

Neurologische Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.–Prof. Dr. B. Conrad)

**Ereignisbezogene Aktivierungsstudie mit der
funktionellen Magnetresonanztomografie zur
Neuroanatomie automatisierter und kinästhetisch
kontrollierter Schreib– und Zeichenbewegungen**

Claus Baumgart

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der
Technischen Universität München zur Erlangung des
akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten
Dissertation.

Vorsitzender: Univ.–Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.–Prof. Dr. B. Conrad
2. apl. Prof. Dr. A. O. Ceballos–
Baumann

Die Dissertation wurde am 3.6.2004 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 15.12.2004 angenommen.

Für
Ingrid

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Schreibbewegungen	5
1.1.1	Ein Oszillationsmodell für Schreibbewegungen	5
1.1.2	Form- und Höhenkontrolle	7
1.1.3	Kontrolle der Schriftneigung	8
1.1.4	Ein Federmodell zur Beschreibung der Muskelkontraktion	9
1.1.5	Operationale Definition	10
1.1.6	Funktionelle Neuroanatomie manueller Motorik	11
1.2	Funktionelle Magnetresonanztomografie	13
1.2.1	Grundlagen der Kernspintomografie	13
1.2.2	Physiologische Grundlagen der funktionellen Kernspintomografie	16
1.2.3	fMRT mit intrinsischem Kontrast	17
1.2.4	Suszeptibilitätsempfindliche MR-Sequenzen	18
1.2.5	Vorverarbeitung der fMRT-Daten	19
1.3	Statistische Auswertung der fMRT-Daten	22
1.4	Fragestellung	24
2	Methodik	26
2.1	Probanden	26
2.2	Durchführung der funktionellen Magnetresonanztomografie	27
2.2.1	Lagerung der Probanden	27
2.2.2	Durchführung der fMRT-Untersuchung	28
2.2.3	Experimentelle Bedingungen	29
2.3	Durchführung der Schreibanalyse	30
2.3.1	Aufzeichnung	30
2.3.2	Auswertung der Schreibdaten	30
2.4	Auswertung der fMRT-Daten	31
2.4.1	Vorverarbeitung	31
2.4.2	Statistische Auswertung	32

3	Ergebnisse	33
3.1	Kinematische Analyse	33
3.2	Änderungen im BOLD-Signal	33
3.2.1	Kategorielle Beschreibung der regionalen neuronalen Aktivität während des Schreibens und Zeichnens	33
3.2.2	Vergleich der aufgabenspezifischen Veränderungen im BOLD-Signal	42
4	Diskussion	48
4.1	Methodische Aspekte	49
4.2	Regionale synaptische Aktivität während des Schreibens und Zeichnens	51
4.2.1	Primäres sensomotorisches Handareal (SM1-Hand) . .	54
4.2.2	Deaktivierung des ipsilateralen M1-Hand beim auto- matisierten Schreiben	55
4.2.3	Aktivierungen des kontralateralen supplementärmotor- ischen Areals (SMA)	56
4.2.4	Aktivierungen im dorsalen prämotorischen Kortex . .	58
5	Zusammenfassung	61

Abkürzungsverzeichnis

<i>BOLD</i>	<i>Blood Oxygen Level Dependancy</i> (engl. Abhängigkeit vom im Blut gelösten Sauerstoff)
<i>BP</i>	Bereitschaftspotential
<i>CT</i>	Computertomografie
<i>EPI</i>	<i>Echo Planar Imaging</i> (engl. Echoplanare Bildgebung)
<i>fMRT</i>	funktionelle Magnetresonanztomografie
<i>FWHM</i>	Full Width Half Maximum (engl. volle Breite bei halber Höhe)
<i>GRE</i>	Gradientenecho
<i>Hb</i>	Hämoglobin
<i>HF-Puls</i>	hochfrequenter elektromagnetischer Puls
<i>LFP</i>	<i>Local Field Potential</i> (engl. lokales Feldpotential)
<i>LPC</i>	Lateraler prämotorischer Cortex
<i>LQ</i>	Lateralisationsquotient
<i>M1</i>	Primärer motorischer Cortex
<i>MR, MRT</i>	Magnetresonanztomografie
<i>NO</i>	Stickstoffmonoxid
<i>PET</i>	Positronenemissionstomografie
<i>PMC</i>	Lateraler prämotorischer Kortex
<i>Pmd</i>	Prämotorischer Kortex, dorsaler
<i>rCBF</i>	Regionaler cerebraler Blutfluss
<i>rCBV</i>	Regionales cerebrales Blutvolumen
<i>SI</i>	Signalintensität
<i>SM1</i>	Primäres sensomotorisches Kortexareal
<i>SMA</i>	Supplementärmotorisches Kortexareal
<i>SMAc</i>	kaudal gelegener Anteil der <i>proper</i> -SMA
<i>SMAr</i>	rostral gelegener Anteil der <i>proper</i> -SMA
<i>SNR</i>	<i>Signal to Noise Ratio</i> (engl. Verhältnis von Signal zu Rauschen)
<i>SPM</i>	<i>Statistical Parametric Map(ping)</i> (engl. statistische parametrische Abbildung, aber auch deren Ergebnis, eine statistische parametrische Karte bzw. Matrix)
<i>S1</i>	Primärer sensorischer Cortex
<i>TE</i>	Echozeit
<i>TR</i>	Repetitionszeit
<i>T1</i>	Longitudinale Relaxationszeit
<i>T2</i>	Spin-Spin-Relaxationszeit
<i>T2*</i>	Effektive Relaxationszeit
<i>VAC</i>	Vordere anteriore Kommissur
<i>2-DFT</i>	2-dimensionale Fourier-Transformation

Kapitel 1

Einleitung

1.1 Schreibbewegungen

1.1.1 Ein Oszillationsmodell für Schreibbewegungen

Als hochgradig überlernte, komplexe Bewegungen der Hand erfordern Schreibbewegungen ein präzises Zusammenspiel einer Vielzahl von Hand- und Fingermuskeln [Mai, 1992, Mai et al., 1995]. Um Schreibbewegungen systematisch untersuchen zu können, wurden Methoden entwickelt, die die wesentlichen Komponenten der Schreibbewegungen charakterisieren. Nach dem von [Hollerbach, 1981] vorgelegten Modell lassen sich Schreibbewegungen approximativ in zwei weitgehend orthogonal zueinanderliegende Freiheitsgrade einteilen. In der Ebene der Schreibunterlage verläuft ein Freiheitsgrad horizontal in der eigentlichen Schreibrichtung, der andere senkrecht dazu von der Basis eines Buchstabens bis zu seiner Spitze. Ein solcher funktioneller Freiheitsgrad kann zwar direkt einem konkreten Gelenk zugeordnet sein, im allgemeinen entspricht er jedoch dem Zusammenspiel mehrerer Gelenke und Muskeln.

In einem einfachen Modell lässt sich das Aussehen einiger geschwungener Buchstaben wie “o” und “l” in Schreibschrift erklären. Punkte auf Buchstaben wie “i” oder “ü” oder sich kreuzende Strichbewegungen wie bei “x” und “t” erfordern weitergehende Überlegungen.

Mit den beiden funktionellen Freiheitsgraden wird das Wirken zweier zueinander orthogonaler, voneinander unabhängiger Oszillatoren verknüpft, deren Bild sich einer Bewegung mit konstanter Geschwindigkeit in horizontaler Schreibrichtung nach rechts überlagert. Die Oszillatoren erzeugen die charakteristische Buchstabenform, während die Bewegung mit konstanter Geschwindigkeit nach rechts dafür sorgt, dass die Buchstaben nicht alle übereinander liegen.

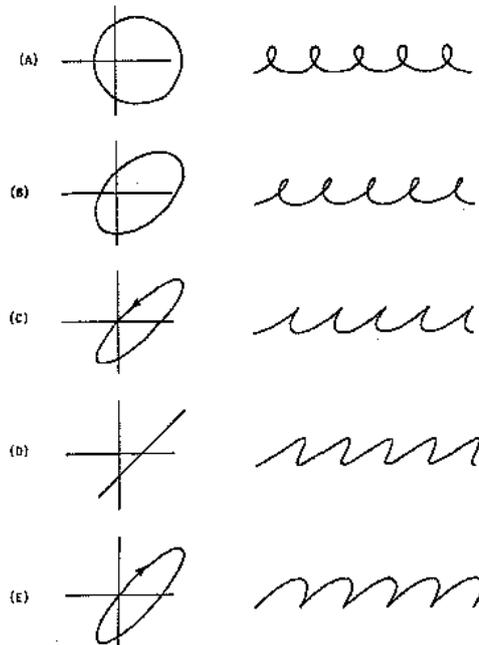


Abbildung 1.1: Unterschiedliche Phasenmodulationen bei Zykloiden mit Parametern $a = b = 2c$. Die Phasendifferenzen betragen bei (A) 90° , (B) 60° , (C) 30° , (D) 0° und (E) -30° (entnommen aus [Hollerbach, 1981, S.141]).

Nach [Hollerbach, 1981] sind es daher nicht die einzelnen Buchstaben, die ein motorisches Programm definieren, sondern Schwingungsformen, aus deren Modulation sich das Schriftbild ergibt. Zwei Gleichungen beschreiben die Bewegung der Stiftspitze auf der Unterlage vollständig:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= a \sin(\omega_x(t - t_0) + \phi_x) + c \\ \dot{y} &= b \sin(\omega_y(t - t_0) + \phi_y) \end{aligned} \quad (1.1)$$

Dabei stehen a und b für die horizontale und vertikale Geschwindigkeitsamplituden, ω_x und ω_y für horizontale und vertikale Frequenzen und ϕ_x und ϕ_y für die entsprechenden Phasen. t beschreibt die vergangene Zeit mit Referenzzeitpunkt t_0 und c die unterliegende Geschwindigkeit in horizontaler Richtung nach rechts. Aufintegriert ergibt der Graph einer solchen Bewegung ein Zykloid.

Die Zykloide in Gleichung 1.1 entstehen durch unterschiedliche Phasendifferenzen $\phi = \phi_2 - \phi_1$ und zeigen die grundlegenden Buchstabenformen Schleife

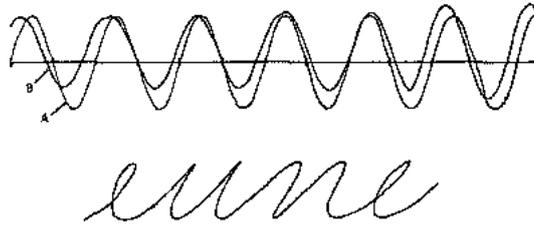


Abbildung 1.2: Durch Modulation der horizontalen Bewegungsparameter an den Nulldurchgängen der vertikalen entsteht der Schriftzug “eune”. Darüber die vertikalen (A) und horizontalen Geschwindigkeitskurven(B) (entnommen aus [Hollerbach, 1981, S.141]).

