

Marco Taubert: Plastizität im sensomotorischen System - lerninduzierte Veränderungen in der Struktur und Funktion des menschlichen Gehirns. Leipzig: Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences, 2012 (MPI Series in Human Cognitive and Brain Sciences; 136)

---



*Plastizität im sensomotorischen System – Lerninduzierte Veränderungen  
in der Struktur und Funktion des menschlichen Gehirns*

## Impressum

Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences, 2012



Diese Arbeit ist unter folgender Creative Commons-Lizenz lizenziert:  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>

Druck: Sächsisches Druck- und Verlagshaus Direct World, Dresden

ISBN 978-3-941504-20-2

**Plastizität im sensomotorischen System –  
Lerninduzierte Veränderungen in der Struktur und  
Funktion des menschlichen Gehirns**

Von der Sportwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Leipzig

genehmigte

D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor philosophiae  
(Dr. phil.)

vorgelegt  
von

Diplom-Sportlehrer Marco Taubert

geboren am 30.März 1984 in Zwenkau

Gutachter: Prof. Dr. paed. habil. Jürgen Krug  
Prof. Dr. med. habil. Arno Villringer

Tag der Verleihung 3. Februar 2012



## **Danksagung**

Es gibt sehr viele Personen, die mich hierbei unterstützt und inspiriert haben. Ganz besonders danke ich Prof. Arno Villringer, der mir als Sportwissenschaftler die Möglichkeit eröffnet hat, mit den neusten neurowissenschaftlichen Verfahren im einzigartigen Umfeld des Max-Planck-Instituts interdisziplinär arbeiten zu können. Ich möchte mich ganz herzlich für das Vertrauen und die Unterstützung bedanken, die er mir in den letzten Jahren entgegengebracht hat.

Ein großer Dank gebührt natürlich auch meinem Betreuer Dr. Patrick Ragert, der immer ein offenes Ohr bei allen Problemen hatte, die mir in den letzten drei Jahren begegnet sind. Sein Engagement und die vielen Anregungen und Ratschläge haben mich immer wieder inspiriert und motiviert. Ich hätte mir keinen besseren Betreuer für diese Arbeit vorstellen können.

Ich bedanke mich zudem bei Prof. Bogdan Draganski, Dr. Alfred Anwander und PD Dr. Gabriele Lohmann für ihre Hilfe bei allen methodischen Fragen zur Magnetresonanztomografie.

Weiterhin möchte ich Ramona Menger, Cornelia Ketscher und Birgit Mittag ganz herzlich für die vielen netten Gespräche und den reibungslosen Ablauf bei jedweden organisatorischen Problemen danken.

Ein Dankeschön geht ebenfalls an die Mitglieder der Motorik-Gruppe sowie an meine Mitstreiter aus Büro A 117: Katrin, Sabrina, Christopher, Till und Daniel.

Des Weiteren danke ich allen Probanden für Ihre Teilnahme an der Studie. Deren Engagement und Durchhaltevermögen hat eine solche Längsschnittstudie über insgesamt anderthalb Jahre erst möglich gemacht.

Ganz herzlich möchte ich mich auch bei Prof. Jürgen Krug bedanken, der mir insbesondere in der letzten Phase der Arbeit immer mit Rat und Tat zur Seite stand und gemeinsam mit Prof. Arno Villringer die Zusammenarbeit zwischen Sport- und Neurowissenschaft erst ermöglicht hat.

Ich bedanke mich auch bei meiner Familie, die mich mit ihrer emotionalen Unterstützung auf diesem Weg begleitet hat. Abschließend geht ein großes Dankeschön an meine Lebensgefährtin Nadine. Ohne Dich wäre das nicht möglich gewesen!



## **Bibliografische Daten zur Dissertation**

Taubert, Marco

Plastizität im sensomotorischen System – Lerninduzierte Veränderungen in der Struktur und Funktion des menschlichen Gehirns

Universität Leipzig

Sportwissenschaftliche Fakultät der Universität Leipzig

Institut für Allgemeine Bewegungs- und Trainingswissenschaft

Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften Leipzig

Abteilung für Neurologie

### **Kumulative Dissertation:**

Exposé - 30 Seiten, 9 Abbildungen, 94 Literaturstellen

#### **Abstract:**

Neurowissenschaftliche Befunde haben gezeigt, dass Erfahrungs- und Lernprozesse die Gehirnfunktion und -struktur verändern können. Das Gehirn lässt sich makroskopisch in die graue und weiße Substanz sowie die Cerebrospinalflüssigkeit unterteilen. Während die Bereiche der grauen Substanz u.a. Neurone, Glia Zellen und Blutgefäße beinhalten, befinden sich die Nervenfaserverbindungen vornehmlich in der angrenzenden weißen Substanz. Längsschnittstudien zur Magnetresonanztomografie (MRT) konnten zeigen, dass sich die Struktur der grauen und weißen Substanz im Gehirn erwachsener Versuchspersonen durch motorische Lernprozesse verändern lässt. Da vergleichbare strukturelle Veränderungen auch durch Alterungs- und Krankheitsprozesse ausgelöst werden können, stellt sich die Frage, inwieweit motorische Trainingsinterventionen krankheits- und alterungsbedingte Gehirnveränderungen beeinflussen können? Bevor die klinische und präventive Bedeutung verschiedener Trainingsinterventionen in Evaluationsstudien überprüft werden kann, ist es jedoch erforderlich, die Ursache-Wirkungs-Beziehungen zwischen den Strukturveränderungen und der Trainingsintervention genauer zu charakterisieren. In der vorliegenden Doktorarbeit konnte beispielhaft gezeigt werden, dass (1) bereits geringe Trainingsumfänge beim Erlernen einer neuen motorischen Aufgabe zu makroskopischen Strukturveränderungen führen, dass (2) lokale Strukturveränderungen in der grauen und weißen Substanz sowie globale Veränderungen in der funktionellen Netzwerkkonnektivität miteinander in Verbindung stehen können und dass (3) der zeitliche Verlauf der trainingsbedingten Struktur- und Funktionsveränderungen mit der individuellen Lernleistung zusammenhängt. Diese Ergebnisse erweitern den derzeitigen Kenntnisstand zur lernbedingten Neuroplastizität im menschlichen Gehirn und liefern Bezugspunkte zu bereits bekannten Plastizitätsprozessen auf der mikrostrukturellen Ebene im nicht-menschlichen Gehirn.





## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>3</b>
<b>2. Theoretischer Hintergrund</b> .....	<b>4</b>
2.1 Beziehungen zwischen funktioneller und struktureller Plastizität erklärt am Tiermodell.....	4
2.2 Verfahren der Magnetresonanztomografie (MRT).....	5
<b>3. Längsschnittstudie zu strukturellen und funktionellen Gehirnveränderungen durch einen motorischen Lernprozess</b> .....	<b>7</b>
3.1 Aktueller Forschungsstand .....	7
3.2 Methodik.....	10
3.2.1 Versuchsdesign .....	10
3.2.2 MRT-Aufnahmen .....	11
3.2.3 Statistische Auswertung.....	12
3.3 Verhaltensergebnisse .....	13
3.4 MRT-Ergebnisse.....	14
3.4.1 Strukturelle Veränderungen in der frühen Lernphase .....	14
3.4.2 Verhaltensrelevanz struktureller Veränderungen .....	15
3.4.3 Zusammenhang zwischen Funktion und Struktur .....	17
<b>4. Diskussion</b> .....	<b>20</b>
<b>5. Zusammenfassung</b> .....	<b>25</b>
<b>6. Literatur</b> .....	<b>26</b>
<b>7. Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>30</b>



## 1. Einleitung

Der britische Neurologe John Hughlings Jackson vertrat bereits im 19. Jahrhundert die Auffassung, dass das motorische System im menschlichen Gehirn einen hierarchischen Aufbau besitzt [1]. Die niederen Zentren im Spinaltrakt beinhalten nach Jackson einfache und gut organisierte Repräsentationen einzelner Körperteilbewegungen. Das mittlere Zentrum ordnete er dem primär motorischen Kortex (M1) zu. Jackson ging davon aus, dass in M1 größere und komplexere Bewegungsrepräsentationen als in der niederen Ebene vorhanden sind. Die hierarchisch höchste Ebene des motorischen Systems wies Jackson den kortikalen Bereichen frontal von M1 zu (prämotorischer und präfrontaler Kortex). Er vertrat die Auffassung, dass dem gesamten frontalen Teil des Gehirns, von der Zentralfurche bis zum frontopolen Kortex, einzelne Funktionen zur Steuerung und Regulation von Bewegungen zugeordnet werden können. Gemäß Jackson repräsentiert die höchste Ebene die komplexen Bewegungen, die die raum-zeitliche Koordination einer großen Anzahl an Körperteilen benötigen [2]. In der vorliegenden Arbeit wird untersucht, inwiefern das Erlernen einer komplexen Ganzkörperbewegung zu Veränderungen im Aufbau und in der Funktion des Gehirns führen kann.

Die traditionelle Auffassung zur Veränderbarkeit des Gehirns geht davon aus, dass sich das Gehirn lediglich im Laufe kritischer Entwicklungsphasen verändert [3]. Experimentelle Studien am Tiermodell aus den letzten 25 Jahren konnten jedoch zeigen, dass das Gehirn im Erwachsenenalter eine bemerkenswerte Fähigkeit zur strukturellen Reorganisation besitzt, welche durch Lernprozesse, experimentelle Läsionen oder veränderte Umweltbedingungen ausgelöst werden kann [4-6].

Am menschlichen Gehirn wurde mit Hilfe der Magnetresonanztomografie (MRT) nachgewiesen, dass sich die Struktur von kortikalen Hirnarealen in Folge eines intensiven, mehrmonatigen Lernprozesses einer komplexen, motorischen Aufgabe verändert [7,8]. In der Studie von Draganski et al. [7] bestand die Aufgabenstellung darin, eine Dreiball-Kaskade im Rahmen eines dreimonatigen Jongliertrainings zu erlernen. Vor und nach den drei Monaten sowie nach einer dreimonatigen Trainingspause wurde die gesamte Gehirnstruktur mittels MRT erfasst. Die Ergebnisse zeigten eine Veränderung im strukturellen Aufbau von Gehirnarealen, die mit der visuellen Verarbeitung von Objektbewegungen sowie mit deren Nutzung für die anschließende Bewegungsplanung beschäftigt sind. Diese strukturellen Veränderungen waren jedoch nach einer dreimonatigen Trainingspause wieder rückläufig [7]. Damit wurde erstmals der Nachweis am lebenden, menschlichen Gehirn erbracht, dass neben verschiedenen Entwicklungs-, Alterungs- und Krankheitsprozessen auch individuelle Lernprozesse im Erwachsenenalter zu strukturellen Veränderungen im Gehirn führen können. In der vorliegenden Doktorarbeit wird das Konzept der lernbedingten Neuroplastizität im menschlichen Gehirn [8-10] aufgegriffen und durch die eigenen Studien systematisch erweitert. Die bisherigen Studien haben gezeigt, dass sich die Struktur des Gehirns durch Lernprozesse verändern lässt [7,10,11]. Im Folgenden wird untersucht, (1) wie schnell bzw. nach welchen Trainingsumfängen Strukturveränderungen beobachtet werden können, (2) welche Verhaltensrelevanz die hirnstrukturellen Veränderungen besitzen, (3) welche Zusammenhänge zwischen den Strukturveränderungen in unterschiedlichen Hirngeweben

bestehen und (4) ob Anpassungen in der Funktionsweise von Gehirnnetzwerke durch Lernprozesse auftreten. Zum Einsatz kommen dabei nicht-invasive Messverfahren der strukturellen und funktionellen MRT und der diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI), die Ergebnisse über Struktur- und Funktionsanpassungen in unterschiedlichen Hirngeweben liefern.

## **2. Theoretischer Hintergrund**

Zunächst wird im folgenden Kapitel das notwendige Grundlagenwissen zu den funktionellen und strukturellen Veränderungen im nicht-menschlichen Gehirn und den Messverfahren der Magnetresonanztomografie dargelegt. Aufgrund der invasiven Messmethodik können am Tiermodell, anders als beim Menschen, Untersuchungen zu den grundlegenden zellulären Mechanismen lernbedingter Neuroplastizität durchgeführt werden. Diese Mechanismen sollen hier kurz dargestellt werden, um die gefundenen Veränderungen beim Menschen adäquat diskutieren zu können.

### **2.1 Beziehungen zwischen funktioneller und struktureller Plastizität erklärt am Tiermodell**

Tierphysiologische Untersuchungen zur lernbedingten Neuroplastizität fokussieren vornehmlich auf strukturelle und funktionelle Veränderungen an den synaptischen Verbindungen [12]. Die Synapse ist das verbindende Element zwischen Neuronen und somit verantwortlich für die Übertragung von Aktionspotentialen. Bei komplexen kognitiven und motorischen Prozessen ist ein großflächiges Netzwerk an Neuronen und Neuronenverbänden aktiv. Im Hinblick auf die Adaptivität eines neuronalen Netzwerks beschreibt die von Donald O. Hebb aufgestellte Hebb'sche Lernregel [13] „...neurons that fire together, wire together“, dass die zeitlich koordinierte Aktivität von Neuronen und Neuronenverbänden zu einer Verstärkung der synaptischen Verbindungen führt. Die Validität dieses Konzepts wurde am Tiermodell mit Hilfe einer hochfrequenten Stimulation der synaptischen Verbindungen im Hippocampus, einer Hirnregion, die für die Langzeitspeicherung von bewussten Gedächtnisinhalten zuständig ist, untersucht [14]. Die hochfrequente Stimulation synaptischer Verbindungen gilt als ein Modell für die Induktion lernbedingter funktioneller und struktureller Veränderungen auf der neuronalen Ebene [15,16]. Bliss und Lomo [14] gelang erstmals der Nachweis, dass die hochfrequente Stimulation zu einer abrupten und langanhaltenden funktionellen Verstärkung synaptischer Verbindungen führt, der Langzeitpotenzierung (LTP). Die Aufrechterhaltung der LTP-Veränderungen ist dabei abhängig von der Intensität, Frequenz, Dauer und dem Ort der Stimulation sowie von der Struktur des Stimulationsprotokolls in geblockter oder verteilter Anordnung. Diese Veränderung kann über eine Dauer von 3 - 6 Stunden bis zu mehreren Tagen anhalten [17,18]. Zusätzlich zu den langanhaltenden Formen der funktionellen Veränderungen an einer Synapse wurden strukturelle Veränderungen beobachtet, von denen angenommen wurde, dass sie die Stabilität der funktionellen

Veränderungen sichern [17,19-21]. Die Strukturveränderungen äußern sich u.a. in einer Vergrößerung bzw. Vermehrung der post-synaptischen Fortsätze an den Dendriten [22]. Bedeutsam für die vorliegende Arbeit ist die Tatsache, dass motorische Lernprozesse [23,24] sowie neue somatosensorische und visuelle Erfahrungen [25,26] zu langanhaltenden, strukturellen Veränderungen an den Dendritenfortsätzen führen können [12]. Die Lernrate in einer motorischen Aufgabe kann dabei mit der Anzahl an neu gebildeten Fortsätzen korrelieren, die fragmentiert über mehrere Wochen persistiert [23,24]. Ähnlich wie in den Studien am Tiermodell wird in der vorliegenden Arbeit der Versuch unternommen, eine Assoziation zwischen den lerninduzierten strukturellen und funktionellen Gehirnveränderungen untereinander herzustellen sowie den Zusammenhang zu den Leistungsverbesserungen in einer motorischen Lernaufgabe zu untersuchen.

## **2.2 Verfahren der Magnetresonanztomografie (MRT)**

Im folgenden Kapitel wird ein kurzer Einblick in die verwendeten Messmethoden gegeben. Im Gegensatz zu tierexperimentellen Studien, sind am Menschen lediglich nicht-invasive Messmethoden für eine wiederholte Anwendung im Längsschnittdesign geeignet. Mit Hilfe der MRT können Informationen über die makroskopische Zusammensetzung unterschiedlicher Gewebearten und deren Veränderungen gewonnen werden. Somit sind Aussagen über die räumliche Ausprägung von strukturellen Veränderungen im gesamten Gehirn möglich. Die meisten tierexperimentellen Studien fokussierten dabei auf einen sehr kleinen Bereich im kortikalen Gewebe (z.B.  $< 1 \text{ mm}^3$  in [23]) und können deshalb Aussagen über mikrostrukturelle Veränderungen innerhalb eines begrenzten Bereichs treffen. Dem gegenüber erfolgt die Aufnahme des gesamten Gehirns mit einer räumlichen Auflösung von etwa  $1 - 3 \text{ mm}^3$  bei einer MRT Untersuchung am Menschen. In der vorliegenden Studie werden drei unterschiedliche MRT-Verfahren zur Analyse der lerninduzierten funktionellen und strukturellen Veränderungen angewendet.

Die hochaufgelöste strukturelle MRT (sMRT) dient der Erfassung der grauen Substanz, wobei Veränderungen in der Dichte bzw. Konzentration und im Volumen gemessen werden [8,27,28]. Die graue Substanz befindet sich zum einen in den kortikalen Randbereichen des Gehirns und zum anderen in subkortikalen Bereichen wie z.B. den Basal Ganglien und dem Cerebellum. Die graue Substanz beinhaltet u.a. Neurone, Dendriten, intrakortikale Axone und Astrozyten. Es können mittels MRT lediglich Aussagen über makrostrukturelle Veränderungen, jedoch nicht über die zugrunde liegenden mikrostrukturellen Anpassungen auf zellulärer Ebene getroffen werden, da bei diesem Verfahren eine räumliche Auflösung von ca.  $1 - 1.5 \text{ mm}^3$  zur Anwendung kommt. Die Analyse der Veränderungen in der grauen Substanz wird u.a. mit konventionellen Verfahren der Voxel-basierten Morphometrie (VBM) [8,28] durchgeführt (siehe Kapitel 3.2.2).

Im zweiten Schritt werden die Veränderungen in der weißen Substanz mit Hilfe der DWI bestimmt. Die weiße Substanz liegt unterhalb der kortikalen grauen Substanz und beinhaltet die Nervenfaserverbindungen. Die Nervenfasern sind für die Informationsübertragung zwischen den Gehirnbereichen zuständig und bestehen aus Axonen, die von mehreren fettreichen Myelin-Schichten (Myelinscheiden) umgeben sind. Die Myelinscheiden sind in

regelmäßigen Abständen durch die Ranvier'schen Schnürringungen unterbrochen [29]. Dieser Aufbau der Nervenfasern garantiert eine schnelle Informationsübertragung zwischen den Gehirnarealen [29]. Die Geschwindigkeit der Erregungsleitung einer Nervenfaser ist dabei u.a. vom Axondurchmesser, der Zusammensetzung der axonalen Membran und dem Grad der Myelinisierung abhängig [30,31]. So beträgt z.B. die Leitungsdauer zwischen den beiden Gehirnhemisphären im myelinisierten Axon etwa 30 ms und im nicht-myelinisierten Axon etwa 150 - 300 ms [4,29]. Entscheidend dabei ist, dass die funktionellen und strukturellen Veränderungen an den Synapsen durch die zeitlich koordinierte Aktivität von Gehirnbereichen ausgelöst werden (siehe Hebb'sche Lernregel im Kapitel 2.1). Demzufolge wird in der aktuellen Literatur angenommen, dass sich die Struktur der Fasertrakte im Erwachsenenalter durch Lern- und Erfahrungsprozesse verändert [29]. Mit Hilfe der DWI können Hinweise auf mikro- und makrostrukturelle Veränderungen in der weißen Substanz nicht-invasiv am menschlichen Gehirn gewonnen werden [32]. Das Verfahren misst die Selbstdiffusion von Wassermolekülen, die Brownsche Molekularbewegung. Die Nervenfasern stellen dabei natürliche Barrieren für die Selbstdiffusion von Wassermolekülen dar. Veränderungen im Diffusionsprofil geben somit Rückschlüsse auf mikro- und makroskopische Veränderungen an den Nervenfasern und dem umgebenden extrazellulären Gewebe der weißen Substanz [32,33]. Für genauere Informationen zur DWI siehe [33].

Ein weiterer Bestandteil der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung funktioneller Veränderungen durch das motorische Lernen. Dabei wird die funktionelle Aktivität des Gehirns im Ruhezustand mit Hilfe der funktionellen MRT (fMRT) aufgenommen [34]. Das Gehirn eines erwachsenen Menschen wiegt durchschnittlich etwa 2 % des gesamten Körpergewichts [35]. Ausgehend von diesem Anteil am Gesamtkörpergewicht verbraucht das Gehirn jedoch das 10-fache an Energie (20 % der Energie des gesamten Körpers) [36]. Auffällig ist, dass der zusätzliche Energieverbrauch im Gehirn während der Ausführung einer kognitiven Aufgabe lediglich 5 - 10 % des Gesamtenergieverbrauchs im Gehirn ausmacht [37]. Aufgrund dessen wird vermutet, dass der Großteil des Energieverbrauchs im Gehirn für die intrinsische Aktivität im Ruhezustand benötigt wird [35]. Bereits 1955 schlussfolgerten Sokoloff und Kollegen [37]: „The energy derived from the normal utilization of oxygen by the brain may then serve [only] to maintain its structural and functional integrity“ [37].

Die frühen Arbeiten von Sokoloff zum Metabolismus des Gehirns im Ruhezustand gewannen in den letzten zehn Jahren immer mehr an Bedeutung [35,38]. Studien haben herausgefunden, dass die Ruheaktivität des Gehirns einer systematischen Ordnung unterliegt [34,39,40]. Die Aktivität eines Gehirnbereichs wird bei der fMRT mit Hilfe des BOLD (Blood-Oxygen-Level-Dependant) Signals [41] indirekt gemessen. Im wachen Ruhezustand kommt es dabei zu spontanen Fluktuationen des BOLD Signals in verschiedenen Gehirnarealen. Barath Biswal und Kollegen [39] haben erstmals beschrieben, dass die spontanen BOLD Fluktuationen im Ruhezustand im primär sensomotorischen Kortex der linken Hirnhemisphäre nicht zufällig und ungeordnet geschehen, sondern synchron zu den BOLD Fluktuationen des kontralateralen sensomotorischen Kortex ablaufen. Diese Synchronität der BOLD Fluktuationen, auch bezeichnet als funktionelle Konnektivität im Ruhezustand, wurde von mehreren Forschungsgruppen repliziert und auf vielerlei Netzwerke im gesamten Gehirn ausgedehnt [42]. Neuere Studien haben dabei gezeigt, dass ein Zusammenhang zwischen den strukturellen Verbindungen in der weißen Substanz und der funktionellen Konnektivität im

Ruhezustand besteht. Gehirnbereiche, die strukturell miteinander verbunden sind, besitzen demnach auch funktionelle Verbindungen [43,44]. Dieser Zusammenhang zwischen struktureller und intrinsischer Konnektivität ist auch in Querschnittsstudien zur menschlichen Entwicklung gezeigt worden [45], wobei die Proliferation struktureller Verbindungen von der Kindheit bis zum Erwachsenenalter mit einem Anstieg der funktionellen Konnektivität im Ruhezustand assoziiert wird [46,47].

Durch die Analyse der funktionellen Konnektivität im Ruhezustand ist es möglich, die intrinsische Aktivität größerer Netzwerke sowie deren Veränderungen durch motorische Lernprozesse zu untersuchen. Anders als bei der Analyse lokaler Veränderungen in der Struktur der grauen und weißen Substanz, können somit Aussagen über veränderte Funktionsweisen von großflächigen Netzwerken getroffen werden.

Durch die Nutzung der strukturellen sowie funktionellen MRT in der vorliegenden Arbeit wird versucht, systematische Zusammenhänge zwischen der Struktur der grauen und weißen Substanz sowie der funktionellen Konnektivität aufzudecken. Daraus sollen z.B. neue Erkenntnisse über die Bedeutung struktureller Veränderungen für die Funktionsweise eines übergeordneten Netzwerks generiert werden. Aufgrund des nicht-invasiven Charakters der drei Messverfahren (sMRT, DWI und fMRT) und deren räumliche Auflösung, können die Zusammenhänge zwischen Struktur und Funktion im Hinblick auf die räumliche und zeitliche Ausprägung über einen längeren Lernzeitraum im gesamten Gehirn untersucht werden.

### **3. Längsschnittstudie zu strukturellen und funktionellen Veränderungen durch einen motorischen Lernprozess**

#### **3.1 Aktueller Forschungsstand**

Im nachfolgenden Kapitel wird die aktuelle Literaturlage zu lernbedingten Veränderungen der menschlichen Gehirnstruktur dargelegt. Längsschnittstudien zur sMRT und DWI haben gezeigt, dass sich die Struktur der grauen und weißen Substanz im erwachsenen, menschlichen Gehirn aufgrund motorischer Lernprozesse verändern lässt [7,48,49]. Zur Untersuchung der strukturellen Anpassungen wurden bisher klassische Versuchsdesigns verwendet, bei denen die jeweiligen sMRT und DWI Messungen zumeist unmittelbar vor und nach einer mehrmonatigen Lernperiode sowie nach einer mehrmonatigen Trainingspause erfolgten. Dabei zeigten sich z.B. strukturelle Veränderungen in der grauen Substanz nach einem dreimonatigen Jongliertraining, die im Zuge der darauffolgenden dreimonatigen Trainingspause wieder abnahmen [7]. In Folgestudien bestätigte sich der Effekt des Jongliertrainings auf die graue Substanz und wurde darüber hinaus auch bei Versuchspersonen im Seniorenalter nachgewiesen [48,49]. Des Weiteren stellte sich heraus, dass es auch in der weißen Substanz zu lernbedingten strukturellen Veränderungen durch das Jongliertraining kommen kann [10,50,51].

Im Gegensatz zu den intensiven, mehrmonatigen Trainingsumfängen (tägliche Trainingseinheiten), die in den oben beschriebenen Studien realisiert wurden, soll in der vorliegenden Studie die Reorganisationsfähigkeit der Gehirnstruktur und -funktion durch ein kurzzeitiges,



motorisches Training getestet werden. Aufgrund der enormen Leistungszuwächse speziell am Anfang eines motorischen Lernprozesses [52], ist anzunehmen, dass makroskopische strukturelle Veränderungen in der grauen und weißen Substanz auch durch geringere Trainingsumfänge induziert werden können. Zudem deuten kürzlich erschienene Studien auf eine schnelle Anpassungsfähigkeit der grauen Substanz bereits nach einer ein- bis zweiwöchigen intensiven Lernphase hin [49,53,54]. Ilg et al. [53] beschreiben strukturelle Veränderungen in der grauen Substanz im okzipitalen Kortex nach täglichem Training in einer Spiegelleseaufgabe über einen Zeitraum von zwei Wochen. Auch Driemeyer et al. [49] zeigen einen Trend zur grauen Substanzveränderung im rechten temporo-okzipitalen Kortex nach 7 Tagen Jongliertraining. Weiterhin gelang es May und Kollegen [55] mit Hilfe einer 20-minütigen Applikation der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) an fünf aufeinander folgenden Tagen Veränderungen in der grauen Substanz auszulösen.

Die genannten Studien verdeutlichen, dass ein kurzzeitiges, jedoch intensives tägliches Training über ein bis zwei Wochen zu strukturellen Anpassungen in der grauen Substanz führen kann. In der vorliegenden Studie wird geprüft, ob strukturelle Veränderungen in der grauen Substanz durch noch geringere Trainingsumfänge (2 x 45 Minuten Training innerhalb von zwei Wochen) ausgelöst werden können. Tierexperimentelle Studien (siehe Kapitel 2.2) beschreiben mikrostrukturelle Veränderungen an den Dendritenfortsätzen (dendritic spines) bereits nach einer, ca. 20-minütigen, motorischen Trainingseinheit [23] sowie nach 2 x 30 Minuten Training über zwei Tage [24]. Demzufolge kann vermutet werden, dass 2 x 45 Minuten Training, verteilt über einen Zeitraum von 2 Wochen [53,54], zu makroskopischen strukturellen Veränderungen in der grauen und weißen Substanz führen.

Die genannten Längsschnittstudien zur sMRT und DWI [7,10,48,50,51,56] beschreiben lernbedingte Veränderungen im klassischen Prä-Post Versuchsdesign mit strukturellen Messungen vor und nach einem Lernprozess bzw. nach einer Trainingspause. Aus diesen Studien wird nicht ersichtlich, welche zeitliche Dynamik die strukturellen Veränderungen in der grauen und weißen Substanz aufweisen und ob ein Zusammenhang zu den Leistungsverbesserungen in der motorischen Aufgabe besteht. Die bisherigen Befunde am Menschen [7,48,49] beschreiben keinen Zusammenhang zwischen den strukturellen Veränderungen und den Leistungsverbesserungen in der motorischen Aufgabe (Jonglieren). Jedoch haben tierexperimentelle MRT-Studien an nicht-menschlichen Primaten (N = 3) ergeben, dass die strukturellen Veränderungen in der grauen Substanz im somatosensorischen und superior temporalen Kortex mit den Leistungsverbesserungen während einer 28-tägigen tool-use Trainingsphase korrelieren [57]. In den Studien von Draganski et al. [7], Boyke et al. [48] und Scholz et al. [10] am menschlichen Gehirn, erfolgten die sMRT bzw. DWI-Sitzungen vor und nach der Lernphase (sowie nach einer mehrwöchigen Trainingspause), wodurch keine Aussagen über die zeitliche Dynamik während der Aneignungsphase möglich waren. Lediglich in der Studie von Driemeyer et al. [49] wurde die graue Substanz an drei verschiedenen sMRT-Zeitpunkten während der Aneignungsphase und an zwei verschiedenen Zeitpunkten während der Trainingspause erfasst. Die Autoren gaben jedoch keinerlei Informationen über die zeitliche Dynamik der strukturellen Veränderungen während der Aneignungsphase [49].

In den oben genannten sMRT und DWI Studien zum Jonglieren, verwendeten die Autoren lediglich qualitative Einschätzungen der Leistungsverbesserung. Die Stabilometeraufgabe in

der vorliegenden Studie wurde gewählt, um einen quantitativen Leistungsparameter sowohl für eine Charakterisierung des Lernverlaufs als auch für eine Korrelation mit den strukturellen und funktionellen Veränderungen zu erhalten. Aufgrund der tierexperimentellen Befunde von Quallo et al. [57] und den Befunden von Scholz et al. [10] zur strukturellen Plastizität in der grauen und weißen Substanz, kann angenommen werden, dass leistungsabhängige Strukturveränderungen in der grauen und weißen Substanz auch beim Menschen beobachtbar sind. In der vorliegenden Arbeit wird geprüft, ob leistungsabhängige Strukturveränderungen in der grauen Substanz beim Menschen auftreten und ob in der weißen Substanz vergleichbare Zusammenhänge herausgestellt werden können.

