst (Caspers et al., 2014).

Ziel der 1000BRAINS-Studie ist es, die Variabilität des physiologischen Alterungsprozesses des Gehirns in Bezug auf Struktur und Funktion zu erfassen, um diese dann von krankheitsbedingten Veränderungen unterscheiden zu können.

Die Proband:innen für die 1000BRAINS-Studie wurden aus dem 10-Jahres-FollowUp der Heinz-Nixdorf-Recall-Studie (HNR-Studie) sowie der Multigenerationenstudie (MGS) (Schmermund et al., 2002) akquiriert, welche der Untersuchung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen dient. Die Heinz-Nixdorf-Recall-Studie begann im Jahr 2000 mit der Rekrutierung von 4814 Bürger:innen im Alter von 45-75 Jahren aus den Städten Essen, Bochum und Mühlheim im Ruhrgebiet. Es erfolgte ein 5-Jahres-Follow-Up im Jahre 2006, sowie ein 10-Jahres-Follow-Up im Juni 2011. Die 1000BRAINS-Studie erhebt mittels neuropsychologischer Testverfahren Daten zu Aufmerksamkeit, Gedächtnis, exekutiven Funktionen, Sprache und Motorik. Außerdem werden Daten zur Persönlichkeit, Lebensqualität, Stimmung, täglichen Aktivität sowie Laborwerte und genetische Daten erfasst. Für die Fragestellung dieser Dissertation wurden die Ergebnisse der sogenannten „Finger-Tapping-Testreihe“ ausgewertet. Die Daten zur Struktur des Gehirns wurden mittels Magnetresonanz-Tomographie erfasst. Durch das Zusammenführen der unterschiedlichen Datensätze bildete sich der Rohdatensatz für die Auswertung.

Das Protokoll der 1000BRAINS-Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen (Ethikvotum: 11-4678) genehmigt. Alle Proband:innen gaben nach angemessener Aufklärung ihre Zustimmung zur Studienteilnahme. Die Studienabläufe entsprechen der Deklaration von Helsinki.

3.2 Die Studienpopulation

Zum Zeitpunkt der Auswertung betrug die Anzahl der Proband:innen im Rahmen der 1000BRAINS Studie n=1316. Zu Beginn erfolgte der Ausschluss aller Proband:innen, die nicht am Finger-Tapping-Test teilgenommen haben, sodass sich die Anzahl der Proband:innen auf n=1242 reduzierte. Im Folgenden werden die weiteren angewandten Ein- und Ausschlusskriterien dargestellt.

Da die Veränderungen im höheren Lebensalter untersucht werden sollten, wurden nur Proband:innen im Alter über 55 Jahre (n=959) ausgewählt. Bei Proband:innen, die am Finger-Tapping-Test teilgenommen haben und bei denen lediglich ein Wert des Finger-Tapping-Tests fehlte, wurde dieser, nach Überprüfen der Normalverteilung, durch den Median der entsprechenden Altersgruppe ersetzt. Die Altersgruppen wurden wie folgt festgelegt: 55-64 Jahre, 65-74 Jahre und 75-87 Jahre. Proband:innen, die zwar am Finger-Tapping-Test teilgenommen haben, aber zwei oder mehr fehlende Testergebnisse des motorischen Tests aufwiesen, wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt (n=60). Proband:innen mit Werten, die auf eine fehlerhafte Durchführung des Finger-Tapping-Tests oder einen Übertragungsfehler der Testelektrode schließen ließen, wurden ebenfalls ausgeschlossen (n=6). Des weiteren lagen bei einigen Proband:innen keine MRT-Bilder vor (n=106). Außerdem wurden Linkshänder:innen ausgeschlossen. Die Händigkeit wurde nach dem Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971) ermittelt. In dem Fragebogen werden 10 Items („Schreiben“, „Zeichnen“, „Werfen“, „Schere“, „Zahnbürste“, „Messer (ohne Gabel)“, „Löffel“, „Besen (obere Hand)“, „Zündholz anzünden (Zündholz)“, „Schachtel öffnen (Deckel)“) erfasst. Bei jedem Item muss der Proband/die Probandin angeben, ob er oder sie dabei eher die linke oder die rechte Hand präferiert. Um einen Gesamtwert bezüglich aller Antworten zu generieren, wird der Lateralitätsquotient (LQ) gebildet. Dieser berechnet sich nach folgender Formel:

$$H = \frac{(Summe\ der\ Rechtsantworten - Summe\ der\ Linksantworten)}{Summe\ aller\ Antworten} x\ 100$$

Der LQ kann demzufolge Werte zwischen -100 und +100 annehmen, wobei -100 für eine Ausführung aller Items mit der linken Hand und +100 für eine Ausführung aller Tätigkeiten mit der rechten Hand spricht. Bei Werten des LQ >40 spricht man von Rechtshänder: innen, bei Werten <40 von Linkshänder: innen. Liegt der LQ

zwischen -40 und +40 spricht man von Beidhänder: innen. In der hier dargestellten Studienpopulation wurden Linkshänder:innen ausgeschlossen (n=78) sodass sich der Rohdatensatz auf n=709 (weiblich=337, männlich=372) Proband:innen für die folgenden Auswertungen reduzierte. Die Altersspanne der untersuchten Proband:innen erstreckte sich von 55 Jahren bis 85 Jahre.

3.3 Die Motorische Testreihe

Zur Messung der einfachen distalen Motorik der Proband:innen wurde der Finger-Tapping-Test (übernommen von Halstead, 1947) durchgeführt. Im Folgenden wird der Ablauf des Finger-Tapping-Tests kurz skizziert.

Der Proband/die Probandin wird gebeten, seine/ihre Finger und Arme auf der Tischplatte abzulegen. Die Hand soll ruhig liegen. Die Bewegungen erfolgen als Tippen mit dem linken und rechten Zeigefinger auf den Tisch und sollen nur mit den Fingern ausgeführt werden. Der Mittel-, Ring- und der kleine Finger der jeweiligen Hand sind nach palmar flektiert, der Handballen und der Daumen liegen auf der Tischplatte. Auf dem Tisch befinden sich zwei Felder/Markierungen, auf denen die Finger platziert werden. Die Fingerbewegungen werden über eine Software aufgezeichnet. Für die Aufzeichnung werden am linken und rechten Zeigefinger der Proband:innen jeweils ein Ultraschallemitter befestigt, dessen Ultraschallwellen von einer Empfängerplatte über dem Tisch detektiert werden. Die Testreihe läuft in folgender Reihenfolge ab: zuerst erfolgt ein Durchgang des Finger-Tappings in einer vom Probanden/von der Probandin selbst gewählten, angenehmen Frequenz (interne Frequenz) im Sinne einer Baseline-Messung, zuerst mit dem linken, dann mit dem rechten Zeigefinger. Im zweiten Durchlauf erfolgt die Testung mit der maximal möglichen Frequenz des Finger-Tappings. Auch hier beginnt der linke Zeigefinger, gefolgt vom rechten Zeigefinger. Die Differenz zwischen der internen/Baseline Frequenz und der maximal möglichen Frequenz stellt ein Maß für die Steigerungsfähigkeit der Finger-Tapping-Frequenz dar.

Jede Aufgabe wird für 15 Sekunden ausgeführt. Somit wurde die Tapping-Frequenz, gemessen als Taps pro Sekunde (Taps/sec), in vier verschiedenen Modi ermittelt. In den ersten beiden Durchläufen wurde eine interne Frequenz des linken (V1LH) und rechten (V2RH) Zeigefingers erhoben, während der dritte und vierte Durchlauf in maximal möglicher Frequenz der beiden Zeigefinger (links:

V3LH; rechts: V4RH) durchgeführt wurde. Letztendlich hat jede:r Proband:in vier Messungen durchgeführt.
Wenn während der Durchführung des Finger-Tapping-Tests jedoch zusätzlich eine Bewegung des Handgelenks erfolgt, wird darauf hingewiesen, dass die Hand ruhig der Unterlage aufliegen soll. Sofern dieses nicht umsetzbar war, wurde die Messung als „nicht verwertbar“ markiert.

3.4 Die Erhebung der Bildgebungsdaten des Gehirns

Im Rahmen des Protokolls der 1000BRAINS-Studie erfolgte die Bildgebung des Gehirns als MRT-Bildgebung durch einen 3 Tesla Tim-TRIO MR-Scanner (Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany). Die Erhebung der strukturellen Bildgebung des Gehirns erfolgte über 3D T1-gewichtete MPRAGE-Sequenzen (176 Schichten, TR = 2.25 s, TE = 3.03 ms, TI = 900ms, FoV = 256 × 256mm, Flip-Winkel = 9°, finale Voxelauflösung = 1 × 1 ×1mm), welche eine anschließende Oberflächenrekonstruktion sowie strukturelle Analysen des Gehirns ermöglichen (Caspers et al., 2014).

Die Durchführung der motorischen Testreihe (Finger-Tapping-Test) und die MRT-Bildgebung erfolgten am gleichen Tag.

3.5 Der Regionale Ansatz

Da sich diese Dissertation mit der Motorik im höheren Lebensalter beschäftigt, stand bei der strukturellen Analyse des Gehirns in einem ersten Schritt der Gyrus praecentralis beider Hemisphären, als primär-motorisches Areal, im Vordergrund, spezifischer die kortikale Dicke des Gyrus praecentralis beider Hemisphären (Erklärung zur Extraktion folgt im Kapitel 3.6). Die Erläuterung der statistischen Berechnungen finden sich im Kapitel 3.7, alle Analysen wurden sowohl für das gesamten Kollektiv der Proband:innen als auch nach Geschlechtern getrennt durchgeführt.
Da es sich bei der motorischen Testreihe um den Finger-Tapping-Test handelt, welcher ausschließlich mit dem Zeigefinger durchgeführt wird, wurde in einem weiteren Schritt das motorische Areal, welches den Zeigefinger (D2) im Gyrus praecentralis repräsentiert (Indovina & Sanes, 2001) als Region of Interest (ROI)

definiert. Hierbei wurde der Fokus auf die D2-Region der linken Hemisphäre gelegt, welche bei Rechtshänder:innen (Linkshänder:innen wurden ausgeschlossen) somit die dominante Hemisphäre darstellt und möglicherweise im Rahmen des Alterungsprozesses signifikantere Veränderungen aufweist als die nicht-dominante Hemisphäre. Die Koordinaten des center of gravity für die ROI-Analyse der linkshemisphärischen D2-Region lauten: x = -35,8 y = -24,3 z = 57,2 (Talairach-Space; Talairach, Tournoux, Corredor, & Kvasina, 1957). Es erfolgte eine Umrechnung in den MNI-Space (Evans et al., 1993) über Matlab (*tal2icbm*-Skript) x = -36,9 y = -18,2 z = 61,7 (Voxel x = 127 y = 108 z = 134). Das center of gravity der ROI ist in Abb. 2 dargestellt.

Abb. 2: Region of interest (ROI): Zeigefinger-Region des Gyrus praecentralis der linken Hemisphäre.

3.6 Der Ganzhirn-Ansatz

Die Auswertung der strukturellen T1-MRT-Bilder erfolgte über FreeSurfer, Version 6.0 (Dale, Fischl, & Sereno, 1999; Fischl, 2012; Fischl, Sereno, & Dale, 1999). FreeSurfer ist ein frei verfügbares Softwarepaket (http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu), welches es ermöglicht, aus dreidimensionalen T1-MRT-Bildern des Gehirns über eine automatisierte Pipeline Oberflächenrekonstruktionen vorzunehmen. Die MRT-Daten des Gehirns werden hierfür über mehrere Schritte verarbeitet. Zunächst werden in einem ersten Schritt diejenigen Strukturen des Gehirns entfernt, welche nicht der Hirnsubstanz entsprechen, hierzu zählen der Liquor, die Hirnhäute sowie der Schädelknochen. Dieser Prozess lässt sich unter dem Begriff „skull stripping“ zusammenfassen. Anschließend ist es möglich, die Hirnsubstanz in graue und weiße Substanz zu segmentieren. Zur Berechnung der kortikalen Dicke rekonstruiert das Programm die piale Oberfläche sowie die weiße Substanzoberfläche (Grenze zwischen der weißen und grauen Substanz) auf Grundlage der Intensitätsunterschiede der

verschiedenen Gewebe (graue und weiße Substanz) zueinander. Anschließend wird der Abstand für jeden Bildpunkt dieser beiden Oberflächen ermittelt, welcher dann die kortikale Dicke darstellt (Fischl & Dale, 2000). Ergänzend zur Berechnung der kortikalen Dicke (CT/Cortical thickness) ermöglicht FreeSurfer eine Berechnung der Oberfläche (SA/Surface Area) sowie des Volumens (VO/Volume: definiert als CT x SA) des Gehirns sowie Gruppenanalysen.
Auf dieser Grundlage ist es möglich, eine Regionen-spezifische Analyse vorzunehmen. Für diese Dissertation konnte somit die CT des Gyrus praecentralis (Gpre) beider Hemisphären sowie die CT der D2-Region der linken Hemisphäre für den regionalen Ansatz extrahiert werden (vgl. Kapitel 3.5).

3.7 Die Statistik mittels SPSS

Für die statistische Auswertung wurde IBM SPSS Statistics 25.0 verwendet.
Zu Beginn erfolgte eine Aufbereitung der Daten der Proband:innen für die statistische Auswertung. Pro Proband:in ergaben sich somit folgende Werte (Tabelle 1):

Demografische Daten	Finger-Tapping-Testreihe	Kortikale Dicke
Alter	V1LH	CT des Gpre der linken Hemisphäre
Geschlecht	V2RH	CT des Gpre der rechten Hemisphäre
	V3LH	CT der D2-Region des Gpre der linken Hemisphäre
	V4RH	
	Differenz maximale und interne Tapping-Frequenz der linken und rechten Hand	

Tabelle 1: Datenpool.

Im Rahmen der verschiedenen Analysen des Finger-Tapping-Tests, der CT des Gyrus praecentralis sowie der D2-Region im Rahmen des regionalen Ansatzes sowie von CT, SA und VO des Ganzhirn-Ansatzes werden immer wieder diverse Vergleiche vorgenommen, welche nun definiert werden, um dann in der Ergebnisdarstellung genutzt zu werden und für eine Übersicht zu sorgen:

1) „Frequenz“ = interne vs. maximale Finger-Tapping-Frequenz
2) „Hand“ = linke vs. rechte Hand

In einem ersten Schritt der statistischen Auswertung erfolgten deskriptive Analysen der Proband:innen bezüglich Alter und Geschlecht. Anschließend wurde der Finger-Tapping-Test ausgewertet. Die statistische Auswertung des Finger-Tapping-Tests (vgl. Kapitel 3.7) beinhaltete zuerst die Analyse der vier Testdurchläufe hinsichtlich der durchschnittlichen Tapping-Frequenz eines jeden Durchlaufs (V1LH-V4RH). Es folgte eine vergleichende Auswertung zwischen den Ergebnissen der internen und maximalen Tapping-Frequenz („Frequenz“) sowie zwischen den Ergebnissen der linken und rechten Hand („Hand“). Außerdem erfolgte ein Vergleich der Ergebnisse zwischen weiblichen und männlichen Probanden und die Analyse des Einflusses des Geschlechts auf die Testergebnisse. In einem weiteren Schritt wurden die Ergebnisse des Finger-Tapping-Tests in Bezug zum Alter gesetzt. Ergänzend zu den Ergebnissen des Finger-Tapping-Tests wurde die Differenz zwischen den Durchläufen in maximaler und denen in interner Tapping-Frequenz berechnet.

Im Rahmen des regionalen Ansatzes erfolgte zuerst eine deskriptive Auswertung bezüglich der durchschnittlichen CT des Gyrus praecentralis beider Hemisphären sowie ein Vergleich der CT zwischen männlichen und weiblichen Probanden. Außerdem erfolgte ein Vergleich der CT des Gyrus praecentralis beider Hemisphären und der D2-Region der linken Hemisphäre. Anschließend wurde analysiert, wie sich die CT des primär-motorischen Areals beider Hemisphären im Verlauf des Alterungsprozesses verhält. Anschließend wurde der Einfluss der CT des Gyrus praecentralis beider Hemisphären auf die Ergebnisse des Finger-Tapping-Tests untersucht (V1LH-V4RH). Die gleichen Schritte folgten in der Analyse der CT der D2-Region der linken Hemisphäre. Abschließend wurde wieder der Einfluss der CT dieser Region auf die Ergebnisse des Finger-Tapping-Test (V1LH-V4RH) untersucht.

Die Berechnungen der Korrelationen erfolgten über Kovarianz-Analysen (ANCOVA). Alle Analysen erfolgten in einem weiteren Schritt nach Geschlechtern getrennt, um mögliche Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Probanden zu ermöglichen. Das Signifikanz-Niveau wurde für alle Analysen bei $p<0,05$ festgelegt.

Im Rahmen des Ganzhirn-Ansatzes wurde in einer Gruppenanalyse über die QDEC-Anwendung von FreeSurfer die Assoziation zwischen dem motorischen Testverfahren (s. Finger-Tapping-Testreihe) und der CT, der SA sowie dem VO des Gehirns für jeden Bildpunkt des Gehirns bestimmt. Dafür wurden mehrere Lineare Modelle (General Linear Model; GLM) aufgesetzt, mit den Parametern des Finger-Tapping-Tests (V1LH, V2RH, V3LH, V4RH) als unabhängige Variablen und den Hirnparametern (CT, SA, VO) als abhängige Variablen. Korrigiert wurden die Berechnungen jeweils für Alter und Geschlecht. Eine Korrektur der Berechnungen der multiplen Vergleiche erfolgte über eine Monte-Carlo-Simulation (Mooney, 1997). Primär stand die Analyse der CT des gesamten Gehirns im Vordergrund, im Rahmen eines explorativen Ansatzes wurde die Analyse von SA und VO angeschlossen.

Alle Analysen wurden anhand von zwei Leitfragen durchgeführt und ausgewertet:

1) Haupteffekt: Besteht eine Korrelation zwischen CT/SA/VO und den Ergebnissen der Finger-Tapping-Tests?
2) Unterscheidet sich die Korrelation zwischen CT/SA/VO und den Ergebnissen des Finger-Tapping-Tests zwischen weiblichen und männlichen Probanden?

4 ERGEBNISSE

4.1 DIE DESKRIPTIVE STATISTIK

Die Anzahl der eingeschlossenen Proband:innen betrug n=709. Der Anteil weiblicher Probanden lag bei n=337 bzw. 47,5%, der Anteil der männlichen Probanden bei n=372 bzw. 52,5%. Die Altersspanne der eingeschlossenen Proband:innen erstreckte sich von 55 bis auf 85 Jahre, das Durchschnittsalter betrug 67Jahre (Männer: 67,5 Jahre; Frauen: 66,5 Jahre; T-Wert = 1,91; T-Test Signifikanz (2-seitig) = 0,056)

4.2 DER FINGER-TAPPING-TEST

Bei der Auswertung der verschiedenen Modi (V1LH-V4RH) des Finger-Tapping-Tests zeigte sich, dass die männlichen Probanden im Schnitt 0,2-0,3 Taps/sec mehr erreichen als die weiblichen Probanden (Tabelle 2). Sowohl männliche als auch weibliche Probanden erzielten bei der Durchführung mit dem rechten Zeigefinger bessere Ergebnisse, sowohl bei der individuellen als auch bei der maximalen Tapping-Frequenz (Tabelle 2).

