

**SEMMELWEIS EGYETEM
DOKTORI ISKOLA**

Ph.D. értekezések

2991.

GYULAI ÁDÁM

**Klinikai idegtudományok
című program**

Programvezető: Dr. Molnár Mária Judit, egyetemi tanár

Témavezető: Dr. Nagy Zoltán, professor emeritus

EEG változások az öregedés és a motoros stroke rehabilitációja során

Doktori értekezés

Dr. Gyulai Ádám

Semmelweis Egyetem
Szentágotthai János Idegtudományi Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Nagy Zoltán, DSc., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Czobor Pál, Ph.D., egyetemi docens
Dr. Fazekas Gábor, Ph.D., egyetemi docens

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Bereczki Dániel, DSc., egyetemi tanár

Tagok: Dr. Czobor Pál, Ph.D., egyetemi docens

Dr. Pánczél Gyula, Ph.D., osztályvezető főorvos

Budapest
2024

TARTALOMJEGYZÉK

Rövidítések jegyzéke.....	3
1. Bevezetés.....	4
1.1 Az öregedő motoros rendszer.....	4
1.2 Stroke epidemiológiája, jelentősége.....	5
1.3 Post-stroke plaszticitás.....	7
1.4 Agyi hálózatok stroke-ban.....	9
1.4.1 Strukturális konnektivitás.....	10
1.4.2 Funkcionális konnektivitás.....	11
1.5 Az EEG-ben rejlő lehetőségek az agyi motoros rendszer vizsgálatában.....	13
2. Célkitűzések.....	17
3. Módszerek.....	19
3.1 Vizsgálati alanyok és stroke betegek.....	19
3.2 Az ujjbillentéses paradigma.....	19
3.3 EEG felvétel és adatfeldolgozás.....	20
3.4 Eseményfüggő Spektrális Perturbáció (teljesítmény) számítások.....	22
3.5 Inter Trial Coherence számítás.....	23
3.6 Funkcionális konnektivitás számítások fiatalok és öregek között.....	24
3.7 Statisztikai elemzés.....	25
4. Eredmények.....	27
4.1 ERSP fiatal felnőttekben.....	27
4.2 ERSP egészséges idős felnőtteknél.....	28
4.3 Fiatal és öreg ERSP különbségek.....	29

4.4 ITC fiatal felnőttekben.....	31
4.5 ITC egészséges idős felnőtteknél	32
4.6 ITC összehasonlítás fiatalok és öregek között.....	33
4.7 Konnektivitási eredmények	34
4.8 Klinikai eredmények.....	39
4.9 Az egészséges idős kontroll alanyok billentései.....	41
4.10 A stroke betegek enyhén pareticus kézzel történt mutatóujj billentései.....	45
4.11 A stroke betegek nem pareticus kézzel történt mutatóujj billentései	47
4.12 Az ITC és a Kilenclyukú Pálcika Teszt (NHPT) korrelációja.....	50
5. Megbeszélés	53
5.1 Fiatal-idős összehasonlítás	53
5.2 Stroke betegek	58
6. Következtetések.....	62
7. Összefoglalás	64
8. Summary.....	65
9. Irodalomjegyzék	66
10. Saját publikációk jegyzéke	91
11. Köszönetnyilvánítás	92

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

CT Computer Tomography

CIMT Constraint Induced Movement Therapy – kényszerindukált mozgásterápia

BOLD Blood Oxygen Level Dependent – vér oxigénszint függő

DALY Disability Adjusted Life Years - rokkantsággal korrigált életévek

EEG Elektroenkefalográfia

ERD Event Related Desynchronization – eseményfüggő deszinkronizáció

ERSP Event Related Spectral Perturbation – eseményfüggő spektrális perturbáció

FM-UEMS Fugl Meyer Upper Extremities Motor Scale – Fugl-Meyer felső végtagi motoros skála

ITC Inter Trial Coherence - események közötti koherencia

MEG Mágneses Enkefalográfia

MMSE Mini Mental State Examination

fMRI functional Magnetic Resonance Imaging – funkcionális Mágneses Rezonancia Képképzés

NIHSS National Institute of Health Stroke Scale

NHPT Nine Hole Peg Test- Kilenclyukú Pálcika Teszt

PET Pozitron Emissziós Tomográfia

dwPLI weighted debiased Phase Lag Index

SMA Supplemter Motoros Area (Terület)

TMS Transzkraniális Mágneses Stimuláció

1. BEVEZETÉS

1.1 Az öregedő motoros rendszer

A világszerte növekvő várható élettartam következtében a 60 év feletti aránya jelentősen növekszik társadalmainkban (Ageing - Demographics, n.d.). Az idősödés folyamán megfigyelhető kognitív- és memóriaromlás mellett az utóbbi évtizedekben a motoros hanyatlás vizsgálata is előtérbe került (Seidler et al., 2010). Az időskori motoros hanyatlás több formában is megnyilvánul: lassul a mozgás (Krampe, 2002), romlik a koordináció (Seidler et al., 2002), növekszik a mozgás kivitelezésének variabilitása (Cooke et al., 1989).

Az idősödés folyamán szerkezeti átalakulás, csökkenő szürkeállomány-térfogat figyelhető meg főleg a prefrontalis (leginkább dorsolateralis és orbitofrontalis), kisebb mértékben a fusiform, alsó temporalis, felső parietalis kérgi területeken (Raz et al., 1997). Több tanulmány is kimutatta a parietalis területek nagyobb időskori szürkeállomány-térfogat csökkenését a temporalis vagy occipitalis területekhez képest (Good et al., 2001; Resnick et al., 2003). A primer sensomotoros területek szürkeállományi érintettségének mértékére ellentmondó adatok vannak, Raz és munkatársai (Raz et al., 1997) minimális változást találtak, míg mások a pre- és postcentrális gyirusban is észleltek szignifikáns eltéréseket (Good et al., 2001; Salat et al., 2004). A subcorticalis motoros központok közül a cerebellum változó sebességgel, a nucleus caudatus nőkben és férfiakban különböző mértékben veszít térfogatából (Raz et al., 2005). Agyi régióként változó mértékben csökken a nagy idegsejtek mérete és száma, a szinapszisok mennyisége, ezzel szemben nő a neuroglia aránya (Haug & Eggers, 1991; Terry et al., 1987). A fehérállomány integritása romlik, a neuroglia sejtjein jelentős változások észlelhetők (Bennett & Madden, 2014; Pannese, 2021). A központi idegrendszer mellett a perifériás idegrendszer is öregszik, a neuromuscularis egységben is megfigyelhetők korfüggő változások (Borzuola et al., 2020).

A korfüggő motoros hanyatlásban a neurotranszmitterek közül a legfontosabb szerepet valószínűleg a számos ponton csökkent aktivitású dopaminerg rendszer játssza (Seidler et al., 2010). Szoros kapcsolatot találtak a nigrostriális dopamintranszport csökkenése és az egyensúly, ill. járási teljesítmény időskori hanyatlása között (Cham et al., 2007, 2008). Levodopa adása ugyanakkor kis mértékben egészséges idősokban is javította a finom kézmozgásokat (Floel et al., 2008).

Funkcionális PET és MRI tanulmányokban az idősebb alanyoknál motoros feladatok végzése közben fokozott aktivitást figyeltek meg többek között a prefrontális és parietális területeken. Ezek az addicionálisan aktivált agyterületek kompenzálhatják a motoros teljesítményt az időskori strukturális károsodások ellenére (Calautti et al., 2001; Heuninckx et al., 2005, 2008; Seidler et al., 2010; Ward & Frackowiak, 2003). Több gyakorlás után az idősebb alanyok is a fiatalokhoz hasonló szinten tudtak végrehajtani automatikus mozgásokat, ugyanakkor náluk számos régió (premotor area, bal prefrontális kéreg, cingulum, parietális lebeny, nucleus caudatus) fMRI aktivitása jobban megemelkedett, és az aktivitás kiterjedt a pre-supplementer motoros és a hátsó kisagyi területekre is (Wu & Hallett, 2005.). Egy 2022-es metaanalízis szerint az életkorfüggő motoros kontroll nemcsak a motoros agyi területeket foglalja magába, hanem olyan posterior területeket is, mint az temporo-occipitalis kéreg (bal fissura calcarina, bal gyrus occipitalis superior, a jobb temporo-occipitalis kéreg) (Zapparoli et al., 2022). Egy másik, nyugalmi PET és fMRI tanulmányokat áttekintő metaanalízis tizenegy fajta hálózati mérőszámot elemzett és azt találta, hogy az idősebb agy kevésbé moduláris, sokkal integráltabb és kevésbé hatékony (Deery et al., 2023).

1.2 Stroke epidemiológiája, jelentősége

2019-ben világszerte 12,2 millió új stroke esetet regisztráltak, és 101 millió körül volt a stroke betegek prevalenciája. A stroke következményeképpen a rokkantsággal korrigált életévek száma (DALY) 143 millió volt, és 6,55 millió ember halt meg a stroke miatt. Globálisan a stroke volt a második vezető halálok, átlagosan az összes halálozás 11,6 %-át, a rokkantsággal korrigált életévek 5,7 %-át okozta és világszerte a harmadik vezető ok, ha a halálozást és a rokkantságot kombináljuk. A stroke a rokkantságot

okozó betegségcsoportok között az 50 év feletti népességben 2019-ben az ischaemias szívbetegségek utáni második helyre került. 1990-től a stroke incidencia abszolút értékben 70 %-kal emelkedett, a stroke prevalencia 85 %-kal nőtt és a stroke-nak köszönhető DALY is 32 %-kal emelkedett (Feigin et al., 2021; Vos et al., 2020). A stroke okozta terhek (a halálozás 86 %-a és a DALY 89 %-a) döntően az alacsony és alacsony-közepes jövedelmű országokat érintik (Feigin et al., 2022). A stroke esetek körülbelül 87 %-a ischaemias eredetű, melyekből konzervatív becslések alapján 10-20 % lehet a nagyérelzáródások aránya (Saini et al., 2021).

Az Eurohype regiszter 2007-es évet vizsgáló adatai alapján Magyarország 5 fejlettebb észak- és nyugat-európai ország mellett halálozásban a legrosszabb helyet foglalta el, nálunk a kórházba stroke miatt felvett betegek 31 %-a egy éven belül meghalt. A területi különbségek is Magyarországon voltak a legnagyobbak (Malmivaara et al., 2015; Szöcs et al., 2019). 1990 és 2019 között egész Európában, de országoként különböző mértékben csökkent a stroke okozta DALY, nyugatról kelet felé gyengülő tendenciával. A közép-európai régióban Csehország (70%) és Szlovénia (67%) mellett Magyarország (60%) emelkedett ki a stroke okozta DALY csökkentésében. Magyarországon az 1990-ben számított 3273 év/100000 főről 2019-ig 1284 év/100000 főre csökkent a stroke okozta DALY, amely azonban még jelentősen elmarad a nyugat-európai országok 557 év/100000 fő átlagától (Dokova & Feigin, 2022).

Klinikai tünetként legészrevehetőbben és leggyakrabban a stroke motoros kiesést okoz (Rathore et al., 2002). Egy 2022-es metaanalízis alapján klinikailag mindkét nemből akut stroke vagy TIA esetén a leggyakoribb fokális tünet egyformán a motoros kiesés (56%) és az aphasia (40-41%) volt. Elemzésük szerint a nőknél a férfiakhoz képest jóval gyakoribbak a nem fokális tünetek: az általános nem specifikus gyengeség (49% vs 36%), a mentális állapot változás (31% vs 21%) és a zavartság (37% vs 28%), míg a férfiak tüneteinek között gyakoribb az ataxia (44% vs 30%) és a dysarthria (32% vs 27%) (Shajahan et al., 2022). Habár az előbbi adatokat csak részben támasztja alá egy másik, több mint félmillió beteget magába foglaló metaanalízis (Ali et al., 2022), amely számításai szerint viszont a nőknél gyakoribb a dysarthria (OR, 1,14) és a vertigo (OR, 1,23), és a férfiakhoz képest jóval kisebb a hemiparesis (OR, 0,73) esélye, ám az aphasia az ő elemzésük szerint is mindkét nemnél egyforma arányban jelentkező tünet.

A felső végtagi stroke spontán javulása a harmadik hónap után minimálissá válik (Nakayama et al., 1994): a betegek 80 %-a már a 3. hét után, 95 %-uk a 9. hét után elérte a lehető legjobb felső végtagi funkciót; a teljes felső végtagi funkciót az enyhén pareticus betegek 79 %-a és a súlyosan pareticus betegek 18 %-a nyerte vissza az egy éves megfigyeléses időszakban. Ugyanebben a populációban a járási funkciók javulása is 95 %-ban az első 11 héten belül történt (Jørgensen et al., 1995). Az első hónapon belüli motoros felső végtagi javulás prognosztizálja a további kimenetet (Kwakkel et al., 2003). A legtöbb tanulmány azt mutatja, hogy a motoros javulás döntő része 10 héten belül megtörténik. A betegek életkora és a korai neurológiai deficitük súlyossága erősen befolyásolja a 3 hónapos funkcionális állapotukat (Kwakkel & Kollen, 2013). A 12. hétre a felső végtagi motoros érintettségű betegek általában a lehetséges maximális javulás 70 %-át érik el, de csak ha a corticospinalis pályájuk integritása jórészt megtartott (Byblow et al., 2015). A memóriefunkciók hosszabb távon is javulhatnak (Wade et al., 1986). Habár a kognitív funkciók regenerálódása jórészt az első hat hónapban zajlik, a kognitív és nyelvi funkciók javulását még egy év után is észlelhetjük (Brady, 2021; Desmond et al., 1996; Kertesz & McCabe, 1977; O’Sullivan et al., 2023; Turunen et al., 2018).

1.3 Post-stroke plaszticitás

Az akut thrombolysis és thrombectomy terápiás sikerei (Bai et al., 2023; Goyal et al., 2016; National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group, 1995; Wardlaw et al., 2014), főleg a fejlettebb országokban, jelentősen csökkentették az ischaemias stroke okozta betegségterhet, de a viszonylag rövid, maximum 24 órás beavatkozási ablakok (Albers et al., 2018; Nogueira et al., 2018) mellett a stroke betegek jelentős része nem jut hatékony endovascularis terápiákhoz. Világszerte a stroke betegek kevesebb mint 5 %-án végeznek a 4,5 órás időablakon belül intravénás thrombolysist (Saini et al., 2021). Így a betegek további klinikai javulását nagyrészt az agyi plaszticitás folyamatai befolyásolják. A stroke utáni spontán plaszticitási folyamatok tanulmányozása, jobb megértése elengedhetetlen a terápiás hatékonyság javításához, mivel az eddigi gyógyszeres és nem gyógyszeres rehabilitációs próbálkozások csak részleges eredményeket hoztak (Winstein et al., 2016;

Winters et al., 2018). Felső végtagi gyengeséget okozó stroke-ban egy nem hagyományos terápiás beavatkozásokat összehasonlító metaanalízis (Saikaley et al., 2022) klinikai szempontból legeredményesebbnek a módosított kényszerindukálta mozgásterápiát (mCIMT) találta, míg a második helyen egyforma hatékonysággal a magasfrekvenciás repetitív transcraniális mágneses ingerlés, a mentális képzetalkotás, a kétoldali kar tréning és az intermittáló théta burst stimuláció foglalt helyet. Viszont a legutolsó Cochrane analízis a felső végtagot érintő motoros stroke esetén nem találta egyértelműen jobbnak a CIMT-et, mint a többi rehabilitációs eljárást (Corbetta et al., 2015). Általánosan elfogadott, hogy a minél hamarabb elkezdett rehabilitáció előnyösebb, de a stroke kezdete után több mint fél évvel elkezdett és szignifikáns eredményeket hozó rehabilitációs tanulmányok (Teasell et al., 2012) felvetik a neuronális plaszticitás későbbi kihasználásának lehetőségét.

A stroke utáni agyi plaszticitás, strukturális és funkcionális újjászerveződés celluláris, molekuláris és hálózati szinten is kialakul. Sejtszinten stroke után neurogenesist észleltek az oldalkamrák melletti subventricularis zónában, a gyrus dentatusban illetve az infarctus környéki cortexben is (Kuge et al., 2009; Stepien et al., 2018; Zhang et al., 2008). A synaptogenesis és dendriticus növekedés még az ellenoldali ép sensorimotoros cortexben is megfigyelhető (Jones et al., 1996). Az infarctus környéki területeken már a stroke utáni első héten megindul az axonális sarjadzás (Li et al., 2010). Sejtszinten az infarctus környéki cortexben két nagyobb esemény is zajlik: az axonális sarjadzás új kapcsolatokat alakít ki és a subventricularis zónákból intermittálva újonnan képződött, éretlen neuronok migrálnak az adott területre. Az infarctus utáni első hónapban megváltozik az infarctus környéki zónában a molekuláris milió, a növekedést gátló kondroitin szulfát proteoglikánok, az aggrecan, phosphacan és versican mennyisége csökken, az axonális növekedést serkentő molekulák, pl. GAP43, CAP23 koncentrációja megnő (Carmichael, 2006). A károsodás méretétől és lokalizációjától függően változó axonális sarjadzásnál a növekedéshez kapcsolt gén- és fehérjeexpresszió általában megnő, de növekedést gátló fehérjék is aktiválódnak (Carmichael et al., 2017; Li & Carmichael, 2006). A károsodás környéki kéregben újjászerveződik a mozgások reprezentációja patkányban és majomban is (Carmichael et al., 2001; Nudo & Milliken, 1996). Makákó majmokban a primer motoros mező elülső végtagot reprezentáló területének léziójánál észlelték, hogy a másodlagos motoros

mező, amely emberben az SMA-nak felel meg, corticospinalis projekciói megerősödtek (McNeal et al., 2010).

1.4 Agyi hálózatok stroke-ban

A stroke nagyjából részben fokális agyi károsodást okoz, de ezek hatása az egész agyra kiterjed, így a stroke-ot hálózati betegségként is definiálhatjuk (Guggisberg et al., 2019). Monakow már 1914-ben megfogalmazta diaschisis elméletében, hogy egy lokális sérülés következtében gyengült vagy kiesett excitáció miatt távoli agyterületek csökkent működése várható (Von Monakow: Die Localization Im Grosshirn Und Der... - Google Tudós, n.d.). Állatkísérletben a sensomotoros kéregben létrehozott kis fokális lézió mindkét féltekében kiterjedt transcorticalis diaschisist okoz (Buchkremer-Ratzmann et al., 1996). Az állatmodellek mellett a funkcionális agyi képalkotás fejlődésével betegek agyi vascularis károsodását követően is vizsgálhatóvá vált a megváltozott hálózati működés. A diffúziós súlyozottságú MR képalkotás (Basser et al., 1994; Koch et al., 2016) lehetővé teszi a meghatározott idegrendszeri területeket összekötő fehérállományi rostkötegek nyomonkövetését egészséges és agykárosodott állapotokban, így non-invazív módon vizsgálhatjuk a strukturális konnektivitás változásait stroke-ot követően.

A BOLD alapú funkcionális MRI mellett az idegsejtek postszinaptikus elektromágneses potenciáljainak (Kirschstein & Köhling, 2009) EEG-vel vagy MEG-gel történő detektálása megadja a konnektivitás mérésének lehetőségét működés közben is. Különböző agyi régiók közötti kommunikációra utal a hemodinamikai vagy elektromágneses oszcillációk szinkronizációjának statisztikai korrelációja; ha kettő vagy több terület hasonló oszcillációs aktivitást mutat, feltehető a közöttük lévő interakció (Fries, 2005). A fenti elven alapulnak a funkcionális konnektivitás számítások. A különböző agyi területek vagy hálózati csomópontok oszcillációinak többfajta kapcsoltsági fokát írták le (Guggisberg et al., 2015, 2019), pl. fázis szinkronizáció észlelhető bizonyos fokú eltolódással, amikor az amplitúdók nem korrelálnak (Rosenblum et al., 1996), vagy más típusú a kapcsoltság, ha a lassabb frekvenciájú nagyobb amplitúdók egyformán gyorsabb frekvenciájú, alacsonyabb amplitúdójú burst-

öket burkolnak (Bruns et al., 2000). Különbségek vannak a leggyakrabban használt képalkotók funkcionális kapcsoltsági módjai között: míg az fMRI vizsgálatoknál általában a korrelációs koefficienszt használják (Biswal et al., 1995), ami az amplitúdók hasonlóságán alapszik, addig az EEG vagy MEG felvételek jóval gyorsabb és összetettebb ritmusainak elemzése során általában a fázisok kapcsoltságát veszik figyelembe (da Silva et al., 1973; Lachaux et al., 1999). A különböző kapcsoltsági minták valószínűleg a hálózatok különböző interakcióit jellemzik, így egymást kiegészítő információt adnak a hálózati működéséről (Engel et al., 2013). Az effektív konnektivitási elemzések a kapcsolatban lévő agyterületek közötti oksági kapcsolatot próbálják meghatározni, vagyis azt, hogy elsődlegesen melyik régió befolyásolja a másik működését. Az EEG vizsgálatok effektív konnektivitás-számításainál számos módszert használnak, köztük pl. a Granger-kauzalitást, a dinamikus kauzális modellezést, a parciális irányított koherenciát, a transzfer entrópiát vagy az irányított transzfer funkciót (Cao et al., 2021; Friston, 2011; Kamiński et al., 2001).

1.4.1 Strukturális konnektivitás

Diffúzió súlyozott képalkotással stroke-ban leggyakrabban a corticospinalis pálya strukturális integritását vizsgálták, számos vizsgálat alapján ennek a fő motoros végrehajtó pályának a sérültsége határozza meg legjobban a várható motoros rokkantságot (Kim et al., 2015; Stinear et al., 2007). A corticospinalis pályának csak mintegy 40 %-a ered a primer motoros kéregből, a többi döntően a premotoros és somatosensoros területekről indul (Seo & Jang, 2013). Diffúziós tenzor képalkotással krónikus stroke betegekben figyelték meg, hogy a kézszorítás ereje döntően a primer motoros kéregből induló corticospinalis pályától függ, de a másodlagos premotoros kérgi területekről induló corticospinalis pályák mikrostrukturális diffúziós integritása is befolyásolja a szorítóerőt (Schulz et al., 2012). Több éve stroke-ot szenvedett betegekben a ventralis premotoros kéreg és primer motoros kéreg között a fehérállományi pályák integritása pozitívan korrelált a kéz akaratlagos mozgásteljesítményével (Schulz et al., 2015). A lézió oldali corticospinalis pálya másodlagos, Wallerian féle, DTI-vel igazolt mikrostrukturális dezintegrációja jól ismert jelenség (Koch et al., 2016; Paul et al., 2023). A kiegészítő motoros pályák, pl. a cortico-rubro-spinalis vagy a corticoreticularis pályák szerkezeti változása összefügg a károsodott funkció javulásával (Rüber et al., 2012; Schulz, Park, et al., 2017). A

krónikus stroke betegekben a kétoldali rubrospinalis és reticulospinalis pályák anisotrophiája összefügg az alsó végtagi károsodás mértékével, míg a contralesionalis rubrospinalis pálya anisotrophiája a sérült kéz durva mozgásait magyarázza. Ezek az extrapiramidális útvonalak kompenzálhatják a károsodott nagy tömegű végtagmozgásokat, míg a finom kézmozgások döntően az ipsilesionalis corticospinalis pálya épségétől függnnek (Paul et al., 2023). Krónikus stroke betegekben megfigyelték, hogy a primer motoros kéreg és a cerebellum közötti strukturális konnektivitás arányos a betegek reziduális motoros teljesítményével (Schulz, Frey, et al., 2017): a kisagyi efferens dentato-thalamo-corticalis pálya integritása mind a nagy tömegű, mind a finom motoros teljesítménnyel korrelált, míg a leszálló cortico-ponto-cerebellaris pályák épsége főleg a finom motoros teljesítménnyel függött össze, ugyanakkor az egészséges kontrollszemélyeknél ezek a különbségek nem voltak kimutathatók. A contralesionalis cortico-reticulo-spinalis pályákkal foglalkozó diffúziós tenzor traktográfias tanulmányok alapján felmerül, hogy stroke betegekben ezek a pályák hozzájárulnak a pareticus láb javulásához, különösen abban az esetben, ha az ipsilesionalis corticospinalis és corticoreticularis pályák teljesen megszakadtak (Jang & Cho, 2022; Jang & Lee, 2017).

1.4.2 Funkcionális konnektivitás

Hálózati hatásként a stroke mind inter- mind intrahemispherialis konnektivitás csökkenést okozhat. Nyugalmi fMRI-vel kimutatták, hogy stroke után a motoros hálózatban a féltekék közötti funkcionális konnektivitás károsodása korrelált a felső végtagi motoros gyengeséggel (Carter et al., 2010), a féltekéken belül nem találtak hasonló kapcsolatot. Subcorticalis károsodásoknál akaratlagos kézmozgások alatt az ipsilesionalis SMA és azonos oldali primer motoros kéreg között, a két féltekei SMA között, az ipsilesionalis SMA és a contralesionalis primer motoros terület között csökkent a hemodinamikai konnektivitás, a motoros károsodás fokával arányosan az ép oldali primer motoros kéreg gátolta a károsodott oldali primer motoros kéreg (Grefkes et al., 2008). Egy dinamikus kauzális modellezést használó fMRI tanulmány kézmozgás közben az első 3 napon csökkent pozitív kapcsoltságot talált az ipsilesionalis SMA és a premotoros területek, ill. a primer motoros kéreg között, a javulással a kapcsoltság foka növekedett. Az akut szakban az ipsilesionalis területek negatív hatása a contralesionalis primer motoros kéregre gyengült. Szubakut szakban (2 hét után) a contralesionalis

primer motoros kéreg pozitívan befolyásolta az ipsilesionalis primer motoros területet, míg az ipsilesionalis területek negatív befolyása a contralesionalis primer motoros kéregre fokozatosan normalizálódott. Ezzel szemben a nem javuló betegeknél a chronicus szakban a contralesionalis primer motoros terület kifejezetten negatívan befolyásolta az ipsilesionalis primer motoros területet (Rehme et al., 2011). Egy hat hónapos nyugalmi fMRI vizsgálat sorozatban a motoros gyógyulás során az egészséges kontrollcsoporthoz viszonyítva az ipsilesionalis primer motoros kéreg konnektivitását magasabbnak találták az ipsilesionalis frontális és parietalis területekkel, mindkét thalamussal és a cerebellummal, ugyanakkor a konnektivitás csökkent az ellenoldali primer motoros és az occipitalis kéreggel. A két primer motoros kéreg közötti aszimmetria egy hónap után volt a legnagyobb. Az első napokban végzett méréseknél az ipsilesionalis primer motoros kéreg konnektivitása a contralesionalis thalamussal, SMA-val és középső frontális gyrussal összefüggött a 6 hónapos motoros kimenettel (Park et al., 2011). A fenti megfigyeléseket is összegezve a contralesionalis félteke klinikai javulásban betöltött szerepe csak részben értett folyamat, jelentősen függ az ischaemias lézió helyétől és korától, emellett részt vehet a maladaptív plaszticitás kialakulásában is (Guggisberg et al., 2019).

A gráfelméletben használatos csomópont fokszám (node degree vagy node centrality) érték stroke-ban ipsilesionalisan az akuttól a krónikus állapotig konzisztensen csökkent értékű és lineárisan korrelál a klinikai súlyossággal mind az fMRI, mind az EEG vizsgálatok során. A csomópont fokszám érték jelzi egy kiválasztott agyterület kapcsolatainak számát vagy interakcióinak összegét az agy többi részével, jellemzi az adott terület (csomópont) általános funkcionális konnektivitását. (Guggisberg et al., 2019). Stroke után elsősorban alfa és béta csomópont fokszám csökkenésről vannak EEG megfigyelések. 3 héttel stroke után magas csatornaszámú EEG mérésnél a béta frekvencián számított csomópont fokszám az ipsilesionalis motoros kortex felett lineárisan korrelált a későbbi motoros javulással, a Broca terület felett pedig az aphasia javulásával. Az ellenoldali théta csomópont fokszám is korrelált a klinikai javulással (Nicolo et al., 2015). Nagyfelbontású, nyugalmi EEG-vel subcut stroke betegeknél az alfa frekvencia sávjában szelektíven mutattak ki funkcionális konnektivitás csökkenést. Egyedül az interregionalis alfa konnektivitás korrelált erősen a motoros és kognitív teljesítménnyel (Dubovik et al., 2012). MEG-gel vizsgálva is kizárólag az alfa sávjában

találtak korrelációt a felső végtagi stroke gyógyulása és ipsilesionalis somatosensoros terület, SMA és cerebellum megnőtt konnektivitása között (Westlake et al., 2012). Fields és munkatársai felvetették, hogy a szinkronizált hálózati oszcillációk a neuroglián keresztül is hatva befolyásolják az axon myelinisatiót és a plaszticitást (Fields et al., 2015).