Zudem ist ein besonderes Anliegen dieser Arbeit, Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen der strukturellen Reorganisation in der grauen und weißen Substanz sowie der funktionellen Konnektivität im Ruhezustand zu untersuchen. Veränderungen in den einzelnen Modalitäten wurden im Kontext der lernbedingten Neuroplastizität bisher größtenteils separat voneinander untersucht. Ausnahmen bilden dabei die Studien von Scholz et al. [10] und Ilg et al. [53]. Scholz et al. [10] untersuchten in einem kombinierten Prä-Post Versuchsdesign die strukturellen Veränderungen in der grauen (sMRT) und weißen (DWI) Substanz durch ein sechswöchiges Jongliertraining und fanden einen räumlichen Zusammenhang zwischen beiden Modalitäten im Bereich des rechten okzipito-parietalen Kortex. Jedoch verwendeten die Autoren bei der Analyse der weißen Substanz ein Verfahren, welches weniger sensitiv für Veränderungen in den Übergangsbereichen zwischen grauer und weißer Substanz ist (Tract-Based Spatial Statistics (TBSS)). Die Autoren fanden einen auffälligen räumlichen Zusammenhang zwischen den strukturellen Veränderungen in der grauen und weißen Substanz [10]. In der Studie von Ilg et al. [53] wurden vor und nach einem zweiwöchigen Lernprozess einer Spiegelleseaufgabe die graue Substanz mittels sMRT und die funktionelle Aktivität mittels fMRT aufgenommen. Das letztgenannte Verfahren unterscheidet sich dabei von der hier angewandten Methode der funktionellen Konnektivität im Ruhezustand, da diese Methode die aufgabeninduzierte funktionelle Aktivität während der Ausführung einer Aufgabe quantifiziert (task-related BOLD signal changes) und nicht die intrinsische Aktivität unabhängig von der Ausführung einer Aufgabe im Ruhezustand [34]. Ilg und Kollegen fanden strukturelle Veränderungen in der grauen Substanz nach zwei Wochen Training sowie eine Zunahme der funktionellen Aktivität im selben Bereich während der Ausführung einer Spiegelleseaufgabe [53]. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass strukturelle Veränderungen in der grauen Substanz mit einer verstärkten Aktivierung eines Gehirnareals während der Aufgabenausführung einhergehen können.

Bisher gab es weder am Tiermodell noch am Menschen Evidenzen dafür, dass Modifikationen in der Gehirnstruktur eine Bedeutung für die Funktionalität eines großflächigen Netzwerks haben. Lernbedingte Anpassungen in der funktionellen Konnektivität im Ruhezustand wurden bisher ausschließlich unmittelbar nach einer Trainingseinheit im menschlichen Gehirn beschrieben [11,58,59]. Dem gegenüber ermöglicht das Design der vorliegenden Studie die Messung der strukturellen und funktionellen Veränderungen eine Woche *nach* bzw. unmittelbar *vor* einer Trainingseinheit. Demzufolge werden keine kurzzeitigen funktionellen, sondern langfristige Veränderungen gemessen [11,58,59], die eine Woche nach einer Trainingseinheit präsent sind. Es stellt sich demnach

die Frage, ob strukturelle Veränderungen in der grauen und weißen Substanz mit einer Funktionsveränderung des eingebetteten Netzwerks einhergehen [60,61].

Aufgrund der Ergebnisse von Ilg et al. [53] zu den Zusammenhängen von strukturellen Veränderungen in der grauen Substanz und der aufgabeninduzierten funktionellen Aktivität kann angenommen werden, dass es einen Zusammenhang zwischen der räumlichen und zeitlichen Ausprägung der strukturellen und funktionellen Veränderungen gibt. Mit Hilfe der funktionellen Konnektivität im Ruhezustand wird in der vorliegenden Studie überprüft, ob lokale Veränderungen in der grauen Substanz eines Gehirnbereichs mit einer veränderten funktionellen Konnektivität eines großflächigen Netzwerks an Gehirnarealen assoziiert sind. Des Weiteren wird geprüft, ob lokale Veränderungen in der weißen Substanz eines Fasertrakts mit einer veränderten funktionellen Konnektivität zwischen den verbindenden Gehirnbereichen einhergehen.

## **3.2 Methodik**

### **3.2.1 Versuchsdesign**

Jeweils 14 Versuchspersonen (Vpn) wurden einer Trainingsgruppe (TG) sowie einer inaktiven Kontrollgruppe (KG), kontrolliert für Alter und Geschlecht, zugeteilt (Mittleres Alter = 25,9 Jahre; Standardabweichung = 2,8 Jahre; 14 weibliche Vpn). Alle Vpn trieben weniger als 2 Stunden pro Woche Sport und besaßen keine Vorerfahrungen in gleichgewichtsrelevanten Sportarten.

In der TG erfolgte das Erlernen einer Gleichgewichtsaufgabe auf dem Stabilometer (Lafayette Instruments, stability platform, model 16030L; Abb. 1) über einen Zeitraum von sechs Wochen sowie zwei Behaltenstests nach dreimonatiger Trainingspause [62,63]. Trainiert wurde einmal pro Woche für 45 Minuten im Abstand von jeweils einer Woche zwischen den Trainingseinheiten. In jeder Trainingseinheit erfolgten 15 Durchgänge à 30 Sekunden. Das Ziel der Aufgabe war das Ausbalancieren einer frei schwingenden Plattform (Rotationsachse über der Unterstützungsfläche) und die Maximierung der Zeit in einem 3° Intervall von der Horizontalachse über 30 Sekunden. Während des Durchgangs fixierten die Vpn ein Kreuz in 2 - 3 Meter Entfernung. Die Position der Füße auf der Stabilometerplattform wurde während der gesamten Untersuchung standardisiert, wobei die Vpn die Fußposition während und zwischen den Durchgängen nicht verändern durften. Informationen über mögliche Ausführungsstrategien erhielten die Vpn nicht. Die Vpn sollten durch Versuch und Irrtum individuell eine optimale Ausführungsstrategie finden. Zu Beginn der ersten Trainingseinheit wurden zwei Testdurchgänge gewährt, in denen eine Gewöhnung an das Stabilometer stattfand. Dabei konnten sich die Vpn an einem Geländer festhalten. Diese Durchgänge wurden von der statistischen Analyse ausgeschlossen. Danach erfolgten 15 Versuchsdurchgänge pro Trainingseinheit. Zwischen den Versuchsdurchgängen bekamen die Vpn jeweils 2 - 3 Minuten Pause, um einer Ermüdung der Muskulatur vorzubeugen. Die gesamte Prozedur dauerte pro Vpn und pro Trainingseinheit ca. 45 Minuten. Die körperlichen Aktivitäten in den Wochen zwischen den Trainingseinheiten wurden immer zu Beginn jeder Trainingseinheit abgefragt.

Die MRT-Sitzungen fanden alle zwei Wochen am Max-Planck-Institut statt. Die erste Sitzung erfolgte vor dem Beginn der sechswöchigen Trainingsphase und diente zur Bestimmung des Ausgangszustandes (MRT1 in der ersten Woche). Die zweite Sitzung fand unmittelbar vor der dritten Trainingseinheit in der dritten Woche statt (MRT2). MRT3 erfolgte vor der fünften Trainingseinheit und MRT4 eine Woche nach der letzten Trainingseinheit (Abb. 1). Die KG führte kein Training durch und wurde lediglich zweimal im Abstand von zwei Wochen mit Hilfe der MRT untersucht.

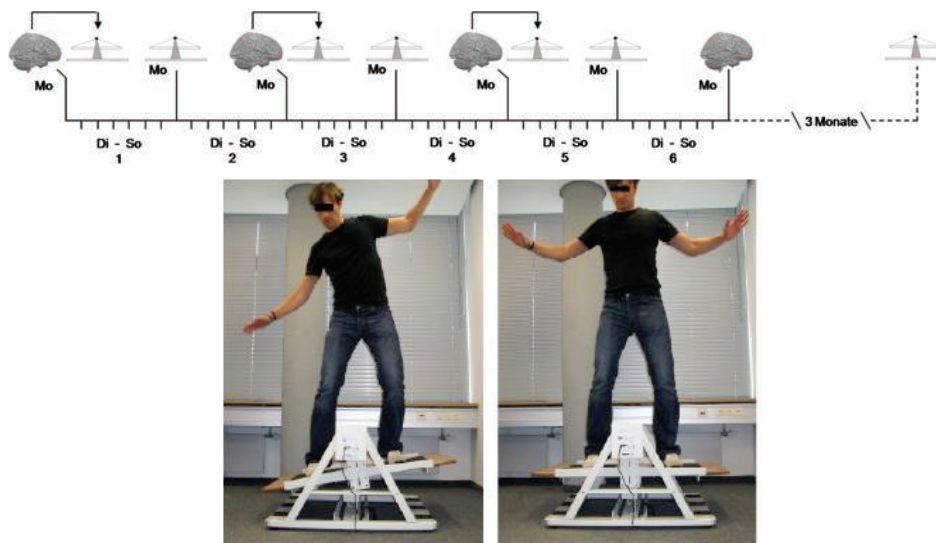


Abbildung 1: Versuchsaufbau (oben) und motorische Lernaufgabe (unten). Die Gehirne repräsentieren MRT Messungen (sMRT, DWI, fMRT), die jeweils alle zwei Wochen durchgeführt worden sind. Mo = Montag; Di = Dienstag; So = Sonntag.

### 3.2.2 MRT-Aufnahmen

Es wurden drei verschiedene Messverfahren verwendet, um die Struktur der grauen (sMRT) und weißen (DWI) Substanz sowie die funktionelle Konnektivität im Ruhezustand (fMRT) an jedem der vier Messzeitpunkte (MRT1, MRT2, MRT3 und MRT4) zu erfassen. Alle drei Messungen erfolgten an einem 3 Tesla Magnetom Tim Trio MRT-Scanner der Firma Siemens mit einer 32-Kanal Kopfspule im Ruhezustand (ohne spezielle Aufgabe). Die Messungen dauerten insgesamt ca. 45 Minuten pro Messzeitpunkt und  $V_{pn}$ , wobei zunächst die fMRT (15 Minuten), danach die sMRT (13 Minuten) und zum Schluss die DWI (15 Minuten) durchgeführt wurden. Die Messparameter und Vorverarbeitungsschritte der einzelnen Messverfahren sind unter [64] und [94] aufgelistet.

### 3.2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Verhaltensdaten erfolgte mit SPSS (Version 15). Zur Quantifizierung von Veränderungen in der motorischen Leistung, wurde der Parameter „Zeit in der Mittelposition“ genutzt. Dieser Zeitparameter beschreibt die Summe der Zeit, in der sich die Stabilometerplattform innerhalb eines 3° Intervalls zur Horizontalachse über 30 Sekunden befand. Für die statistische Analyse wurden die 15 Werte pro Trainingseinheit gemittelt. Die statistische Prüfung erfolgte mittels einer Varianzanalyse mit Messwiederholung (rmANOVA; N = 14) mit dem Faktor TRAININGSTAG (Tag1, Tag2, Tag3, Tag4, Tag5 und Tag6). Zur Korrektur von Varianzheterogenitäten wurde die Greenhouse-Geisser Korrektur verwendet. Post-Hoc gepaarte t-Tests kamen zur Anwendung, um Veränderungen zwischen den Trainingstagen zu bestimmen. Außerdem erfolgte die Analyse der Konsolidierung und Retention der motorischen Leistung zwischen den einzelnen Trainingstagen sowie zwischen dem letzten Trainingstag (Tag6) und dem Behaltenstest nach drei Monaten Trainingspause. Die Konsolidierung wurde anhand von gepaarten t-Tests zwischen dem letzten Durchgang eines Trainingstages und dem ersten Durchgang des darauffolgenden Trainingstages bestimmt. Die Analyse der Retention erfolgte ebenfalls anhand eines gepaarten t-Tests zwischen dem letzten Durchgang des letzten Trainingstages (Tag6) und dem ersten Durchgang des Behaltenstests. Als Signifikanzniveau wurde eine Schwelle von  $p < 0,05$  genutzt. Eine Alphafehler-Korrektur erfolgte nach Bonferroni.

Die Daten der strukturellen (sMRT und DWI) und funktionellen (fMRT) Bildgebung wurden mit Hilfe der Softwarepakete *Statistical Parametric Mapping* (SPM) [65] und *Leipzig Image Processing and Statistical Inference Algorithms* (LIPSIA) statistisch analysiert [66]. Dabei wurden die, aus der Vorverarbeitungsprozedur gewonnenen, voxel-basierten, dreidimensionalen Ganzhirn-Karten (GHK) für die Analyse herangezogen. Eine GHK lag für jeden Probanden, jeden Messzeitpunkt und jede Modalität (sMRT, DWI und fMRT) vor und setzte sich aus einem dreidimensionalen Volumen mit einer großen Anzahl (~ 60000) an 1 - 3 mm<sup>3</sup> großen Voxeln zusammen. Diese Karten bildeten die *abhängige* Variable (AV) für die statistischen Analysen. Die Analysen basierten auf dem Allgemeinen Linearen Modell [65] und beinhalteten univariate Tests für jedes Voxel der GHK. Die zentralen Resultate (Kapitel 3.4) der sMRT, fMRT und DWI Analysen wurden durch gepaarte t-Tests zwischen den MRT-Messzeitpunkten [10,50,53] und Kovarianzanalysen [57] in SPM und LIPSIA bestimmt. Mit Hilfe der Kovarianzanalyse konnten statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen den individuellen Leistungswerten in der Stabilometeraufgabe und den GHK der vier Messzeitpunkte bestimmt werden (Kovariate LEISTUNG als *unabhängige* Variable, (UV): individuelle Leistungswerte an den Trainingstagen 1, 2, 4 und 6; siehe auch blaue Linie in Abb. 2). Das statistische Modell wurde so konzipiert, dass die UV mit dem experimentellen Faktor PROBAND (14 Stufen) interagiert (Abb. 2). Durch die individuelle Zentrierung der UV fokussierte die Analyse ausschließlich auf Zusammenhänge zwischen UV und AV innerhalb eines Individuums (within-subject regression). Das Ergebnis dieser Gruppenanalysen sind statistische Karten zu den lokalen Effekten des statistischen Modells im gesamten Gehirn.

Aufgrund der hohen Anzahl an statistischen Tests (ein univariater Test pro Voxel) erfolgte die Korrektur des Alphafehlers mit Hilfe einer Clusterkorrektur (Gaussian Random Field Theory

unter SPM und Monte-Carlo Simulation unter LIPSIA) [66,67]. Es wurden Cluster eingeschlossen, die ein unkorrigiertes Signifikanzniveau von  $p < 0,001$  (sMRT und DWI) bzw. einen Z-Wert von  $Z < 2,33$  (fMRT) erreichten. Die Berechnung der Clustergröße erfolgte anhand eines korrigierten Signifikanzniveaus von  $p < 0,05$  [53,65,68].

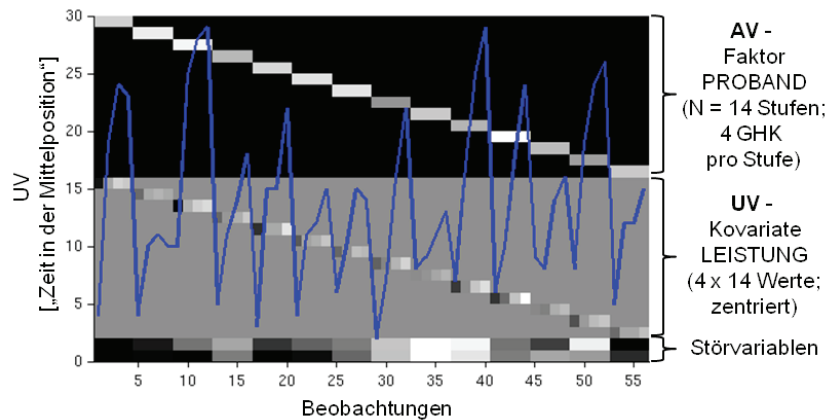


Abbildung 2: Beispielhafte Design Matrix einer Kovarianzanalyse (ausgeführt mit SPM) zur Untersuchung verhaltensabhängiger Veränderungen in der Struktur und Funktion des Gehirns. Die obere Diagonalleiste spezifiziert den experimentellen Faktor PROBAND als AV. Die mittlere Diagonalleiste sowie die y-Achse stellen die mit dem experimentellen Faktor interagierende und mittelwertszentrierte Kovariate LEISTUNG (blaue Linie) als UV dar. Je heller die Felder, desto größer der Leistungswert. Die unteren beiden Leisten repräsentieren das individuelle Gesamtvolumen der grauen und weißen Substanz. Je heller die Felder, desto größer die individuellen Gesamtvolumina. GHK = Ganzhirnkarte.

### 3.3 Verhaltensergebnisse

Die Trainingsgruppe zeigte einen signifikanten Anstieg im Parameter „Zeit in der Mittelposition“ über die gesamte Trainingsphase [64]. Post-Hoc Tests offenbarten signifikante Unterschiede zwischen den Trainingstagen 1 und 2, 2 und 3 sowie 4 und 5 (Abb. 3). Es konnten keine signifikanten Leistungsverluste sowohl zwischen den unmittelbar angrenzenden Trainingstagen, als auch zwischen dem letzten Trainingstag und dem Behaltenstest beobachtet werden [64]. Demzufolge blieb die erworbene motorische Leistung über die Lernphase und die dreimonatige Trainingspause außerordentlich stabil [63].

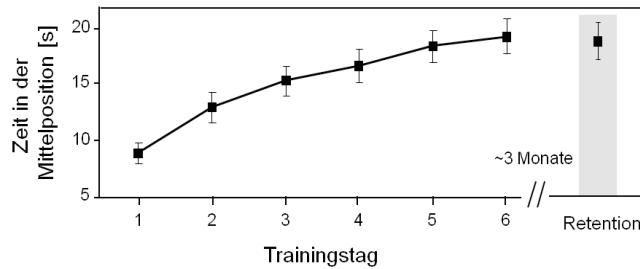


Abbildung 3: Gruppendaten zum Verhaltensparameter „Zeit in der Mittelposition“ über sechs Trainingswochen und nach einer dreimonatigen Trainingspause. Dargestellt sind Mittelwerte und Standardfehler.

### 3.4 MRT-Ergebnisse

#### 3.4.1 Strukturelle Veränderungen in der frühen Lernphase

In einem ersten Schritt wurde geprüft, ob 2 x 45 Minuten Training in der Stabilometeraufgabe verteilt über 2 Wochen zu signifikanten Veränderungen in der Struktur der grauen und weißen Substanz im Gehirn erwachsener Vpn führen. Abbildung 4 zeigt dabei die Zunahmen in Dichte/Volumen der grauen Substanz (gelb) sowie die strukturellen Veränderungen in der weißen Substanz (cyan) von MRT 1 zu MRT 2 [64]. Signifikante Veränderungen in der grauen Substanz konnten beidseits im supplementär/prä-supplementär motorischen Kortex (SMA/prä-SMA), beidseits im dorso-lateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) sowie dem linken inferior parietalen Kortex (IPL) identifiziert werden. Diese Veränderungen zeigten sich in der Trainingsgruppe, jedoch nicht in der Kontrollgruppe.

Die Analyse der weißen Substanz fokussierte zunächst auf den etablierten Parameter der fraktionellen Anisotropie (FA) [10,50,51]. Es wurden signifikante Abnahmen der FA in der weißen Substanz unterhalb des linken dorsal präfrontalen Kortex und des rechten primär motorischen Kortex beobachtet [64].

Zusätzlich wurde geprüft, ob die strukturellen Veränderungen im weiteren Verlauf der Lernphase wieder rückläufig waren oder stabil blieben. Die Analyse der MRT-Zeitpunkte 1 und 3 in der Trainingsgruppe zeigte, dass die Veränderungen in der grauen und weißen Substanz zum Zeitpunkt MRT 2 (Abb. 2) wieder rückläufig waren, obwohl die Vpn in der motorischen Leistung stabil blieben bzw. weitere Verbesserungen zeigten [64]. Somit stellen die strukturellen Veränderungen zum Zeitpunkt MRT 2 ein transientes Phänomen dar [69].

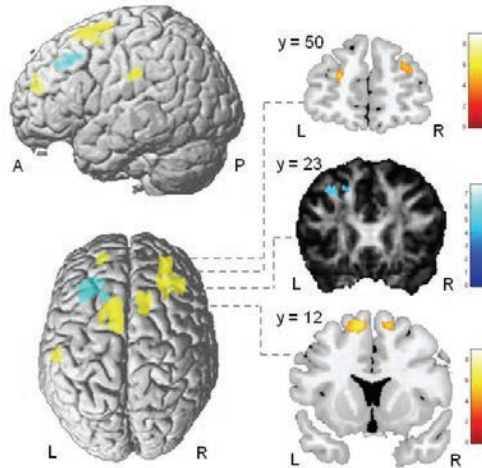


Abbildung 4: Strukturelle Veränderungen in der grauen (gelb) und weißen (cyan) Substanz nach 2 x 45 Minuten Training verteilt über 2 Wochen. Balkenskalen repräsentieren Signifikanzniveau der drei Hirnschnitte. Y Koordinate beschreibt die abgebildete Schicht in der Frontalebene. A = anterior; P = posterior; L = links; R = rechts.

### 3.4.2 Verhaltensrelevanz struktureller Veränderungen

Die Verhaltensrelevanz der strukturellen Veränderungen in der grauen und weißen Substanz wurde mit Hilfe von Kovarianzanalysen zwischen den motorischen Leistungsverbesserungen (Kapitel 3.3) und den strukturellen Veränderungen über die vier MRT-Zeitpunkte bestimmt. Bei der Analyse der grauen Substanz mit Hilfe der sMRT zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen den individuellen Leistungsverbesserungen über die gesamte Lernphase und einer Zunahme in der grauen Substanz im linken orbitofrontalen Kortex (OFC) (Abb. 5A, gelb; [64]). Die Veränderungen im linken OFC sind folglich mit den Leistungsverbesserungen in der motorischen Aufgabe über die gesamte Lernphase assoziiert. Weiterhin zeigte die Kovarianzanalyse der DWI-Auswertung einen negativen Zusammenhang zwischen den individuellen Leistungsverbesserungen und den FA Veränderungen in Bereichen der weißen Substanz im linken Präfrontallappen sowie dem rechten IPL (Abb. 5B in cyan). Ein positiver Zusammenhang wurde nicht beobachtet [64]. Somit nahmen die FA Werte in diesem Bereich der weißen Substanz stetig ab, je mehr die Vpn über die gesamte Trainingsphase dazulernten. Bei genauerer Betrachtung zeigte sich ein enger räumlicher Zusammenhang zu den parametrischen Veränderungen in der angrenzenden grauen Substanz im linken OFC (Abb. 6). Aus diesen Ergebnissen wird ersichtlich, dass ein enger räumlicher und zeitlicher Zusammenhang zwischen den lernbedingten strukturellen Veränderungen in der grauen und weißen Substanz im linken Präfrontallappen besteht [64]. Die Untersuchung der mittleren Diffusivität (MD) der weißen Substanz, ein Maß für die richtungsunabhängigen Diffusivitätsveränderungen, ergab einen negativen Zusammenhang zwischen den individuellen Leistungsverbesserungen und den MD-Veränderungen in



Bereichen der weißen Substanz des anterior centrum semiovale (beidseits), des linken Hirnstamms und der rechten internen Kapsel (Kovarianzanalyse; Abb. 5C; [64]). Die MD nahm dabei kontinuierlich ab, je mehr die Vpn über die Trainingsphase dazulernten. Zudem war ein räumlicher Zusammenhang zwischen den MD-Veränderungen in anterior centrum semiovale (Abb. 5C) und den initialen Veränderungen in der grauen Substanz in SMA/prä-SMA (Abb. 2) zu beobachten (Abb. 7). Ein positiver Zusammenhang zwischen MD und den individuellen Leistungsverbesserungen wurde in Bereichen des rechten IPL und des rechten superior temporalen Kortex gefunden [64].

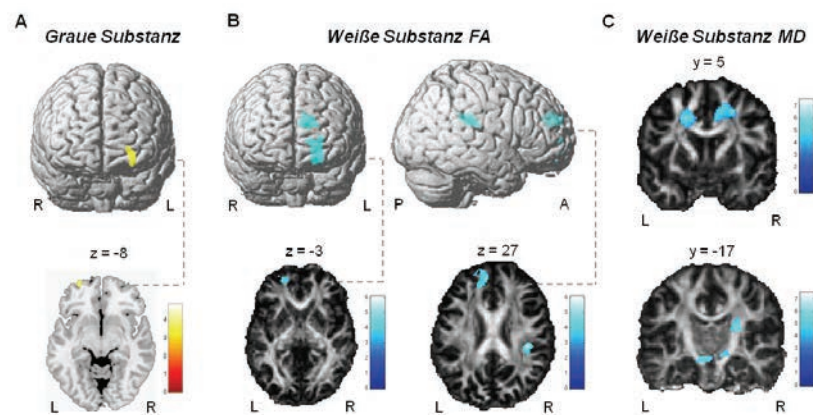


Abbildung 5: Zusammenhang zwischen den strukturellen Veränderungen in der grauen (A, gelb) und weißen (B-C, cyan) Substanz und den individuellen Leistungsverbesserungen in der motorischen Aufgabe über die 4 MRT-Zeitpunkte. Balkenskalen repräsentieren Signifikanzniveau innerhalb der Hirnschnitte. Y und Z Koordinaten beschreiben die abgebildeten Schichten in der Frontal- und Transversalebene. A = anterior; P = posterior; L = links; R = rechts.

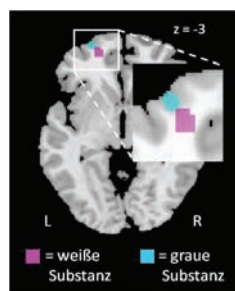


Abbildung 6: Räumlicher Zusammenhang zwischen leistungsabhängigen Strukturveränderungen in der grauen (cyan) und weißen (magenta) Substanz im linken Präfrontallappen. L = links; R = rechts.

### 3.4.3 Zusammenhang zwischen Funktion und Struktur

Weiterhin sollten die Zusammenhänge zwischen den dargestellten Strukturveränderungen in der grauen und weißen Substanz sowie der funktionellen Konnektivität geprüft werden. Dabei kamen zwei Verfahren zum Einsatz, um die Veränderungen in der funktionellen Konnektivität zu bestimmen. Zunächst wurde geprüft, ob einzelne Gehirnbereiche (Voxel) infolge des motorischen Lernens an Zentralität zu- bzw. abnehmen. Die Zentralität errechnete sich durch das Muster der funktionellen Konnektivität eines Voxels zu anderen Voxeln (*Eigenvector Centrality Mapping* (ECM)) [68]. Die Zentralität ist dabei umso größer, je mehr starke Konnektivitäten (im Sinne einer höheren Korrelation) zu anderen Voxeln vorliegen, die wiederum eine hohe Zentralität besitzen.

Die ECM-Analyse zeigte einen Anstieg der Zentralität nach 2 x 45 Minuten Training in Bereichen des SMA/prä-SMA beidseits und des rechten ventral prämotorischen Kortex (vPMC) ([94]; Abb. 7A). Diese Veränderungen konnten speziell für die Trainingsgruppe, jedoch nicht für die Kontrollgruppe festgestellt werden (Abb. 7D). Weiterhin wurde mit Hilfe der Kovarianzanalyse ein positiver Zusammenhang zwischen den strukturellen Veränderungen in der grauen Substanz (Abb. 4) und den funktionellen Veränderungen in der Zentralität im linken SMA/prä-SMA über die gesamte Lernphase beobachtet ([94]; Abb. 7E). Daraus wird ersichtlich, dass im linken SMA/prä-SMA ein enger räumlicher und zeitlicher Zusammenhang zwischen den strukturellen und funktionellen Veränderungen durch das motorische Lernen auf dem Stabilometer besteht.

Durch eine anschließende Saat-Basierte Korrelationsanalyse (SBKA) [34] wurden die Gehirnbereiche identifiziert, zwischen denen es zu Veränderungen in der funktionellen Konnektivität durch das motorische Lernen kam. Die Abbildungen 7B-C zeigen die Bereiche, zu denen eine gesteigerte funktionelle Konnektivität von SMA/prä-SMA (Abb. 7B) sowie vPMC (Abb. 7C) nach den ersten beiden Wochen registriert werden konnte [94]. Auffällig dabei ist der enge räumliche Zusammenhang von der gesteigerten Konnektivität zwischen vPMC und dem DLPFC beidseits sowie den strukturellen Veränderungen in der grauen Substanz des DLPFC beidseits (Abb. 4) [64]. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass das motorische Lernen der Stabilometer-Aufgabe innerhalb der initialen Lernphase zu assoziierten strukturellen und funktionellen Veränderungen im Frontallappen führen kann.

Weiterhin wurde untersucht, ob die stetigen Veränderungen in der grauen und weißen Substanz, welche mit den individuellen Leistungsverbesserungen korrelieren (Abb. 4 und 5), einen räumlichen und zeitlichen Zusammenhang zu den Veränderungen der funktionellen Konnektivität besitzen. Dazu sollten zunächst die Veränderungen in der Zentralität mit Hilfe der Kovarianzanalyse bestimmt werden. Es zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen den individuellen Leistungsverbesserungen und einer Zunahme der Zentralität im linken medial parietalen Kortex über die gesamte Lernphase ([94]; Abb. 8). Die SBKA für den linken mPL ergab einen positiven Zusammenhang zwischen den individuellen Leistungsverbesserungen und einer gesteigerten funktionellen Konnektivität zum linken SMA/prä-SMA ([94]; Abb. 8). Daraus wird ersichtlich, dass die funktionelle Konnektivität zwischen mPL und SMA/prä-SMA über die gesamte Lernphase stetig zunahm, abhängig davon wie viel die Vpn in der motorischen Aufgabe dazulernten.

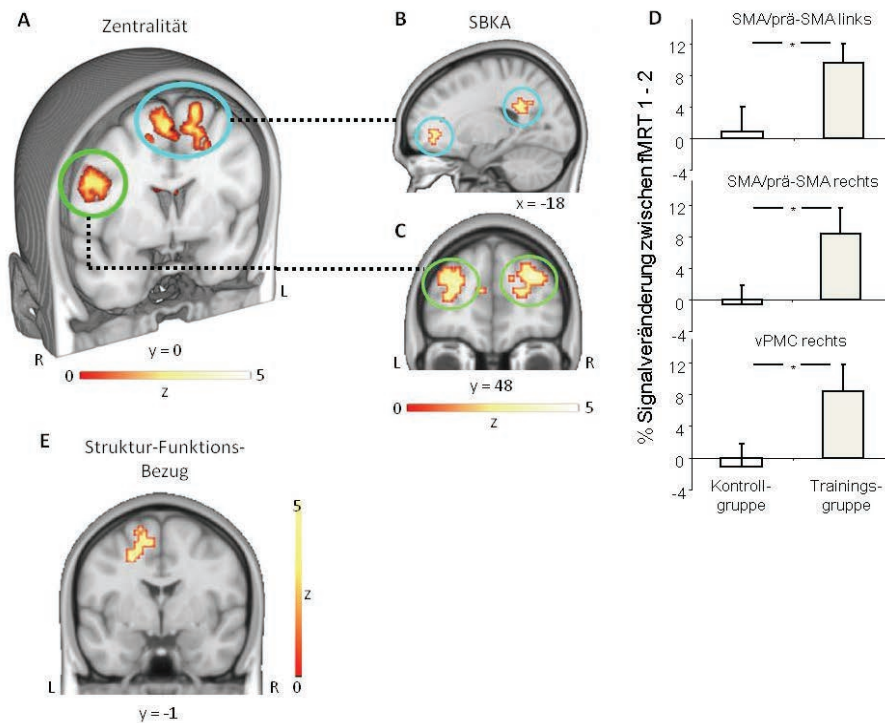


Abbildung 7: Funktionelle Veränderungen in der Zentralität (A) und der assoziierten funktionellen Konnektivität (B und C) nach 2 x 45 Minuten Training verteilt über 2 Wochen. (D) Balken beschreiben die Signalveränderungen zwischen den ersten beiden MRT-Messzeitpunkten in der Trainings- und Kontrollgruppe. (E) Kovarianzanalyse zwischen den strukturellen Veränderungen in der grauen Substanz in SMA/prä-SMA (links) und der Zentralität. Balkenskalen repräsentieren Signifikanzniveau der Hirnschnitte. Y und X Koordinaten beschreiben die abgebildeten Schichten in der Frontal- und Sagittalebene. L = links; R = rechts.