(A und B), Spitze (C), und Rundung (D und E). Schon durch Modulation der Phasendifferenz zu bestimmten Zeitpunkten können Übergänge von einer Grundform in die andere realisiert werden. Für ein Verständnis dieser Modulationen ist ein Blick auf die Phasenraumdiagramme nützlich, die in Abbildung 1.1 jeweils links zu sehen sind und deren Achsen die Geschwindigkeit der Bewegung in x-, bzw. y-Richtung zeigen. Der Graph im Phasenraumdiagramm ist in allen Fällen eine Ellipse mit Zentrum $(c, 0)$.

1.1.2 Form- und Höhenkontrolle

Von besonderer Bedeutung für die Form eines Buchstabens ist die Geschwindigkeit der Schreibbewegung in x-Richtung zu dem Zeitpunkt, an dem die Geschwindigkeit in y-Richtung gerade gleich Null ist. Die Vertikalgeschwindigkeit beträgt Null gerade für $\omega(t - t_0) + \phi_y = (2n + 1)\pi$. An diesem Nulldurchgang aber beträgt die Horizontalgeschwindigkeit:

$$\dot{x} = c - a \sin \phi. \quad (1.2)$$

Beträgt dieses \dot{x} auch gerade Null, so resultiert eine Spitze am oberen Ende des Buchstabens, je positiver es ist, um so runder wird jenes Ende, und je negativer es ist, um so stärker prägt sich eine sich ergebende Schleife aus. Um nun von einer Buchstabenform zur nächsten zu gelangen, könnten sämtliche Parameter der die Bewegung steuernden Gleichungen 1.1 verändert werden. Um jedoch im Schreibfluss eine gleichbleibende Basislinie und Buchstabenhöhe zu erhalten, ist es sinnvoll, nur die jeweils minimale Parameteränderung durchzuführen, und dies kann geschehen durch Modulation lediglich der horizontalen Oszillation.

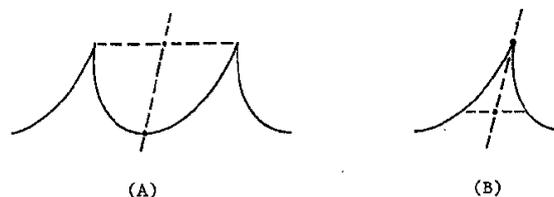


Abbildung 1.3: Bestimmung der Schriftneigung für die Buchstaben “u” und “i” (entnommen aus [Hollerbach, 1981, S.142]).

Als Beispiel dient Abbildung 1.2. Hier bleiben die Parameter der vertikalen Oszillation konstant, zu erkennen daran, dass Kurve (A) eine ebenmaessige Sinusschwingung darstellt. An den Nulldurchgängen der vertikalen Geschwindigkeit gemäss Gleichung 1.2 werden die Parameter der horizontalen Bewegung moduliert, wodurch insgesamt der Schriftzug “eune” entsteht.

Die Höhe der Buchstaben resultiert sowohl aus der vertikalen Geschwindigkeitsamplitude b , als auch aus der entsprechenden Frequenz $2\pi\omega_y$. Die Form der Buchstaben wird am besten erhalten, wenn Modulationen dieser Parameter ebenfalls an den Nulldurchgängen der vertikalen Geschwindigkeit erfolgen. Eine Veränderung am unteren Ende eines Buchstabens entscheidet dann z.B. darüber, ob es sich bei dem nächsten Buchstaben um ein “e” oder ein “l” handeln wird, Veränderungen am oberen Ende eines Buchstabens, ob ein “e” oder ein “g” zu erwarten ist.

1.1.3 Kontrolle der Schriftneigung

Gleichzeitig mit Form und Höhe der Buchstaben wird beim Schreiben auch eine individuell unterschiedliche Schriftneigung eingehalten. Bei “eingipfligen” Lettern wie “i” kann diese Neigung bestimmt werden als Winkel β zwischen der Horizontalen und einer Geraden durch Basis und Spitze des Buchstabens wie in Teil (B) der Abbildung 1.3. Bei “mehrgipfligen” verfährt man entsprechend, wie beispielhaft bei dem “u” in Teil (A). In beiden Fällen lässt sich für den Winkel β zeigen:

$$\tan \beta = \frac{b}{a \cos \phi} \quad (1.3)$$

Unter der Annahme einer konstanten Schriftneigung müssen daher die Modulationen, die vorgenommen werden, um die einzelnen Formen der Buchstaben wiederzugeben, dergestalt sein, dass die rechte Seite von Gleichung 1.3 konstant bleibt, was insbesondere beim Wechsel von kleinen zu grossen Buchsta-

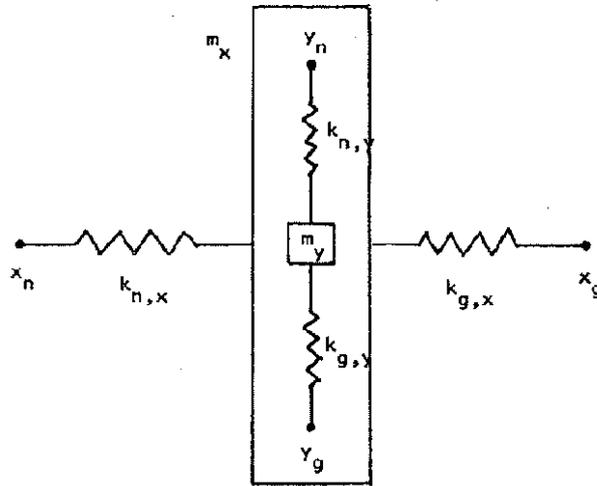


Abbildung 1.4: Zwei zueinander orthogonale Paare von Federn modellieren das Muskelverhalten bei der Handschrift (entnommen aus [Hollerbach, 1981, S.145]).

ben Schwierigkeiten birgt. Experimente mit Probanden zeigen, dass sowohl Geschwindigkeitsamplituden-, als auch Frequenzmodulation vom Menschen benutzt wird, um diese Konstanz zu erreichen, wobei letztere den größeren Einfluss besitzt.

1.1.4 Ein Federmodell zur Beschreibung der Muskelkontraktion

Aus dem oben beschriebenen Oszillatormodell für Schreibbewegungen lässt sich ableiten, welche Parameter kontrolliert werden müssen, um Schreibbewegungen zu erzeugen, nicht jedoch, wie diese Kontrolle erreicht werden soll. Ein “biologisches” Modell der Kontrolle von Schreibbewegungen wurde 1974 von [Feldmann, 1974] entwickelt und basiert auf dem bekannten Dehnungs-Spannungsverhältnis von Muskeln unter isometrischer Kontraktion bei unterschiedlicher Entladungsrate der motorischen Einheiten (engl. *muscle firing rate*). Dieses Verhältnis ist unter physiologischen Dehnungsbedingungen in etwa linear, bei unterschiedlichem Offset je nach vorgegebener Entladungsrate der motorischen Einheiten. Mit einem einfachen Federmodell für das Wirken antagonistischer Muskeln kann dieses Verhalten modelliert werden. In Abbildung 1.4 sind zwei zueinander orthogonale Federpaare zu sehen, die in y-Richtung auf ein Massesstück m_y einwirken, das in unserem Fall dem

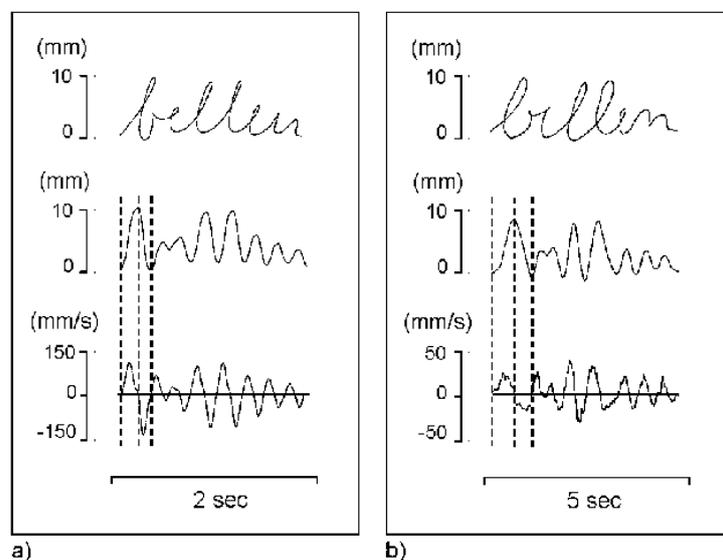


Abbildung 1.5: Geschwindigkeitsprofile bei automatisiertem (a) und kontrolliertem (b) Schreiben. Oben das eigentliche Schriftbild; in der Mitte die vertikale Position $y(t)$ und unten die vertikale Geschwindigkeit $\dot{y}(t)$ der Stiftspitze aufgetragen gegen die Zeit. Beachte die unterschiedliche Skalierung der Geschwindigkeitsprofile (entnommen aus [Limmer, 2002, S.3]).

gehaltenen Stift entspricht. In x-Richtung wirken die Federn auf eine Masse m_x ein, die der Summe der Federmassen und der Masse m_y entspricht. $k_{(n,\cdot)}$ und $k_{(g,\cdot)}$ sind vorgegebene Federkonstanten des Agonisten (n) und des Antagonisten (g) und y_n , y_g , x_n und x_g sind Vordehnungen der Federn, die die gegebene Entladungsrate der motorischen Einheiten der Muskeln modellieren. Insgesamt gehorcht die Bewegung des Massestückes in y-Richtung der Gleichung

$$m_y \ddot{y} = k_{(g,y)} (y_g - y) - k_{(n,y)} (y - y_n), \quad (1.4)$$

und gerade die Lösungen dieser Gleichung sind es, die ihrerseits auch den Forderungen der Bewegungsgleichung 1.1 genügen (bei allerdings noch nicht modellierter unterliegender konstanter Geschwindigkeit in x-Richtung).

1.1.5 Operationale Definition

Bei Betrachtung des kinematischen Profils der Auf- und Abstriche bei Schreibbewegungen gemäß obigem Modell zeigt sich für jede Auf- und Abbewegung ein eingipfliges, glockenförmiges Profil im Phasenraum. Ein solches Geschwin-

digkeitsprofil ist typisch für hochgradig überlernte Bewegungen mit automatisiertem Bewegungsablauf [Mai et al., 1995, Marquardt et al., 1996]. Solche Bewegungen unterliegen nur einer prädiktiven Kontrolle, deren Modus im Sinne einer offenen Schleife (engl. *open loop*) funktioniert, d.h. Schreibbewegungen finden während ihrer Ausführung nicht unter kontinuierlicher sensomotorischer Kontrolle statt. [Marquardt et al., 1999] konnten zeigen, dass die Schrift in ihrer Leserlichkeit selbst durch Entzug der visuellen Rückkopplung nicht beeinträchtigt wird. Die relative Unabhängigkeit der Schreibbewegungen von der sensorischen Kontrolle ermöglicht erst eine hohe Schreibgeschwindigkeit, da nur ein Minimum an Verarbeitungszeit für die sensiblen Informationen benötigt wird [Freund et al., 1985]. Das motorische Programm wird entsprechend dem Oszillationsmodell von [Hollerbach, 1981] generiert, demzufolge vorbestehende sinusoidale Schwingungsmuster abgerufen werden, aus denen vor allem durch Phasenmodulation das Schriftbild entsteht.