1.5 Az EEG-ben rejlő lehetőségek az agyi motoros rendszer vizsgálatában

Noha a BOLD alapú funkcionális MRI (fMRI) a leggyakrabban használt agyi képalkotó eljárás az agyi hálózatok kutatásában, ennek a módszernek is megvannak a sajátos limitációi. Mivel az fMRI nem közvetlenül méri a neuronális aktivitást, hanem a neurovascularis kapcsoltságon alapszik, ezért ennek károsodása vagy öregedése folytán torzulhatnak a megfigyelések (Cai et al., 2017; de Haan et al., 2013; D'Esposito et al., 2003; Girouard & Iadecola, 2006; Murata et al., 2006; Tarantini et al., 2017). Kiváló térbeli felbontása ellenére a fMRI időbeli felbontása elmarad az EEG időbeli felbontásától. A 10-20-as klasszikus rendszernél nagyobb számú elektróda (128 csatorna) használatával az EEG térbeli felbontása is javítható. A majdnem százéves humán skalpi EEG (Berger, 1929) nem invazív módon alkalmas a nyugalmi vagy eseményfüggő agykérgi bioelektromos aktivitás direkt mérésére. Már Berger is megfigyelte, hogy a szellemi erőfeszítés és koncentrált figyelem az alfa ritmus csökkenéséhez vagy eltűnéséhez, deszinkronizációhoz vezet (Herrmann et al., 2016). Az eseményfüggő potenciálok klasszikus, régóta jól ismert EEG jelenségek, melyeket az egyformán ismétlődő eseményekhez időben kötött amplitúdóingadozások átlagolásával kapunk meg (Deecke et al., 1969; Kornhuber & Deecke, 1965). Ujjmozgások során az eseményfüggő alfa deszinkronizáció (ERD) maximumát a centrális-vertex területek felett már a 70-es években megfigyelték (Pfurtscheller & Aranibar, 1979). Az akaratlagos mozgások által kiváltott eseményfüggő potenciálokat időnként mozgásfüggő kortikális potenciáloknak vagy csak mozgásfüggő potenciáloknak is nevezik (Georgiev et al., 2016; Hallett, 1994).

Az akaratlagos ujjbillentés egyszerű mozgásnak tűnik, ugyanakkor az agyi motoros hálózat nagy részét aktivizálja (Gerloff et al., 1998; Körmendi et al., 2021; Popovych et

al., 2016; Stancák & Pfurtscheller, 1996; Urbano et al., 1996). A mozgáselőkészítés és -kivitelezés alatti frekvenciasáv függő, változó lokalizációjú szinkronizáció és deszinkronizáció az agykérgi funkciók alapvető mechanizmusait tükrözik (Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999). Az a megfigyelés is, hogy miközben az emlősök evolúciója során több ezerszeresére nőtt az agy térfogata, ám az agyi elektromos oszcillációk alapvető tulajdonságai állandók maradtak, kiemeli ezen oszcillációk agyműködésben betöltött alapvető szerepét (Buzsáki et al., 2013). Nagy valószínűséggel feltételezhető, hogy az elektródáknál észlelt oszcillációk amplitúdó és/vagy fázis szinkronicitása az alattuk lévő kortikális neuronok eseményfüggő aktivitásától függ (Buzsáki & Draguhn, 2004).

Kutatásunk egyik célja az volt, hogy olyan ujjmozgásos paradigmát használjunk, amely közel áll egy valóságos helyzethez, ahol a motoros cselekvést egy vizuális jel vagy esemény indítja el, de az ujjbillentés döntésének időzítése egy folyamatosan változó ingerhez (tanulmányainkban egy négyzet fokozatos fényesség változásához) kapcsolódik (Körmendi et al., 2021). A klasszikus kísérleti paradigmák, mint például a külső ingertől független akaratlagos mozgások vagy a fókuszált figyelmet igénylő Go/NoGo feladatok a hétköznapi szituációkhoz csak részben hasonlítanak. A való életben gyakoriak az olyan köztes helyzetek, amikor egy személy egy többé-kevésbé előre jelezhető, fokozatosan változó vizuális jelzést követően kezd akaratlagos mozgásba. A paradigmánkkal szemben támasztott másik követelmény a feladat viszonylag könnyű kivitelezhetősége volt, hogy alkalmazható legyen idősokban vagy károsodott motoriumú betegeknél is (Körmendi et al., 2021).

A stroke utáni EEG vizsgálatok nagyobb része nyugalmi méréseket dolgozott fel a könnyebb technikai kivitelezhetőség miatt. Ischaemias stroke után nyugalmi állapotban a lassú és gyors frekvenciasáv teljesítmények megváltozott aránya prognosztikai erővel bír, a károsodott oldalon megnövekedett delta, csökkent alfa frekvencia teljesítmény, illetve megnövekedett hányadosuk rossz végkimenetet ígér (S. P. Finnigan et al., 2007; S. Finnigan & van Putten, 2013; Rabiller et al., 2015). Az alacsonyabb delta és magasabb alfa aktivitású betegek prognózisa jobb (Chiarelli et al., 2020). A stroke utáni nyugalmi kvantitatív EEG vizsgálatokról jó összefoglalót ad Lanzone (Lanzone et al., 2023).

Egy 10 évet átfogó, az EEG módszerek és a felső végtagi motoros stroke gyógyulása közötti kapcsolatot vizsgáló irodalmi áttekintés a végkimenet megítélésében legígéretesebbnek az eseményfüggő EEG méréseket tartotta (Milani et al., 2022), melyekből viszonylag kevés vizsgálat történt. A motoros kimenettel korreláló eseményfüggő eltéréseket a béta és alfa/mű frekvenciasávokban figyeltek meg. Szubakut stroke betegeknel csuklófeszítésnél a magas mű és alacsony béta eseményfüggő deszinkronizáció a sérült félteke felett pozitívan korrelált a reziduális felső végtagi motoros teljesítménnyel (Bartur et al., 2019). A stroke 3-4. hetében a felső végtagi mozgás során mért béta sáv teljesítmény a bilaterális motoros kéreg felett negatívan korrelált a harmadik hónap utáni Fugl-Meyer motoros skála értékekkel (Wanjoo Park et al., 2016). Krónikus betegeknel az ERSP (eseményfüggő spektrális perturbáció) nagysága szignifikáns korrelációt mutatott a felső végtagi bénulás súlyosságával az alacsony és magas béta sávban (Fong et al., 2021).

Az eseményfüggő potenciálok amplitúdó alapú teljesítményelemzése mellett egyre nagyobb figyelmet kapnak a fázis alapú feldolgozások (Popovych et al., 2016). Az Inter Trial Coherence (ITC) egy ismétlődő esemény meghatározott időpontjához tartozó oszcillációk fázis konzisztenciáját vagy fázis kötöttségét megadó mérőszám, melynek mértéke 0 és 1 között változhat: a 0 a teljes különbözőséget, az 1 a teljes hasonlóságot jelzi (Makeig et al., 2004). Az ITC, melyet az angol nyelvű irodalomban movement related phase locking-nak vagy phase locking index-nek is neveznek, delta-théta sávban egy általánosan előforduló jellegzetessége a mozgásindításnak (Popovych et al., 2016). Az ITC mint mérőszám topográfiaailag is jellemezheti a funkcionálisan hasonló helyzetben lévő neuronpopulációk oszcillációinak fázis hasonlóságát. ITC számításaink során a Berens által publikált circuláris statisztikával foglalkozó CircStat MATLAB eszközkészletet (Berens, 2009) használtuk, amely alkalmas fázisszögek elemzéséhez.

Öregedés során csak kevés tanulmány vizsgálta a mozgásfüggő potenciálok delta-théta fáziskötöttségét, felvetve ezek életkortól való függetlenségét (Liu et al., 2017; Rosjat et al., 2018, 2021).

A különböző agyterületekről származó fiziológiás szignálok szinkronizációját mérő funkcionális konnektivitási számítások egy további lehetőséget is adnak a motoros rendszer működésének elemzésére. Az agyi hálózatok jellemezhetők olyan gráfelméleti

mérőszámokkal, mint csomópont fokszám, globális és fokális hatékonyság (Bullmore and Sporns, 2009). Mivel a legtöbb öregedéssel foglalkozó tanulmány fMRI alapú funkcionális konnektivitást használ, az EEG időbeli felbontása és különböző frekvencia spektrumai új perspektívát nyújthatnak a mozgatórendszer vizsgálatában.

2. CÉLKITŰZÉSEK

A sokcsatornás EEG regisztrálás, megfelelő számítástechnikai háttér alkalmazásával lehetővé teszi az agyi *bioelektromos képalkotást*. A jó időbeli felbontásra képes, direkt neurális folyamatokat tükröző bioelektromos képalkotás hasznos kiegészítője lehet az agykutatásban és klinikumban használt, kiváló térbeli felbontású funkcionális MRI módszereknek.

Két területen igyekeztünk a bioelektromos képalkotás lehetőségeit kihasználni: ujjbillentéshez kapcsolódóan a *normális öregedés* mellett változó kortikális motoros aktivitás vizsgálatakor, és *enyhe felső végtagi motoros károsodással járó ischaemiás stroke* klinikai javulása során.

A kutatás során megfogalmazott célkitűzések:

1. Folyamatos, periodikusan változó vizuális jellel vezérelt mutatóujj billentésnél az eseményfüggő agykérgi potenciálok vizsgálata, ezen belül a motoros executiohoz köthető intervallum elemzése.
2. A mozgás végrehajtása során a bioelektromos mintázat életkorfüggő változásainak jellemzése.
3. Az eseményfüggő potenciálok spektrális teljesítmény, valamint fázis jellemzőinek kiszámítása és ábrázolása a szenzortérben.
4. Az idősödő agy motoros hálózatának funkcionális konnektivitási elemzése és fiatalokkal történő összehasonlítása.
5. Stroke-on átesett, enyhe felsővégtagi paresisből gyógyult betegek mozgásteljesítményének és a bioelektromos aktivitás topográfiai változásainak vizsgálata, a jellemző frekvencia tartományok azonosítása.
6. A felső végtagi motoros teljesítmény és a fázis-kötöttség korrelációjának vizsgálata a stroke klinikai javulása során.
7. Esetleges bioszignál meghatározása, amely a javulás prediktora lehet.

A PhD programban megvalósult kutatás újszerűségét jelenti a magas csatornaszámú EEG regisztrálást, többlépcsős műtermékmentesítést és a teljes szenzortérben történt

jelfeldolgozást követően a hagyományosnál nagyobb felbontású ERSP és ITC térképezés, korfüggő funkcionális konnektivitás elemzéssel kiegészítve.

3. MÓDSZEREK

3.1 Vizsgálati alanyok és stroke betegek

A fiatal-idős összehasonlításban 22 fiatal (10 nő, átlagéletkor: 23,6 év, SD: 3,1) és 22 idősebb (9 nő, átlagéletkor: 67,7 év, SD:10,9) klinikailag egészséges, a hétköznapi mozgásokat jól kivitelező alany vett részt. Mindenki jobbkezes volt az Edinburgh Kezesség Kérdőív (Oldfield, 1971) alapján, és aláírta a beleegyező nyilatkozatot.

Stroke tanulmányunkban 15 beteg vállalta a részvételt, közöttük 3 nő és 2 balkezes volt. Átlagéletkoruk 65,33 év volt (SD: 8,34). Fő beválogatási kritériumunk volt, hogy képesek legyenek végrehajtani az ujjbillentéses paradigmánkat már az első EEG vizsgálat során. Mindegyikük első ischaemias stroke-ján esett át, melyet koponya MRI vizsgálatokkal igazoltunk, kivéve egy esetet, ahol klausztofóbia miatt koponya CT vizsgálat készült. A kezességet az Edinburgh Kezesség Kérdőívvel határoztuk meg (Oldfield, 1971). A betegekkel mindkét EEG vizsgálat előtt a következő teszteket végeztük el: Mini Mental, NIHSS, Fugl-Meyer Felső Végtagi Motoros Skála (FM-UEMS), Kilenclukú Pálcika Teszt (NHPT), Orpington Prognosztikai Skála, módosított Rankin Skála, Barthel Index és Funkcionális Függetlenség Skála (FIM). A lényeges klinikai és demográfiai adatokat az 1. Táblázatban összesítettük.

A stroke vizsgálatunkban 15, korban hasonló (átlagéletkor: 64 év, SD: 10,99), egészséges önkéntes vállalta a kontroll szerepét, közöttük 3 nő, mindannyian jobbkezesek. A résztvevők a vizsgálat előtt részletes tájékoztatást kaptak és aláírták a beleegyező nyilatkozatot. Az OORI-IKEB határozat száma: 5/2017/01/04.

3.2 Az ujjbillentéses paradigma

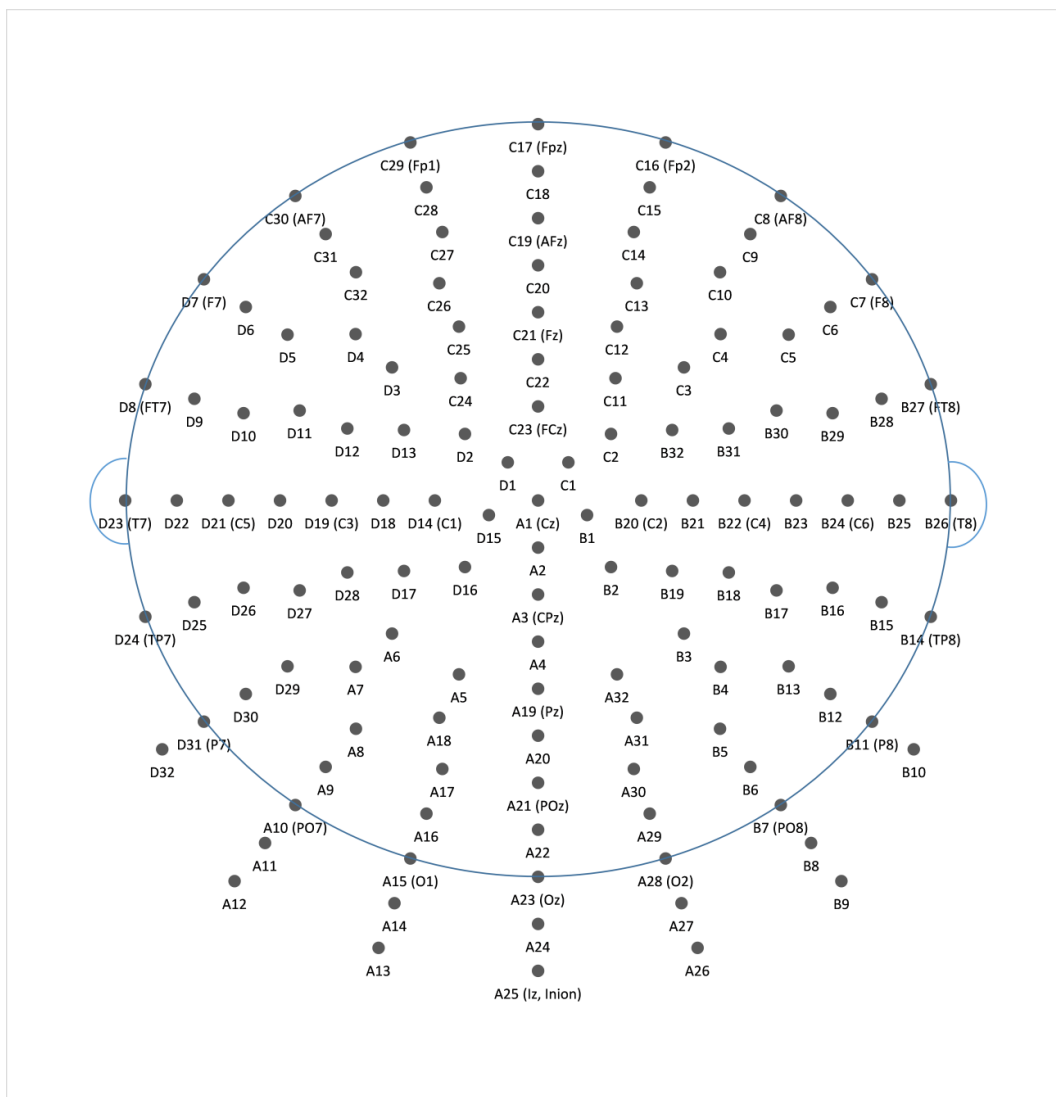
A résztvevők egy karosszékből ültek, kb. 70 cm szentávolságra egy 1680x1050 pixel felbontású 22” Samsung 2253BW képernyőtől. Az EEG vizsgálat egy 4 perces nyitott szemek mellett készült nyugalmi felvétellel kezdődött, mikor a képernyő közepén lévő

fix pontot kellett nézni, majd megkértük az alanyokat, hogy csukják be a szemeiket, amely feltétel mellett 4 percnyi újabb felvételt rögzítettünk. Az ujjbillentéseket indikáló jel a középszürke háttérű képernyő közepén kb. 0.8 fokban látható kis négyzet volt, amely lassan, folyamatosan változtatta színét a háttérrel egyező szürke-fekete-háttér szürke ciklusokban. A ciklusok időtartama véletlenszerűen 7-13 másodperc között váltakozott. Alanyainkat arra kértük, hogy jobb vagy bal mutatóujjukkal akkor nyomják meg az erre a célra készített panelen lévő gombot, amikor a kontraszt a kis négyzet és a háttér között minimálissá válik. A stroke-os és idős alanyokkal mind jobb, mind bal mutatóujjal 100-100 billentést végeztettünk, váltva 50 billentéses blokkokban. A fiatal alanyok jobb és bal mutatóujjal is 3 darab 50 billentéses blokkot végeztek. A kezdő oldalt kockadobással választottuk ki. A felvétel végén ismét egy 4 perces nyitott, majd 4 perces zárt szemű nyugalmi szakasz következett.

3.3 EEG felvétel és adatfeldolgozás

A felvétel egy 128 csatornás Biosemi Active Two EEG rendszerrel készült, melyhez a Biosemi ActiView felvételi szoftvert használtuk (Biosem B.V., Amsterdam). A 128 csatornás Biosemi rendszerű elektróda elhelyezkedést és a nemzetközi 10-10-es rendszerrel történő átfedéseit lásd az *1. ábrán*. A felvételekhez Signa (gyártó:3M) EEG gélt használtunk. 2048 Hz-es mintavételi gyakorisággal és standard lokalizációjú (CMS, DRL) referencia elektródákkal készült a felvétel. Az elektródák impedanciája 5 kiloohm alatt maradt. Az EEG készülék standard trigger portján keresztül vettük fel a billentések és vizuális stimulusok időpontjait.

Az adatfeldolgozást EEG elemzésre fejlesztett MATLAB (The MathWorks Inc., Natick, MA, USA) eszköztárakkal végeztük. Fél és 70 Hz-nél használtunk alul- és felülvágó negyedrendű Butterworth szűrőt. 50 Hz-nél sávleállító szűrést végeztünk az elektromos hálózati zajok kizárására. Zéró fázis szűrést a *filtfilt()* MATLAB funkcióval végeztünk.



1.ábra A Biosemi elektróda kiosztás, zárójelben az adott elektródának pontosan megfelelő 10-10-es nemzetközi rendszerű elektróda elnevezés.

Többlépcsés műtermékmentesítési folyamatunk a Független Komponens Analízisen (ICA) (Delorme et al., 2007; Onton et al., 2006) alapult, melyet Weiss és munkatársai alapján 6 lépcsőben végeztünk el (Weiss et al., 2016). A független komponensekből a műtermékeket vizuális észleléssel és speciális algoritmusokkal /Multiple Artifact Rejection Algorithm (MARA) (Winkler et al., 2011), FASTER (Nolan et al., 2010), ADJUST (Mognon et al., 2011), EEGLAB (Delorme & Makeig, 2004) távolítottuk el. A műtermékmentesítés után az elemzésre alkalmatlan csatornákat az EEGLAB eszköztárral 2 dimenzióban spline interpoláltuk.

A stroke betegek sz zb l átlagosan 90,3 (SD:10,8) billentést végeztek mindkét kézzel, ezekből m term kmentesítés után 80,1 (SD:10,7) elemzésre használható billentés maradt. A kontrollcsoportban átlagosan 95 (SD:2,7) billentést végeztek mindkét kézzel, melyekből m term kmentesítés után 88 (SD:4,9) billentés maradt.

A fiatal-idős összehasonlítás során a m term kmentesítés után kezenk nt a fiataloknál 113 (SD:17,1), az időseknél 88,3 (SD:5,4) billentés maradt további elemzésre.

A folyamatos adatsort, a billentyű lenyomásának kezdetét 0 időpontnak véve, -4500 ms-t l 2500 ms-ig terjedő szakaszokra bontottuk, majd a mintavételi frekvenciát 256 Hz-re cs kkentett k. A t rfogatvezet si hatást csökkentendő Scalp Current Density transzformációt végeztünk a szférikus spline Laplace módszert használva (Perrin et al., 1989). A Scalp Current Density (SCD) transzformációjához az SCD eszköztárt (Kayser & Tenke, 2006) használtuk. Az SCD adatok idő-frekvencia felbontását wavelet transzformációval v gezt k (Kronland-Martinet et al., 2012). Komplex Morlet wavelet (MATLAB cwt funkció ‘cmor1-1’ be llítés) transzformáció történt a 0,32-73 Hz frekvencia tartományban ($f(n)/f(n-1)=1,1$) logaritmikus lépés ar nyal.

3.4 Eseményfüggő Spektrális Perturbáció (teljesítmény) számítások

Az eseményfüggő spektrális (teljesítmény) változásokat az alapszakasz teljesítményével korrigált és logaritmikusan transzformált egyedi billent steljesítm ny értékek átlagolásával számítottuk. Az egyedi billentés alapteljesítm ny korrekciót minden csatornára és frekvenciára külön v gezt k a gain modell (Grandchamp & Delorme, 2011) felhasználásával. Először az alapvonal korrigált egyedi billent steljesítm ny értékeket, $P_k^{\%}$ számoltuk ki minden frekvencia-időpont párra:

$$P_k^{\%}(f, t) = \frac{|F_k(f, t)|^2}{\mu'_B(f, k)}$$

ahol $\mu'_B(f, k)$ átlagos alapvonal spektrális becslés k billent sre f frekvencián meghatározható mint $\mu'_B(f, k) = \frac{1}{m} \sum_{t' \in B} |F_k(f, t')|^2$, ahol m a mintaszám a B alapvonal

intervallumban és $F_k(f, t')$ a Morlet-transzformált adat minta az f, t' frekvencia-idő érték párnál. Az alapvonal intervallumot a billentyű megnyomásnak kezdetéhez képest a [-3500 -3000] ms időszakban határoztuk meg, törekedve a Bereitschaftspotential hatás minimalizálására.

Majd kiszámítottuk az ERSP-t mindegyik frekvenciasávban – subdelta (0,5-1 Hz), delta (1-4 Hz), théta (4-8 Hz), alfa (8-15 Hz), béta (15-30 Hz) és gamma (30-70 Hz) – mint a logaritmikusan transzformált átlagát az egyedi billentésteljesítmény értékeknek:

$$ERSP_{TB-log}(f, t) = 10 \log_{10}(ERSP_{TB-\%}(f, t)) = 10 \log_{10} \left(\frac{1}{n} \sum_{k=1}^n P_k^{\%}(f, t) \right)$$

3.5 Inter Trial Coherence számítás

A Makeig és munkatársai által leírt Inter Trial Coherence (ITC) ismétlődő események azonos időpontjához tartozó oszcillációk fázis konzisztenciáját megadó mérőszám, melynek mértéke 0 és 1 között változhat (Makeig et al., 2004). A 0 érték random fázis disztribúciót reprezentál, míg az 1 azonos fázis értéket jelez az összes eseménynél. Az ITC-t meg lehet határozni bármelyik csatorna bármely időpontjában tetszőleges frekvenciatartományban, tehát együttes tér-idő-frekvencia jellemzésre használható. Az ITC-t a pillanatnyi oszcillációs fázisok (egység vektorok) vektoriális átlagából (eredő vektor) számítjuk, az ITC az eredő vektor hossza. A CircStat MATLAB eszköztár circ_r() funkciójával számítottuk az ITC-t. Számításainkban a Berens által publikált módszert követtük (Berens, 2009), amely alkalmas fázisszögek analíziséhez.

Az anguláris, szögadatokat használó skálákon, a lineáris skálákkal ellentétben nincs kijelölt nulla pont, így a magas és alacsony értékek kijelölése önkényes, a hagyományos átlagolás nem használható.

Először a kétdimenziós síkban a fáziszög adatokat egységvektorra transzformáljuk

$$r_i = \begin{pmatrix} \cos \alpha_i \\ \sin \alpha_i \end{pmatrix}$$

ahol r_i az egységvektor, ami α_i szöveget zár be az x tengellyel, majd az N darab r_i egységvektort átlagoljuk:

$$\bar{r} = \frac{1}{N} \sum_i r_i.$$

Az Inter Trial Coherencia (ITC) a kapott átlagos eredő vektor hossza.

3.6 Funkcionális konnektivitás számítások fiatalok és öregek között

A szenzor térben funkcionális konnektivitást számoltunk a weighted debiased Phase Lag Index (dwPLI) módszer szerint (Vinck et al., 2011) a FieldTrip toolbox egyedi szkriptjeinek felhasználásával (Oostenveld et al., 2010). A dwPLI az oszcillációk fázis szinkronizációját jellemzi a billentések/események során, és kevésbé szenzitív a zéró fázis konnektivitásra, a tömegvezetés okozta hamis kapcsoltságra, mint más fázis alapú konnektivitási mérőszám (pl. Phase Locking Value). A billentés környéki 300 ms-os tartományban a konnektivitást frekvenciasávonként a szenzortérben számoltuk ki, elkerülve az esetleges forrás lokalizációs hiba okozta pontatlanságokat. Az elektródapárok közötti kapcsolati erősségből nyert súlyozott konnektivitás asszociációs mátrixokból a Brain Connectivity Toolbox (Rubinov & Sporns, 2010) felhasználásával olyan gráf jellemzőket számoltunk, mint globális és lokális hatékonyság, csomópont erősség (Bullmore & Sporns, 2009; Chennu et al., 2014; Edmunds et al., 2019).

A globális hatékonyság a hálózat integrációs tulajdonságát reprezentálja; azt a hatékonyságot, amellyel különböző területek képesek információt átadni egymásnak. Ez a mérőszám egy adott csomópont és az összes többi csomópont közötti legrövidebb átlagos úthossz inverze. Másrésről a lokális hatékonyság a hálózat helyi információfeldolgozó képességét, egy adott csomópont szomszédságának vagy klaszterének konnektivitási "erősségét" mutatja. A csomópont fokszám (vagy

csomópont erősség egy súlyozott hálózatban) egy adott csomópont kapcsolatainak számát (vagy a súlyok összegét) jelenti.

3.7 Statisztikai elemzés

15 betegünk közül 10 betegnek jobb féltekei, bal felső végtagi gyengeséggel járó stroke-ja volt, ezért statisztikai számítások céljából az 5 bal féltekei (jobb felső végtagi) stroke-os beteg EEG adatait a sagittalis síkban az ellenoldalra tükröztük: a balat a jobb féltekére, ugyanakkor a jobbat a bal féltekére.

A számított teljesítmény és ITC értékeket a billentyű nyomás kezdete előtti -3500 ms-tól -3000 ms-ig terjedő alapszakasszal hasonlítottuk össze. Ezt az összehasonlítást az idő-frekvencia-csatorna tér azon tartományaiban végeztük el, ahol a teljesítmény és ITC értékek az alapvonalától különböztek a kontroll alanyoknál vagy a stroke betegek első vagy második mérése során. A többszörös összehasonlítás problémája miatt a klaszter alapú permutációs módszert használtuk (Maris & Oostenveld, 2007) FieldTrip MATLAB eszköztárral (Oostenveld et al., 2010). A páros t-teszteket a `ft_statfun_depsamplesT()` FieldTrip funkcióval számítottunk. A klaszter alfa szintet 0,001-re állítottuk be a fals pozitív szignifikáns eredmények minimalizálására (Eklund et al., 2016). A térbeli szomszédosságot a `ft_prepare_neighbours()` FieldTrip funkció (Oostenveld et al., 2010) kombinált triangulációs és távolság módszereivel állapítottuk meg. A távolsági küszöböt 0,4-re állítottuk. A klaszterek statisztikai szignifikanciáját 10000 Monte Carlo randomizációval becsültük meg. A 0,05 p értéknél nagyobb klasztereket elvetettük.

Klaszter alapú statisztikát használtunk különbségek detektálására a kontroll alanyok és a stroke betegek első és második mérése között. Összehasonlítást végeztünk külön a betegek első és második mérés között is. Az `ft_statfun_indepsamplesT()` FieldTrip funkcióval számoltuk a páros t-teszt próbákat. Egy másik típusú klaszter alapú statisztikát használtunk az idő-frekvencia-csatorna térben olyan tartományok keresésére, ahol a Pearson korreláció szignifikáns az ITC és a Kilenclyukú Pálcika Tesztel (NHPT) jellemzett motoros teljesítmény között, ezekhez a számításokhoz a `ft_statfun_correlationT()` FieldTrip funkciót használtuk. (Oostenveld et al., 2010).