	V1LH (Taps/sec)	**V2RH** (Taps/sec)	**V3LH** (Taps/sec)	**V4RH** (Taps/sec)
	Mittelwert ± SD	*Mittelwert ± SD*	*Mittelwert ± SD*	*Mittelwert ± SD*
Männliche Probanden	2,67 ± 1,14	2,84 ± 1,25	4,57 ± 0,85	5,02 ± 0,88
Weibliche Probanden	2,44 ± 0,98	2,64 ± 1,10	4,26 ± 0,82	4,65 ± 0,85

Tabelle 2: Auswertung der vier Modi der Finger-Tapping-Testreihe der männlichen und weiblichen Probanden. Mittelwert ± SD gemessen in Taps/Sekunde (sec).

Setzte man nun die Testergebnisse (V1LH-V4RH) ins Verhältnis zum Alter, um den Verlauf während des natürlichen Alterungsprozesses darzustellen, war bei beiden Geschlechtern eine Abnahme der Finger-Tapping-Frequenz im Alter zu erkennen. Bei Männern (in Abb. 3 rot) zeigte sich im individuellen Finger-Tapping-Tempo eine deutlichere Abnahme als bei den Frauen (in der Abb. 3 blau); ab einem Alter von 70-75 Jahren kreuzten sich die Geraden und Frauen hatten dann in einem Alter ab ca. 75 Jahren im Durchschnitt bessere Ergebnisse als Männer

(Abb. 3 a+b). Im Gegensatz dazu verlief die Abnahme der Finger-Tapping-Frequenz bei maximalem Finger-Tapping-Tempo bei beiden Geschlechtern parallel (Abb. 3 c+d), hier zeigte sich jedoch, dass die männlichen Probanden im Verlauf der gesamten Alterspanne grundsätzlich mehr Taps/sec erreichten als die weiblichen Probanden.

Im gesamten Kollektiv der Proband:innen stellte sich die hier beschriebene Abnahme der Finger-Tapping-Frequenz im Alterungsprozess in der Korrelation von Alter und den Ergebnissen des Finger-Tapping-Tests in allen vier Testdurchläufen (Tabelle 5) signifikant dar. In der nach Geschlechtern getrennten Analyse hatte das Alter bei den weiblichen Probanden keinen signifikanten Einfluss auf V1LH und V2RH (vgl. Tabelle 5). Das Geschlecht hingegen hatte lediglich einen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse von V1LH ($p = 0{,}034$, vgl. Tabelle 5) und V2RH ($p = 0{,}005$, vgl. Tabelle 5).

Es lässt sich zusammenfassen, dass die motorische Leistung/Fähigkeit, hier gemessen durch den Finger-Tapping-Test, im höheren Lebensalter signifikant abnimmt.

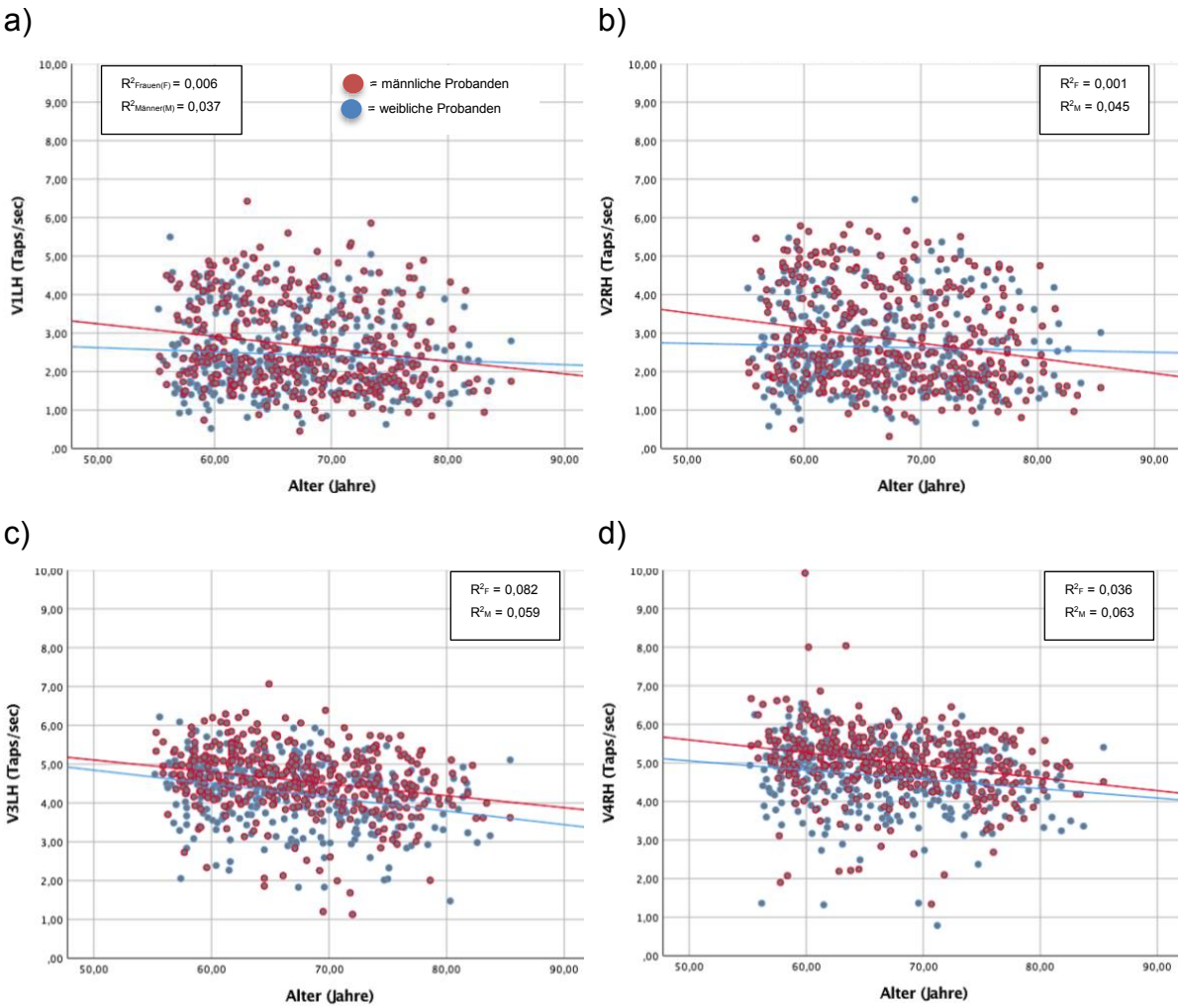

Abb. 3: Testreihen des Finger-Tapping-Tests im Verlauf des Alters (Jahre), Tapping Frequenz gemessen in Taps/Sekunde (sec); a) - d) männliche Probanden = rot, weibliche Probanden = blau; a) Interne Frequenz des linken Zeigefingers, $R^2_{Frauen(F)}$ = 0,006, $R^2_{Männer(M)}$ = 0,037, b) Interne Frequenz des rechten Zeigefingers, R^2_F = 0,001, R^2_M = 0,045, c) Maximale Frequenz des linken Zeigefingers, R^2_F = 0,082, R^2_M = 0,059, d) Maximale Frequenz des rechten Zeigefingers, R^2_F = 0,036, R^2_M = 0,063.

Als weiterer Punkt der statistischen Analyse des Finger-Tapping-Tests erfolgte der Blick auf die Differenz zwischen dem maximalen und dem internen Tapping-Tempo beider Hände als Maß für die Steigerungsfähigkeit im Finger-Tapping-Test mit zunehmendem Lebensalter. Je größer die Differenz zwischen dem internen und dem maximalen Tapping-Tempo im Finger-Tapping-Test, desto größer ist die Steigerungsfähigkeit zwischen den Durchläufen in unterschiedlichem Tempo.
Vergleicht man die Differenz des maximalen und internen Finger-Tapping-Tempo der rechten und der linken Hand aller Proband:innen im Gesamten und auch nach Geschlechtern getrennt, zeigte sich, dass die rechte Hand eine größere Differenz

zwischen dem maximalen und internen Finger-Tapping-Tempo aufweist (Tabelle 3). Im Hinblick auf den Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Probanden wiesen die männlichen Probanden sowohl in der rechten als auch in der linken Hand eine größere Differenz zwischen dem maximalen und internen Finger-Tapping-Tempo auf als die weiblichen Probanden (Tabelle 3). Aufgrund dieser Ergebnisse lässt sich zusammenfassen, dass die Möglichkeit, das Tempo während des Finger-Tapping-Tests von der internen auf die maximale Frequenz zu erhöhen, mit der rechten Hand größer ist.

	Differenz zwischen dem maximalen und internen Tapping-Tempo (Taps/sec)		
	Alle Proband:innen	**Weibliche Probanden**	**Männliche Probanden**
	Mittelwert± SD	*Mittelwert ± SD*	*Mittelwert ± SD*
Rechte Hand	2,10 ± 1,33	2,01 ± 1,30	2,18 ± 1,36
Linke Hand	1,86 ± 1,25	1,83 ± 1,20	1,90 ± 1,28

Tabelle 3: Mittelwerte der Differenz zwischen dem maximalen und internen Finger-Tapping-Tempo der männlichen und weiblichen Probanden beider Hände. Mittelwert ± SD gemessen in Taps/Sekunde (sec).

Es folgte die Darstellung und Analyse der Differenz der maximalen und internen Finger-Tapping-Frequenz im Finger-Tapping-Test im Alterungsprozess. Betrachtet man zunächst die rechte Hand, zeigte sich, dass im Verlauf des Alters bei den weiblichen Probanden die Differenz zwischen dem maximalen und internen Finger-Tapping-Tempo abnahm, während sie bei den männlichen Probanden sehr gering zunahm (Abb. 4/a). Ein ähnliches Bild bestätigte sich bei der Differenz der linken Hand im Verlauf des Alters (Abb. 4/b), hier blieb die Differenz zwischen dem maximalen und internen Finger-Tapping-Tempo bei den männlichen Probanden aber konstant. Einen signifikanten Einfluss (p = 0,019) hatte das Alter jedoch lediglich bei den weiblichen Probanden auf die Differenz der maximalen und internen Tapping-Frequenz in den Durchgängen, welche mit der linken Hand ausgeführt wurden.

Rechte Hand **Linke Hand**

a) b)

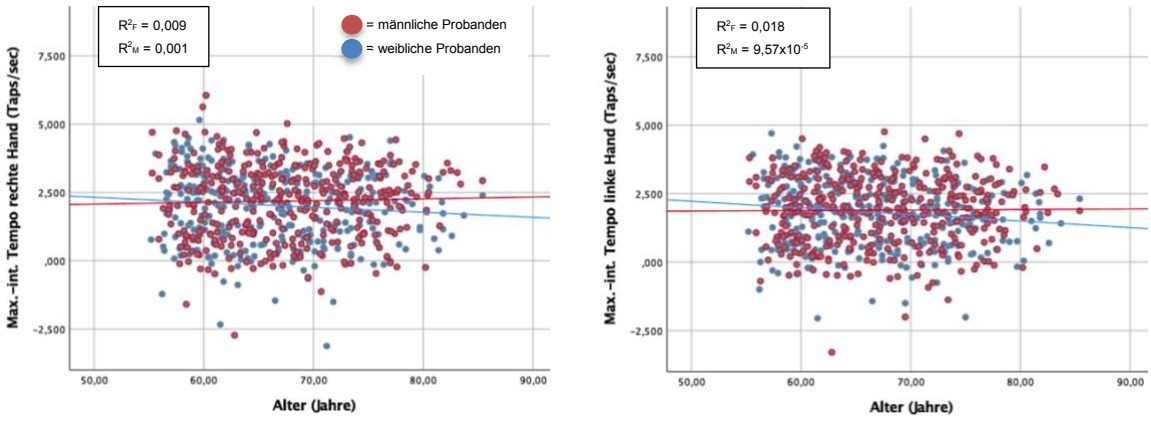

Abb. 4: Differenz des maximalen und internen Tapping-Tempos (Taps/sec) beider Hände im Verlauf des Alters (Jahre); a) Differenz der rechten Hand, R^2_F = 0,009, R^2_M = 0,001, b) Differenz der linken Hand, R^2_F = 0,018, R^2_M = 9,57x10^{-5}; a) + b) männliche Probanden = rot, weibliche Probanden = blau.

4.3 Der Regionale Ansatz

Im Vergleich der CT des Gpre aller Proband:innen zeigte sich, dass die CT des rechtshemisphärischen Gpre im Vergleich zum linkshemisphärischen Gpre geringer ist (Tabelle 4). Grenzt man nun das Areal weiter ein und betrachtet nur die CT der Zeigefinger (D2) -Region des Gpre der linken Hemisphäre, zeigte sich, dass der Mittelwert der CT der D2-Region der linken Hemisphäre über dem Mittelwert der CT des gesamten Gpre der linken und rechten Hemisphäre liegt. Im Geschlechtervergleich zeigte sich, dass weibliche Probanden im Mittel sowohl im links- und rechtshemisphärischen Gpre als auch in der D2-Region der linken Hemisphäre eine größere CT aufweisen als männliche Probanden. Auch in der nach Geschlechtern getrennten Analyse bestätigte sich, dass die CT des rechtshemisphärischen Gpre geringer ist, als die CT des Gpre der linken Hemisphäre.

	CT des Gpre der linken Hemisphäre (mm)	**CT des Gpre der rechten Hemisphäre** (mm)	**CT der D2-Region der linken Hemisphäre** (mm)
	Mittelwert ± SD	*Mittelwert ± SD*	*Mittelwert ± SD*
Alle Proband:innen	2,47 ± 0,18	2,4 ± 0,18	2,52 ± 0,49
Männliche Probanden	2,45 ± 0,19	2,38 ± 0,19	2,47 ± 0,50
Weibliche Probanden	2,48 ± 0,17	2,42 ± 0,17	2,57 ± 0,46

Tabelle 4: Kortikale Dicke des links- sowie rechtshemisphärischen Gyrus praecentralis und der D2-Region der linken Hemisphäre. Mittelwert ± SD gemessen in Millimetern (mm).

Bei der Darstellung der CT sowohl des links- als auch des rechtshemisphärischen Gpre im Alterungsprozess war zu sehen, dass weibliche Probanden im Schnitt eine größere CT aufweisen als die männlichen Probanden, aber dass im Verlauf des Alterungsprozesses die CT bei beiden Geschlechtern abnimmt (Abb. 5). Die Abnahme der CT des Gpre der linken und rechten Hemisphäre im Alterungsprozess ist signifikant bei $p\ (lh) < 0{,}001$; $p\ (rh) < 0{,}001$.

a) b)

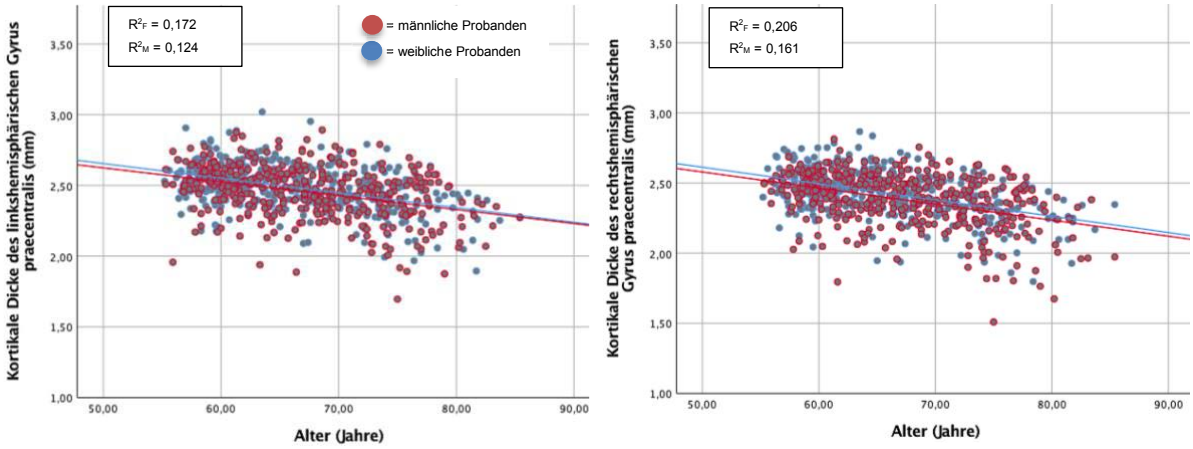

Abb. 5: CT/Kortikale Dicke (mm) des links- und rechtshemisphärischen Gyrus praecentralis im Verlauf des Alters (Jahre); a) Linkshemisphärische kortikale Dicke, R^2_F = 0,172, R^2_M = 0,124, b) Rechtshemisphärische kortikale Dicke, R^2_F = 0,206, R^2_M = 0,161. a) + b) männliche Probanden = rot, weibliche Probanden = blau.

Im Rahmen der ursprünglichen Hypothese, dass die CT des primär-motorischen Areals (Gpre beider Hemisphären) einen Einfluss auf die einfache distale Motorik hat, folgte anschließend die Analyse des Einflusses der CT des Gpre beider Hemisphären auf die Ergebnisse des Finger-Tapping-Tests (V1LH-V4RH). Es zeigte sich im gesamten Kollektiv sowie in der Geschlechter-getrennten Analyse, dass weder die CT des Gpre der linken noch der rechten Hemisphäre einen signifikanten Einfluss auf die einfache distale Motorik, hier repräsentiert durch den Finger-Tapping-Test, hat (vgl. Tabelle 5).

Aufgrund der nicht-signifikanten Ergebnisse dieser Korrelation folgte die Analyse eines kleineren Areals, nämlich spezifisch der D2-Region der linken Hemisphäre. Bei Betrachtung der CT der D2-Region des Gyrus praecentralis der linken Hemisphäre zeigte sich ebenfalls eine Abnahme im Alter (Abb. 6). Auch der hier beschriebene Zusammenhang des Alters und der CT der D2-Region der linken Hemisphäre ist signifikant (p (D2 lh) < 0,001).

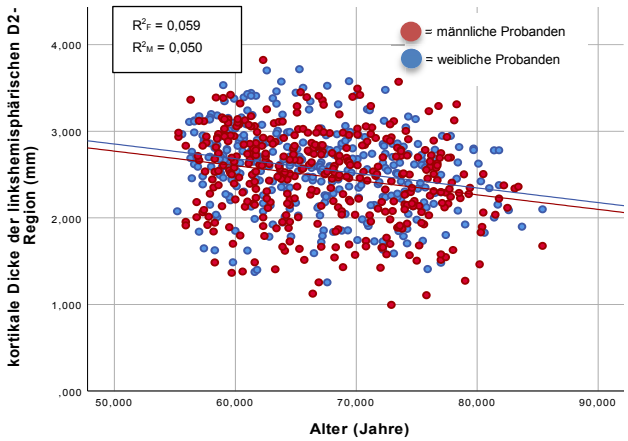

Abb. 6: Kortikale Dicke (mm) der linkshemisphärischen D2-Region im Verlauf des Alters (Jahre); R^2_F = 0,059, R^2_M = 0,050, blau = weibliche Probanden, rot = männliche Probanden.