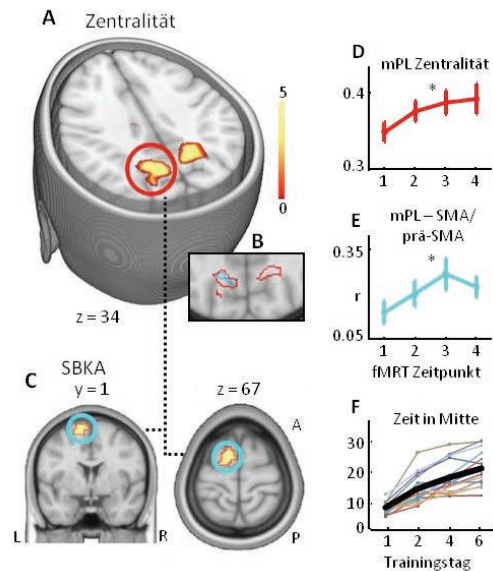


Abbildung 8: Zusammenhang zwischen den funktionellen Veränderungen in der Zentralität (A und B), der assoziierten funktionellen Konnektivität (C, SBKA) und den individuellen Leistungsverbesserungen in der motorischen Aufgabe über die 4 MRT-Zeitpunkte. Linien beschreiben die Signalveränderungen in der Zentralität (D) und der funktionellen Konnektivität (E) über die 4 MRT-Messzeitpunkte. (F) Motorische Leistung auf dem Stabilometer über die gesamte Lernphase. Die Linien repräsentieren die individuellen, gemittelten Leistungswerte eines Trainingstages (schwarze Linie ist Gruppenmittelwert) und fließen in die Kovarianzanalyse ein. Balkenskalen repräsentieren Signifikanzniveau der Hirnschnitte. Y und Z Koordinaten beschreiben die abgebildeten Schichten in der Frontal- und Transversalebene. A = anterior; P = posterior; L = links; R = rechts.

Der Struktur-Funktionsbezug zwischen den Veränderungen in der weißen Substanz und der funktionellen Konnektivität wird nun beispielhaft anhand einer strukturellen Konnektivitätsanalyse [70] verdeutlicht. Die Analyse der MD-Veränderungen in der weißen Substanz zeigte u.a. stetige Veränderungen im Bereich des linken anterior centrum semiovale (Abb. 3C). Aufgrund der Trajektorien der fronto-parietalen Fasertrakte, wie z.B. des superior longitudinalen fasciculus und des Cingulum im menschlichen und nicht-menschlichen Gehirn [71,72], kann angenommen werden, dass die Bereiche der weißen Substanz des anterior centrum semiovale (Abb. 5C) Fasertrakte enthalten, welche zu SMA/prä-SMA und mPL projizieren. Da genau zwischen diesen Bereichen eine stetige Zunahme der funktionellen Konnektivität beobachtet wurde (Abb. 8), sollte geprüft werden, ob anatomische Faserverbindungen zwischen dem linken anterior centrum semiovale, dem linken SMA/prä-SMA sowie dem linken mPL bestehen. Zu diesem Zweck wurden probabilistische Traktogramme [70] der anatomischen Projektionen vom linken anterior centrum semiovale von jedem der 14 Vpn erstellt. Abbildung 9 zeigt, dass anatomische Verbindungen sowohl zum linken SMA/prä-SMA über transkallosale Faserbündel als auch zum linken mPL über Faserbündel des Cingulum in der Mehrzahl der Vpn identifiziert werden konnten [94].

Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass die lernbedingten Zunahmen in der funktionellen Konnektivität zwischen frontalen und parietalen Gehirnbereichen mit strukturellen Veränderungen in den assoziierten Fasertrakten der weißen Substanz einhergehen.

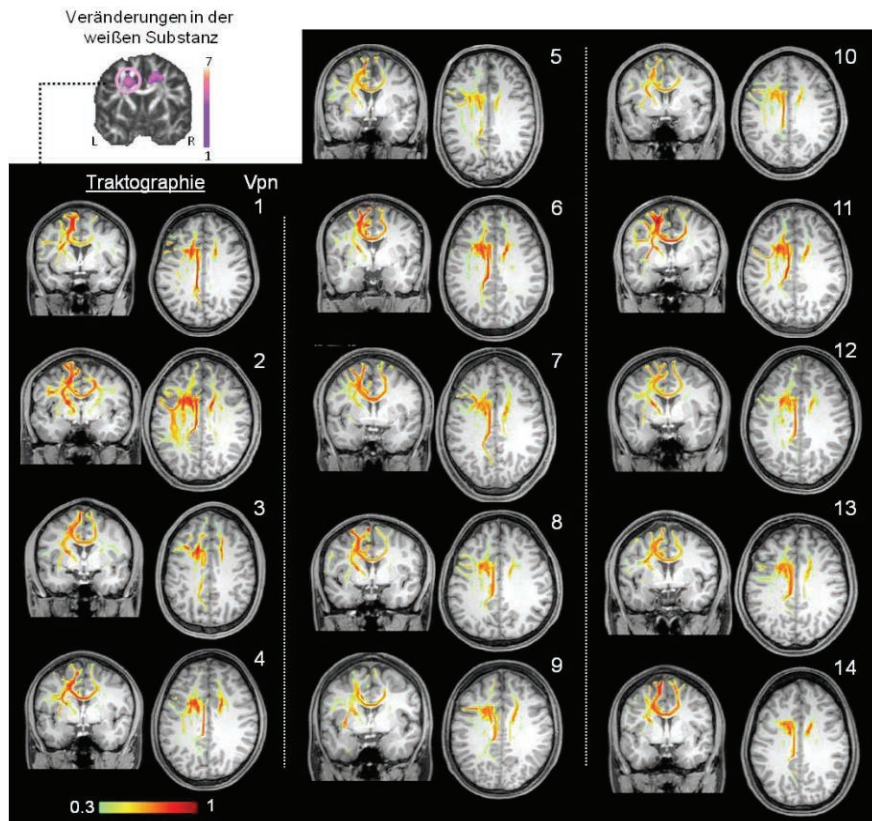


Abbildung 9: Individuelle Traktogramm-Karten zeigen die Wahrscheinlichkeiten der Präsenz von Fasertrakten ausgehend vom Startbereich im linken anterior centrum semiovale (lila Kreis oben links).

#### 4. Diskussion

In der vorliegenden Doktorarbeit wurden strukturelle und funktionelle Veränderungen durch das Erlernen einer komplexen Gleichgewichtsaufgabe auf dem Stabilometer im gesamten Gehirn erfasst. Dabei konnten zeitlich divergente Veränderungen in verschiedenen Teilen des Frontal- und Parietallappens beobachtet werden, die vermutlich eine differenzielle Bedeutung für die erlernte Fertigkeit besitzen. Im Folgenden wird versucht, die Befunde im größeren Kontext der lernbedingten Neuroplastizität zu interpretieren, verschiedene Erklärungsperspektiven anzubieten und Hinweise für zukünftige Studien zu geben. Eine ausführliche Diskussion der erzielten Ergebnisse findet sich unter [64] und [94].

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, vertrat der bekannte englische Neurologe John Hughlings Jackson schon zum Ende des 19. Jahrhunderts die Auffassung, dass der gesamte Bereich des Frontallappens für motorische Funktionen zuständig ist [1]. Jacksons Auffassungen zur Hierarchie und Organisation des motorischen Systems im frontalen Kortex spiegeln sich vermehrt in neueren Arbeiten wieder [73-75]. So formulierte Fuster [73] ein Modell über die Struktur des exekutiven (motorischen) Gedächtnisses im frontalen Kortex. Dabei kontrollieren die stufenweise höheren Areale (anterior-posterior Gradient) im frontalen Kortex Handlungen, die eine Integration von immer komplexeren und zeitlich auseinandergehenden Informationen benötigen, wie z.B. bei der Ausführung von Handlungssequenzen [73,76,77]. Die Ausführung von sportlichen Bewegungen erscheint vor diesem Hintergrund als ein geeignetes Modell zur Beanspruchung des gesamten motorischen Systems im Frontallappen, da die Struktur sportlicher Bewegungsakte durch eine mehrschichtige und zeitlich aufeinander aufbauende Anordnung einzelner Teilbewegungen zur Realisierung eines übergeordneten Handlungsziels gekennzeichnet ist [78]. So bestehen z.B. Sprünge beim Wasserspringen aus einer Reihenfolge mehrerer Körperteilbewegungen, die sich im Hinblick auf verschiedene Teilziele in eine Vorbereitungs-, Haupt- und Endphase eingliedern lassen [78]. Das Erreichen des Gesamtziels, das spritzfreie Eintauchen ins Wasser, ist dabei u.a. abhängig vom Erreichen des Teilziels der Vorbereitungsphase (z.B. optimale Sprunghöhe am Brett).

Die hier beschriebenen Veränderungen in der grauen Substanz in SMA/prä-SMA, DLPFC und OFC könnten Ausdruck einer erhöhten Beanspruchung motorisch-assoziierten Bereiche auf verschiedenen hierarchischen Ebenen des Frontallappens sein. Das Cluster im OFC ist am vordersten Pol des Frontallappens lokalisiert (Abb. 5). Die Veränderungen im DLPFC liegen zwischen dem frontalen Pol und den prämotorischen Arealen (Abb. 4). Die SMA/prä-SMA Veränderungen sind hingegen im kaudalen Teil des Frontallappens angesiedelt (Abb. 4). Es gibt gute Belege dafür, dass diese Bereiche eine hierarchisch abgestimmte, funktionelle Einheit zur Steuerung und Regulation von Handlungen bilden [77,79]. Zusätzliche Informationen über die funktionelle Bedeutung dieser Areale für das motorische Lernen konnten durch die zeitliche Ausprägung der strukturellen Veränderungen über die sechswöchige Lernphase gewonnen werden. Es erfolgten vier MRT-Aufnahmen von jeder Vpn im Abstand von jeweils zwei Wochen. Die Ergebnisse zeigen, dass die Veränderungen im hinteren Teil des Frontallappens (kaudal; SMA/prä-SMA) eine transiente Zunahme in der grauen Substanz während der initialen Lernphase aufweisen, wobei die Veränderungen im mittleren Teil (DLPFC) in der initialen und späten Lernphase beobachtet werden konnten [64]. Dem gegenüber stiegen die Veränderungen in der hierarchisch höchsten Ebene (OFC) stetig über die gesamte Lernphase an, wobei sich ein Zusammenhang mit den individuellen Leistungsverbesserungen herausstellte (Abb. 5). Daraus kann geschlossen werden, dass sich die Strukturveränderungen in der grauen Substanz im Frontallappen progressiv zu den Bereichen des frontalen Pols (OFC) hin entwickelten. Die Angaben in der Literatur zur Funktion des OFC sind sehr heterogen [76,80,81], sodass keine genauen Aussagen über die funktionelle Bedeutung der Strukturveränderungen im OFC getroffen werden können. Einzelzellableitungen beim Affen deuten jedoch darauf hin, dass dieses Areal zum Zeitpunkt des Feedbacks über ein erreichtes Bewegungsziel aktiv ist und retrospektiv die Einzelheiten einer Handlung kodiert, die zum jeweiligen Feedback geführt haben [80]. Tsujimoto und

Kollegen [80] schlussfolgern, dass dieses Areal eine wesentliche Rolle beim Erlernen einer neuen Verhaltensweise besitzt. Zukünftige fMRT-Studien am Menschen werden benötigt, um die funktionelle Bedeutung des OFC für das Erlernen komplexer Bewegungshandlungen zu entschlüsseln. Die vorliegenden Ergebnisse deuten darauf hin, dass die funktionelle Bedeutung dieses Areals für das Erlernen der Stabilometeraufgabe über einen sechswöchigen Lernzeitraum stetig zunimmt.

Dem gegenüber konnten transiente Veränderungen in der initialen Lernphase in SMA/prä-SMA, DLPFC und IPL beobachtet werden. Es ist hervorzuheben, dass in der initialen Lernphase lediglich 2 x 45 Minuten Training, verteilt über 2 Wochen, absolviert wurden. Bisherige Studien zeigten Veränderungen in der grauen Substanz nach einem zweiwöchigen, täglichen Training [53,54]. Somit gelang der Nachweis, dass bereits kurze Trainingsumfänge zu makroskopischen Strukturveränderungen im Gehirn führen können. Es kann geschlossen werden, dass bereits sehr geringe Umwelteinflüsse (wie z.B. kurz dauernde Trainingsreize) eine strukturelle Reorganisation im erwachsenen menschlichen Gehirn auslösen können. Diese Ergebnisse sind gut vereinbar mit tierexperimentellen Befunden, dass bereits geringe Trainingsumfänge (1 x 20 Minuten bzw. 2 x 30 Minuten) bei einer neuen motorischen Aufgabe zu mikrostrukturellen Veränderungen in der grauen Substanz führen [23,24]. Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit wurde die Struktur in diesen Studien nicht nach zwei Wochen, sondern unmittelbar nach der ersten Trainingseinheit [23] bzw. nach zwei Tagen [24] quantifiziert. Dadurch kann nicht davon ausgegangen werden, dass es sich um dieselben grundlegenden Prozesse handelt. Dennoch veranschaulichen die Studien das Potenzial des erwachsenen Gehirns zur strukturellen Veränderung nach geringen Trainingsumfängen. In zukünftigen Studien sollte geprüft werden, ob strukturelle Veränderungen unmittelbar nach einer Trainingseinheit beim Menschen erfasst werden können.

Eine weitere Besonderheit der genannten tierexperimentellen Studien [23,24] ist, dass die initialen Strukturveränderungen nach mehrmaligen Trainingseinheiten wieder rückläufig waren, obwohl die Versuchstiere weitere Verbesserungen in der motorischen Leistung an den Folgetagen erzielen konnten. Dieses Phänomen der transienten Zunahme wurde in der vorliegenden Arbeit ebenfalls beobachtet (Abb. 4). Die Veränderungen in SMA/prä-SMA zum Zeitpunkt MRT 2 normalisierten sich wieder zum Zeitpunkt MRT 3. Die Ergebnisse sind zudem konsistent mit einer kürzlich erschienenen tierexperimentellen Studie, die nachweisen konnte, dass die lerninduzierte Vergrößerung von kortikalen, sensorischen Repräsentationen in der initialen Lernphase (ca. 20 Tage) im Verlauf der späten Lernphase (> 35 Tage) wieder rückläufig war, obwohl weitere Verbesserungen in der Lernaufgabe erzielt werden konnten [69]. Die Autoren fassten diese zeitliche Dynamik im *Expansion-Renormalization* Modell zusammen und bezogen sich u.a. auch auf die genannten tierexperimentellen Studien im motorischen System [23,24]. Yang et al. [24] und Xu et al. [23] konnten dabei zeigen, dass die initialen Strukturveränderungen nach der Renormalisierungsphase nicht völlig verschwanden, sondern dass wenige, jedoch persistente Veränderungen bestehen blieben. Die Autoren schlussfolgerten, dass die einzelnen, persistenten Strukturveränderungen das Substrat der erlernten motorischen Fertigkeit bilden und somit die Speicherung im Langzeitgedächtnis darstellen könnten [9,23,24]. Zu diesem Schluss kommen auch Reed und Kollegen [69]:

“These results are consistent with a new understanding of cortical map plasticity in which map expansion is not an end to itself but a means to generate a large and diverse set of neurons that are responsive to behaviorally relevant stimuli so that selective processes can identify the most effective circuitry for accomplishing the necessary task before the exaggerated representation returns to its normal size.”  
[69]

Jedoch ist unklar, ob die wenigen, persistenten Strukturveränderungen an den synaptischen Verbindungen tatsächlich für die Aufrechterhaltung des Gelernten zuständig sind, da Evidenzen über einen direkten kausalen Zusammenhang von Läsions- bzw. Inaktivierungsstudien noch ausstehen [9]. Damit sind zum einen die vorliegenden Ergebnisse für SMA/prä-SMA konsistent mit den Annahmen des *Expansion-Renormalization* Modells. Zum anderen eröffnen die Ergebnisse für den OFC sowie für die weiße Substanz und die funktionelle Konnektivität alternative Erklärungsperspektiven.

Es ist möglich, dass das Substrat der erlernten Fertigkeit im Verlauf der späten Lernphase von den untersuchten Gehirnbereichen auf andere Areale transferiert worden ist (z.B. M1 für [23,24]). Diese Annahme ist konsistent mit dem Phänomen der Systemkonsolidierung [82-85]. Die Systemkonsolidierung ist ein empirisch fundiertes Theoriekonzept, welches davon ausgeht, dass die durch Lernen erworbenen Informationen im Laufe einer langzeitigen Lernphase von den anfänglich repräsentierenden Gehirnbereichen auf andere Gehirnbereiche transferieren [83]. Somit wären in der initialen Lernphase andere Gehirnbereiche als in der späten Lernphase für die Aufrechterhaltung der erlernten Fertigkeit zuständig [84-86]. Es wird angenommen, dass die initialen Funktions- und Strukturveränderungen im späteren Lernverlauf rückläufig sind [23,24,69], weil die relevanten Prozesse zur Aufrechterhaltung der motorischen Fertigkeit nunmehr in anderen Arealen stattfinden. Assoziative Gedächtnisinhalte sind z.B. in der frühen Lernphase im Hippokampus und in der späten Lernphase im ventro-medialen präfrontalen Kortex sowie im OFC angesiedelt [85,86].

Die Studie von Lesburgueres et al. [85] zeigte, dass die Langzeitspeicherung im OFC (nach 30 Tagen) mit strukturellen Veränderungen an den Synapsen einhergeht, welche durch funktionelle Interaktionen zwischen dem Hippokampus und dem OFC in der frühen Phase der Konsolidierung (nach einem Tag) induziert worden sind. In der vorliegenden Arbeit wurden stetig ansteigende strukturelle Veränderungen im OFC über die gesamte Lernphase beobachtet (Abb. 5). Außerdem wurde eine initiale Zunahme der funktionellen Konnektivität zwischen SMA/prä-SMA und dem OFC gefunden (Abb. 7). Diese Ergebnisse sind konsistent mit den Annahmen von Lesburgueres et al. [85] zur zeitlichen Dynamik und dem Transfer lerninduzierter Strukturveränderungen. Die Tatsache, dass in der vorliegenden Studie keine Interaktion zwischen dem Hippokampus und dem OFC gefunden wurde, ist wahrscheinlich auf Unterschiede in der jeweiligen Lernaufgabe zurückzuführen (assoziativ olfaktorisches bzw. motorisches Lernen) [87]. Die strukturellen Veränderungen im OFC können durch die Ergebnisse der grauen und weißen Substanz gestützt werden. Beide Analysen zeigten einen unmittelbaren räumlichen Zusammenhang zwischen den strukturellen Ausprägungen in beiden Modalitäten (Abb. 7). Da beide Messverfahren auf unterschiedlichen messmethodischen Grundprinzipien beruhen, tragen sie zur Validierung der beiden Plastizitätsphänomene bzw. des Konstrukts der leistungsabhängigen strukturellen Plastizität



bei. Im Zuge des motorischen Lernens könnte es somit zu einem Transfer des neuronalen Substrats der erworbenen motorischen Leistung von den initial involvierten Gehirnbereichen (SMA/prä-SMA, IPL, DLPFC) auf den OFC gekommen sein. Jedoch erlauben die vorliegenden Ergebnisse kein endgültiges Urteil, da kein direkter kausaler Zusammenhang im Sinne von Läsions- bzw. Inaktivierungsevidenzen vorliegen. In zukünftigen Studien könnte z.B. die rTMS dazu genutzt werden, um die neuronale Aktivität in SMA/prä-SMA sowie im OFC zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der sechswöchigen Lernphase zu blockieren, um deren selektive Bedeutung für die Ausführung der motorischen Aufgabe in der frühen bzw. späten Lernphase herauszustellen.

Anderer Erklärungsperspektiven bieten die Ergebnisse zu strukturellen Veränderungen in der weißen Substanz und der funktionellen Konnektivität zwischen SMA/prä-SMA und dem medial parietalen Kortex (mPL). Während transiente Strukturveränderungen in der grauen Substanz von SMA/prä-SMA in der initialen Lernphase entdeckt wurden, kam es sowohl in der Struktur der assoziierten Fasertrakte in der weißen Substanz als auch in der funktionellen Konnektivität zwischen SMA/prä-SMA und mPL zu stetigen Veränderungen über die gesamte Lernphase (Abb. 4, 5, 8, 9). Es wäre somit möglich, dass funktionell bedeutsame Informationen nicht lokal durch einzelne, stabile Strukturveränderungen an den Synapsen kodiert werden [9,22], sondern vielmehr durch die koordinierte Aktivität eines gesamten Netzwerks an Gehirnregionen [73,88-91]. Die beobachteten Veränderungen sowohl in der weißen Substanz im anterior centrum semiovale (Abb. 5 und 9) als auch in der funktionellen Konnektivität zwischen SMA/prä-SMA und mPL (Abb. 8), könnten Ausdruck einer stetigen, unter Ruhebedingungen persistierenden, Anpassung des fronto-parietalen Netzwerks sein [29]. Die Ergebnisse von Kilavik et al. [92] zeigen, dass die synchrone Aktivität zwischen einzelnen Neuronenverbänden im Laufe des motorischen Lernens an Bedeutung gewinnt und dass die Feuerrate stetig abnimmt. Somit könnte die synchrone Aktivität eines Netzwerks, jedoch nicht die Stärke der Aktivierung, einen energieeffizienten Weg zur Kodierung von erlernten Fertigkeiten im Gehirn darstellen [92]. Die genauen neurophysiologischen und neuroanatomischen Vorgänge auf mikroskopischer Ebene, die den Veränderungen der funktionellen Konnektivität im Ruhezustand und der mittels MRT beobachteten strukturellen Veränderung in der weißen Substanz zugrunde liegen, sind allerdings noch unklar [35,93]. Da die Leitungsgeschwindigkeit der Nervenfasern von der strukturellen Zusammensetzung der Axonmembran und der Myelinisierung abhängig ist [29], könnte es sein, dass die verstärkte funktionelle Konnektivität zwischen SMA/prä-SMA und mPL durch die strukturellen Veränderungen an den verbindenden Fasertrakten hervorgerufen wurden. Die vorhandenen Querschnittstudien [43,45,60] sowie der räumliche und zeitliche Zusammenhang zwischen den funktionellen und strukturellen Veränderungen in der vorliegenden Arbeit deuten auf einen solchen kausalen Bezug hin. Jedoch erlauben die bisherigen Ergebnisse kein endgültiges Urteil, da ein direkter kausaler Zusammenhang zwischen den Veränderungen in der strukturellen und funktionellen Konnektivität sowie der erzielten Lernleistung erst noch durch Inaktivierungs- bzw. Läsionsstudien nachgewiesen werden muss.

## **5. Zusammenfassung**

In der vorliegenden Doktorarbeit wurde untersucht, wie sich das menschliche Gehirn durch Lernprozesse im Erwachsenenalter verändert. Es konnte gezeigt werden, dass (1) bereits geringe Trainingsumfänge zu makroskopischen Strukturveränderungen führen können, dass (2) lokale Strukturveränderungen in der grauen und weißen Substanz sowie globale Veränderungen in der funktionellen Netzwerkkonnektivität miteinander in Verbindung stehen können, und dass (3) der zeitliche Verlauf der strukturellen und funktionellen Veränderungen mit den Leistungsverbesserungen in einer motorischen Aufgabe zusammenhängt. Somit erweitern die vorliegenden Ergebnisse den Kenntnisstand zur lernbedingten Neuroplastizität im menschlichen Gehirn und liefern Bezugspunkte zu vergleichbaren Plastizitätsprozessen auf mikrostruktureller Ebene am Tiermodell.

Eine Anwendungsperspektive wird im Bereich der Therapie und Rehabilitation neurovaskulärer Erkrankungen, wie z.B. Schlaganfall, gesehen. Konkrete, trainingspraktische Vorgaben können aus diesen Ergebnissen jedoch nicht abgeleitet werden, da keine Befunde zu differenziellen Effekten unterschiedlicher Trainingsprotokolle bzw. Trainingsinhalte auf die Gehirnstruktur vorliegen. Aufbauend auf den dargestellten Resultaten könnte in zukünftigen Studien der Versuch unternommen werden, unterschiedliche Interventionsprogramme dahingehend zu optimieren, dass größtmögliche Effekte bei der Induktion und Aufrechterhaltung von lernbedingten strukturellen und funktionellen Anpassungen erzielt werden können.

## 6. Literatur

1. Jackson JH. Evolution and Dissolution of the nervous system. The Lancet 1884
2. Jackson JH. Selected Writings of John Hughlings Jackson. London: Hodder and Stoughton; 1931
3. Hubel DH, Wiesel TN. The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens. J Physiol 1970;206:419-436
4. Markham JA, Greenough WT. Experience-driven brain plasticity: beyond the synapse. Neuron Glia Biol 2004;1:351-363
5. Buonomano DV, Merzenich MM. Cortical plasticity: from synapses to maps. Annu Rev Neurosci 1998;21:149-186
6. Kaas JH, Krubitzer LA, Chino YM, et al. Reorganization of retinotopic cortical maps in adult mammals after lesions of the retina. Science 1990;248:229-231
7. Draganski B, Gaser C, Busch V, et al. Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. Nature 2004;427:311-312
8. Draganski B, May A. Training-induced structural changes in the adult human brain. Behav Brain Res 2008;192:137-142
9. Hofer SB, Bonhoeffer T. Dendritic spines: the stuff that memories are made of? Curr Biol 2010;20:R157-159
10. Scholz J, Klein MC, Behrens TE, Johansen-Berg H. Training induces changes in white-matter architecture. Nat Neurosci 2009
11. Albert NB, Robertson EM, Miall RC. The resting human brain and motor learning. Curr Biol 2009;19:1023-1027
12. Holtmaat A, Svoboda K. Experience-dependent structural synaptic plasticity in the mammalian brain. Nat Rev Neurosci 2009;10:647-658
13. Hebb D. The organization of behavior. New York: Wiley; 1949
14. Bliss TV, Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. J Physiol 1973;232:331-356
15. Rioult-Pedotti MS, Friedman D, Donoghue JP. Learning-induced LTP in neocortex. Science 2000;290:533-536
16. Redondo RL, Morris RG. Making memories last: the synaptic tagging and capture hypothesis. Nat Rev Neurosci 2011;12:17-30
17. Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. Nature 1993;361:31-39
18. Zhou Q, Poo MM. Reversal and consolidation of activity-induced synaptic modifications. Trends Neurosci 2004;27:378-383
19. Engert F, Bonhoeffer T. Dendritic spine changes associated with hippocampal long-term synaptic plasticity. Nature 1999;399:66-70
20. Toni N, Buchs PA, Nikonenko I, Bron CR, Muller D. LTP promotes formation of multiple spine synapses between a single axon terminal and a dendrite. Nature 1999;402:421-425
21. Maletic-Savatic M, Malinow R, Svoboda K. Rapid dendritic morphogenesis in CA1 hippocampal dendrites induced by synaptic activity. Science 1999;283:1923-1927
22. Kandel ER. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. Science 2001;294:1030-1038
23. Xu T, Yu X, Perlik AJ, et al. Rapid formation and selective stabilization of synapses for enduring motor memories. Nature 2009
24. Yang G, Pan F, Gan WB. Stably maintained dendritic spines are associated with lifelong memories. Nature 2009;462:920-924
25. Trachtenberg JT, Chen BE, Knott GW, et al. Long-term in vivo imaging of experience-dependent synaptic plasticity in adult cortex. Nature 2002;420:788-794
26. Hofer SB, Mrsic-Flogel TD, Bonhoeffer T, Hubener M. Experience leaves a lasting structural trace in cortical circuits. Nature 2009;457:313-317

27. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage* 2000;11:805-821
28. Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *Neuroimage* 2005;26:839-851
29. Fields RD. White matter in learning, cognition and psychiatric disorders. *Trends Neurosci* 2008;31:361-370
30. Lang EJ, Rosenbluth J. Role of myelination in the development of a uniform olivocerebellar conduction time. *J Neurophysiol* 2003;89:2259-2270
31. Freeman B. Myelin sheath thickness and conduction latency groups in the cat optic nerve. *J Comp Neurol* 1978;181:183-196
32. Mori S, Zhang J. Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron* 2006;51:527-539
33. Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR Biomed* 2002;15:435-455
34. Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:700-711
35. Raichle ME. Two views of brain function. *Trends Cogn Sci* 2010;14:180-190
36. Clarke D, Sokoloff L. Circulation and energy metabolism of the brain. In: Agranoff B, Siegel G eds, *Basic Neurochemistry Molecular, Cellular and Medical Aspects*: Lippincott-Raven; 1999
37. Sokoloff L, Mangold R, Wechsler RL, Kenney C, Kety SS. The effect of mental arithmetic on cerebral circulation and metabolism. *J Clin Invest* 1955;34:1101-1108
38. Raichle ME, Mintun MA. Brain work and brain imaging. *Annu Rev Neurosci* 2006;29:449-476
39. Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med* 1995;34:537-541
40. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, et al. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:676-682
41. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87:9868-9872
42. Biswal BB, Mennes M, Zuo XN, et al. Toward discovery science of human brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:4734-4739
43. Hagmann P, Cammoun L, Gigandet X, et al. Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS Biol* 2008;6:e159
44. Vincent JL, Patel GH, Fox MD, et al. Intrinsic functional architecture in the anaesthetized monkey brain. *Nature* 2007;447:83-86
45. Hagmann P, Sporns O, Madan N, et al. White matter maturation reshapes structural connectivity in the late developing human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:19067-19072
46. Giedd JN, Rapoport JL. Structural MRI of pediatric brain development: what have we learned and where are we going? *Neuron* 2010;67:728-734
47. Power JD, Fair DA, Schlaggar BL, Petersen SE. The development of human functional brain networks. *Neuron* 2010;67:735-748
48. Boyke J, Driemeyer J, Gaser C, Buchel C, May A. Training-induced brain structure changes in the elderly. *J Neurosci* 2008;28:7031-7035
49. Driemeyer J, Boyke J, Gaser C, Buchel C, May A. Changes in gray matter induced by learning--revisited. *PLoS ONE* 2008;3:e2669
50. Keller TA, Just MA. Altering cortical connectivity: remediation-induced changes in the white matter of poor readers. *Neuron* 2009;64:624-631
51. Takeuchi H, Sekiguchi A, Taki Y, et al. Training of working memory impacts structural connectivity. *J Neurosci* 2010;30:3297-3303
52. Schmidt RA, Lee TD. *Motor Control and Learning: A Behavioral Emphasis*. Champaign: Human Kinetics; 1999
53. Ilg R, Wohlschlagger AM, Gaser C, et al. Gray matter increase induced by practice correlates with task-specific activation: a combined functional and morphometric magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 2008;28:4210-4215