Fiatal-idős összehasonlításnál csak a billentés környéki 300 ms-ban és a 0,5-70 Hz frekvenciatartományban végeztünk statisztikai elemzéseket az alanyok alapvonalhoz hasonlított ERSP/teljesítmény és ITC változásairól és a két korcsoport közötti ERSP és ITC különbségekről. A statisztikai összehasonlítások paraméterei megegyeztek a stroke tanulmányban használt értékekkel.

A fiatal-idős funkcionális konnektivitás statisztikai összehasonlításához az EEGLAB `statcond()` funkcióját használtuk. Mivel a dwPLI szakasz-alapú fázis szinkronizáción alapul, ezért a vizsgált 300 ms-os tartományban az adott frekvenciasávban az elektródapárok közötti átlagos dwPLI értékekből minden egyes alanynál asszociációs mátrixot alkottunk, melyből aztán minden egyes elektródára csomópont erősség és lokális hatékonyság értékeket számítottunk. Minden alanyra egy globális hatékonyság értéket is kaptunk. Végül teszteltük ezeket az értékeket csoportszintű átlagos különbségekre a `statcond()` nem-parametrikus permutációs teszt funkcióval.

4. EREDMÉNYEK

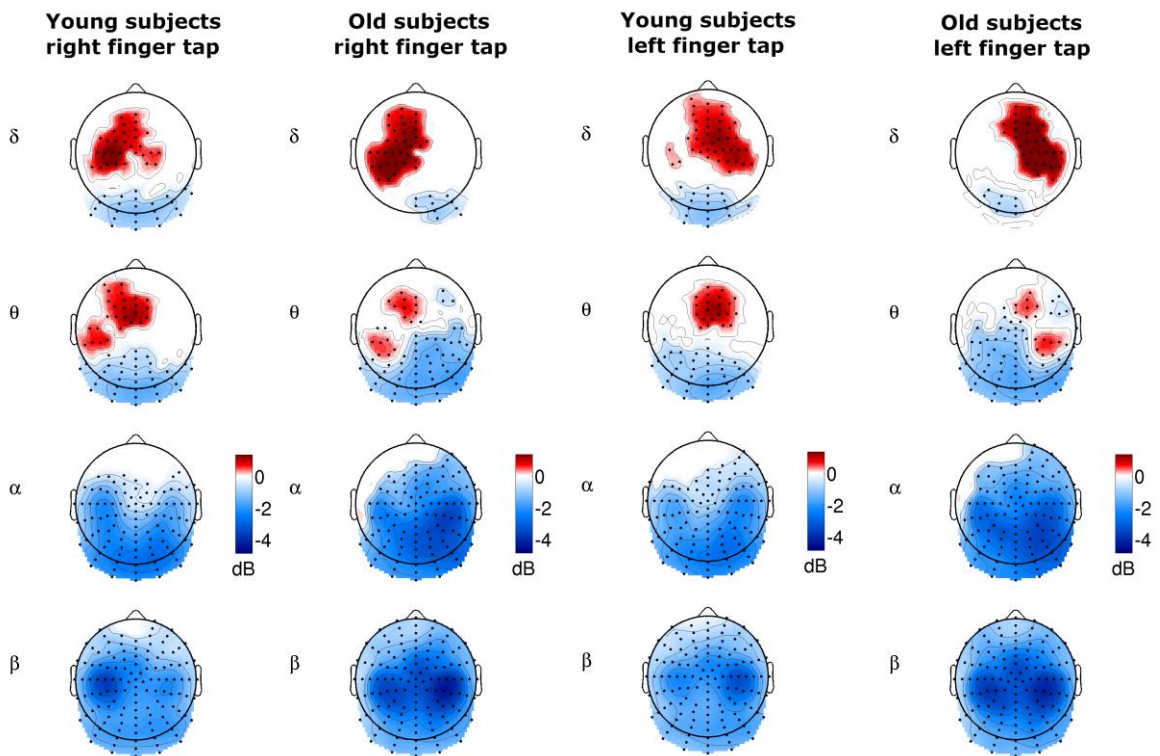
4.1 ERSP fiatal felnőttekben

Egészséges idős és fiatal felnőttekben is a billentés kezdete (0 ms) környéki 300 ms-os intervallumban kiszámoltuk az átlagos teljesítmény- és ITC értékeket, majd az alapszakaszhoz (-3500 ms-tól -3000 ms-ig) hasonlítottuk őket. A két csoport között kiszámítottuk a szignifikáns különbségeket, és hálózati analízissel egészítettük ki az összehasonlítást. A Biosemi elektród kiosztást a *1. ábrán* tüntettük fel, zárójelben láthatók a nemzetközi 10-10-es rendszer azonos pozíciójú elektródái.

Fiataloknál az alapszakaszhoz hasonlítva a domináns *jobb* mutatóujj billentésnél a bal féltekei delta amplitúdó maximum a D14, D17-19, D28 elektródáknál volt észlelhető. Az elülső D19 elektróda a nemzetközi 10-10-es rendszerben megfelel C3-nak, amelyet általában a bal sensorimotoros területnek feleltének meg (kortikális projekciója 69 %-ban a postcentralis gyrus, 19 %-ban a precentralis gyrus). Az aktív bal félteke felett a megnövekedett théta amplitúdónak jellegzetes dupla csúcsú mintázata volt nagyobb elülső maximummal, melynek centruma a frontalis középvonalban helyezkedett el, magába foglalva a C23 elektródát (ez FCz-nek felel meg a 10-10-es rendszerben). Alfa frekvencián ERD-t találtunk az agy egész hátsó része felett és béta frekvencián is majdnem az egész agy felett. A béta ERD maximum a bal centrális területek (D17-20, D27-28) felett volt, hasonlóan a delta maximumhoz. A Biosemi elektródák kortikális projekcióit itt is a hivatalos elektróda koordináták és Koessler alapján becsültük meg (Koessler et al., 2009). (*2. ábra 1. oszlop*, pozitív klaszterek p:0,007, SD:0,0002; p:0,018, SD:0,0013, negatív klaszter p:0,0001, SD:0,0001)

Bal mutatóujj billentésnél a jobb féltekei delta amplitúdó maximum kiterjedt a frontalis középvonali területek fölé is. Csak egy, elülső középvonali théta amplitúdó maximumot észleltünk. Az alfa és béta ERD eloszlása hasonló volt, mint a jobb billentésnél, de a béta ERD maximum (B17-18, B21-23) a jobb centralis, sensomotoros terület felett volt. A B22 elektróda a C4-nek felel meg 10-10-es rendszerben, amely a

postcentralis gyrus felett van. (2.ábra 3.oszlop, pozitív klaszterek: $p:0,0003$, $SD:0,00019$; $p:0,03$, $SD:0,0017$, negatív klaszter $p:0,0001$, $SD:0,0001$)



2. ábra Az átlagolt teljesítmények topografikus térképei a billentés kezdete környéki 300 ms intervallumban az alapszakaszhoz (-3500 ms-tól 3000 ms-ig) hasonlítva. Csak a szignifikáns eltéréseket ábrázoltuk a szenzortérben. A vörös színek amplitúdó emelkedést jeleznek a delta-théta frekvencia tartományban, a kék színek ERD-t mutatnak. Théta frekvencián időseknél mindkét oldali billentésnél jól látszik a dupla maximum.

4.2 ERSP egészséges idős felnőtteknél

A domináns *jobb* mutatóujj billentésnél a bal oldali delta amplitúdó maximum kiterjedése növekedett a bal centro-parietalis és középvonali frontális csatornák felett. A théta amplitúdó emelkedés a kettős maximum mintát mutatta az aktív bal félteke felett, noha az elülső maximum (középen C24) csökkent a fiatal alanyokhoz képest. A C24

körülbelül FC1-nek felel meg a 10-10-es rendszerben, amely a bal gyrus frontalis superior, Brodmann 6 felett helyezkedik el. A hátsó théta amplitúdó maximuma a D26-28, A6-7 elektródáknál volt. A legelőrébb lévő D28 (körülbelül CP3 a 10-10-es rendszerben) az inferior parietalis lobulus felett (Brodmann 40) van. A agy jó része felett észlelt alfa ERD-nek enyhe maximuma a jobb félteke felett volt. A béta ERD jól látható maximumát az *ipsilateralis* jobb centro-parietalis régió felett detektáltuk, a B3, B17-19, B21-23 elektródáknál. (2. ábra, 2. oszlop; pozitív klaszter p:0,0009, SD:0,0003, negatív klaszter p:0,0001, SD:0,0001)

Bal mutatóujj billentésnél a jobb oldali delta amplitúdó maximum kiterjedt a prefrontalis és frontalis középvonali területek fölé. A szignifikáns dupla mintázatú théta amplitúdó emelkedés az aktív jobb félteke felett volt. Az alfa és béta ERD eloszlása hasonló volt, mint a jobb billentésnél, de a kifejezettebb béta ERD maximum szintén a jobb centro-parietalis terület felett helyezkedett el (B3-4, B17, 19, B21, 23 elektródák). (2. ábra 4. oszlop; pozitív klaszter p:0,001, SD:0,0003; negatív klaszter p:0,0001, SD:0,0001)

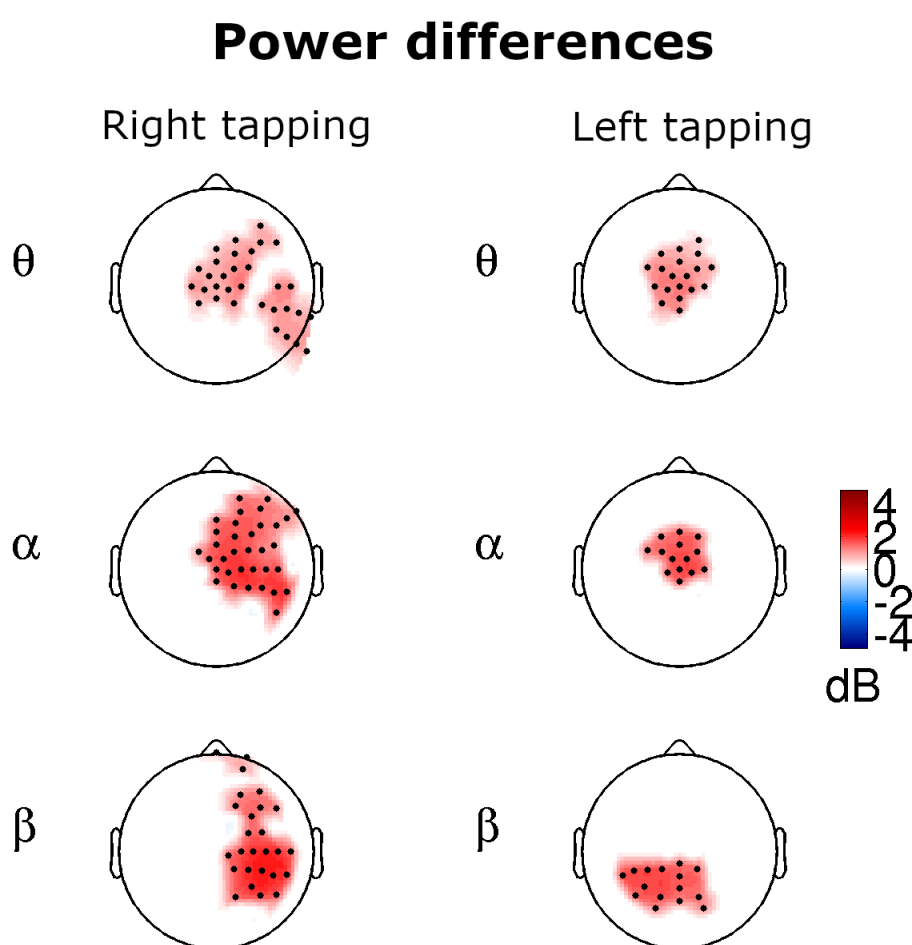
4.3 Fiatal és öreg ERSP különbségek

Jobb mutatóujjas billentéseknél a delta frekvenciasávban az amplitúdóemelkedés nem volt szignifikánsan magasabb az öregebb alanyokban. A théta frekvenciasávban az idősebb alanyoknál a fiatalokhoz képest szignifikánsan alacsonyabb teljesítményértékeket mértünk. Kisebb théta emelkedést a frontalis középvonalban, a centralis motoros és premotoros területek, SMA-k felett találtunk. Az idősebb alanyoknak nagyobb théta amplitúdó csökkenése volt a jobb prefrontalis és centro-lateralis területek felett. Alfa sávban a középvonali frontalis, az ipsilateralis jobb sensorimotoros, premotoros és prefrontalis területek felett, béta sávban a jobb sensorimotoros, parietalis és prefrontalis területeknél szignifikánsan nagyobb ERD-t számoltunk az idős alanyokban. (3. ábra 1. oszlop, p: 0,0001, SD: 0,0001)

Bal mutatóujjas billentéseknél az öregebb alanyoknál szignifikánsan alacsonyabb théta teljesítményértékek voltak a frontalis középvonali, centralis motoros és az SMA-kat is magába foglaló premotoros területek felett. Ugyanebben a lokalizációban, de kisebb

kiterjedéssel az öregeknél szignifikánsan nagyobb alfa deszinkronizációt észleltünk. (p:0,0007, SD:0,00026) Idősebb alanyoknál nagyobb béta ERD-t találtunk az ipsilaterális bal parietális és középvonali parietális területeknél (p:0,0021, SD:0,00045 és p:0,0415, SD: 0,002) (3. ábra 2. oszlop).

Kiemelve a szignifikáns ERSP különbségeket, théta amplitúdó csökkenést és alfa-béta ERD emelkedést figyeltünk meg az idősebb alanyokban.

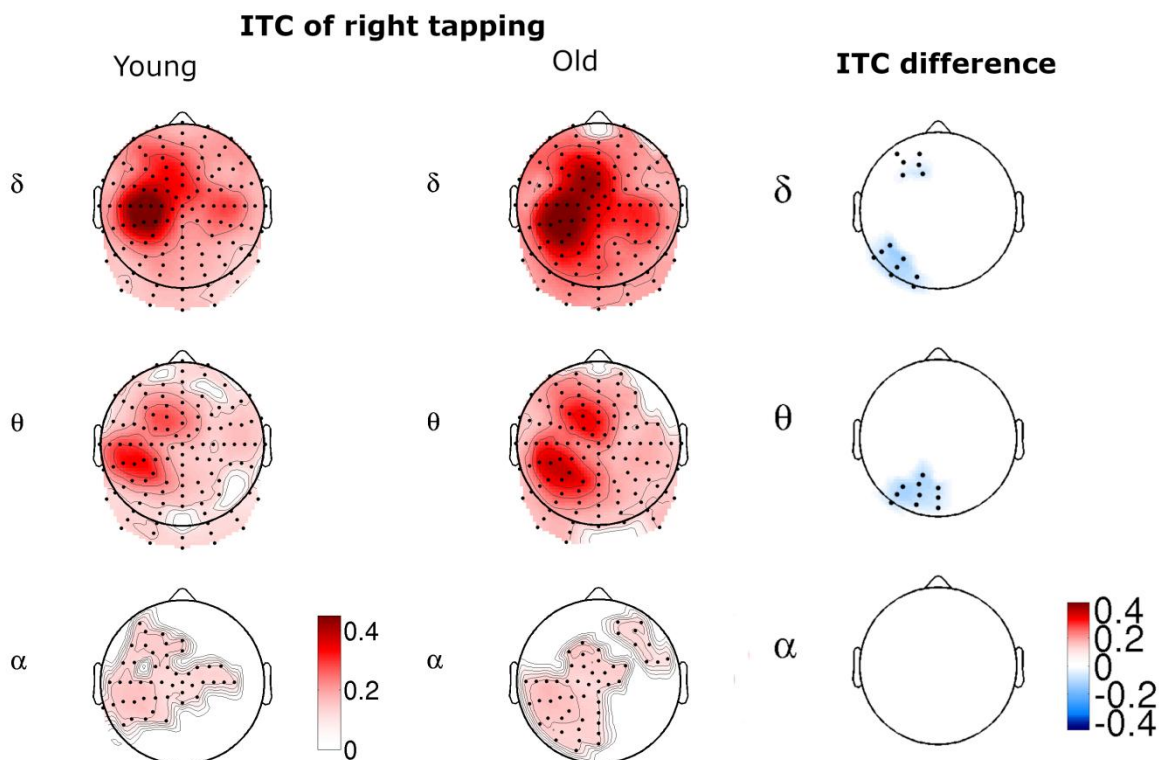


3. ábra Szignifikáns teljesítménykülönbségek fiatal és öreg alanyok között a jobb és bal mutatóujj billentés kezdete körüli 300 ms-os intervallumban. Csak szignifikáns klasztereket ábrázoltunk a szenzortérben. A vörös színek alacsonyabb amplitúdókat jeleznek az idősebb alanyoknál, vagyis magasabb ERD-t az alfa és béta sávban.

4.4 ITC fiatal felnőttekben

Jobb mutatóujj billentésnél a bal delta ITC maximum ugyanott volt, ahol a teljesítmény maximum, a centrális D14, D17-20, D27-28 elektródáknál. A théta ITC-nek karakterisztikus kettős maximuma volt az aktív contralateralis félteke felett, a hátsó maximum a D17, D27-28, A6 csatornákra terjedt ki. A D28 (körülbelül CP3) az inferior parietalis lobulus felett van. Az elülső théta ITC maximum középpontja a C24 elektróda volt a C23, C25, D2 és D3 elektródákkal övezve. Gyenge, de kiterjedt alfa ITC-t és kisebb területű béta ITC-t észleltünk a bal frontális, parietalis és centralis területek felett. (pozitív klaszter $p:0,0001$, $SD:0,0001$) (4. ábra 1. oszlop)

Bal mutatóujj billentésnél a delta ITC maximum a jobb centrális elektródák, B18-23 fölé terjedt ki. A 10-10-es rendszerben a B20 a C2-nek felel meg, amelynek fő kortikális projekciója a precentralis gyrus. Bal billentésnél a théta ITC-nek szintén jellegzetes kettős maximumú mintázata volt az aktív jobb félteke felett. A gyengébb elülső théta ITC maximumot a medialis-frontalis elektródáknál, míg az erősebb hátsó maximumot a parietalis elektródáknál figyeltük meg. A két csúcs közötti zóna (B1, B20, B21, B31 elektródák) megfelelhet a sulcus centralis területének. Kiterjedt gyenge alfa ITC-t észleltünk mindkét félteke felett. ($p:0,0001$, $SD:0,0001$) (5. ábra 1. oszlop)

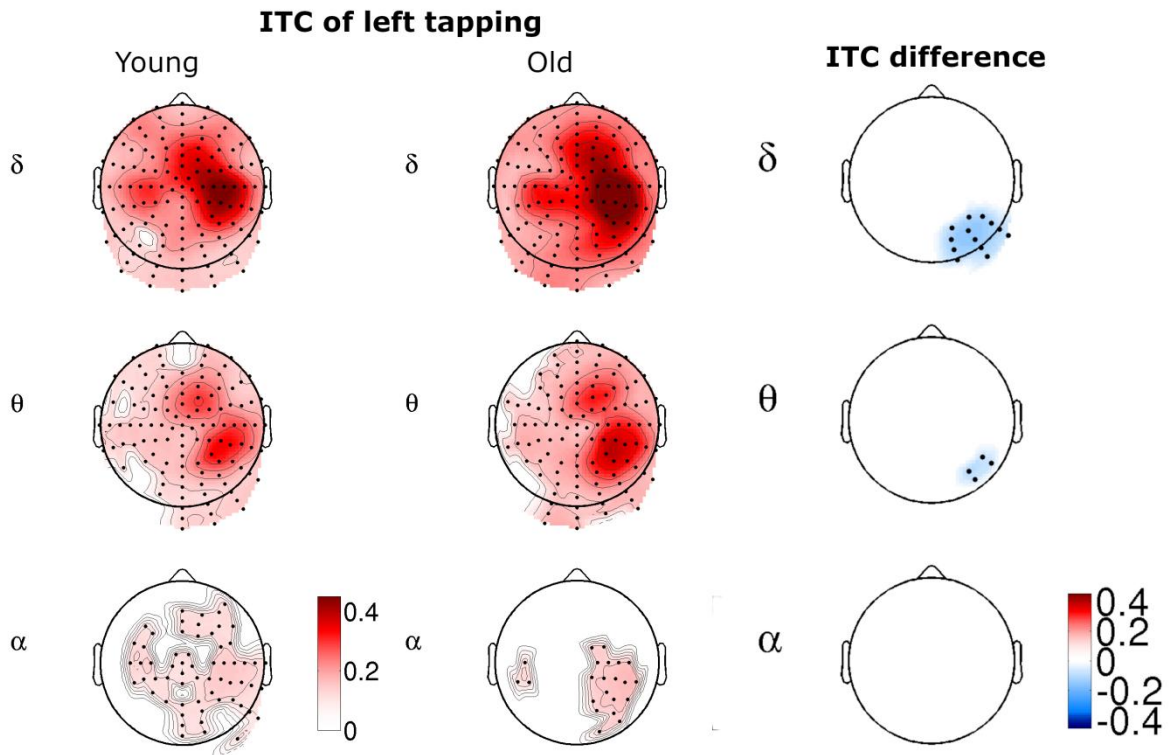


4. ábra Balra a fiatal és öreg átlagos ITC értékek topografikus térképei a jobb billentés kezdete környéki 300 ms intervallumban az alapszakaszhoz hasonlítva. Csak a szignifikáns területeket ábrázoltuk a szenzortérben ($p: 0,0001$, $SD:0,0001$). Az utolsó oszlopnál a jobb billentéshez kapcsolt szignifikáns ITC különbségek láthatók a fiatalok és öregek között. A kék színek szignifikánsan magasabb ITC-jű területeket jeleznek az idősebb alanyokban.

4.5 ITC egészséges idős felnőtteknél

Jobb billentésnél a kiterjedtebb delta ITC maximum elérte a bal oldali frontális középvonali (premotor) és parietális területeket. Théta sávban az ITC-nek hasonlóan jellegzetes dupla maximumú mintázata volt a bal félteke felett, mint a fiatal alanyoknál. A hátsó théta ITC maximum a D26, 29, A6-7 elektródákat foglalta magába. A gyenge alfa ITC maximum a hátsó théta ITC területét lefedte. ($p:0,0001$, $SD:0,0001$) (4. ábra 2. oszlop)

Bal billentésnél a delta ITC maximum megnagyobbodott területe a jobb fronto-centro-parietális elektródákra (B3-4, B17, 23, B32) terjedt ki. A dupla théta ITC maximum elülső csúcsa több frontális elektródát érintett. Az erősebb hátsó théta csúcs megfelelt a gyenge alfa ITC maximum területének. (pozitív klaszter $p:0,0001$, $SD:0,0001$) (5. ábra 2. oszlop)



5. ábra Balra a fiatal és öreg átlagos ITC értékek topografikus térképei a bal billentés kezdete környéki 300 ms intervallumban az alapszakaszhoz hasonlítva. Csak a szignifikáns területeket ábrázoltuk a szenzortérben ($p: 0,0001$, $SD:0,0001$). Az utolsó oszlopnál a bal billentéshez kapcsolt szignifikáns ITC különbségek láthatók a fiatalok és öregek között. A kék színek szignifikánsan magasabb ITC-jű területeket jeleznek az idősebb alanyokban.

4.6 ITC összehasonlítás fiatalok és öregek között

Jobb mutatóujj billentésnél szignifikáns különbségeket találtunk az idősek és fiatalok delta és théta ITC értékei között. Az idősebb alanyoknál jelentősen kiterjedtebb ITC területek voltak a bal centro-parietalis motoros régió előtt és mögött, mint a fiatalokban. Delta frekvencia tartományban szignifikánsan magasabb ITC találtunk a bal prefrontalis-premotoros ($p:0,014$, $SD:0,0012$) és parieto-temporo-occipitalis ($p:0,0015$, $SD:0,00038$) területek felett az idős alanyokban. A hátsó delta ITC különbség közepén az A9 parieto-occipitalis elektróda helyezkedett el. Théta sávban az ITC különbség ($p: 0,0015$, $SD: 0,00038$) csak az occipito-parietalis területek felett helyezkedett el a

deltához képest nagyobb occipitalis kiterjedéssel. A magasabb frekvencia sávokban nem tudunk ITC különbséget számítani. (4. ábra jobb oldal)

Bal mutatóujjas billentésnél a jobbhöz képest a korfüggő delta ITC különbségek eltűntek a prefrontalis terület felől és a hátsó théta ITC különbség területe lecsökkent a parietalis területek felett, csak 4 elektródát (B5-6, B12-13) érintve. (A B13 körülbelül P6-nak felel meg a Brodmann 39, angularis terület felett.) Delta sávban az idősebb alanyoknak szignifikánsan magasabb ITC értéke volt a jobb parieto-occipito-temporalis terület felett, mint a fiataloknak. ($p:0,0003$, $SD:0,00017$) (5. ábra jobb oldal)

Idősek és fiatalok között szignifikáns ITC különbségek voltak a delta és théta frekvencia sávokban. Időseknél a koherencia térbeli kiterjedése nagyobb volt.

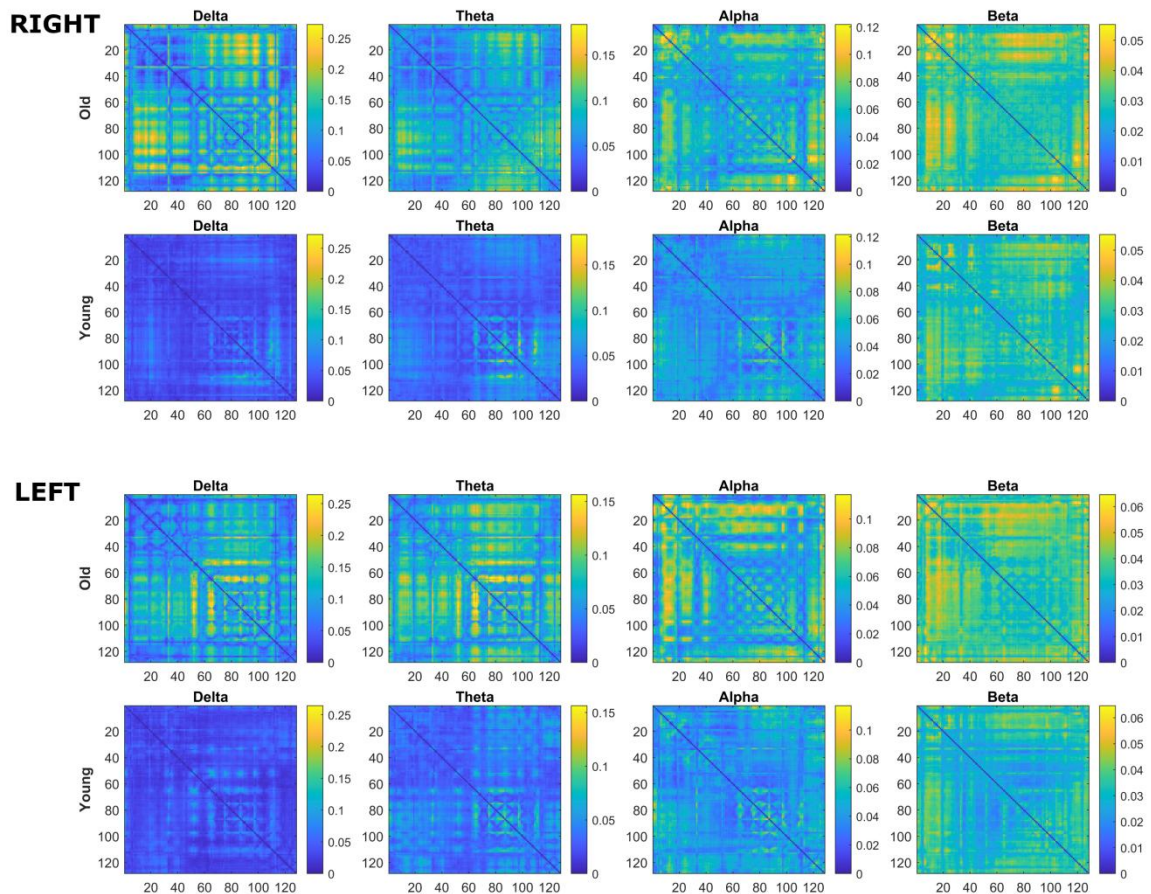
4.7 Konnektivitási eredmények

A szenzortérben a funkcionális konnektivitás mátrixokat a debiased weighted Phase Lag Index (dwPLI) konnektivitási módszer alapján számoltuk ki a delta, théta, alfa és béta sávokban. A súlyozott mátrixokat nem küszöböltük, hogy jobban látszódnak a potenciális súlyeloszlási különbségek a frekvenciák és korcsoportok között. Minden frekvenciasávban és oldalnál különböző, csak a két korcsoportban azonos súlyozási skálát használtunk a jobb összehasonlítás céljából (6. ábra).