Die Alternative zum automatisierten Schreibprozess stellt der kontrollierte Schreibmodus dar, der auftritt, wenn die schreibende Person beispielsweise aufgefordert wird, ein Wort nachzuzeichnen, “mit halber Geschwindigkeit” zu schreiben oder ähnliches. Der Schreibmodus ist nun von der sensorischen Information, d.h. dem somatosensorischen und visuellen *Feedback* abhängig und die Schreibbewegungen müssen nun kontinuierlich auf die eingehende Information im Sinne einer geschlossenen Schleife (engl. *closed loop*) abgestimmt werden. Statt der eingipfligen, glatten Geschwindigkeitsprofile treten irreguläre Geschwindigkeitsmuster mit abgeflachter minimaler und maximaler Geschwindigkeit auf.

1.1.6 Funktionelle Neuroanatomie manueller Motorik

An der Vorbereitung und Durchführung von Handbewegungen sind kortikale und subkortikale Strukturen beteiligt. Wichtige subkortikale Strukturen sind Thalamus, Basalganglien und Kleinhirn, die über funktionelle Schleifen mit motorischen Kortexarealen verbunden sind. Diese Kortexareale lassen sich aufgliedern in:

- den primären sensomotorischen Kortex,
- den dorsalen und ventralen lateralen prämotorischen Kortex (LPC),
- den medialen prämotorischen Kortex, der beim Menschen meist als supplementärmotorisches Kortexareal (SMA) bezeichnet wird,

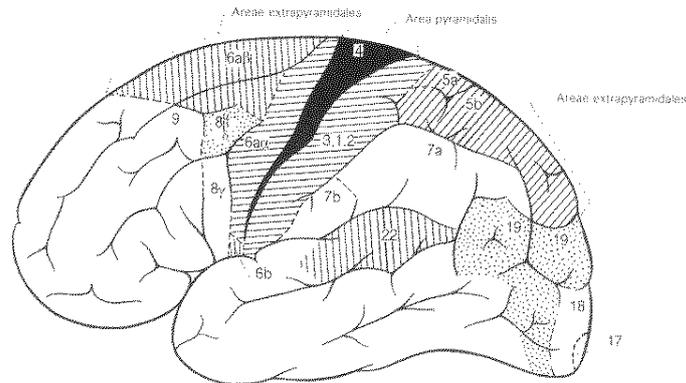


Abbildung 1.6: Laterale Ansicht des menschlichen Gehirnes mit den Areae nach Brodmann. Area 4: primärer sensomotorischer Kortex, Area 6: prämotorischer Kortex

- und den superioren und inferioren parietalen Kortex.

Die Bedeutung der an den Sulcus centralis angrenzenden Gebiete (Gyrus praecentralis, Gyrus postcentralis) für das sensomotorische System ist bereits seit dem frühen vorigen Jahrhundert bekannt. Diese Rindenareale werden als primärer motorischer (M1) und primärer sensorischer (S1) Kortex bezeichnet. Sie zeigen eine direkte somatotope Gliederung, den “Homunculus”. Mittlerweile ist jedoch für den M1 eine starke Überlappung der Muskelrepräsentationen einer Gliedmaße gut belegt, insbesondere in der Repräsentation von Arm und Hand [Indovina et al., 2001].

Wichtig für die Steuerung von Handbewegungen ist der weiter rostral gelegene agranuläre prämotorische Kortex. Dieser teilt sich funktionell auf in einen medialen Anteil im Interhemisphärenspalt (SMA) und einen lateralen Anteil an der Hemisphärenoberfläche (LPC) [Rizzolatti et al., 1998]. Areale im präfrontalen Kortex sind nicht an der direkten Ausführung und Steuerung von Bewegungen beteiligt, nehmen jedoch an der Planung, Auswahl und dem kognitiven Monitoring der Handbewegungen teil [Jueptner et al., 1997].

Der posteriore parietale Kortex verarbeitet sensorische Information, die für die motorischen Aktionen im frontalen Kortex von Bedeutung ist. Relativ kleine unabhängige funktionelle Einheiten bearbeiten hier jeweils spezielle Aspekte der sensorischen Information und sind mit spezifischen Arealen im frontalen Kortex verbunden.

Früheren Konzepten motorischer Organisation zufolge vermutete man eine hierarchische Struktur der oben genannten Zentren, in denen die einzelnen Verarbeitungsprozesse nacheinander ausgeführt würden. Mittlerweile geht man eher von zahlreichen funktionellen Untereinheiten aus, die jeweils über ein eigenes Körperschema verfügen, und parallel und relativ unabhängig voneinander arbeiten [Rizzolatti et al., 1998]. Jedes dieser Module zeigt eine funktionelle Spezialisierung, die am jeweiligen Muster von Afferenzen und Efferenzen abgelesen werden kann. Die zentrale Integration der motorischen Prozesse erfolgt jedoch nicht nur über direkte kortikokortikale Bahnen, sondern auch über *re-entry*-Schleifen, die die frontoparietalen Kortexareale mit dem Kleinhirn und den Basalganglien verbinden [Jueptner et al., 1997].

1.2 Funktionelle Magnetresonanztomografie

1.2.1 Grundlagen der Kernspintomografie

Nahezu parallel zur Entwicklung von Computertomografie und Positronenemissionstomografie erfolgte die Einführung der Magnetresonanztomografie (MRT) als bildgebendes Verfahren. Nachdem der Effekt der Kernspinresonanz als spektroskopisches Verfahren von Felix Bloch und Edvard M. Purcell [Bloch et al., 1946, Purcell et al., 1946] eingeführt worden war, wurde er 1973 erstmals von Lauterbur [Lauterbur, 1973] als beim Menschen zur Bildgebung nutzbare Methode angewendet, indem die Kernresonanzsignale orts aufgelöst gemessen und zu Schnittbildern weiterverarbeitet wurden. Die MRT ist heute die bildgebende Methode der Wahl zur Beantwortung vieler klinischer und wissenschaftlicher Fragestellungen in der Neurologie. Im Gegensatz zu anderen Verfahren wie CT oder PET wird bei der MRT keine ionisierende Strahlung eingesetzt. Stattdessen wird das Phänomen der magnetischen Kernresonanz ausgenutzt, das im folgenden kurz erklärt werden soll.

Atome bestehen aus Atomkern und Elektronenhülle. Der Atomkern wiederum ist zusammengesetzt aus positiv geladenen Protonen und elektrisch neutralen Neutronen. Die Anzahl der Protonen ist elementspezifisch. Eine Grundeigenschaft der Protonen ist deren Eigendrehimpuls oder Spin. Bei ungerader Protonenanzahl im Atomkern addieren sich diese Eigendrehimpulse zu einem Gesamtdrehimpuls und einem damit verbundenen magnetischen Moment auf. Bei vorhandenem äusseren Magnetfeld B_0 erfahren die Kernspins der Atomkerne aufgrund ihres magnetischen Dipolmomentes

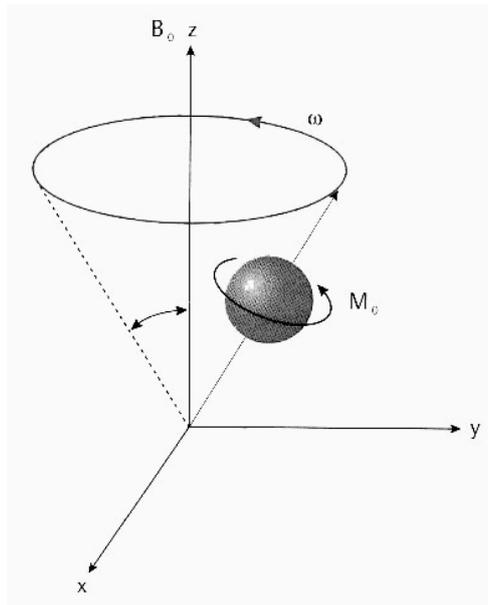


Abbildung 1.7: Das magnetische Moment M_0 präzediert mit Winkelgeschwindigkeit ω um das Magnetfeld B_0 .

ein Drehmoment, das sie zur Präzession um den Magnetfeldvektor herum zwingt mit einer charakteristischen Frequenz, der sogenannten Larmorfrequenz [Leinsinger et al., 2001].

Wird nun zusätzlich ein hochfrequenter elektromagnetischer Impuls (HF-Puls) eingestrahlt mit einer Frequenz, die der Larmorfrequenz entspricht, so lässt sich dadurch das magnetische Moment der Kerne aus dem gerichteten Gleichgewichtszustand auslenken und das Spinsystem anregen (sogenannte “Quermagnetisierung”). Nach Abklingen des HF-Pulses kehren die Spins wieder in den, vom äusseren Magnetfeld B_0 vorgegebenen Ausgangszustand zurück und emittieren dabei die zwischenzeitlich aufgenommene Energie. Mit Induktionsspulen kann diese Emission als Signalintensität (SI) registriert werden.

Ursache der Rückkehr der Spins in den Ausgangszustand sind Wechselwirkungen mit der Umgebung (Spin-Gitter-Wechselwirkung) und Energieaustausch mit den benachbarten Protonen (Spin-Spin-Wechselwirkung). Beide Prozesse besitzen gewebespezifische Halbwertszeiten, die durch entsprechende Zeitkonstanten, die sogenannten Relaxationszeiten, beschrieben werden.

Die longitudinale Relaxation (T_1) beschreibt als Spin-Gitter-Relaxationszeit die Rückkehrzeit in den Gleichgewichtszustand für die Längsmagnetisierung und ist abhängig von der Stärke des äusseren Magnetfeldes. Mit T_2 hingegen wird die Spin-Spin-Relaxation beschrieben: Der Betrag der Quermagnetisierung nimmt nach Abklingen des HF-Pulses durch Wechselwirkungen der Spins untereinander ab. Dieser Effekt ist unabhängig vom äusseren Magnetfeld. Lokale Magnetfeldinhomogenitäten führen zu weiteren Dephasierungen der Spins und damit zu einer Verkürzung der T_2 -Zeit. Inhomogenitäten des Magnetfeldes bewirken also einen rascheren Zerfall der transversalen Magnetisierung und damit eine verkürzte "effektive Relaxationszeit" T_2^* [Moseley et al., 1996]. Die Stärke der Inhomogenitäten ist dabei in etwa proportional zur Magnetfeldstärke. T_2^* ist damit um so kürzer, je höher B_0 ist. In der MR-Bildgebung werden die Bilder nun entsprechend als T_1 -, T_2 - oder T_2^* -gewichtet bezeichnet, je nachdem, welche der Relaxationszeiten den Bildkontrast am stärksten prägt.