Schließt man nun wieder die Korrelation zwischen der CT der D2-Region der linken Hemisphäre und den Ergebnissen des Finger-Tapping-Tests an, bestätigten sich die vormaligen Ergebnisse: auch hier zeigte sich sowohl in der gesamten Stichprobe als auch in der Geschlechter-getrennten Analyse kein signifikanter Zusammenhang zwischen der CT der D2-Region der linken Hemisphäre und der einfachen distalen Motorik (Tabelle 5).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die zu Beginn aufgestellte Annahme des regionalen Ansatzes, dass im höheren Lebensalter die Abnahme der kortikalen Dicke des primär motorischen Areals in einem signifikanten Zusammenhang zur Einschränkung der einfachen distalen Motorik steht, nicht bestätigt werden konnte.

	V1LH	V2RH	V3LH	V4RH
	p-Wert	*p-Wert*	*p-Wert*	*p-Wert*
Alter	***g =0,001*** ***m = 0,002*** w = 0,088	***g = 0,003*** ***m =0,001*** w = 0,385	***g = < 0,001*** ***m < 0,001*** ***w < 0,001***	***g = < 0,001*** ***m < 0,001*** ***w < 0,001***
Geschlecht	***0,034***	***0,005***	0,951	0,125
CT des Gpre der linken Hemisphäre	g = 0,198 m = 0,251 w = 0,520	g = 0,216 m = 0,490 w = 0, 253	g = 0,636 m = 0,664 w = 0,846	g = 0,785 m = 0,507 w = 0,750
CT des Gpre der rechten Hemisphäre	g = 0,217 m = 0,107 w = 0,906	g = 0,191 m = 0,240 w = 0,555	g = 0,356 m = 0,906 w = 0,179	g = 0,801 m = 0,704 w = 0,375
CT der D2-Region der linken Hemisphäre	g = 0,533 m = 0,989 w = 0,316	g = 0,673 m = 0,598 w = 0,178	g = 0,322 m = 0,478 w = 0,491	g = 0,206 m = 0,164 w = 0,755

Tabelle 5: Kovarianz-Analyse/ANCOVA des Einflusses der Variablen Alter, Geschlecht und kortikale Dicke des Gyrus praecentralis beider Hemisphären sowie der D2-Region der linken Hemisphäre auf die Ergebnisse der vier Durchläufe des Finger-Tapping-Tests. Signifikanzniveau p < 0,05. g = Gesamtgruppe, m = männliche Probanden, w = weibliche Probanden.

4.4 Der Ganzhirn-Ansatz

An die statistische Auswertung wurde anschließend die FreeSurfer/Qdec-Analyse des gesamten Gehirns angeschlossen, um mögliche Hirnareale zu identifizieren, welche im höheren Lebensalter in signifikantem Zusammenhang zur einfachen distalen Motorik, hier definiert über den Finger-Tapping-Test, stehen. Die Analyse erfolgt anhand der in Kapitel 3.7 definierten Leitfragen.

4.4.1 Leitfrage 1: Die Korrelation zwischen CT, SA und VO und der einfachen distalen Motorik

Kortikale Dicke (CT):

Im ersten Schritt der FreeSurfer/Qdec-Analyse erfolgte eine Assoziation der CT mit allen Durchläufen der Testreihe des Finger-Tapping Tests (Abb. 7). Es zeigte sich, dass es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der CT und den Finger-Tapping-Testergebnissen gibt (Abb. 7). Dieses Ergebnis unterstützt die statistische Auswertung bezüglich des Einflusses der CT des Gyrus praecentralis beider Hemisphären und der CT der D2-Region der linken Hemisphäre auf die Testergebnisse. Hier konnte ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang hergestellt werden (siehe Kapitel 4.1.8).

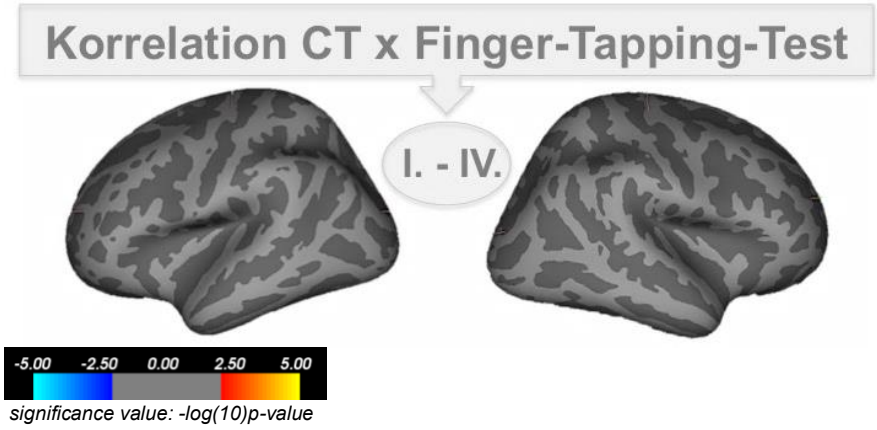

Abb. 7: FreeSurfer-Analyse: Korrelation der kortikalen Dicke (CT) beider Hemisphären mit den vier Testdurchläufen der Finger-Tapping-Tests: Individuelles Tapping Tempo des linken (I.) und rechten Zeigefingers (II.), maximales Tapping Tempo des linken (III.) und rechten Zeigefingers (IV.). Darstellung des Signifikanzniveaus *(significance value)* der QDEC/FreeSurfer-Analysen als negativer dekadischer Logarithmus des p-Wertes *(-log(10)p-value)*. In den Abbildungen 7, 8 und 9 ist eine positive Korrelation über rote bis gelbe Farbabstufungen kodiert, eine negative Korrelation durch blaue Farbtöne.

HIRNOBERFLÄCHE/SURFACE AREA (SA)

Nachdem die Leithypothese im Sinne eines Zusammenhangs der CT zu den Testergebnissen des Finger-Tapping-Tests keine relevante Signifikanz zeigte, wurde die Ganzhirn-Analyse im Rahmen eines explorativen Ansatzes auf die SA des Gehirns ausgeweitet (Abb. 8). Es zeigte sich, dass hier Areale im Temporal- und Okzipitallappen, spezifischer der Gyrus temporalis medius und inferior, der Sulcus temporalis superior sowie der laterale, okzipitale Kortex, von Bedeutung sind. Je nach Korrelation mit den unterschiedlichen Finger-Tapping-Durchläufen in verschiedenen Frequenzen und bei Betrachtung der beiden Hemisphären ist ein anderes, jedoch ähnliches Muster der beteiligten Hirnareale zu erkennen (Abb. 8). Im Folgenden wird dieses Muster bei Betrachtung jeweils von *„Frequenz“* und *„Hand“* genauer erläutert.

Im Vergleich *„Frequenz“* zeigte sich, dass in interner Tapping-Frequenz der linken Hand in beiden Hemisphären keine signifikante Korrelation zwischen der SA und den Testergebnissen des Finger-Tapping-Tests besteht (Abb. 8/I.). Im Gegensatz dazu zeigten sich im Durchlauf in maximaler Tapping-Frequenz der linken Hand Areale in beiden Hemisphären, die eine starke Korrelation zwischen den Finger-

Tapping Ergebnissen und der SA darstellen: linkshemisphärisch entlang des Sulcus temporalis superior, in Bereichen des inferioren Parietallappens und des lateralen okzipitalen Kortex, rechtshemisphärisch in Anteilen des Gyrus temporalis medius sowie inferior und ebenfalls im lateralen okzipitalen Kortex (Abb. 8/III.). Bei den Durchläufen der rechten Hand war zu beobachten, dass im Durchlauf in interner Tapping-Frequenz bereits eine Korrelation zwischen der SA und den Testergebnissen besteht: linkshemisphärisch erstreckt sich hierbei das Areal über große Anteile des Gyrus temporalis medius und des Sulcus temporalis superior, rechtshemisphärisch ist die Korrelation weniger stark ausgeprägt und liegt eher in den kaudalen Bereichen des Gyrus temporalis medius und inferior (Abb. 8/II.). In Betrachtung des Finger-Tapping Durchlaufs der rechten Hand mit maximaler Tapping-Frequenz zeigte sich nur noch rechtshemisphärisch eine Korrelation (Abb. 8/IV.). Diese erstreckt sich ebenfalls auf Bereiche des Gyrus temporalis medius und inferior. Linkshemisphärisch zeigt sich keine Korrelation zwischen der SA und den Finger-Tapping-Ergebnissen des Durchlaufs in maximaler Tapping-Frequenz der rechten Hand.

Vergleicht man die Variable *„Hand“*, ist festzustellen, dass bei den Versuchen, die mit dem rechten Zeigefinger durchgeführt wurden (Abb. 8/II. + IV.), bereits in den Durchläufen in interner Finger-Tapping-Frequenz in beiden Hemisphären eine signifikante Korrelation zu beobachten war. Bei den gleichen Durchläufen mit dem linken Zeigefinger zeigte sich keine signifikante Korrelation (Abb. 8/I.). Im Gegensatz dazu stehen die Durchläufe in maximaler Tapping-Frequenz der linken Hand. Hierbei waren im Vergleich zur rechten Hand stärker ausgeprägte Korrelationen zu erkennen. In beiden Hemisphären waren neben temporalen Anteilen (mittlere Abschnitte Gyrus temporalis medius und inferior der rechten Hemisphäre und der Sulus temporalis superior der linken Hemisphäre) auch okzipitale Bereiche (lateraler okzipitaler Kortex beider Hemisphären) und parietale Areale (kaudale Anteile des inferiorer Parietallappen der linken Hemisphäre) in die Korrelation mit einbezogen (Abb.8/III.). Bei den Versuchen des rechten Zeigefingers hingegen ließ sich nur rechtshemisphärisch eine weniger stark ausgeprägte Korrelation darstellen, die sich nur auf Bereiche des Gyrus temporalis medius und inferior beschränkt (Abb.8/IV).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die größte Korrelation zwischen der SA und den Ergebnissen des Finger-Tapping-Tests des Durchlaufes in maximaler

Tapping-Frequenz des linken Zeigefingers besteht (Abb. 8/III.). Diese Korrelation findet sich in beiden Hemisphären in ähnlichen Bereichen: dem Temporallappen (Gyrus temporalis medius und inferior, Sulcus temporalis superior), dem lateralen okzipitalen Kortex und linkshemisphärisch zusätzlich in parietalen Hirnarealen (inferiorer Parietallappen).

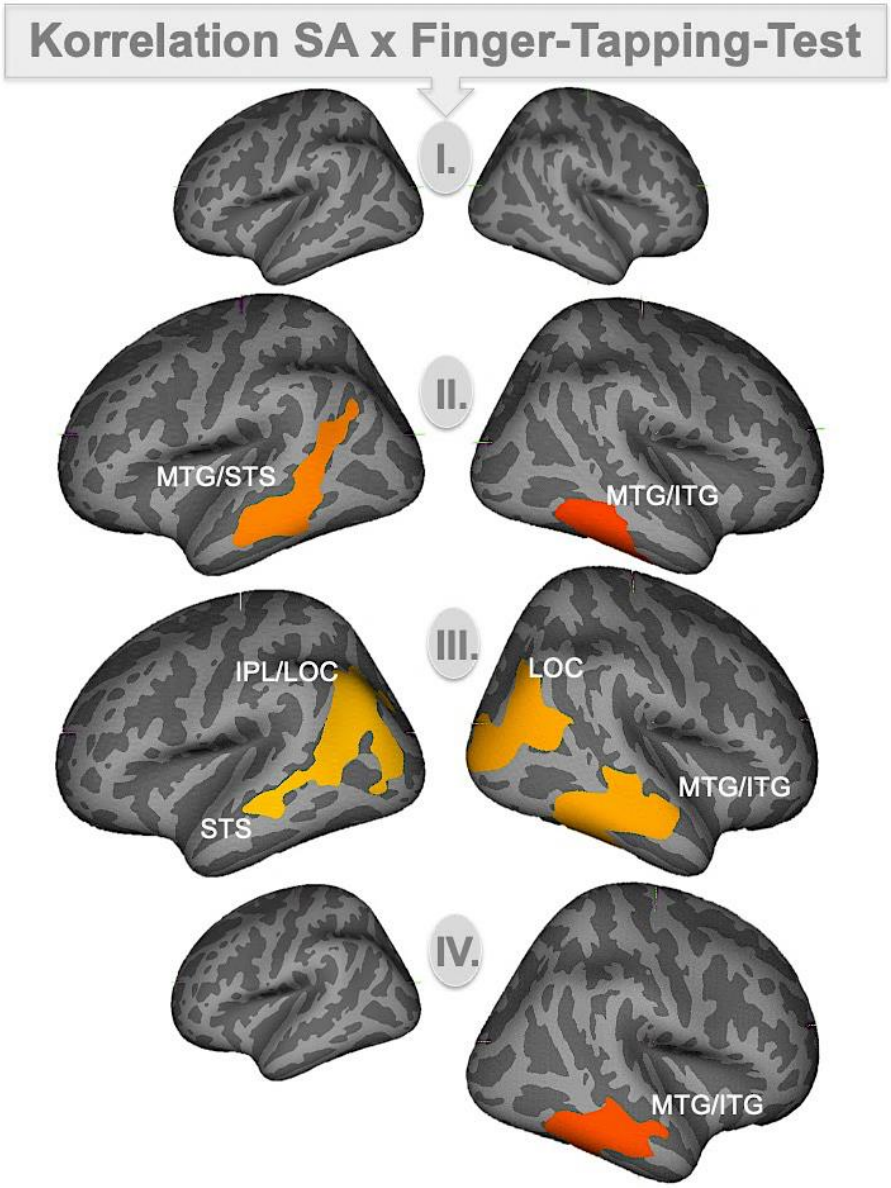

Abb. 8: FreeSurfer-Analyse, Korrelation der Hirnoberfläche (SA) mit den vier Testdurchläufen der Finger-Tapping-Tests: Internes Tapping Tempo des linken (I.) und rechten Zeigefingers (II.), maximales Tapping Tempo des linken (III.) und rechten Zeigefingers (IV.). IPL: inferiorer Parietallappen, LOC: lateraler okzipitaler Kortex, STS: Sulcus temporalis superior, MTG: Gyrus temporalis medius, ITG: Gyrus temporalis inferior.

HIRNVOLUMEN/VOLUME (VO)

Der nächste Schritt der Ganzhirn-Analyse befasste sich mit der Korrelation zwischen dem VO und den Ergebnissen des Finger-Tapping-Tests (Abb. 9). Hier fanden sich in ähnlichen Hirnarealen signifikante Korrelationen wie bei der Korrelation der SA zu Testergebnissen des Finger-Tapping-Tests. Auch hier waren die Veränderungen im Allgemeinen größtenteils in temporalen und okzipitalen Arealen zu finden (Abb. 9), allerdings waren die Effekte hier weniger stark ausgeprägt und regionaler begrenzt.

Vergleicht man zuerst die Variable *„Frequenz“*, ergaben sich folgende Korrelationen: der Durchlauf in interner Frequenz des Finger-Tapping-Tests der linken Hand zeigte keine signifikante Korrelation (Abb. 9/I.), während im Durchgang in maximaler Tapping-Frequenz des Finger-Tapping-Tests mit der linken Hand in beiden Hemisphären signifikante Korrelationen (Abb. 9/III.) zu finden waren: linkshemisphärisch in den dorsalen Bereichen des Sulcus temporalis superior sowie in den kaudalen Anteilen des inferioren Parietallappens sowie den lateralen Abschnitten des inferioren okzipitalen Kortex, rechtshemisphärisch im lateralen okzipitalen Kortex. Im Vergleich des Durchgangs des Finger-Tapping-Tests in interner Tapping-Frequenz mit der rechten Hand zum Durchlauf in maximaler Tapping-Frequenz zeigte sich, dass sich bereits im Durchgang in interner Tapping-Frequenz in beiden Hemisphären signifikante Korrelationen darstellen (Abb. 9/II.): linkshemisphärisch im Gyrus temporalis medius, rechtshemisphärisch im Gyrus temporalis inferior. Im Gegensatz dazu sind im Durchgang in maximaler Tapping-Frequenz mit der rechten Hand (Abb. 9/IV.) keine Korrelationen zu beobachten.

Betrachtete man anschließend den Vergleich *„Hand“*, kann man sagen, dass sich die Korrelationen, wie bereits in der Analyse der Hirnoberfläche (SA) beobachtet wurde, gegenläufig verhielten. Dies bedeutet, dass auch hier bei den Durchläufen mit der rechten Hand nur bei der internen Tapping-Frequenz des Finger-Tapping-Tests signifikante Korrelationen darzustellen waren, während sich im Vergleich dazu bei den Durchgängen der linken Hand nur im maximal schnellen Durchlauf des Finger-Tapping-Tests signifikante Korrelationen fanden. Auch das Muster bzw. die beteiligten Areale unterschieden sich. Bei der rechten Hand standen die temporalen Anteile im Vordergrund (Abb.9/II.): rechtshemisphärisch der Gyrus temporalis inferior, linkshemisphärisch der Gyrus temporalis medius. Die signifikante Korrelation mit den Tests der linken Hand bewegten sich eher im

Bereich des okzipitalen Kortex sowie linkshemisphärisch am Übergang des Sulcus temporalis superior zum inferioren Parietallappen (Abb. 9/III.).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich die signifikanten Korrelationen des VO mit den Ergebnissen des Finger-Tapping-Tests in ähnlichen Hirnarealen und überwiegend bei den gleichen Durchläufen des Finger-Tapping-Tests, wie bei den signifikanten Korrelationen der SA mit den Finger-Tapping-Testergebnissen, finden.
Die Korrelationen des VO mit dem Finger-Tapping-Test sind jedoch teilweise weniger stark ausgeprägt und lokaler begrenzt. Es bestätigt sich jedoch die Beteiligung der Hirnareale im Bereich des Gyrus temporalis medius und inferior, des Sulcus temporalis superior sowie des lateralen, okzipitalen Kortex.