Minden frekvenciasávban szignifikáns különbségeket ($p<0,01$) találtunk az öregek és fiatalok csomóponterősség (node strength) értékei között, magasabb csomóponterősség értékeket számolva az idősebb csoport alanyainál. A 7. ábra mutatja az idős és fiatal csoport csomóponterősségeinek eloszlását és a statisztikai tesztek eredményeit. A csomóponterősségi mérőszámot használtuk a csomópont fokszám helyett; mivel súlyozott gráfokat használtunk, a csomóponterősség egy adott csomóponthoz kapcsolódó összes élsúly összege. A 7. ábra második részében a lokális hatékonyság (local efficiency) értékek látszódnak mindkét csoportban mind a négy frekvencia sávban jobb és bal mutatóujj billentésnél. Itt is szignifikáns különbségeket ($p<0,005$) találtunk a két korcsoport között a delta, théta, alfa és béta sávokban, mindenhol magasabb lokális hatékonysági értékekkel az idősebb alanyoknál. A globális hatékonyság eloszlása

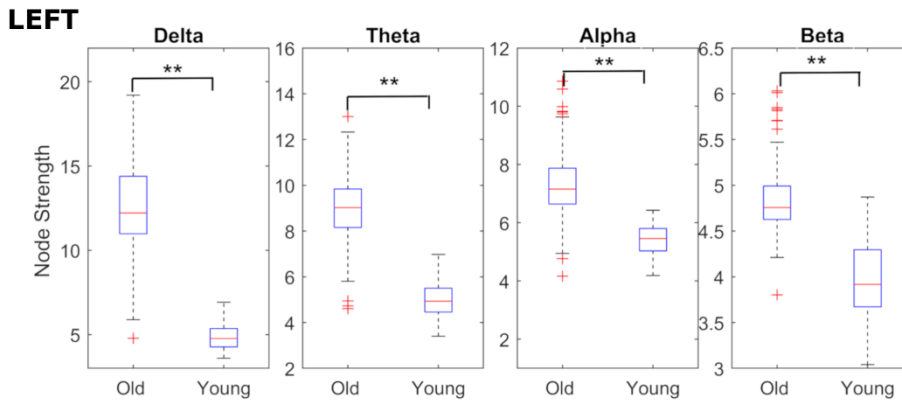
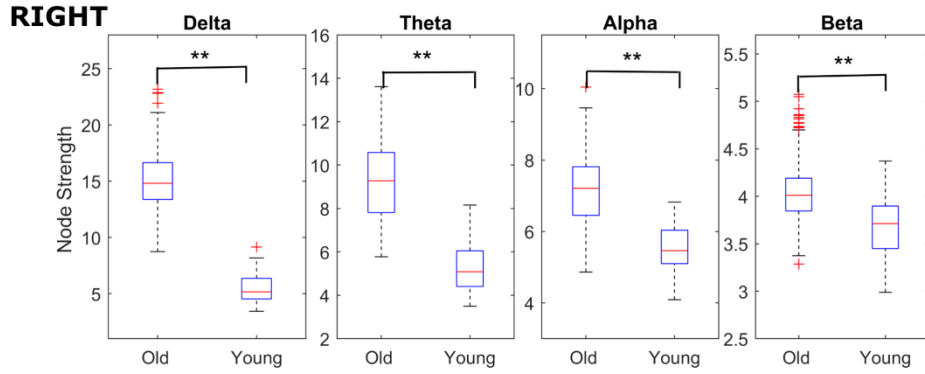
szintén különbséget jelez a két korcsoport között. Szignifikánsan magasabb globális hatékonysági értékeket találtunk idős alanyokban a delta ($p < 0,005$) és théta (bal: $p < 0,005$, jobb: $p < 0,03$) sávokban (8. ábra).

A 9. és 10. ábrán az öreg és fiatal csoport jobb és bal billentés alatti konnektivitási gráfjai látszódnak delta és théta sávban. Arányos küszöbölést használva csak a gráfok legerősebb éleinek 2 %-át tartottuk meg. A konnektivitási gráfoknál a kék vonalak mutatják az éleket, míg a vörös vonalak jelzik az élsúlyozás alapján az élek felső negyedét. Az elektród körök átmérője reprezentálja a csomóponterősséget, míg a színek a gráf modularitását. Jobb billentésnél az idős hálózata kiterjedtebb mind delta, mind théta sávban, magába foglalva több parieto-temporo-occipitalis területet.

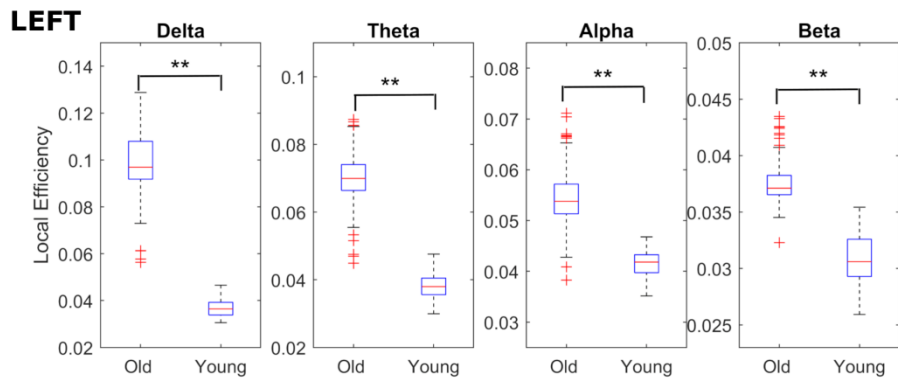
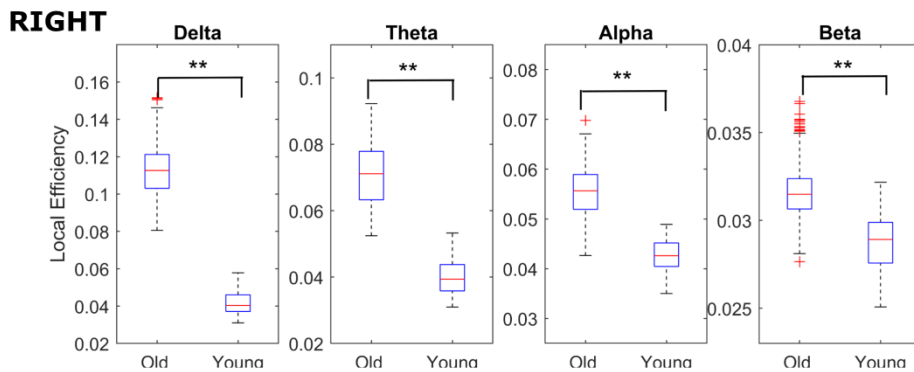


6. ábra Funkcionális konnektivitási dwPLI asszociációs mátrixok a billentés kezdete környéki 300 ms intervallumban frekvenciánként mindkét korcsoportban és mindkét kézzel. Csak öreg-fiatal páronként azonos az arányskála a jobb vizuális összehasonlíthatóság céljából. A mátrixok az időseknél megnövekedett élsúlyokat

jeleznek mind a négy frekvenciasávban. (Az x és y tengelyeken az elektródák sorszámát jelöltük.)

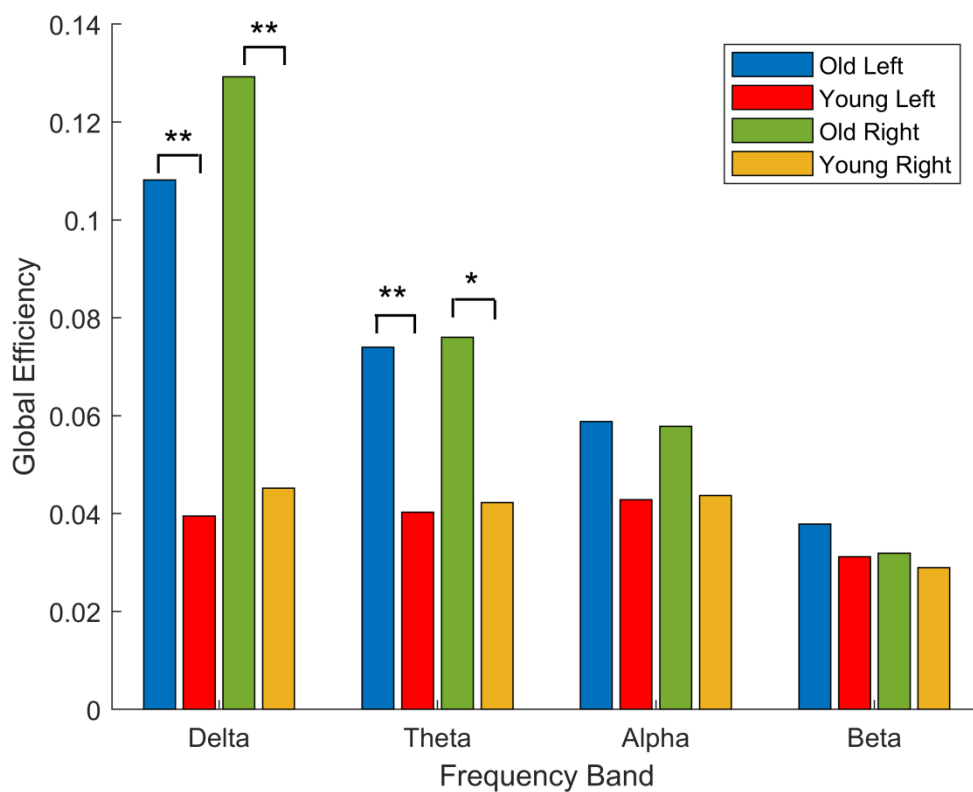


Node strength

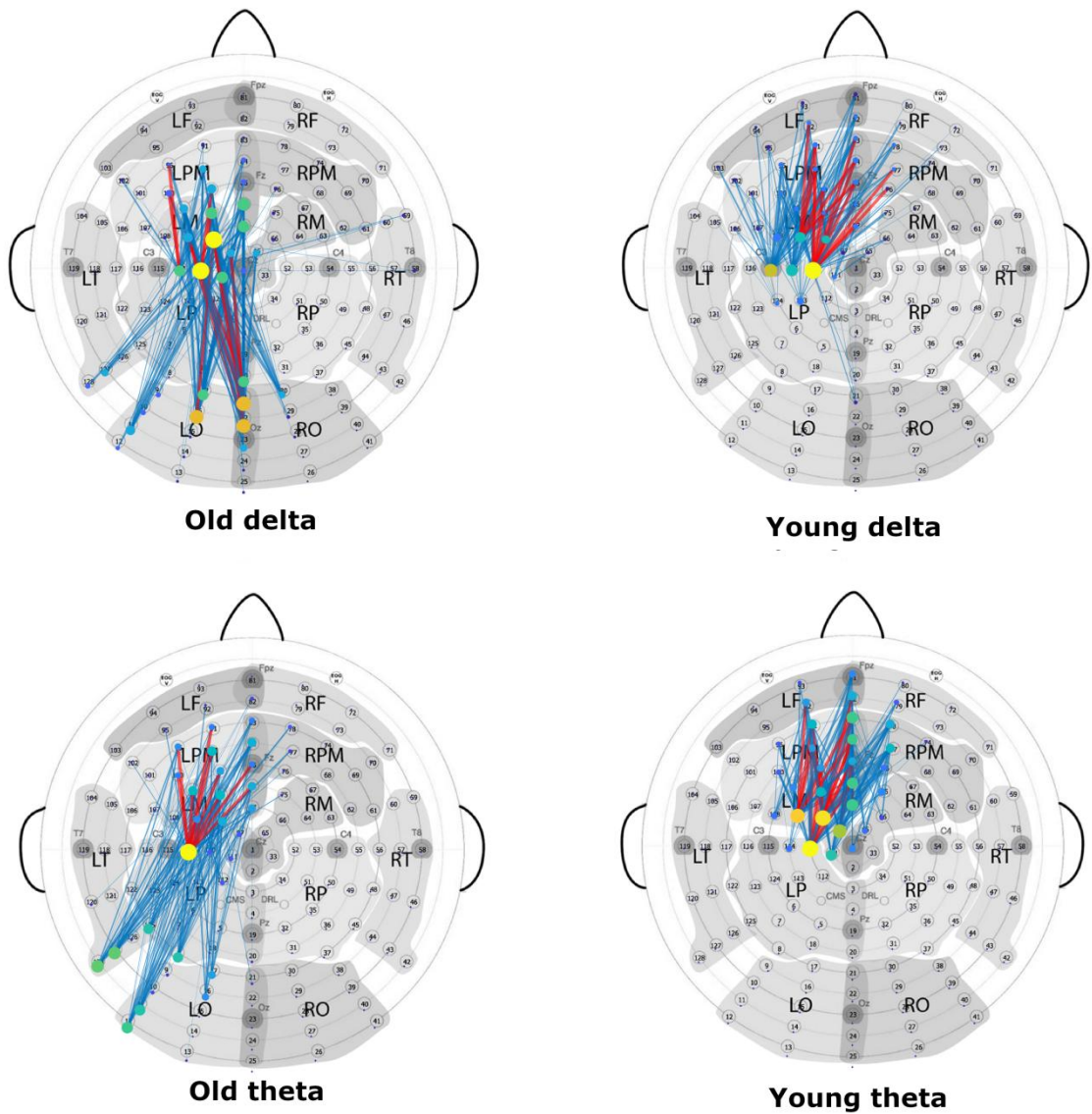


Local efficiency

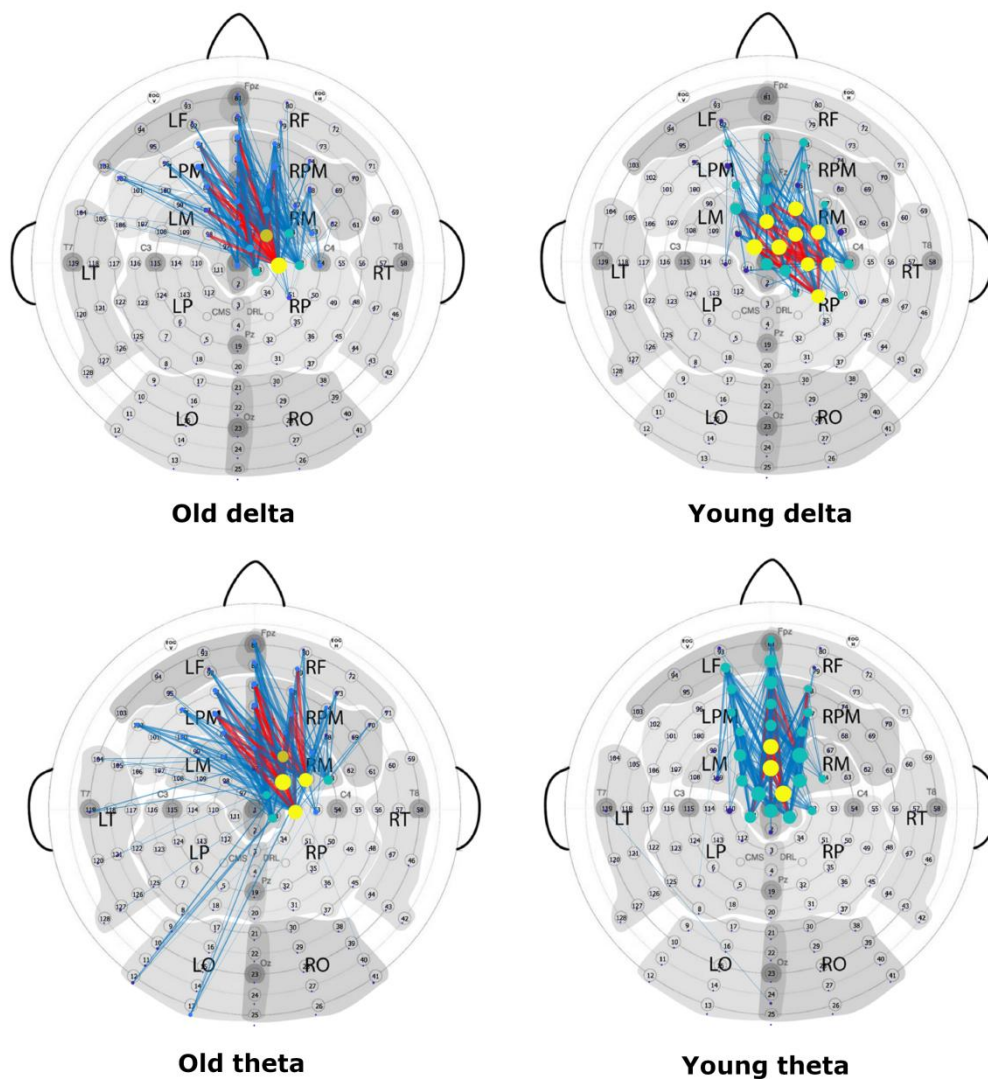
7. ábra Csomópontterősségi és lokális hatékonysági értékek eloszlása a jobb és bal billentéseknél. Az idősebb korcsoportban minden sávban szignifikánsan magasabbak az értékek.



8. ábra Globális hatékonysági szintek frekvenciasávonként az öreg és fiatal korcsoportban a bal és jobb billentések alatt. Az idősebb alanyok esetében szignifikánsan magasabb a globális hatékonyság a delta és théta sávban.



9. ábra *Fiatal és idős alanyok funkcionális szenzor tér konnektivitás gráfjai jobb mutatóujj billentés alatt a delta és théta frekvencia sávban. Az idősebb alanyok hálózata kiterjedtebb a parieto-temporo-occipitalis területek felett, míg a fiataloknál a frontális területek konnektivitása magasabb.*



10. ábra Idős és fiatal alnyok funkcionális szenzortér konnektivitás gráfjai bal mutatóujj billentés alatt a delta és théta frekvencia sávban. Az idősebb alnyok jelentősebb hálózati csomópontjai a fiatalokhoz viszonyítva frontálisan jobbra lateralizálódtak a középvonalhoz képest.

4.8 Klinikai eredmények

Az enyhe felső végtagi paresises stroke betegek EEG méréseit és klinikai tesztjeit két alkalommal, a stroke utáni 10. és 100. nap körül, átlagosan 3 hónap különbséggel

végeztük, majd összehasonlítottuk a méréseket. 13 betegünknel az enyhe paresis majdnem teljesen gyógyult, csak az 5-ös számú beteg nem javult szignifikánsan. Az elvégzett tesztek közül 3 emelhető ki: az NIHSS, a FM-UEMS és a NHPT. Az átlagos NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) pontszám 2,0 -ról (SD:1,2) 0,6-ra csökkent (SD:0,7; $p=0,0001^{***}$, Wilcoxon és sign tesztek). A Fugl-Meyer Felső Végtagi Motoros Teszt (FM-UEMS) pontszáma 58,6 (SD: 7,9) pontról 63,5 (SD: 4,9) pontra emelkedett, szignifikáns javulást mutatva ($p=0,0001^{***}$, Wilcoxon és sign tesztek); a teszt maximum pontszáma 66, ez esetben nem észlelhető motoros kiesés. A pareticus kézzel végzett Kilenclyukú Pálcika Teszt (NHPT) is jelentős javulást jelzett: a pálcikák lyukakba be- és visszarakását jóval gyorsabban végezték a második mérésnél. Átlagosan 100 (SD: 113) másodpercről 37 (SD: 20) másodpercre csökkent a végrehajtási idő ($p=0,0002^{***}$, Wilcoxon és sign tesztek). Összehasonlításképpen hasonló korcsoportú egészséges alanyok 30 másodpercen belül teljesítik ezt a tesztet. A részleteket lásd az alábbi táblázatban.

1. Táblázat: A betegek legfontosabb klinikai jellemzői

Beteg	életkor /nem	stroke helye és mérete (mm)	1./2. mérés napja	NIHSS 1./2.	Fugl- Meyer-FV 1./2.	NHPT 1./2. (sec.)
1.	48/f	jobb temporo- parietalis, 35x45	8/91	2/1	64/66	83/28
2.	65/f	jobb parietalis, 15x13	9/100	5/2	40/57	N.A./117
3.	64/f	jobb frontalis, M1, 20x20	12/100	1/0	61/65	326/97
4.	67/f	jobb frontalis, 36x25	15/100	3/1	60/65	57/41
5.	70/f	jobb parietalis, 56x51	22/104	2/2	44/48	N.A./N.A
6.	66/f	bal parieto- occipitalis, 22x44	5/84	2/1	64/65	41/29

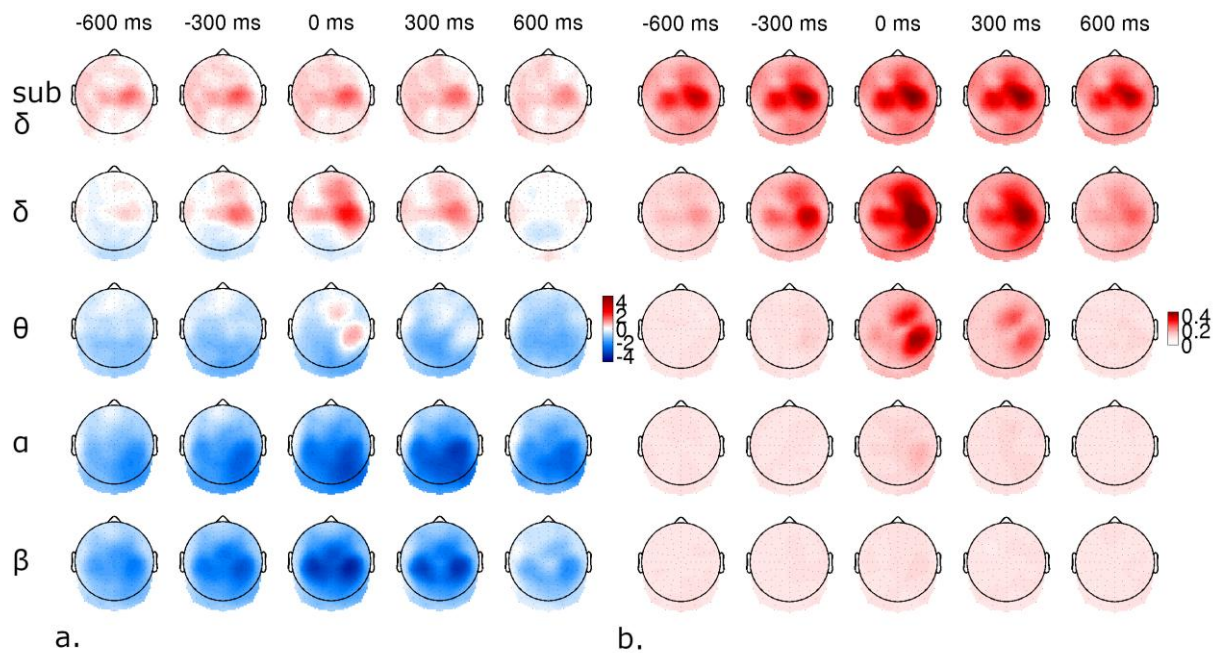
7.	65/f	bal caudalis, 17x23	7/84	1/0	64/66	31/27
8.	63/f	bal lacunaris subcorticalis	8/99	2/0	58/65	42/27
9.	67/f	bal caps. int.- putamen, 48x33	15/107	4/1	54/63	162/34,5
10.	50/f	jobb lacunaris	8/103	1/0	65/66	42/27
11.	77/n	jobb frontalis, M1, 20x13	12/98	1/0	51/64	360/56,5
12.	69/f	jobb lacunaris caps.int.	7/112	1/0	65/66	38/29
13.	82/n	bal lacunaris caps. int.	8/116	2/0	64/66	38/24
14.	59/f	jobb temporo- parietalis, 78x25	9/105	3/1	61/66	42/32
15.	68/n	jobb lacunaris caps.int.	7/116	1/0	64/66	37/29
	65.33 (SD:8.34)		10,13/101.26	2.06/0,6	58.6/63.5	99.92/37

(rövidítések: NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; FV, felső végtag; NHPT, Nine Hole Peg Test- Kilencllyukú Pálcika Teszt)

4.9 Az egészséges idős kontroll alanyok billentései

Mindegyik kontrollalany mindkét kezével végrehajtotta az ujjbillentéses kísérleti paradigmát. A spektrális teljesítmény és ITC értékek alapszakaszhoz képesti változásait 300 ms-os tartományokban számoltuk ki a billentés előtt és után, a -2400 ms-tól a +1200 ms-ig terjedő időben. A billentés kezdete környéki 300 ms-os tartományban a delta és théta frekvencia amplitúdónövekedése és a béta eseményfüggő deszinkronizáció (ERD) elérték a maximális intenzitásukat. A skalp topográfiai térképeken több frekvenciasáv teljesítmény és a koherencia maximumait ugyanabban a lokalizációban figyelhettük meg (11. ábra). A klaszter alapú spektrális teljesítmény

összehasonlítás az alapszakaszhoz képest nem mutatott szignifikáns növekedést a delta és théta sávban, ellenben a delta és théta ITC nem csak az egészséges alanyoknál, hanem a sérült és nem sérült féltekék felett is szignifikáns különbséget ($p: 0,0001$, $SD:0,0001$) jelzett a -150 ms $+150$ ms intervallumban (12. és 15. ábra). 10 Hz felett nem tudtunk szignifikáns ITC-t számolni.



11.a. ábra. A kontrollalanyok bal billentéseinek topografikus teljesítmény (ERSP) térképei. A bal mutatóujjas billentésekhez kapcsolódó átlagolt spektrális teljesítmények 300 ms-os intervallumokban (az oszlopok felett jelölt időpontok ± 150 ms) az alapszakaszhoz hasonlítva (-3500 ms-tól -3000 ms-ig). Frekvenciatartományok: subdelta: 0,5-1 Hz, delta: 1-4 Hz, théta: 4-8 Hz, alfa: 8-15 Hz, béta: 15-30 Hz. A vörös színek amplitúdó emelkedést jeleznek a subdelta, delta és théta sávokban a megfelelő motoros területek felett. A kék színek alfa és béta ERD növekedést vagy théta amplitúdó csökkenést jeleznek.

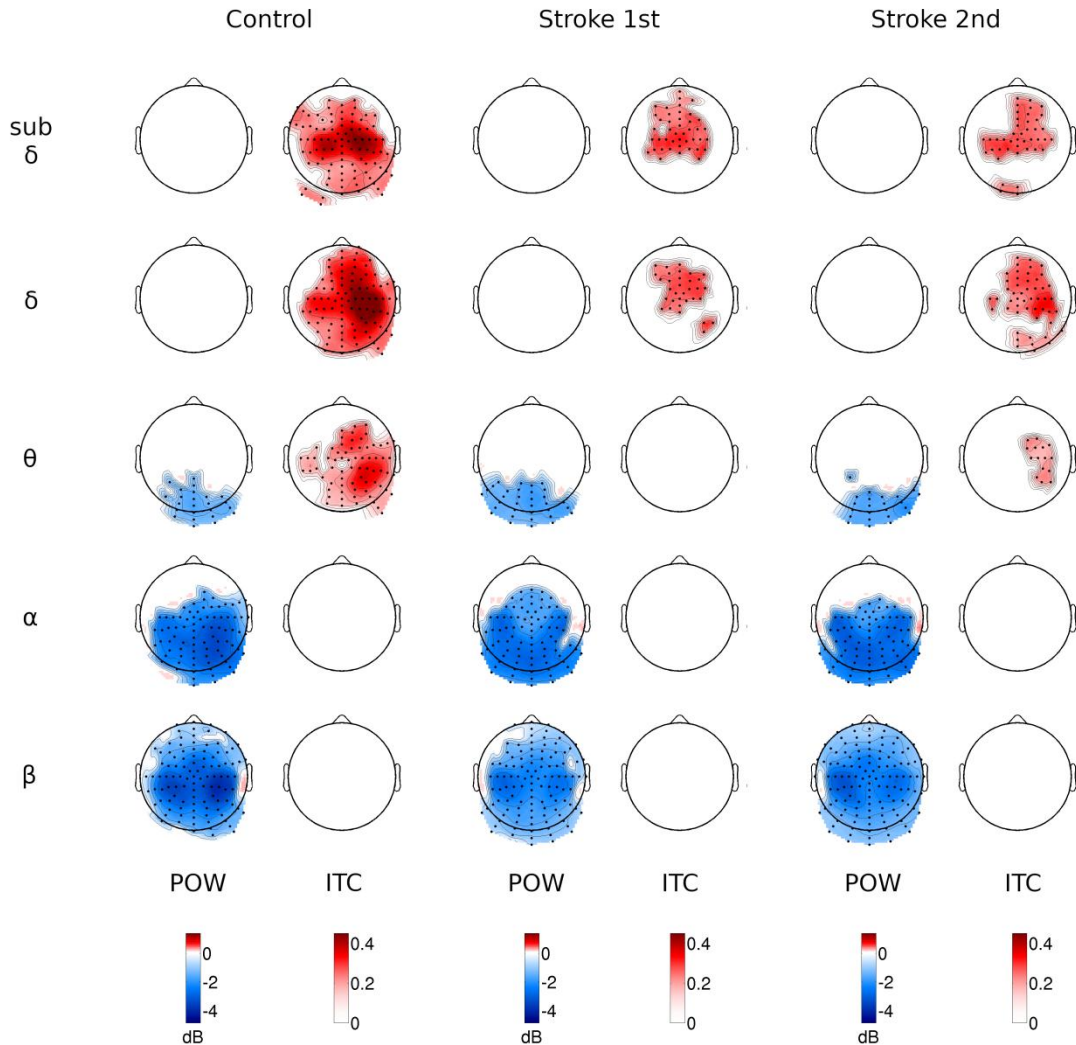
11.b. ábra. Ugyanazon felvételek átlagolt ITC eredményei: a subdelta, delta és théta ITC eredmények a teljesítmény térképekhez képest plusz információt is tartalmaznak.