Für ein einziges MR-Bild muss eine Messschicht im allgemeinen viele Male hintereinander angeregt und gemessen werden. Die Zeit zwischen zwei Anregungen wird als Repetitionszeit (TR) bezeichnet. Sie besitzt starken Einfluss auf den T_1 -Kontrast, da durch sie die Zeit bestimmt wird, die zur Wiederherstellung der Längsmagnetisierung genutzt werden kann. Je kürzer diese im Verhältnis zu T_1 ist, um so weniger Längsmagnetisierung steht bei erneuter Anregung zur Verfügung und um so weniger Signalintensität kann letztlich erreicht werden. Um dieses Problem zu umgehen, wird beispielsweise bei Gradienten-Echo-Sequenzen mit kurzer TR ein reduzierter Pulswinkel α gewählt. Dies bedeutet, dass die Spins nicht mehr um 90° , sondern eben nur noch um diesen auch Flipwinkel genannten Betrag ausgelenkt werden. Infolgedessen bleibt ein Teil der Längsmagnetisierung erhalten und kann zur nächsten Anregung verwendet werden.

Zwischen der Anregung des Spinsystems durch den HF-Puls und der eigentlichen Signalauslese vergeht eine Zeitspanne, die als Echozeit TE bezeichnet wird. In dieser Phase erfolgen mit Hilfe von Gradientenschaltungen Prozesse der Ortskodierung, um während der Nachverarbeitung mit Hilfe zweidimensionaler Fourier-Transformation (2-DFT-Rekonstruktion) die Einzelbeiträge des gemessenen MR-Signals den Bildpunkten zuordnen zu können. Die Echozeit TE ist bestimmend für den Einfluss von T_2 auf den Bildkontrast.

Insgesamt kann also durch entsprechende Wahl von TR und TE der Bildkontrast festgelegt werden: Je höher die TR , um so grösser die T_1 -Wichtung

und je höher die TE, um so deutlicher die T2-Wichtung des entstehenden Bildes. Bei Beachtung von Kontraindikationen, wie dem Tragen von Herzschrittmachern oder von ferromagnetischen Implantaten, sind keine gesundheitsschädlichen Nebenwirkungen der MRT bekannt geworden.

1.2.2 Physiologische Grundlagen der funktionellen Kernspintomografie

Die Kernspintomografie ist bislang nicht in der Lage, neuronale Aktivität direkt nachzuweisen. Stattdessen werden physiologische Veränderungen gemessen, die sehr eng an die regionale neuronale Aktivität gekoppelt sind ([Kuschinsky et al., 1978, Lou et al., 1987]). Der exakte zeitliche Zusammenhang dieser Koppelung und die genauen Regulationsmechanismen sind nach wie vor Gegenstand der Forschung. Als Mediatoren kommen Kohlendioxid, Wasserstoff-Protonen (pH), Kalium-Ionen, die Gewebe-Osmolarität und Adenosin in Frage. Nach [Iadecola, 1993] dürfte lokal auch das bei neuronaler Aktivität freiwerdende Stickstoffmonoxid (NO) von grosser Bedeutung sein.

Die Neuronen ändern ihren Aktivitätszustand nicht einzeln, sondern stets im Verbund grösserer Neuronenpopulationen [Roland, 1993]. Der grösste Teil des kortikalen Energieverbrauches resultiert dabei durch die synaptische Aktivität [Creutzfeld, 1975]. Ergebnisse der *near infrared spectroscopy* von [Malonek et al., 1996] und [Obrig et al., 1996] belegen folgenden zeitlichen Zusammenhang zwischen synaptischer Aktivität und konsekutiver Veränderung des regionalen cerebralen Blutflusses (rCBF): innerhalb der ersten Sekunden nach Stimulationsbeginn kommt es lokal zu einem kurzen Anstieg der Desoxy-Hämoglobin-Konzentration in Folge der initial aeroben Glykolyse im lokalen Hirnstoffwechsel. Im Anschluss daran nehmen dann der regionale cerebrale Blutfluss (rCBF) und das entsprechende Blutvolumen (rCBV) um bis zu 30 % zu, wie [Fox et al., 1988] in PET-Studien am visuellen Cortex zeigen konnten, während der lokale Sauerstoff-Verbrauch lediglich um etwa 5 % ansteigt [Fox et al., 1986]. Mit Hilfe der Protonen-MR-Spektroskopie wiesen [Frahm et al., 1996] nach, dass im weiteren Verlauf die anaerobe Glykolyse überwiegt.

Durch Umwandlung von oxygeniertem in desoxygeniertes Hämoglobin wird der zur aeroben Glykolyse in einer aktiven Hirnregion erforderliche Sauerstoff zur Verfügung gestellt. Infolge einer überproportionalen rCBF-Zunahme kommt es im postkapillär-venösen Schenkel jedoch sogar zu einer Erhöhung des relativen Sauerstoffgehaltes, es nimmt der Anteil desoxygenierten Häm-

globins also während physiologischer Aktivierung einer Gehirnregion ab.

Mit Hilfe verschiedener Techniken können die gerade erläuterten physiologischen Effekte nach Stimulation einer Neuronenpopulation durch die funktionelle Magnetresonanztomografie sichtbar gemacht werden. So kann bei Anwendung der dynamischen Suszeptibilitätskontrasttechnik das rCBV unter Kontrastmittelapplikation sichtbar gemacht werden. Nachfolgend beschrieben werden soll jedoch das auf Änderung der Blutoxygenierung beruhende BOLD-Signal (engl. *blood oxygenation level dependent signal*), das eine funktionelle Kartierung des Gehirns ohne Kontrastmittelgebrauch möglich macht.

1.2.3 fMRT mit intrinsischem Kontrast

Bereits [Pauling et al., 1936] hatten die magnetischen Eigenschaften des Hämoglobins beschrieben. In den achtziger Jahren des letzten Jahrhunderts zeigten [Thulborn et al., 1982] und [Brooks et al., 1987], wie der Paramagnetismus desoxygenierten Hämoglobins als Kontrastgeber für Magnetresonanzaufnahmen durch dessen Einfluss auf die effektive Querrelaxationsrate $T2^*$ genutzt werden kann. [Kwong et al., 1992] konnten dieses sogenannte BOLD-Signal auch bei Kernspinaufnahmen des menschlichen Schädels nachweisen, obwohl hier nur wesentlich geringere Feldstärken verwendet werden konnten als im Tierversuch. Sie zeigten auch T1-Effekte bei vermehrtem Einstrom von Blut ins Untersuchungsvolumen, von denen vermutet wird, dass sie vor allem im arteriellen Schenkel lokalisiert sind [Cohen et al., 1994], während das BOLD-Signal auf Vorgänge im venösen Flussbett zurückgeführt wird.

Hämoglobin (Hb) besteht aus zwei Polypeptidketten, die jeweils an eine Häm-Gruppe aus zentralem Eisen (Fe^{2+}) mit substituiertem Porphyrin-Ring gebunden sind. An jedes Fe^{2+} -kann ein O_2 -Molekül binden, insgesamt also 4 O_2 -Moleküle an ein Hämoglobinmolekül. Die Eisenmoleküle oxygenierten Hämoglobins besitzen jeweils gepaarte Spins, es resultiert nur ein geringes magnetisches Moment und Oxy-Hämoglobin reagiert daher diamagnetisch. Beim desoxygenierten Hb hingegen kommen auch ungepaarte Spins der Fe^{2+} vor, so dass bei starkem magnetischen Moment eine paramagnetische Reaktion resultiert. Bei Anlage eines über Raum und Zeit konstanten Magnetfeldes B_0 bewirkt diese Eigenschaft lokale Feldinhomogenitäten, die nach Abklingen eines hochfrequenten elektromagnetischen Pulses wie in Abschnitt 1.2.1 beschrieben zu einer schnelleren Dephasierung der Spins, einer Verkürzung der effektiven Querrelaxationszeit $T2^*$ und damit zu einer Verminderung der auslesbaren Signalintensität führen [Ogawa et al., 1990].

Die mittlere Suszeptibilität desoxygenierten Hämoglobins ist jedoch nicht nur verschieden von der des oxygenierten, sondern auch von der der umliegenden grauen und weissen Hirnsubstanz und infolgedessen sind auftretende Signalveränderungen nicht nur in grossen Hirngefässen, sondern auch regional im kapillären Endstromgebiet messbar [Ogawa et al., 1992].

Die Mechanismen, die zum BOLD-Signal führen, lassen sich nun wie folgt zusammenfassen: Eine Zunahme der regionalen neuronalen Nettoaktivität führt über Mediatoren zu einer lokalen *überproportionalen* Vasodilatation mit Anstieg von rCBF und rCBV und daher zu einer *Senkung* des Quotienten von Desoxy-Hb zu Oxy-Hb. Die daraus resultierende Abnahme an Spindephasierungen bewirkt dann einen Anstieg an Signalintensität [De Yoe et al., 1994].

[Logothetis et al., 2001] verglichen lokale Feldpotentiale (engl. *local field potentials*: LFP), *single-* und *multi-unit-spiking*-Aktivität und räumlich hochaufgelöste BOLD-Signale im visuellen Kortex von Affen. Die lineare Systemanalyse zeigte dabei eine individuelle und räumliche Spezifität der Impulsantwort und eine höhere Korrelation des BOLD-Kontrastes mit den LFP's als mit der *multi-unit-spiking*-Aktivität. Letzteres deutet darauf hin, dass das gemessene BOLD-Signal eher mit präsynaptischem Input in den Kortex und intrakortikaler Weiterverarbeitung zusammenhängt, als mit dem postsynaptischen kortikalen Output.

1.2.4 Suszeptibilitätsempfindliche MR-Sequenzen

Bei der funktionellen MRT wird die Sensitivität des MR-Signals für Veränderungen in der Spindephasierung ($T2^*$) ausgenutzt. Die durch die BOLD-Signale hervorgerufenen Änderungen der Signalintensität liegen bei ca. 12 % [Cohen et al., 1994] und sind abhängig von der Echozeit, dem Hämatokrit, dem Sauerstoffverbrauch, vom venösen Blutpooling in den grossen Venen [Moseley et al., 1996] und insbesondere linear von der Feldstärke des Hauptfeldes B_0 : Bei 1,5 T verändert sich die Signalintensität in primären Kortexarealen um bis zu 1–5 % [Badettini et al., 1992], bei 2 T bis 1,5–5 % [Frahm et al., 1992] und bei 4 T sogar bis 20 % [Cohen et al., 1994]. Mittels zweier Verfahren ist es gelungen, die für BOLD-Messungen erforderlichen Suszeptibilitätsdifferenzen zeitnah aufzulösen:

Die konventionelle Gradienten-Echo-Sequenz (GRE) ist auf nahezu jedem MR-Scanner verfügbar. Sie ermöglicht eine hohe räumliche Auflösung und ein hohes Signal-Rausch-Verhältnis (engl. *signal to noise ratio*: SNR). Al-

lerdings reagiert die Sequenz sehr empfindlich auf Suszeptibilitätssprünge an Grenzflächen von fest zu flüssig oder gasförmig, wie sie in den Nasennebenhöhlen oder den Mastoidzellen vorkommen. Darüber hinaus nimmt die Akquisition eines Scans längere Zeit in Anspruch, da für jede Zeile der zu bestimmenden Rohdatenmatrix ein HF-Impuls erforderlich ist, dessen Auslesung zwischen 5 und 100 ms in Anspruch nimmt.