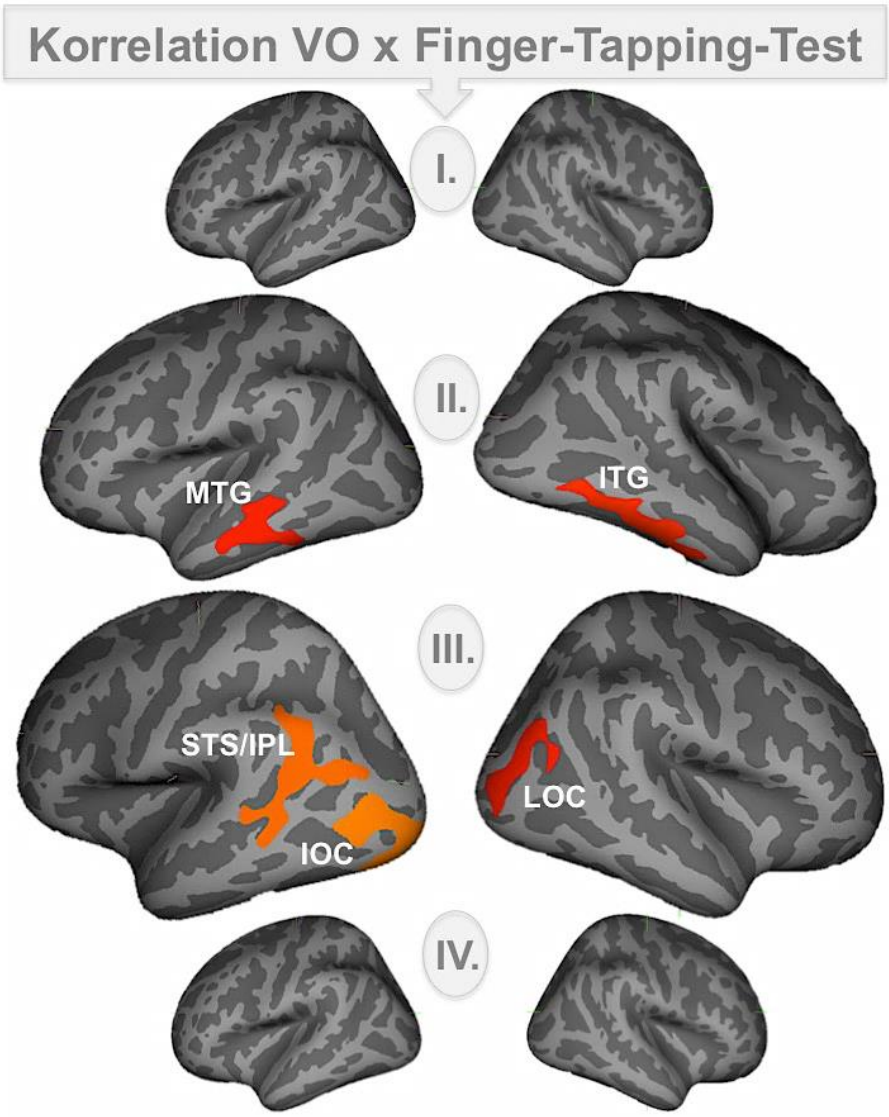

Abb. 9: FreeSurfer-Analyse, Korrelation des Hirnvolumens (VO) mit den vier Testdurchläufen der Finger-Tapping-Tests: Internes Tapping Tempo des linken (I.) und rechten Zeigefingers (II.), maximales Tapping Tempo des linken (III.) und rechten Zeigefingers (IV.). IOC: inferiorer okzipitaler Kortex, LOC: lateraler okzipitaler Kortex, STS: Sulcus temporalis superior, MTG: Gyrus temporalis medius, ITG: Gyrus temporalis inferior.

4.4.2 Leitfrage 2: Die Geschlechterunterschiede in der Ganzhirn-Analyse

Nach Abschluss der FreeSurfer-Analyse des gesamten Gehirns bezüglich der Assoziationen zwischen CT, SA und VO und den Testergebnissen des Finger-Tapping-Tests widmet sich der folgende Schritt der Analyse den Geschlechterunterschieden zwischen männlichen und weiblichen Probanden hinsichtlich dieser Assoziationen.

Kortikale Dicke (CT)

Als erstes werden die Geschlechterunterschiede in der Korrelation der CT mit dem Finger-Tapping-Test dargestellt (Abb. 10).

Vergleicht man zuerst die Variable *„Frequenz“,* fällt auf, dass nur bei den Durchgängen des Finger-Tapping-Tests in der internen Tapping-Frequenz Geschlechterunterschiede festzustellen waren (Abb. 10). Sowohl im Durchgang mit dem linken (Abb. 10/I.) als auch mit dem rechten Zeigefinger (Abb. 10/II.) waren Unterschiede zu beobachten. Im Durchgang der linken Hand in interner Tapping-Frequenz fanden sich die Geschlechterunterschiede rechtshemisphärisch im inferioren okzipitalen Kortex, dem Cuneus, dem Gyrus postcentralis sowie dem superioren Parietallappen, linkshemisphärisch in Anteilen des Cuneus (Abb. 10/I.). Im Gegensatz dazu gab es im Durchgang mit der rechten Hand in interner Tapping-Frequenz lediglich rechtshemisphärisch im inferioren okzipitalen Kortex Geschlechterunterschiede (Abb. 10/II.). In den Korrelationen der CT mit den Durchgängen des Finger-Tapping-Tests in maximaler Tapping-Frequenz beider Hände zeigten sich in keiner der beiden Hemisphären Geschlechterunterschiede.
Im Vergleich *„Hand“,* zeigte sich, dass bei den Durchgängen, die mit dem rechten Zeigefinger durchgeführt wurden, im Durchgang in interner Tapping-Frequenz rechtshemisphärisch im inferioren okzipitalen Kortex Geschlechterunterschiede zu finden waren (Abb. 10/II.). Im Gegensatz dazu gab es im Durchgang in maximaler Tapping-Frequenz des rechten Zeigefingers in keiner Hemisphäre Geschlechterunterschiede. Mit den Durchläufen des Finger-Tapping-Tests des linken Zeigefingers verhielt es sich ähnlich. Auch hier fanden sich im Durchgang des Finger-Tapping-Tests in interner Frequenz rechtshemisphärisch Geschlechterunterschiede im okzipitalen Kortex sowie des Cuneus und in hochparietalen Hirnarealen, zusätzlich, aber auch linkshemisphärisch im Cuneus

(Abb. 10/l.). Wie bei der rechten Hand ließen sich aber auch hier im Durchgang in maximaler Tapping-Frequenz der linken Hand keine Geschlechterunterschiede darstellen.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass sich in okzipitalen Arealen (inferiorer okzipitaler Kortex, Cuneus) und hochparietal (Gyrus postcentralis, superiorer Parietallappen) Geschlechterunterschiede bezüglich der Korrelation der CT mit den Ergebnissen des Finger-Tapping-Tests finden, welche dahingehend zu deuten sind, dass Männer in diesem Vergleich jeweils eine höhere Korrelation der CT mit den Testergebnissen des Finger-Tapping-Tests in dem jeweiligen Areal aufweisen.

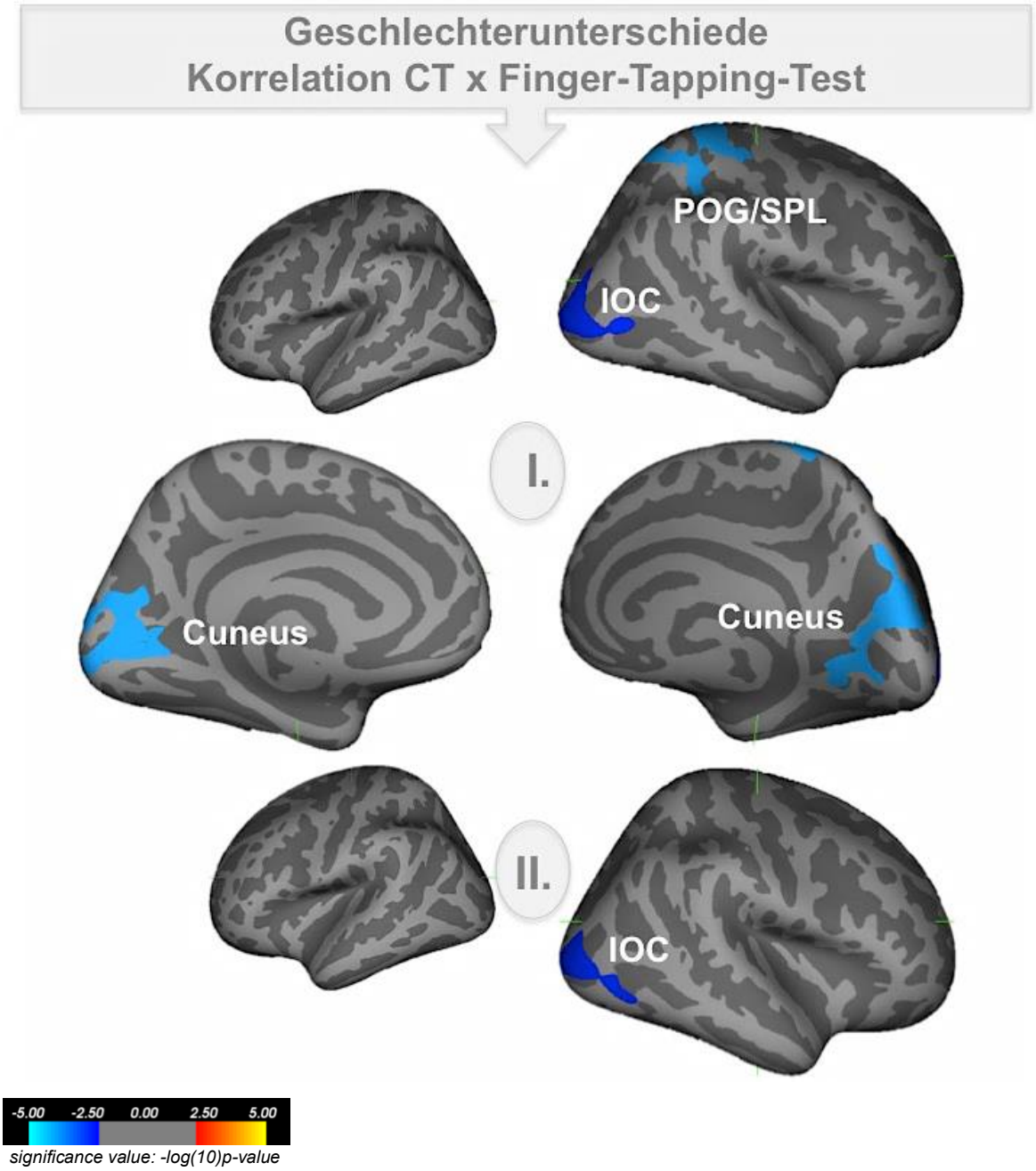

Abb. 10: FreeSurfer-Analyse/Geschlechterunterschiede, Korrelation der kortikalen Dicke (CT) mit den Testdurchläufen der Finger-Tapping-Tests: Internes Tapping Tempo des linken (I.) und rechten Zeigefingers (II.). IOC: inferiorer okzipitaler Kortex, POG: Gyrus postcentralis, SPL: superiorer Parietallappen. Darstellung des Signifikanzniveaus (significance value) der QDEC/FreeSurfer-Analysen als negativer dekadischer Logarithmus des p-Wertes (-log(10)p-value). In den Abbildungen 10-14 bezüglich der Geschlechterunterschiede ist eine größere Korrelation bei den weiblichen Probanden über rote bis gelbe Farbabstufungen kodiert, eine größere Korrelation bei den männlichen Probanden durch eine Darstellung in blauen Farbtönen.

HIRNOBERFLÄCHE/SURFACE AREA (SA)

Anschließend erfolgte die Analyse der Geschlechterunterschiede in den Korrelationen der SA mit allen Durchläufen der Finger-Tapping-Testreihe (Abb. 11).

Im Vergleich der *„Frequenz“* zeigte sich, dass in den Durchläufen in interner Tapping-Frequenz beider Hände in keiner Hemisphäre Geschlechterunterschiede darzustellen waren. Betrachtet man die Durchläufe in maximaler Tapping-Frequenz, war im Durchgang mit dem linken Zeigefinger ebenfalls in keiner Hemisphäre ein Geschlechterunterschied zu beobachten. Lediglich im Durchgang mit dem rechten Zeigefinger in maximaler Tapping-Frequenz fand sich linkshemisphärisch im Gyrus postcentralis sowie dem Sulcus postcentralis ein Geschlechterunterschied (Abb. 11/IV.).
Vergleicht man anschließend die Variable *„Hand“,* zeigte sich, dass es bei beiden Durchläufen des Finger-Tapping-Tests der linken Hand in keiner Hemisphäre einen Geschlechterunterschied gab. Das einzige, auffällige Areal im Sinne eines Geschlechterunterschiedes fand sich, wie oben beschrieben, linkshemisphärisch (Gyrus postcentralis, Sulcus postcentralis) in der Korrelation der SA mit dem Durchlauf des Finger-Tapping-Tests der rechten Hand in maximaler Tapping-Frequenz (Abb. 11/IV.).

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass Männer lediglich in der Korrelation der SA mit dem Durchgang des Finger-Tapping-Tests der rechten Hand in maximaler Tapping-Frequenz linkshemisphärisch eine höhere Korrelation aufweisen. Die übrigen Korrelationen zwischen dem Finger-Tapping-Test und der SA zeigen keine signifikanten Geschlechterunterschiede.

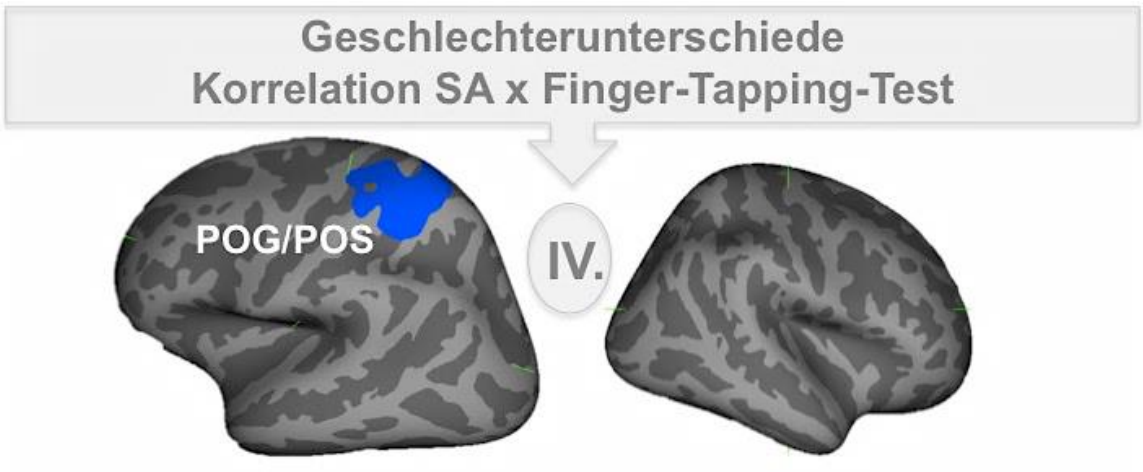

Abb. 11: FreeSurfer-Analyse/Geschlechterunterschiede, Korrelation der Hirnoberfläche (SA) mit den Testdurchläufen des Finger-Tapping-Tests: Maximales Tapping Tempo des rechten Zeigefingers (IV.). POG: Gyrus postcentralis, POS: Sulcus postcentralis.

HIRNVOLUMEN/VOLUME (VO)

Als letztes erfolgte die Analyse der Geschlechterunterschiede der Korrelation zwischen dem VO und der Finger-Tapping-Testreihe (Abb. 12).

Vergleicht man zu Beginn die Variable *„Frequenz“* fanden sich folgende Unterschiede: im Durchlauf der linken Hand in interner Tapping-Frequenz fanden sich in beiden Hemisphären Geschlechterunterschiede, linkshemisphärisch im Gyrus temporalis superior und rechtshemisphärisch im Gyrus praecentralis und postcentralis (Abb. 12/I.). Im Durchgang des rechten Zeigefingers in interner Tapping-Frequenz fanden sich nur linkshemisphärisch im Gyrus frontalis medius Geschlechterunterschiede (Abb. 12/II.). Im Vergleich dazu gab es im Durchlauf des linken Zeigefingers in maximaler Tapping-Frequenz in keiner Hemisphäre einen Geschlechterunterschied (Abb. 12/III.), wohingegen sich im Durchgang des rechten Zeigefingers in maximaler Tapping-Frequenz in beiden Hemisphären Geschlechterunterschiede darstellen ließen. Linkshemisphärisch erstreckten sich diese Effekte über den Sulcus centralis, den Gyrus praecentralis und postcentralis, rechtshemisphärisch lediglich im Bereich des Gyrus praecentralis (Abb. 12/IV.).
Betrachtet man nun den Vergleich *„Hand“,* zeigte sich, dass es bei den Durchläufen des Finger-Tapping-Tests der linken Hand nur im Durchgang in interner Tapping-Frequenz Geschlechterunterschiede im Gyrus temporalis superior (linkshemisphärisch) und im Gyrus prae- und postcentralis (rechtshemisphärisch) gab (Abb. 12/I.). Im Gegensatz dazu fanden sich bei den Durchläufen der rechten Hand sowohl in den Durchläufen in interner als auch in maximaler Tapping-Frequenz Geschlechterunterschiede. Diese erstreckten sich im Durchlauf in maximaler Tapping-Frequenz auf parietale Bereiche beider Hemisphären (Sulcus centralis, Gyrus prae- und postcentralis) (Abb. 12/IV). Im Durchgang in interner Tapping-Frequenz der rechten Hand fanden sich nur linkshemisphärisch Geschlechterunterschiede in frontalen Arealen (Gyrus frontalis medius) (Abb. 12/II.).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass sich die Geschlechterunterschiede in den Korrelationen des VO mit den vier Testdurchläufen des Finger-Tapping-Tests in unterschiedlichsten Arealen beider Hemisphären wiederfinden.
Auch hier deutet die Analyse darauf hin, dass Männer in den oben beschriebenen Arealen eine höhere Korrelation aufweisen. Bei den Durchläufen des Finger-

Tapping-Tests der linken Hand erstrecken sich die Areale über temporale und parietale Bereiche (Abb. 12/I.), in Bezug auf die Durchgänge des Finger-Tapping-Tests der rechten Hand sind frontale und parietale Areale im Bereich des Sulcus centralis, Gyrus prae- und postcentralis involviert (Abb. 12/II. + IV.).