A jobb féltekei delta ITC és béta ERD maximumok átfedik egymást térben és időben a billentés környékén.

A béta frekvenciájú eseményfüggő deszinkronizáció (ERD) a bal mutatóujj billentéseknél contralateralis maximumot jelzett a B3-4, B17-18-19, B21-22-23 elektródok felett a parietalis lebeny területén (p: 0,0001, SD:0,0001). A Biosemi elektród kiosztást a *1. ábrán* tüntettük fel, zárójelben láthatók a nemzetközi 10-10-es rendszer azonos pozíciójú elektródái. A B22-es elektród a nemzetközi 10-10-es rendszerben a C4-nek felel meg. A B18-as elektród az ERD maximum közepén helyezkedett el, kb. a CP4 elektródnak megfelelően a 10-10-es rendszerben. Koessler és munkatársai alapján a B18-as elektróda kortikális projekciója az inferior parietalis lobulus, míg a B22-esé a gyrus postcentralis (Koessler et al., 2009).

A delta ITC maximum a contralateralis centralis-parietalis terület felett helyezkedett el, a 0 időpontban a B3, B17-23, B32 elektródokat magába foglalva. A delta ITC maximum és a parietalis béta ERD maximum jelentősen átfedte egymást, a delta ITC maximum területileg fronto-centralis irányba (B20 és B32-es elektródák) túlterjedt a béta ERD maximumon. A nemzetközi 10-10-es rendszerben a B20 megfelel C2-nek, amelynek kortikális projekciója a gyrus precentralis. (*12. ábra 1-2. oszlop*) A delta ITC és béta ERD időbeli változásait az *11/a-b ábrán* lehet követni.

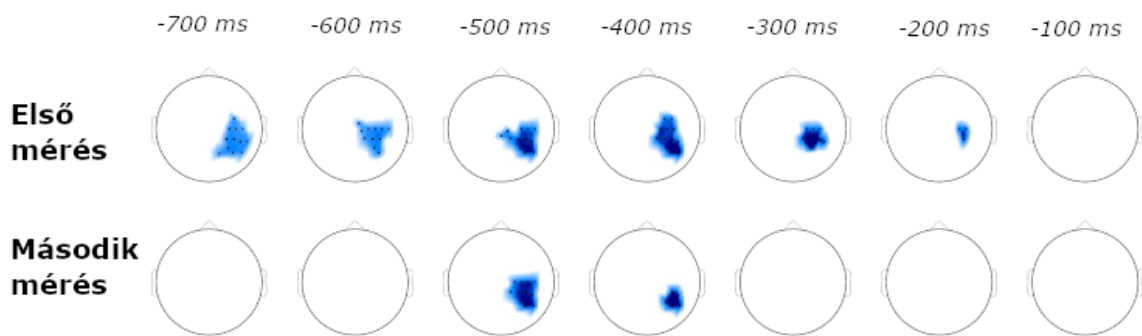
Théta frekvencián az ITC-nek egy jellegzetes kettős maximumú mintázata van az contralateralis aktív félteke felett: a gyengébb elülső théta ITC maximum a medialis-frontalis elektródok felett helyezkedik el, míg az erősebb hátsó a parietalis elektródok felett. A két csúcs közötti zóna (B1, B20-21, B31 elektródák) a sulcus centralis régiónak felel meg. A Biosemi csatornák kortikális projekcióit a gyártó által megadott elektród koordináták (BioSemi, Amsterdam, Hollandia) és Koessler alapján becsültük meg (Koessler et al., 2009).



12. ábra A kontrollalanyok bal oldali és a stroke betegek első (10. nap körüli) és második (100. nap körüli) sérült oldali ujjbillentés teljesítmény (POW) és ITC térképei a 0 időpont (a gombnyomás kezdete) ± 150 ms-os intervallumban az alapszakaszhoz hasonlítva. A teljesítmény oszlopokban a kék színek az ERD-t jelzik, az ITC oszlopokban a vörös színek az átlagos ITC értékeket mutatják. Csak szignifikáns ($p=0,0001$) területeket ábráztunk a szenzortérben. (Statisztikai és ábrázolási megfontolásokból az öt bal féltekei stroke-os beteg EEG adatait a sagittalis síkon át az ellenoldalra tükröztük.) Az alacsony frekvenciatartományokban az ITC jellemzi a kontrollok mozgásfüggő aktivitását és jelzi a stroke utáni hálózati újjászerveződést, míg a teljesítménytérképeken ezek a változások nem láthatók.

4.10 A stroke betegek enyhén pareticus kézzel történt mutatóujj billentései

Átlagosan a stroke 10. (± 4) napján történt első mérések alatt a pareticus kézzel történt mutatóujj billentéseknél a kontrollcsoporthoz képest a béta frekvenciájú ERD szignifikáns (p : 0,0158, SD: 0,0012) csökkenést mutatott a jobb centro-parietalis terület felett a -750 ms-tól -150 ms-ig terjedő időszakban (-550 ms-tól -250 ms-ig maximum értékkel). A második mérésnél a szignifikánsan (p : 0,0444, SD: 0,0021) csökkent béta ERD rövidebb ideig (-550 ms-tól -350 ms-ig) tartott a jobb félteke felett. Teljesítményben egyéb szignifikáns különbséget nem észleltünk a betegek két mérése és a kontollok között (13. ábra).



13. ábra A pareticus bal kézzel történt mutatóujj billentéseknél a **béta** frekvencia sávban (15-30 Hz) számított szignifikáns **teljesítmény** (ERSP) különbségek a stroke betegek első-második (10. és 100. nap körüli) mérése és a kontroll csoport között. A kék színek a betegek csökkentebb ERD értékeit jelzik a jobb centro-parietalis területek felett.

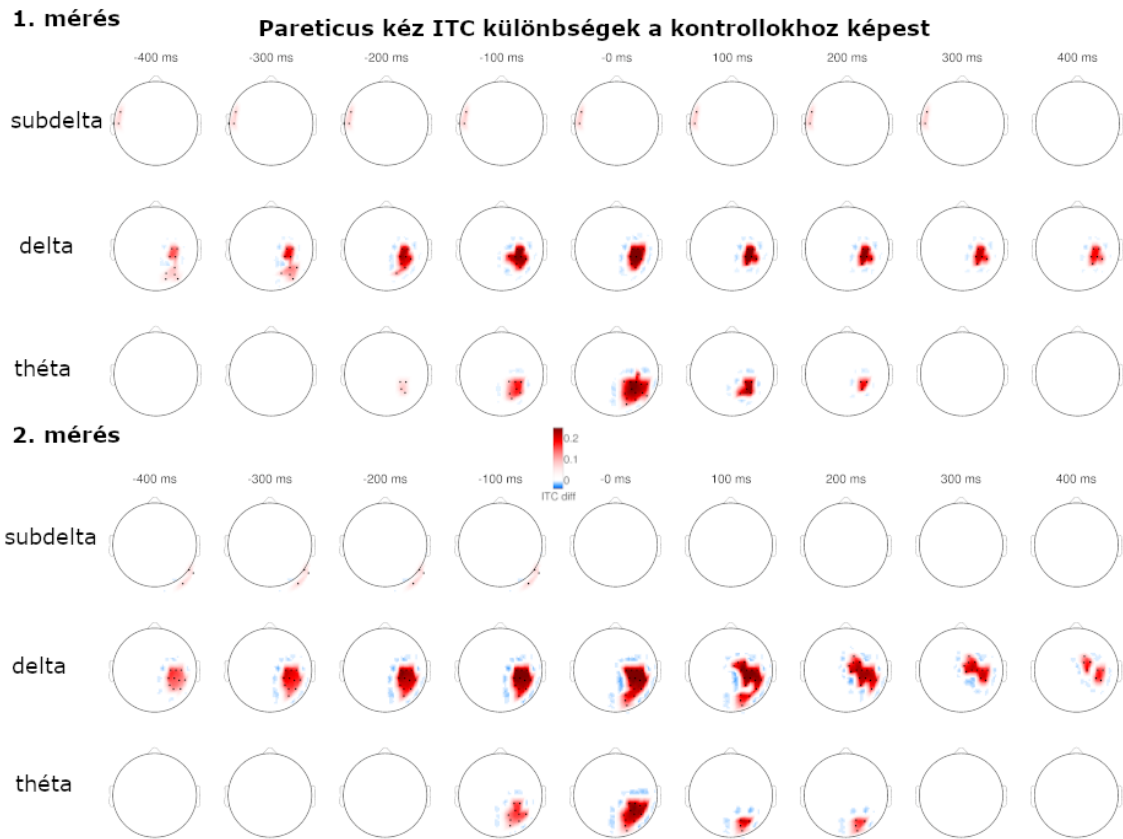
Első mérésnél az alapszakaszhoz képest a delta ITC jelentősen csökkent (p : 0,0001, SD: 0,0001) mind erősségben, mind kiterjedésben mindkét félteke felett, főleg a frontális területek felett maradt meg, az ipsilesionalis, jobb centro-parietalis delta ITC maximum csökkent. Az alapszakaszhoz képest a szignifikáns théta ITC teljesen eltűnt mindkét félteke felett az első post-stroke mérés idejében. (12. ábra 4. oszlop)

A funkcionális javulás a második mérés során (a stroke utáni 100. nap körül) változásokat hozott a kortikális oszcillációkban is (12. ábra 5-6. oszlop). Az

alapszakaszhoz képest a bal billentéseknél a szignifikáns delta ITC maximum (p : 0,0001, SD: 0,0001) visszatért a jobb centralis-parietalis terület (B3, B17-18-19, B21-22-23) fölé, és a szignifikáns dupla maximumú théta ITC minta is megjelent a jobb félteke felett (12. ábra, 6. oszlop).

A 14. ábrán a kontrollokhöz hasonlítva szignifikáns delta ITC csökkenés volt megfigyelhető a jobb centralis-parietalis területek felett az első mérésnél (p : 0,0044, SD: 0,00066) -450 ms-tól +550 ms-ig és a második mérésnél (p : 0,0013, SD: 0,00036) -650 ms-tól to +550 ms-ig a billentés környéki maximummal. A kontrollokhöz képest szignifikánsan csökkent théta ITC-t észleltünk a jobb parietalis-occipitalis terület felett az első mérésnél (p : 0,0044, SD: 0,00066) -250 ms-tól +250 ms-ig és egy kicsit rövidebb időszakra a második mérésnél (p : 0,0013, SD: 0,00036) -150 ms-tól +250 ms-ig a billentés környéki maximummal. A második mérésnél +50 ms-tól +250 ms-ig a szignifikáns théta ITC különbségek csak egy kis occipitalis (A29-30-31, B5) klaszterre terjedtek ki. A nemzetközi 10-10-es rendszerben az A30 elektróda körülbelül a PO4-nek felel meg, amely fő kortikális projekciója a gyrus occipitalis medialisra vagy superiorra vetül (BA19) (Koessler et al., 2009).

A stroke betegek első és második mérése között szignifikáns teljesítmény vagy ITC különbséget nem észleltünk.

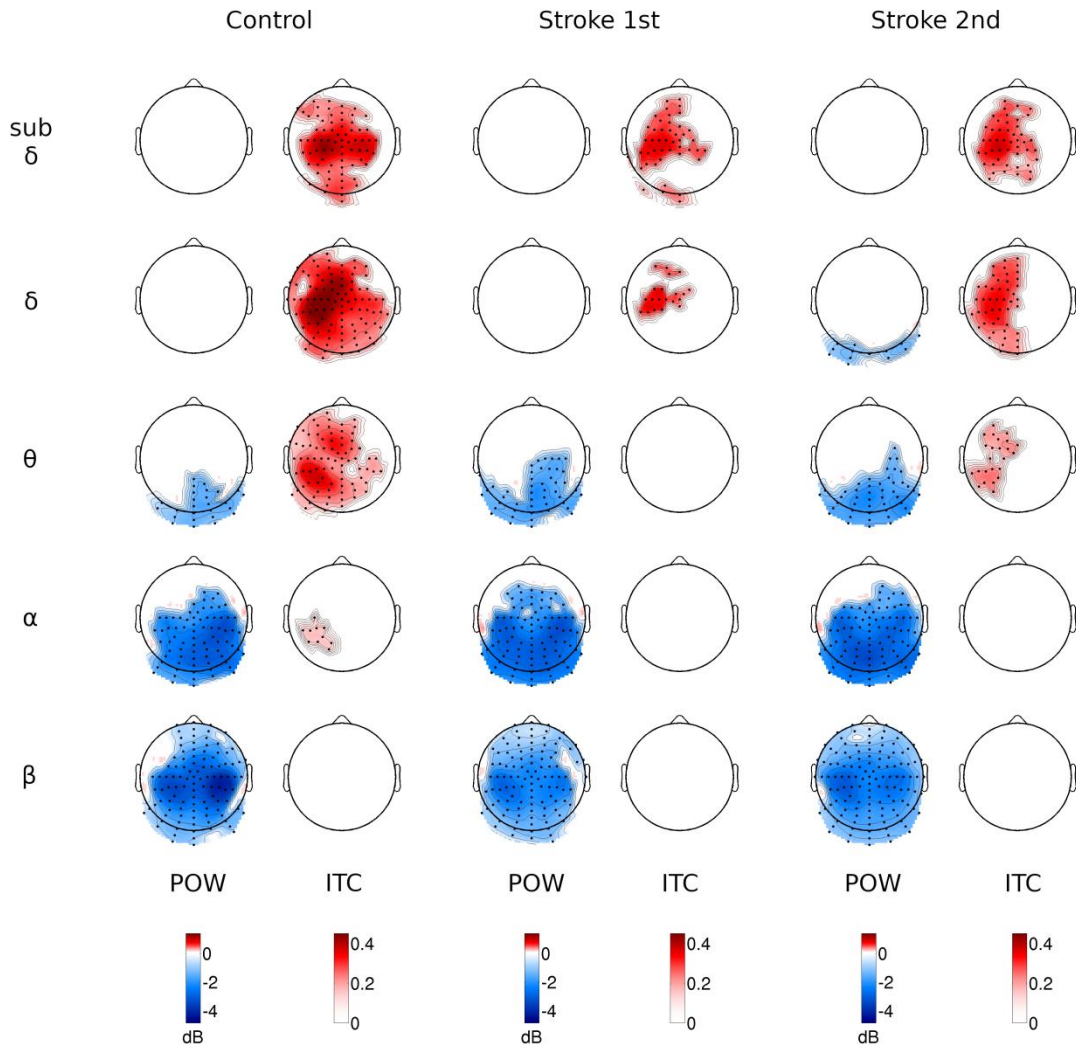


14. ábra Bal (pareticus) kézzel történt mutatóujj billentések ITC értékeinek összehasonlítása a stroke betegek mérései és a kontrollcsoport között 100 ms-os intervallumokban. Csak a szignifikáns különbségeket ábrázoltuk a szenzortérben.

4.11 A stroke betegek nem pareticus kézzel történt mutatóujj billentései

A gyógyulás folyamán a nem károsodott félteke EEG jellemzői is megváltoztak a billentés környéki 300 ms-os időtartamban. Az első mérésnél az alapszakaszhoz képest a szignifikáns delta ITC csökkent kiterjedésében mindkét félteke felett, habár a delta ITC maximum szignifikáns maradt a contralateralis bal centrális területek felett ($p: 0,0001$, $SD:0,0001$). Az első mérésnél nem találtunk szignifikáns théta ITC-t a féltekék felett. Második mérésre, a jellegzetes dupla théta ITC minta visszatért a bal frontális és parietális területek felé, de kisebb mértékben, mint a kontrolloknál. A delta ITC is kiterjedt a bal félteke fölé a megszokott maximummal a centralis-frontalis-parietális

területek felett, de a középvonalon túl szignifikáns eltérést már nem számoltunk. (15. ábra 4. és 6. oszlop)



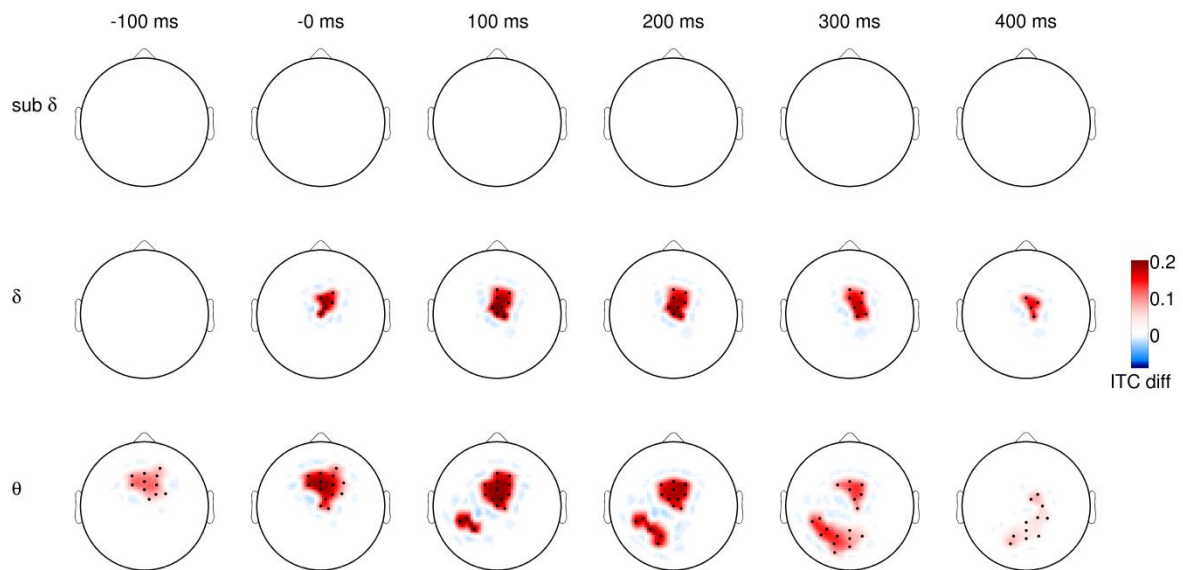
15.ábra A jobb kézzel történt (a nem sérült bal féltekéhez kapcsolódó) mutatóujj billentések összehasonlító térképei a 0 ± 150 ms időintervallumban az alapszakaszhoz hasonlítva. A teljesítmény (POW) oszlopokban a kék színek az ERD-t, az ITC oszlopokban a vörös színek az átlagos ITC értékeket jelzik. Csak szignifikáns ($p=0,0001$) területeket ábrázoltunk a szenzortérben. Első mérésnél szignifikáns théta ITC-t nem találtunk. Még a második mérés folyamán is észlelhetők a nem sérült félteke felett a csökkent ITC értékek a subdelta és delta sávban.

A kontrollokhoz képest szignifikáns *teljesítmény* (ERSP) eltéréseket csak a béta frekvenciákon találtunk. A nem pareticus jobb kézzel történt mutatóujj billentéseknél az első mérésnél váratlanul szignifikáns béta ERD eltérést az *ipsilateralis* jobb centralis-parietalis területek felett észleltünk -850 ms-tól -450 ms-ig és -250 ms-tól -50 ms-ig, -100 ms körülnyi maximummal (p: 0,0148, SD: 0,0012) (16. ábra). Második mérésnél a szignifikáns ipsilateralis beta ERD eltérések már csak a -850 ms-tól -550 ms-ig terjedő időszakaszra csökkentek a jobb centralis-parietalis területek felett (p: 0,0101, SD:0,001).



16.ábra A stroke betegek első (10.nap körüli) nem pareticus oldali, jobb mutatóujj billentés teljesítményeinek összehasonlítása a kontrollcsoportéval 100 ms-os intervallumokban. Csak a béta sávban és a billentéssel *ipsilateralisan* jobb centro-parietalisan látható szignifikáns ERD csökkenés.

A kontrollokhoz képest az első mérésnél szignifikáns théta ITC különbségeket észleltünk a billentési utáni +200 és +300 ms-os tartományokban (p: 0,02, SD: 0,0014). A második mérésnél a billentés kezdetétől 400 ms-ig szignifikáns theta és delta ITC különbségeket (p: 0,0032, SD: 0,00056) találtunk a frontalis középvonali területek felett (FCz elektróda és környéke a 10-10-es rendszerben), amelyek magukba foglalják a Supplementer Motoros Areát (SMA). (17. ábra)



17. ábra ITC különbségek a kontrollok és a stroke betegek második (100. napos) jobb kezes (nem pareticus) mutatóujj billentései között. Betegeknél a delta és théta frekvenciatartományban szignifikánsan gyengébb ITC-t számoltunk a frontális középvonali területek felett, a Supplemter Motoros Areát is magába foglalva (FCz elektród).

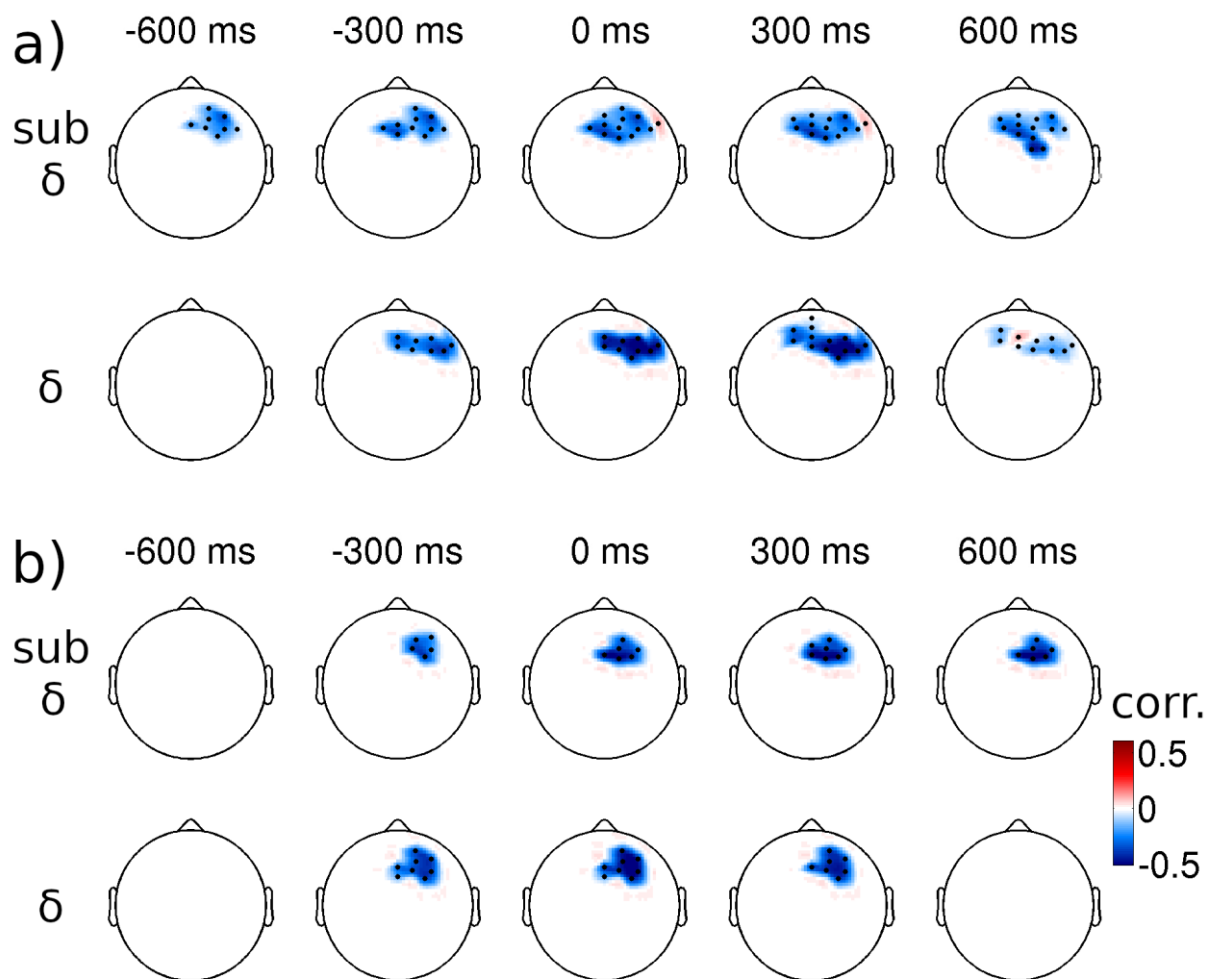
4.12 Az ITC és a Kilenclyukú Pálcika Teszt (NHPT) korrelációja

A stroke betegek mindkét mérésénél szignifikáns korrelációt találtunk a pareticus oldali NHPT időeredmények és az ITC értékek között a subdelta és delta frekvenciatartományokban az ipsilesionalis frontális területek felett.

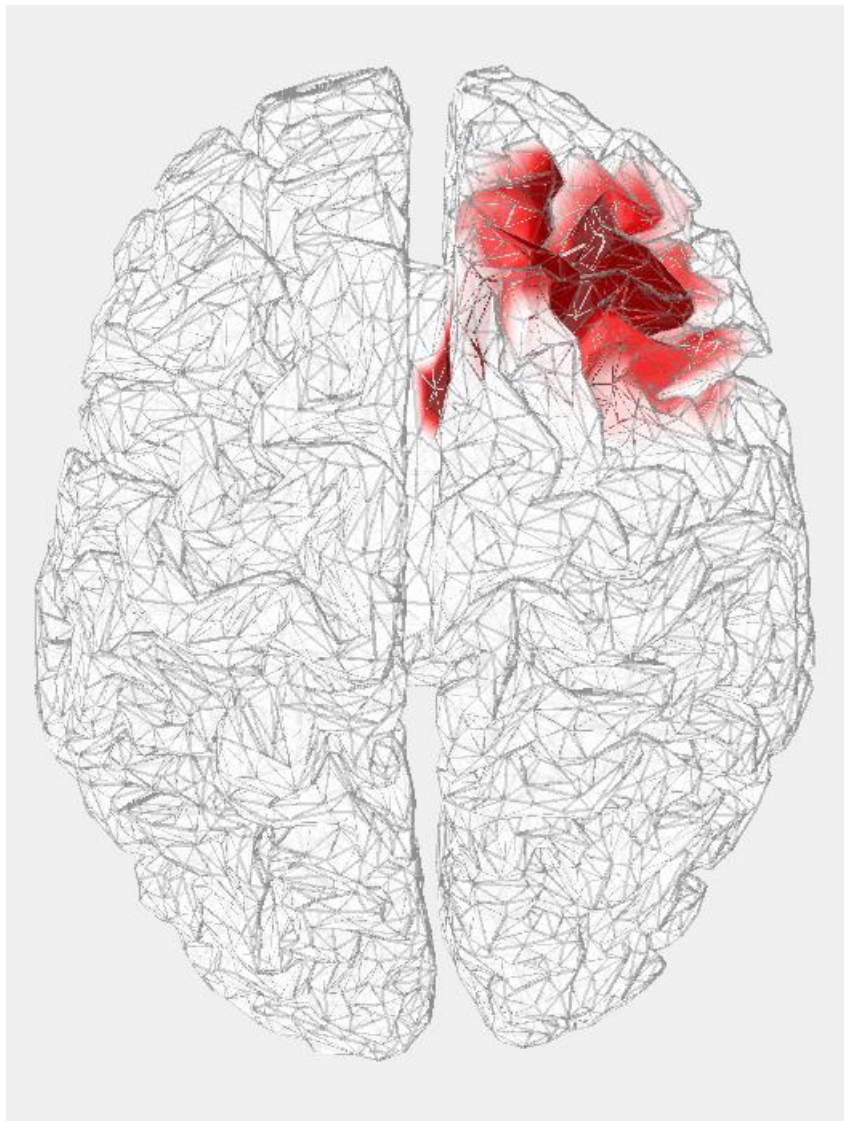
Az első mérésnél (klaszter alfa:0,05) gyengén szignifikáns ($p: 0,0494$, $SD: 0,0022$) ITC korreláció volt a NHPT időeredménnyel -1050 ms-tól + 1050 ms-ig subdelta és -450 ms-tól +750 ms-ig a delta frekvenciatartományban. A gyógyulás folyamán a korreláló területek kiterjedése és időtartama is csökkent. A második mérésénél a delta frekvenciasávban az ITC korrelált az NHPT időértékekkel az ipsilesionalis frontális területek felett -450 ms-tól +450 ms-ig (klaszter alfa: 0,05, $p: 0,0169$, $SD: 0,0013$). (18.ábra)

Az összes NHPT időértékkel és klaszter alfa: 0,001-del számolva a pareticus kéz NHPT értékei csak egy kis ipsilesionalis frontális elektróda klaszter (C4, C1 és C14) felett korreláltak szignifikánsan az ITC-vel a delta frekvenciatartományban (p: 0,0007, SD: 0,00026). A Biosemi C4 elektróda körülbelül az F4 elektródának felel meg a 10-10 rendszerben a dorsolaterális prefrontális kéreg felett elhelyezkedve. Az F4 elektróda 69 %-os eséllyel a Brodmann 8, 25 % eséllyel a Brodmann 9 terület felett helyezkedik el (Koessler et al., 2009).