Beim *Echo Planar Imaging* (EPI) nach [Mansfield, 1977] hingegen wird nach einmaliger HF-Anregung während einiger Millisekunden ein langer Gradientenocherzug erzeugt und jedes Signal unterschiedlich phasenkodiert, so dass die Akquisition der Daten einer gesamten Rohdatenmatrix in einem Schritt erfolgen kann. EPI-Sequenzen sind aufgrund der geringen Aufnahmezeiten weniger anfällig für Bewegungsartefakte und Blutflusseffekte. Eine niedrigere SNR als bei GRE-Sequenzen bedingt jedoch schlechtere Abbildungseigenschaften. Dennoch kommt bei fMRT-Experimenten am Menschen meist das EPI zum Einsatz.

1.2.5 Vorverarbeitung der fMRT-Daten

Als Ergebnis eines fMRT-Experimentes erhält man eine Folge von EPI-Bildern des Gehirnes, bestehend aus jeweils einer Anzahl einzelner 2D-Schichtbilder pro Zeitschritt. Diese geben eine räumliche Matrix der momentanen Signalintensitäten wieder. Ziel der anschliessenden Datenauswertung ist es, die Areale aufzudecken, deren zeitlicher Signalverlauf gut mit der zeitlichen Abfolge der experimentellen Bedingungen übereinstimmt.

Das gemessene Signal pro Matrixeintrag entspricht nicht direkt dem gewünschten BOLD-Signal, sondern ist von Rauschen und Artefakten verschiedenen Ursprungs überlagert: Hierbei sind vor allem zu nennen: (1) Körperbewegungen während der Messungen, (2) physiologische Bewegungen (Pulsschlag, Schluckbewegungen, Atmung, Abdominalbewegungen), (3) regionale Sensitivitätsverluste aufgrund von Suszeptibilitätsunterschieden, (4) Geisterbilder, (5) Flussartefakte in der Nähe grosser Gefässe, (6) Instabilitäten des Spektrometers, (7) Systemrauschen aufgrund thermischen Rauschens und Hardware-Limitationen [Kruggel et al., 1998]. Die Minimierung dieser Störeinflüsse erfolgt mit Signalerkennungstechniken im Rahmen der Präprozessierung der fMRT-Daten, bevor dann die eigentliche statische Auswertung erfolgen kann. Die verwendeten Methoden werden im folgenden kurz vorgestellt.

1.2.5.1 *Realignment*

Im Verlauf eines ca. 6 min dauernden fMRT-Experimentes kommt es auch bei sehr "ruhigen" Probanden unweigerlich zu geringfügigen Bewegungen in x-, y- und z-Richtung, sowie zu Drehungen um die entsprechenden Achsen. Unter Zugrundelegung des ersten Scans eines Experimentes können nun mittels der Methode der kleinsten Quadrate zu jedem weiteren n-ten Scan optimierte Parameter x_n , y_n und z_n , sowie α_n , β_n und γ_n bestimmt werden, um die dann der n-te Scan verschoben oder gedreht wird. Auf diese Weise wird erreicht, dass eine anatomische Struktur des Gehirnes auf allen Scans eines Experimentes am gleichen Bildpunkt auftaucht.

1.2.5.2 *Slice timing*

Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass der Kernspintomograf die zu einem Scan gehörenden Schichten nicht gleichzeitig, sondern nacheinander aufnimmt, um nach Registrierung der letzten Schicht mit Ablauf der Time Repetition (TR) wieder von neuem mit dem nächsten Scan und dessen erster Schicht fortzufahren. Aktivierungsbedingungen jedoch beginnen zu einem festgelegten Zeitpunkt und wirken gleichzeitig auf alle Bereiche des Gehirnes ein.

Diese Verzögerung der Signalregistrierung von Schicht zu Schicht einer Aufnahme macht eine entsprechende Korrektur erforderlich, die durch Interpolation der gemessenen Signalintensitäten (SI) erfolgt. Dabei wird davon ausgegangen, dass der kontinuierliche SI-Verlauf linear zwischen gemessenen Werten der Scans S_n , $n \in \{0, \dots, N-1\}$ verläuft (N sei die Anzahl der Scans für ein Experiment). Dementsprechend wird die Signalintensität s_n^i der i-ten aufgenommenen Schicht an jeder Matrixposition (x,y) transformiert nach

$$\bar{s}_n^i(x, y) = \frac{1}{I-1} \left[i s_{n-1}^i(x, y) + (I-i) s_n^i(x, y) \right] \quad i \in \{0, \dots, I-1\},$$

wobei I die Anzahl der Schichten pro Scan bezeichne.

1.2.5.3 *Normalisierung*

Beim Vergleich verschiedener Subjekte miteinander ist die interindividuelle anatomische Variabilität der Gehirne untereinander zu beachten. Um diesem Problem zu begegnen, führt man mit jedem Gehirn eine Normalisierung auf ein festgelegtes Standardgehirn [Talairach et al., 1988] durch, d. h. die individuellen Gehirne werden mit Hilfe zum Teil nichtlinearer Verfahren [Friston et al., 1995] so lange verzerrt, bis eine optimale Übereinstimmung mit dem Standardgehirn erreicht ist. Die Normalisierung begleicht damit

interindividuelle Unterschiede in der Grösse und Krümmung kortikaler Gyri oder der Topographie der tiefen Hirnkerne. Dieses Verfahren bereinigt jedoch nicht interindividuelle Unterschiede funktioneller Repräsentation in einer Gehirnregion.

1.2.5.4 Glättung (*Smoothing*)

Die aufgenommenen Signalintensitäten der einzelnen Voxel unterliegen, wie oben erwähnt, statistischem Rauschen, welches das eigentliche Signal überlagert. Man ist daher bestrebt, mittels Filterung die SNR zu heben. Dabei sind die Dimensionen Zeit und Raum zu beachten: bezüglich der zeitlichen Abhängigkeiten können durch Verwendung der gängigen Hochpassfilter niederfrequente Signalanteile extrahiert werden, die beispielsweise durch den Herzschlag oder die Atmung hervorgerufen werden. Tiefpassfilter hingegen können bei entsprechender Anpassung die Störungen vermindern, die durch thermisches Rauschen entstehen oder durch die 50 Hz Frequenz der Niederstromzufuhr.

Darüber hinaus sind die räumlichen Abhängigkeiten zu betrachten, die die Signalintensitäten an verschiedenen Stellen des Gehirnes aufweisen. Je nach Schichtdicke und räumlicher Auflösung entspricht ein Voxel einem Volumenelement von etwa 27 mm^3 . Der Signalverlauf in einem solchen Volumenelement ist nun stark korreliert mit dem seiner direkten und auch weiter entfernten Nachbarn. Beim überlagernden statistischen Rauschen hingegen wird nur eine geringe Korrelation erwartet. Dies eröffnet eine Möglichkeit, die SNR zu heben: Der SI-Wert eines Voxels wird transformiert in den Mittelwert der SI-Werte der umliegenden Voxel jeweils zum gleichen Zeitpunkt. Aufgrund der hohen Korrelation der gesuchten Signalanteile sollten diese sich bei einer solchen Glättung aufsummieren, während das unkorrelierte Rauschen sich gegenseitig auslöschen sollte.

In der vorliegenden Arbeit wurde als Modell der gegenseitigen Korrelationen eine dreidimensionale Normalverteilung in Hinblick auf die in Kapitel 1.3 näher erläuterte Theorie der Gaussschen Felder verwendet. Bei der sogenannten Glättung (engl. *smoothing*) wird dementsprechend die Signalintensität $\bar{s}(\vec{x})$ zu jedem Zeitpunkt ersetzt durch

$$\hat{s}(\vec{x}) = \frac{1}{(2\pi\sigma^2)^{\frac{3}{2}}} \int_V \bar{s}(\vec{y}) \exp\left[-\frac{1}{2\sigma^2} |\vec{x} - \vec{y}|^2\right] d\vec{y}.$$

Dabei ist unter σ die Standardabweichung der verwendeten Normalverteilung zu verstehen.

1.3 Statistische Auswertung der fMRT–Daten

Angesichts der Fülle an Daten bei Auswertung eines einzigen fMRT–Experimentes an einer Versuchsperson sind besondere Anforderungen an die verwendeten statistischen Modelle zu stellen. Frühere Arbeiten verwendeten Subtraktionsverfahren, bei denen Scans, die während einer aktiven Phase aufgenommen worden waren, über solche aus einer Ruhephase “gelegt” wurden. Diese Verfahren wurden vor allem in PET–Aktivierungsstudien wie z. B. von [Fox et al., 1989] angewendet.

Signifikanzaussagen im Sinne der statistischen Testtheorie sind damit nicht zu erreichen. Wünscht man solche Aussagen, so sind bei Aufstellung eines Modells der multivariate Ansatz [Worsley et al., 1998], bei dem sämtliche untersuchten Voxel gleichzeitig in einem Testschritt betrachtet werden, zu unterscheiden vom univariaten Ansatz, der die Voxel getrennt voneinander untersucht. Weiterhin sind parametrische Tests, die starke Voraussetzungen an das Verhältnis von gesuchtem Signal zu statistischem Rauschen stellen, von nichtparametrischen Tests zu unterscheiden. Letztere sind wirklichkeitsnäher, dafür jedoch auch nur von geringerer Sensitivität. [Holmes et al., 1996].

Der hier vorgestellte Ansatz ist univariat und parametrisch, beruhend auf der herkömmlichen Varianzanalyse. Zugrunde liegt ein lineares Modell, vorgestellt in [Friston et al., 1995a] und im englischen Sprachraum als *Statistical Parametric Mapping* (SPM) bezeichnet. Die N Signalintensitätswerte \hat{s}_n , $n \in \{1, \dots, N\}$, die für einen beliebigen Voxel während eines fMRT–Experimentes erhalten wurden, werden zu einem Vektor s zusammengefasst, für den im Modell gelten soll:

$$s = G\beta + e.$$

Dabei bezeichnet G die sogenannte Design–Matrix, bestehend aus N Zeilen und K Spalten. Jede der Spalten steht dabei für einen Effekt, beispielsweise Zugehörigkeit zu einer Gruppe. Mit β wird ein Parametervektor benannt, in dessen k –ter Zeile die Stärke des Einflusses des k –ten Effektes steht. e schließlich steht für den Residualfehler, einen N –dimensionalen Vektor, von dem angenommen wird, dass seine Einträge unabhängig voneinander $N(0, \sigma^2)$ –verteilt seien, also jeweils normalverteilt mit Mittelwert 0 und Varianz σ^2 . Letztere Annahme bewirkt den parametrischen Ansatz.