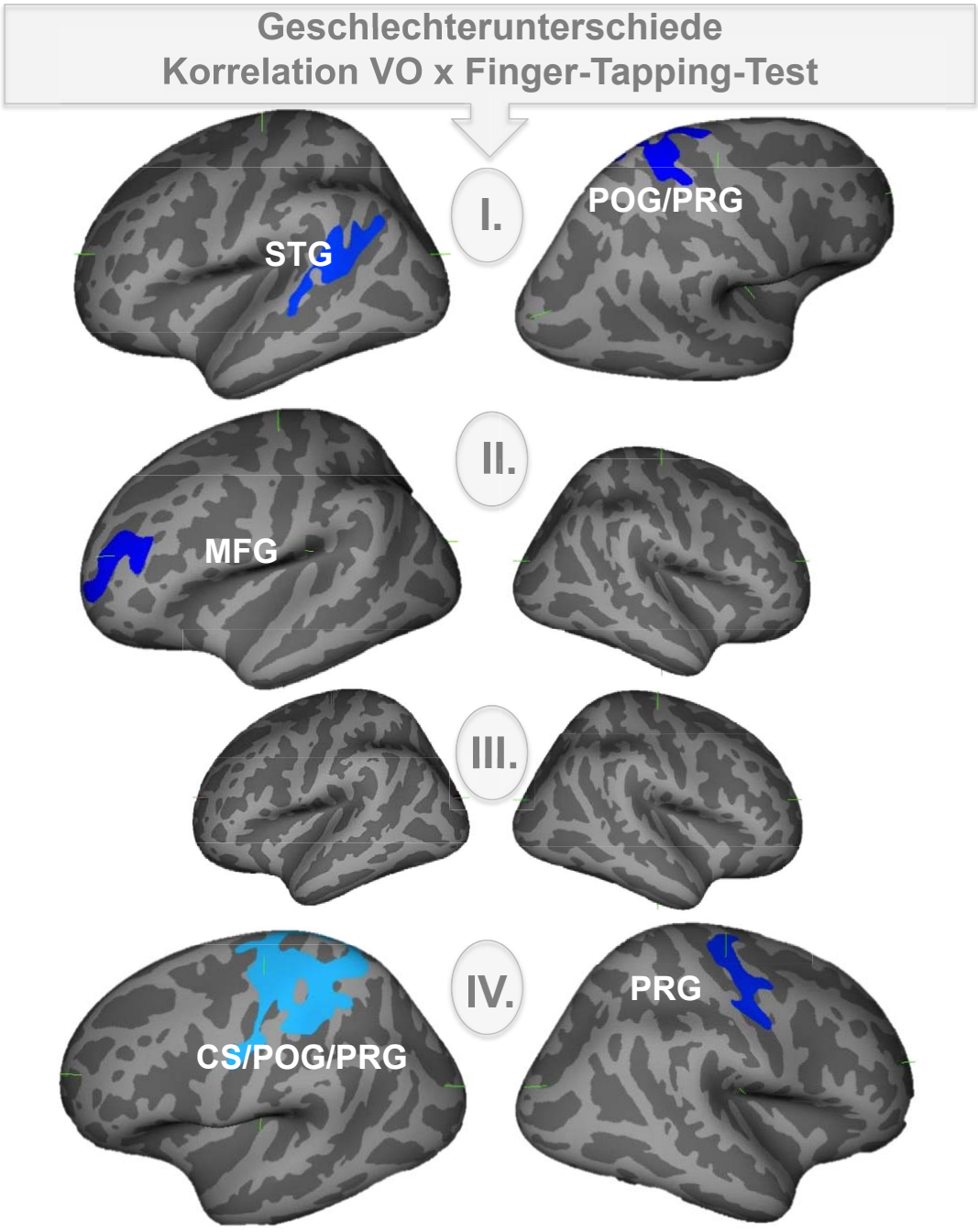

Abb. 12: FreeSurfer-Analyse/Geschlechterunterschiede, Korrelation des Hirnvolumens (VO) mit den vier Testdurchläufen der Finger-Tapping-Tests: Internes Tapping Tempo des linken (I.) und rechten Zeigefingers (II.), maximales Tapping Tempo des linken (III.) und rechten Zeigefingers (IV.). STG: Gyrus temporalis superior, POG: Gyrus postcentralis, PRG: Gyrus praecentralis, MFG: Gyrus frontalis medius, CS: Sulcus centralis.

4.4.3 Post-hoc Analyse: Die Korrelation von CT/SA/VO mit der Differenz der maximalen und internen Frequenz des Finger-Tapping-Tests

In einem abschließenden Schritt der Ganzhirn-Analyse über FreeSurfer erfolgte die Analyse der Korrelation der CT, der SA und des VO mit der Differenz zwischen den Durchgängen in maximaler und denen in interner Tapping-Frequenz des Finger-Tapping-Tests, jeweils für die linke und die rechte Hand. Es zeigte sich, dass sowohl in der linken als auch in der rechten Hemisphäre in keiner genannten Korrelation ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Strukturen des Großhirns und der Differenz zwischen den Durchgängen in maximaler und interner Tapping-Frequenz im Finger-Tapping-Test besteht.

4.4.4 Post-hoc Analyse: Die Geschlechterunterschiede in der Korrelation von CT/SA/VO mit der Differenz im Finger-Tapping-Test

Ergänzend zu der Analyse der Korrelationen zwischen der CT, der SA und des VO mit der Differenz der Durchgänge in maximaler und interner Tapping-Frequenz des Finger-Tapping-Tests beider Hände folgte die Analyse der Geschlechterunterschiede hinsichtlich dieser Korrelationen.

In der Betrachtung der Geschlechterunterschiede der linken Hand zeigte sich, dass es sowohl in der linken als auch in der rechten Hemisphäre Geschlechterunterschiede gab (Korrelationen zwischen CT/SA/VO und Differenzwert von maximaler/interner Tapping-Frequenz; Abb. 13). In der Korrelation zwischen der CT bzw. SA und dem Differenzwert von maximaler/interner Tapping-Frequenz waren diese Geschlechterunterschiede auf die linke Hemisphäre begrenzt (Abb. 13/a. + b.), während die Geschlechterunterschiede in der Korrelation mit dem VO in beiden Hemisphären zu finden waren (Abb. 13/c.). Hinsichtlich der CT erstreckten sich die oben genannten Effekte auf die mittleren Abschnitte des linken Gyrus postcentralis und den angrenzendes Sulcus postcentralis sowie den rostralen, superioren Parietallappen und den intraparietalen Sulcus (Abb. 13/a.), wohingegen die Effekte der SA und des VO linkshemisphärisch in den dorsalen Anteilen des Gyrus temporalis superior und des Sulcus temporalis superior gefunden wurden (Abb. 13/b. + c.). Bei der Analyse der Geschlechterunterschiede des VO fanden sich

zusätzlich rechtshemisphärisch Geschlechterunterschiede in kleinen Arealen des inferioren okzipitalen Kortex sowie des dorsalen Gyrus temporalis inferior (Abb. 13/c.).

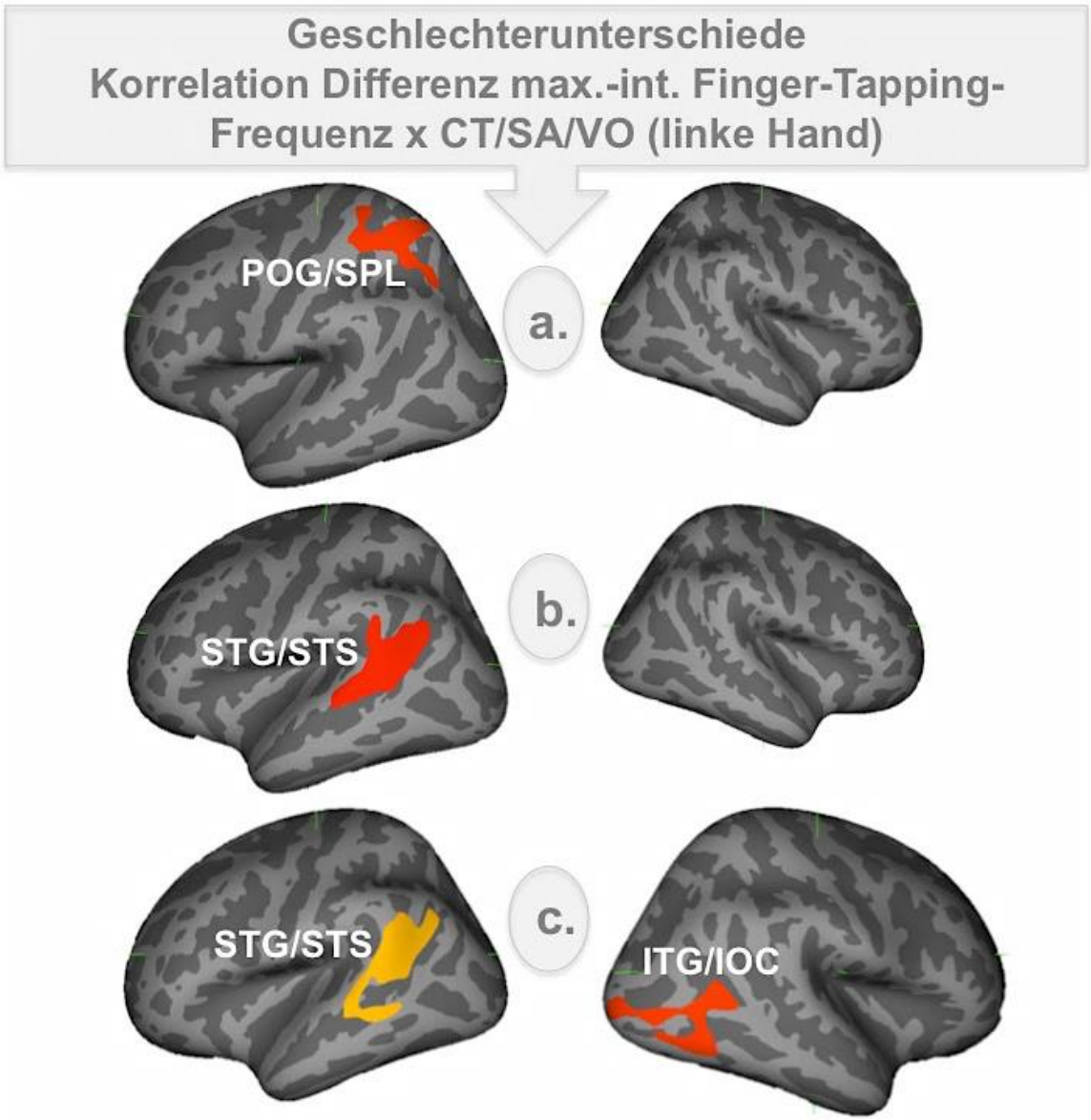

Abb. 13: FreeSurfer-Analyse/Geschlechterunterschiede, Korrelation von CT, SA und VO mit der Differenz der maximalen und internen Finger-Tapping-Frequenz im Finger-Tapping-Test der linken Hand a.) CT/kortikale Dicke, b.) SA/Oberfläche, c.) VO/Volume. POG: Gyrus postcentralis, SPL: superiorer Parietallappen, STG: Gyrus temporalis superior, ITG: Gyrus temporalis inferior, STS: Sulcus temporalis superior, IOC: inferiorer okzipitaler Kortex.

In der Analyse der Geschlechterunterschiede der Korrelation von CT, SA und VO mit der Differenz der Durchgänge in maximaler und interner Tapping-Frequenz des Finger-Tapping-Tests, welche mit der rechten Hand durchgeführt wurden, zeigte sich ein teils etwas anderes, teils ähnliches Muster (Abb. 14). Die Geschlechterunterschiede in der Korrelation mit der CT fanden sich hier nicht linkshemisphärisch parietal, sondern rechtshemisphärisch im Bereich des Cuneus (Abb. 14/a.).

Die im vorherigen Absatz beschriebenen und in Abb. 13 dargestellten Geschlechterunterschiede linkshemisphärisch im Bereich des Gyrus temporalis superior sowie des Sulcus temporalis superior in der Korrelation mit der SA und dem VO fanden sich in sehr ähnlicher Ausprägung in der Analyse der Geschlechterunterschiede der rechten Hand wieder (Abb. 14/b. + c.).

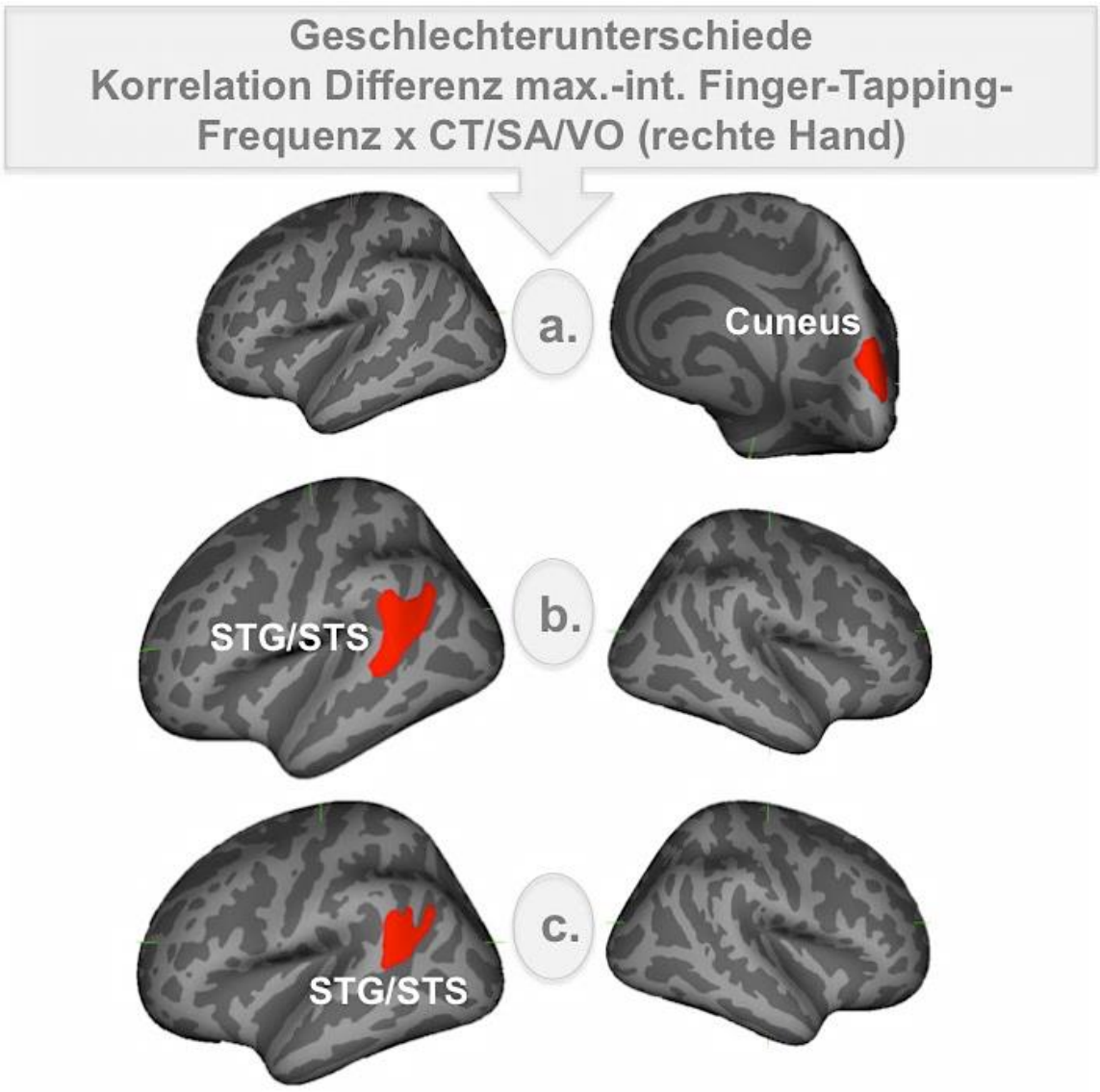

Abb. 14: FreeSurfer-Analyse/Geschlechterunterschiede, Korrelation von CT,SA und VO mit der Differenz der maximalen und internen Finger-Tapping-Frequenz im Finger-Tapping-Test der rechten Hand a.) CT/kortikale Dicke, b.) SA/Oberfläche, c.) VO/Volume. STG: Gyrus temporalis superior, STS: Sulcus temporalis superior.

5 DISKUSSION

Zur Analyse der physiologischen Veränderungen der einfachen, distalen Motorik im höheren Lebensalter sowie den damit verbundenen strukturellen Veränderungen des Gehirns machte sich diese Arbeit den Datensatz der 1000BRAINS-Studie zunutze, welche sich mit der Variabilität des Alterungsprozesses des Gehirns und der Erfassung von neuropsychologischen Testreihen befasst. Diese Arbeit umfasste die Auswertung des Finger-Tapping-Tests als Repräsentation der einfachen, distalen Motorik sowie einen regionalen und zusätzlich einen Ganzhirn-Ansatz, um strukturelle Veränderungen des Gehirns in Zusammenhang mit den Veränderungen der Motorik darzustellen.

5.1 DIE MOTORIK AUF GRUNDLAGE DES FINGER-TAPPING-TESTS IM ALTERUNGSPROZESS

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit belegen, dass mit zunehmendem Lebensalter die einfachen, distalen, motorischen Fähigkeiten, gemessen anhand des Finger-Tapping-Tests, abnehmen. Dies gilt geschlechterunabhängig, aber mit Unterschieden zwischen den internen (selbstgewählten) und den maximalen Testfrequenzen des Finger-Tapping-Tests. Die hier dargestellten Ergebnisse bestätigen damit Erkenntnisse aus vorherigen Studien (Aoki & Fukuoka, 2010; Cousins, Corrow, Finn, & Salamone, 1998). Wie sich beispielweise bei Shimoyama et al. (1990) an einer Studienpopulation von n=111 gesunden Proband:innen zeigte, finden sich im Verlauf des Alters (Alter 13-78 Jahre) Veränderungen in den Ergebnissen des Finger-Tapping-Tests. Mit zunehmendem Alter kommt es zu einer Verlangsamung der Finger-Tapping-Frequenz, wobei generell höhere Frequenzen mit der dominanten Hand erzielt werden. Zusätzlich zeigen Männer eine höhere Tapping-Frequenz verglichen mit Frauen (Shimoyama, Ninchoji, & Uemura, 1990).

Diese Beobachtungen konnten nun in unserer großen, populationsbasierten Studienpopulation von n=709 gesunden Proband:innen mit Fokus auf das höhere Lebensalter (alle Rechtshänder:innen) bestätigt werden. Es wurde gezeigt, dass es im Laufe des physiologischen Alterungsprozesses ($\geq$ 55 Jahre) bei gesunden, älteren Proband:innen zu einer signifikanten Abnahme der Finger-Tapping-Frequenz kommt, dass männliche Probanden im Durchschnitt 0,2 – 0,4

Taps/Sekunde mehr erzielen und dass mit der rechten, dominanten Hand höhere Tapping-Frequenzen erreicht werden. Sieht man den Finger-Tapping-Test als Repräsentation der einfachen, distalen Motorik (Haaland, Temkin, Randahl, & Dikmen, 1994; Nalçaci, Kalaycioğlu, Çiçek, & Genç, 2001; Tavares et al., 2005) und bezieht die Testergebnisse auf die zu erwartenden Veränderungen im alltäglichen Leben des höheren Lebensalters, ist somit mit einer Abnahme der einfachen, distalen Motorik im höheren Lebensalter zu rechnen (Carmeli, Patish, & Coleman, 2003; Ranganathan, Siemionow, Sahgal, & Yue, 2001). Die hier dargestellten Ergebnisse weisen jedoch ebenfalls eine charakteristische, hohe, interindividuelle Variabilität innerhalb der älteren Population auf. Vorherige Studien zeigten hierzu bereits, dass es auf Verhaltensebene im höheren Alter zu einer großen Varianz zwischen den Individuen kommt, die nicht mehr durch die Alterung per se erklärt werden kann (Dickie et al., 2013; Mowinckel, Espeseth, & Westlye, 2012; Rowe & Kahn, 1997). Möglicherweise kann das hirnstrukturelle Korrelat weiteren Aufschluss über diese Varianz geben.