54. Filippi M, Ceccarelli A, Pagani E, et al. Motor learning in healthy humans is associated to gray matter changes: a tensor-based morphometry study. *PLoS One* 2010;5:e10198
55. May A, Hajak G, Ganssbauer S, et al. Structural brain alterations following 5 days of intervention: dynamic aspects of neuroplasticity. *Cereb Cortex* 2007;17:205-210
56. Draganski B, Gaser C, Kempermann G, et al. Temporal and spatial dynamics of brain structure changes during extensive learning. *J Neurosci* 2006;26:6314-6317
57. Quallo MM, Price CJ, Ueno K, et al. Gray and white matter changes associated with tool-use learning in macaque monkeys. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009
58. Lewis CM, Baldassarre A, Committeri G, Romani GL, Corbetta M. Learning sculpts the spontaneous activity of the resting human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:17558-17563
59. Tambini A, Ketz N, Davachi L. Enhanced brain correlations during rest are related to memory for recent experiences. *Neuron* 2010;65:280-290
60. Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:186-198
61. Chklovskii DB, Mel BW, Svoboda K. Cortical rewiring and information storage. *Nature* 2004;431:782-788
62. Wulf G, Weigelt M, Poulter D, McNevin N. Attentional focus on suprapostural tasks affects balance learning. *Q J Exp Psychol A* 2003;56:1191-1211
63. Ryan ED. Retention of Stabilometer Performance Over Extended Periods of Time. *Research Quarterly* 1965:46-51
64. Taubert M, Draganski B, Anwander A, et al. Dynamic properties of human brain structure: learning-related changes in cortical areas and associated fiber connections. *J Neurosci* 2010;30:11670-11677
65. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, et al. Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Hum Brain Mapp* 1995;2:189-210
66. Lohmann G, Muller K, Bosch V, et al. LIPSIA--a new software system for the evaluation of functional magnetic resonance images of the human brain. *Comput Med Imaging Graph* 2001;25:449-457
67. Friston KJ, Holmes A, Poline JB, Price CJ, Frith CD. Detecting activations in PET and fMRI: levels of inference and power. *Neuroimage* 1996;4:223-235
68. Lohmann G, Margulies DS, Horstmann A, et al. Eigenvector centrality mapping for analyzing connectivity patterns in fMRI data of the human brain. *Plos One* 2010;5:e10232
69. Reed A, Riley J, Carraway R, et al. Cortical map plasticity improves learning but is not necessary for improved performance. *Neuron* 2011;70:121-131
70. Johansen-Berg H, Behrens TE, Robson MD, et al. Changes in connectivity profiles define functionally distinct regions in human medial frontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:13335-13340
71. Mori S, Wakana, S., Nague-Poetscher, L.M., Zijl, P.C.M. *MRI Atlas of Human White Matter*. Amsterdam: Elsevier; 2005
72. Petrides M, Pandya DN. Efferent association pathways from the rostral prefrontal cortex in the macaque monkey. *J Neurosci* 2007;27:11573-11586
73. Fuster JM. Cortex and memory: emergence of a new paradigm. *J Cogn Neurosci* 2009;21:2047-2072
74. Goldman-Rakic PS. Motor control function of the prefrontal cortex. *Ciba Found Symp* 1987;132:187-200
75. Freund HJ, Jeannerod M, Hallett M, Leiguarda R eds. *Higher-order Motor Disorders: From Neuroanatomy and Neurobiology to Clinical Neurology* Oxford University Press; 2005
76. Koechlin E, Hyafil A. Anterior prefrontal function and the limits of human decision-making. *Science* 2007;318:594-598
77. Koechlin E, Summerfield C. An information theoretical approach to prefrontal executive function. *Trends Cogn Sci* 2007;11:229-235
78. Meinel K, Schnabel G. *Bewegungslehre - Sportmotorik: Abriss einer Theorie der sportlichen Motorik unter pädagogischem Aspekt*. München: Südwest Verlag; 2004

79. Badre D, D'Esposito M. Functional magnetic resonance imaging evidence for a hierarchical organization of the prefrontal cortex. *J Cogn Neurosci* 2007;19:2082-2099
80. Tsujimoto S, Genovesio A, Wise SP. Frontal pole cortex: encoding ends at the end of the endbrain. *Trends Cogn Sci* 2011;15:169-176
81. Duncan J. An adaptive coding model of neural function in prefrontal cortex. *Nat Rev Neurosci* 2001;2:820-829
82. Dudai Y, Eisenberg M. Rites of passage of the engram: reconsolidation and the lingering consolidation hypothesis. *Neuron* 2004;44:93-100
83. Frankland PW, Bontempi B. The organization of recent and remote memories. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:119-130
84. Maviel T, Durkin TP, Menzaghi F, Bontempi B. Sites of neocortical reorganization critical for remote spatial memory. *Science* 2004;305:96-99
85. Lesburgueres E, Gobbo OL, Alaux-Cantin S, et al. Early tagging of cortical networks is required for the formation of enduring associative memory. *Science* 2011;331:924-928
86. Takashima A, Petersson KM, Rutters F, et al. Declarative memory consolidation in humans: a prospective functional magnetic resonance imaging study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:756-761
87. Squire LR, Zola SM. Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:13515-13522
88. Buzsaki G, Draguhn A. Neuronal oscillations in cortical networks. *Science* 2004;304:1926-1929
89. Lashley K. In search of the engram. *Society of Experimental Biology Symposium* 1950:454-482
90. McClelland JL, McNaughton BL, O'Reilly RC. Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychol Rev* 1995;102:419-457
91. Geschwind N. Disconnexion syndromes in animals and man. I. *Brain* 1965;88:237-294
92. Kilavik BE, Roux S, Ponce-Alvarez A, et al. Long-term modifications in motor cortical dynamics induced by intensive practice. *J Neurosci* 2009;29:12653-12663
93. Concha L, Livy DJ, Beaulieu C, Wheatley BM, Gross DW. In vivo diffusion tensor imaging and histopathology of the fimbria-fornix in temporal lobe epilepsy. *J Neurosci* 2010;30:996-1002
94. Taubert M, Lohmann G, Margulies DS, Villringer A, Ragert P. Long-term effects of motor training on resting-state networks and underlying brain structure. *Neuroimage* 2011; doi:10.1016/j.neuroimage.2011.05.078

## 7. Abkürzungsverzeichnis

AV	Abhängige Variable
BOLD	Blood-Oxygen-Level-Dependant
DLPFC	Dorso-lateraler präfrontaler Kortex
DWI	Diffusionsgewichtete Bildgebung
ECM	Eigenvector Centrality Mapping
FA	Fraktionelle Anisotropie
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomografie
GHK	Ganzhirn-Karte
IPL	Inferior parietaler Kortex
KG	Kontrollgruppe
LIPSIA	Leipzig Image Processing and Statistical Interference Algorithms
LTP	Langzeit-Potenzierung
M1	Primär motorischer Kortex
MD	Mittlere Diffusivität
mPL	Medial parietaler Kortex
MRT	Magnetresonanztomografie
OFC	Orbitofrontaler Kortex
rmANOVA	Varianzanalyse mit Messwiederholung
rTMS	Repetitive transkranieller Magnetstimulation
SBKA	Saat-basierte Korrelationsanalyse
SMA/	
prä-SMA	Supplementär/prä-supplementär motorischer Kortex
sMRT	Strukturelle Magnetresonanztomografie
SPM	Statistical Parametric Mapping
TBSS	Tract-Based Spatial Statistics
TG	Trainingsgruppe
UV	Unabhängige Variable
VBM	Voxel-basierte Morphometrie
vPMC	Ventral prämotorischer Kortex
Vpn	Versuchspersonen

### **Erklärung**

Hiermit erkläre ich, Marco Taubert (geboren am 30. März 1984 in Zwenkau), dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und keine als die angegebenen Quellen und Hilfsmitteln benutzt sowie die wörtlich oder inhaltlich übernommene Literatur als solche gekennzeichnet habe.

Leipzig, im Juni 2011

Marco Taubert



## **Lebenslauf**

### **Persönliche Daten**

---

Name	Marco Taubert
Geburtsdatum/-ort	30.03.1984 in Zwenkau
Anschrift	Schönauer Str. 200, 04207 Leipzig
Telefon	0173 / 8767702
E-Mail	taubert@cbs.mpg.de
Familienstand	ledig

### **Studium**

---

10 / 2003 - 04 / 2008	Studium der Sportwissenschaft (Schwerpunkt Prävention, Rehabilitation, Therapie) Martin - Luther - Universität Halle - Wittenberg
10 / 2007 - 04 / 2008	Diplomarbeit am Forschungszentrum Jülich, Arbeitsgruppe: Kognitive Neurologie (Prof. Gereon R. Fink) Thema: Die Rolle des fronto-parietalen kortikalen Netzwerkes bei der prädiktiven und reaktiven Kontrolle des Greifens (Betreuer: Prof. Siegfried Leuchte, PD Dr. Dennis A. Nowak)
04 / 2008	Abschluss als Diplomsportlehrer (Prävention, Rehabilitation und Therapie), Note: 1,2

### **Wissenschaftlicher Werdegang**

---

04 / 2007 - 07 / 2007	Forschungspraktikum: Arbeitsgruppe für Kognitive Neurologie am Forschungszentrum Jülich, Durchführung eines Forschungsteilprojekts zur Auswirkung von tDCS auf die Koordination bimanueller Fingerbewegungen (Betreuer: Dr. Roland Sparing, Dr. Manuel Dafotakis)
seit 05 / 2008	Doktorand am Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften, Leipzig

Leipzig, 30.06.2011

Marco Taubert

### **Wissenschaftliche Veröffentlichungen:**

Die nachfolgend aufgelisteten Veröffentlichungen in nationalen und internationalen Peer-review Zeitschriften sind Bestandteil der vorliegenden kumulativen Dissertation:

Taubert, M., Draganski, B., Anwander, A., Müller, K., Horstmann, A., Villringer, A. & Ragert, P. (2010). Dynamic properties of human brain structure: learning-related changes in cortical areas and associated fiber connections. *The Journal of Neuroscience*, 30, 11670-11677.

Taubert, M., Lohmann, G., Margulies, D.S., Villringer, A. & Ragert, P. (2011). Long-term effects of motor training on resting-state networks and underlying brain structure. *NeuroImage*. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.05.078.

Taubert, M. (in Druck). Strukturelle Neuroplastizität und motorisches Lernen. *Leipziger Sportwissenschaftliche Beiträge*.



**Plastizität im sensomotorischen System –  
Lerninduzierte Veränderungen in der Struktur und  
Funktion des menschlichen Gehirns**

Thesen

zur

DISSERTATION

vorgelegt

von

Diplom-Sportlehrer Marco Taubert

an der Sportwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Leipzig



## Thesen zur Dissertation

### 1. Problemstellung

- Das Gehirn lässt sich makroskopisch in graue Substanz, weiße Substanz und Cerebrospinalflüssigkeit einteilen. Die kortikalen Randbereiche des Gehirns (graue Substanz) sind u.a. für die Verarbeitung und Speicherung neuronaler Informationen zuständig. Die weiße Substanz beinhaltet die Nervenfasern, welche neuronale Informationen zwischen den einzelnen Kortexbereichen übertragen.
- Längsschnittstudien zur Magnetresonanztomografie (MRT) haben gezeigt, dass sich die Struktur der grauen und weißen Substanz des erwachsenen, menschlichen Gehirns durch mehrmonatige Lernprozesse verändern lässt. Da Strukturveränderungen in der grauen und weißen Substanz ebenfalls durch Alterungs- und Krankheitsprozesse ausgelöst werden, stellt sich die Frage, inwieweit neurodegenerative Veränderungen des Gehirns durch gezielte Präventions- und Rehabilitationsprogramme aufgehalten werden können? Bevor die klinische bzw. präventive Relevanz unterschiedlicher Interventionen in Evaluationsstudien geprüft werden kann, ist es jedoch erforderlich, die Ursache-Wirkungs-Beziehungen zwischen den Strukturveränderungen und der Trainingsintervention genauer zu charakterisieren. Dazu zählt insbesondere die Untersuchung der zeitlichen Dynamik, der Verhaltensrelevanz und der funktionellen Bedeutung der trainingsinduzierten Strukturveränderungen.
- Zur Untersuchung struktureller Anpassungen wurden bisher zumeist klassische Prä-Post Versuchspläne genutzt. Die jeweiligen MRT-Messungen erfolgten dabei unmittelbar vor und nach einem Trainingsprozess sowie teilweise nach einer Trainingspause. Dabei konnten trainingsinduzierte Strukturveränderungen in der grauen und weißen Substanz beobachtet werden. Neuere Studien beschreiben zudem strukturelle Veränderungen in der grauen Substanz nach einem intensiven, aber kurzzeitigen Training über zwei Wochen. Darüber hinaus gelang es, strukturelle Veränderungen durch die tägliche Applikation von nicht-invasiver transkranieller Gehirnstimulation über fünf Tage auszulösen. Diese Studien verdeutlichen das Anpassungspotenzial der grauen Substanz nach kurzen und häufigen Interventionseinheiten. Es ist jedoch nicht geklärt, ob strukturelle Veränderungen bereits durch geringe Trainingsumfänge ausgelöst werden können.
- Die bisherigen Prä-Post Studien haben Strukturveränderungen in der grauen und weißen Substanz *nach* einem Lernprozess gezeigt. Ein Zusammenhang zu den Leistungsverbesserungen in einer Lernaufgabe konnte in bisherigen MRT-Studien am Menschen jedoch nicht herausgestellt werden. Zur genaueren Untersuchung der Ursache-Wirkungs-Beziehungen zwischen Strukturveränderungen und Leistungsverbesserungen, wären häufigere MRT-Messungen *während* eines mehrwöchigen Lernprozesses von Nöten.
- Die Bedeutung einer organischen Strukturveränderung wird maßgeblich durch deren Einfluss auf die Funktionsweise des Organs definiert. Querschnittsbefunde zeigen, dass altersbedingte Unterschiede in der Struktur der grauen und weißen Substanz des menschlichen Gehirns mit einer unterschiedlichen funktionellen Kommunikation zwischen Gehirnarealen einhergehen. Es ist jedoch nicht geklärt, inwieweit die

räumliche und zeitliche Ausprägung von interventionsinduzierten Strukturveränderungen mit einer veränderten Funktionsweise von Gehirnetzwerken zusammenhängt.

## **2. Zielstellung, Hypothesen und methodisches Vorgehen**

- Anspruch der Arbeit war es, die zeitliche Dynamik und räumliche Ausprägung von trainingsinduzierten strukturellen und funktionellen Veränderungen im erwachsenen Gehirn während eines motorischen Lernprozesses abzubilden. Dazu wurde im Laufe einer sechswöchigen Lernphase einer Stabilometer-Aufgabe jeweils eine MRT-Aufnahme alle zwei Wochen durchgeführt (insgesamt vier MRT-Aufnahmen pro Versuchsteilnehmer). Die Stabilometer-Trainingseinheiten erfolgten einmal wöchentlich über 45 Minuten. Es wurde angenommen, dass (1) strukturelle Veränderungen bereits nach zwei Wochen Training auftreten und dass (2) die zeitliche Ausprägung der strukturellen Veränderungen in der grauen und weißen Substanz sowie der funktionellen Veränderungen im Zusammenhang zueinander und (3) in Korrelation mit den Leistungsverbesserungen in der Stabilometer-Aufgabe über die sechs Wochen auftreten können.
- Jeweils 14 Versuchspersonen (Vpn) wurden einer Trainingsgruppe (TG) sowie einer inaktiven Kontrollgruppe (KG), kontrolliert für Alter und Geschlecht, zugeteilt. Alle Vpn trieben weniger als 2 Stunden pro Woche Sport und besaßen keine Vorerfahrungen in gleichgewichtsrelevanten Sportarten.
- In der TG erfolgte das Erlernen der Stabilometer-Aufgabe über einen Zeitraum von sechs Wochen sowie ein Behaltenstest nach dreimonatiger Trainingspause. Die Trainingseinheiten fanden im Abstand von jeweils einer Woche statt.
- Die strukturellen und funktionellen MRT-Aufnahmen erfolgten alle zwei Wochen. Die erste Sitzung wurde vor Beginn der sechswöchigen Lernphase angesetzt. Die zweite Sitzung fand unmittelbar vor der dritten Trainingseinheit statt. Die dritte und vierte MRT-Aufnahme erfolgte vor der fünften Trainingseinheit sowie eine Woche nach der letzten Trainingseinheit. Die KG führte kein Training durch und wurde zweimal im Abstand von zwei Wochen mit Hilfe der MRT untersucht.

## **3. Ergebnisse und Interpretation**

- In der TG konnten signifikante Verbesserungen in der motorischen Leistung über die sechswöchige Lernphase identifiziert werden. Weiterhin wurden keine signifikanten Leistungsverluste sowohl zwischen den angrenzenden Trainingstagen als auch zwischen dem letzten Trainingstag der sechswöchigen Lernphase und dem Behaltenstest nach 3 Monaten Trainingspause beobachtet. Dies deutet auf eine hohe Stabilität der erworbenen motorischen Leistung hin.
- Bei der MRT-Analyse wurde in einem ersten Schritt geprüft, ob 2 x 45 Minuten Training in der Stabilometer-Aufgabe (verteilt über 2 Wochen) zu signifikanten Veränderungen in der Struktur der grauen und weißen Substanz im Gehirn erwachsener Vpn führen:

- Dabei zeigten sich signifikante Zunahmen in Dichte/Volumen der grauen Substanz im supplementär/prä-supplementär motorischen Kortex (SMA/prä-SMA), im dorso-lateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) sowie im inferior parietalen Kortex (IPL).
  - In der weißen Substanz konnten signifikante mikrostrukturelle Veränderungen unterhalb des linken DLPFC und des rechten primär motorischen Kortex beobachtet werden.
  - Signifikante trainingsbedingte Veränderungen in der grauen Substanz wurden in bisherigen Studien nach einem täglichen Jongliertraining über drei Monate sowie nach einem täglichen Spiegellese-Training über zwei Wochen beschrieben. Die vorliegenden Ergebnisse verdeutlichen das enorme Potenzial des erwachsenen Gehirns zur strukturellen Anpassung nach kurzzeitigen und weniger umfangreichen Trainingsreizen (2 x 45 Minuten Training).
- Die Verhaltensrelevanz der strukturellen Veränderungen in der grauen und weißen Substanz wurde mit Hilfe eines kovarianzanalytischen Modells bestimmt. Es erfolgte die Prüfung eines Zusammenhangs zwischen den individuellen Leistungsverbesserungen in der motorischen Aufgabe über die sechswöchige Lernphase (individuelle Leistungswerte an den Trainingstagen 1, 2, 4 und 6) und den strukturellen Veränderungen über die vier MRT-Zeitpunkte (within-subject regression):
  - Bei der Analyse der grauen Substanz zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen den individuellen Leistungsverbesserungen und einer Zunahme in Dichte/Volumen der grauen Substanz im linken orbitofrontalen Kortex (OFC).
  - In der weißen Substanz konnte ein negativer Zusammenhang zwischen den individuellen Leistungsverbesserungen und den mikrostrukturellen Veränderungen in Bereichen der weißen Substanz angrenzend zum (a) linken OFC, (b) rechten IPL sowie (c) zu SMA/prä-SMA beidseits beobachtet werden.
  - Diese Ergebnisse zeigen erstmals einen Zusammenhang zwischen den individuellen Leistungsverbesserungen in einer Lernaufgabe und den Veränderungen in der Gehirnstruktur beim Menschen. Die strukturellen Veränderungen im OFC können durch die Ergebnisse der grauen und weißen Substanz gestützt werden. Beide Analysen zeigten einen unmittelbaren räumlichen Zusammenhang zwischen den Ausprägungen in grauer und weißer Substanz. Die leistungsabhängigen Veränderungen in der Hirnstruktur teilen somit gleiche räumliche und zeitliche Dynamiken in grauer und weißer Substanz.
- Weiterhin wurde geprüft, ob die zeitliche Dynamik und die räumliche Ausprägung der strukturellen Veränderungen im gesamten Gehirn mit einer veränderten funktionellen Kommunikation zwischen den Gehirnarealen einhergeht. Die Messung der funktionellen Kommunikation wurde dabei, ähnlich wie bei der Messung der



Gehirnstruktur, im Ruhezustand durchgeführt. Somit erfolgte eine Messung der intrinsischen Aktivität von Gehirnetzwerken:

- Die Analyse der frühen Lernphase (nach 2 x 45 Minuten Training) ergab eine erhöhte funktionelle Kommunikation zwischen dem linken SMA/prä-SMA, dem linken OFC und dem linken medial parietalen Kortex (mPL) nach 2 Wochen. Zudem wurde eine gesteigerte funktionelle Kommunikation zwischen dem rechten ventral prämotorischen Kortex (vPMC) und DLPFC beidseits beobachtet.
  - Die Untersuchung leistungsabhängiger funktioneller Veränderungen mit dem kovarianzanalytischen Modell ergab einen positiven Zusammenhang zwischen den individuellen Leistungsverbesserungen über die sechswöchige Lernphase und dem Anstieg der funktionellen Kommunikation zwischen dem linken SMA/prä-SMA und dem linken mPL.
  - Darüber hinaus zeigte eine zusätzliche Nervenfaservertrakt-Analyse, dass der Anstieg der funktionellen Kommunikation zwischen SMA/prä-SMA und mPL mit mikrostrukturellen Veränderungen in den verbindenden Nervenfaservertrakten einhergeht.
  - Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass sich Gehirnbereiche durch motorische Lernprozesse langfristig miteinander vernetzen können. Es wurde herausgestellt, dass das motorische Lernen der Stabilometer-Aufgabe innerhalb der frühen Lernphase zu assoziierten strukturellen und funktionellen Veränderungen in der grauen Substanz des Frontallappens führen kann. Befunde aus der Literatur beschreiben einen Zusammenhang zwischen lernbedingten Veränderungen in der grauen Substanz des okzipitalen Kortex und der erhöhten funktionellen Aktivität dieses Gehirnareals während der Ausführung einer Spiegelleseaufgabe. Im Gegensatz dazu beschreiben die vorliegenden Ergebnisse, dass lokale Strukturveränderungen in der grauen Substanz mit globalen Veränderungen in der funktionellen Konnektivität eines Netzwerks in Verbindung stehen können.
- Die vorliegende Doktorarbeit untersucht die grundlegenden Zusammenhänge zwischen einer Trainingsintervention und den induzierten Veränderungen im Gehirn. Konkrete, trainingspraktische Vorgaben können aus diesen Ergebnissen noch nicht abgeleitet werden, da keine Befunde zu differenziellen Effekten unterschiedlicher Trainingsprotokolle bzw. Trainingsinhalte auf die Gehirnstruktur vorliegen. Aufbauend auf den dargestellten Resultaten könnte in zukünftigen Studien der Versuch unternommen werden, unterschiedliche Interventionsprogramme dahingehend zu optimieren, dass größtmögliche Effekte bei der Induktion und Aufrechterhaltung von lernbedingten strukturellen und funktionellen Anpassungen erzielt und evtl. neurodegenerative Prozesse hinausgezögert werden können.

# Dynamic Properties of Human Brain Structure: Learning-Related Changes in Cortical Areas and Associated Fiber Connections

Marco Taubert,<sup>1</sup> Bogdan Draganski,<sup>1,2,3\*</sup> Alfred Anwander,<sup>1\*</sup> Karsten Müller,<sup>1</sup> Annette Horstmann,<sup>1</sup> Arno Villringer,<sup>1,3</sup> and Patrick Ragert<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences, Department of Neurology, D-04103 Leipzig, Germany, <sup>2</sup>Department of Clinical Neurosciences, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, University of Lausanne, 1011 Lausanne, Switzerland, and <sup>3</sup>Mind Brain Institute, Charité and Humboldt University, D-10117 Berlin, Germany

Recent findings in neuroscience suggest that adult brain structure changes in response to environmental alterations and skill learning. Whereas much is known about structural changes after intensive practice for several months, little is known about the effects of single practice sessions on macroscopic brain structure and about progressive (dynamic) morphological alterations relative to improved task proficiency during learning for several weeks. Using T1-weighted and diffusion tensor imaging in humans, we demonstrate significant gray matter volume increases in frontal and parietal brain areas following only two sessions of practice in a complex whole-body balancing task. Gray matter volume increase in the prefrontal cortex correlated positively with subject's performance improvements during a 6 week learning period. Furthermore, we found that microstructural changes of fractional anisotropy in corresponding white matter regions followed the same temporal dynamic in relation to task performance. The results make clear how marginal alterations in our ever changing environment affect adult brain structure and elucidate the interrelated reorganization in cortical areas and associated fiber connections in correlation with improvements in task performance.

## Introduction

The adult brain shows a remarkable capacity for morphological alterations during learning or adaption to a changing environment (Markham and Greenough, 2004; Adkins et al., 2006; Draganski and May, 2008). In human subjects, gray and white matter changes can be observed after intensive long-term motor skill learning for several months (Draganski et al., 2004; Boyke et al., 2008; Scholz et al., 2009). Even though we face a consistently changing environment in our daily life and the need to rapidly adapt to such changes, less is known about the capability of the adult human brain for structural alterations in response to slight environmental changes. Animal studies suggest that formation of new synaptic connections by dendritic spine growth and remodeling of axons is associated with experience-dependent behavioral changes (Trachtenberg et al., 2002; Chklovskii et al., 2004; Markham and Greenough, 2004; DeBello, 2008; Butz et al., 2009; Xu et al., 2009). For example, motor skill learning rapidly forms and eliminates dendritic spines in response to short practice sessions (Xu et al., 2009).

Behavioral studies of motor skill learning indicate that individuals pass through different learning phases during the time

course of skill acquisition (Lee and Swinnen, 1993; Newell, 1996; Karni et al., 1998). Functional neuroimaging studies show recruitment of specific brain networks during early and late phases of skill learning demonstrating distinct dynamic patterns of neural activity (Karni et al., 1995; Floyer-Lea and Matthews, 2005; Luft and Buitrago, 2005). So far, however, the structural implementation of such behavioral and functional adaptations within distinct brain areas and their associated structural connectivity patterns across the phases of learning is largely unexplored. Moreover, it remains elusive whether the temporal dynamics of such changes in the human brain are directly linked to improvements in motor performance over time. Motor skill learning and the organization of goal-directed behavior have been associated with neural activity changes in premotor, parietal, and prefrontal cortex as well as in their functional connectivity patterns (Passingham, 1993; Andres et al., 1999; Koechlin et al., 1999; Swinnen and Wenderoth, 2004; Koechlin and Hyafil, 2007; Sun et al., 2007; Nachev et al., 2008; Boorman et al., 2009).

In the present study, we hypothesized that (1) a short period of practice in a complex motor task induces significant changes in brain structure and (2) long-term motor skill learning is associated with dynamic patterns of structural alterations in functionally relevant brain areas and corresponding anatomical projections in correlation with improvements in task performance.

We used voxel-based analysis of T1- and diffusion-weighted image (DWI) magnetic resonance (MR) data (Ashburner and Friston, 2000) in young healthy volunteers in a multilevel longitudinal

Received May 20, 2010; revised July 2, 2010; accepted July 9, 2010.

\*B.D. and A.A. contributed equally to this work.

Correspondence should be addressed to Dr. Patrick Ragert, Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences, Department of Neurology, Stephanstrasse 1a, D-04103 Leipzig Germany. E-mail: ragert@cbs.mpg.de.  
DOI:10.1523/JNEUROSCI.2567-10.2010

Copyright © 2010 the authors 0270-6474/10/3011670-08\$15.00/0

design during 6 weeks of learning a complex whole-body balancing task. We introduced a novel parameter data processing approach to adjust for volume change-related biases of DWI data analysis. We anticipated that the complementary character of voxel-based analysis of distinct DWI parameters would allow more straightforward interpretation of the hypothesized learning-induced structural changes.

## Materials and Methods

**Subjects.** Twenty-eight healthy, right-handed (Oldfield, 1971) subjects (mean age, 25.9 years; SD, 2.8 years; 14 females) with normal or corrected-to-normal vision were recruited for this study after obtaining written informed consent approved by the local ethics committee. All subjects underwent a neurological examination before participation. Subjects were naive to the experimental setup with no prior experience of other highly coordinative balancing skills.

**Experimental overview.** Fourteen subjects were asked to learn a whole-body dynamic balancing task (DBT) over six consecutive weeks with one training day (TD) in each week (see Fig. 1A). TDs as well as the time schedule in each week was kept constant ( $\pm 1$  d) across the whole learning period. On each TD, subjects performed the DBT for  $\sim 45$  min. During task performance, electromyographical (EMG) activity of the left and right soleus muscle was recorded continuously to capture possible changes in muscle activity pattern. MR data acquisition was performed as follows: baseline scan (s) before learning (s1, pre), two intermittent scans after 2 and 4 weeks (s2 and s3), and a final scan 1 week after completion of the learning period (s4) (see Fig. 1A). Importantly, MR scanning was performed prior to the practice session on TD1, TD3, and TD5 (see Fig. 1A). The control group, consisting of 14 age- and gender-matched subjects scanned at baseline (s1, pre) and 2 weeks later (s2), did not practice the balancing task.

**Whole-body dynamic balancing task.** The DBT was performed on a movable platform with a maximum deviation of  $26^\circ$  to each side (stability platform, model 16030L, Lafayette Instrument). Subjects were instructed to stand with both feet on the platform and to keep it in a horizontal position as long as possible during a trial length of 30 s.

To familiarize subjects with the task and to prevent falls in the initial three trials on TD1, we allowed use of a supporting hand rail. The familiarization trials were excluded from the analysis. The behavioral outcome measure was the time (in seconds) in which subjects kept the platform in a horizontal position (designated BAL) within a deviation range of  $\pm 3^\circ$  to each side out of the total trial length of 30 s. We used a discovery learning approach (Wulf et al., 2003; Orrell et al., 2006) in which no information about the performance strategy was provided during learning. After each trial, subjects were only given verbal feedback about their time in balance (BAL). Therefore, subjects had to discover their optimal strategy to improve task performance (e.g., error correction strategy with legs, hip, and arms) based on trial outcome by trial and error. On each of the six TDs, 15 trials had to be performed with an intertrial interval of 2 min to avoid fatigue. Thus, the time to complete the DBT on each TD was  $\sim 45$  min. Three months after the end of the learning period, the stability of the acquired motor skill was reassessed in a retention test in 13 subjects.

**Surface EMG recordings.** Ag-AgCl surface electrodes were positioned bilaterally on the skin overlying the soleus muscle (SM) of the right and left leg in a bipolar montage (interelectrode distance,  $\sim 5$  cm). Electrode positions were carefully determined and kept constant to ensure identical recording sites during the learning period. The signal was amplified using a Counterpoint EMG device (Digitimer D360) with bandpass filtering between 50 and 2000 Hz, digitized at a frequency of 5000 Hz, and fed off-line to a data acquisition system for further analysis (CED 1401 system, Spike2 software, Cambridge Electronic Devices). EMG activity was recorded continuously during DBT and subjects were instructed to relax as much as possible during the rest periods of the task. EMG signals were processed offline with a low pass filter. Rectified EMG activities for right and left SM were calculated as a mean average voltage starting from the EMG onset of each trial. Then, muscular imbalances were calculated as the ratio between left and right SM EMG activity for each trial (where a

value of 1 indicates no EMG difference and values  $>1$  or  $<1$  higher EMG activity on the left or right SM).

**Statistical analysis of behavioral and EMG data.** Repeated measures ANOVA with (1) factor TIME (TD1, TD2, TD3, TD4, TD5, and TD6) and (2) factor TRIAL (trial 1, trial 2, ..., trial 15) for each TD were performed to identify significant improvements in motor performance (1) across the whole training period and (2) within each TD. Then, paired *t* tests (two-tailed) were conducted to identify improvements between consecutive TDs. Therefore, we averaged time in balance (BAL) for each subject on each TD (15 trials). Consolidation between subsequent TDs was assessed by comparing the last trial of the previous TD and the first trial of the subsequent TD (two-tailed paired *t* test). Retention of motor performance was expressed in percentage relative to average performance on the last training day (TD6) for each subject (e.g., 100% retention indicates maximal stability of acquired motor skill). Furthermore, we identified regaining efforts by comparing performance levels on the last trial on TD6 with initial retention trials in each subject (two-tailed paired *t* test) (Ryan, 1965). We applied Bonferroni's correction for multiple comparisons at the threshold of  $p < 0.05$ . EMG recordings were analyzed using repeated measures ANOVA with factor TIME (TD1, TD2, TD3, TD4, TD5, and TD6). Additionally, we tested for correlation between muscular imbalances and individual performance improvement during training. In general, repeated measures ANOVAs were performed, if necessary, with a Greenhouse-Geisser sphericity correction.