Kiegészítésként a 19. ábrán felülnézetben ábrázoltuk azt a montreali agymodellre levetített területet, ahol a pareticus kézzel végzett NHPT időeredmények korreláltak az 1 Hz-es ITC értékekkel a billentés környéki 300 ms-ban.



18.ábra A pareticus, bal kézzel történt mutatóujj billentések ITC és a NHPT értékeinek korrelációja. Az ITC negatívan ($p < 0,05$) korrelál az NHPT időértékeivel, és így pozitívan az NHPT végrehajtási sebességével, vagyis a motoros kivitelezéssel. a. első mérés, b. második mérés



19.ábra Felülnézetben a montreali agymodellre vetített skalpi területek, ahol a pareticus bal kézzel végzett NHPT időeredmények korreláltak az 1 Hz-es ITC értékekkel. A hamisan színezett területek döntően a jobb oldali dorsolateralis prefrontalis kérget jelölik.

5. MEGBESZÉLÉS

5.1 Fiatal-idős összehasonlítás

A normális öregedés folyamán változnak a kognitív funkciók és az akaratlagos mozgások is. Modern agyi képalkotó eljárásokkal jól vizsgálhatók a strukturális változások és a hálózati átszerveződés. Az időskori bioelektromos jelenségek azonban részben ellentmondásosak. A nagyfelbontású EEG és fejlettebb adatfeldolgozás új utakat nyitott az időskori agyi oszcillációk megértésében. A fiatalokhoz képest az idősebb alanyokban a motoros kivitelezés alatt szignifikáns különbségeket találtunk a spektrális teljesítményben, ITC-ben és funkcionális konnektivitási értékekben is.

Idősebb alanyoknál a motoros végrehajtáshoz kapcsolódó szignifikáns delta-théta ITC területe kiterjedt a contralateralis parieto-occipitalis területek fölé, illetve jobb billentésnél delta sávban a bal prefrontalis-premotoros területek fölé is. Az öregedéssel théta teljesítmény csökkenést és alfa ERD növekedést találtunk a frontális középvezetékben, az SMA fölött is mindkét oldali billentésnél. Jobb billentésnél a théta amplitúdó csökkenés és a magasabb alfa ERD a jobb prefrontalis területek felett is megfigyelhető volt az idősebbekben. Szintén az idősekben domináns jobb mutatóujj billentésnél szignifikánsan magasabb alfa és béta ERD-t észleltünk a jobb sensomotoros terület felett. Mindkét mutatóujjjal az idősebb alanyoknál a béta ERD szignifikánsan magasabb volt az ipsilateralis parietalis területek felett. A lokális hatékonyság és csomóponterősség mind jobb és bal billentéseknél magasabb volt idősekben a delta, théta, alfa és béta sávokban, a globális hatékonyság csak a delta és théta frekvenciákon.

Az ujjbillentés mint gyakran használt motoros paradigma (Gerloff et al., 1998; Körmendi et al., 2021; Popovych et al., 2016; Urbano et al., 1996) külső és belső motivációk eredménye. A figyelem, döntéshozatal, motoros kivitelezés, mozdulatkontroll mind köthető a théta oszcillációkhoz (Cavanagh et al., 2012). Jelen tanulmányunkban csak a motoros kivitelezés időszakát vizsgáltuk. Feltételezhető, hogy a principális piramis sejtek motoros eseményhez kapcsolódó időszakos

szinkronizációját az interneuronok théta oszcillációi szabályozzák. A kortikális théta aktivitás a thalamo-corticalis alfa ritmus lassabb változata lehet (Buzsáki et al., 2013). A hippocampalis théta ritmus régóta köthető patkányok akaratlagos mozgásaihoz (Vanderwolf, 1969). Újabban Ramayya és munkatársai találtak mozgás alatt erősödő théta oszcillációkat a mozgáshoz kötődő neuron populációk mellett emberi intracranialis EEG vizsgálatok során (Ramayya et al., 2021).

PET és fMRI tanulmányokban az idősebb alanyoknál fokozott aktivitást találtak a prefrontalis és magasabb rendű sensoromotoros területek felett (Calautti et al., 2001; Heuninckx et al., 2005, 2008; Seidler et al., 2010; Ward & Frackowiak, 2003). Delta-théta frekvencia sávban az idősebbeknél a fiatalokhoz képest szignifikánsan kiterjedtebb ITC aktivitást találtunk a parieto-occipitalis területek felett mindkét mutatóujj mozgásánál. Eredményeink részben ellentmondanak azoknak a megfigyeléseknek, melyek úgy találták, nincsenek fázishoz kötött különbségek a delta-théta frekvenciasávban az öregek és fiatalok között a vizuálisan vezérelt vagy spontán ujjbillentések során (Liu et al., 2017). Megállapították, hogy a delta-théta frekvenciákon észlelt fázis-kötöttség egy általános, életkorfüggetlen jelenség az egyszerű ujjmozgások során, jóllehet a motoros területek közötti szinkronizáció (az interregionális fázis-kötöttség érték) korfüggően szignifikánsan különbözik: többszörös kiegészítő intra- és interhemisphericus kapcsolatot találtak az idősebbekben (Rosjat et al., 2018). Adatainkból életkorfüggő szignifikáns ITC növekedést számoltunk a bal prefrontalis és mindkét parieto-occipitalis terület felett, eredményeink egyeznek az fMRI megfigyelésekkel. Idősebb alanyoknál megnövekedett mozgásfüggő fMRI aktivitást figyeltek meg többek között a gyrus temporalis superior, a gyrus supramarginalis, a másodlagos somatosensoros terület, az ipsilateralis precuneus, a pre-SMA, a pre-dorsalis premotor terület, a dorsolateralis prefrontalis kéreg felett (Heuninckx et al., 2005). Egy újabb, 40 funkcionális agyi képalkotó tanulmányt (39 fMRI/1 PET) feldolgozó metaanalízis alapján az életkorfüggő motoros kontroll nemcsak a motoros agyi területeket foglalja magába, hanem olyan posterior területeket is, mint az temporo-occipitalis kéreg (bal fissura calcarina, bal gyrus occipitalis superior, a jobb temporo-occipitalis kéreg) (Zapparoli et al., 2022). Idősebb alanyokban a fokozott PET aktivitás érinti a superior frontalis kortextet a premotor-prefrontalis területek találkozásánál a mozgó ujjakkal azonos oldalon (Calautti et al., 2001), noha mi az ellenoldali premotor-

prefrontális területek felett találtunk ITC különbséget a delta sávban a jobbkezes billentésnél. Kétoldali ujjbillentésnél a dinamikus kauzális modellezést használva az idősebb alanyok szignifikáns kapcsoltságot mutattak a bal prefrontális területről a bal laterális premotoros terület irányába (Loehrer et al., 2016). Újdonságként delta-théta ITC elemzésünkben megerősítettük az fMRI adatokat, melyek szerint az idősekben a kivitelező motoros hálózat területe megnövekszik. Az ITC vagy fázis-kötöttség információt hordoz ugyanazon neuron populáció ugyanabban a kondícióban történő neurális aktivitásának időbeli mintázatáról (Popovych et al., 2016). Egy adott feladatban a magasabb ITC a kortikális területek jelentősebb, jobban szinkronizált részvételét tükrözheti. Dinamikus gráf alapú megközelítésnél alacsony EEG frekvenciákon (2-7 Hz) a fázis-kötöttség más neurális információfeldolgozást jelzett az idősebb alanyok esetében, általában megnőtt hálózati konnektivitást, különösen a motoros területek felett (Rosjat et al., 2021). Eredményeink növekvő aktív, delta-théta frekvenciákon működő területekre utalnak az idősebb alanyoknál. Az idősebb alanyainknál észlelt magasabb globális hálózati hatékonyság támogatja Rosjat csoportjának megfigyeléseit.

Visuospatialis feldolgozás folyamán MEG-gel a théta és alsó alfa tartományban (4-10 Hz) történt neurális válaszok korreláltak az életkorral a prefrontális és motoros területeken (Wiesman & Wilson, 2019). Egy korosztályokat összehasonlító EEG tanulmányban a théta ITC a mediális frontális kéreg (FCz elektród) felett gyermekkortól fiatal felnőtt korig növekedett, majd fiatal felnőtt kortól idős korig csökkent (Papenberg et al., 2013). Megfigyelésünk szerint a motoros kivitelezés-függő théta ITC az idősebb felnőttek parieto-occipitalis területei felett növekedett, ugyanakkor a középvonali frontális területek (FCz elektród) felett nem változott szignifikánsan.

Egy mozgásfüggő théta aktivitást vizsgáló EEG tanulmányban erős, életkorfüggő théta teljesítmény csökkenést figyeltek meg a mediális fronto-centralis (FCz) terület felett (Yordanova et al., 2020), ez feltételezésük szerint idősekben a megváltozott szabályozásnak, a mediális frontális integráló mechanizmusok szupressziójának köszönhető. Egyre több bizonyíték támasztja alá, hogy a frontális középvonali théta oszcillációk részvétele a ciklikusan szervezett agyi működésekben inkább a válasz

kivitelezést tükrözi, és nem a döntési folyamatot (Duprez et al., 2020). Reaktív kontroll alatt a frontális középvonali theta oszcillációs dinamika nagyjából a mozgásszabályozással kapcsolható össze, és a theta teljesítmény a motoros lassulás prediktora (Kaiser & Schütz-Bosbach, 2021). Az SMA-primer motoros kéreg konnektivitás csökkent idősebb felnőttekben TMS-sel jobb billentésnél (Green et al., 2018; Rurak et al., 2021).

Idős alanyok esetén az eseményfüggő alfa deszinkronizáció (ERD) szignifikánsan növekedett a frontális középvonali/SMA területek felett mindkét oldali billentésnél, jobb kezes billentésnél az alfa ERD kiterjedt a jobb prefrontális és sensomotoros területek fölé is. A hátsó agyi területek feletti alfa források korral szignifikánsan csökkennek (Babiloni et al., 2006). Egy 12 elektródával regisztrált auditoros diszkriminációs motoros feladat során kiterjedten alacsonyabb alfa amplitúdókat észleltek az idősebb alanyokban a kognitív feldolgozás és a motoros kivitelezés alatt (Dushanova & Christov, 2014). A motoros kivitelezés alatti alfa ERD növekedés az SMA régió felett új megfigyelés. A megnövekedett alfa ERD úgy értelmezhető, mint az idősödő motoros hálózatot támogató megnövekedett SMA aktivitás.

A sensomotoros alfa és béta ritmusok valószínűleg különböző neuronális pályaműködést tükröznek az öregedés során (Schmiedt-Fehr et al., 2016). Az idősekben a jobb, domináns oldali billentéseknél a béta ERD szignifikánsan nagyobb volt az ipsilaterális sensomotoros-parietális és prefrontális területek felett. Bal billentéseknél szignifikáns korfüggő béta ERD különbség volt a bal parietális és a középvonali parietális területek felett. A sensomotoros béta deszinkronizáció a motoros preparációhoz, kivitelezéshez és imaginációhoz is társul (Neuper et al., 2006; Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999). Egy domináns kézszorítást vizsgáló MEG tanulmányban mozgás közben a növekvő életkorral párhuzamosan csak az ipsilaterális primer motoros kéregnél észleltek növekvő mozgásfüggő béta deszinkronizációt (Rossiter et al., 2014). Kézszorításnál fMRI-vel vizsgálva csökkent ipsilaterális primer motoros kéreg deaktivációt figyeltek meg az öregebb alanyoknál mindkét kézzel (Ward et al., 2008). Jobb kéz szorítás során TMS és fMRI megfigyelésekre támaszkodva feltételezhetjük, hogy az ipsilaterális kortikális motoros területek, elsősorban a primer motoros terület, fontos szerepet játszanak az időskori teljesítményszint fenntartásában a

növekvő cortico-corticalis serkentő hatások következtében (Boudrias et al., 2012). Béta ERD-vel mindkét oldali billentésnél sikerült igazolnunk az idősődésfüggő változásokat az ipsilateralis parietalis területek felett. A sensomotoros és mediális parietalis kéreg feletti béta sáv aktivitás és konnektivitás a megfelelő motoros teljesítmény fontos tényezője (Chung et al., 2017).

Véleményünk szerint a spektrális eseményfüggő théta változások és az alfa-béta deszinkronizáció változásai az öregedés biomarkerei lehetnek. A delta-théta ITC fázis szinkronizáció is lehet további korosodást jelző biomarker.

Az idősödő agy az individuális funkcionális területek csökkent hatékonyságát mutatja, ezeket a változásokat az agyi hálózatok konnektivitásának és kisvilág architektúrájának (moduláris szerkezetének) változásai kísérik (Goh, 2011; Rakesh et al., 2020). A gráfelmélet megfelelő keretet biztosít a konnektivitási hálózat integrációs (globális hatékonyság) és szegregációs (lokális hatékonyság) tulajdonságainak vizsgálatához. Chong és munkatársai fMRI adatok alapján végeztek gráfelméleti konnektivitás elemzést, a vizsgálat során az öregebb alanyoknál csökkenő lokális és globális hatékonyságot észleltek a fiatalokkal összehasonlítva. Ugyanerre az eredményre jutottak a longitudinális elemzések során is (Chong et al., 2019). Az öregedéssel foglalkozó hálózati elemzések többnyire fMRI méréseken alapulnak (Sala-Llonch et al., 2015), kevés munka használt fel EEG méréseket az idősödő agyi hálózatok konnektivitási analíziséhez. Wang és munkatársai (Wang et al., 2018) egy audiovizuális integrációs feladat EEG adatainak funkcionális konnektivitás elemzése során megnövekedett globális és lokális hatékonyságot, fokszámot találtak idősekben. Véleményük szerint egy kognitív feladat elvégzése során a hatékonysági mérőszámok növekedése több inter- és intramoduláris kapcsolat aktivációját vagy meglétét jelzi. A kutatócsoportunk által számított konnektivitási eredmények megerősítik ezeket a megfigyeléseket. Mivel szignifikáns növekedést találtunk mind a csomópont erősségben, mind a globális és lokális hatékonyságban az öregebb korcsoportnál, arra következtethetünk, hogy az idősödő agyban a különböző funkcionális modulok erősebb kooperációjára van szükség egy adott feladat végrehajtásához. Eredményeink alapján kijelenthetjük, hogy mind a neurális konnektivitás, mind ennek szerveződése fontos jelei a végrehajtási

hatékonyságnak, és a későbbiekben az agy idősödési folyamatának jellemzésére is használhatók.

Fiatal-öreg összehasonlító tanulmányunkban limitáló tényező lehet, hogy az idős populációnk szélesebb korcsoportot fogott át, ezért a későbbiekben érdemes lenne egy-két évtizedes bontásokban összehasonlítani az egyes korcsoportokat. Idősekben a rutin klinikai vizsgálaton kívüli más tesztek nem végeztünk. Az idősek kognitív állapotát részletesen nem vizsgáltuk.

5.2 Stroke betegek

A post-stroke állapottal foglalkozó funkcionális hálózati kutatás nagyjából az alfa és béta frekvenciájú eseményfüggő deszinkronizációval foglalkozik (Guggisberg et al., 2019; Iyer, 2017; Milani et al., 2022), azonban a delta és théta frekvenciák is releváns információt hordoznak. Kontroll alanyaiknál az alapszakaszhoz képest nem tudtunk szignifikáns eseményfüggő delta vagy théta teljesítményváltozást kimutatni, viszont a delta és théta ITC egyértelműen szignifikáns volt a billentéshez kapcsolódó területek felett.

A stroke betegek pareticus oldali billentéseinél a kontrollokkal összehasonlítva a delta és théta ITC csökkenését észleltük az ipsilesionalis centralis-parietalis területek felett 3 hónap elteltével is, annak ellenére, hogy az alanyok döntő többsége jól javult. A második, 100. nap környéki mérésnél +50 ms és + 250 ms között szignifikáns théta ITC csökkenést csak az ipsilesionalis occipitalis lebeny felett detektáltunk.

Nyugalmi állapotban a féltekék közötti delta és théta teljesítmény aszimmetria arányos a felső végtagi gyengeséggel (Saes et al., 2019). Az akaratlagos mozgások előkészítési fázisában az alacsony frekvenciájú oszcillációk (3-5 Hz) teljesítménye 38 %-kal csökkent a contralateralis frontalis-parietalis motoros területek felett, de a stroke utáni első és harmadik hónapban progresszíven emelkedett (Bönstrup et al., 2019). Egy hosszmetzeti nyugalmi EEG tanulmányban szignifikáns alanyokon belüli és alanyok közötti asszociációt találtak az NIHSS és a delta/alfa arány, illetve a delta irányítottságú

Brain Symmetry Index között. A megfigyelt spektrális változások nem csupán a felépülés 3 hónapjához kötődtek (Saes et al., 2020).

Az Inter Trial Coherencia további kiegészítő információt nyújt a spektrális teljesítmény mellett. Az ITC vagyis fázis-kötöttség információt ad ugyanazon neuron populáció ugyanazon állapotban történő időbeli neuralis aktivitásáról (Popovych et al., 2016). Fázis-kötöttséget figyeltek meg a delta és théta frekvenciákon elképzelt mozgásos feladatnál (Barios et al., 2019) illetve egészséges fiatal alanyok ujjbillentésénél is (Popovych et al., 2016). A delta és théta frekvenciákon az ujjbillentéshez kapcsolódó fázis-kötöttség függetlennek bizonyult a kiváltó inger típusától, ugyanakkor nem volt köthető a sensoros visszacsatoláshoz sem (Popovych et al., 2016). Amikor az ujjbillentéses feladatnál fiatal és öregebb alanyokat hasonlítottak össze, a fázis-kötöttség nem függött a mozgás pontosságától, és a korcsoportok között csak a mozgás utáni béta amplitúdó változásban találtak különbséget (Liu et al., 2017). A klinikai gyakorlatban az ITC számos pszichiátriai betegségben használható mérőszámnak bizonyult (Başar et al., 2016). Csoportunk volt az első, amely stroke utáni gyógyulás során a spektrális teljesítmény mellett a lassú frekvenciák ITC számításait is elvégezte. Eredményeink igazolják a fázis-kötött bioelektromos aktivitás szignifikáns és krónikus széttöredezetttségét a károsodott oldali centralis-parietalis területek felett és részben az occipitalis lebenynél.

A béta eseményfüggő deszinkronizáció (ERD) és szinkronizáció a mozgáselőkészítés és -kivitelezés jól ismert bioelektromos változásai (Neuper et al., 2006; Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999; Stancák & Pfurtscheller, 1996). Még 3 hónap elteltével is szignifikáns béta ERD különbségeket találtunk a pareticus kézzel történt billentéseknél az ipsilesionalis centralis-parietalis területek felett. A nem sérült jobbkezes billentéseknél szignifikáns béta teljesítmény csökkenést csak a sérült oldali jobb centralis-parietalis területek felett tapasztaltunk. Ezt a jelenséget részben az idősebb kontrollok jobb parietalis lebenye feletti viszonylag magas béta ERD-vel lehet magyarázni a jobb és bal billentésnél egyaránt.

A második mérés során a nem sérült kezes billentéseknél a kontrollcsoportéhoz képest szignifikáns ITC különbségeket találtunk a suplementer motoros terület felett a delta és théta frekvencia sávokban. Betegeink közül senkinek nem volt a suplementer motoros

területet érintő ischaemias infarctusa. A majdnem teljes motoros felépülés után ez az SMA feletti szignifikáns ITC csökkenés felveti a neuronális kapcsolatok átrendeződését az ipsilaterálisan károsodott hálózatok támogatása céljából. Ismert tény, hogy mozgásfüggő béta deszinkronizáció jelenik meg az SMA felett stroke betegeknél motoros feladatok során (Quandt et al., 2019). Tanulmányunkban a motoros feladat függő delta és théta oszcillációk változtak meg szignifikánsan a felépülés után. Funkcionális kapcsoltság valószínű a delta és béta oszcillációk között a spontán és az akaratlagos motoros akciók során is a motoros kéreg felett (Morillon et al., 2019). Tudomásunk szerint a motoros gyógyulás utáni delta oszcillációk Supplementer Motoros Terület feletti változásának észlelése új megfigyelés, mindeddig nem közölte a szakirodalom.

Szignifikáns korrelációt figyeltünk meg a Kilenclükú Pálcika Teszt (NHPT) kivitelezési sebessége, vagyis a finom motoros képesség és az infarctus oldali dorsolateralis prefrontalis kéreg (DLPFC) feletti delta ITC értékek között. Az érintett területek aktivitása feltehetően támogatja a károsodott motoros végrehajtást. Három hónap gyógyulás után ez a támogató funkció csökkent. A lézió oldali DLPFC részt vehet a stroke utáni gyógyulásban, a sérült motoros hálózatok regenerálásában. A bal oldali DLPFC és a primer motoros kéreg együttes direkt transcraniális áramos ingerlése jobb motoros felépülést eredményezett, mintha kizárólag a primer motoros kéreg stimulálnánk (Oveisgharan et al., 2018). A jelenleg érvényes rTMS szakmai irányelvek szerint a dorsolateralis prefrontalis kéreg nagyfrekvenciás rTMS ingerlése a motoros gyengeség kezelésére használható (Lefaucheur et al., 2020).

Stroke betegek fMRI vizsgálataiban pozitív korrelációt találtak a motoros készségek tanulása és a dorsalis premotor cortex aktivitása között, illetve negatív korrelációt a dorsalis prefrontalis kéreggel (Lefebvre et al., 2015). A károsodás oldali dorsolateralis prefrontalis kéregben észlelt szürkeállomány térfogatnövekedése összefügg a motoros teljesítmény javulásával (Abela et al., 2015). Az előbbi eredmények alapján feltételezhető, hogy a prefrontalis kéreg (DLPFC) részben a finom motoros mozgások kognitív kontrollját végzi, amely döntően a delta frekvenciákhoz kapcsolódik a sérült félteke stroke utáni gyógyulása során.

Stroke tanulmányunkban a betegbeválogatás során fő kritériumként enyhe, a billentést még végrehajtani tudó, felső végtagi hemiparesises ischaemias stroke betegeket kerestünk. A beválogatási kritériumoknál nem vettük figyelembe sem az ischaemias károsodás elhelyezkedését, sem a térfogatát. Ezt a korlátozottságot részben magyarázza, hogy a működési zavar hálózati károsodás következménye, döntően a kritikus hálózati helyeket érintő infarktuszok okoznak panaszokat. Betegpopulációnk enyhe károsodása miatt már első mérésünk során az átlagos NIHSS pontszám csak 2,0 pont volt, ez a korlátozottság nehezé teszi az összehasonlítást más stroke-os populációkkal, figyelembe véve azt is, hogy az NIHSS nem alkalmas a felső végtagi funkció pontos jellemzésére.

Az adatfeldolgozás során a bal féltekei stroke-ot szenvedett betegek EEG adatait az irodalomban elfogadott módon a jobb féltekére tükröztük, bár ez, a féltekei dominancia miatt, az adatok kisfokú torzulásával is járhat.

6. KÖVETKEZTETÉSEK

Az EEG irodalomban a motoros kivitelezést vizsgáló tanulmányok között hasonlóan műtermékmentesített, nagyfelbontású, az egész 128 csatornás elektródateret feldolgozó tanulmány vizsgálataink előtt nem született.

- Öregedés folyamán újdonságként delta-théta ITC elemzésünkben megerősítettük az fMRI adatokat, melyek szerint az idősökben a kivitelező motoros hálózat területe megnövekszik.
- Idősökben a funkcionális konnektivitási hálózat globális és lokális hatékonysága, csomópontterőssége szignifikánsan magasabb lett.
- Idősebb alanyoknál mindkét oldali billentésnél a szignifikáns alfa ERD növekedés a frontális középvonali területek (SMA régió) felett új megfigyelés.
- A mindkét oldali billentésnél észlelt ipsilaterális parietális béta ERD növekedés is új megfigyelés.
- Motoros stroke gyógyulása után ép oldali billentésnél a delta oszcillációk frontális középvonali, suplementer motoros terület feletti változásának észlelése új megfigyelés.
- Gyógyulás során a finom kézmozgások sebessége delta frekvencián korrelált a dorsolaterális prefrontális kéreg feletti aktivitással, az irodalomban hasonló megfigyelést nem találtunk.

A 128-csatornás EEG magas időbeli és a hagyományos 10-20-as rendszerhez képest jobb térbeli felbontása lehetővé teszi a stroke gyógyulása, illetve az idősödés során a mozgásfüggő kortikális oszcillációk átszerveződésének monitorozását. Öregedés folyamán a megnövekedett területű ITC és a funkcionális konnektivitási elemzés megerősítette, hogy idős alanyokban a motoros végrehajtásnál az aktivált agykérgi területek kiterjedtebb hálózata vesz részt. Az idősöknél észlelt théta, alfa és béta teljesítményeltérések segíthetnek a változó hálózati funkciók, mechanizmusok jobb megértésében. Mind az öregedés, mind a stroke utáni gyógyulás folyamán a frontális

középvonali területek (SMA) felett szignifikáns eltéréseket észleltünk, ez mindkét esetben jelentős, valószínűleg támogatói funkciót ellátó szerepre utal a hálózati átszerveződésen belül. Vizsgálataink alapján a stroke rehabilitáció során valószínűsíthető a delta-théta frekvenciasávok szinkronizált oszcillációinak szabályzó szerepe a motoros területek neuronális hálózatain belüli információáramlásban és a mozgás újjászerveződésében. Emellett a dorsolateralis prefrontalis kéreg kiemelt szerepét is megerősítettük a gyógyulás során az akaratlagos mozgások kivitelezésében.

Delta és théta frekvenciákon az ITC hasznos mérőszámnak bizonyult az agyi motoros átszerveződés vizsgálatára mind az öregedés, mind a stroke utáni gyógyulás folyamán. Théta, alfa és béta frekvenciákon az ERSP a korfüggő motoros kivitelezés szenzitív biomarkere, a későbbiekben az ERSP frontális középvonali vagy a parietalis területek feletti változása az időseknél bioszignáljaként is hasznosítható lehet.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

Idősödés és pareticus stroke betegek gyógyulása során a motoros kivitelezés függő agyi bioelektromos aktivitást vizsgáltuk 128-csatornás EEG-vel vizuálisan vezérelt ujjbillentéseket regisztrálva. Teljesítményváltozást mutató Eseményfüggő Spektrális Perturbáció (ERSP), fázis-kötöttséget jelző Inter Trial Coherencia (ITC) és funkcionális konnektivitás számításokat végeztünk. Egészséges idősokban théta és alfa ERSP csökkenést figyeltünk meg a frontális középvonali területek felett. Béta sávban ERSP csökkenést találtunk az ipsilateralis centro-parietalis régiók felett. Szignifikáns ITC különbségeket észleltünk delta és théta sávban fiatalok és idősök között a contralateralis parieto-occipitalis területek felett. Az idősebb alanyokban megnőtt az emelkedett ITC értékek térbeli kiterjedése. Az idősebb alanyok mozgás kivitelezése delta és théta sávban magasabb globális hatékonyságot; delta, théta, alfa és béta sávban magasabb lokális hatékonyságot és csomópont erősséget mutatott. Megfigyeléseink alapján úgy tűnik, hogy az idősödő agyban a különböző funkcionális modulok erősebb és kiterjedtebb kooperációjára van szükség egy egyszerű motoros feladat végrehajtásához. A felső végtagi stroke 10. napján a delta és théta ITC csökkent az alapszakaszhoz képest, míg 3 hónappal később az ITC részben újjászerveződött az ipsilateralis centro-parietalis területek felett tükrözve a motoros hálózat regenerációját. A kontrollokhoz képest a centro-parietalis ITC csökkenés szignifikáns maradt. Az ipsilateralis dorso-lateralis prefrontalis kéreg felett delta frekvencián az ITC korrelált a finom motoros sebességgel, kiemelve ezen terület kognitív kontrolljának fontosságát a stroke gyógyulása során. Nem pareticus ujjbillentéseknél a gyógyulás után szignifikánsan csökkent a delta-théta ITC a szupplementer motoros terület (SMA) felett, valószínűleg hálózati újjászerveződést, támogatói funkciót tükrözve. Az SMA felett szignifikáns théta és alfa ERSP eltéréseket találtunk az idősödés folyamán is, megerősítve ennek a régióknak fontosságát a motoros hálózatok funkciójának fenntartásában.

A fázis-kötöttséget jelző ITC érzékeny mérőszámnak bizonyult az agyi átszerveződés vizsgálatára mind idősödés mind stroke során. Az ERSP a korfüggő motoros kivitelezés szenzitív biomarkere.