5.2 Die Bedeutung motorischer Hirnareale

Der zweite Teil der hier dargestellten Arbeit befasst sich mit den strukturellen Veränderungen des Gehirns in Zusammenhang mit den Veränderungen der Motorik. Die Ergebnisse des zunächst genutzten regionalen Ansatzes der strukturellen Analyse des Gehirns zeigen in einem ersten Schritt eine Asymmetrie des primär-motorischen Kortex unter Betonung der kortikalen Dicke des linkshemisphärischen Gyrus praecentralis sowie der Zeigefinger-Region des linkshemisphärischen Gyrus praecentralis (D2-Region) bei den hier untersuchten Rechtshänder:innen. Diese Asymmetrie ist bereits aus vorangegangenen Studien bekannt und belegt die Theorie der dominanten Hemisphäre (Amunts et al., 1996; Knecht et al., 2000; Kuo & Massoud, 2022; Volkmann, Schnitzler, Witte, & Freund, 1998). Außerdem zeigen die Ergebnisse, dass das Alter einen signifikanten Einfluss auf die kortikale Dicke des Gyrus praecentralis hat. Die Abnahme der kortikalen Dicke im Alterungsprozess (Frangou et al., 2021; Gennatas et al., 2017; Sowell et al., 2007; Zhou, Lebel, Evans, & Beaulieu, 2013), vor allem in den primär-motorischen Arealen, wurde beispielsweise bei Salat et al. beschrieben (Salat et al., 2004). Im Gegensatz zur initialen Hypothese zeigt die kortikale Dicke der klassischen, primär-motorischen Hirnareale (Gyrus praecentralis beider

Hemisphären, D2-Region der linken Hemisphäre) jedoch keinen signifikanten Zusammenhang zu den einfachen, distalen, motorischen Fähigkeiten, repräsentiert durch den Finger-Tapping-Test, im höheren Lebensalter. In Bezug auf die grundlegenden, strukturellen Veränderungen im Alterungsprozess zeigt die aktuelle Literatur, dass oberflächenbasierte Methoden zur morphometrischen Analyse von MRT-Bildern, wie sie in dieser Dissertation genutzt wurden (siehe Kapitel 3.6), eine spezifische Aussage zu kleineren Veränderungen der kortikalen Dicke, der Hirnoberfläche und des aus diesen Parametern berechneten Hirnvolumens, wie sie beispielsweise im Alterungsprozess auftreten, ermöglichen. Oberflächenbasierte Analysen sind in dieser Hinsicht sensitiver als volumetrische Ansätze (Hutton, Draganski, Ashburner, & Weiskopf, 2009). Der fehlende signifikante Zusammenhang zwischen der kortikalen Dicke der primär-motorischen Areale und der einfachen, distalen Motorik lässt sich möglicherweise durch die Heterogenität der zugrundeliegenden Stichprobe der 1000BRAINS-Studie erklären. Es handelt sich hierbei um eine populationsbasierte Studie mit großen interindividuellen Unterschieden zwischen den Proband:innen, sodass die Varianz der Ergebnisse möglicherweise zu groß ist, als dass ein allgemeiner Trend in den Daten ermittelt werden kann. Ein weiterer Punkt, den es zu diskutieren gilt, ist, dass bei dieser Arbeit im regionalen Ansatz die kortikale Dicke der primär-motorischen Areale im Rahmen der Auswertungen genutzt wurde. Aus vorherigen Studien geht jedoch hervor, dass die kortikale Dicke, im Vergleich zur Hirnoberfläche und zum Hirnvolumen, am wenigsten sensitiv ist, sodass es im höheren Lebensalter zu einer sehr deutlichen Abnahme der kortikalen Dicke kommen muss, bis diese messbar wird (Hogstrom, Westlye, Walhovd, & Fjell, 2013; Lemaitre et al., 2012; Storsve et al., 2014; Wierenga, Langen, Oranje, & Durston, 2014). Möglicherweise spielen aber auch andere Parameter eine Rolle, die jedoch noch zu eruieren sind. Betrachtet man die funktionellen Verbindungen und Netzwerke im Gehirn, sollte man vermuten, dass sich ein Zusammenhang zwischen der Motorik und dem Gyrus praecentralis, als primär-motorisches Areal, zeigt. Im Gegensatz zur funktionellen Konnektivität spielt die kortikale Dicke des Gyrus praecentralis auf struktureller Ebene im höheren Lebensalter möglicherweise keine signifikante Rolle und es gibt andere strukturelle Korrelate, die über die Veränderungen in den primär-motorischen Arealen hinausgehen.

5.3 Die Bedeutung nicht-motorischer Hirnareale

Nachdem im regionalen Ansatz der Analyse des Gehirns belegt werden konnte, dass die kortikale Dicke der primär-motorischen Hirnareale in keinem signifikanten Zusammenhang zur einfachen, distalen Motorik steht, wurde im Rahmen eines explorativen Ansatzes die Analyse auf das gesamte Großhirn sowie auf die Hirnoberfläche und das Hirnvolumen ausgeweitet. Im Folgenden werden diese Ergebnisse der Ganzhirn-Analyse bezüglich der Assoziation zwischen der kortikalen Dicke, der Hirnoberfläche sowie dem Hirnvolumen und der Finger-Tapping-Testreihe diskutiert.

Bisherige Studien haben sich hauptsächlich mit der Korrelation zwischen funktioneller Aktivität und der einfachen, distalen Motorik befasst. Beispielsweise haben Aoki et al. (2005) einen erhöhten Blutfluss in den Bereichen des linkshemisphärischen, primär-motorischen und des primär-sensorischen Kortex während der Ausführung des Finger-Tapping Tests gezeigt (Aoki et al., 2005). Gountouna et al. (2009) zeigten in der funktionellen MRT-Bildgebung (fMRT) ebenfalls eine hohe Aktivierung im Bereich des linkshemisphärischen prä-motorischen, primär-motorischen und supplementär-motorischen Kortex bei der Durchführung des Finger-Tapping-Tests (Gountouna et al., 2009). Die strukturelle Ganzhirn-Analyse dieser Arbeit zeigt jedoch, dass bei der Durchführung des Finger-Tapping-Tests keine signifikante Korrelation zu den primär-motorischen Hirnregionen herzustellen ist. Vielmehr wird klar, dass die einfachen, distalen, motorischen Fähigkeiten bei gesunden, älteren Menschen signifikant mit der Hirnoberfläche und dem Hirnvolumen von primär nicht-motorischen Arealen korrelieren. Beteiligt sind hier Anteile des Okzipital-, Parietal- und Temporallappens.

Der Okzipitallappen (primärer Ort des visuellen Systems (Trepel, M. 2021)), in dieser Arbeit insbesondere die Hirnoberfläche sowie das Hirnvolumen des lateralen, okzipitalen Kortex, weist Assoziationen zum ventralen und dorsalen Pfad der Visualisierung auf (Goodale & Milner, 1992, 2018), sodass eine visuelle Komponente bei der Ausführung der motorischen Aufgabe denkbar ist (Goodale, 1998; Kravitz, Saleem, Baker, & Mishkin, 2011). Das visuelle System kann in verschiedene Pfade der Visualisierung unterteilt werden. Binkofski et al. (2013) beschreiben eine weitere Unterteilung des dorsalen Pfades in einen dorso-dorsalen und einen ventro-dorsalen Pfad der Visualisierung. Die verschiedenen

Pfade haben ihren Ursprung im primär-visuellen Kortex im Okzipitallappen (V1). Der dorso-dorsale Pfad wird als der „Wo“-Strom bezeichnet und ist für das Greifen, als direkter, visueller Pfad für Bewegungen im Sinne der visuell-motorischen Koordination, zuständig. In Ergänzung dazu steht der ventro-dorsale Pfad, der „Wie“-Strom, der bei der Nutzung von Objekten mit der Verarbeitung von sensomotorischen Informationen involviert ist. Der dorsale Pfad erstreckt sich im Allgemeinen von der V1-Region des Okzipitallappens zum Parietallappen, insbesondere den posterioren und inferioren Anteilen des Parietallappens (Fogassi & Luppino, 2005; Hebart & Hesselmann, 2012; Shapiro, Hillstrom, & Husain, 2002; Singh-Curry & Husain, 2009). Spezifischer betrachtet verläuft der dorso-dorsale Pfad vom primären, visuellen Kortex im Okzipitallappen über den superioren Parietallappen zum dorsalen, prämotorischen Kortex; der ventro-dorsale Pfad hat seinen Ursprung ebenfalls im Okzipitallappen, erstreckt sich dann aber über den inferioren Parietallappen nach ventral (F Binkofski & Fink, 2005). Im Gegensatz dazu steht der ventrale Pfad, auch als „Was“-Strom bezeichnet. Dieser ist vor allem für die Farb-/Form- und Musterwahrnehmung von Objekten verantwortlich (Ferdinand Binkofski & Buxbaum, 2013; Kravitz et al., 2011). Der ventrale Pfad erstreckt sich von der V1-Region des Okzipitallappens zum Temporallappen (Bankson, Hebart, Groen, & Baker, 2018).

In der Ganzhirn-Analyse dieser Arbeit findet sich im inferioren Parietallappen eine Assoziation zwischen der Hirnoberfläche und dem Hirnvolumen sowie dem Finger-Tapping-Test. Die Ganzhirn-Analyse zeigt zudem Assoziationen zwischen dem Gyrus temporalis medius und inferior und dem Sulcus temporalis superior und dem Finger-Tapping-Test. Diese Resultate der strukturellen Korrelate der einfachen, distalen Motorik im höheren Lebensalter können möglicherweise vermuten lassen, dass es im höheren Lebensalter bei der Ausführung von einfachen, distalen, motorischen Aufgaben eine mögliche, kompensatorisch eingesetzte, nicht zu vernachlässigende, visuelle Komponente im Rahmen einer Beteiligung des visuell-motorischen Netzwerkes gibt.

Physiologischerweise findet sich bei jungen Proband:innen eine kontralaterale Hirnaktivität bei der Ausführung motorischer Aufgaben, beispielsweise die Rekrutierung des linkshemisphärischen, primär-motorischen Kortex bei der Bewegung der rechten Hand (Allison, Meador, Loring, Figueroa, & Wright, 2000; Amunts et al., 1996; Kim et al., 1993; Kuo & Massoud, 2022; Todor & Doane, 1978; Volkmann et al., 1998). In der hier dargestellten Studie wurden jedoch nur

ältere Rechtshänder:innen untersucht, bei denen kein solches linkshemisphärisches Muster der Korrelationen zwischen der Ausführung einer motorischen Aufgabe (Finger-Tapping-Test) und dem Hirnvolumen sowie der Hirnoberfläche gezeigt wurde (vergleiche Abbildungen aus Kapitel 4.4.1.). In dieser Arbeit zeigt sich eher, dass eine Beteiligung beider Hemisphären stattfindet. Diese Beobachtung kann durch das sogenannte HAROLD-Modell erklärt werden. HAROLD *(hemispheric asymmetry reduction in older adults)* beschreibt funktionelle Veränderungen während der Lösung kognitiver Aufgaben. Hierbei kommt es im Alter zu einer weniger stark ausgeprägten Lateralisation der beteiligten Hirnareale bei der Lösung kognitiver Aufgaben. Dies scheint ein genereller Vorgang im physiologischen Alterungsprozess zu sein.

Zwei unterschiedliche Erklärungsansätze können für diese Verringerung der altersbedingten Asymmetrie dargestellt werden, kompensatorische Vorgänge oder Dedifferenzierung.

Zuerst wird nun die Theorie der Dedifferenzierung näher betrachtet. Hier wird die Abnahme der Lateralisation als ein Nebenprodukt im Alterungsprozess ohne eine spezifische Funktion gesehen (Cabeza, 2002). Eine Hypothese beschreibt, dass es in der Kindheit zu einer funktionellen Differenzierung der verschiedenen Areale und Netzwerke kommt, welche im Alter als Dedifferenzierung wieder rückgängig gemacht wird, sodass es im Alterungsprozess zu einer weniger spezifischen Rekrutierung von Regionen zur Bewältigung bestimmter Aufgaben kommt (Baltes & Lindenberger, 1997; Cassady, Ruitenberg, Reuter-Lorenz, Tommerdahl, & Seidler, 2020; Garrett, 1946; Goelz et al., 2021; Rakesh, Fernando, & Sina Mansour, 2020). Eine ergänzende Theorie von Li und Lindenberger (1999) beschreibt drei Phänomene, die im Alter auftreten und miteinander in Verbindung gesetzt werden können. Es kommt zum einen zu einer Abnahme der kognitiven Leistung, zum anderen zeigt sich eine Zunahme der Korrelationen zwischen kognitiv-sensorischen Messungen und zusätzlich wird eine Zunahme der Variabilität innerhalb und zwischen den einzelnen Proband:innen beobachtet (Li & Lindenberger, 1999). Bezogen auf die Ergebnisse dieser Arbeit würde man nach dieser Theorie vermuten, dass die signifikanten Areale des Großhirns außerhalb der primär-motorischen Areale eine negative Korrelation zur einfachen, distalen Motorik zeigen und sich die Motorik dadurch verschlechtern würde, eine spezifische Ausführung der motorischen Aufgabe wäre nur eingeschränkt möglich.

Im Gegensatz dazu scheint jedoch eher der Theorie der Kompensation eine größere Bedeutung zuzukommen. Die Kompensation kann dabei helfen, dem altersbedingten kognitiven Abbau entgegenzuwirken, während die Dedifferenzierung eine mögliche Schwierigkeit bei der Rekrutierung von spezialisierten Mechanismen widerspiegelt (Cabeza, 2002). Die erhöhte Bilateralität und bilaterale Aktivität kann im Sinne der Kompensation dazu beitragen, altersbedingte neurokognitive Defizite auszugleichen (Cabeza et al., 1997) und ist so mit einer besseren Leistung verbunden (Reuter-Lorenz et al., 2000). Die strukturelle Ganzhirnanalyse dieser Arbeit zeigt positive Korrelationen zwischen dem Finger-Tapping-Test, im Sinne der motorischen Aufgabe, und Hirnarealen beider Hemisphären im Okzipital-, Parietal- und Temporallappen außerhalb der primär-motorischen Hirnregionen, jedoch im Verlauf der Pfade der Visualisierung des visuellen Systems. Aus vorherigen Studien ist bekannt, dass es bei der Ausführung motorischer Aufgaben häufig zu gleichzeitigen Augenbewegungen und somit einer visuell-koordinativen Komponente kommt (Pelz, Hayhoe, & Loeber, 2001; Van Halewyck et al., 2014). Ob diese visuelle Komponente möglicherweise kompensatorisch eingesetzt wird, geht aus der aktuellen Literatur nicht eindeutig hervor. Da das Altern jedoch ein langsamer, lang andauernder Prozess ist, steht ausreichend Zeit zur Verfügung, sodass es im physiologischen Alterungsprozess möglicherweise zu einer sich progressiv ausbildenden, kompensatorischen, kognitiven Anpassung kommen kann. Die Theorie der Kompensation im Laufe des natürlichen Alterns wird zusätzlich dadurch unterstützt, dass es auch bei Pathologien, z.B. bei Schlaganfall-Patient:innen, zu ähnlichen Prozessen kommt. Cao et al. (1999) beschreiben, dass es bei aphasischen Patient:innen mit einem linkshemisphärischen Schlaganfall zu einer besseren Erholung der Sprache kommt, wenn die Patient:innen eine bilaterale Aktivierung beider Hemisphären zeigen (Cao, Vikingstad, George, Johnson, & Welch, 1999). Diese Beobachtung der bihemisphärischen Aktivität konnte auch bei Patient:innen mit einem Schlaganfall, welcher vor allem das motorische System betrifft, gezeigt werden. Bei Patient:innen mit schweren motorischen Defiziten kam es zu einer erhöhten bzw. zunehmenden Aktivität im kontralateralen primär-motorischen und prämotorischen Kortex. Diese Reorganisation soll im Rahmen der Erholung die motorische Funktion der betroffenen Hand unterstützen (Nowak, Grefkes, Ameli, & Fink, 2009; Rehme, Fink, von Cramon, & Grefkes, 2011) .

In Bezug auf den physiologischen Alterungsprozess und die Ergebnisse dieser Arbeit ist somit zusammenzufassen, dass bei älteren, gesunden Menschen die kortikale Dicke der primär-motorischen Areale zwar signifikant abnimmt, aber dass im Gegensatz dazu eine größere Hirnoberfläche sowie ein größeres Hirnvolumen in den genannten Arealen des Okzipital-, Parietal- und Temporallappens, außerhalb der primär-motorischen Regionen des Großhirns, die Leistungsfähigkeit bei einfachen, distal-motorischen Aufgaben im höheren Lebensalter aufrechterhalten kann. Bezogen auf die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ist die Theorie der Kompensation dahingehend zu interpretieren, dass es bei der Ausführung einer primären, einfachen, distal-motorischen Aufgabe bei gesunden, älteren Proband:innen zu einer zusätzlichen Aktivierung nicht-motorischer Hirnreale beider Hemisphären kommt, um die bestehende Aufgabe so gut wie möglich ausführen zu können. Eine konkrete Trennung und Rekrutierung der unterschiedlichen Netzwerke bzw. der spezifischen motorischen Areale ist nicht mehr möglich. Vielmehr scheint die physiologische, altersbedingte Abnahme der kortikalen Dicke des primär-motorischen Kortex durch ein intaktes visuell-motorisches Netzwerk kompensiert zu werden, möglicherweise durch die zusätzliche Rekrutierung von primär nicht-motorischen Hirnregionen, die jedoch an der Bewegungskontrolle beteiligt sind; im Rahmen dieser Arbeit repräsentiert durch die Pfade der Visualisierung. Anhand mehrere Studien, beispielweise bei Conolly et. al (1999), konnte gezeigt werden, dass es bei einer Bewegung mit der Hand zu einem Feedbackmechanismus über die visuellen Komponente kommt. Fällt diese visuelle Rückkopplung weg, führt dies zu einer Verschlechterung der Handbewegung (Connolly & Goodale, 1999). Es lässt sich somit vermuten, dass im höheren Lebensalter die Bedeutung nicht-motorischer Areale des Gehirns, in unserem Fall betont der ventro-dorsale Pfad des visuellen Systems, kompensatorisch bei der Ausführung einfacher, distal-motorischer Aufgaben zunehmend an Bedeutung gewinnt.