**Image acquisition.** MR imaging (MRI) data was acquired on a 3T Magnetom Tim Trio scanner (Siemens) using a 32 channel head coil. We used the same protocol for each volunteer and each scanning session. In each scanning session, we acquired whole brain diffusion weighted images with a double spin echo sequence [60 directions;  $b$ -value =  $1000 \text{ s/mm}^2$ ; 88 slices; voxel size,  $1.7 \times 1.7 \times 1.7 \text{ mm}$ , no gap; repetition time (TR) = 12.9 s; echo time (TE) = 100 ms; field of view (FOV) =  $220 \times 220 \text{ mm}$ ; parallel acquisition GRAPPA (generalized autocalibrating partially parallel acquisition) acceleration factor 2] plus seven volumes without diffusion weighting ( $b = 0 \text{ s/mm}^2$ ) at the beginning of the sequence and after each block of 10 diffusion weighted images as anatomical reference for offline motion correction. T1-weighted images were acquired using a MPRAGE (magnetization-prepared rapid acquisition gradient echo) sequence (TR = 1.3 s; TE = 3.46 ms; flip angle =  $10^\circ$ ; FOV =  $256 \times 240 \text{ mm}$ ; 176 sagittal slices; voxel size =  $1 \times 1 \times 1.5 \text{ mm}$ ). The acquisition time for the anatomical MRI and diffusion-weighted scan was 13 min and 15 min respectively.

**MRI data processing and analysis.** Pre-processing of T1-weighted images was performed using SPM5 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, University College London, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>), implemented in VBM (voxel-based morphometry) Toolbox 5.1 (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm.html>) running under a Matlab environment (Mathworks, version 7.7). We applied standard VBM 5.1 routines and default parameters. Images for each scanning time point were bias corrected, segmented, and registered (using rigid-body transformation with translation and rotation about the three axes) to standardized Montreal Neurological Institute (MNI) space using the "unified segmentation" approach (Ashburner and Friston, 2005). We processed separately the data acquired at each time point. Gray matter (GM) segments were scaled by the Jacobian determinants of the deformations to account for local compression and expansion during linear and nonlinear transformation (i.e., "modulation"). Finally, the modulated GM volumes were smoothed with a Gaussian kernel of 8 mm full width at half maximum (FWHM).

First, we tested for increases and decreases in gray matter from baseline (s1) to the learning period (s2, s3, s4) using TIME (s1, s2, s3, s4) as factor in a full-factorial design. Second, we were interested in the temporal dynamics of GM changes across the four scanning time points relative to motor performance improvements and changes in muscular imbalances. Therefore we used a whole-brain parametric correlation analysis embedded in a full factorial design with factor SUBJECT (1–14), with each level containing the four scans (s1, s2, s3, s4) for each subject. Specifically, we looked for brain regions that show a direct linear relationship to performance improvements for each subject across the whole brain, consisting of mean performance of the initial five trials on TD1 and mean perfor-

mance for TD2, TD4, and TD6. Furthermore, we looked for regions across the whole brain that show a direct linear relationship to individual improvements in muscular imbalances using zero as a baseline value and individual imbalance adaptations for each subject to TD2, TD4, and TD6. Additionally, GM changes between distinct scanning time points were evaluated using paired *t* test.

For statistical analysis, we excluded all voxels with a GM value below 0.2 (with a maximum value of 1) to avoid possible partial volume effects near the border between GM and white matter (WM). For each analysis, cluster size was corrected according to the local smoothness values using nonstationary cluster extent correction at  $p < 0.05$  (Hayasaka et al., 2004). We report effects for clusters of voxels exceeding a voxel level threshold of  $p < 0.001$  (uncorrected) and a cluster size threshold at  $p < 0.05$ , family-wise error (FWE) corrected for multiple comparisons in the context of Gaussian random field theory (Friston et al., 1996).

**Preprocessing of diffusion-weighted images and analysis.** We included fractional anisotropy (FA) to investigate directionally dependent changes in water diffusion. Furthermore, axial diffusivity ( $\lambda_{\parallel}$ ) and radial diffusivity ( $\lambda_{\perp}$ ) provided further information about the source of FA changes, since FA is based on the relation between  $\lambda_{\parallel}$  and  $\lambda_{\perp}$ . In addition, we analyzed mean diffusivity (MD) to find directionally independent changes in the amount of water diffusion.

The initial step of diffusion MR image processing was motion correction using images without diffusion weighting (i.e., *b*<sub>0</sub> images) and rigid body transformations. In the same process, the diffusion MR images were spatially coregistered to the individual T1-weighted image using rigid body transformation and interpolated to 1 mm<sup>3</sup> voxel size. Subsequently, we computed for each voxel a diffusion tensor (Mori and Zhang, 2006) and characteristic diffusion tensor imaging (DTI) contrast parameter (FA, MD,  $\lambda_{\parallel}$ , and  $\lambda_{\perp}$ ). Affine registration was performed intrinsically between FA maps and white matter segments (from T1-weighted images). Maps of parallel, perpendicular, and mean diffusivity (intrinsically in the same native space as FA maps) were subsequently coregistered to the white matter segments using the parameters estimated in the previous step. FA/MD/ $\lambda_{\parallel}$ / $\lambda_{\perp}$  maps were linearly and nonlinearly normalized using the deformation fields estimated in the registration step of the subject's specific T1-weighted image (from VBM procedure described above). Additionally, to adjust FA/MD/ $\lambda_{\parallel}$ / $\lambda_{\perp}$  data for linear and nonlinear effects of registration, we performed scaling procedure allowing us to eliminate bias from white matter volume changes (Lee et al., 2009) as shown in the equation:

$$\text{scaled\_DTI} = \frac{s(wDTI * mwWM)}{smwWM},$$

where *s* is smoothed data, *w* is warping, *m* is modulation, *WM* is individual white matter segment from T1-weighted image, and *DTI* is individual FA, MD,  $\lambda_{\parallel}$ , or  $\lambda_{\perp}$  image. Smoothing was performed with a spatial Gaussian kernel of 8 mm FWHM.

Similar to the GM analysis, we tested for FA/MD changes from baseline (*s*<sub>1</sub>) to the subsequent learning phase (*s*<sub>2</sub>, *s*<sub>3</sub>, *s*<sub>4</sub>) using TIME (*s*<sub>1</sub>, *s*<sub>2</sub>, *s*<sub>3</sub>, *s*<sub>4</sub>) as factor in a full-factorial design. We then used whole-brain parametric correlation analysis with factor SUBJECT (1–14) to look for white matter regions that show a direct linear relationship to motor performance improvements and adaptations in muscular imbalances across the four scanning time points (see above). Additionally, we tested for a direct linear relationship between performance improvements and changes in parallel ( $\lambda_{\parallel}$ ) and perpendicular diffusivity ( $\lambda_{\perp}$ ) in prefrontal regions where we observed performance-related GM and FA changes (see Fig. 4*A, B*) using a region of interest (ROI) approach (small-volume correction with a sphere diameter of 20 mm centered at peak voxel from the GM parametric correlation analysis).

We excluded all voxels with FA values below 0.2 to isolate white matter from the rest of the brain. Cluster size was corrected according to the local smoothness values using nonstationary cluster extent correction (Hayasaka et al., 2004). Effects were reported for clusters of voxels exceeding a cluster size threshold of  $p < 0.05$ , FWE corrected for multiple comparisons in the context of Gaussian random field theory and a voxel level threshold of  $p < 0.001$  (uncorrected). For ROI analysis, we used FWE correction at  $p < 0.05$ .

**Identification of primary and secondary fiber directions.** Using a crossing fiber model, we computed in each voxel two scalars, *f*<sub>1</sub> and *f*<sub>2</sub>, indicating the contribution of each fiber (*f*) compartment to the measured signal (see below). Following Jbabdi et al. (2010) these scalar values must be reassigned to obtain a consistent labeling across subjects that is not assured by the model used. Compared to Jbabdi et al. (2010) we used a slightly different procedure to compute this reassignment using the smooth and robust primary fiber direction provided by the simple single fiber diffusion tensor. In each voxel we compared the direction of both crossing fiber orientations with the main fiber orientation using a single tensor model. The direction with the smaller including angle was identified as primary direction. The scalar values *f*<sub>1</sub> and *f*<sub>2</sub> were reassigned accordingly. This procedure resulted in a robust identification of fiber compartments across subjects (Fig. S10, available at www.jneurosci.org as supplemental material).

**Calculating mean distribution of crossing fibers.** Distribution of crossing fibers was estimated using FMRIB's Diffusion Toolbox implemented in FSL (Behrens et al., 2007; Jbabdi et al., 2010) [Analysis Group, Functional MRI of the Brain (FMRIB), Oxford, UK; <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fdt/index.html>]. The software (bedpostx) allowed us to model and automatically determine the distribution of crossing fibers in each voxel of the brain. Specifically, *f* values for the probability of major (*f*<sub>1</sub>) and secondary (*f*<sub>2</sub>) fiber direction were calculated for all acquired diffusion MRIs. Then, mean *f*<sub>1</sub> and *f*<sub>2</sub> values were calculated for three ROIs in left ventral and dorsal prefrontal and right parietal white matter, corresponding to the significant clusters from the whole-brain parametric FA analysis (Fig. 4*B*; Fig. S9, available at www.jneurosci.org as supplemental material). Voxel with *f* values  $< 0.05$  (no significant contribution of the first or second fiber compartment) were discarded in the *f*<sub>1</sub> or *f*<sub>2</sub> maps, respectively.

## Results

### Behavioral and electrophysiological results

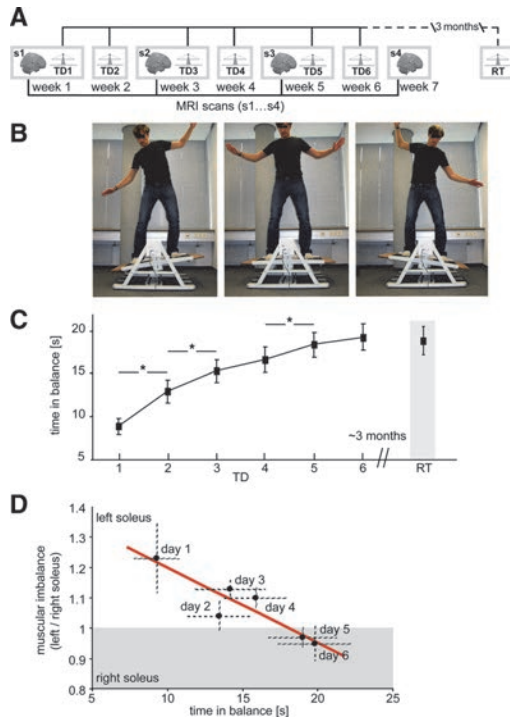
Performing the whole-body DBT on six consecutive weeks with one TD each week resulted in significant performance improvements (Fig. 1*C*). Time in balance increased from  $6.2 \pm 0.1$  s (mean  $\pm$  SEM) in the initial trial of TD1 to  $20.1 \pm 0.2$  s in the last trial of TD6 (repeated measures ANOVA; main effect of TD:  $F_{(5,78)} = 45.8$ ;  $p < 0.001$ , Greenhouse–Geisser corrected; see also Fig. S1, available at www.jneurosci.org as supplemental material).

Furthermore, we found a significant decrease in muscular imbalance between both muscles during the time course of learning (repeated measures ANOVA; main effect of TD:  $F_{(5,65)} = 17.072$ ;  $p < 0.001$ , Greenhouse–Geisser correction) (Fig. 1*D*) indicating higher EMG activity on the left (nondominant) as compared to the right (dominant) SM [left-right ratio  $1.23 \pm 0.04$  (mean  $\pm$  SEM)] at the beginning of the learning period (TD1). However, on TD6 this side-to-side difference was significantly reduced, representing a diminished muscular imbalance ( $0.95 \pm 0.03$ ). We also found a negative linear correlation ( $r = -0.53$ ,  $p < 0.0001$ , across subjects and TD) between muscular imbalances and motor performance (see Fig. 1*D*).

### Imaging results

#### Structural changes during learning (*s*<sub>1</sub> to *s*<sub>2</sub>, *s*<sub>3</sub>, *s*<sub>4</sub>)

We demonstrate significant GM volume increase in left supplementary motor areas (SMA), left superior frontal gyrus (SFG), and left medial orbitofrontal cortex (OFC; orbital part of the medial frontal gyrus) (Fig. 2; Table S1, available at www.jneurosci.org as supplemental material) during 6 weeks of DBT learning. We additionally report GM decrease in right putamen, right inferior orbitofrontal cortex (iOFC; orbital part of the inferior frontal gyrus), left inferior occipital gyrus, right middle temporal gyrus (MTG), and lobule VIII in cerebellum bilaterally (Table S5, Fig. S5, available at www.jneurosci.org as supplement-



**Figure 1.** Experimental design and behavioral and electrophysiological results. **A**, Experimental design. Subjects performed 15 trials (~45 min) of the whole-body DBT on each of the six TDs as well as in the retention test (RT) and received verbal feedback about their performance after each trial (see below). Before the learning session on TD1, TD3, TD5, and in the seventh week, structural MRI scans were performed to assess learning-related gray and white matter changes. **B**, DBT. Subjects were instructed to keep a balance platform in a horizontal position as long as possible during a trial length of 30 s. Motor performance was determined as the time (s) in which the subjects kept the platform in a horizontal position, within a deviation range of  $\pm 3^\circ$  to each side, out of the total trial length of 30 s (BAL). **C**, Behavioral results. Improvements in motor performance during the time course of learning as well as mean retention performance of 95% (in percentage of mean performance on TD6) after 3 months without training (filled squares, mean performance across subjects; error bars, SEM). Asterisks indicate significant improvements in motor performance between consecutive training days (TD1 to TD2,  $p < 0.001$ , TD2 to TD3,  $p < 0.001$ ; TD4 to TD5,  $p < 0.001$ ; see also Fig. S1, available at www.jneurosci.org as supplemental material, for within-session improvements). **D**, Negative correlation between muscular imbalances and motor performance during the learning period (dotted lines indicate SD for muscular imbalances and motor performance; see also Fig. S2, available at www.jneurosci.org as supplemental material).

tal material). We identified significant FA decrease in bilateral prefrontal WM regions (Fig. 2, Table S2, available at www.jneurosci.org as supplemental material). Topographically, the FA findings are in close spatial proximity to GM changes in left SFG and right MFG (Fig. 2). Furthermore, we found an MD increase in right inferior parietal and right cerebellar WM regions (Table S3, available at www.jneurosci.org as supplemental material). No FA increase or MD decrease were detected in these analyses.

**Rapid structural changes during learning (s1 to s2)**

VBM analyses on data corresponding to the first 2 weeks of learning (after  $2 \times 45$  min of practice) showed significant GM expansion in bilateral SMA, left SFG, right MFG, and left supramarginal gyrus (SMG) (Fig. 3A, Table S1, available at www.jneurosci.org as sup-

plemental material). We were not able to detect any GM reduction during this period ( $s1 > s2$ ). The initial GM changes could no longer be detected on s3. FA significantly decreased in WM regions adjacent to the left lateral prefrontal cortex and right M1 (Table S2, available at www.jneurosci.org as supplemental material). MD increased in right inferior parietal WM regions (Table S3, available at www.jneurosci.org as supplemental material). We did not detect any significant changes in GM and FA in the age- and gender-matched control group ( $s1 < s2$ ;  $n = 14$ ). Significant GM and FA changes in the learning group were confirmed by interaction analyses with the control group (Figs. S7, S8, available at www.jneurosci.org as supplemental material).

**Parametric correlation with improvements in motor performance**

The multiple regression analysis between GM volume and motor performance parameter across all time points ( $s1, s2, s3, s4$ ) showed positive correlation in the left superior orbitofrontal cortex (sOFC; orbital part of the superior frontal gyrus) (Fig. 4A, Table S1, available at www.jneurosci.org as supplemental material). In contrast, GM changes in right iOFC, right SMG, left inferior occipital gyrus, right MTG, and left cerebellum correlated negatively with improvements in motor performance (Table S5, Fig. S5, available at www.jneurosci.org as supplemental material).

Additionally, we detected negative correlation between performance improvement and FA in the left prefrontal and in the right inferior parietal WM (Fig. 4B, Table S2, available at www.jneurosci.org as supplemental material). All significant regions in the FA correlation analysis (Fig. 4B) showed high probability of crossing fibers within these regions (Fig. S9, available at www.jneurosci.org as supplemental material).

MD correlated negatively with motor performance parameters in bilateral anterior centrum semiovale, right internal capsule, and left brainstem (Fig. 4C, Table S3, available at www.jneurosci.org as supplemental material). Positive linear correlation between performance improvement and MD was detected in right inferior parietal and right superior temporal WM (Table S3, available at www.jneurosci.org as supplemental material).

In a *post hoc* correlation analysis with motor performance parameter restricted to the left sOFC, we estimated parallel diffusivity ( $\lambda_{||}$ ) and perpendicular diffusivity ( $\lambda_{\perp}$ ). Both parallel and perpendicular diffusivity showed a significant negative correlation with performance improvements (Table S4, available at www.jneurosci.org as supplemental material).

**Parametric correlation with changes in muscular imbalances**

GM in the left SMA was positively correlated with individual adaptations in muscular imbalances during the whole learning period (Fig. 3B, Fig. S3, Table S1, available at www.jneurosci.org as supplemental material). Negative correlation between FA and muscular imbalances were detected in left superior parietal and right occipital WM and left cingulum (Table S2, available at www.jneurosci.org as supplemental material). Also in left superior parietal WM, MD correlated negatively with muscular imbalances. We found positive correlations between MD and muscular imbalances in cerebellum bilaterally (Table S3, available at www.jneurosci.org as supplemental material).

**Discussion**

In this longitudinal study, we demonstrate substantial GM volume expansion in frontal and parietal brain areas after only two practice sessions in a complex whole-body balancing task. The distinct temporal dynamics of structural GM changes confirm the functional significance of distinct brain regions during differ-



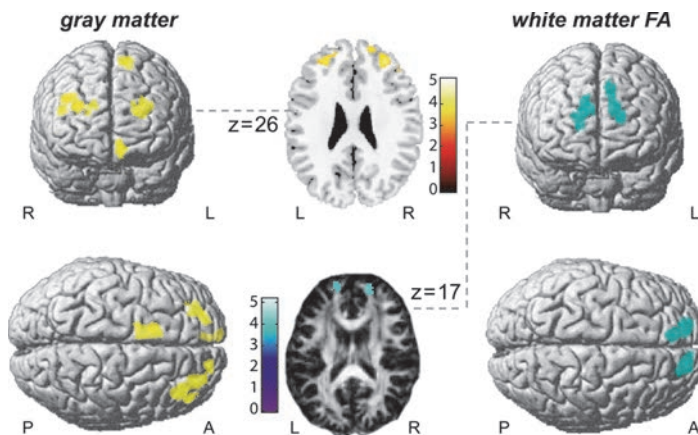
ent phases of motor skill acquisition (Fig. 5A). Additional confirmation about the behavioral relevance of structural changes comes from the positive correlation between GM volume and performance improvements over time. Changes in WM tissue properties paralleled the spatial and temporal pattern of GM volume changes to indicate the major impact of motor skill learning on cortical structures and their associated long-range axonal connections (Fig. 5B). Our findings reveal the enormous potential of the adult human brain to undergo learning-induced structural adaptations in response to a few minutes of practice and elucidate possible underlying mechanisms of brain plasticity.

#### Rapid and transient structural gray matter changes

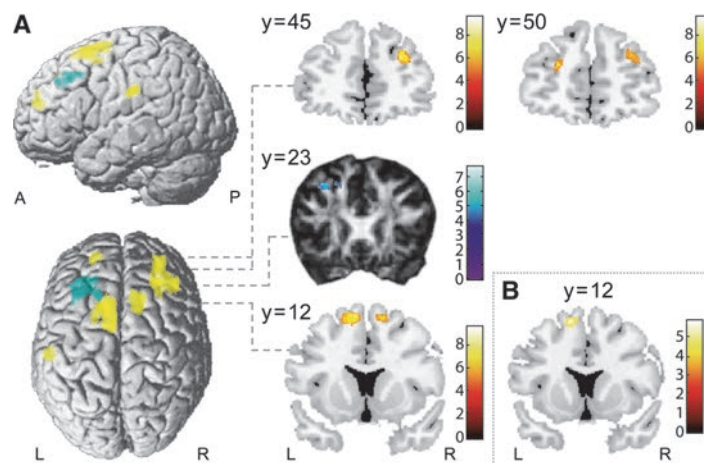
Our results demonstrate that only 90 min of practice in a complex balancing task, distributed over 2 weeks, resulted in macroscopic structural GM alterations. We did not detect any GM changes in a control group not exposed to the task, minimizing the potential impact of external factors on brain structure. We conclude from this that longitudinal VBM analysis is sensitive to GM changes following short periods of motor practice, which could be used as independent biomarker monitoring the efficacy of neurorehabilitation training schedules (Langhorne et al., 2009) or occupational skill acquisition (Moulton et al., 2006). We also found that initial GM changes in sensorimotor-related regions decreased in the later learning phase, while GM in prefrontal cortex continuously increased. We interpret this finding as the initial challenge of learning a complex motor skill and an important characteristic for entering later learning phases (Lee and Swinnen, 1993; Newell, 1996; Schmidt and Lee, 1999; Driemeyer et al., 2008). Specifically, we found transient GM changes in premotor and inferior parietal areas, which are known to be associated with complex motor skill acquisition and integration of vestibular signals for postural control (Guldin and Grusser, 1998; Swinnen and Wenderoth, 2004; Dieterich and Brandt, 2008; Nachev et al., 2008). This supports the notion of complex multijoint movement acquisition (error correction strategies, e.g., with hip and arms) in response to vestibular input during whole-body perturbations. In this regard, inferior parietal changes may result from an increased accuracy and speed of detecting and specifying whole-body perturbations for dynamic balance control.

#### Biological substrates of gray matter changes

The exact nature of the underlying cellular mechanisms of learning-induced GM changes in humans still remains elusive

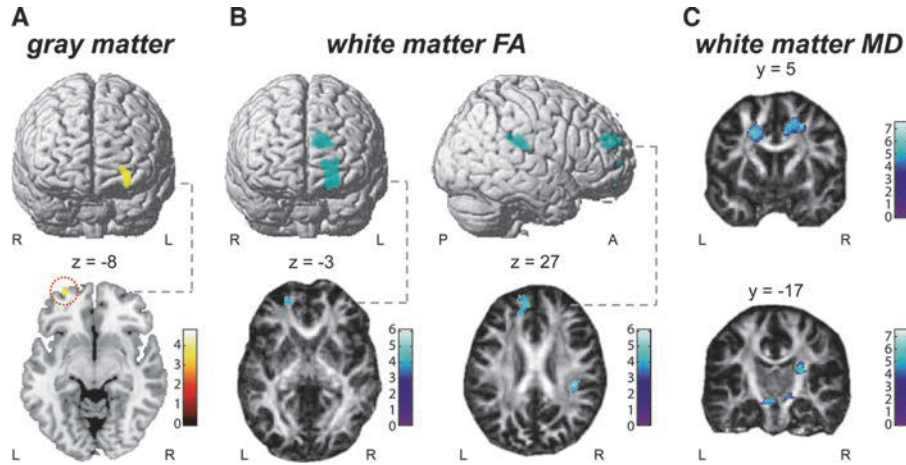


**Figure 2.** Increase in GM volume and decrease in WM FA across the whole learning period (s1–s2, s3, s4). These analyses are independent from improvements in motor performance. GM (yellow) and WM (cyan) changes in bilateral lateral prefrontal regions are shown in axial sections overlaid on MNI colin27 image (top image) and individual (normalized) FA map (bottom image). Images are shown at  $p < 0.05$  (corrected). Bars indicate  $t$  values. R, Right; L, left; P, posterior; A, anterior.

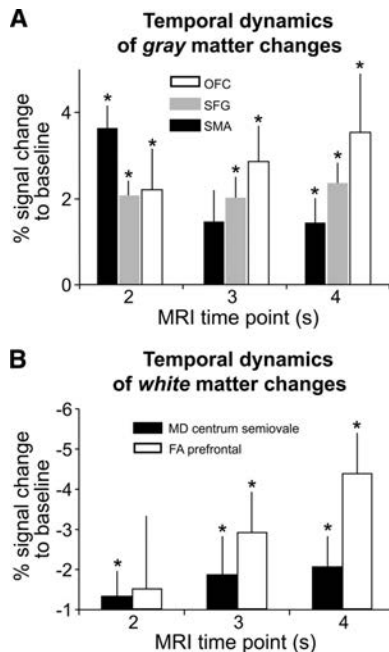


**Figure 3.** **A**, Rapid changes in GM volume and WM FA from s1–s2 (paired  $t$  test). Rendered brains indicate GM expansion (yellow) and FA decrease (cyan). Top image shows left side of the brain. Upper two coronal sections show GM expansion in bilateral lateral prefrontal cortex. Middle coronal section shows FA decrease in left prefrontal WM. Bottom left section indicates GM expansion in bilateral supplementary motor areas. **B**, Positive linear correlation between GM expansion in left supplementary motor areas and individual adaptations in muscular imbalances across the whole learning period (Fig. S3, available at www.jneurosci.org as supplemental material). GM and WM changes are shown in coronal sections overlaid on MNI colin27 image and individual (normalized) FA map. All images are shown at  $p < 0.05$  (corrected). Bars indicate  $t$  values. R, Right; L, left; P, posterior; A, anterior.

(May and Gaser, 2006; Draganski and May, 2008). Our data showed a rapid GM increase in sensorimotor-related brain areas as early as after two training days ( $2 \times 45$  min) that were separated by 1 week which, subsequently decreased to the last 4 weeks. A recent study in humans also found macroscopic changes in GM as early as after 5 days of continuous intervention with repetitive transcranial magnetic stimulation (May et al., 2007). Together, these results support the idea of rapid intracortical remodeling of dendritic spines and axonal terminals as a possible biological substrate for GM changes in humans (Trachtenberg et al., 2002;



**Figure 4.** Parametric correlation between individual improvements in motor performance across the whole learning period (s1, s2, s3, and s4) and GM volume and WM, FA and MD. **A**, Positive linear correlation between improvements in motor performance and GM expansion in left sOFC. GM changes are shown in axial section (red dotted circle). **B**, Negative linear correlation between improvements in motor performance and FA changes in left prefrontal and right parietal WM regions (cyan). Right rendered brain represents right hemisphere. FA changes are shown in axial sections. **C**, Negative linear correlation between improvements in motor performance and MD changes in bilateral anterior centrum semiovale, left brainstem and right internal capsule (cyan). All images are shown at  $p < 0.05$  (corrected). Bars indicate  $t$  values. R, Right; L, left; P, posterior; A, anterior.



**Figure 5.** Temporal dynamics of GM and WM FA and MD changes during learning. **A**, GM. Diagram shows percentage signal change (error bars indicate SEM) on s2, s3, and s4 relative to baseline (s1) in peak voxel in left OFC, SFG, and SMA. **B**, WM. Diagram shows percentage signal change (error bars indicate SEM) in FA/MD during learning in peak voxel in WM regions adjoining left OFC and in left anterior centrum semiovale. Asterisks indicate significant changes in peak voxel intensity compared to baseline (s1) intensity at  $p < 0.05$  (paired  $t$  test).

Chklovskii et al., 2004; Markham and Greenough, 2004; DeBello, 2008; Butz et al., 2009; Xu et al., 2009). Furthermore, glia cells have been shown to support synaptic efficacy, and its hypertrophy is associated with an increase in synapse formation during motor skill learning (Anderson et al., 1994), representing a further candidate for the observed macroscopic GM changes in humans.

**Slowly evolving GM changes and the capability for skilled movement**

In the present study, we demonstrate an association between GM changes in the prefrontal cortex and parameters of motor skill acquisition in humans. We suggest that GM changes in sOFC reflect a build-up and maintenance of an optimal task-specific strategy as a result of exploring and evaluating potential movement coordination patterns for task execution based on reinforcement learning supported by ventromedial prefrontal cortex (Fig. S4, available at www.jneurosci.org as supplemental material) (Koechlin and Hyafil, 2007; Kable and Glimcher, 2009). The anterior prefrontal cortex is responsible for the exploration of alternative behavioral options during execution of a prevailing behavioral plan (Koechlin and Hyafil, 2007). Importantly, this feature is crucial for the development of an optimal strategy for task performance during complex motor skill learning (Newell et al., 1989; Lee and Swinnen, 1993; Newell, 1996; Caillou et al., 2002). In our study, we used a discovery learning approach (Wulf et al., 2003; Orrell et al., 2006), which means that at no time during learning did we provide subjects with instructions about how to best perform the task, thus giving them the opportunity to find their own optimal strategy to perform the DBT. Subsequent interviews and visual inspection of video taped task execution confirmed that subjects explored and evaluated different movement coordination patterns (error correction strategies, e.g., with hip and arms) to improve performance in the DBT. Furthermore, prediction of final performance level (on TD6) by prelearning gray matter volume in the temporal cortex (Fig. S6, available at www.jneurosci.org as supplemental material) suggests an impact

of long-term memory representations on evolving task-related performance strategies (Zanone and Kelso, 1992).

#### Microstructural changes in WM and biological substrates

It is noteworthy that the areas of negative correlation between FA and improvement in motor performance showed evidence for the presence of crossing fibers (Figs. S9, S10, available at www.jneurosci.org as supplemental material). Since FA is a relative value to infer microstructural properties between diffusion directions (Beaulieu, 2002; Mori and Zhang, 2006), we cannot dissociate between diffusivity changes in the parallel or perpendicular diffusion direction from FA alone. Considering recent findings of simultaneous FA and parallel diffusivity changes as a correlate of reading training (Keller and Just, 2009), we tested for learning-induced changes in parallel, perpendicular diffusivity, partial volume fractions, and fiber angle. We interpret our findings as performance-related decrease in FA and diffusivity due to learning-related increase in cell density or axonal/dendritic arborization hindering water diffusion (Jones and Greenough, 1996; Jones et al., 1996; Markham and Greenough, 2004; Kleim et al., 2007).

We also found negative correlation between changes in motor performance and MD in bilateral centrum semiovale (Fig. 4C) indicating a gradually decreasing amount of water diffusion within these regions relative to individual performance improvements across the whole learning period. Notably, performance-related MD changes occurred in close spatial proximity to transient, initial gray matter changes in bilateral SMA (Fig. 3A), suggesting a shift of learning-induced structural plasticity from intracortical gray matter to subcortical white matter regions (Armstrong-James et al., 1994).