8. SUMMARY

The motor execution-related bioelectric brain activity was studied in the course of ageing and stroke recovery. A visually cued index finger movement paradigm and a 128-channel EEG were used. Event Related Spectral Perturbation (ERSP), phase-locking indicator Inter Trial Coherence (ITC) and functional connectivity were computed. In healthy elderly subjects, an age dependent theta and alpha band ERSP decrease was observed over the frontal midline area. Decrease of beta band ERSP was found over the ipsilateral central-parietal regions. Significant ITC differences were found in the delta and theta bands between old and young subjects over the contralateral parietal-occipital areas. The spatial extent of increased ITC values was larger in older subjects. The movement execution of older subjects showed higher global efficiency in the delta and theta bands, and higher local efficiency and node strengths in the delta, theta, alpha and beta bands. Based on our observations, it seems that in the ageing brain, a stronger and more extensive cooperation of different functional modules is required to perform a simple motor task.

Ten days after stroke onset, delta-theta ITC was severely reduced compared to baseline, while three months later ITC reorganized partially over the ipsilesional centralparietal areas reflecting the improvement of motor networks. Decreased ITC in the central-parietal area remained significant compared to controls. Delta band ITC over the ipsilateral dorsolateral-prefrontal cortex correlates with the speed of fine hand movements, highlighting the importance of cognitive control of this area during stroke recovery. At post-recovery, non-paretic hand tappings show significantly decreased delta-theta ITC over the supplementary motor area (SMA), which reflects network remodeling. Significant theta and alpha ERSP differences were also found over the SMA in the course of ageing, confirming the importance of this region in maintaining the function of motor networks.

The phase-locking indicator ITC is a useful measure of brain reorganization during stroke recovery and ageing. ERSP is a sensitive biomarker of age-related motor execution.

9. IRODALOMJEGYZÉK

- Abela, E., Seiler, A., Missimer, J. H., Federspiel, A., Hess, C. W., Sturzenegger, M., Weder, B. J., & Wiest, R. (2015). Grey matter volumetric changes related to recovery from hand paresis after cortical sensorimotor stroke. *Brain Structure & Function*, 220(5), 2533–2550. <https://doi.org/10.1007/s00429-014-0804-y>
- Ageing—Demographics. (n.d.). Retrieved December 9, 2022, from <https://platform.who.int/data/maternal-newborn-child-adolescent-ageing/static-visualizations>
- Albers, G. W., Marks, M. P., Kemp, S., Christensen, S., Tsai, J. P., Ortega-Gutierrez, S., McTaggart, R. A., Torbey, M. T., Kim-Tenser, M., Leslie-Mazwi, T., Sarraj, A., Kasner, S. E., Ansari, S. A., Yeatts, S. D., Hamilton, S., Mlynash, M., Heit, J. J., Zaharchuk, G., Kim, S., ... Lansberg, M. G. (2018). Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *The New England Journal of Medicine*, 378(8), 708–718. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713973>
- Ali, M., van Os, H. J. A., van der Weerd, N., Schoones, J. W., Heymans, M. W., Kruyt, N. D., Visser, M. C., & Wermer, M. J. H. (2022). Sex Differences in Presentation of Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*, 53(2), 345–354. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.034040>
- Babiloni, C., Binetti, G., Cassarino, A., Dal Forno, G., Del Percio, C., Ferreri, F., Ferri, R., Frisoni, G., Galderisi, S., Hirata, K., Lanuzza, B., Miniussi, C., Mucci, A., Nobili, F., Rodriguez, G., Luca Romani, G., & Rossini, P. M. (2006). Sources of cortical rhythms in adults during physiological aging: A multicentric EEG study. *Human Brain Mapping*, 27(2), 162–172. <https://doi.org/10.1002/hbm.20175>
- Bai, X., Qiu, J., & Wang, Y. (2023). Endovascular thrombectomy with or without intravenous alteplase in acute stroke: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of Neurology*, 270(1), 223–232. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11413-3>
- Barios, J. A., Ezquerro, S., Bertomeu-Motos, A., Nann, M., Badesa, F. J., Fernandez, E., Soekadar, S. R., & Garcia-Aracil, N. (2019). Synchronization of Slow Cortical Rhythms During Motor Imagery-Based Brain-Machine Interface Control.

- International Journal of Neural Systems*, 29(5), 1850045.
<https://doi.org/10.1142/S0129065718500454>
- Bartur, G., Pratt, H., & Soroker, N. (2019). Changes in mu and beta amplitude of the EEG during upper limb movement correlate with motor impairment and structural damage in subacute stroke. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 130(9), 1644–1651. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.06.008>
- Başar, E., Gölbaşı, B. T., Tülay, E., Aydın, S., & Başar-Eroğlu, C. (2016). Best method for analysis of brain oscillations in healthy subjects and neuropsychiatric diseases. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 103, 22–42. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2015.02.017>
- Basser, P. J., Mattiello, J., & LeBihan, D. (1994). Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *Journal of Magnetic Resonance. Series B*, 103(3), 247–254. <https://doi.org/10.1006/jmrb.1994.1037>
- Bennett, I. J., & Madden, D. J. (2014). Disconnected aging: Cerebral white matter integrity and age-related differences in cognition. *Neuroscience*, 276, 187–205. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.11.026>
- Berens, P. (2009). CircStat: A MATLAB Toolbox for Circular Statistics. *Journal of Statistical Software*, 31(1), Article 1. <https://doi.org/10.18637/jss.v031.i10>
- Berger, H. (1929). Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 87(1), 527–570. Scopus. <https://doi.org/10.1007/BF01797193>
- 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. *Magnetic Resonance in Medicine*, 34(4), 537–541. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910340409>
- Bönstrup, M., Krawinkel, L., Schulz, R., Cheng, B., Feldheim, J., Thomalla, G., Cohen, L. G., & Gerloff, C. (2019). Low-Frequency Brain Oscillations Track Motor Recovery in Human Stroke. *Annals of Neurology*, 86(6), 853–865. <https://doi.org/10.1002/ana.25615>

- Borzuola, R., Giombini, A., Torre, G., Campi, S., Albo, E., Bravi, M., Borrione, P., Fossati, C., & Macaluso, A. (2020). Central and Peripheral Neuromuscular Adaptations to Ageing. *Journal of Clinical Medicine*, 9(3), 741. <https://doi.org/10.3390/jcm9030741>
- Boudrias, M.-H., Gonçalves, C. S., Penny, W. D., Park, C., Rossiter, H. E., Talelli, P., & Ward, N. S. (2012). Age-related changes in causal interactions between cortical motor regions during hand grip. *Neuroimage*, 59(4–4), 3398–3405. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.025>
- Brady, M. C. (2021). Predictors of Poststroke Aphasia Recovery. *Stroke*, 52(5), 1778–1787. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031162>
- Bruns, A., Eckhorn, R., Jokeit, H., & Ebner, A. (2000). Amplitude envelope correlation detects coupling among incoherent brain signals. *Neuroreport*, 11(7), 1509–1514.
- Buchkremer-Ratzmann, I., August, M., Hagemann, G., & Witte, O. W. (1996). Electrophysiological transcortical diaschisis after cortical photothrombosis in rat brain. *Stroke*, 27(6), 1105–1109; discussion 1109–1111. <https://doi.org/10.1161/01.str.27.6.1105>
- Bullmore, E., & Sporns, O. (2009). Complex brain networks: Graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(3), Article 3. <https://doi.org/10.1038/nrn2575>
- Buzsáki, G., & Draguhn, A. (2004). Neuronal oscillations in cortical networks. *Science (New York, N.Y.)*, 304(5679), 1926–1929. <https://doi.org/10.1126/science.1099745>
- Buzsáki, G., Logothetis, N., & Singer, W. (2013). Scaling Brain Size, Keeping Timing: Evolutionary Preservation of Brain Rhythms. *Neuron*, 80(3), 751–764. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.002>
- Byblow, W. D., Stinear, C. M., Barber, P. A., Petoe, M. A., & Ackerley, S. J. (2015). Proportional recovery after stroke depends on corticomotor integrity. *Annals of Neurology*, 78(6), 848–859. <https://doi.org/10.1002/ana.24472>
- Cai, W., Zhang, K., Li, P., Zhu, L., Xu, J., Yang, B., Hu, X., Lu, Z., & Chen, J. (2017). Dysfunction of the neurovascular unit in ischemic stroke and neurodegenerative

- diseases: An aging effect. *Ageing Research Reviews*, 34, 77–87. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.09.006>
- Calautti, C., Serrati, C., & Baron, J. C. (2001). Effects of age on brain activation during auditory-cued thumb-to-index opposition: A positron emission tomography study. *Stroke*, 32(1), 139–146. <https://doi.org/10.1161/01.str.32.1.139>
- Cao, J., Zhao, Y., Shan, X., Wei, H., Guo, Y., Chen, L., Erkoyuncu, J. A., & Sarrigiannis, P. G. (2021). Brain functional and effective connectivity based on electroencephalography recordings: A review. *Human Brain Mapping*, 43(2), 860–879. <https://doi.org/10.1002/hbm.25683>
- Carmichael, S. T. (2006). Cellular and molecular mechanisms of neural repair after stroke: Making waves. *Annals of Neurology*, 59(5), 735–742. <https://doi.org/10.1002/ana.20845>
- Carmichael, S. T., Kathirvelu, B., Schweppe, C. A., & Nie, E. H. (2017). Molecular, cellular and functional events in axonal sprouting after stroke. *Experimental Neurology*, 287(Pt 3), 384–394. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.02.007>
- Carmichael, S. T., Wei, L., Rovainen, C. M., & Woolsey, T. A. (2001). New patterns of intracortical projections after focal cortical stroke. *Neurobiology of Disease*, 8(5), 910–922. <https://doi.org/10.1006/nbdi.2001.0425>
- Carter, A. R., Astafiev, S. V., Lang, C. E., Connor, L. T., Rengachary, J., Strube, M. J., Pope, D. L. W., Shulman, G. L., & Corbetta, M. (2010). Resting Inter-hemispheric fMRI Connectivity Predicts Performance after Stroke. *Annals of Neurology*, 67(3), 365–375. <https://doi.org/10.1002/ana.21905>
- Cavanagh, J. F., Zambrano-Vazquez, L., & Allen, J. J. B. (2012). Theta Lingua Franca: A Common Mid-Frontal Substrate for Action Monitoring Processes. *Psychophysiology*, 49(2), 220–238. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2011.01293.x>
- Cham, R., Perera, S., Studenski, S. A., & Bohnen, N. I. (2007). Striatal dopamine denervation and sensory integration for balance in middle-aged and older adults. *Gait & Posture*, 26(4), 516–525. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2006.11.204>
- Cham, R., Studenski, S. A., Perera, S., & Bohnen, N. I. (2008). Striatal dopaminergic denervation and gait in healthy adults. *Experimental Brain Research*, 185(3), 391–398. <https://doi.org/10.1007/s00221-007-1161-3>

- Chennu, S., Finoia, P., Kamau, E., Allanson, J., Williams, G. B., Monti, M. M., Noreika, V., Arnatkeviciute, A., Canales-Johnson, A., Olivares, F., Cabezas-Soto, D., Menon, D. K., Pickard, J. D., Owen, A. M., & Bekinschtein, T. A. (2014). Spectral Signatures of Reorganised Brain Networks in Disorders of Consciousness. *PLOS Computational Biology*, *10*(10), e1003887. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003887>
- Chiarelli, A. M., Croce, P., Assenza, G., Merla, A., Granata, G., Giannantoni, N. M., Pizzella, V., Tecchio, F., & Zappasodi, F. (2020). Electroencephalography-Derived Prognosis of Functional Recovery in Acute Stroke Through Machine Learning Approaches. *International Journal of Neural Systems*, *30*(12), 2050067. <https://doi.org/10.1142/S0129065720500677>
- Chong, J. S. X., Ng, K. K., Tandi, J., Wang, C., Poh, J.-H., Lo, J. C., Chee, M. W. L., & Zhou, J. H. (2019). Longitudinal Changes in the Cerebral Cortex Functional Organization of Healthy Elderly. *Journal of Neuroscience*, *39*(28), 5534–5550. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1451-18.2019>
- Chung, J. W., Ofori, E., Misra, G., Hess, C. W., & Vaillancourt, D. E. (2017). Beta-band activity and connectivity in sensorimotor and parietal cortex are important for accurate motor performance. *NeuroImage*, *144*(Pt A), 164–173. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.10.008>
- Cooke, J. D., Brown, S. H., & Cunningham, D. A. (1989). Kinematics of arm movements in elderly humans. *Neurobiology of Aging*, *10*(2), 159–165. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(89\)90025-0](https://doi.org/10.1016/0197-4580(89)90025-0)
- Corbetta, D., Sirtori, V., Castellini, G., Moja, L., & Gatti, R. (2015). Constraint-induced movement therapy for upper extremities in people with stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *10*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004433.pub3>
- da Silva, F. H., van Lierop, T. H., Schrijer, C. F., & van Leeuwen, W. S. (1973). Organization of thalamic and cortical alpha rhythms: Spectra and coherences. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *35*(6), 627–639. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(73\)90216-2](https://doi.org/10.1016/0013-4694(73)90216-2)

- de Haan, B., Rorden, C., & Karnath, H.-O. (2013). Abnormal perilesional BOLD signal is not correlated with stroke patients' behavior. *Frontiers in Human Neuroscience*, *7*, 669. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00669>
- Deecke, L., Scheid, P., & Kornhuber, H. H. (1969). Distribution of readiness potential, pre-motion positivity, and motor potential of the human cerebral cortex preceding voluntary finger movements. *Experimental Brain Research*, *7*(2), 158–168. <https://doi.org/10.1007/BF00235441>
- Deery, H. A., Di Paolo, R., Moran, C., Egan, G. F., & Jamadar, S. D. (2023). The older adult brain is less modular, more integrated, and less efficient at rest: A systematic review of large-scale resting-state functional brain networks in aging. *Psychophysiology*, *60*(1), e14159. <https://doi.org/10.1111/psyp.14159>
- Delorme, A., & Makeig, S. (2004). EEGLAB: An open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of Neuroscience Methods*, *134*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2003.10.009>
- Delorme, A., Sejnowski, T., & Makeig, S. (2007). Enhanced detection of artifacts in EEG data using higher-order statistics and independent component analysis. *NeuroImage*, *34*(4), Article 4. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.11.004>
- Desmond, D. W., Moroney, J. T., Sano, M., & Stern, Y. (1996). Recovery of cognitive function after stroke. *Stroke*, *27*(10), 1798–1803. <https://doi.org/10.1161/01.str.27.10.1798>
- D'Esposito, M., Deouell, L. Y., & Gazzaley, A. (2003). Alterations in the BOLD fMRI signal with ageing and disease: A challenge for neuroimaging. *Nature Reviews Neuroscience*, *4*(11), 863–872. <https://doi.org/10.1038/nrn1246>
- Dokova, K. G., & Feigin, V. L. (2022). Trends in Stroke Burden in Central and Eastern Europe from 1990-2019. *Neuroepidemiology*, *56*(5), 333–344. <https://doi.org/10.1159/000525880>
- Dubovik, S., Pignat, J.-M., Ptak, R., Aboulafia, T., Allet, L., Gillabert, N., Magnin, C., Albert, F., Momjian-Mayor, I., Nahum, L., Lascano, A. M., Michel, C. M., Schnider, A., & Guggisberg, A. G. (2012). The behavioral significance of coherent resting-state oscillations after stroke. *NeuroImage*, *61*(1), 249–257. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.03.024>

- Duprez, J., Gulbinaite, R., & Cohen, M. X. (2020). Midfrontal theta phase coordinates behaviorally relevant brain computations during cognitive control. *NeuroImage*, 207, 116340. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116340>
- Dushanova, J., & Christov, M. (2014). The effect of aging on EEG brain oscillations related to sensory and sensorimotor functions. *Advances in Medical Sciences*, 59(1), 61–67. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2013.08.002>
- Edmunds, K. J., Petersen, H., Hassan, M., Yassine, S., Olivieri, A., Barollo, F., Friðriksdóttir, R., Edmunds, P., Gíslason, M. K., Fratini, A., & Gargiulo, P. (2019). Cortical recruitment and functional dynamics in postural control adaptation and habituation during vibratory proprioceptive stimulation. *Journal of Neural Engineering*, 16(2), 026037. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/ab0678>
- Eklund, A., Nichols, T. E., & Knutsson, H. (2016). Cluster failure: Why fMRI inferences for spatial extent have inflated false-positive rates. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(28), Article 28. <https://doi.org/10.1073/pnas.1602413113>
- Engel, A. K., Gerloff, C., Hilgetag, C. C., & Nolte, G. (2013). Intrinsic coupling modes: Multiscale interactions in ongoing brain activity. *Neuron*, 80(4), 867–886. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.09.038>
- Feigin, V. L., Brainin, M., Norrving, B., Martins, S., Sacco, R. L., Hacke, W., Fisher, M., Pandian, J., & Lindsay, P. (2022). World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *International Journal of Stroke: Official Journal of the International Stroke Society*, 17(1), 18–29. <https://doi.org/10.1177/17474930211065917>
- Feigin, V. L., Stark, B. A., Johnson, C. O., Roth, G. A., Bisignano, C., Abady, G. G., Abbasifard, M., Abbasi-Kangevari, M., Abd-Allah, F., Abedi, V., Abualhasan, A., Abu-Rmeileh, N. M., Abushouk, A. I., Adebayo, O. M., Agarwal, G., Agasthi, P., Ahinkorah, B. O., Ahmad, S., Ahmadi, S., ... Murray, C. J. L. (2021). Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*, 20(10), 795–820. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0)

- Fields, R. D., Woo, D. H., & Basser, P. J. (2015). Glial Regulation of the Neuronal Connectome through Local and Long-Distant Communication. *Neuron*, *86*(2), 374–386. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.01.014>
- Finnigan, S. P., Walsh, M., Rose, S. E., & Chalk, J. B. (2007). Quantitative EEG indices of sub-acute ischaemic stroke correlate with clinical outcomes. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *118*(11), 2525–2532. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.07.021>
- Finnigan, S., & van Putten, M. J. A. M. (2013). EEG in ischaemic stroke: Quantitative EEG can uniquely inform (sub-)acute prognoses and clinical management. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *124*(1), 10–19. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.07.003>
- Floel, A., Vomhof, P., Lorenzen, A., Roesser, N., Breitenstein, C., & Knecht, S. (2008). Levodopa improves skilled hand functions in the elderly. *The European Journal of Neuroscience*, *27*(5), 1301–1307. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06079.x>
- Fong, K. N. K., Ting, K. H., Zhang, J. J. Q., Yau, C. S. F., & Li, L. S. W. (2021). Event-Related Desynchronization During Mirror Visual Feedback: A Comparison of Older Adults and People After Stroke. *Frontiers in Human Neuroscience*, *15*, 629592. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.629592>
- Fries, P. (2005). A mechanism for cognitive dynamics: Neuronal communication through neuronal coherence. *Trends in Cognitive Sciences*, *9*(10), 474–480. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.08.011>
- Friston, K. J. (2011). Functional and effective connectivity: A review. *Brain Connectivity*, *1*(1), 13–36. <https://doi.org/10.1089/brain.2011.0008>
- Georgiev, D., Lange, F., Seer, C., Kopp, B., & Jahanshahi, M. (2016). Movement-related potentials in Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *127*(6), 2509–2519. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.04.004>
- Gerloff, C., Richard, J., Hadley, J., Schulman, A. E., Honda, M., & Hallett, M. (1998). Functional coupling and regional activation of human cortical motor areas

- during simple, internally paced and externally paced finger movements. *Brain: A Journal of Neurology*, *121* (Pt 8), 1513–1531.
- Girouard, H., & Iadecola, C. (2006). Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension, stroke, and Alzheimer disease. *Journal of Applied Physiology* (Bethesda, Md.: 1985), *100*(1), 328–335. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00966.2005>
- Goh, J. O. S. (2011). Functional Dedifferentiation and Altered Connectivity in Older Adults: Neural Accounts of Cognitive Aging. *Aging and Disease*, *2*(1), 30–48.
- Good, C. D., Johnsrude, I. S., Ashburner, J., Henson, R. N., Friston, K. J., & Frackowiak, R. S. (2001). A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage*, *14*(1 Pt 1), 21–36. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0786>
- Goyal, M., Menon, B. K., van Zwam, W. H., Dippel, D. W. J., Mitchell, P. J., Demchuk, A. M., Dávalos, A., Majoie, C. B. L. M., van der Lugt, A., de Miquel, M. A., Donnan, G. A., Roos, Y. B. W. E. M., Bonafe, A., Jahan, R., Diener, H.-C., van den Berg, L. A., Levy, E. I., Berkhemer, O. A., Pereira, V. M., ... Jovin, T. G. (2016). Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *The Lancet*, *387*(10029), 1723–1731. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00163-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00163-X)
- Grandchamp, R., & Delorme, A. (2011). Single-trial normalization for event-related spectral decomposition reduces sensitivity to noisy trials. *Frontiers in Psychology*, *2*(SEP), Article SEP. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00236>
- Green, P. E., Ridding, M. C., Hill, K. D., Semmler, J. G., Drummond, P. D., & Vallence, A.-M. (2018). Supplementary motor area-primary motor cortex facilitation in younger but not older adults. *Neurobiology of Aging*, *64*, 85–91. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.12.016>
- Grefkes, C., Nowak, D. A., Eickhoff, S. B., Dafotakis, M., Küst, J., Karbe, H., & Fink, G. R. (2008). Cortical connectivity after subcortical stroke assessed with functional magnetic resonance imaging. *Annals of Neurology*, *63*(2), 236–246. <https://doi.org/10.1002/ana.21228>
- Guggisberg, A. G., Koch, P. J., Hummel, F. C., & Buetefisch, C. M. (2019). Brain networks and their relevance for stroke rehabilitation. *Clinical Neurophysiology*:

- Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 130(7), 1098–1124. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.04.004>
- Guggisberg, A. G., Rizk, S., Ptak, R., Di Pietro, M., Saj, A., Lazeyras, F., Lovblad, K.-O., Schnider, A., & Pignat, J.-M. (2015). Two intrinsic coupling types for resting-state integration in the human brain. *Brain Topography*, 28(2), 318–329. <https://doi.org/10.1007/s10548-014-0394-2>
- Hallett, M. (1994). Movement-related cortical potentials. *Electromyography and Clinical Neurophysiology*, 34(1), 5–13.
- Haug, H., & Eggers, R. (1991). Morphometry of the human cortex cerebri and corpus striatum during aging. *Neurobiology of Aging*, 12(4), 336–338. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(91\)90013-A](https://doi.org/10.1016/0197-4580(91)90013-A)
- Herrmann, C. S., Strüber, D., Helfrich, R. F., & Engel, A. K. (2016). EEG oscillations: From correlation to causality. *International Journal of Psychophysiology*, 103, 12–21. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2015.02.003>
- Heuninckx, S., Wenderoth, N., Debaere, F., Peeters, R., & Swinnen, S. P. (2005). Neural basis of aging: The penetration of cognition into action control. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 25(29), 6787–6796. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1263-05.2005>
- Heuninckx, S., Wenderoth, N., & Swinnen, S. P. (2008). Systems Neuroplasticity in the Aging Brain: Recruiting Additional Neural Resources for Successful Motor Performance in Elderly Persons. *The Journal of Neuroscience*, 28(1), 91–99. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3300-07.2008>
- Iyer, K. K. (2017). Effective assessments of electroencephalography during stroke recovery: Contemporary approaches and considerations. *Journal of Neurophysiology*, 118(5), 2521–2525. <https://doi.org/10.1152/jn.00206.2017>
- Jang, S. H., & Cho, M. J. (2022). Role of the Contra-Lesional Corticoreticular Tract in Motor Recovery of the Paretic Leg in Stroke: A Mini-Narrative Review. *Frontiers in Human Neuroscience*, 16, 896367. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.896367>
- Jang, S. H., & Lee, H. D. (2017). Gait recovery by activation of the unaffected corticoreticulospinal tract in a stroke patient. *Medicine*, 96(50), e9123. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009123>

- Jones, T. A., Kleim, J. A., & Greenough, W. T. (1996). Synaptogenesis and dendritic growth in the cortex opposite unilateral sensorimotor cortex damage in adult rats: A quantitative electron microscopic examination. *Brain Research*, 733(1), 142–148. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(96\)00792-5](https://doi.org/10.1016/0006-8993(96)00792-5)
- Jørgensen, H. S., Nakayama, H., Raaschou, H. O., & Olsen, T. S. (1995). Recovery of walking function in stroke patients: The Copenhagen Stroke Study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 76(1), 27–32. [https://doi.org/10.1016/s0003-9993\(95\)80038-7](https://doi.org/10.1016/s0003-9993(95)80038-7)
- Kaiser, J., & Schütz-Bosbach, S. (2021). Motor Interference, But Not Sensory Interference, Increases Midfrontal Theta Activity and Brain Synchronization during Reactive Control. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 41(8), 1788–1801. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1682-20.2020>
- Kamiński, M., Ding, M., Truccolo, W. A., & Bressler, S. L. (2001). Evaluating causal relations in neural systems: Granger causality, directed transfer function and statistical assessment of significance. *Biological Cybernetics*, 85(2), 145–157. <https://doi.org/10.1007/s004220000235>
- Kayser, J., & Tenke, C. E. (2006). Principal components analysis of Laplacian waveforms as a generic method for identifying ERP generator patterns: II. Adequacy of low-density estimates. *Clinical Neurophysiology*, 117(2), Article 2. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.08.033>
- Kertesz, A., & McCabe, P. (1977). Recovery patterns and prognosis in aphasia. *Brain: A Journal of Neurology*, 100 Pt 1, 1–18. <https://doi.org/10.1093/brain/100.1.1>
- Kim, K. H., Kim, Y.-H., Kim, M. S., Park, C., Lee, A., & Chang, W. H. (2015). Prediction of Motor Recovery Using Diffusion Tensor Tractography in Supratentorial Stroke Patients With Severe Motor Involvement. *Annals of Rehabilitation Medicine*, 39(4), 570–576. <https://doi.org/10.5535/arm.2015.39.4.570>
- Kirschstein, T., & Köhling, R. (2009). What is the Source of the EEG? *Clinical EEG and Neuroscience*, 40(3), 146–149. <https://doi.org/10.1177/155005940904000305>

- Koch, P., Schulz, R., & Hummel, F. C. (2016). Structural connectivity analyses in motor recovery research after stroke. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 3(3), 233–244. <https://doi.org/10.1002/acn3.278>
- Koessler, L., Maillard, L., Benhadid, A., Vignal, J. P., Felblinger, J., Vespignani, H., & Braun, M. (2009). Automated cortical projection of EEG sensors: Anatomical correlation via the international 10–10 system. *NeuroImage*, 46(1), 64–72. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.02.006>
- Körmendi, J., Ferentzi, E., Weiss, B., & Nagy, Z. (2021). Topography of Movement-Related Delta and Theta Brain Oscillations. *Brain Topography*. <https://doi.org/10.1007/s10548-021-00854-0>
- Kornhuber, H. H., & Deecke, L. (1965). Hirnpotentialänderungen bei Willkürbewegungen und passiven Bewegungen des Menschen: Bereitschaftspotential und reafferente Potentiale. *Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere*, 284(1), 1–17. <https://doi.org/10.1007/BF00412364>
- Krampe, R. T. (2002). Aging, expertise and fine motor movement. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 26(7), 769–776. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(02\)00064-7](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(02)00064-7)
- Kronland-Martinet, R., J. morlet, & Grossmann, A. (2012). Analysis of sound patterns through wavelet transforms. *International Journal of Pattern Recognition and Artificial Intelligence*, 01. <https://doi.org/10.1142/S0218001487000205>
- Kuge, A., Takemura, S., Kokubo, Y., Sato, S., Goto, K., & Kayama, T. (2009). Temporal profile of neurogenesis in the subventricular zone, dentate gyrus and cerebral cortex following transient focal cerebral ischemia. *Neurological Research*, 31(9), 969–976. <https://doi.org/10.1179/174313209X383312>
- Kwakkel, G., & Kollen, B. J. (2013). Predicting activities after stroke: What is clinically relevant? *International Journal of Stroke: Official Journal of the International Stroke Society*, 8(1), 25–32. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2012.00967.x>
- Kwakkel, G., Kollen, B. J., van der Grond, J., & Prevo, A. J. H. (2003). Probability of regaining dexterity in the flaccid upper limb: Impact of severity of paresis and time since onset in acute stroke. *Stroke*, 34(9), 2181–2186. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000087172.16305.CD>

- Lachaux, J., Rodriguez, E., Martinerie, J., & Varela, F. J. (1999). Measuring phase synchrony in brain signals. *Human Brain Mapping*, 8(4), 194–208. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0193\(1999\)8:4<194::AID-HBM4>3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0193(1999)8:4<194::AID-HBM4>3.0.CO;2-C)
- Lanzone, J., Motolese, F., Ricci, L., Tecchio, F., Tombini, M., Zappasodi, F., Cruciani, A., Capone, F., Di Lazzaro, V., & Assenza, G. (2023). Quantitative measures of the resting EEG in stroke: A systematic review on clinical correlation and prognostic value. *Neurological Sciences*, 44(12), 4247–4261. <https://doi.org/10.1007/s10072-023-06981-9>
- Lefaucheur, J.-P., Aleman, A., Baeken, C., Benninger, D. H., Brunelin, J., Di Lazzaro, V., Filipović, S. R., Grefkes, C., Hasan, A., Hummel, F. C., Jääskeläinen, S. K., Langguth, B., Leocani, L., Londero, A., Nardone, R., Nguyen, J.-P., Nyffeler, T., Oliveira-Maia, A. J., Oliviero, A., ... Ziemann, U. (2020). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 131(2), 474–528. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.002>
- Lefebvre, S., Dricot, L., Laloux, P., Gradkowski, W., Desfontaines, P., Evrard, F., Peeters, A., Jamart, J., & Vandermeeren, Y. (2015). Neural substrates underlying motor skill learning in chronic hemiparetic stroke patients. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9, 320. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00320>
- Li, S., & Carmichael, S. T. (2006). Growth-associated gene and protein expression in the region of axonal sprouting in the aged brain after stroke. *Neurobiology of Disease*, 23(2), 362–373. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2006.03.011>
- Li, S., Overman, J. J., Katsman, D., Kozlov, S. V., Donnelly, C. J., Twiss, J. L., Giger, R. J., Coppola, G., Geschwind, D. H., & Carmichael, S. T. (2010). An age-related sprouting transcriptome provides molecular control of axonal sprouting after stroke. *Nature Neuroscience*, 13(12), 1496–1504. <https://doi.org/10.1038/nn.2674>
- Liu, L., Rosjat, N., Popovych, S., Wang, B. A., Yeldesbay, A., Toth, T. I., Viswanathan, S., Grefkes, C. B., Fink, G. R., & Daun, S. (2017). Age-related changes in

- oscillatory power affect motor action. *PloS One*, 12(11), e0187911.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187911>
- Loehrer, P. A., Nettersheim, F. S., Jung, F., Weber, I., Huber, C., Dembek, T. A., Pelzer, E. A., Fink, G. R., Tittgemeyer, M., & Timmermann, L. (2016). Ageing changes effective connectivity of motor networks during bimanual finger coordination. *NeuroImage*, 143, 325–342.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.09.014>
- Makeig, S., Debener, S., Onton, J., & Delorme, A. (2004). Mining event-related brain dynamics. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(5), 204–210.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.03.008>
- Malmivaara, A., Meretoja, A., Peltola, M., Numerato, D., Heijink, R., Engelfriet, P., Wild, S. H., Belicza, É., Bereczki, D., Medin, E., Goude, F., Boncoraglio, G., Tatlisumak, T., Seppälä, T., & Häkkinen, U. (2015). Comparing ischaemic stroke in six European countries. The EuroHOPE register study. *European Journal of Neurology*, 22(2), 284–e26. <https://doi.org/10.1111/ene.12560>
- Maris, E., & Oostenveld, R. (2007). Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data. *Journal of Neuroscience Methods*, 164(1), Article 1.
<https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2007.03.024>
- McNeal, D. W., Darling, W. G., Ge, J., Stilwell-Morecraft, K. S., Solon, K. M., Hynes, S. M., Pizzimenti, M. A., Rotella, D., Vanadurongvan, T., & Morecraft, R. J. (2010). Selective Long-term Reorganization of the Corticospinal Projection from the Supplementary Motor Cortex following Recovery from Lateral Motor Cortex Injury. *The Journal of Comparative Neurology*, 518(5), 586–621.
<https://doi.org/10.1002/cne.22218>
- Milani, G., Antonioni, A., Baroni, A., Malerba, P., & Straudi, S. (2022). Relation Between EEG Measures and Upper Limb Motor Recovery in Stroke Patients: A Scoping Review. *Brain Topography*, 35(5–6), 651–666.
<https://doi.org/10.1007/s10548-022-00915-y>
- Mognon, A., Jovicich, J., Bruzzone, L., & Buiatti, M. (2011). ADJUST: An automatic EEG artifact detector based on the joint use of spatial and temporal features. *Psychophysiology*, 48(2), Article 2.

