



Doctoral Thesis

Feasibility of an MR-compatible stepper for the investigation of the supraspinal contribution to multi-joint lower limb motor control

Author(s):

Jaeger, Lukas Ch.

Publication Date:

2015

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-010445325> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

DISS. ETH NO. 22525

**Feasibility of an MR-compatible stepper for the
investigation of the supraspinal contribution to
multi-joint lower limb motor control**

A thesis submitted to attain the degree of
DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZURICH

(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by

Lukas Christian Jaeger

MSc ETH HMS, ETH Zurich

born on **08.02.1982**

citizen of **Pfäfers-Vättis SG**

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Ing. Robert Riener

Prof. Dr. med. Spyros Kollias

Prof. Dr. med. Andreas R. Luft

2015

Abstract

Bipedal, striding gait is one of the central hallmarks of human motor behavior and enables us to locomote in a wide spectrum of movement patterns such as walking, running, or stair climbing. The relevance of functional gait for the everyday life is made ourselves clear in the case of an impairment of lower limb motor control, such as after an injury to the brain or the spinal cord. Clinically, such injuries can present as a paralysis of the lower limbs or of one side of the body. Both disorders significantly compromise the affected patients in their capability to perform activities of daily living as well as in their general quality of life. Furthermore, direct and indirect costs of these diseases pose a significant socioeconomic burden. Particularly in the case of stroke, demographic changes combined with declining stroke case-fatality will lead to a further increase of these costs in future.

Facilitating improvements of the functional walking capacity is, therefore, a frequently set aim in the rehabilitation after a stroke or a spinal cord injury (SCI), and the efficacy of locomotor training has been shown in the past. However, neither the underlying pathophysiological principles nor the exact effects of the locomotor training on the nerve cell tissue and function have been fully appreciated to date. It is assumed that functional locomotor training induces supraspinal reorganization and plasticity associated with behavioral gains in performance. Several studies investigated the influence of gait-rehabilitation on supraspinal activation in the past, primarily by investigating brain activation repeatedly by functional magnetic resonance imaging (fMRI) over the course of some form of functional gait rehabilitation. Due to the lack of alternatives, surrogate tasks such as single-joint movements of the knees or the ankle were applied to elicit gait-related brain activation. However, upright gait comprises of the complex coordination of rotations about the hip, knee, and ankle joints of both legs under the influence of transient ground reaction forces. Therefore, motor paradigms more closely related to actual gait should be applied. Longitudinal studies, furthermore, call for standardized and repeatable tasks. Robotic devices such as the MR-compatible stepper MARCOS bear a big potential for the investigation of the supraspinal correlates to locomotor control in stroke and spinal cord injured patients. Therefore, the present thesis aims at the systematic elaboration of the feasibility of this novel robotic device for its application in future longitudinal clinical investigations.

Both active and passive movement execution are applied in functional locomotor training. The first study, therefore, aimed at delineating the supraspinal contribution specific to active and passive bilateral, multi-joint, lower limb motor control. Another aim of this study was to demonstrate the general practicability of combining devices such as MARCOS with a sparse temporal sampling fMRI protocol. The results of this study indicate that the combination of MARCOS and sparse sampling fMRI is feasible for the detection of lower limb motor related supraspinal signals. Both stepping conditions engaged several cortical and subcortical areas of the sensorimotor network, with higher relative activation of those areas during active movement. Activation of the anterior cingulate and medial frontal areas suggests motor response inhibition during passive movement in healthy participants.

The provision of body-weight support is a further key component of locomotor rehabilitation. A second study was, therefore, conducted investigating the effect of graded simulated ground reaction forces on brain activation. A significant modulation of brain activation in the sensorimotor network by the level of the simulated force could neither be demonstrated during active nor during passive stepping. These observations suggest that the regulation of muscle activation under different weight-bearing conditions during stepping occurs at the level of the spinal circuitry rather than at the supraspinal level.

In view of future clinical research, the third study of the present thesis aimed at examining the test-retest reliability of fMRI experiments using MARCOS. The effect of repeated active and passive stepping movements on brain activation was investigated in two separate imaging sessions six weeks apart. Root mean squared errors (RMSE) were calculated for the metrics of motor performance. Regional overlap of brain activation between sessions, as well as an intra-class correlation coefficient (ICC) was computed from the single-subject and group activation maps. While the reliability of motor performance was higher during passive movements, the reliability of brain activation was higher during active movements. Regional overlap of activations was also higher during active than during passive movements. These findings imply a higher stability of brain activation related to the control of voluntary movements in spite of higher variability of motor performance in healthy participants.