We now discuss the potential sources that explain the discrepancy between previous findings of learning-dependent FA increases and the FA reduction in our study (Keller and Just, 2009; Scholz et al., 2009; Takeuchi et al., 2010). First, we acknowledge the significant difference in practice intensity and duration between the studies. Keller and Just (2009) reported FA increases after learning periods of 6 months with ~100 h of practice. Scholz et al. (2009) found FA increases after 6 weeks with five training days per week, and Takeuchi et al. (2010) did so after 2 months of daily practice. Here, we report FA changes (decrease) during 6 weeks of learning with only one training day in each week. Second, from a methodological point of view we introduce in our FA analysis a novel step with adjustment for the hypothesized and detected learning-related volume changes. The question regarding the necessity for intraindividual adjustment of parameter data (e.g., FA, MD, etc.) for the effects of linear/nonlinear interpolation during spatial registration is a fundamental issue that has not been addressed fully in previous studies. As demonstrated in aging-related brain atrophy, there is high correlation between volume changes and FA changes obtained using the VBM approach (Hugenschmidt et al., 2008). We developed a generative approach for tackling this problem and believe that our inferences based on data with preserved initial total signal after linear/nonlinear interpolation represent more truly the idea of statistical parametric mapping of structural (semi)quantitative data. Third, the direction of FA changes may vary depending on the affected white matter region owing to differences in underlying fiber anatomy (e.g., crossing fibers) relative to task-engaged fiber structures. There could be similar cellular changes in different white matter regions generated by different learning stimuli, however, causing inverse changes in FA based on specificity of task-engaged fibers and their proportion to other fibers within

the voxel (Jbabdi et al., 2010). Finally, FA changes and their underlying cellular mechanisms may depend on the extent of task-relevant neural information processing for complex motor performance either within (local) or between (distributed) brain regions (Karni et al., 1995; Sun et al., 2007). In our study, gradual FA and diffusivity ( $\lambda_{\parallel}$ ,  $\lambda_{\perp}$ , and  $f$ ) (see Fig. S10, available at www.jneurosci.org as supplemental material) decreases in prefrontal white matter regions adjoining cortical areas showing gradual gray matter volume increases may suggest enhanced information processing capacities established through local structural plasticity in neuronal and glia cell components within the apex of the executive system (Markham and Greenough, 2004; Koehlin and Hyafil, 2007).

#### Limitations of the current study

Our study is, however, limited by the small number of scanning time points (four scans for each subject) relative to the number of practice sessions (six practice sessions for each subject). The linear correlation represents the most conservative model with the fewest assumptions regarding temporal dynamics of learning-related structural changes. The moderate number of four observations (i.e., scanning sessions) in our study does not allow for unambiguous statistical inferences regarding nonlinear effects of structural plasticity.

#### Conclusion

Our findings make clear how slight but powerful everyday life experiences could affect adult brain structure. The interrelated structural reorganization in GM and WM points to a causal relationship between behavioral adaptation and structural brain plasticity. Furthermore, the present results extend the recently published findings (Keller and Just, 2009; Scholz et al., 2009; Takeuchi et al., 2010) of white matter FA changes after learning by giving novel and detailed insights into possible underlying neural mechanism and their temporal dynamics during learning.

#### References

- Adkins DL, Boychuk J, Remple MS, Kleim JA (2006) Motor training induces experience-specific patterns of plasticity across motor cortex and spinal cord. *J Appl Physiol* 101:1776–1782.
- Andersen BJ, Li X, Alcantara AA, Isaacs KR, Black JE, Greenough WT (1994) Glial hypertrophy is associated with synaptogenesis following motor-skill learning, but not with angiogenesis following exercise. *Glia* 11:73–80.
- Andres FG, Mima T, Schulman AE, Dichgans J, Hallett M, Gerloff C (1999) Functional coupling of human cortical sensorimotor areas during bimanual skill acquisition. *Brain* 122:855–870.
- Armstrong-James M, Diamond ME, Ebner FF (1994) An innocuous bias in whisker use in adult rats modifies receptive fields of barrel cortex neurons. *J Neurosci* 14:6978–6991.
- Ashburner J, Friston KJ (2000) Voxel-based morphometry—the methods. *Neuroimage* 11:805–821.
- Ashburner J, Friston KJ (2005) Unified segmentation. *Neuroimage* 26:839–851.
- Beaulieu C (2002) The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR Biomed* 15:435–455.
- Behrens TE, Berg HJ, Jbabdi S, Rushworth MF, Woolrich MW (2007) Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: what can we gain? *Neuroimage* 34:144–155.
- Boorman ED, Behrens TE, Woolrich MW, Rushworth MF (2009) How green is the grass on the other side? Frontopolar cortex and the evidence in favor of alternative courses of action. *Neuron* 62:733–743.
- Boyke J, Driemeyer J, Gaser C, Büchel C, May A (2008) Training-induced brain structure changes in the elderly. *J Neurosci* 28:7031–7035.
- Butz M, Wörgötter F, van Ooyen A (2009) Activity-dependent structural plasticity. *Brain Res Rev* 60:287–305.
- Caillou N, Delignieres D, Nourrit D, Deschamps T, Lauriot B (2002) Over-



- coming spontaneous patterns of coordination during the acquisition of a complex balancing task. *Can J Exp Psychol* 56:283–293.
- Chklovskii DB, Mel BW, Svoboda K (2004) Cortical rewiring and information storage. *Nature* 431:782–788.
- DeBello WM (2008) Micro-rewiring as a substrate for learning. *Trends Neurosci* 31:577–584.
- Dieterich M, Brandt T (2008) Functional brain imaging of peripheral and central vestibular disorders. *Brain* 131:2538–2552.
- Draganski B, May A (2008) Training-induced structural changes in the adult human brain. *Behav Brain Res* 192:137–142.
- Draganski B, Gaser C, Busch V, Schuierer G, Bogdahn U, May A (2004) Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. *Nature* 427:311–312.
- Driemeyer J, Boyke J, Gaser C, Büchel C, May A (2008) Changes in gray matter induced by learning—revisited. *PLoS ONE* 3:e2669.
- Floyer-Lea A, Matthews PM (2005) Distinguishable brain activation networks for short- and long-term motor skill learning. *J Neurophysiol* 94:512–518.
- Friston KJ, Holmes A, Poline JB, Price CJ, Frith CD (1996) Detecting activations in PET and fMRI: levels of inference and power. *Neuroimage* 4:223–235.
- Guldin WO, Grüsser OJ (1998) Is there a vestibular cortex? *Trends Neurosci* 21:254–259.
- Hayasaka S, Phan KL, Liberzon I, Worsley KJ, Nichols TE (2004) Nonstationary cluster-size inference with random field and permutation methods. *Neuroimage* 22:676–687.
- Hugenschmidt CE, Peiffer AM, Kraft RA, Casanova R, Deibler AR, Burdette JH, Maldjian JA, Laurienti PJ (2008) Relating imaging indices of white matter integrity and volume in healthy older adults. *Cereb Cortex* 18:433–442.
- Jbabdi S, Behrens TE, Smith SM (2010) Crossing fibres in tract-based spatial statistics. *Neuroimage* 49:249–256.
- Jones TA, Greenough WT (1996) Ultrastructural evidence for increased contact between astrocytes and synapses in rats reared in a complex environment. *Neurobiol Learn Mem* 65:48–56.
- Jones TA, Hawrylak N, Greenough WT (1996) Rapid laminar-dependent changes in GFAP immunoreactive astrocytes in the visual cortex of rats reared in a complex environment. *Psychoneuroendocrinology* 21:189–201.
- Kable JW, Glimcher PW (2009) The neurobiology of decision: consensus and controversy. *Neuron* 63:733–745.
- Karni A, Meyer G, Jezzard P, Adams MM, Turner R, Ungerleider LG (1995) Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature* 377:155–158.
- Karni A, Meyer G, Rey-Hipolito C, Jezzard P, Adams MM, Turner R, Ungerleider LG (1998) The acquisition of skilled motor performance: fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:861–868.
- Keller TA, Just MA (2009) Altering cortical connectivity: remediation-induced changes in the white matter of poor readers. *Neuron* 64:624–631.
- Kleim JA, Markham JA, Vij K, Freese JL, Ballard DH, Greenough WT (2007) Motor learning induces astrocytic hypertrophy in the cerebellar cortex. *Behav Brain Res* 178:244–249.
- Koechlin E, Hyafil A (2007) Anterior prefrontal function and the limits of human decision-making. *Science* 318:594–598.
- Koechlin E, Basso G, Pietrini P, Panzer S, Grafman J (1999) The role of the anterior prefrontal cortex in human cognition. *Nature* 399:148–151.
- Langhorne P, Coupar F, Pollock A (2009) Motor recovery after stroke: a systematic review. *Lancet Neurol* 8:741–754.
- Lee JE, Chung MK, Lazar M, DuBray MB, Kim J, Bigler ED, Lainhart JE, Alexander AL (2009) A study of diffusion tensor imaging by tissue-specific, smoothing-compensated voxel-based analysis. *Neuroimage* 44:870–883.
- Lee TD, Swinnen SP (1993) Three legacies of Bryan and Harter: Automaticity, variability and change in skilled performance. In: *Cognitive issues in motor expertise* (Starkes JL, Allard F, eds), pp 27–56. Amsterdam: North-Holland.
- Luft AR, Buitrago MM (2005) Stages of motor skill learning. *Mol Neurobiol* 32:205–216.
- Markham JA, Greenough WT (2004) Experience-driven brain plasticity: beyond the synapse. *Neuron Glia Biol* 1:351–363.
- May A, Gaser C (2006) Magnetic resonance-based morphometry: a window into structural plasticity of the brain. *Curr Opin Neurol* 19:407–411.
- May A, Hajak G, Gänssbauer S, Steffens T, Langguth B, Kleinjung T, Eichhammer P (2007) Structural brain alterations following 5 days of intervention: dynamic aspects of neuroplasticity. *Cereb Cortex* 17:205–210.
- Mori S, Zhang J (2006) Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron* 51:527–539.
- Moulton CA, Dubrowski A, Macrae H, Graham B, Grober E, Reznick R (2006) Teaching surgical skills: what kind of practice makes perfect?: a randomized, controlled trial. *Ann Surg* 244:400–409.
- Nachev P, Kennard C, Husain M (2008) Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. *Nat Rev Neurosci* 9:856–869.
- Newell KM (1996) Change in movement and skill: learning, retention and transfer. In: *Dexterity and its development* (Latash ML, Turvey MT, eds). Mahwah, NJ: Erlbaum.
- Newell KM, Kugler PN, van Emmerik REA, MacDonald PV (1989) Search strategies and the acquisition of coordination. In: *Perspectives on the coordination of movement* (Wallace SA, ed), pp 85–122. Amsterdam: North-Holland.
- Oldfield RC (1971) The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9:97–113.
- Orrell AJ, Eves FF, Masters RS (2006) Implicit motor learning of a balancing task. *Gait Posture* 23:9–16.
- Passingham R (1993) *The Frontal Lobes and Voluntary Action*. Oxford: Oxford UP.
- Ryan ED (1965) Retention of stabilometer performance over extended periods of time. *Res Q* 36:46–51.
- Schmidt RA, Lee TD (1999) Motor control and learning: a behavioral emphasis. Champaign, IL: Human Kinetics.
- Scholz J, Klein MC, Behrens TE, Johansen-Berg H (2009) Training induces changes in white-matter architecture. *Nat Neurosci* 12:1370–1371.
- Sun FT, Miller LM, Rao AA, D'Esposito M (2007) Functional connectivity of cortical networks involved in bimanual motor sequence learning. *Cereb Cortex* 17:1227–1234.
- Swinnen SP, Wenderoth N (2004) Two hands, one brain: cognitive neuroscience of bimanual skill. *Trends Cogn Sci* 8:18–25.
- Takeuchi H, Sekiguchi A, Taki Y, Yokoyama S, Yomogida Y, Komuro N, Yamanouchi T, Suzuki S, Kawashima R (2010) Training of working memory impacts structural connectivity. *J Neurosci* 30:3297–3303.
- Trachtenberg JT, Chen BE, Knott GW, Feng G, Sanes JR, Welker E, Svoboda K (2002) Long-term in vivo imaging of experience-dependent synaptic plasticity in adult cortex. *Nature* 420:788–794.
- Wulf G, Weigelt M, Poulter D, McNevin N (2003) Attentional focus on suprapostural tasks affects balance learning. *Q J Exp Psychol A* 56:1191–1211.
- Xu T, Yu X, Perlik AJ, Tobin WF, Zweig JA, Tennant K, Jones T, Zuo Y (2009) Rapid formation and selective stabilization of synapses for enduring motor memories. *Nature* 462:915–919.
- Zanone PG, Kelso JA (1992) Evolution of behavioral attractors with learning: nonequilibrium phase transitions. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 18:403–421.



Contents lists available at ScienceDirect

NeuroImage

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ynimg](http://www.elsevier.com/locate/ynimg)

## Long-term effects of motor training on resting-state networks and underlying brain structure

Marco Taubert<sup>a</sup>, Gabriele Lohmann<sup>b</sup>, Daniel S. Margulies<sup>a</sup>, Arno Villringer<sup>a</sup>, Patrick Ragert<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Neurology, Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences, Stephanstrasse 1a, D-04103 Leipzig, Germany

<sup>b</sup> Department of Neurophysics, Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences, Stephanstrasse 1a, D-04103 Leipzig, Germany

### ARTICLE INFO

**Article history:**  
Received 17 February 2011  
Revised 27 May 2011  
Accepted 28 May 2011  
Available online xxx

**Keywords:**  
Motor learning  
Functional connectivity  
Resting-state  
Grey matter  
White matter  
Plasticity

### ABSTRACT

Acquired motor skills are coded in fronto-parietal brain networks, but how these networks evolve through motor training is unclear. On the one hand, increased functional connectivity has been shown immediately after a training session; on the other hand, training-induced structural changes are visible only after several weeks. Based on known associations between functional and structural network development during human ontogeny, we hypothesised that learning a challenging motor task leads to long-lasting changes in functional resting-state networks and the corresponding cortical and sub-cortical brain structures. Using longitudinal functional and structural MRI at multiple time points, we demonstrate increased fronto-parietal network connectivity one week after two brief motor training sessions in a dynamic balancing task, although subjects were engaged in their regular daily activities during the week. Repeated training sessions over six consecutive weeks progressively modulate these changes in accordance with individual performance improvements. Multimodal correlation analyses showed an association between structural grey matter alterations and functional connectivity changes in prefrontal and supplementary-motor areas. These coincident changes were most prominent in the first three weeks of training. In contrast, changes in fronto-parietal functional connectivity and the underlying white matter fibre structure developed gradually during the six weeks. Our results demonstrate a tight correlation between training-induced functional and structural brain plasticity on the systems level and suggest a functional relevance of intrinsic brain activity for morphological adaptation in the human brain.

© 2011 Elsevier Inc. All rights reserved.

### Introduction

The coordination and planning of complex motor skills is controlled by fronto-parietal brain networks (Rizzolatti and Luppino, 2001). Apraxia patients with lesions in parietal or premotor areas as well as their anatomical connections have severe deficits in coordinating complex visuomotor movements (Leiguarda and Marsden, 2000). Functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies have found that prefrontal, premotor, supplementary motor and parietal brain areas are recruited when acquired motor skills are executed (Hallett and Grafman, 1997; Halsband and Lange, 2006; Pascual-Leone et al., 1995). However, it is uncertain how motor skill learning changes the underlying functional and structural network architecture.

The brain's functional network architecture is apparent in its intrinsic functional connectivity (IFC) patterns. IFC in the brain can be assessed by functional MRI of blood-oxygen-level-dependant (BOLD) signal fluctuations in the resting-state (Biswal et al., 1995; Fox and Raichle, 2007). Different from task-evoked BOLD signal changes, fMRI

in the resting-state measures ongoing, spontaneous fluctuations of the BOLD signal. These fluctuations are not random but temporal coherent between distinct regions in the brain, thus, providing a measure of IFC (Fox and Raichle, 2007). IFC closely resembles patterns of anatomical connectivity through white matter fibre pathways and also co varies with cortical grey matter volume (Hagmann et al., 2008; Seeley et al., 2009).

Longitudinal brain imaging studies revealed a pronounced degree of training-induced structural plasticity in the adult human brain. For example, three months of juggling training resulted in profound changes in parietal grey matter structure (Draganski et al., 2004). A recent study also found training-induced changes in parietal white matter microstructure after six weeks of juggling training (Scholz et al., 2009). However, the functional role of these learning-induced grey and white matter changes for functional network integrity is unclear. Do structurally modified grey matter regions or white matter fibre tracts contribute to refinements in functional network connectivity? Cross-sectional studies thus far have demonstrated a correlation between increasing IFC and white matter fibre proliferation from childhood to adolescence, suggesting slowly-evolving changes in brain architecture during human ontogeny (Hagmann et al., 2010; Power et al., 2010). Instead, motor training can modulate IFC in

\* Corresponding author. Fax: +49 341 9940 2221.  
E-mail address: [ragert@cbs.mpg.de](mailto:ragert@cbs.mpg.de) (P. Ragert).

resting-state networks immediately after a training session. For instance, learning a visuomotor tracking task enhanced IFC between frontal and parietal brain regions during subsequent resting wakefulness (Albert et al., 2009). However, it is unclear whether long-term changes in IFC can be induced by motor training and whether IFC changes coincide with structural alterations in the underlying grey matter and white matter fibre structure.

Therefore, we trained human subjects in a dynamic balance task for 45 min once a week (always on Monday) over six consecutive weeks (see Methods; Figs. 1a, b, c). fMRI during resting-state was performed 30 min prior to training in the first (fMRI 1), third (fMRI 2) and fifth week (fMRI 3) as well as in the seventh week (fMRI 4), thus, leaving always one week between a training session and the subsequent fMRI scan (Fig. 1c). The functional data was acquired in the course of a previous study where we reported structural grey and white matter changes in response to balance training (Taubert et al., 2010). IFC was measured as linear correlation between BOLD signal time courses in each brain voxel (Fox and Raichle, 2007). To identify patterns of IFC changes across the whole brain, we used a novel graph-based network analysis technique called eigenvector centrality mapping (ECM) (Lohmann et al., 2010). ECM attributes a centrality value to each voxel ( $3 \times 3 \times 3$  mm) in the brain such that a voxel receives a larger value if it is more strongly correlated with many other voxels which are central within the network themselves (Fig. 1d). Subsequently, seed-based correlation maps were computed, using peak coordinates from ECM clusters as seed regions, in order to identify to which regions IFC increased as a result of training. The seed-based correlation analysis was performed to unfold the spatial topography of learning-induced IFC changes across the brain. Third, multimodal correlation analyses were applied to investigate the structure–function relationship with our previously published structural data (Taubert et al., 2010). We tested whether functional and

structural changes that occur in the same brain networks within the same participants have comparable temporal dynamics across the six weeks of training.

## Methods

### Participants

Twenty-eight right handed subjects ( $25.9 \text{ years} \pm 2.8 \text{ y}$ ; 14 females) were recruited for the study after obtaining written informed consent approved by the local ethics committee. All subjects underwent a neurological examination before participation. Subjects were naive to the experimental setup with no prior experience of other highly coordinative balancing skills.

### Training and experimental procedure

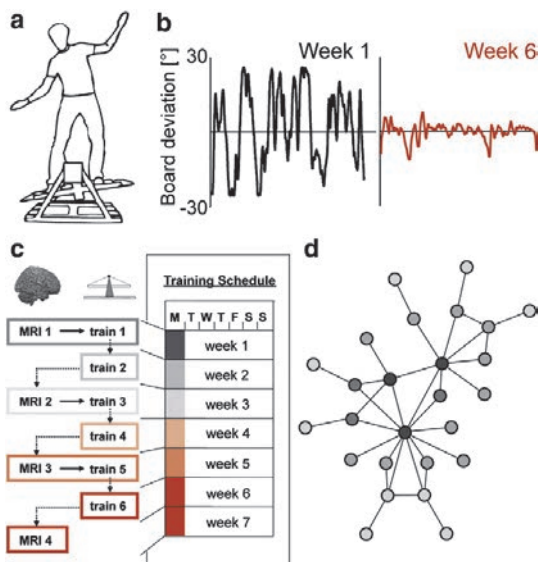
Fourteen subjects were trained once a week (always on Monday) in a dynamic balance task (DBT) for six consecutive weeks (Fig. 1a). In each training session, subjects performed 15 trials of 30 s in the DBT, trying to keep an unstable stabilometer platform (Lafayette Instrument, US) in a horizontal position as long as possible (Fig. 1b). We measured time in balance within a range of  $3^\circ$  to each side from the horizontal during the trial length of 30 s and provided subjects with verbal feedback after each trial. Subjects received 2–3 min rest between each trial to ensure that no fatigue effects will influence the results. Thus, the total time for each training session was approximately 45 min for each subject (7.5 minutes balance training and 35 minutes rest). MRI was performed as follows: baseline scan before learning (fMRI 1), two intermittent scans in week 3 and 5 (fMRI 2 and 3) and a final scan one week after completion of the learning period (fMRI 4). Scanning was performed prior to training on training days 1, 3 and 5 (for further details see (Taubert et al., 2010)). The control group, consisting of 14 age- and gender-matched subjects scanned at baseline and 2 weeks later, did not practise the balancing task during the two weeks.

### Scanning protocol and preprocessing

fMRI data were acquired under eyes-closed condition on a Siemens Magnetom Tim Trio 3 Tesla scanner equipped with a 32-channel head coil using the following parameters: 400 whole brain volumes, acquisition matrix =  $64 \times 64$ , slice thickness = 3 mm (1 mm gap), voxel dimensions =  $3 \times 3 \times 4$  mm, 34 slices, TR = 2300 ms, TE = 30 ms, flip angle =  $90^\circ$ , bandwidth = 1825 Hz. The total time for the resting-state fMRI session for each subject was approximately 15 min. Preprocessing of fMRI data was performed according to Lohmann et al. (2010) and included removal of first 10 volumes, motion correction, bandpass filtering and spatial smoothing. Preprocessed data sets were registered into standard MNI152 (Montreal Neurological Institute) brain space and resampled to an isotropic voxel grid with a resolution of  $3 \times 3 \times 3$  mm. The functional data were acquired at the beginning of each MRI session followed by a T1-weighted anatomical (approx. 13 min.) and diffusion-weighted (approx. 15 min.) scan. The pre-processing procedures and statistical analyses of previously published diffusion-weighted and structural MRI data were described in Taubert et al. (2010).

### ECM and seed-based correlation analyses (SBCA)

ECM analysis for each subject and scanning time point was performed according to Lohmann et al. (2010). We believe that ECM is more appropriate in our study than other centrality measures such as betweenness or degree centrality because ECM is parameter-free, computationally fast and does not depend on prior assumptions (a priori information). Previous studies commonly used an anatomical



**Fig. 1.** Experimental procedure. (a) Dynamic balancing task. (b) Board deviation (maximum deflection  $\pm 26^\circ$ ) from horizontal line on training day (train) 1 (black; fifth trial) and 6 (red; fifth trial) in one representative subject. (c) Motor training and MRI scanning schedule. Scanning was always performed prior to training (M: Monday). (d) Schematic network representation showing brain voxel (nodes) and their functional connections (edges). Dot colour represents increasing eigenvector centrality (white to black; see Methods).

template of 90 regions-of-interest (Achard et al., 2006; He et al., 2009). However, similar to the structural grey matter analysis, we aimed to perform voxel-wise analyses with the functional data. This required a large region-of-interest of ~40000 voxels in our study which makes measures like betweenness centrality computationally intractable (Lohmann et al., 2010). The computational speed of ECM enabled us to obtain whole brain centrality maps and use them in a manner similar to contrast maps obtained in standard regression analyses (Lohmann et al., 2010). Furthermore, in contrast to degree centrality, ECM does not depend on a pre-specified threshold for correlation values and captures small-world characteristics of the human brain which degree centrality does not (Bonacich, 2007; Lohmann et al., 2010).

We manually defined a region-of-interest containing about 52,000 voxels covering the entire cerebrum to which subsequent ECM analysis was applied. Negative correlations were set to zero. Also, correlations between voxels that were less than 3 voxels (9 mm) apart were set to zero focussing on long-range connectivity. ECM procedure is independent from a priori information regarding selection of specific seed regions and therefore constituted a perfect starting point to apply subsequent SBCA. SBCA were used to find changes in BOLD signal correlations from centrality clusters (Supplementary Table 2) to other areas across the whole brain. For SBCA we performed temporal filtering of preprocessed fMRI data in a range between 0.1 and 0.01 Hz (Fox and Raichle, 2007).

#### Probabilistic tractography of diffusion-tensor imaging data

The aim of this analysis was to show anatomical connections from a white matter region in the left anterior centrum semiovale where we previously observed learning-induced microstructural alterations in the same subjects (Taubert et al., 2010), and left SMA/pre-SMA and mPL showing gradually increasing IFC (Fig. 3). Thus, we aimed to show that increased functional connectivity between SMA/pre-SMA and mPL coincides with structural alterations in interconnecting fronto-parietal fibre tracts (Fig. 3). We used probabilistic tractography analysis of diffusion-weighted imaging data from each subject at baseline ( $n = 14$ ). For image acquisition parameters and pre-processing procedure see Taubert et al. (2010). A cluster in left anterior centrum semiovale which showed negative correlation between individual performance improvements and changes in mean diffusivity across the four scanning time points (Taubert et al., 2010) (thresholded at  $p < 0.001$  uncorrected on voxel-level and  $p < 0.05$  corrected for multiple comparisons on cluster-level) was used as a seed region-of-interest (ROI) for the tractography algorithm. Because the white matter diffusion results were group results localised in MNI space and tractography was carried out in each individual's native space, we first mapped the diffusion results onto each participant's anatomy. Paths from seed ROI were determined using a Monte-Carlo algorithm with multiple samples per seed voxel. The resulting images represent empirically determined probability distributions of anatomical connectivity from the seed ROI in native space.

#### Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the programme package *Lipsia* (Lohmann et al., 2001). ECM for each subject on each scanning time point was computed according to Lohmann et al. (2010). Subsequent SBCA allowed detection of IFC changes between peak centrality coordinate (bilateral SMA/pre-SMA, right vPMC and left mPL; Table S1) and other areas across the brain. Correlations were detected using linear correlation between BOLD signal time courses in peak voxel of centrality cluster (Table S1) and all other voxel across the brain. Note that all SBCA statistics were computed on Fisher Z-transformed correlation ( $r$ ) values. Centrality and IFC changes between fMRI scans were detected using two-tailed paired samples

$t$ -tests. Performance-related centrality and functional connectivity changes across all scanning time points were detected using parametric correlations with average (train1: 7; train2: 13; train4: 17; mean average of last five trials on train6: 20 s) as well as individual performance values from training day 1 (average of initial five trials), 2, 4 (average of 15 trials) and 6 (average of last five trials). Similarities in the temporal dynamics between grey matter and centrality changes were assessed in a further parametric correlation analysis using grey matter eigenvalues from peak coordinate in left and right SMA/pre-SMA and left OFC grey matter cluster across the four scanning time points (Taubert et al., 2010). Results were corrected for multiple comparisons using cluster-size and cluster-value thresholds obtained by Monte-Carlo simulations (Poline et al., 1997) using significance level of  $p < 0.05$ . Clusters were obtained using an initial  $z$ -value threshold of 2.33.

## Results

#### Functional changes from fMRI 1 to fMRI 2 (after 2 × 45 min of training)

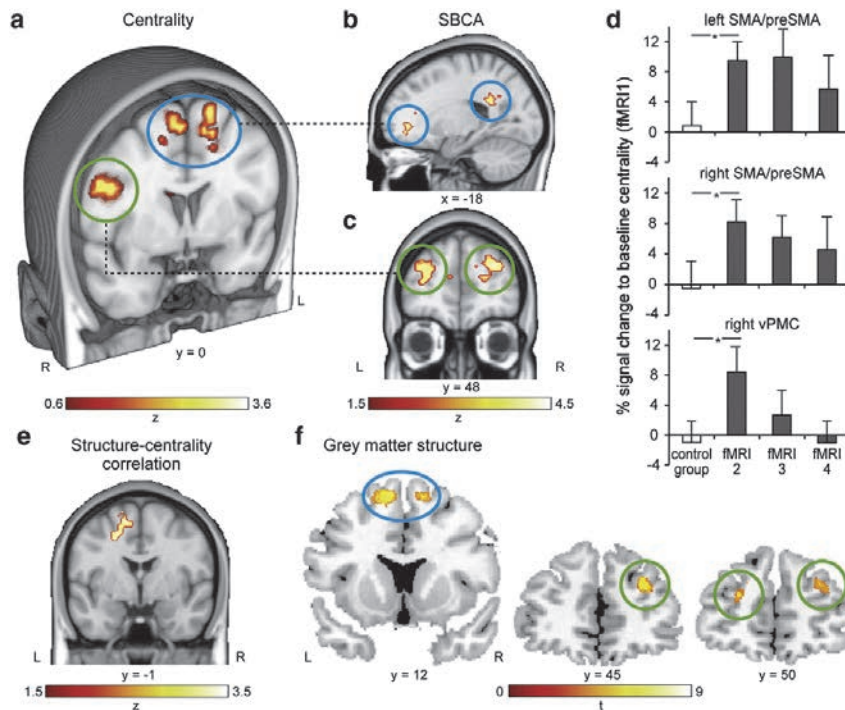
The whole-brain ECM analysis revealed a centrality increase in bilateral supplementary/pre-supplementary motor areas (SMA/pre-SMA) and right ventral premotor cortex (vPMC) in the training group from fMRI 1 to fMRI 2 (baseline to the third week of training; paired samples  $t$ -test,  $n = 14$ ,  $p < 0.05$ , corrected for multiple comparisons; Fig. 2a) while no changes in these areas could be observed in the control group that performed no balance training (region-of-interest (ROI) analysis for bilateral SMA/pre-SMA and right vPMC; paired samples  $t$ -test,  $n = 14$ ,  $p > 0.05$ , corrected). Significant centrality changes in the training group but not in controls were confirmed by interaction analyses (ANOVA with group × time interaction for left SMA/pre-SMA:  $F_{(1,13)} = 4.54$ ,  $p = 0.038$ ; right SMA/pre-SMA:  $F_{(1,13)} = 6.18$ ,  $p = 0.016$ ; right vPMC:  $F_{(1,13)} = 5.44$ ,  $p = 0.024$ ; see Fig. 2d).

These results are consistent with the key role of SMA/pre-SMA and vPMC in motor learning (Hallett and Grafman, 1997; Halsband and Lange, 2006). Given that our graph-based network analysis assesses local differences in eigenvector centrality (Lohmann et al., 2010), we subsequently conducted seed-based correlation analyses (SBCA) for the peak coordinates found in SMA/pre-SMA and vPMC (Supplementary Table 1). SBCA for left SMA/pre-SMA revealed increased IFC in a medial network of SMA/pre-SMA, medial orbitofrontal cortex (OFC) and medial parietal cortex (mPL) in the left hemisphere (Fig. 2b). SBCA for right vPMC revealed increased IFC to bilateral dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) (Fig. 2c; Supplementary Table 2 for all IFC changes). These results demonstrate training-induced IFC increases between prefrontal cortex, SMA/pre-SMA and parietal areas that persist for at least one week after training (Albert et al., 2009; Lewis et al., 2009; Tambini et al., 2010).