- Morillon, B., Arnal, L. H., Schroeder, C. E., & Keitel, A. (2019). Prominence of delta oscillatory rhythms in the motor cortex and their relevance for auditory and speech perception. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *107*, 136–142. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.09.012>
- Murata, Y., Sakatani, K., Hoshino, T., Fujiwara, N., Kano, T., Nakamura, S., & Katayama, Y. (2006). Effects of cerebral ischemia on evoked cerebral blood oxygenation responses and BOLD contrast functional MRI in stroke patients. *Stroke*, *37*(10), 2514–2520. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000239698.50656.3b>
- Nakayama, H., Jørgensen, H. S., Raaschou, H. O., & Olsen, T. S. (1994). Recovery of upper extremity function in stroke patients: The Copenhagen Stroke Study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *75*(4), 394–398. [https://doi.org/10.1016/0003-9993\(94\)90161-9](https://doi.org/10.1016/0003-9993(94)90161-9)
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. (1995). Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *The New England Journal of Medicine*, *333*(24), 1581–1587. <https://doi.org/10.1056/NEJM199512143332401>
- Neuper, C., Wörtz, M., & Pfurtscheller, G. (2006). ERD/ERS patterns reflecting sensorimotor activation and deactivation. *Progress in Brain Research*, *159*, 211–222. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(06\)59014-4](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)59014-4)
- Nicolo, P., Rizk, S., Magnin, C., Pietro, M. D., Schnider, A., & Guggisberg, A. G. (2015). Coherent neural oscillations predict future motor and language improvement after stroke. *Brain: A Journal of Neurology*, *138*(Pt 10), 3048–3060. <https://doi.org/10.1093/brain/awv200>
- Nogueira, R. G., Jadhav, A. P., Haussen, D. C., Bonafe, A., Budzik, R. F., Bhuva, P., Yavagal, D. R., Ribo, M., Cognard, C., Hanel, R. A., Sila, C. A., Hassan, A. E., Millan, M., Levy, E. I., Mitchell, P., Chen, M., English, J. D., Shah, Q. A., Silver, F. L., ... DAWN Trial Investigators. (2018). Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *The New England Journal of Medicine*, *378*(1), 11–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal706442>

- Nolan, H., Whelan, R., & Reilly, R. B. (2010). FASTER: Fully Automated Statistical Thresholding for EEG artifact Rejection. *Journal of Neuroscience Methods*, *192*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2010.07.015>
- Nudo, R. J., & Milliken, G. W. (1996). Reorganization of movement representations in primary motor cortex following focal ischemic infarcts in adult squirrel monkeys. *Journal of Neurophysiology*, *75*(5), 2144–2149. <https://doi.org/10.1152/jn.1996.75.5.2144>
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, *9*(1), Article 1.
- Onton, J., Westerfield, M., Townsend, J., & Makeig, S. (2006). Imaging human EEG dynamics using independent component analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *30*(6), Article 6. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.06.007>
- Oostenveld, R., Fries, P., Maris, E., & Schoffelen, J.-M. (2010, December 23). *FieldTrip: Open Source Software for Advanced Analysis of MEG, EEG, and Invasive Electrophysiological Data* [Research Article]. *Computational Intelligence and Neuroscience*; Hindawi. <https://doi.org/10.1155/2011/156869>
- O’Sullivan, M. J., Li, X., Galligan, D., & Pendlebury, S. T. (2023). Cognitive Recovery After Stroke: Memory. *Stroke*, *54*(1), 44–54. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.122.041497>
- Oveisgharan, S., Organji, H., & Ghorbani, A. (2018). Enhancement of Motor Recovery through Left Dorsolateral Prefrontal Cortex Stimulation after Acute Ischemic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases: The Official Journal of National Stroke Association*, *27*(1), 185–191. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.08.026>
- Pannese, E. (2021). Quantitative, structural and molecular changes in neuroglia of aging mammals: A review. *European Journal of Histochemistry: EJH*, *65*(s1). <https://doi.org/10.4081/ejh.2021.3249>
- Papenberg, G., Hämmerer, D., Müller, V., Lindenberger, U., & Li, S.-C. (2013). Lower theta inter-trial phase coherence during performance monitoring is related to higher reaction time variability: A lifespan study. *NeuroImage*, *83*, 912–920. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.07.032>

- Park, C., Chang, W. H., Ohn, S. H., Kim, S. T., Bang, O. Y., Pascual-Leone, A., & Kim, Y.-H. (2011). Longitudinal changes of resting-state functional connectivity during motor recovery after stroke. *Stroke*, *42*(5), 1357–1362. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.596155>
- Paul, T., Cieslak, M., Hensel, L., Wiemer, V. M., Grefkes, C., Grafton, S. T., Fink, G. R., & Volz, L. J. (2023). The role of corticospinal and extrapyramidal pathways in motor impairment after stroke. *Brain Communications*, *5*(1), fcac301. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcac301>
- Perrin, F., Pernier, J., Bertrand, O., & Echallier, J. F. (1989). Spherical splines for scalp potential and current density mapping. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *72*(2), Article 2.
- Pfurtscheller, G., & Aranibar, A. (1979). Evaluation of event-related desynchronization (ERD) preceding and following voluntary self-paced movement. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *46*(2), 138–146. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(79\)90063-4](https://doi.org/10.1016/0013-4694(79)90063-4)
- Pfurtscheller, G., & Lopes da Silva, F. H. (1999a). Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: Basic principles. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *110*(11), 1842–1857.
- Pfurtscheller, G., & Lopes da Silva, F. H. (1999b). Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: Basic principles. *Clinical Neurophysiology*, *110*(11), 1842–1857. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(99\)00141-8](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(99)00141-8)
- Popovych, S., Rosjat, N., Toth, T. I., Wang, B. A., Liu, L., Abdollahi, R. O., Viswanathan, S., Grefkes, C., Fink, G. R., & Daun, S. (2016). Movement-related phase locking in the delta-theta frequency band. *NeuroImage*, *139*, 439–449. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.06.052>
- Quandt, F., Bönstrup, M., Schulz, R., Timmermann, J. E., Mund, M., Wessel, M. J., & Hummel, F. C. (2019). The functional role of beta-oscillations in the supplementary motor area during reaching and grasping after stroke: A question of structural damage to the corticospinal tract. *Human Brain Mapping*, *40*(10), 3091–3101. <https://doi.org/10.1002/hbm.24582>

- Rabiller, G., He, J.-W., Nishijima, Y., Wong, A., & Liu, J. (2015). Perturbation of Brain Oscillations after Ischemic Stroke: A Potential Biomarker for Post-Stroke Function and Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, *16*(10), 25605–25640. <https://doi.org/10.3390/ijms161025605>
- Rakesh, D., Fernando, K. B., & Mansour L., S. (2020). Functional dedifferentiation of the brain during healthy aging. *Journal of Neurophysiology*, *123*(4), 1279–1282. <https://doi.org/10.1152/jn.00039.2020>
- Ramayya, A. G., Yang, A. I., Buch, V. P., Burke, J. F., Richardson, A. G., Brandon, C., Stein, J. M., Davis, K. A., Chen, H. I., Proekt, A., Kelz, M. B., Litt, B., Gold, J. I., & Lucas, T. H. (2021). Theta Synchrony Is Increased near Neural Populations That Are Active When Initiating Instructed Movement. *eNeuro*, *8*(1), ENEURO.0252-20.2020. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0252-20.2020>
- Rathore, S. S., Hinn, A. R., Cooper, L. S., Tyroler, H. A., & Rosamond, W. D. (2002). Characterization of incident stroke signs and symptoms: Findings from the atherosclerosis risk in communities study. *Stroke*, *33*(11), 2718–2721. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000035286.87503.31>
- Raz, N., Gunning, F. M., Head, D., Dupuis, J. H., McQuain, J., Briggs, S. D., Loken, W. J., Thornton, A. E., & Acker, J. D. (1997). Selective aging of the human cerebral cortex observed in vivo: Differential vulnerability of the prefrontal gray matter. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *7*(3), 268–282. <https://doi.org/10.1093/cercor/7.3.268>
- Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Williamson, A., Dahle, C., Gerstorf, D., & Acker, J. D. (2005). Regional brain changes in aging healthy adults: General trends, individual differences and modifiers. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *15*(11), 1676–1689. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhi044>
- Rehme, A. K., Eickhoff, S. B., Wang, L. E., Fink, G. R., & Grefkes, C. (2011). Dynamic causal modeling of cortical activity from the acute to the chronic stage after stroke. *NeuroImage*, *55*(3), 1147. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.01.014>
- Resnick, S. M., Pham, D. L., Kraut, M. A., Zonderman, A. B., & Davatzikos, C. (2003). Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Studies of Older Adults: A

- Shrinking Brain. *The Journal of Neuroscience*, 23(8), 3295–3301. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-08-03295.2003>
- Rosenblum, M. G., Pikovsky, A. S., & Kurths, J. (1996). Phase synchronization of chaotic oscillators. *Physical Review Letters*, 76(11), 1804–1807. Scopus. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.76.1804>
- Rosjat, N., Liu, L., Wang, B. A., Popovych, S., Tóth, T., Viswanathan, S., Grefkes, C., Fink, G. R., & Daun, S. (2018). Aging-associated changes of movement-related functional connectivity in the human brain. *Neuropsychologia*, 117, 520–529. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.07.006>
- Rosjat, N., Wang, B. A., Liu, L., Fink, G. R., & Daun, S. (2021). Stimulus transformation into motor action: Dynamic graph analysis reveals a posterior-to-anterior shift in brain network communication of older subjects. *Human Brain Mapping*, 42(5), 1547–1563. <https://doi.org/10.1002/hbm.25313>
- Rossiter, H. E., Davis, E. M., Clark, E. V., Boudrias, M.-H., & Ward, N. S. (2014). Beta oscillations reflect changes in motor cortex inhibition in healthy ageing. *NeuroImage*, 91, 360–365. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.01.012>
- Rüber, T., Schlaug, G., & Lindenberg, R. (2012). Compensatory role of the cortico-rubro-spinal tract in motor recovery after stroke. *Neurology*, 79(6), 515–522. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826356e8>
- Rubinov, M., & Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *NeuroImage*, 52(3), 1059–1069. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.003>
- Rurak, B. K., Rodrigues, J. P., Power, B. D., Drummond, P. D., & Vallence, A.-M. (2021). Reduced SMA-M1 connectivity in older than younger adults measured using dual-site TMS. *The European Journal of Neuroscience*, 54(7), 6533–6552. <https://doi.org/10.1111/ejn.15438>
- Saes, M., Meskers, C. G. M., Daffertshofer, A., de Munck, J. C., Kwakkel, G., van Wegen, E. E. H., & 4D-EEG consortium. (2019). How does upper extremity Fugl-Meyer motor score relate to resting-state EEG in chronic stroke? A power spectral density analysis. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 130(5), 856–862. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.01.007>

- Saes, M., Zandvliet, S. B., Andringa, A. S., Daffertshofer, A., Twisk, J. W. R., Meskers, C. G. M., van Wegen, E. E. H., & Kwakkel, G. (2020). Is Resting-State EEG Longitudinally Associated With Recovery of Clinical Neurological Impairments Early Poststroke? A Prospective Cohort Study. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 1545968320905797. <https://doi.org/10.1177/1545968320905797>
- Saikaley, M., Pauli, G., Sun, H., Serra, J. R., Iruthayarajah, J., & Teasell, R. (2022). Network Meta-Analysis of Non-Conventional Therapies for Improving Upper Limb Motor Impairment Poststroke. *Stroke*, 53(12), 3717–3727. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.122.040687>
- Saini, V., Guada, L., & Yavagal, D. R. (2021). Global Epidemiology of Stroke and Access to Acute Ischemic Stroke Interventions. *Neurology*, 97(20 Supplement 2), S6–S16. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012781>
- Sala-Llonch, R., Bartrés-Faz, D., & Junqué, C. (2015). Reorganization of brain networks in aging: A review of functional connectivity studies. *Frontiers in Psychology*, 6, 663. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00663>
- Salat, D. H., Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Greve, D. N., Desikan, R. S. R., Busa, E., Morris, J. C., Dale, A. M., & Fischl, B. (2004). Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 14(7), 721–730. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhh032>
- Schmiedt-Fehr, C., Mathes, B., Kedilaya, S., Krauss, J., & Basar-Eroglu, C. (2016). Aging differentially affects alpha and beta sensorimotor rhythms in a go/nogo task. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 127(10), 3234–3242. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.07.008>
- Schulz, R., Frey, B. M., Koch, P., Zimmerman, M., Bönstrup, M., Feldheim, J., Timmermann, J. E., Schön, G., Cheng, B., Thomalla, G., Gerloff, C., & Hummel, F. C. (2017). Cortico-Cerebellar Structural Connectivity Is Related to Residual Motor Output in Chronic Stroke. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 27(1), 635–645. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv251>
- Schulz, R., Koch, P., Zimmerman, M., Wessel, M., Bönstrup, M., Thomalla, G., Cheng, B., Gerloff, C., & Hummel, F. C. (2015). Parietofrontal motor pathways and

- their association with motor function after stroke. *Brain: A Journal of Neurology*, 138(Pt 7), 1949–1960. <https://doi.org/10.1093/brain/awv100>
- Schulz, R., Park, C.-H., Boudrias, M.-H., Gerloff, C., Hummel, F. C., & Ward, N. S. (2012). Assessing the Integrity of Corticospinal Pathways From Primary and Secondary Cortical Motor Areas After Stroke. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 43(8), 2248–2251. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.662619>
- Schulz, R., Park, E., Lee, J., Chang, W. H., Lee, A., Kim, Y.-H., & Hummel, F. C. (2017). Synergistic but independent: The role of corticospinal and alternate motor fibers for residual motor output after stroke. *NeuroImage: Clinical*, 15, 118–124. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.04.016>
- Seidler, R. D., Alberts, J. L., & Stelmach, G. E. (2002). Changes in multi-joint performance with age. *Motor Control*, 6(1), 19–31. <https://doi.org/10.1123/mcj.6.1.19>
- Seidler, R. D., Bernard, J. A., Burutolu, T. B., Fling, B. W., Gordon, M. T., Gwin, J. T., Kwak, Y., & Lipps, D. B. (2010). Motor control and aging: Links to age-related brain structural, functional, and biochemical effects. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 34(5), 721–733. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.10.005>
- Seo, J. P., & Jang, S. H. (2013). Different characteristics of the corticospinal tract according to the cerebral origin: DTI study. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 34(7), 1359–1363. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3389>
- Shajahan, S., Sun, L., Harris, K., Wang, X., Sandset, E. C., Yu, A. Y., Woodward, M., Peters, S. A., & Carcel, C. (2022). Sex differences in the symptom presentation of stroke: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Stroke: Official Journal of the International Stroke Society*, 17474930221090133. <https://doi.org/10.1177/17474930221090133>
- Stancák, A., & Pfurtscheller, G. (1996). Event-related desynchronisation of central beta-rhythms during brisk and slow self-paced finger movements of dominant and nondominant hand. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, 4(3), 171–183. [https://doi.org/10.1016/s0926-6410\(96\)00031-6](https://doi.org/10.1016/s0926-6410(96)00031-6)

- Stępień, T., Tarka, S., Chutorański, D., Felczak, P., Acewicz, A., & Wierzba-Bobrowicz, T. (2018). Neurogenesis in adult human brain after hemorrhage and ischemic stroke. *Folia Neuropathologica*, *56*(4), 293–300. <https://doi.org/10.5114/fn.2018.80862>
- Stinear, C. M., Barber, P. A., Smale, P. R., Coxon, J. P., Fleming, M. K., & Byblow, W. D. (2007). Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity. *Brain: A Journal of Neurology*, *130*(Pt 1), 170–180. <https://doi.org/10.1093/brain/awl333>
- Szócs, I., Bereczki, D., Ajtay, A., Oberfrank, F., & Vastagh, I. (2019). Socioeconomic gap between neighborhoods of Budapest: Striking impact on stroke and possible explanations. *PLoS ONE*, *14*(2), e0212519. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212519>
- Tarantini, S., Tran, C. H. T., Gordon, G. R., Ungvari, Z., & Csiszar, A. (2017). Impaired neurovascular coupling in aging and Alzheimer's disease: Contribution of astrocyte dysfunction and endothelial impairment to cognitive decline. *Experimental Gerontology*, *94*, 52–58. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2016.11.004>
- Teasell, R., Mehta, S., Pereira, S., McIntyre, A., Janzen, S., Allen, L., Lobo, L., & Viana, R. (2012). Time to rethink long-term rehabilitation management of stroke patients. *Topics in Stroke Rehabilitation*, *19*(6), 457–462. <https://doi.org/10.1310/tsr1906-457>
- Terry, R. D., DeTeresa, R., & Hansen, L. A. (1987). Neocortical cell counts in normal human adult aging. *Annals of Neurology*, *21*(6), 530–539. <https://doi.org/10.1002/ana.410210603>
- Turunen, K. E. A., Laari, S. P. K., Kauranen, T. V., Uimonen, J., Mustanoja, S., Tatlisumak, T., & Poutiainen, E. (2018). Domain-Specific Cognitive Recovery after First-Ever Stroke: A 2-Year Follow-Up. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, *24*(2), 117–127. <https://doi.org/10.1017/S1355617717000728>
- Urbano, A., Babiloni, C., Onorati, P., & Babiloni, F. (1996). Human cortical activity related to unilateral movements. A high resolution EEG study. *Neuroreport*, *8*(1), 203–206. <https://doi.org/10.1097/00001756-199612200-00041>

- Vanderwolf, C. H. (1969). Hippocampal electrical activity and voluntary movement in the rat. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 26(4), 407–418. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(69\)90092-3](https://doi.org/10.1016/0013-4694(69)90092-3)
- Vinck, M., Oostenveld, R., van Wingerden, M., Battaglia, F., & Pennartz, C. M. A. (2011). An improved index of phase-synchronization for electrophysiological data in the presence of volume-conduction, noise and sample-size bias. *NeuroImage*, 55(4), 1548–1565. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.01.055>
- Von Monakow: Die Localization im Grosshirn und der... - Google Tudós. (n.d.). Retrieved January 20, 2023, from https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Localization+im+Grosshirn+und+der+Abbau+der+Funktion+durch+korticale+Herde&author=C+von+Monakow&publication_year=1914&#d=gs_cit&t=1674204417054&u=%2Fscholar%3Fq%3Dinfo%3AkTp4ztrKrkoJ%3Ascholar.google.com%2F%26output%3Dcite%26scirp%3D0%26hl%3Dhu
- Vos, T., Lim, S. S., Abbafati, C., Abbas, K. M., Abbasi, M., Abbasifard, M., Abbasi-Kangevari, M., Abbastabar, H., Abd-Allah, F., Abdelalim, A., Abdollahi, M., Abdollahpour, I., Abolhassani, H., Aboyans, V., Abrams, E. M., Abreu, L. G., Abrigo, M. R. M., Abu-Raddad, L. J., Abushouk, A. I., ... Murray, C. J. L. (2020). Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*, 396(10258), 1204–1222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
- Wade, D. T., Parker, V., & Langton Hewer, R. (1986). Memory disturbance after stroke: Frequency and associated losses. *International Rehabilitation Medicine*, 8(2), 60–64. <https://doi.org/10.3109/03790798609166175>
- Wang, B., Li, P., Li, D., Niu, Y., Yan, T., Li, T., Cao, R., Yan, P., Guo, Y., Yang, W., Ren, Y., Li, X., Wang, F., Yan, T., Wu, J., Zhang, H., & Xiang, J. (2018). Increased Functional Brain Network Efficiency During Audiovisual Temporal Asynchrony Integration Task in Aging. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2018.00316>

- Wanjoo Park, Yun-Hee Kim, Sung-Phil Kim, & Laehyun Kim, (2016). EEG patterns of subacute stroke patients performing motor tasks correlate with motor functional outcome: Preliminary results. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual International Conference, 2016*, 4674–4677. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2016.7591770>
- Ward, N. S., & Frackowiak, R. S. J. (2003). Age-related changes in the neural correlates of motor performance. *Brain : A Journal of Neurology*, *126*(0 4), 873–888.
- Ward, N. S., Swaine, O. B. C., & Newton, J. M. (2008). Age-dependent changes in the neural correlates of force modulation: An fMRI study. *Neurobiology of Aging*, *29*(9), 1434–1446. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.04.017>
- Wardlaw, J. M., Murray, V., Berge, E., & del Zoppo, G. J. (2014). Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *7*, CD000213. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000213.pub3>
- Weiss, B., Knakker, B., & Vidnyánszky, Z. (2016). Visual processing during natural reading. *Scientific Reports*, *6*, undefined-undefined. <https://doi.org/10.1038/srep26902>
- Westlake, K. P., Hinkley, L. B., Bucci, M., Guggisberg, A. G., Findlay, A. M., Byl, N., Henry, R. G., & Nagarajan, S. S. (2012). Resting State Alpha-band Functional Connectivity and Recovery after Stroke. *Experimental Neurology*, *237*(1), 160–169. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.06.020>
- Wiesman, A. I., & Wilson, T. W. (2019). The impact of age and sex on the oscillatory dynamics of visuospatial processing. *NeuroImage*, *185*, 513–520. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.10.036>
- Winkler, I., Haufe, S., & Tangermann, M. (2011). Automatic Classification of Artifactual ICA-Components for Artifact Removal in EEG Signals. *Behavioral and Brain Functions*, *7*, undefined-undefined. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-7-30>
- Winstein, C. J., Stein, J., Arena, R., Bates, B., Cherney, L. R., Cramer, S. C., Deruyter, F., Eng, J. J., Fisher, B., Harvey, R. L., Lang, C. E., MacKay-Lyons, M., Ottenbacher, K. J., Pugh, S., Reeves, M. J., Richards, L. G., Stiers, W., Zorowitz, R. D., & American Heart Association Stroke Council, Council on

- Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. (2016). Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 47(6), e98–e169. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000098>
- Winters, C., Kwakkel, G., van Wegen, E. E. H., Nijland, R. H. M., Veerbeek, J. M., & Meskers, C. G. M. (2018). Moving stroke rehabilitation forward: The need to change research. *NeuroRehabilitation*, 43(1), 19–30. <https://doi.org/10.3233/NRE-172393>
- Wu, T., & Hallett, M. (2005). The influence of normal human ageing on automatic movements. *The Journal of Physiology*, 562(Pt 2), 605–615. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.076042>
- Yordanova, J., Falkenstein, M., & Kolev, V. (2020). Aging-related changes in motor response-related theta activity. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 153, 95–106. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2020.03.005>
- Zapparoli, L., Mariano, M., & Paulesu, E. (2022). How the motor system copes with aging: A quantitative meta-analysis of the effect of aging on motor function control. *Communications Biology*, 5(1), 79. <https://doi.org/10.1038/s42003-022-03027-2>
- Zhang, R. L., Zhang, Z. G., & Chopp, M. (2008). Ischemic stroke and neurogenesis in the subventricular zone. *Neuropharmacology*, 55(3), 345–352. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.05.027>

10. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

A disszertációhoz kapcsolódó közlemények:

- Gyulai, A., Körmendi, J., Issa, M. F., Juhasz, Z., & Nagy, Z. (2023). Event-Related Spectral Perturbation, Inter Trial Coherence, and Functional Connectivity in motor execution: A comparative EEG study of old and young subjects. *Brain and Behavior*, 13(8), e3176. <https://doi.org/10.1002/brb3.3176> várható **IF:3.1**
- Gyulai, A., Körmendi, J., Juhasz, Z., & Nagy, Z. (2021). Inter trial coherence of low-frequency oscillations in the course of stroke recovery. *Clinical Neurophysiology*. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.06.034> **IF:4.86**

11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenekelőtt köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek, Nagy Zoltán Professzor Úrnak, akinek a vezetése és kitartása nélkül nem jöhetett volna létre ez a munka. Köszönöm a biztatását, tapasztalatainak átadását, iránymutatását, köszönöm a barátságát és a veszprémi autótutakat! Hálásan köszönöm Körmendi János kollégámnak, hogy együtt dolgozhattunk, hogy tanulhattam tőle az EEG-ről, a hegyekről. Az ő munkája nélkül nem születhetett volna meg ez a tanulmány! Köszönöm Kis Máténak az MRI vizsgálatokat. Köszönöm Juhász Zoltánnak a rengeteg segítséget, az együtt gondolkozást, a kéziratok professzionális gondozását, valamint Mohamed Issának a konnektivitási számítások elvégzését. Hálás vagyok Weiss Bélának kezdeti tanácsaiért. Hálásan köszönöm első cikkünk nyelvi lektorálást Bán Andreának. Köszönöm az OMIII informatikusainak segítőkészségét. Köszönöm az Uzsoki Neurológiáról kollégáim kitartó biztatását.

Legfőképpen köszönöm családom, elsősorban feleségem és gyerekeim szeretetét és türelmét, hogy helyettük a kutatással tölthetem az időmet! Köszönöm bátyámnak az együttérző biztatást.

Végül köszönet az összes betegünknek és kontrollalanyunknak, akik vállalták a hosszadalmas vizsgálatokat és az EEG zselé utáni hajmosást!