Significant task-induced head motion was found as a common result of all fMRI measurements of the present thesis. Motion of the head introduces significant variation in the data that cannot be disentangled in retrospect from variance due to true activation. Consequently, up to 50 % of the data had to be discarded from the analyses. A motion capture study outside the scanner was, therefore, carried out investigating the influence of movement extent of the lower limbs on head motion. The results of this study underpinned that head motion can be reduced by the application of lower levels of knee amplitude, or, alternatively, by lower knee movement velocities. The results of this study also made clear that the head motion is inevitably correlated to task execution. The combination of MARCOS with recent developments in MR-imaging such as ultra-fast fMRI or prospective motion correction is, therefore, suggested. The feasibility of the device for the investigation of neurologic patients was assessed in two individuals with stroke and one individual with a SCI. These pilot experiments revealed that patient comfort and safety may be an issue with respect to the fixations of the upper body and the head. An fMRI stepping experiment in one stroke patient revealed activations in the medial parietal and paracentral lobes, which are compatible with the findings in healthy participants.

In conclusion, the results of the present thesis demonstrate a high potential of MARCOS for the investigation brain activation during lower limb motor control, and various aspects of functional gait rehabilitation such as weight-bearing. The full potential of the device will, however, only be unlocked if the issue of task-related head motion can be overcome. Once this is achieved, MARCOS will prove a powerful tool for the standardized investigation of

the supraspinal process involved in lower limb motor control in the healthy, as well as in a wide range of patient populations and disorders.

Zusammenfassung

Die zweibeinige, aufrecht schreitende Gangart ist eines der zentralen Kennzeichen menschlichen Verhaltens und ermöglicht uns eine weite Spannbreite von Bewegungsmustern, wie zum Beispiel das Gehen, Laufen oder Treppen steigen. Die Bedeutung des funktionellen Ganges wird unmittelbar deutlich, bei einer Beeinträchtigung der Motorik der unteren Extremitäten, wie sie beispielsweise nach einer Verletzung des Gehirns oder des Rückenmarks auftreten kann. In der Klinik können sich solche Verletzungen als Paralyse beider Beine oder auch einer ganzen Körperseite manifestieren. In beiden Fällen sind die betroffenen Patienten erheblich in der Verrichtung ihres Alltags, sowie in ihrer Lebensqualität eingeschränkt. Zudem stellen die direkten Heilungskosten, sowie die indirekt entstehenden Sekundärkosten eine bedeutende monetäre Last für die Allgemeinheit dar. Insbesondere nach Hirnschlägen werden diese Kosten in absehbarer Zeit weiter ansteigen. Einerseits aufgrund demographischer Veränderungen, andererseits aufgrund der sinkenden Hirschlag-bedingten Fatalitätsrate.

Die Verbesserung der funktionellen Gangfähigkeit ist daher ein oft gesetztes Ziel in der Rehabilitation nach Schlaganfall und Rückenmarksverletzungen, und die positiven Effekte der Gangtherapie auf den Rehabilitationsfortschritt wurden mehrfach belegt. Jedoch sind die zugrundeliegenden pathophysiologischen Prinzipien, sowie die Effekte des Gangtrainings auf die Struktur und Funktion von Nervenzellen bis anhin wenig verstanden. Es wird davon ausgegangen, dass funktionelles Gangtraining zu supraspinaler Reorganisation und Plastizität führt, eingehend mit Verbesserungen in der motorischen Performanz. Mehrere Studien haben bereits den Einfluss der Gangrehabilitation auf die supraspinalen Aktivierungen untersucht. Dies hauptsächlich durch die wiederholte Erfassung der Hirnaktivität mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) während des Zeitraums der Gangrehabilitation. Mangels Alternativen wurden vereinfachte, eingelenkige Bewegungen des Knie- oder Fußgelenkes verwendet, um Gang-bezogene Hirnaktivität zu erzeugen. Der aufrechte Gang besteht jedoch aus der komplexen Koordination von Hüft-, Knie- und Fußgelenksbewegungen unter dem transienten Einfluss von Bodenreaktionskräften. Daher sollten Bewegungsaufgaben verwendet werden, welche mit dem Gehen näher verwandt sind. Längsschnittstudien erfordern zudem standardisier- und wiederholbare Aufgaben. Robotische Geräte wie der MR-kompatible Stepper MARCOS besitzen daher großes Potential für die Untersuchung der supraspinalen Beteiligung an der Gang-Kontrolle in Hirnschlagpatienten und Patienten mit Rückenmarksverletzungen. Die vorliegende Arbeit hat deshalb zum Ziel, die Anwendbarkeit dieses neuartigen robotischen Gerätes hinsichtlich künftiger klinischer Studien systematisch zu untersuchen.