#### Functional changes after the initial learning phase (after fMRI 2)

Next, we wanted to test the stability and modifiability of centrality changes through additional balance training between fMRI 2, fMRI 3 and fMRI 4 (Fig. 1c). We found that centrality changes in the right vPMC but not in bilateral SMA/pre-SMA were significantly smaller at fMRI 3 as compared to fMRI 2 (whole-brain analysis using paired samples  $t$ -test;  $n = 14$ ; corrected for multiple comparisons). ROI analysis revealed that centrality in right vPMC at fMRI 3 and fMRI 4 decreased back to baseline (fMRI 1) levels (Fig. 2d; repeated measures ANOVA with main effect fMRI-timepoint  $F_{(3,39)} = 5.393$ ;  $p = 0.003$ ; post-hoc comparisons: fMRI 1 to fMRI 2,  $p = 0.019$ ; fMRI 1 to fMRI 3 and fMRI 1 to fMRI 4, each  $p > 0.05$ , corrected for multiple comparisons). In contrast, centrality in left SMA/pre-SMA remained elevated at fMRI 3 but not fMRI 4 as compared to baseline (repeated measures ANOVA with main effect fMRI-timepoint  $F_{(3,39)} = 2.867$ ;  $p = 0.049$ ; post-hoc comparisons: fMRI 1 to fMRI 2,  $p = 0.002$ ; fMRI 1





**Fig. 2.** Functional and structural changes after  $2 \times 45$  min of training. (a) Centrality increase in bilateral SMA/pre-SMA (cyan) and right vPMC (green) from fMRI 1 to fMRI 2 (baseline to week 3;  $n = 14$ ,  $p < 0.05$  corrected for multiple comparisons). No centrality decrease was detected. (b, c) Seed-based correlation analyses (SBCA) showed increased connectivity from left SMA/pre-SMA (cyan) and right vPMC (green) from fMRI 1 to 2 ( $n = 14$ ,  $p < 0.05$  corrected; no decrease detected). Bars indicate Z values. (d) Percent signal change in left and right SMA/pre-SMA and right vPMC in the balance training group (fMRI 2, fMRI 3 and fMRI 4;  $n = 14$ ) and the age- and gender-matched controls ( $n = 14$ ) (group  $\times$  time interaction for left SMA/pre-SMA:  $F_{(1, 13)} = 4.54$ ,  $p = 0.038$ ; right SMA/pre-SMA:  $F_{(1, 13)} = 6.18$ ,  $p = 0.016$ ; right vPMC:  $F_{(1, 13)} = 5.44$ ,  $p = 0.024$ ). Bars show average centrality values ( $\pm$  standard error) within a 9 mm sphere around the peak voxel (Supplementary Table 1). Asterisks indicate significant differences between groups. (e) Parametric correlation between grey matter eigenvalues and centrality in left SMA/pre-SMA ( $n = 14$ ,  $p < 0.05$  corrected). (f) Grey matter volume increase from baseline to week 3 (structural data from Taubert et al., 2010). Bar indicates t value. Distance between functional and structural peak coordinate in left SMA/pre-SMA is  $< 0.4$  mm (Supplementary Table 1). L, Left; R, Right.

to fMRI 3,  $p = 0.019$ ; fMRI 1 to fMRI 4,  $p > 0.05$ , corrected for multiple comparisons) while no significant changes over time could be observed in right SMA/pre-SMA (repeated measures ANOVA with no significant main effect fMRI-timepoint  $F_{(3,39)} = 2.141$ ;  $p = 0.111$ ). Additionally, whole-brain analyses (paired samples *t*-test) for fMRI 1 to fMRI 3 and fMRI 1 to fMRI 4 suggest no further centrality changes in other brain regions at fMRI 3 ( $n = 14$ ,  $p > 0.05$  corrected) but a significant centrality increase in the left medial parietal cortex (mPL) at fMRI 4 ( $n = 14$ ,  $p < 0.05$  corrected for multiple comparisons across the whole brain) relative to fMRI 1. These results suggest that additional balance training sessions after the initial learning phase caused different temporal dynamics of centrality changes in vPMC and SMA/pre-SMA as well as in mPL.

#### Performance-related functional changes during six weeks of motor training (fMRI 1, fMRI 2, fMRI 3 and fMRI 4; $6 \times 45$ min of training)

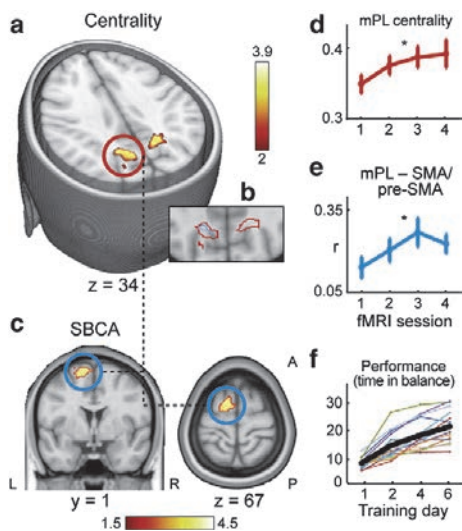
As a next step, we aimed to test whether performance improvements in the dynamic balance task during the whole training period (fMRI 1, fMRI 2, fMRI 3 and fMRI 4) correlate with individual centrality changes across the whole brain. It has been suggested that memory retrieval-induced reconsolidation processes are crucial for the integration of new information into existing memory networks (Sara, 2000; Tronson et al., 2006). Assuming that further motor training in the dynamic balance task progressively modifies functional

changes in specific brain regions, we tested for performance-related changes in centrality across the four scanning time points (fMRI 1–4). The parametric analysis for both average (thick black line in Fig. 3f; see Methods) as well as individual (average initial five trials on train 1; average of all trials on train 2 and 4; average of last five trials on train 6) performance improvements revealed a positive correlation in left mPL (fMRI 1–4;  $n = 14$ ;  $p < 0.05$  corrected for multiple comparisons across the whole brain; Figs. 3a, b, d). A cluster in the contralateral right mPL was only significant for the parametric correlation with average performance improvements (Figs. 3a and b).

The parametric SBCA for left mPL showed steadily increasing connectivity to left SMA/pre-SMA (Figs. 3c, e; Supplementary Table 2) in correlation with individual performance improvements. This pattern of SMA/pre-SMA - mPL connectivity was already enhanced at fMRI 2, however, with SMA/pre-SMA being the cortical locus of increased centrality (Fig. 2a). Hence, these results suggest core IFC changes between parietal and SMA/pre-SMA areas during the entire motor training period (Supplementary Fig. 1) (Hallett and Grafman, 1997).

#### Structure–function relationship

Although, studies with rats demonstrate an association between experience-dependent neuronal activity changes in a cortical brain area and corresponding structural changes that are dedicated to the



**Fig. 3.** Performance-related functional and structural changes. (a) Positive correlation between centrality increase in bilateral mPL (red) and average performance improvements (black line in *f*) across the six weeks ( $n=14$ ;  $p<0.05$  corrected for multiple comparisons). No negative correlation was detected. Bar indicates Z value. (b) Outlines indicate spatial overlap for positive correlations between centrality changes and performance improvements (see *f*; red: average; blue: individual improvements). Image is thresholded at  $Z>3$ . (c) SBCA (left mPL) revealed a connectivity increase to left SMA/pre-SMA (cyan) that correlated with individual performance values ( $n=14$ ;  $p<0.05$  corrected; no negative correlation). Bar indicates Z value. (d, e) Group averaged (d) centrality and (e) correlation values ( $\pm$  standard error) for fMRI 1–4 (main effect, centrality  $F_{(3,39)}=3.9$ ,  $p=0.015$ ; correlation  $F_{(3,39)}=4.8$ ,  $p=0.006$ ). (f) Average (black line) and individual (coloured lines) motor performance (y-axis shows time in balance) used for parametric correlation analyses. L, Left; R, Right; A, Anterior; P, Posterior.

formation of new synaptic connections (Maviel et al., 2004), no previous study found an association between training-induced macroscopic structural alterations and functional connectivity changes in the human brain. Therefore, we tested for temporal and spatial relationships between functional network changes and macroscopic structural changes in cortical grey matter regions and white matter fibre tracts. We used multimodal correlation analyses between centrality/IFC changes and balance training-related structural grey and white matter changes obtained from the same participants that were described previously by our group (Taubert et al., 2010). Specifically, we tested whether increased centrality or IFC occurs in the same brain networks and with comparable temporal dynamics to structural grey and white matter changes (Taubert et al., 2010). We previously found transient, initial and widespread grey matter changes in bilateral SMA/pre-SMA, bilateral DLPFC and the left inferior parietal lobe as well as slowly-evolving and performance-related changes in the orbital part of the left superior frontal gyrus (Fig. 2f and Supplementary Fig. 2). Figs. 2a, c, f illustrate coincident centrality, IFC and grey matter changes from fMRI 1 to fMRI 2 in SMA/pre-SMA and DLPFC. Using a parametric correlation analysis, we showed that the temporal dynamics of grey matter and centrality changes in left SMA/pre-SMA (across all scanning time points) positively correlate with each other (Fig. 2e, see also Supplementary Fig. 3). Second, we tested the hypothesis that core IFC changes between left SMA/pre-SMA and left mPL coincide with structural white matter changes in interconnecting fibre tracts. In addition to grey matter changes in bilateral SMA/pre-SMA, we previously found slowly-evolving mean diffusivity decreases across the four scanning

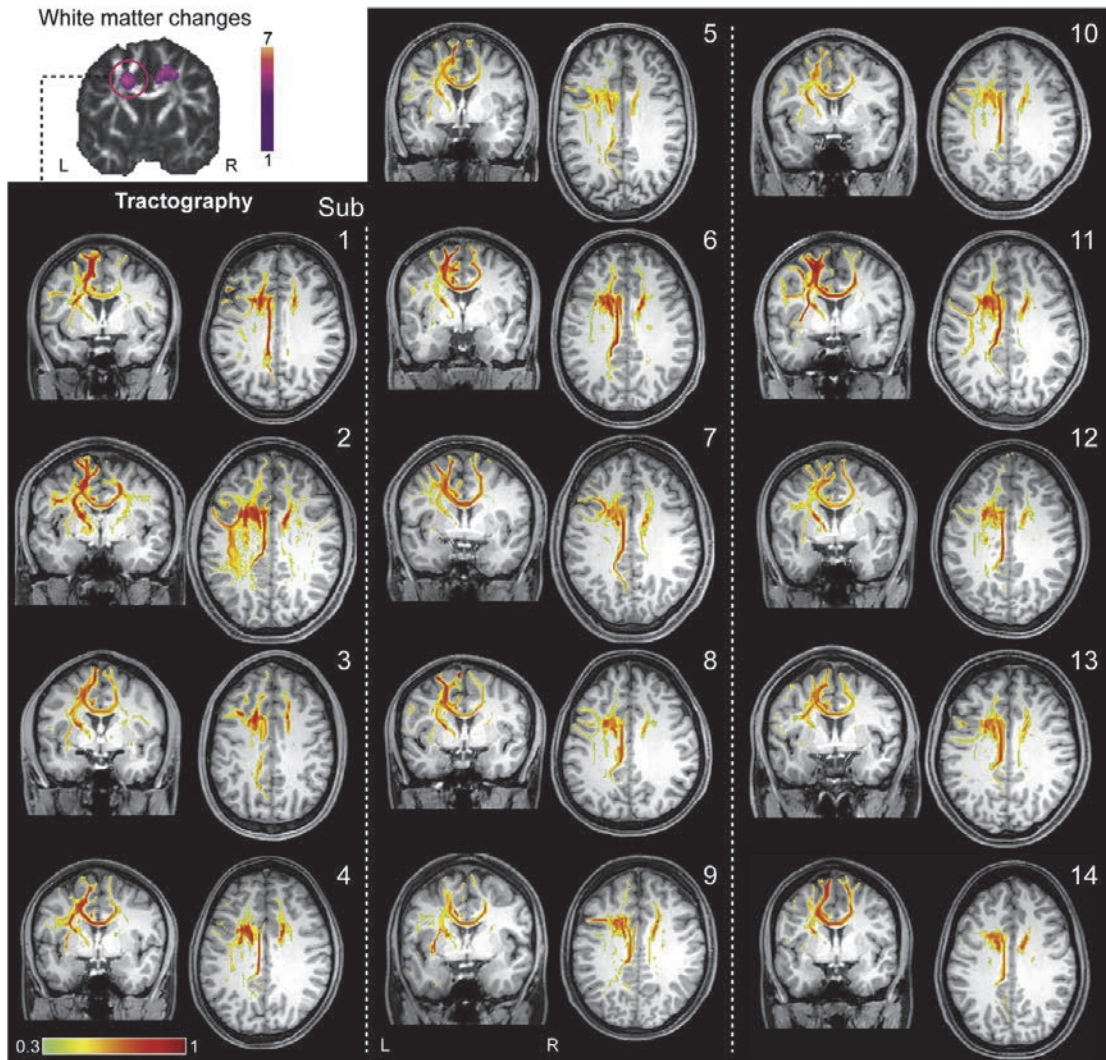
time points within white matter regions in bilateral anterior centrum semiovale (Fig. 3f) (Taubert et al., 2010). Using probabilistic tractography analysis with diffusion-tensor imaging data (DTI baseline scan;  $n=14$ ), we therefore aimed to track the fibre connections from the cluster in left anterior centrum semiovale in each subject. The individual data shows anatomical connections to left SMA/pre-SMA via transcallosal fibres and left mPL via cingulate fibres (Fig. 4), indicating slowly-evolving structural changes in functionally-relevant anatomical pathways during the whole learning period.

## Discussion

Developmental studies suggest reciprocal relations between intrinsic long-range functional connectivity and white matter fibre structure from childhood to adolescence, potentially supporting improved information processing in distributed networks (Hagmann et al., 2010; Power et al., 2010). According to Hebb's postulate (Hebb, 1949), the correct timing of neural signals is a prerequisite for the occurrence of learning-related synaptic plasticity in neural networks. The velocity and synchrony of neural transmission between distant cortical regions is regulated by the structure of white matter fibre tracts (Fields, 2008). Accordingly, motor learning has been shown to change the white matter microstructure in parietal regions (Scholz et al., 2009). Our data provide novel evidence for the functional relevance of training-induced white matter changes showing that intrinsic functional connectivity changes between left SMA/pre-SMA and mPL coincide with microstructural alterations in the underlying white matter fibre tracts (Fig. 3). Moreover, we can show that both, white matter and IFC changes correlate with individual performance improvements during the six weeks of training (Fig. 3). Data from our previous study also indicate performance-related grey and white matter changes in the left anterior prefrontal lobe (Supplementary Fig. 2; (Taubert et al., 2010)). Importantly, this region is anatomically and functionally connected with mPL via the cingulum bundle (Margulies et al., 2009; Petrides and Pandya, 2007; Vincent et al., 2008), indicating training-induced functional and structural brain plasticity in a large-scale network comprising interconnected regions across the entire cerebrum.

Furthermore, we provide evidence that cortical changes in functional centrality in left SMA/pre-SMA directly correlate with structural grey matter changes in this area (Fig. 2). A previous study demonstrated coincident changes in occipital grey matter volume and the task-evoked BOLD signal response after two weeks of daily mirror reading training (Ilg et al., 2008). Our results extend these findings showing that local grey matter changes also coincide with alterations in the functional connectivity patterns of the corresponding brain region. But what does this evidence tell us about possible physiological mechanisms of training-induced changes in intrinsic brain activity?

Electrophysiological studies suggest that intrinsic BOLD fluctuations may result from changes in slow cortical potentials (SCP;  $<4$  Hz) (He et al., 2008; Raichle, 2010). SCPs most consistently correlate with BOLD signal fluctuations (He et al., 2008). Similar to BOLD signal fluctuations, SCPs can be modulated by prior motor learning (Huber et al., 2004). These learning-induced modulations were most prominent within the low delta band ( $<2$  Hz) and at frequencies corresponding to the slow oscillation ( $<1$  Hz) and correlated with the amount of motor skill retention (Huber et al., 2004). It has been suggested that SCPs are generated by excitatory postsynaptic potentials at apical dendrites in pyramidal neurons (Birbaumer et al., 1990; McCallum and Curry, 1993). Recent animal studies, using long-term imaging of dendritic arbours, demonstrate the learning-induced formation and growth of spines on apical dendrites (Holtmaat and Svoboda, 2009). Spine changes are functionally relevant and lead to increased stimulus-evoked postsynaptic potentials (Trachtenberg et al., 2002; Wilbrecht et al., 2010). Furthermore,



**Fig. 4.** Probabilistic tractography from seed region in left anterior centrum semiovale. (a) Parametric (with individual performance values) mean diffusivity decrease in anterior centrum semiovale (mean diffusivity data from Taubert et al., 2010). (b) Individual maps from probabilistic tractography using left anterior centrum semiovale as a seed region (purple circle). Connectivity maps were overlaid on individual T1-weighted images. The bar was scaled according to the individual maximum probability value (value of 1) in each image. L, Left; R, Right.

they occur, like MRI-detectable grey matter changes in humans, very rapidly after an intervention (Tost et al., 2010; Xu et al., 2009). Although, the cellular mechanisms of training-induced grey matter changes, as measured with MRI, are largely unknown, recent evidence suggests that the remodelling of neuronal processes (encompassing presynaptic terminals that form synapses with dendritic spines) seems to be a reasonable mechanisms (Lerch et al., 2011). Based on these findings, we speculate that grey matter changes in SMA/pre-SMA may reflect the total amount of dendritic spine changes induced by motor training. The spine changes could lead to SCP alterations which can be inferred from changes in intrinsic BOLD signal

fluctuations (He et al., 2008). Although, we demonstrate a correlation between grey matter changes and alterations in intrinsic functional connectivity within the same area, future longitudinal studies using simultaneous EEG-fMRI recordings may unfold direct interactions between SCPs and BOLD signal changes as a result of training.

In summary, we demonstrate (1) a tight correlation between intrinsic functional connectivity and structural changes in SMA/pre-SMA and corresponding connections to mPL as well as (2) the longevity of balance training-induced functional changes under resting conditions. The latter suggests a new way to examine the spatial extent and fate of learning-related functional brain plasticity.



The former provides a general framework how internal or external alterations influence the structure and function of large-scale brain networks in humans.

#### Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at doi:10.1016/j.neuroimage.2011.05.078.

#### References

- Achard, S., Salvador, R., Whitcher, B., Suckling, J., Bullmore, E., 2006. A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs. *J. Neurosci.* 26, 63–72.
- Albert, N.B., Robertson, E.M., Miall, R.C., 2009. The resting human brain and motor learning. *Curr. Biol.* 19, 1023–1027.
- Birbaumer, N., Elbert, T., Canavan, A.G., Rockstroh, B., 1990. Slow potentials of the cerebral cortex and behavior. *Physiol. Rev.* 70, 1–41.
- Biswal, B., Yetkin, F.Z., Haughton, V.M., Hyde, J.S., 1995. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn. Reson. Med.* 34, 537–541.
- Bonacich, P., 2007. Some unique properties of eigenvector centrality. *Soc. Netw.* 29, 555–564.
- Draganski, B., Gaser, C., Busch, V., Schuierer, G., Bogdahn, U., May, A., 2004. Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. *Nature* 427, 311–312.
- Fields, R.D., 2008. White matter in learning, cognition and psychiatric disorders. *Trends Neurosci.* 31, 361–370.
- Fox, M.D., Raichle, M.E., 2007. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat. Rev. Neurosci.* 8, 700–711.
- Hagmann, P., Cammoun, L., Gigandet, X., Meuli, R., Honey, C.J., Wedeen, V.J., Sporns, O., 2008. Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS Biol.* 6, e159.
- Hagmann, P., Sporns, O., Madan, N., Cammoun, L., Pienaar, R., Wedeen, V.J., Meuli, R., Thiran, J.P., Grant, P.E., 2010. White matter maturation reshapes structural connectivity in the late developing human brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107, 19067–19072.
- Hallett, M., Grafman, J., 1997. Executive function and motor skill learning. *Int. Rev. Neurobiol.* 41, 297–323.
- Halsband, U., Lange, R.K., 2006. Motor learning in man: a review of functional and clinical studies. *J. Physiol. Paris* 99, 414–424.
- He, B.J., Snyder, A.Z., Zempel, J.M., Smyth, M.D., Raichle, M.E., 2008. Electrophysiological correlates of the brain's intrinsic large-scale functional architecture. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 105, 16039–16044.
- He, Y., Wang, J., Wang, L., Chen, Z.J., Yan, C., Yang, H., Tang, H., Zhu, C., Gong, Q., Zang, Y., Evans, A.C., 2009. Uncovering intrinsic modular organization of spontaneous brain activity in humans. *Plos One* 4, e5226.
- Hebb, D., 1949. *The Organization of Behavior*. Wiley, New York.
- Holtmaat, A., Svoboda, K., 2009. Experience-dependent structural synaptic plasticity in the mammalian brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 10, 647–658.
- Huber, R., Ghilardi, M.F., Massimini, M., Tononi, G., 2004. Local sleep and learning. *Nature* 430, 78–81.
- Ilg, R., Wohlschläger, A.M., Gaser, C., Liebau, Y., Dauner, R., Woller, A., Zimmer, C., Zihl, J., Muhlau, M., 2008. Gray matter increase induced by practice correlates with task-specific activation: a combined functional and morphometric magnetic resonance imaging study. *J. Neurosci.* 28, 4210–4215.
- Leiguarda, R.C., Marsden, C.D., 2000. Limb apraxias: higher-order disorders of sensorimotor integration. *Brain* 123 (Pt 5), 860–879.
- Leher, J.P., Yiu, A.P., Martinez-Canabal, A., Pekar, T., Bohbot, V.D., Frankland, P.W., Henkelman, R.M., Josselyn, S.A., Sled, J.G., 2011. Maze training in mice induces MRI-detectable brain shape changes specific to the type of learning. *NeuroImage* 54, 2086–2095.
- Lewis, C.M., Baldassarre, A., Committeri, G., Romani, G.L., Corbetta, M., 2009. Learning sculpts the spontaneous activity of the resting human brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106, 17558–17563.
- Lohmann, G., Müller, K., Bosch, V., Mentzel, H., Hessler, S., Chen, L., Zysset, S., von Cramon, D.Y., 2001. LIPSI—A new software system for the evaluation of functional magnetic resonance images of the human brain. *Comput. Med. Imaging Graph.* 25, 449–457.
- Lohmann, G., Margulies, D.S., Horstmann, A., Pleger, B., Lepsien, J., Goldhahn, D., Schloegl, H., Stumvoll, M., Villringer, A., Turner, R., 2010. Eigenvector centrality mapping for analyzing connectivity patterns in fMRI data of the human brain. *Plos One* 5, e10232.
- Margulies, D.S., Vincent, J.L., Kelly, C., Lohmann, G., Uddin, L.Q., Biswal, B.B., Villringer, A., Castellanos, F.X., Milham, M.P., Petrides, M., 2009. Precuneus shares intrinsic functional architecture in humans and monkeys. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106, 20069–20074.
- Maviel, T., Durkin, T.P., Menzaghi, F., Bontempi, B., 2004. Sites of neocortical reorganization critical for remote spatial memory. *Science* 305, 96–99.
- McCallum, W.C., Curry, S.H. (Eds.), 1993. *Slow Potential Changes in the Human Brain*. Plenum Press, New York.
- Pascual-Leone, A., Grafman, J., Hallett, M., 1995. Procedural learning and prefrontal cortex. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 769, 61–70.
- Petrides, M., Pandya, D.N., 2007. Efferent association pathways from the rostral prefrontal cortex in the macaque monkey. *J. Neurosci.* 27, 11573–11586.
- Poline, J.B., Worsley, K.J., Evans, A.C., Friston, K.J., 1997. Combining spatial extent and peak intensity to test for activations in functional imaging. *NeuroImage* 5, 83–96.
- Power, J.D., Fair, D.A., Schlaggar, B.L., Petersen, S.E., 2010. The development of human functional brain networks. *Neuron* 67, 735–748.
- Raichle, M.E., 2010. Two views of brain function. *Trends Cogn. Sci.* 14, 180–190.
- Rizzolatti, G., Luppino, G., 2001. The cortical motor system. *Neuron* 31, 889–901.
- Sara, S.J., 2000. Retrieval and reconsolidation: toward a neurobiology of remembering. *Learn. Mem.* 7, 73–84.
- Scholz, J., Klein, M.C., Behrens, T.E., Johansen-Berg, H., 2009. Training induces changes in white-matter architecture. *Nat. Neurosci.* 12, 1370–1371.
- Seeley, W.W., Crawford, R.K., Zhou, J., Miller, B.L., Greicius, M.D., 2009. Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. *Neuron* 62, 42–52.
- Tambini, A., Ketz, N., Davachi, L., 2010. Enhanced brain correlations during rest are related to memory for recent experiences. *Neuron* 65, 280–290.
- Taubert, M., Draganski, B., Anwänder, A., Müller, K., Horstmann, A., Villringer, A., Ragert, P., 2010. Dynamic properties of human brain structure: learning-related changes in cortical areas and associated fiber connections. *J. Neurosci.* 30, 11670–11677.
- Tost, H., Braus, D.F., Hakimi, S., Ruf, M., Vollmert, C., Hohn, F., Meyer-Lindenberg, A., 2010. Acute D2 receptor blockade induces rapid, reversible remodeling in human cortical-striatal circuits. *Nat. Neurosci.* 13, 920–922.
- Trachtenberg, J.T., Chen, B.E., Knott, G.W., Feng, G., Sanes, J.R., Welker, E., Svoboda, K., 2002. Long-term in vivo imaging of experience-dependent synaptic plasticity in adult cortex. *Nature* 420, 788–794.
- Tronson, N.C., Wiseman, S.L., Olsson, P., Taylor, J.R., 2006. Bidirectional behavioral plasticity of memory reconsolidation depends on amygdala protein kinase A. *Nat. Neurosci.* 9, 167–169.
- Vincent, J.L., Kahn, I., Snyder, A.Z., Raichle, M.E., Buckner, R.L., 2008. Evidence for a frontoparietal control system revealed by intrinsic functional connectivity. *J. Neurophysiol.* 100, 3328–3342.
- Wilbrecht, L., Holtmaat, A., Wright, N., Fox, K., Svoboda, K., 2010. Structural plasticity underlies experience-dependent functional plasticity of cortical circuits. *J. Neurosci.* 30, 4927–4932.
- Xu, T., Yu, X., Perlik, A.J., Tobin, W.F., Zweig, J.A., Tennant, K., Jones, T., Zuo, Y., 2009. Rapid formation and selective stabilization of synapses for enduring motor memories. *Nature* 462, 915–919.



**Marco Taubert<sup>1</sup>**

(Meinel-Preis, 1. Preisträger Referate wissenschaftlicher Nachwuchs)

## Strukturelle Neuroplastizität und motorisches Lernen\*

### Summary

Recent findings in neuroscience suggest that human brain structure changes in response to environmental alterations and skill learning. Whereas much is known about structural changes after intensive practice for several months, little is known about the effects of single practice sessions on macroscopic grey and white matter changes and about progressive (dynamic) morphological alterations relative to improved task proficiency during learning for several weeks. Using T1-weighted and diffusion weighted imaging in humans, we demonstrated significant grey matter alterations in frontal and parietal brain areas following only two sessions of practice in a complex stabilometer balancing task (Taubert et al., 2010). Grey matter changes in the prefrontal cortex correlated positive with subject's performance improvements during a six weeks learning period. Furthermore, we found that microstructural changes of fractional anisotropy in corresponding white matter regions followed the same temporal dynamic in relation to task performance. The results make clear how marginal alterations in our ever changing environment affect adult brain structure and elucidate the interrelated reorganization in cortical areas and associated fibre connections in correlation with improvements in task performance.

---

<sup>1</sup> Betreuer der Arbeit ist Herr Professor Dr. Jürgen Krug, Institut für Allgemeine Bewegungs- und Trainingswissenschaft, Sportwissenschaftliche Fakultät, Universität Leipzig.  
\*Die Untersuchung entstand am MPI für Kognitions- und Neurowissenschaften (Abteilungsleiter: Prof. Arno Villringer; Arbeitsgruppenleiter: Dr. Patrick Ragert)

## **Zusammenfassung**

Neurowissenschaftliche Befunde deuten darauf hin, dass die Gehirnstruktur erwachsener Menschen durch Umwelteinflüsse und Lernprozesse verändert werden kann. Es konnte z. B. gezeigt werden, dass ein mehrmonatiges, täglich durchgeführtes Jonglage-Training zu strukturellen Veränderungen in visuellen Gehirnarealen führt. Unklar ist jedoch, (1) ob bereits wenige Übungseinheiten einen Einfluss auf die Gehirnstruktur haben können und (2) ob es einen Zusammenhang zwischen der zeitlichen Dynamik struktureller Veränderungen in der grauen und weißen Substanz und den Leistungsverbesserungen in einer motorischen Aufgabe innerhalb einer längeren Lernphase gibt. In einer Längsschnittuntersuchung mit Magnetresonanztomografie (MRT) konnte gezeigt werden, dass bereits 2x 45 Minuten Training in einer komplexen Gleichgewichtsaufgabe (verteilt über zwei Wochen) eine signifikante, strukturelle Veränderung in der grauen und weißen Substanz in frontalen und parietalen Gehirnbereichen bewirkt (Taubert et al., 2010). Die Veränderungen im präfrontalen Bereich während der sechswöchigen Lernphase korrelierten dabei positiv mit den individuellen Leistungsverbesserungen in der motorischen Aufgabe. Zudem zeigten sich leistungsabhängige, strukturelle Veränderungen in der weißen Substanz in unmittelbar angrenzenden Gebieten im Präfrontallappen. Diese Ergebnisse verdeutlichen das enorme Anpassungspotential des erwachsenen Gehirns an motorische Trainingsbelastungen mit geringem Übungsumfang. Der Zusammenhang zwischen den Veränderungen in der grauen und weißen Substanz und den individuellen Leistungsverbesserung betont die Verhaltensrelevanz trainingsbedingter struktureller Neuroplastizität.