Vor Durchführung des Experimentes ist die Design-Matrix G schon bestimmt, der Parameter-Vektor β jedoch unbekannt. Besitzt G vollen Rang K , sind die Einfluss-Vektoren also linear unabhängig, so lässt sich nach der Durchführung mit Hilfe des produzierten Ergebnisvektors s eine Minimum-Quadrat-Schätzung von β errechnen mittels

$$G^T s = G^T G \hat{\beta} \quad \text{und damit}$$

$$\hat{\beta} = (G^T G)^{-1} G^T s.$$

Unter der Modellannahme ist dieser Schätzer (engl.) *maximum likelihood*-Schätzer und sein Erwartungswert gleich β . Die Frage, ob die Zugehörigkeit zu einer Gruppe überhaupt Einfluss auf den Ergebnisvektor s hat, lässt sich mittels der F-Statistik beantworten. Weiterhin kann für lineare Abbildungen der Parametervektorkomponenten, sogenannte Kontraste $c^T \beta$ mit $c^T \in]-\infty, \infty[^K$ die Nullhypothese $c^T \beta = 0$ gegen die Alternative mit dem Studentschen t-Test getestet werden.

Dieses Verfahren kann für alle gemessenen Voxel unabhängig voneinander durchgeführt werden. Dabei ist zu beachten, dass sich bei einem Signifikanzniveau von beispielsweise $p = 0.01$ aufgrund der grossen Anzahl gleichzeitig getesteter Voxel (ca. 10^5) auch bei Gelten der Nullhypothese etwa $10^5 * 0.01 = 1000$ Voxel falsch positiv darstellen würden. Mit Hilfe der Bonferroni-Korrektur für simultane, voneinander unabhängige Mehrfachtestung lässt sich nun ein neues Signifikanzniveau p^* für die voxelweise Testung bestimmen, das so hoch liegt, dass die Wahrscheinlichkeit einer falschen Positivität in *irgendeinem* der etwa 10^5 Voxel auf unter 1% reduziert wird. Dabei wird jedoch übertrieben konservativ getestet, denn die Signalverläufe benachbarter Voxel sind sicher nicht unabhängig voneinander.

Eine realistischere Abschätzung folgt aus der Gausschen Theorie stationärer Felder, die erstmals durch [Friston et al., 1994] auf fMRT-Daten angewendet wurde. Diese Theorie beschreibt das Verhalten von reellwertigen Zufallsvariablen auf einem mehrdimensionalen Raum, deren gegenseitige Korrelation in charakteristischer Weise, nämlich entsprechend der mehrdimensionalen Gausschen Glockenkurve, vom gegenseitigen Abstand abhängt. Damit erlauben sich wesentlich günstigere Abschätzungen über das zu wählende Signifikanzniveau für den einzelnen Voxel als mit der Bonferroni-Korrektur.

Insgesamt entsteht auf diese Weise eine dreidimensionale Karte, die jedem Voxel für einen gegebenen Kontrast eine Wahrscheinlichkeitsobergrenze dafür

zuordnet, dass das experimentelle Ergebnis bei angenommener Nullhypothese erreicht werden kann. Eine solche Karte wird als “SPM” (engl. *statistical parametric map*) bezeichnet.

1.4 Fragestellung

Patienten mit Bewegungsstörungen der Hand, wie beispielsweise beim Morbus Parkinson, sind aufgrund ihrer eingeschränkten motorischen Kompetenz besonders auf die sensorische Rückkopplung zur Durchführung eines korrekten Handlungsablaufes angewiesen. So ist der Automatisationsgrad feiner Handbewegungen bei Patienten mit Morbus Parkinson und anderen Bewegungsstörungen der Hand frühzeitig beeinträchtigt [Eichhorn et al., 1996]. Die Erforschung feiner manueller Tätigkeiten bei gesunden Personen kann hier zu einem besseren Verständnis der neurophysiologischen Ursachen der gestörten Handmotorik bei Patienten beitragen.

Viele Untersuchungen der letzten Jahre befassten sich mit der funktionellen Neuroanatomie des motorischen Systems. Dabei kamen sowohl die fMRT als auch die PET zur Anwendung. In diesen Untersuchungen wurde das Aktivierungsmuster zerebraler Strukturen sowohl bei Normalpersonen als auch bei Patienten mit Bewegungsstörungen während der Durchführung von einfachen motorischen Aufgaben wie dem Bewegen eines Joysticks oder dem Drücken von Tasten untersucht [Brooks, 1993]. Komplexe Bewegungsmuster wie sie beim Schreiben erforderlich sind, waren jedoch nur selten Gegenstand der Untersuchung. Aufbauend auf Voruntersuchungen von [Siebner et al., 2001] mit der PET nutzte diese Arbeit die bessere räumliche und zeitliche Auflösung der fMRT, um das zerebrale Aktivierungsmuster während der Ausführung von Schreib- und Zeichenbewegungen an einer Gruppe von gesunden rechtshändigen Probanden zu untersuchen.

Beim Zeichnen finden ähnliche motorische Abläufe statt wie beim Schreiben. [Schreiber et al., 1983] berichteten von einer interhemisphärischen Asymmetrie im frontalen Kortex in der Vorbereitungsphase auf Schreib- oder Zeichenbewegungen rechtshändiger Probanden: Beim Schreiben konnte ein wesentlich stärkeres Bereitschaftspotential (BP) über dem linken Frontallappen gemessen werden, insbesondere direkt vor Beginn der Bewegung. Beim Zeichnen hingegen war das BP relativ höher über dem rechten frontalen Kortex, mit der grössten Differenz während der eigentlichen Zeichenbewegung. Diese Hemisphärenasymmetrie sollte in der vorliegenden Studie verifiziert werden.

In der vorliegenden Arbeit sollten drei Fragen beantwortet werden:

1. Welche motorischen Kortexareale sind an der Ausführung von Schreibbewegungen “per se” beteiligt?
2. Welche motorischen Kortexareale zeigen eine spezifische funktionelle Aktivierung in Abhängigkeit vom Schreibmodus (automatisiert gegenüber kontrolliert)?
3. Welche Unterschiede und welche Überlappungen im kortikalen Aktivierungsmuster finden sich während des Schreibens eines Wortes im Vergleich zum Zeichnen eines Fünfecks?

Im Gegensatz zur Voruntersuchung mit der PET wurde in dieser Studie ein ereignisbezogenes Untersuchungsprotokoll gewählt, um die experimentelle Aufgabe (Schreiben eines Wortes bzw. Zeichnen eines Fünfecks) mit der kortikalen Aktivierung besser in Beziehung setzen zu können. Weiterhin wurden nur das primäre sensomotorische Handareal, die SMA, der dorsale parietale Kortex und der dorsale Teil des Parietallappens mit der fMRT abgebildet. Durch diese Eingrenzung konnte die Sensitivität der Untersuchung bezüglich der Aktivierungsunterschiede in den genannten Kortexarealen erhöht werden. Über die Dokumentation der Schreib- bzw. Zeichendauer während der fMRT gelang es, ein Verhaltenskorrelat während der fMRT-Messung aufzuzeichnen. Dadurch konnte belegt werden, dass die Probanden die Schreibaufgaben auch tatsächlich entsprechend der gegebenen Instruktion durchführten.

Kapitel 2

Methodik

In der vorliegenden Arbeit wurde mittels der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT) der regionale cerebrale Blutfluss (rCBF) bei gesunden Probanden während dreier experimenteller Schreib- und Zeichenbewegungen untersucht.

2.1 Probanden

14 gesunde, rechtshändige Probanden im Alter von 28 bis 63 Jahren nahmen an der fMRT-Studie teil. Bei keinem Probanden war eine schwere neurologische oder andere Erkrankung bekannt. Die Probanden wurden vor der Untersuchung durch Mitarbeiter der Neurologie über die Studie und deren Ablauf aufgeklärt und gaben, übereinstimmend mit der Deklaration von Helsinki, ihre schriftliche Zustimmung zur Teilnahme. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München genehmigt.

Vor der fMRT-Untersuchung wurde mit dem Edinburgh-Händigkeitstest nach [Oldfield, 1971] die Ausprägung der Handpräferenz für jeden Probanden bestimmt und als Index für den Grad der Händigkeit der Lateralisationsquotient ermittelt. Weiterhin wurden die verschiedenen Schreibaufgaben mit den Probanden für 15 Minuten vor der fMRT-Untersuchung eingeübt.

Proband (5 Frauen, 8 Männer)	Alter (in Jahren)	Händigkeit (LQ nach Edinburgh)
P01	28	100
P02	28	80
P03	28	100
P04	28	100
P05	29	80
P06	31	100
P07	31	100
P08	31	100
P09	34	90
P10	36	100
P11	36	100
P12	41	100
P13	63	100
P14	36	100
Durchschnitt	34	98

Tabelle 2.1: Daten der in die Studie eingeschlossenen 14 Probanden. LQ: Lateralisationsquotient: Spannweite von 100 (voll rechtshändig) bis -100 (voll linkshändig) [Oldfield, 1971].

2.2 Durchführung der funktionellen Magnetresonanztomografie

2.2.1 Lagerung der Probanden

Die Probanden wurden in bequemer Position auf der Liege des Scanners gelagert. Die Knie wurden mit einer Rolle unterpolstert. Neben dem rechten Oberschenkel des Probanden wurde ein Grafiktablett positioniert mit einer Neigung der Schreibfläche zur Körperachse von 45 Grad. Während der gesamten Untersuchung wurde die Position des Schreibtablettes nicht mehr verändert, um die Lage der rechten Hand konstant zu lassen. Der linke Arm wurde waagrecht auf ein Polster gelagert, der rechte Arm mit mehreren Schaumstoffkeilen so positioniert, dass ohne Bewegung von Arm oder Schulter das Schreiben auf dem Schreibtablett ermöglicht wurde. Über ein Spiegelsystem konnten die Probanden auf eine Leinwand blicken, auf die schriftliche Anweisungen projiziert werden konnten.