Sowohl die aktive als auch die passive Bewegungsausführung sind Inhalte des funktionellen Gangtrainings. Daher war das Ziel der ersten Studie die Beschreibung der Hirnaktivität während der Ausführung aktiver und passiver, bilateraler Stepping-Bewegungen. Ein weiteres Ziel dieser Studie war es, die generelle Nutzbarkeit von MARCOS in Kombination mit „sparse sampling“ fMRT zu testen. Die Resultate dieser Studie zeigen, das „sparse sampling“ fMRT geeignet ist, um Hirnaktivität aufgrund von

Beinmotorik-Aufgaben zu untersuchen. Beide Stepping-Konditionen aktivierten eine Vielzahl von Arealen des sensomotorischen Netzwerkes, mit höherer relativer Aktivierung der Areale während aktiven Bewegungen. Die Aktivierung des anterioren Cingulums und medialer frontaler Areale deutet zudem auf eine aktive Unterdrückung der Motorik-Antwort bei passiven Bewegungen hin.

Die Entlastung des Körpergewichts ist eine weitere wichtige Komponente der Gangrehabilitation. In einer zweiten Studie wurde daher der Einfluss simulierter Bodenreaktionskräfte auf die Hirnaktivität untersucht. Eine Modulation der Aktivität des sensomotorischen Netzwerkes durch die Größe der simulierten Kraft konnte weder für aktive noch für passive Bewegungen gezeigt werden. Diese Resultate legen nahe, dass die Regulierung der Stärke der Muskelaktivität beim Gehen in spinalen Strukturen, und nicht auf der Ebene der supraspinalen Netzwerke erfolgt.

In Anbetracht künftiger klinischer Anwendungen hatte die dritte Studie dieser Arbeit zum Ziel, die Test-Retest-Reliabilität der fMRT-Experimente mit MARCOS zu erfassen. Der Effekt der Testwiederholung wurde aus zwei Untersuchungen im Abstand von sechs Wochen untersucht. Für die Messgrößen der motorischen Performanz wurde der mittlere quadratische Fehler berechnet. Die räumliche Überlappung, sowie ein Intraklassen Korrelationskoeffizient der Hirnaktivitäten wurden aus den individuellen als auch aus den Gruppendaten berechnet. Währenddem die Reliabilität der motorischen Performanz während passiven Bewegungen höher war, war die Reliabilität der Hirnaktivierung während aktiven Bewegungen höher. Ebenso war die räumliche Überlappung der Aktivierungen grösser bei aktiven Bewegungen. Diese Resultate implizieren eine höhere Stabilität von Aktivierungen aufgrund von Willkürbewegung, trotz gleichzeitig höherer motorischer Variabilität.

Signifikante aufgaben-induzierte Kopfbewegungen waren allen fMRT Messungen der vorliegenden Arbeit gemein. Bewegungen des Kopfes führen zu zusätzlicher Variabilität der Daten, welche im Nachhinein nicht mehr von Varianz aufgrund tatsächlicher Aktivierung unterschieden werden kann. Daher mussten bis zu 50 % der Daten aus den Analysen ausgeschlossen werden. Im Rahmen einer Motion-Capture Studie außerhalb des Scanners wurde daher der Einfluss des Bewegungsausmasses der Stepping-Bewegungen auf das Bewegungsverhalten des Kopfes untersucht. Die Resultate dieser Studie belegen, dass das Ausmaß der Kopfbewegungen durch kleinere oder langsamere Stepping-Bewegungen reduziert werden kann. Gleichzeitig zeigen die Resultate aber auch, dass die Kopfbewegungen zeitlich mit der Aufgabenausführung korreliert sind. Die Kombination von MARCOS mit ultra-fast fMRT oder prospektiver Bewegungskorrektur wird daher für künftige Studien vorgeschlagen.

Die Nutzbarkeit des Gerätes für die Untersuchung neurologischer Patienten wurde in zwei Patienten nach Schlaganfall, sowie einem Patienten nach Rückenmarksverletzung untersucht. Diese Pilot-Studien zeigten auf, dass die starke Fixierung des Oberkörpers und des Kopfes den Komfort, als auch die Sicherheit der Patienten beeinträchtigen können. Die

fmRT-Untersuchung mit MARCOS in einem Hirn Schlagpatienten ergab Aktivierungen die größtenteils denjenigen in Gesunden entsprachen.

Abschließend kann festgehalten werden, dass die Resultate dieser Arbeit das große Potential von MARCOS belegen, welches das Gerät für die Untersuchung der Beinmotorik und dafür verantwortlicher Hirnaktivität bietet. Das gesamte Potential des Gerätes kann jedoch nur ausgeschöpft werden, falls das Problem der aufgaben-induzierten Kopfbewegungen überwunden werden kann. Sobald dies erreicht ist, wird sich MARCOS als ein mächtiges Instrument erweisen zur standardisierten Untersuchung der supraspinalen Prozesse, welche der motorischen Kontrolle der unteren Extremitäten zugrunde liegen. Dies im Gesunden, als auch in einer großen Spanne von Patienten unterschiedlichster neurologischer Erkrankungen.