5.4 Limitationen und Ausblick

Auf der Grundlage des Finger-Tapping-Tests und den strukturellen MRT-Bildern konnte diese Arbeit die physiologische Einschränkung der einfachen, distalen Motorik und die damit verbundenen, strukturellen Veränderungen des Gehirns im höheren Lebensalter an einer großen Stichprobe von n=709 darstellen. Die

Ergebnisse dieser Arbeit unterstreichen die Bedeutung der nicht-motorischen Hirnregionen während des Alterungsprozesses, um einfache distal-motorische Fähigkeiten möglichst stabil zu halten und damit ein unabhängiges Leben bis ins hohe Alter zu ermöglichen. Auf Grundlage dieser Erkenntnisse ergeben sich jedoch auch neue Ansätze für zukünftige Projekte.

In der hier durchgeführten Version des Finger-Tapping-Tests hatten die Proband:innen während der Ausführung der Testreihe die Augen geöffnet, sodass sie in der Lage waren, sowohl ihren Finger als auch die Empfängerplatte zu sehen. Im Gegensatz dazu wäre es ebenfalls möglich, den Finger-Tapping-Test mit geschlossenen Augen durchzuführen, die strukturelle Ganzhirn-Analyse anzuschließen und zu evaluieren, ob dies zu Unterschieden in der Auswertung der Ergebnisse führt. Es lässt sich, wie bereits in Kapitel 5.3 angedeutet, anhand mehrerer Studien vermuten, dass es ein Feedback zwischen den Bewegungen, welche mit der Hand ausgeführt werden und der visuellen Komponente gibt. In einer Studie mit insgesamt 8 Proband:innen im Alter von 20-29 Jahren konnten Conolly et al. (1999) zeigen, dass es, sobald bei einer motorischen Aufgabe der Blick auf die ausführende Hand nicht mehr möglich ist, zu einer Verschlechterung der Ausführung der Aufgabe kommt. Die Dauer das Objekt zu greifen, wurde länger, wenn der Blick und die Kontrolle der greifenden Extremität nicht möglich waren (Connolly & Goodale, 1999). Somit ist die visuelle Komponente, im Sinne einer Rückkopplung bei motorischen Aufgaben, von großer Bedeutung, um die gestellte Aufgabe schnellstmöglich und präzise lösen zu können. Eine entsprechende Studie zum Vergleich der Durchführung des Finger-Tapping-Tests mit geschlossenen und offenen Augen könnte Aufschluss über diese Frage geben. Ein anderer Aspekt richtete sich in der Studie von Heremans et al. (2008) auf die Kopplung zwischen Augen- und Handbewegung bei physischen und imaginären Bewegungen. Auch hier ist das Kollektiv mit n=15 relativ klein im Vergleich zur Größe der Studienpopulation der 1000BRAINS-Studie. In der Studie von Heremans et al. (2008) hatten die Proband:innen insgesamt drei Aufgaben: im ersten Durchgang erfolgte eine physische, motorische Aktion, im zweiten Durchgang erfolgte die imaginäre Vorstellung dieser Handbewegung mit offenen Augen und im letzten Durchgang die Imagination mit geschlossenen Augen. Es zeigte sich, dass bei den imaginären Vorstellungen der Handbewegung bei über 80% der Proband:innen die Augenbewegungen, die sich auf die Aufgabe beziehen, sehr ähnlich zu den Augenbewegungen bei der tatsächlich

ausgeführten physischen Handbewegung waren. Dies gilt sowohl für die Imagination mit offenen als auch mit geschlossenen Augen (Heremans, Helsen, & Feys, 2008). Dies zeigt erneut, dass es bei der Ausführung einer motorischen Aufgabe zu gleichzeitigen Augenbewegungen kommt, die sich auf die auszuführende Aufgabe beziehen. Da es aber bei geschlossenen Augen ebenfalls zu solchen Bewegungen der Augen kommt, wäre es, auf eine entsprechende Durchführung des Finger-Tapping-Tests bezogen, interessant zu beobachten, wie sich die strukturelle Analyse bei der Durchführung des Finger-Tapping-Tests mit geschlossenen Augen verhält. Eventuell ist dadurch die Frage zu beantworten, ob bei einer Durchführung des Finger-Tapping-Tests mit geschlossenen Augen die visuelle Komponente so weit unterdrückt werden kann, dass, aufgrund einer deutlicheren Einschränkung der einfachen, distalen Motorik, mögliche, größere Effekte und Korrelationen in den primär-motorischen Arealen nachweisbar wären oder ob die strukturelle Analyse der MRT-Bilder die gleichen Ergebnisse liefert.

Zusätzlich zu den bis jetzt durchgeführten strukturellen Analysen des Gehirns kann in folgenden Projekten eine Netzwerk-Analyse bezüglich der Konnektivität zwischen den Hirnarealen angeschlossen werden. Da das alternde Gehirn einer funktionellen Reorganisation unterliegt (C Jockwitz & Caspers, 2021), wäre es somit interessant, die funktionellen Verbindungen innerhalb des Gehirns darzustellen und insbesondere das visuell-motorische Netzwerk der Proband:innen genauer beurteilen zu können. Ein weiterer, wichtiger Schritt, um die Aussagekraft der hier vorliegenden Ergebnisse zu bestätigen oder zu widerlegen sind sicherlich Langzeitbeobachtungen der Proband:innen der 1000BRAINS-Studie, um den physiologischen Verlauf der hier erzielten Ergebnisse zu beobachten. Da die Bevölkerung aufgrund des demographischen Wandels immer älter wird (vergleiche Kapitel 1.1), ist es von essenzieller Bedeutung im langfristigen Verlauf die zu erwartenden Veränderungen im Alterungsprozess, hier mit Fokus auf die Motorik, zu kennen und frühzeitig von Erkrankungen abgrenzen zu können.

6 SCHLUSSFOLGERUNG

Die zu Beginn aufgestellte Hypothese, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Abnahme der kortikalen Dicke des Gyrus praecentralis, als primäre Struktur der Motorik, und einer Verschlechterung der einfachen, distalen, motorischen Fähigkeiten gibt, konnte nicht bestätigt werden. Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen der kortikalen Dicke der primär-motorischen Hirnareale und den Ergebnissen des Finger-Tapping-Tests. In Bezug auf den Alterungsprozess konnte allerdings gezeigt werden, dass das Alter jeweils einen signifikanten Einfluss auf die Testergebnisse des Finger-Tapping-Tests und auf die kortikale Dicke des Gyrus praecentralis beider Hemisphären und der Zeigefinger-Region der linken Hemisphäre hat. In den weiteren strukturellen, oberflächenbasierten Analysen des gesamten Großhirns festigte sich zunehmend das Bild, dass hier die kortikale Dicke in keinem signifikanten Zusammenhang zur motorischen Testreihe steht, aber andere Areale des Großhirns in Bezug auf Hirnvolumen und –oberfläche in signifikanter Korrelation zu den Ergebnissen des Finger-Tapping-Tests stehen. Dies bezieht sich auf temporal, okzipital und teilweise parietal gelegene Bereiche (Gyrus temporalis medius und inferior, Sulcus temporalis superior, inferiorer Parietallappen, lateraler und inferiorer okzipitaler Kortex) sodass von einer möglichen, kompensatorischen Beteiligung des visuell-motorischen Netzwerkes bei der Bewältigung der motorischen Aufgabe ausgegangen wird. Vor allem scheinen hier die Ströme der Visualisierung, beispielweise der ventro-dorsale Pfad, welcher vom primär-visuellen Kortex zum inferioren Parietallappen verläuft, eine Rolle zu spielen.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Leithypothese nicht bestätigt werden konnte, allerdings Einflüsse des höheren Lebensalters auf die Motorik und strukturelle Veränderungen des Gehirns sowie eine Beteiligung des visuellen Systems als nicht-motorischer Bereich des Gehirns bei der Ausführung einfacher, distal-motorischer Aufgaben gezeigt werden konnte.

Somit könnten physiologische, altersbedingte Veränderungen der Motorik durch ein intaktes, visuell-motorisches System kompensiert werden, um die motorischen Fähigkeiten lange stabil zu halten und ein selbstständiges Leben bis ins hohe Alter zu ermöglichen. Ein alltägliches Training der visuell-motorischen Koordination führt sowohl bei gesunden, älteren Menschen, als auch bei neurologisch beeinträchtigen Patient:innen (Schlaganfall-Patienten, M. Parkinson) zu einer

Verbesserung bzw. Aufrechterhaltung der motorischen Fähigkeiten (Berchicci, Lucci, Perri, Spinelli, & Di Russo, 2014; Seitz, Alexander, 2014; Ward, Brander, & Kelly, 2019). Wird ein solches Training konsequent durchgeführt, können einfache motorische Aufgaben bis ins höhere Lebensalter selbstständig ausgeführt werden.

7 LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS

Allen, J. S., Bruss, J., Brown, C. K., & Damasio, H. (2005). Normal neuroanatomical variation due to age: The major lobes and a parcellation of the temporal region. *Neurobiology of Aging*, *26*(9), 1245–1260. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.05.023

Allison, J. D., Meador, K. J., Loring, D. W., Figueroa, R. E., & Wright, J. C. (2000). Functional MRI cerebral activation and deactivation during finger movement. *Neurology*, *54*(1), 135 LP – 135. https://doi.org/10.1212/WNL.54.1.135

Amunts, K., Schlaug, G., Schleicher, A., Steinmetz, H., Dabringhaus, A., Roland, P. E., & Zilles, K. (1996). Asymmetry in the Human Motor Cortex and Handedness. *NeuroImage*, *4*(3), 216–222. https://doi.org/https://doi.org/10.1006/nimg.1996.0073

Aoki, T., & Fukuoka, Y. (2010). Finger tapping ability in healthy elderly and young adults. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *42*(3), 449–455. https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181b7f3e1

Aoki, T., Tsuda, H., Takasawa, M., Osaki, Y., Oku, N., Hatazawa, J., & Kinoshita, H. (2005). The effect of tapping finger and mode differences on cortical and subcortical activities: A PET study. *Experimental Brain Research*, *160*(3), 375–383. https://doi.org/10.1007/s00221-004-2008-9

Bagarinao, E., Watanabe, H., Maesawa, S., Mori, D., Hara, K., Kawabata, K., … Sobue, G. (2019). Reorganization of brain networks and its association with general cognitive performance over the adult lifespan. *Scientific Reports*, *9*(1), 1–15. https://doi.org/10.1038/s41598-019-47922-x

Baltes, P. B., & Lindenberger, U. (1997). Emergence of a powerful connection between sensory and cognitive functions across the adult life span: A new window to the study of cognitive aging? *Psychology and Aging*, *12*(1), 12–21. https://doi.org/10.1037/0882-7974.12.1.12

Bankson, B. B., Hebart, M. N., Groen, I. I. A., & Baker, C. I. (2018). The temporal evolution of conceptual object representations revealed through models of behavior, semantics and deep neural networks. *NeuroImage*, *178*, 172–182. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.05.037

Berchicci, M., Lucci, G., Perri, R. L., Spinelli, D., & Di Russo, F. (2014). Benefits of physical exercise on basic visuo-motor functions across age. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *6*(MAR), 1–8. https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00048

Binkofski, F, & Fink, G. (2005). Apraxien. *Der Nervenarzt*, *76*(4), 493–512. https://doi.org/10.1007/s00115-005-1908-7

Binkofski, Ferdinand, & Buxbaum, L. J. (2013). Two action systems in the human brain. *Brain and Language*, *127*(2), 222–229. https://doi.org/10.1016/j.bandl.2012.07.007

Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults: The HAROLD model. *Psychology and Aging*, *17*(1), 85–100. https://doi.org/10.1037//0882-7974.17.1.85

Cabeza, R., Grady, C. L., Nyberg, L., McIntosh, A. R., Tulving, E., Kapur, S., … Craik, F. I. M. (1997). Age-Related Differences in Neural Activity during Memory Encoding and Retrieval: A Positron Emission Tomography Study. *Journal of Neuroscience*, *17*(1), 391–400. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-01-00391.1997

Cao, Y., Vikingstad, E. M., George, K. P., Johnson, A. F., & Welch, K. M. A. (1999). Cortical language activation in stroke patients recovering from aphasia with functional MRI. *Stroke*, *30*(11), 2331–2340. https://doi.org/10.1161/01.STR.30.11.2331

Carmeli, E., Patish, H., & Coleman, R. (2003). The Aging Hand. *The Journals of Gerontology: Series A*, *58*(2), M146–M152. https://doi.org/10.1093/gerona/58.2.M146

Caspers, S., Moebus, S., Lux, S., Pundt, N., Schütz, H., Mühleisen, T. W., … Amunts, K. (2014). Studying variability in human brain aging in a population-based German cohort-rationale and design of 1000BRAINS. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *6*(JUL), 1–14. https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00149

Cassady, K., Ruitenberg, M. F. L., Reuter-Lorenz, P. A., Tommerdahl, M., & Seidler, R. D. (2020). Neural Dedifferentiation across the Lifespan in the Motor and Somatosensory Systems. *Cerebral Cortex*, *30*(6), 3704–3716. https://doi.org/10.1093/cercor/bhz336

Connolly, J. D., & Goodale, M. A. (1999). The role of visual feedback of hand position in the control of manual prehension. *Experimental Brain Research*, *125*(3), 281–286. https://doi.org/10.1007/s002210050684

Cousins, M. S., Corrow, C., Finn, M., & Salamone, J. D. (1998). Temporal Measures of Human Finger Tapping: Effects of Age. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *59*(2), 445–449. https://doi.org/10.1016/S0091-3057(97)00443-7

Dale, A. M., Fischl, B., & Sereno, M. I. (1999). Cortical surface-based analysis: I. Segmentation and surface reconstruction. *NeuroImage*, *9*(2), 179–194. https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0395

Dickie, D. A., Job, D. E., Gonzalez, D. R., Shenkin, S. D., Ahearn, T. S., Murray, A. D., & Wardlaw, J. M. (2013). Variance in brain volume with advancing age: implications for defining the limits of normality. *PloS One*, *8*(12), e84093. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084093

Donoghue, J. P., & Sanes, J. N. (1994). Motor areas of the cerebral cortex. *Journal of Clinical Neurophysiology : Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, *11*(4), 382—396. Retrieved from http://europepmc.org/abstract/MED/7962487

Evans, A. C., Collins, D. L., Mills, S. R., Brown, E. D., Kelly, R. L., & Peters, T. M. (1993). 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. In *1993 IEEE conference record nuclear science symposium and medical imaging conference* (pp. 1813–1817). IEEE.

Fischl, B. (2012, August 15). FreeSurfer. *NeuroImage*. Academic Press. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.021

Fischl, B., & Dale, A. M. (2000). Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *97*(20), 11050–11055. https://doi.org/10.1073/pnas.200033797

Fischl, B., Sereno, M. I., & Dale, A. M. (1999). Cortical surface-based analysis: II. Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *NeuroImage*, *9*(2), 195–207. https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0396

Fjell, A. M., Westlye, L. T., Amlien, I., Espeseth, T., Reinvang, I., Raz, N., … Walhovd, K. B. (2009a). High consistency of regional cortical thinning in aging across multiple samples. *Cerebral Cortex*, *19*(9), 2001–2012. https://doi.org/10.1093/cercor/bhn232

Fjell, A. M., Westlye, L. T., Amlien, I., Espeseth, T., Reinvang, I., Raz, N., … Walhovd, K. B. (2009b). Minute effects of sex on the aging brain: A multisample magnetic resonance imaging study of healthy aging and Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*, *29*(27), 8774–8783. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0115-09.2009

Fogassi, L., & Luppino, G. (2005). Motor functions of the parietal lobe. *Current Opinion in Neurobiology*, *15*(6), 626–631. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.10.015

Frangou, S., Modabbernia, A., Williams, S. C. R., Papachristou, E., Doucet, G. E., Agartz, I., … Dima, D. (2021). Cortical thickness across the lifespan: Data from 17,075 healthy individuals aged 3–90 years. *Human Brain Mapping*, (November 2020), 431–451. https://doi.org/10.1002/hbm.25364

GARRETT, H. E. (1946). A developmental theory of intelligence. *The American Psychologist*, *1*(9), 372–378. https://doi.org/10.1037/h0056380

Gennatas, E. D., Avants, B. B., Wolf, D. H., Satterthwaite, T. D., Ruparel, K., Ciric, R., … Gur, R. C. (2017). Age-related effects and sex differences in gray matter density, volume, mass, and cortical thickness from childhood to young adulthood. *Journal of Neuroscience*, *37*(20), 5065–5073. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3550-16.2017

Goelz, C., Mora, K., Rudisch, J., Gaidai, R., Reuter, E., Godde, B., … Vieluf, S. (2021). Classification of visuomotor tasks based on electroencephalographic data depends on age-related differences in brain activity patterns. *Neural Networks*, *142*, 363–374. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neunet.2021.04.029

Good, C. D., Johnsrude, I. S., Ashburner, J., Henson, R. N. A., Friston, K. J., & Frackowiak, R. S. J. (2001). A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage*, *14*(1 I), 21–36. https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0786

Goodale, M. A. (1998). Visuomotor control: Where does vision end and action begin? *Current Biology*, *8*(14), 489–491. https://doi.org/10.1016/s0960-9822(98)70314-8

Goodale, M. A., & Milner, A. D. (1992). Separate visual pathways for perception and action. *Trends in Neurosciences*, *15*(1), 20–25. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0166-2236(92)90344-8

Goodale, M. A., & Milner, A. D. (2018). Two visual pathways – Where have they taken us and where will they lead in future? *Cortex*, *98*, 283–292. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.12.002

Gountouna, V.-E., Hadley, D. M., Brennan, D., Ahearn, T. S., Marshall, I., Cavanagh, J., … Waiter, G. D. (2009). Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) reproducibility and variance components across visits and scanning sites with a finger tapping task. *NeuroImage*, *49*(1), 552–560. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.07.026

Haaland, K. Y., Temkin, N., Randahl, G., & Dikmen, S. (1994). Recovery of simple motor skills after head injury. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *16*(3), 448–456. https://doi.org/10.1080/01688639408402655

Hackel, M. E., Wolfe, G. A., Bang, S. M., & Canfield, J. S. (1992). Changes in Hand Function in the Aging Adult as Determined by the Jebsen Test of Hand Function. *Physical Therapy*, *72*(5), 373–377. https://doi.org/10.1093/ptj/72.5.373

Hebart, M. N., & Hesselmann, G. (2012). What visual information is processed in the human dorsal stream? *Journal of Neuroscience*, *32*(24), 8107–8109. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1462-12.2012

Heremans, E., Helsen, W. F., & Feys, P. (2008). The eyes as a mirror of our thoughts: Quantification of motor imagery of goal-directed movements through eye movement registration. *Behavioural Brain Research*, *187*(2), 351–360. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2007.09.028

Heuninckx, S., Wenderoth, N., & Swinnen, S. P. (2008). Systems Neuroplasticity in the Aging Brain: Recruiting Additional Neural Resources for Successful Motor Performance in Elderly Persons. *Journal of Neuroscience*, *28*(1), 91–99. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3300-07.2008

Hogstrom, L. J., Westlye, L. T., Walhovd, K. B., & Fjell, A. M. (2013). The Structure of the Cerebral Cortex Across Adult Life: Age-Related Patterns of Surface Area, Thickness, and Gyrification. *Cerebral Cortex*, *23*(11), 2521–2530. https://doi.org/10.1093/cercor/bhs231

Hoogendam, Y. Y., van der Lijn, F., Vernooij, M. W., Hofman, A., Niessen, W. J., van der Lugt, A., … van der Geest, J. N. (2014). Older Age Relates to Worsening of Fine Motor Skills: A Population-Based Study of Middle-Aged and Elderly Persons. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *6*(September), 1–7. https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00259

Hutton, C., Draganski, B., Ashburner, J., & Weiskopf, N. (2009). A comparison between voxel-based cortical thickness and voxel-based morphometry in normal aging. *NeuroImage*, *48*(2), 371–380. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.06.043

Indovina, I., & Sanes, J. N. (2001). On somatotopic representation centers for finger movements in human primary motor cortex and supplementary motor area. *NeuroImage*, *13*(6), 1027–1034. https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0776

Jebsen, R. H., Taylor, N., Trieschmann, R. B., Trotter, M. J., & Howard, L. A. (1969). An objective and standardized test of hand function. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *50*(6), 311–319.