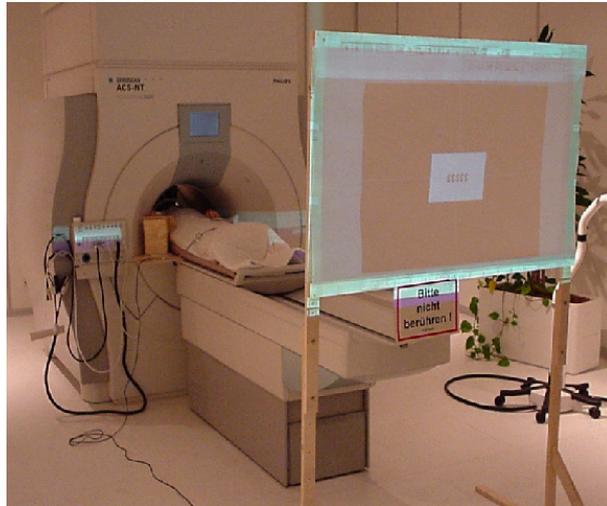


Abbildung 2.1: Proband im Kernspintomografen. Im Vordergrund eine Leinwand, auf welche Aktionsanweisungen projiziert wurden.

2.2.2 Durchführung der fMRT–Untersuchung

Die fMRT–Aufnahmen erfolgten mit einem 1,5 T Philips Gyroscan NT Scanner (Hamburg), ausgestattet mit einer PT 6000 Erweiterung und einer zirkular polarisierten Kopfspule. Der Kopf des Probanden wurde mit einigen Schaumstoffelementen und einem Stirnband mit Klettverschluss fixiert. Für die funktionellen Scans wurde ein Volumenelement ausgewählt, bestehend aus 6 aufeinanderfolgenden, apikalen Schichten parallel zur Interkommisurallinie mit einer Schichtdicke von 0,6 cm. Auf diese Weise wurde ein Volumen von $23 \times 23 \times 3,6 \text{ cm}^3$ akquiriert, welches sowohl den primären sensorischen Kortex, als auch den dorsalen Anteil des parietalen motorischen und den frontalen assoziativen Kortex abdeckte. Für die Untersuchung wurde eine EPI–Sequenz verwendet mit den Parametern TR 500 ms, TE 50 ms und einer Matrix von 64×64 Pixeln bei einem Flipwinkel von 50 Grad. Die Probanden unterzogen sich drei fMRT–Sitzungen (engl. *sessions*). Während einer fMRT–Session wurden insgesamt 682 Volumina aufgenommen. Um ein hochaufgelöstes anatomisches Referenzbild zu erhalten, wurde am Ende der Untersuchung jeweils eine T1–gewichtete Aufnahme des gesamten Gehirnes durchgeführt.



Abbildung 2.2: Detailansicht des Schreibtablettes.

2.2.3 Experimentelle Bedingungen

In den drei fMRT-Sitzungen wurde jeweils eine experimentelle Bedingung gegen Ruhe getestet:

- Untersuchungsbedingung “automatisiertes Schreiben” (AUTO):
Der Proband schrieb das Wort “bellen” flüssig in seiner gewohnten Alltagshandschrift. Dabei sollte er weder besonders schön, noch besonders schnell schreiben. Das einfache Wort “bellen” wurde ausgewählt, weil es sich bei Verwendung von Schreibschrift ohne abzusetzen und ohne besondere kognitive Anstrengung schreiben lässt.
- Untersuchungsbedingung “kontrolliertes Schreiben” (KONT):
Der Proband schrieb das Wort “bellen” mit konstanter und etwa halber Geschwindigkeit, verglichen zu Bedingung A, “wie gemalt”.
- Untersuchungsbedingung “Zeichnen” (ZEICHNEN):
Der Proband zeichnete in einem Zug ein Fünfeck.

In einer fMRT-Sitzung wurde immer nur eine experimentelle Bedingung getestet. Unter Verwendung eines “ereignisorientierten” (engl. *event related*) experimentellen Designs wurden die Teilnehmer alle 20 Sekunden über ein visuelles Instruktionssignal (“AUTO”, “KONT”, “ZEICHNEN”) instruiert, die Aufgabe auszuführen. Entsprechend der Instruktion wartete der Proband dann nach eigenem Gutdünken etwa 3 bis 5 Sekunden, bevor er einmal das Wort “bellen” schrieb, bzw. ein Fünfeck malte, hob daraufhin den Stift wieder vom Grafiktablett ab und löste damit wieder eine 20-sekündige Pause

aus. Dies wiederholte sich, bis alle 682 Aufnahmen eines Scans erfolgt waren. Bei einer TR von 500 ms führte der Versuchsteilnehmer etwa 15 mal die jeweilige Aufgabe während einer fMRT-Sitzung aus.

2.3 Durchführung der Schreibanalyse

2.3.1 Aufzeichnung

Das Schreibverhalten der Probanden wurde mit einer selbst gebauten elektrischen Auswerteinrichtung aufgezeichnet: Am hinteren Ende des Bleistifts der Versuchsperson war ein dünnes Kabel befestigt, welches mit dem Pluspol einer Batterie verbunden war. Das Schreibtablett bestand aus Kupfer und war über ein zweites Kabel an den Minuspol der gleichen Batterie angeschlossen. Sobald der Proband also den Stift aufsetzte, floss durch das Gesamtsystem geringer Strom. Dieser wiederum wurde mit einer Frequenz von 1000 Hz von einem auf LabView (National Instruments, Austin, Texas) basierenden elektrophysiologischen Überwachungssystem detektiert. Mit der gleichen Frequenz wurden auf anderen Kanälen weitere Signale erfasst: aus dem Kernspintomografen ein Peak, der anzeigte, dass ein neuer Scan der betroffenen 6 Schichten begann und aus einem Laptop ein Signal, welches markierte, dass auf dem Projektionsschirm eine neue Aufforderung zum Schreiben erschienen war. Alle drei Kanäle wurden von der LabView-Software gemeinsam in eine Datei auf einer Diskette gespeichert.

2.3.2 Auswertung der Schreibdaten

Die Auswertung der so gewonnenen Schreibdaten erfolgte mit der selbst entwickelten Software `fmri.java` in der Programmiersprache Java. Diese Auswertung gliederte sich in verschiedene Teile:

Für jeden der drei Kanäle wurde pro Millisekunde ein Messwert in Millivolt abgespeichert. Werte von über 4 mV galten dabei als *high*, Werte darunter als *low*. `fmri.java` transformierte diese Messwerte in Abfolgen von Signalen mit eindeutigem Beginn und Dauer. Die zweite Phase wurde interaktiv gestaltet unter Verwendung einer graphischen Benutzeroberfläche. Hier konnten Signale gelöscht oder Gruppen von Signalen zu einem einzigen zusammengefasst werden. Probanden, die beim Schreiben des Wortes “bellen” den Stift von der Unterlage abhoben, erzeugten statt eines Signales mehrere, was auf diese Weise händisch behoben werden konnte.

Die so gewonnenen Signale behielten immer noch die Zeiteinheit Millisekunden und als Offset den Zeitpunkt, zu dem das LabView-Programm gestartet worden war. Für die nachfolgende statistische Analyse war als Zeiteinheit jedoch die Dauer einer TR (hier: 500 ms) erforderlich und als Offset der Beginn des ersten in die Analyse eingehenden Scans. Mit Hilfe der weiteren aufgezeichneten Kanäle konnte diese neuerliche Transformation der Schreibinformation durchgeführt und zusammen mit Aussagen über die mittlere Schreibdauer und deren Varianz abgespeichert werden.

2.4 Auswertung der fMRT-Daten

Alle Berechnungen und Bildbearbeitungen wurden auf Dual-Pentium 400 PC's durchgeführt unter Verwendung des Betriebssystems LINUX. Die statistischen Berechnungen erfolgten mit der Software SPM99 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, University College of London) in einer MATLAB-Umgebung (MATLAB 5.3 der Firma Mathworks Inc., Natic, Massachusetts, USA).

2.4.1 Vorverarbeitung

Die ersten 20 Scans einer jeden Serie wurden verworfen, um den Effekten zu entgehen, die mit in dieser Phase vorgehender T1-Sättigung verbunden sind. Anschliessend wurden die weiteren vom MR-Scanner gewonnenen Daten wie in Abschnitt 1.2.5 beschrieben vorverarbeitet.

Zuerst wurde die genaue Position der vorderen Kommissur (AC) auf der anatomischen Aufnahme bestimmt. Gemäß den geometrischen Parametern bei den funktionellen Serien konnte diese Position transformiert werden in jene bei der EPI-Aufnahme des gesamten Gehirnes und damit auch der eigentlichen funktionellen Bilder. Die korrekte Lage der vorderen Kommissur bei den funktionellen Bildern wurde visuell überprüft.

Als nächstes wurden alle Bilder einer funktionellen Serie in ihrer Ausrichtung an den ersten Scan angepasst (engl. *realignment*), um moderate Lageveränderungen ausgleichen zu können. In einem weiteren Schritt fand das sogenannte (engl.) *Slice Timing* statt, um den unterschiedlichen Aufnahmezeitpunkt der Schichten innerhalb eines einzelnen Scans zu korrigieren.

Anschliessend wurden die Bilder stereotaktisch normalisiert auf das Template des Montreal Neurological Institute. Dazu wurden die drei EPI-Scans

des gesamten Gehirnes, die jeweils vor der funktionellen Serie aufgenommen worden waren, auf das vorgegebene Standardgehirn koregistriert. Die entstehende Verzerrungsmatrix wurde dann auf sämtliche funktionellen Bilder angewendet.

Schliesslich fand eine Glättung der entstandenen funktionellen Scans mit einem Gausschen Filter bei einer FWHM (engl. *full width half maximum*, x-Achsenabschnitt zwischen denjenigen Punkten einer Gausschen Glockenkurve, deren y-Wert gerade halb so hoch ist wie der maximale) von $12 \times 12 \times 12 \text{ mm}^3$ statt, um die SNR zu verbessern.

2.4.2 Statistische Auswertung

Zur statistischen Analyse wurde ein ereignisorientiertes Modell verwendet [Josephs et al., 1997]. Für jede funktionelle Serie wurden die Offsets und Dauern der einzelnen Schreibbewegungen in eine Design-Matrix eingetragen. Um niederfrequentes Rauschen (Herzschlag, 50 Hz Frequenz der Stromspannung) zu unterdrücken, wurde ein Hochpassfilter über die Pixelzeitreihen gelegt. Die BOLD-Antwort auf die Schreibaktionen wurde als kanonische hämodynamische Antwortfunktion modelliert. Für den Ausgleich globaler Schwankungen des Blutvolumens wurde proportional skaliert.

Im ersten Schritt konnte aus diesen Daten jeweils eine SPM gemäss Abschnitt 1.3 pro Proband gewonnen werden. Daraus wiederum ergaben sich einfache Kontraste, die Ausdruck der Effekte motorischer Aktivität gegen Ruhe in einer einzigen Serie waren. Die so erzeugten Kontraste fanden dann in einem zweiten Schritt Eingang in eine Gruppenanalyse, welche die interindividuellen Unterschiede als Ausprägungen einer Grundgesamtheit ansieht, und damit Aussagen über letztere erlaubt [McGonigle et al., 2000].