**Schlagworte:** Motorisches Lernen, Magnetresonanztomografie, graue Substanz, weiße Substanz, Stabilometer

Die zielgerichtete Verarbeitung und Weiterleitung von Informationen im Gehirn ist grundlegend für das menschliche Verhalten, wie z. B. die Formulierung eines Wortes, die Erinnerung an ein vergangenes Ereignis oder die Ausführung einer Bewegungssequenz beim Tanzen. Die neuronalen Prozesse der Informationsverarbeitung und -weiterleitung innerhalb und zwischen den verschiedenen Gehirnzentren werden maßgeblich von der vorherrschenden Hirnstruktur bestimmt, also der Struktur der einzelnen Hirnregionen in der grauen Substanz und der Struktur der Nervenfaserverbindungen in der weißen Substanz. Eine Reihe von neurowissenschaftlichen Studien zur strukturellen Magnetresonanztomografie (MRT) legen die Vermutung nahe, dass individuelle Lernprozesse einen Einfluss auf die Struktur der grauen und weißen Substanz des menschlichen Gehirns

haben. So konnte gezeigt werden, dass professionelle Musiker eine unterschiedliche Struktur der grauen und weißen Substanz in senso-motorischen Gehirnbereichen im Vergleich zu Nicht-Musikern aufweisen (Gaser & Schlaug, 2003; Bengtsson et al., 2005). Diese Querschnittsbefunde deuten einerseits darauf hin, dass langjährige motorische Trainingsprozesse die Gehirnstruktur möglicherweise verändern können, sie sind andererseits jedoch nicht in der Lage zu klären, ob es sich bei den gefundenen Unterschieden um trainingsbedingte Anpassungen oder eine genetische Prädisposition handelt. Die Frage stellt sich, ob die gefundenen Unterschiede in der Gehirnstruktur zwischen Experten und Novizen (Gaser & Schlaug, 2003) an dem langjährigen Training lagen oder ob die Experten von vornherein eine Prädisposition zur Entwicklung einer bestimmten Gehirnstruktur besaßen und evtl. deshalb veranlagt sind für bestimmte Spitzenleistungen in einer Disziplin? In Bezug zur ersten Frage konnten neuere Längsschnittstudien zur MRT zeigen, dass sich die Struktur der grauen und weißen Substanz im erwachsenen, menschlichen Gehirn anhand von motorischen Lernprozessen verändert (Draganski et al., 2004; Boyke et al., 2008; Driemeyer et al., 2008; Scholz et al., 2009). Das Erlernen einer Dreiball-Kaskade im Jonglieren über einen Zeitraum von drei aufeinander folgenden Monaten führte zu einer Zunahme der Dichte der grauen Substanz im visuellen Gehirnareal V5/hMT auf der rechten und linken Hemisphäre sowie dem linken intraparietalen Sulcus (Draganski et al., 2004). Somit veränderten sich Gehirnbereiche, die mit der visuellen Verarbeitung von Objektbewegungen und deren Nutzung für die motorische Planung assoziiert werden. Diese trainingsbedingten strukturellen Veränderungen verringerten sich jedoch nach einer dreimonatigen Trainingspause (Draganski et al., 2004). In Folgestudien konnte der Effekt des Jonglage-trainings auf die Struktur der Areale V5/hMT bestätigt und darüber hinaus auch bei Versuchspersonen im Seniorenalter nachgewiesen werden (Boyke et al., 2008; Driemeyer et al., 2008). Neuere Befunde mit Hilfe der diffusionsgewichteten Bildgebung konnten zeigen, dass es ebenso zu trainingsbedingten strukturellen Veränderung in der weißen Substanz kommt (Scholz et al., 2009), also den Bereichen, die die Nervenfaserverbindungen zwischen den einzelnen Gehirnarealen beinhalten. Ungeklärt ist jedoch, welche Verhaltensrelevanz die trainingsbedingten strukturellen Anpassungen besitzen (Draganski and May, 2008). Die bisherigen Befunde (Draganski et al., 2004; Boyke et al., 2008; Driemeyer et al., 2008) konnten keinen Zusammenhang zwischen den strukturellen Veränderungen und den Leistungsverbesserungen in der motorischen Aufgabe (Jonglieren) nachweisen. Zudem ist nicht bekannt, welche zeitliche Dynamik die strukturellen Veränderungen (Beginn und Verlauf) während der Aneignungsphase einer motorischen Aufgabe aufweisen und welchen räumlichen Zusammenhang die trainingsbedingten Anpassungen in der grauen und weißen Substanz besitzen. In den Studien von Draganski et al. (2004), Boyke et al. (2008) und Scholz et al. (2009) erfolgten die MRT-Sitzungen lediglich vor und nach der Lernphase (sowie nach einer mehrwöchigen Trainingspause), wodurch keine Aussagen über die zeitliche Dynamik getroffen werden konnten. Lediglich in der Studie von Driemeyer et al. (2008) wurde an drei verschiedenen Zeitpunkten während der Aneignungsphase und an zwei verschiedenen Zeitpunkten während der Trai-

ningspause eine MRT-Sitzung durchgeführt. Die Autoren gaben jedoch keine konkreten Informationen über die zeitliche Dynamik der strukturellen Veränderungen über die drei MRT-Sitzungen während der Aneignungsphase (Driemeyer et al., 2008).

### **Untersuchungsmethodik**

Wir führten eine Längsschnittuntersuchung mit einer Versuchs- (VG; n=14) und Kontrollgruppe (KG; n=14) durch (Taubert et al., 2010). In der VG erfolgten das Erlernen einer Gleichgewichtsaufgabe auf dem Stabilometer (Abb. 1) über einen Zeitraum von sechs Wochen sowie ein Behaltenstest nach dreimonatiger Trainingspause. Trainiert wurde einmal pro Woche für 45 Minuten (15 Durchgänge à 30 s) im Abstand von einer Woche. Ziel der Aufgabe war das Ausbalancieren einer frei schwingenden Plattform und die Maximierung der Zeit in einem 3° Intervall von der Horizontalachse über die 30 s. Die MRT-Sitzungen fanden aller zwei Wochen jeweils vor dem Training statt: MRT1 vor dem ersten Training; MRT2 vor dem dritten Training; MRT3 vor dem fünften Training und MRT4 eine Woche nach dem letzten Trainingstag. Die KG führte kein Training durch und wurde zweimal im Abstand von zwei Wochen mit Hilfe der MRT untersucht. Für genauere Details zum experimentellen Design siehe Taubert et al. (2010). Die Stabilometeraufgabe wurde gewählt, um einen quantitativen Leistungsparameter zu erhalten sowohl für eine Bestimmung des Leistungsfortschritts als auch für eine Korrelation mit den strukturellen Veränderungen. Die bisherigen MRT Studien zum Jonglieren (Boyke et al., 2008) verwendeten lediglich qualitative Einschätzungen der Leistungsverbesserung. Der kurze Trainingsumfang pro Woche (45 min) sollte einen frühen Deckeneffekt der strukturellen Veränderungen vermeiden und die zeitliche Dynamik während der Aneignungsphase hervorheben. Die Bestimmung der Struktur der grauen Substanz beruht auf der Analyse von T1-gewichteten Gehirnbildern mit Hilfe der Voxel-Basierten Morphometrie. Die diffusionsgewichtete Bildgebung diente der Erfassung der weißen Substanz und wurde mit Hilfe der voxel-basierten Analyse verschiedener Diffusionsparameter (für eine genauere Beschreibung siehe Taubert et al., 2010) ausgewertet.

### **Ergebnisse**

Die Vpn verbesserten sich in der motorischen Aufgabe über die gesamte Lernphase. Es zeigten sich signifikante Verbesserungen in den ersten drei Trainingswochen sowie zwischen der vierten und fünften Woche. Zudem beobachteten wir eine hohe Stabilität der Balancierleistung im Behaltenstest (Taubert et al., 2010). Die MRT-Analyse zeigte eine Zunahme der Dichte der grauen Substanz im supplementär-motorischen und präfrontalen Kortex beidseits und dem linken inferior parietalen Kortex nach zwei Wochen (2 x 45 Minuten Training; Abb. 1). Trotz ansteigender Leistungskurve waren diese Veränderungen kurzlebig und verkleinerten sich zu MRT3. Zudem fanden wir auch eine transiente Ab-

nahme der fraktionellen Anisotropie, ein Marker für mikrostrukturelle Veränderungen in der weißen Substanz, im linken Präfrontallappen nach zwei Wochen. Im Gegenzug beobachteten wir eine sukzessive Zunahme der Dichte der grauen Substanz im linken anterioren präfrontalen Kortex über die vier MRT-Zeitpunkte (Abb. 1). Diese Veränderungen korrelierten positiv mit den individuellen Leistungsverbesserungen über die sechs Trainingswochen. Weiterhin zeigten sich sukzessive, mikrostrukturelle Veränderungen in der angrenzenden weißen Substanz im Präfrontallappen. Wir beobachteten keine Veränderungen in der grauen und weißen Substanz in der KG.

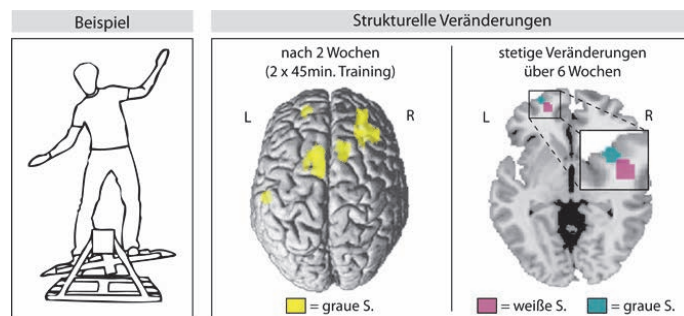


Abb. 1. Links: Schematische Zeichnung des Stabilometers. Rechts: Lernbedingte strukturelle Veränderung in der grauen (graue S.) und weißen (weiße S.) Substanz

#### Diskussion und Ausblick

Die Ergebnisse verdeutlichen das enorme Potenzial des erwachsenen Gehirns zur strukturellen Anpassung an kurzzeitige und weniger umfangreiche Trainingsreize (2 x 45 Minuten Training). Signifikante trainingsbedingte Veränderungen in der grauen Substanz konnten bisher nach einem täglichen Jonglage-Training über drei Monate gezeigt werden (Draganski et al., 2004; Boyke et al., 2008). Ein Trend zur strukturellen Veränderung ergab sich bereits nach einer Woche täglichem Jonglage-Training (Driemeyer et al., 2008). Somit scheint die Zeitspanne zwischen den MRT-Messungen ein wesentlicher Faktor zur Herausbildung einer trainingsbedingten strukturellen Veränderung zu sein. Dem gegenüber steht ein neuerer Befund zur strukturellen Veränderung in der grauen Substanz zwei bis drei Stunden nach der Einnahme eines Medikaments (Dopaminrezeptorblocker, (Tost et al., 2010)). In zukünftigen Studien sollte geklärt werden, ob diese schnellen Veränderungen ebenso durch ein motorisches Training ausgelöst werden können und wie potentielle schnelle Veränderungen mit stetig entwickelnden Veränderungen im Sinne einer Systemkonsolidierung (Frankland & Bontempi, 2005) zusammenhängen.

Des Weiteren ist noch ungeklärt, welche funktionellen Konsequenzen eine trainingsbedingte strukturelle Veränderung mit sich zieht. Kommt es zu einer stärkeren Aktivierung eines strukturell veränderten Gehirnbereichs, wenn eine bestimmte Aufgabe ausgeführt wird? Führt die strukturelle Veränderung zu einer verstärkten Kommunikation zwischen einzelnen Gehirnbereichen? Die Klärung dieser Fragen scheint essentiell für die Entschlüsselung der Verhaltensrelevanz trainingsbedingter struktureller Veränderungen zu sein.

Die Analyse der vier MRT-Zeitpunkte zeigte, dass die strukturellen Veränderungen in der grauen Substanz eine unterschiedliche zeitliche Dynamik in verschiedenen Gehirnarealen aufweisen. Wir erkannten eine initiale, transiente Zunahme in senso-motorisch assoziierten Gehirnarealen nach zwei Wochen sowie eine sukzessive Zunahme in Bereichen des linken anterior präfrontalen Kortex, die mit den individuellen Leistungsverbesserungen in der Stabilometeraufgabe korrelierte. Bemerkenswert ist, dass es ebenso in unmittelbar angrenzenden Gebieten zu leistungsabhängigen Veränderungen in den Fasertrakten der weißen Substanz kommt. Somit teilen die stetigen Veränderungen in der Hirnstruktur gleiche räumliche und zeitliche Dynamiken in grauer und weißer Substanz. Eine eindeutige Interpretation dieser Ergebnisse im Hinblick auf die Leistungsentwicklung auf dem Stabilometer scheint zum jetzigen Zeitpunkt schwierig und erfordert eine genauere biomechanische Charakterisierung der Bewegungsausführung auf dem Stabilometer sowie deren Veränderung durch das Training in zukünftigen Untersuchungen. Weitere Informationen zur Untersuchung finden Sie in Taubert et al. (2010).

#### Literatur

Bengtsson, S.L., Nagy, Z., Skare, S., Forsman, L., Forssberg, H. & Ullen, F. (2005). Extensive piano practicing has regionally specific effects on white matter development. *Nat. Neurosci.*, 8, 1148-1150.

Boyke, J., Driemeyer, J., Gaser, C., Buchel, C. & May, A. (2008). Training-induced brain structure changes in the elderly. *J. Neurosci.*, 28, 7031-7035.

Draganski, B. & May, A. (2008). Training-induced structural changes in the adult human brain. *Behav. Brain Res.*, 192, 137-142.

Draganski, B., Gaser, C., Busch, V., Schuierer, G., Bogdahn, U. & May, A. (2004). Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. *Nature*, 427, 311-312.

Driemeyer, J., Boyke, J., Gaser, C., Buchel, C. & May, A. (2008). Changes in gray matter induced by learning--revisited. *PLoS ONE*, 3, e2669.

Frankland, P.W. & Bontempi, B. (2005). The organization of recent and remote memories. *Nat. Rev. Neurosci.*, 6, 119-130.

Gaser, C. & Schlaug, G. (2003). Brain structures differ between musicians and non-musicians. *J. Neurosci.*, 23, 9240-9245.

Scholz, J., Klein, M.C., Behrens, T.E. & Johansen-Berg, H. (2009). Training induces changes in white-matter architecture. *Nat. Neurosci.*, 12, 1370-1371.

Taubert, M., Draganski, B., Anwander, A., Müller, K., Horstmann, A., Villringer, A. & Ragert, P. (2010). Dynamic properties of human brain structure: learning-related changes in cortical areas and associated fiber connections. *J. Neurosci.*, 30, 11670-11677.

Tost, H., Braus, D.F., Hakimi, S., Ruf, M., Vollmert, C., Hohn, F. & Meyer-Lindenberg, A. (2010). Acute D2 receptor blockade induces rapid, reversible remodeling in human cortical-striatal circuits. *Nat. Neurosci.*, 13, 920-922.

#### **Verfasser**

**Marco Taubert**, Abteilung für Neurologie, Max-Planck-Institut (MPI) für Kognitions- und Neurowissenschaften, Leipzig

## MPI Series in Human Cognitive and Brain Sciences:

- 1 Anja Hahne  
*Charakteristika syntaktischer und semantischer Prozesse bei der auditiv Sprachverarbeitung: Evidenz aus ereigniskorrelierten Potentialstudien*
- 2 Ricarda Schubotz  
*Erinnern kurzer Zeitdauern: Behaviorale und neurophysiologische Korrelate einer Arbeitsgedächtnisfunktion*
- 3 Volker Bosch  
*Das Halten von Information im Arbeitsgedächtnis: Dissoziationen langsamer corticaler Potentiale*
- 4 Jorge Jovicich  
*An investigation of the use of Gradient- and Spin-Echo (GRASE) imaging for functional MRI of the human brain*
- 5 Rosemary C. Dymond  
*Spatial Specificity and Temporal Accuracy in Functional Magnetic Resonance Investigations*
- 6 Stefan Zysset  
*Eine experimentalpsychologische Studie zu Gedächtnisabrufprozessen unter Verwendung der funktionellen Magnetresonanztomographie*
- 7 Ulrich Hartmann  
*Ein mechanisches Finite-Elemente-Modell des menschlichen Kopfes*
- 8 Bertram Opitz  
*Funktionelle Neuroanatomie der Verarbeitung einfacher und komplexer akustischer Reize: Integration haemodynamischer und elektro-physiologischer Maße*
- 9 Gisela Müller-Plath  
*Formale Modellierung visueller Suchstrategien mit Anwendungen bei der Lokalisation von Hirnfunktionen und in der Diagnostik von Aufmerksamkeitsstörungen*
- 10 Thomas Jacobsen  
*Characteristics of processing morphological structural and inherent case in language comprehension*
- 11 Stefan Kölsch  
*Brain and Music  
A contribution to the investigation of central auditory processing with a new electrophysiological approach*
- 12 Stefan Frisch  
*Verb-Argument-Struktur, Kasus und thematische Interpretation beim Sprachverstehen*
- 13 Markus Ullsperger  
*The role of retrieval inhibition in directed forgetting – an event-related brain potential analysis*
- 14 Martin Koch  
*Measurement of the Self-Diffusion Tensor of Water in the Human Brain*
- 15 Axel Hutt  
*Methoden zur Untersuchung der Dynamik raumzeitlicher Signale*
- 16 Frithjof Kruggel  
*Detektion und Quantifizierung von Hirnaktivität mit der funktionellen Magnetresonanztomographie*
- 17 Anja Dove  
*Lokalisierung an internen Kontrollprozessen beteiligter Hirngebiete mithilfe des Aufgabenwechselparadigmas und der ereigniskorrelierten funktionellen Magnetresonanztomographie*
- 18 Karsten Steinhauer  
*Hirnphysiologische Korrelate prosodischer Satzverarbeitung bei gesprochener und geschriebener Sprache*
- 19 Silke Urban  
*Verbinformationen im Satzverstehen*
- 20 Katja Werheid  
*Implizites Sequenzlernen bei Morbus Parkinson*
- 21 Doreen Nessler  
*Is it Memory or Illusion? Electrophysiological Characteristics of True and False Recognition*
- 22 Christoph Herrmann  
*Die Bedeutung von 40-Hz-Oszillationen für kognitive Prozesse*
- 23 Christian Fiebach  
*Working Memory and Syntax during Sentence Processing.  
A neurocognitive investigation with event-related brain potentials and functional magnetic resonance imaging*
- 24 Grit Hein  
*Lokalisation von Doppelaufgabendefiziten bei gesunden älteren Personen und neurologischen Patienten*
- 25 Monica de Filippis  
*Die visuelle Verarbeitung unbeachteter Wörter. Ein elektrophysiologischer Ansatz*
- 26 Ulrich Müller  
*Die katecholaminerge Modulation präfrontaler kognitiver Funktionen beim Menschen*
- 27 Kristina Uhl  
*Kontrollfunktion des Arbeitsgedächtnisses über interferierende Information*
- 28 Ina Bornkessel  
*The Argument Dependency Model: A Neurocognitive Approach to Incremental Interpretation*



- 29 Sonja Lattner  
*Neurophysiologische Untersuchungen zur auditorischen Verarbeitung von Stimminformationen*
- 30 Christin Grünewald  
*Die Rolle motorischer Schemata bei der Objektpräsentation: Untersuchungen mit funktioneller Magnetresonanztomographie*
- 31 Annett Schirmer  
*Emotional Speech Perception: Electrophysiological Insights into the Processing of Emotional Prosody and Word Valence in Men and Women*
- 32 André J. Szameitat  
*Die Funktionalität des lateral-präfrontalen Cortex für die Verarbeitung von Doppelaufgaben*
- 33 Susanne Wagner  
*Verbales Arbeitsgedächtnis und die Verarbeitung ambiger Wörter in Wort- und Satzkontexten*
- 34 Sophie Manthey  
*Hirn und Handlung: Untersuchung der Handlungsrepräsentation im ventralen prämotorischen Cortex mit Hilfe der funktionellen Magnet-Resonanz-Tomographie*
- 35 Stefan Heim  
*Towards a Common Neural Network Model of Language Production and Comprehension: fMRI Evidence for the Processing of Phonological and Syntactic Information in Single Words*
- 36 Claudia Friedrich  
*Prosody and spoken word recognition: Behavioral and ERP correlates*
- 37 Ulrike Lex  
*Sprachlateralisierung bei Rechts- und Linkshändern mit funktioneller Magnetresonanztomographie*
- 38 Thomas Arnold  
*Computergestützte Befundung klinischer Elektroenzephalogramme*
- 39 Carsten H. Wolters  
*Influence of Tissue Conductivity Inhomogeneity and Anisotropy on EEG/MEG based Source Localization in the Human Brain*
- 40 Ansgar Hantsch  
*Fisch oder Karpfen? Lexikale Aktivierung von Benennungsalternative bei der Objektbenennung*
- 41 Peggy Bungert  
*Zentralnervöse Verarbeitung akustischer Informationen  
Signalidentifikation, Signallateralisation und zeitgebundene Informationsverarbeitung bei Patienten mit erworbenen Hirnschädigungen*
- 42 Daniel Senkowski  
*Neuronal correlates of selective attention: An investigation of electro-physiological brain responses in the EEG and MEG*
- 43 Gert Wollny  
*Analysis of Changes in Temporal Series of Medical Images*
- 44 Angelika Wolf  
*Sprachverstehen mit Cochlea-Implantat: EKP-Studien mit postlingual ertaubten erwachsenen CI-Trägern*
- 45 Kirsten G. Volz  
*Brain correlates of uncertain decisions: Types and degrees of uncertainty*
- 46 Hagen Huttner  
*Magnetresonanztomographische Untersuchungen über die anatomische Variabilität des Frontallappens des menschlichen Großhirns*
- 47 Dirk Köster  
*Morphology and Spoken Word Comprehension: Electrophysiological Investigations of Internal Compound Structure*
- 48 Claudia A. Hruska  
*Einflüsse kontextueller und prosodischer Informationen in der auditorischen Satzverarbeitung: Untersuchungen mit ereigniskorrelierten Hirnpotentialen*
- 49 Hannes Ruge  
*Eine Analyse des raum-zeitlichen Musters neuronaler Aktivierung im Aufgabenwechselfparadigma zur Untersuchung handlungssteuernder Prozesse*
- 50 Ricarda I. Schubotz  
*Human premotor cortex: Beyond motor performance*
- 51 Clemens von Zerssen  
*Bewusstes Erinnern und falsches Wiedererkennen: Eine funktionelle MRT Studie neuroanatomischer Gedächtniskorrelate*
- 52 Christiane Weber  
*Rhythm is gonna get you.  
Electrophysiological markers of rhythmic processing in infants with and without risk for Specific Language Impairment (SLI)*
- 53 Marc Schönwiesner  
*Functional Mapping of Basic Acoustic Parameters in the Human Central Auditory System*
- 54 Katja Fiehler  
*Temporospatial characteristics of error correction*
- 55 Britta Stolterfoht  
*Processing Word Order Variations and Ellipses: The Interplay of Syntax and Information Structure during Sentence Comprehension*
- 56 Claudia Danielmeier  
*Neuronale Grundlagen der Interferenz zwischen Handlung und visueller Wahrnehmung*

- 57 Margret Hund-Georgiadis  
*Die Organisation von Sprache und ihre Reorganisation bei ausgewählten, neurologischen Erkrankungen gemessen mit funktioneller Magnetresonanztomographie – Einflüsse von Händigkeit, Läsion, Performanz und Perfusion*
- 58 Jutta L. Mueller  
*Mechanisms of auditory sentence comprehension in first and second language: An electrophysiological miniature grammar study*
- 59 Franziska Biedermann  
*Auditorische Diskriminationsleistungen nach unilateralen Läsionen im Di- und Telenzephalon*
- 60 Shirley-Ann Rüschemeyer  
*The Processing of Lexical Semantic and Syntactic Information in Spoken Sentences: Neuroimaging and Behavioral Studies of Native and Non-Native Speakers*
- 61 Kerstin Leuckefeld  
*The Development of Argument Processing Mechanisms in German. An Electrophysiological Investigation with School-Aged Children and Adults*
- 62 Axel Christian Kühn  
*Bestimmung der Lateralisierung von Sprachprozessen unter besondere Berücksichtigung des temporalen Cortex, gemessen mit fMRT*
- 63 Ann Pannekamp  
*Prosodische Informationsverarbeitung bei normalsprachlichem und deviantem Satzmaterial: Untersuchungen mit ereigniskorrelierten Hirnpotentialen*
- 64 Jan Derrfuß  
*Functional specialization in the lateral frontal cortex: The role of the inferior frontal junction in cognitive control*
- 65 Andrea Mona Philipp  
*The cognitive representation of tasks – Exploring the role of response modalities using the task-switching paradigm*
- 66 Ulrike Toepel  
*Contrastive Topic and Focus Information in Discourse – Prosodic Realisation and Electrophysiological Brain Correlates*
- 67 Karsten Müller  
*Die Anwendung von Spektral- und Waveletanalyse zur Untersuchung der Dynamik von BOLD-Zeitreihen verschiedener Hirnareale*
- 68 Sonja A.Kotz  
*The role of the basal ganglia in auditory language processing: Evidence from ERP lesion studies and functional neuroimaging*
- 69 Sonja Rossi  
*The role of proficiency in syntactic second language processing: Evidence from event-related brain potentials in German and Italian*
- 70 Birte U. Forstmann  
*Behavioral and neural correlates of endogenous control processes in task switching*
- 71 Silke Paulmann  
*Electrophysiological Evidence on the Processing of Emotional Prosody: Insights from Healthy and Patient Populations*
- 72 Matthias L. Schroeter  
*Enlightening the Brain – Optical Imaging in Cognitive Neuroscience*
- 73 Julia Reinholz  
*Interhemispheric interaction in object- and word-related visual areas*
- 74 Evelyn C. Ferstl  
*The Functional Neuroanatomy of Text Comprehension*
- 75 Miriam Gade  
*Aufgabeneinhibition als Mechanismus der Konfliktreduktion zwischen Aufgabenrepräsentationen*
- 76 Juliane Hofmann  
*Phonological, Morphological, and Semantic Aspects of Grammatical Gender Processing in German*
- 77 Petra Augurzky  
*Attaching Relative Clauses in German – The Role of Implicit and Explicit Prosody in Sentence Processing*
- 78 Uta Wolfensteller  
*Habituelle und arbiträre sensorimotorische Verknüpfungen im lateralen prämotorischen Kortex des Menschen*
- 79 Päivi Sivonen  
*Event-related brain activation in speech perception: From sensory to cognitive processes*
- 80 Yun Nan  
*Music phrase structure perception: the neural basis, the effects of acculturation and musical training*
- 81 Katrin Schulze  
*Neural Correlates of Working Memory for Verbal and Tonal Stimuli in Nonmusicians and Musicians With and Without Absolute Pitch*
- 82 Korinna Eckstein  
*Interaktion von Syntax und Prosodie beim Sprachverstehen: Untersuchungen anhand ereigniskorrelierter Hirnpotentiale*
- 83 Florian Th. Siebörger  
*Funktionelle Neuroanatomie des Textverstehens: Kohärenzbildung bei Witzen und anderen ungewöhnlichen Texten*

- 84 Diana Böttger  
*Aktivität im Gamma-Frequenzbereich des EEG: Einfluss demographischer Faktoren und kognitiver Korrelate*
- 85 Jörg Bahlmann  
*Neural correlates of the processing of linear and hierarchical artificial grammar rules: Electrophysiological and neuroimaging studies*
- 86 Jan Zwickel  
*Specific Interference Effects Between Temporally Overlapping Action and Perception*
- 87 Markus Ullsperger  
*Functional Neuroanatomy of Performance Monitoring: fMRI, ERP, and Patient Studies*
- 88 Susanne Dietrich  
*Vom Brüllen zum Wort – MRT-Studien zur kognitiven Verarbeitung emotionaler Vokalisationen*
- 89 Maren Schmidt-Kassow  
*What's Beat got to do with ist? The Influence of Meter on Syntactic Processing: ERP Evidence from Healthy and Patient populations*
- 90 Monika Lück  
*Die Verarbeitung morphologisch komplexer Wörter bei Kindern im Schulalter: Neurophysiologische Korrelate der Entwicklung*
- 91 Diana P. Szameitat  
*Perzeption und akustische Eigenschaften von Emotionen in menschlichem Lachen*
- 92 Beate Sabisch  
*Mechanisms of auditory sentence comprehension in children with specific language impairment and children with developmental dyslexia: A neurophysiological investigation*
- 93 Regine Oberecker  
*Grammatikverarbeitung im Kindesalter: EKP-Studien zum auditorischen Satzverstehen*
- 94 Şükrü Barış Demiral  
*Incremental Argument Interpretation in Turkish Sentence Comprehension*
- 95 Henning Holle  
*The Comprehension of Co-Speech Iconic Gestures: Behavioral, Electrophysiological and Neuroimaging Studies*
- 96 Marcel Braß  
*Das inferior frontale Kreuzungsareal und seine Rolle bei der kognitiven Kontrolle unseres Verhaltens*
- 97 Anna S. Hasting  
*Syntax in a blink: Early and automatic processing of syntactic rules as revealed by event-related brain potentials*
- 98 Sebastian Jentschke  
*Neural Correlates of Processing Syntax in Music and Language – Influences of Development, Musical Training and Language Impairment*
- 99 Amelie Mahlstedt  
*The Acquisition of Case marking Information as a Cue to Argument Interpretation in German An Electrophysiological Investigation with Pre-school Children*
- 100 Nikolaus Steinbeis  
*Investigating the meaning of music using EEG and fMRI*
- 101 Tilmann A. Klein  
*Learning from errors: Genetic evidence for a central role of dopamine in human performance monitoring*
- 102 Franziska Maria Korb  
*Die funktionelle Spezialisierung des lateralen präfrontalen Cortex: Untersuchungen mittels funktioneller Magnetresonanztomographie*
- 103 Sonja Fleischhauer  
*Neuronale Verarbeitung emotionaler Prosodie und Syntax: die Rolle des verbalen Arbeitsgedächtnisses*
- 104 Friederike Sophie Haupt  
*The component mapping problem: An investigation of grammatical function reanalysis in differing experimental contexts using event-related brain potentials*
- 105 Jens Brauer  
*Functional development and structural maturation in the brain's neural network underlying language comprehension*
- 106 Philipp Kanske  
*Exploring executive attention in emotion: ERP and fMRI evidence*
- 107 Julia Grieser Painter  
*Music, meaning, and a semantic space for musical sounds*
- 108 Daniela Sammler  
*The Neuroanatomical Overlap of Syntax Processing in Music and Language - Evidence from Lesion and Intracranial ERP Studies*
- 109 Norbert Zmyj  
*Selective Imitation in One-Year-Olds: How a Model's Characteristics Influence Imitation*
- 110 Thomas Fritz  
*Emotion investigated with music of variable valence – neurophysiology and cultural influence*
- 111 Stefanie Regel  
*The comprehension of figurative language: Electrophysiological evidence on the processing of irony*

- 112 Miriam Beisert  
*Transformation Rules in Tool Use*
- 113 Veronika Krieghoff  
*Neural correlates of Intentional Actions*
- 114 Andreja Bubić  
*Violation of expectations in sequence processing*
- 115 Claudia Männel  
*Prosodic processing during language acquisition: Electrophysiological studies on intonational phrase processing*
- 116 Konstanze Albrecht  
*Brain correlates of cognitive processes underlying intertemporal choice for self and other*
- 117 Katrin Sakreida  
*Nicht-motorische Funktionen des prämotorischen Kortex: Patientenstudien und funktionelle Bildgebung*
- 118 Susann Wolff  
*The interplay of free word order and pro-drop in incremental sentence processing: Neurophysiological evidence from Japanese*
- 119 Tim Raettig  
*The Cortical Infrastructure of Language Processing: Evidence from Functional and Anatomical Neuroimaging*
- 120 Maria Golde  
*Premotor cortex contributions to abstract and action-related relational processing*
- 121 Daniel S. Margulies  
*Resting-State Functional Connectivity fMRI: A new approach for assessing functional neuroanatomy in humans with applications to neuroanatomical, developmental and clinical questions*
- 122 Franziska Süß  
*The interplay between attention and syntactic processes in the adult and developing brain: ERP evidences*
- 123 Stefan Bode  
*From stimuli to motor responses: Decoding rules and decision mechanisms in the human brain*
- 124 Christiane Diefenbach  
*Interactions between sentence comprehension and concurrent action: The role of movement effects and timing*
- 125 Moritz M. Daum  
*Mechanismen der frühkindlichen Entwicklung des Handlungsverständnisses*
- 126 Jürgen Dukart  
*Contribution of FDG-PET and MRI to improve Understanding, Detection and Differentiation of Dementia*
- 127 Kamal Kumar Choudhary  
*Incremental Argument Interpretation in a Split Ergative Language: Neurophysiological Evidence from Hindi*
- 128 Peggy Sparenberg  
*Filling the Gap: Temporal and Motor Aspects of the Mental Simulation of Occluded Actions*
- 129 Luming Wang  
*The Influence of Animacy and Context on Word Order Processing: Neurophysiological Evidence from Mandarin Chinese*
- 130 Barbara Ettrich  
*Beeinträchtigung frontomedianer Funktionen bei Schädel-Hirn-Trauma*
- 131 Sandra Dietrich  
*Coordination of Unimanual Continuous Movements with External Events*
- 132 R. Muralikrishnan  
*An Electrophysiological Investigation Of Tamil Dative-Subject Constructions*
- 133 Christian Obermeier  
*Exploring the significance of task, timing and background noise on gesture-speech integration*
- 134 Björn Herrmann  
*Grammar and perception: Dissociation of early auditory processes in the brain*
- 135 Eugenia Solano-Castiella  
*In vivo anatomical segmentation of the human amygdala and parcellation of emotional processing*