Jernigan, T. L., Archibald, S. L., Berhow, M. T., Sowell, E. R., Foster, D. S., & Hesselink, J. R. (1991). Cerebral structure on MRI, Part I: Localization of age-related changes. *Biological Psychiatry*, *29*(1). https://doi.org/10.1016/0006-3223(91)90210-D

Jernigan, T. L., Archibald, S. L., Fennema-Notestine, C., Gamst, A. C., Stout, J. C., Bonner, J., & Hesselink, J. R. (2001). Effects of age on tissues and regions of the cerebrum and cerebellum. *Neurobiology of Aging*, *22*(4), 581–594. https://doi.org/10.1016/S0197-4580(01)00217-2

Jockwitz, C, & Caspers, S. (2021). Resting-state networks in the course of aging—differential insights from studies across the lifespan vs. amongst the old. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, *473*(5), 793–803. https://doi.org/10.1007/s00424-021-02520-7

Jockwitz, Christiane, Caspers, S., Lux, S., Eickhoff, S. B., Jütten, K., Lenzen, S., … Amunts, K. (2017). Influence of age and cognitive performance on resting-state brain networks of older adults in a population-based cohort. *Cortex*, *89*, 28–44. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.01.008

Kim, S. G., Ashe, J., Hendrich, K., Ellermann, J. M., Merkle, H., Uğurbil, K., & Georgopoulos, A. P. (1993). Functional magnetic resonance imaging of motor cortex: Hemispheric asymmetry and handedness. *Science*, *261*(5121), 615–617. https://doi.org/10.1126/science.8342027

Knecht, S., Dräger, B., Deppe, M., Bobe, L., Lohmann, H., Flöel, A., … Henningsen, H. (2000). Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans. *Brain*, *123*(12), 2512–2518. https://doi.org/10.1093/brain/123.12.2512

Krampe, R. T. (2002). Aging, expertise and fine motor movement. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *26*(7), 769–776. https://doi.org/10.1016/S0149-7634(02)00064-7

Kravitz, D. J., Saleem, K. S., Baker, C. I., & Mishkin, M. (2011, April 18). A new neural framework for visuospatial processing. *Nature Reviews Neuroscience*. Nature Publishing Group. https://doi.org/10.1038/nrn3008

Kuo, F., & Massoud, T. F. (2022). Structural asymmetries in normal brain anatomy: A brief overview. *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger*, *241*, 151894. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.aanat.2022.151894

Lemaître, H., Crivello, F., Grassiot, B., Alpérovitch, A., Tzourio, C., & Mazoyer, B. (2005). Age- and sex-related effects on the neuroanatomy of healthy elderly. *NeuroImage*, *26*(3), 900–911. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.042

Lemaitre, H., Goldman, A. L., Sambataro, F., Verchinski, B. A., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R., & Mattay, V. S. (2012). Normal age-related brain morphometric changes: Nonuniformity across cortical thickness, surface area and gray matter volume? *Neurobiology of Aging*, *33*(3), 617.e1-617.e9. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.07.013

Li, S.-C., & Lindenberger, U. (1999). SLI_Cross_1999.pdf.

Licher, S., Darweesh, S. K. L., Wolters, F. J., Fani, L., Heshmatollah, A., Mutlu, U., … Ikram, M. A. (2019). Lifetime risk of common neurological diseases in the elderly population. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *90*(2), 148–156. https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-318650

Mowinckel, A. M., Espeseth, T., & Westlye, L. T. (2012). Network-specific effects of age and in-scanner subject motion: A resting-state fMRI study of 238 healthy adults. *NeuroImage*, *63*(3), 1364–1373. https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2012.08.004

Nalçaci, E., Kalaycioğlu, C., Çiçek, M., & Genç, Y. (2001). The Relationship Between Handedness and Fine Motor Performance. *Cortex*, *37*(4), 493–500. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0010-9452(08)70589-6

Nowak, D. A., Grefkes, C., Ameli, M., & Fink, G. R. (2009). Interhemispheric Competition After Stroke: Brain Stimulation to Enhance Recovery of Function of the Affected Hand. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *23*(7), 641–656. https://doi.org/10.1177/1545968309336661

Organização Mundial de Saúde. (2022). *World health statistics 2022 (Monitoring health of the SDGs)*. Retrieved from http://apps.who.int/bookorders.

Pelz, J., Hayhoe, M., & Loeber, R. (2001). The coordination of eye, head, and hand movements in a natural task. *Experimental Brain Research*, *139*(3), 266–277. https://doi.org/10.1007/s002210100745

Pfefferbaum, A., Mathalon, D. H., Sullivan, E. V, Rawles, J. M., Zipursky, R. B., & Lim, K. O. (1994). A quantitative magnetic resonance imaging study of changes in brain morphology from infancy to late adulthood. *Archives of Neurology*, *51*(9), 874–887.

Rakesh, D., Fernando, K. B., & Sina Mansour, L. (2020). Functional dedifferentiation of the brain during healthy aging. *Journal of Neurophysiology*, *123*(4), 1279–1282. https://doi.org/10.1152/jn.00039.2020

Ranganathan, V. K., Siemionow, V., Sahgal, V., & Yue, G. H. (2001). Effects of aging on hand function. *Journal of the American Geriatrics Society*, *49*(11), 1478–1484. https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2001.4911240.x

Raz, N., Gunning-Dixon, F., Head, D., Rodrigue, K. M., Williamson, A., & Acker, J. D. (2004). Aging, sexual dimorphism, and hemispheric asymmetry of the cerebral cortex: Replicability of regional differences in volume. *Neurobiology of Aging*, *25*(3), 377–396. https://doi.org/10.1016/S0197-4580(03)00118-0

Raz, N., Gunning, F. M., Head, D., Dupuis, J. H., McQuain, J., Briggs, S. D., … Acker, J. D. (1997). Selective aging of the human cerebral cortex observed in Vivo: Differential vulnerability of the prefrontal gray matter. *Cerebral Cortex*, *7*(3), 268–282. https://doi.org/10.1093/cercor/7.3.268

Raz, N., & Rodrigue, K. M. (2006). Differential aging of the brain: Patterns, cognitive correlates and modifiers. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *30*(6), 730–748. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.07.001

Raz, N., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Gunning-Dixon, F., & Acker, J. D. (2003). Differential Aging of the Human Striatum: Longitudinal Evidence. *American Journal of Neuroradiology*, *24*(9), 1849–1856.

Rehme, A. K., Fink, G. R., von Cramon, D. Y., & Grefkes, C. (2011). The Role of the Contralesional Motor Cortex for Motor Recovery in the Early Days after Stroke Assessed with Longitudinal fMRI. *Cerebral Cortex*, *21*(4), 756–768. https://doi.org/10.1093/cercor/bhq140

Reitz, C., Brayne, C., & Mayeux, R. (2011). Epidemiology of Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, *7*(3), 137–152. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.2

Resnick, S. M., Goldszal, A. F., Davatzikos, C., Golski, S., Kraut, M. A., Metter, E. J., … Zonderman, A. B. (2000). One-year age changes in MRI brain volumes in older adults. *Cerebral Cortex*, *10*(5), 464–472. https://doi.org/10.1093/cercor/10.5.464

Reuter-Lorenz, P. A., Jonides, J., Smith, E. E., Hartley, A., Miller, A., Marshuetz, C., & Koeppe, R. A. (2000). Age Differences in the Frontal Lateralization of Verbal and Spatial Working Memory Revealed by PET. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *12*(1), 174–187. https://doi.org/10.1162/089892900561814

Riecker, A., Gröschel, K., Ackermann, H., Steinbrink, C., Witte, O., & Kastrup, A. (2006). Functional significance of age-related differences in motor activation patterns. *NeuroImage*, *32*(3), 1345–1354. https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2006.05.021

Rowe, J. W., & Kahn, R. L. (1997). Successful aging. *The Gerontologist*, *37*(4), 433–440. https://doi.org/10.1093/geront/37.4.433

Sala-Llonch, R., Bartrés-Faz, D., & Junqué, C. (2015). Reorganization of brain networks in aging: a review of functional connectivity studies. *Frontiers in Psychology*, *6*(May), 1–11. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00663

Salat, D. H., Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Greve, D. N., Desikan, R. S. R., Busa, E., … Fischl, B. (2004). Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cerebral Cortex*, *14*(7), 721–730. https://doi.org/10.1093/cercor/bhh032

Scherder, E., Dekker, W., & Eggermont, L. (2008). Higher-level hand motor function in aging and (preclinical) dementia: Its relationship with (instrumental) activities of daily life - A mini-review. *Gerontology*, *54*(6), 333–341. https://doi.org/10.1159/000168203

Schmermund, A., Möhlenkamp, S., Stang, A., Grönemeyer, D., Seibel, R., Hirche, H., … Erbel, R. (2002). Assessment of clinically silent atherosclerotic disease and established and novel risk factors for predicting myocardial infarction and cardiac death in healthy middle-aged subjects: rationale and design of the Heinz Nixdorf RECALL Study. Risk Factors, Evaluation of Coronary Calcium and Lifestyle. *American Heart Journal*, *144*(2), 212–218. https://doi.org/10.1067/mhj.2002.123579

Schneekloth, U., & Hans Werner, W. (2005). MuG III. *Bmfsfj*, (MuG III).

Seitz, Alexander, R. J. (2014). Monitoring of Visuomotor Coordination in Healthy Subjects and Patients with Stroke and Parkinson's Disease: An Application Study Using the PABLOR-Device. *International Journal of Neurorehabilitation*, *01*(02), 1–8. https://doi.org/10.4172/2376-0281.1000113

Sele, S., Liem, F., Mérillat, S., & Jäncke, L. (2021). Age-related decline in the brain: a longitudinal study on inter-individual variability of cortical thickness, area, volume, and cognition. *NeuroImage*, *240*, 118370. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118370

Shapiro, K., Hillstrom, A. P., & Husain, M. (2002). Control of Visuotemporal Attention by Inferior Parietal and Superior Temporal Cortex. *Current Biology*, *12*(15), 1320–1325. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0960-9822(02)01040-0

Shiffman, L. M. (1992, September 1). Effects of aging on adult hand function. *The American Journal of Occupational Therapy.: Official Publication of the American Occupational Therapy Association*. American Occupational Therapy Association. https://doi.org/10.5014/ajot.46.9.785

Shimoyama, I., Ninchoji, T., & Uemura, K. (1990). The Finger-Tapping Test: A Quantitative Analysis. *Archives of Neurology*, *47*(6), 681–684. https://doi.org/10.1001/archneur.1990.00530060095025

Singh-Curry, V., & Husain, M. (2009). The functional role of the inferior parietal lobe in the dorsal and ventral stream dichotomy. *Neuropsychologia*, *47*(6),

1434–1448.
https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.11.033

Smith, C. D., Umberger, G. H., Manning, E. L., Slevin, J. T., Wekstein, D. R., Schmitt, F. A., … Gash, D. M. (1999). Critical decline in fine motor hand movements in human aging. *Neurology*, *53*(7), 1458–1461. https://doi.org/10.1212/wnl.53.7.1458

Smith, Charles D., Chebrolu, H., Wekstein, D. R., Schmitt, F. A., & Markesbery, W. R. (2007). Age and gender effects on human brain anatomy: A voxel-based morphometric study in healthy elderly. *Neurobiology of Aging*, *28*(7), 1075–1087. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.05.018

Sowell, E. R., Peterson, B. S., Kan, E., Woods, R. P., Yoshii, J., Bansal, R., … Toga, A. W. (2007). Sex Differences in Cortical Thickness Mapped in 176 Healthy Individuals between 7 and 87 Years of Age. *Cerebral Cortex*, *17*(7), 1550–1560. https://doi.org/10.1093/cercor/bhl066

Sowell, E. R., Peterson, B. S., Thompson, P. M., Welcome, S. E., Henkenius, A. L., & Toga, A. W. (2003). Mapping cortical change across the human life span. *Nature Neuroscience*, *6*(3), 309–315. https://doi.org/10.1038/nn1008

Storsve, A. B., Fjell, A. M., Tamnes, C. K., Westlye, L. T., Overbye, K., Aasland, H. W., & Walhovd, K. B. (2014). Differential longitudinal changes in cortical thickness, surface area and volume across the adult life span: Regions of accelerating and decelerating change. *Journal of Neuroscience*, *34*(25), 8488–8498. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0391-14.2014

Talairach, J., Tournoux, P., Corredor, H., & Kvasina, T. (1957). *Atlas d'anatomie stereotaxique du telencephale: etudes anatomo-radiologiques*. Masson.

Tavares, A. L. T., Jefferis, G. S. X. E., Koop, M., Hill, B. C., Hastie, T., Heit, G., & Bronte-Stewart, H. M. (2005). Quantitative measurements of alternating finger tapping in Parkinson's disease correlate with UPDRS motor disability and reveal the improvement in fine motor control from medication and deep brain stimulation. *Movement Disorders*, *20*(10), 1286–1298. https://doi.org/10.1002/mds.20556

Todor, J. I., & Doane, T. (1978). Handedness and Hemispheric Asymmetry in the Control Of Movements. *Journal of Motor Behavior*, *10*(4), 295–300. https://doi.org/10.1080/00222895.1978.10735163

Trepel, Neuroanatomie. Struktur und Funktion, 8. Auflage 2021© Elsevier GmbH, Urban & Fischer, München

Van Halewyck, F., Lavrysen, A., Levin, O., Boisgontier, M. P., Elliott, D., & Helsen, W. F. (2014). Both age and physical activity level impact on eye-hand coordination. *Human Movement Science*, *36*, 80–96. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.humov.2014.05.005

Volkmann, J., Schnitzler, A., Witte, O. W., & Freund, H. J. (1998). Handedness and asymmetry of hand representation in human motor cortex. *Journal of*

Neurophysiology, *79*(4), 2149–2154. https://doi.org/10.1152/jn.1998.79.4.2149

Walhovd, K. B., Fjell, A. M., Reinvang, I., Lundervold, A., Dale, A. M., Eilertsen, D. E., … Fischl, B. (2005). Effects of age on volumes of cortex, white matter and subcortical structures. *Neurobiology of Aging*, *26*(9), 1261–1270. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.05.020

Walhovd, K. B., Fjell, A. M., Reinvang, I., Lundervold, A., Dale, A. M., Quinn, B. T., … Fischl, B. (2005). Neuroanatomical aging: Universal but not uniform. *Neurobiology of Aging*, *26*(9), 1279–1282. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.05.018

Ward, N. S., Brander, F., & Kelly, K. (2019). Intensive upper limb neurorehabilitation in chronic stroke: Outcomes from the Queen Square programme. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *90*(5), 498–506. https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-319954

Westlye, L. T., Walhovd, K. B., Dale, A. M., Espeseth, T., Reinvang, I., Raz, N., … Fjell, A. M. (2009). Increased sensitivity to effects of normal aging and Alzheimer's disease on cortical thickness by adjustment for local variability in gray/white contrast: A multi-sample MRI study. *NeuroImage*, *47*(4), 1545–1557. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.05.084

Wierenga, L. M., Langen, M., Oranje, B., & Durston, S. (2014). Unique developmental trajectories of cortical thickness and surface area. *NeuroImage*, *87*, 120–126. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.11.010

Zhou, D., Lebel, C., Evans, A., & Beaulieu, C. (2013). Cortical thickness asymmetry from childhood to older adulthood. *NeuroImage*, *83*, 66–74. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.06.073

8 DANKSAGUNG

Das Schreiben einer Doktorarbeit ist keineswegs ein Vorhaben, welches man allein meistert, vielmehr braucht man im Laufe dieses Prozesses die Unterstützung vieler Menschen, um ans Ziel zu kommen.

Eine wichtige Person, ohne die die Entstehung meiner Doktorarbeit nicht möglich gewesen wäre, ist meine Doktormutter Frau Prof. Dr. Dr. Svenja Caspers, die mich unkompliziert und mit offenen Armen in die Arbeitsgruppe aufgenommen und mich während der letzten Jahre bei jedem Schritt fördernd unterstützt hat.

Ein weiterer Dank gilt meiner Betreuerin Frau Dr. Christiane Jockwitz, die für jede Frage ein offenes Ohr hatte, viele Anregungen und Ideen beigesteuert hat, die für den Prozess der letzten Jahre bedeutend waren. Außerdem danke ich Herrn Prof. Dr. Schnitzler, der sich ebenfalls mit einigen Gedankengängen und Vorschlägen an der Entstehung der Arbeit beteiligt hat. Das Klima unserer Arbeitsgruppe sowie der Austausch mit den anderen Doktorand:innen haben mich stetig motiviert, mich den Herausforderungen des wissenschaftlichen Arbeitens zu stellen, am *OHBM-Kongress* teilzunehmen und mein Projekt erfolgreich abzuschließen.

Neben der Unterstützung von Frau Prof. Dr. Dr. Caspers, Frau Dr. Jockwitz sowie der gesamten Arbeitsgruppe auf dem wissenschaftlichen Niveau stellt der Austausch mit meiner Familie eine weitere unerlässliche Stütze dar. In diesem Sinne möchte ich meinen Eltern, Markus und Andrea, sowie meinen Geschwistern, Helena, Moritz und Julia, von ganzem Herzen danken, dass sie in den letzten Jahren stets an meiner Seite waren. Bei meinem Vater, Markus, bedanke ich mich für die vielzähligen Korrekturlesungen und das Feedback zu jedem Kapitel meiner Arbeit.

Ein außerordentlicher Dank gilt meinem besten Freund und Ehemann, Clemens Peters, welcher mich ab der ersten bis zur letzten Sekunde tagtäglich unterstützt und auch in den herausfordernden Phasen nie die Geduld verloren hat.

Ein herzliches Dankschön an alle, die mich während der letzten Jahre bei meinem wissenschaftlichen Projekt und der Verschriftlichung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.