In dieser zweitgradigen Analyse wurde für die Bestimmung der wesentlich beitragenden motorischen Areale wieder der Studentsche t-Test angewendet. Als Signifikanzniveau wurde ein Grenzwert von $p = 0,05$ auf der Clusterebene angesetzt.

Kapitel 3

Ergebnisse

3.1 Kinematische Analyse

In Tabelle 3.1 sind die mittlere Schreib-/Zeichendauer (Mittelwert \pm Standardabweichung) für die Untersuchungsbedingungen dargestellt. Die mittlere Schreibdauer war während des kontrollierten Schreibens im Vergleich zum automatisierten Schreiben auf etwa das Doppelte verlängert. Beim Zeichnen, für das keine explizite Zeitvorgabe gegeben wurde, lagen die Zeiten knapp unterhalb oder oberhalb der mittleren Schreibdauern für kontrolliertes Schreiben.

3.2 Änderungen im BOLD-Signal

3.2.1 Kategorielle Beschreibung der regionalen neuronalen Aktivität während des Schreibens und Zeichnens

3.2.1.1 Aktivierte Regionen

Bei der automatisierten Schreibbedingung zeigte sich ein signifikanter Anstieg des BOLD-Signals als Maß für die regionale synaptische Aktivität in einer grossen linkshemisphärischen Voxelansammlung (engl. *cluster*, siehe Abbildung 3.1). Die maximale Aktivierung fand sich im primären sensomotorischen Kortex (SM1) und dem angrenzenden lateralen prämotorischen Kortex (PMC). Ein zweiter *cluster* lag mesial in der Tiefe des Interhemisphärenspaltes und umfasste das SMA und den vorderen cingulären Kortex.

Die Analyse der kontrollierten Schreibbedingung zeigte ein ähnliches Aktivierungsmuster wie bei der automatisierten Schreibbedingung: wieder fand

sich ein grosser linkshemisphärischer *Cluster*, der den SM1 und den lateralen PMC umfasste. Im Vergleich fiel dieser *Cluster* mit 763 Voxeln grösser aus als beim automatisierten Schreiben (596 Voxel) und dehnte sich auf die motorischen Areale im Interhemisphärenspalt aus. Zusätzlich zeigte sich eine umschriebene Aktivierung in der rechten Gehirnhälfte im frontalen prämotorischen Kortex.

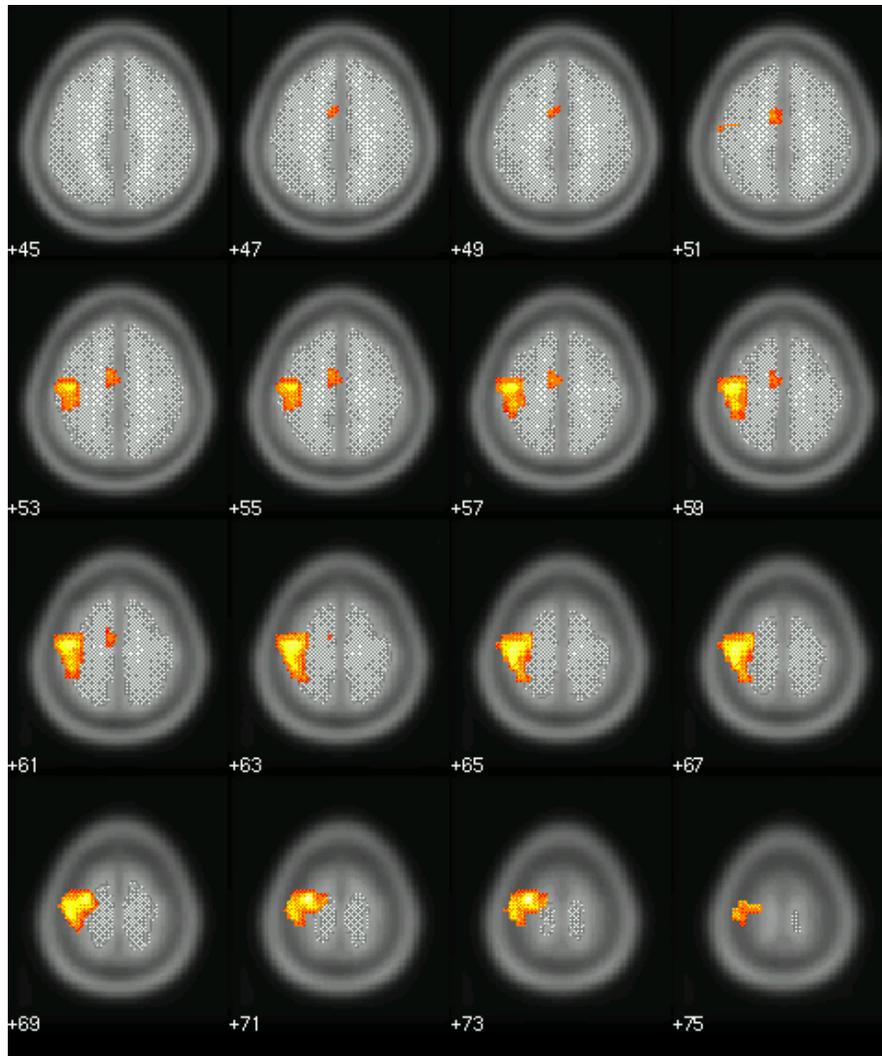
Das Zeichnen eines Fünfecks führte zu einer im Vergleich zu den Schreibbewegungen grossflächigen Aktivierung linkshemisphärischer frontoparietaler und mesialer frontaler Kortexareale (1048 Voxel). Zudem kam es zu einer Aktivierung des rechtsseitigen PMC (77 Voxel).

Proband	Automatisiertes Schreiben		Kontrolliertes Schreiben		Zeichnen		
P01	1596	± 0103	3249	± 0362	2172	± 0211	
P02	2511	± 0499	5975	± 1487	4838	± 0627	
P03	2516	± 0231	4414	± 1112	4136	± 0364	
P04	1864	± 0261	3305	± 0336	4439	± 0708	
P05	1373	± 0087	2918	± 0435	3431	± 0542	
P06	2197	± 0161	4720	± 0667	2501	± 0330	
P07	2021	± 0390	4390	± 1086	3541	± 1347	
P08	1745	± 0236	7775	± 1099	4952	± 0849	
P09	1209	± 0098	3187	± 0257	2228	± 0231	
P10	1596	± 0103	4206	± 0445	3066	± 0724	
P11	1759	± 0091	7019	± 0846	2607	± 0295	
P12	1662	± 0119	2845	± 0252	3117	± 0654	
P13	2095	± 0129	3796	± 0349	4031	± 0535	
P14	keine Daten		3777	± 0516	2335	± 0614	
MW ± SW	1857	± 0179	4398	± 0660	3385	± 0573	

Tabelle 3.1: Dauer des Stiftkontaktes mit der Schreibfläche in Millisekunden für die Untersuchungsbedingungen automatisiertes und kontrolliertes Schreiben und Zeichnen. MW: Mittelwert, SW: einfache Standardabweichung. Beim Probanden P14 waren die Aufnahmen der Untersuchungsbedingung “automatisiertes Schreiben” nicht verwertbar.

LINKS

RECHTS

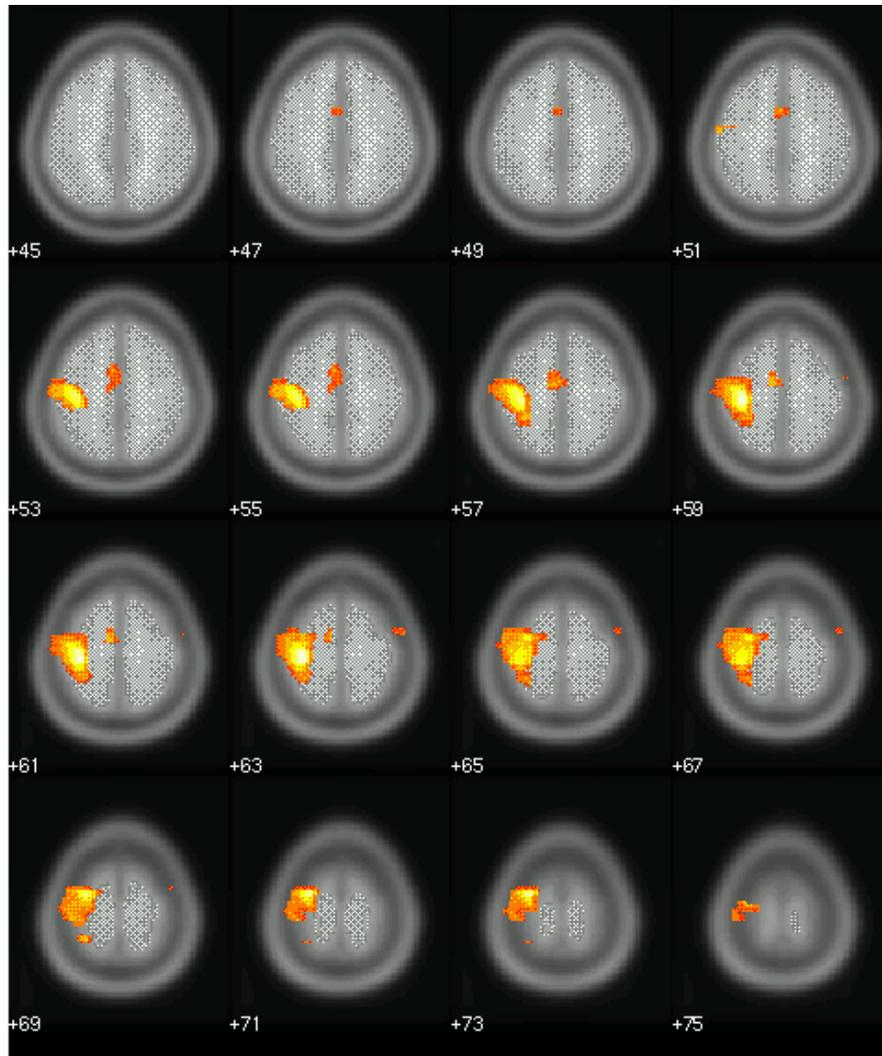


Gehirnregion		Anzahl der Voxel pro Cluster	Z-Score der Spitzenakti- vierung	Talairach- Koordinaten in mm		
				x	y	z
1	Linker dorsaler prämot. Kortex	569	4.64	-27	-8	67
	Linker dorsaler prämot. Kortex		4.40	-39	-14	62
	Linker Gyrus postcentralis		4.27	-39	-26	62
2	Linkes caudales SMA	62	3.67	-6	-6	53
	Linker ant. cingulärer Kortex		3.66	-9	-1	47

Abbildung 3.1: Anstieg des BOLD-Signals während der automatisierten Schreibbedingung im Vergleich zur Ruhebedingung. Dargestellt sind Aktivierungen über einem Signifikanzniveau von $p < 0.05$ auf der Clusterebene.

LINKS

RECHTS

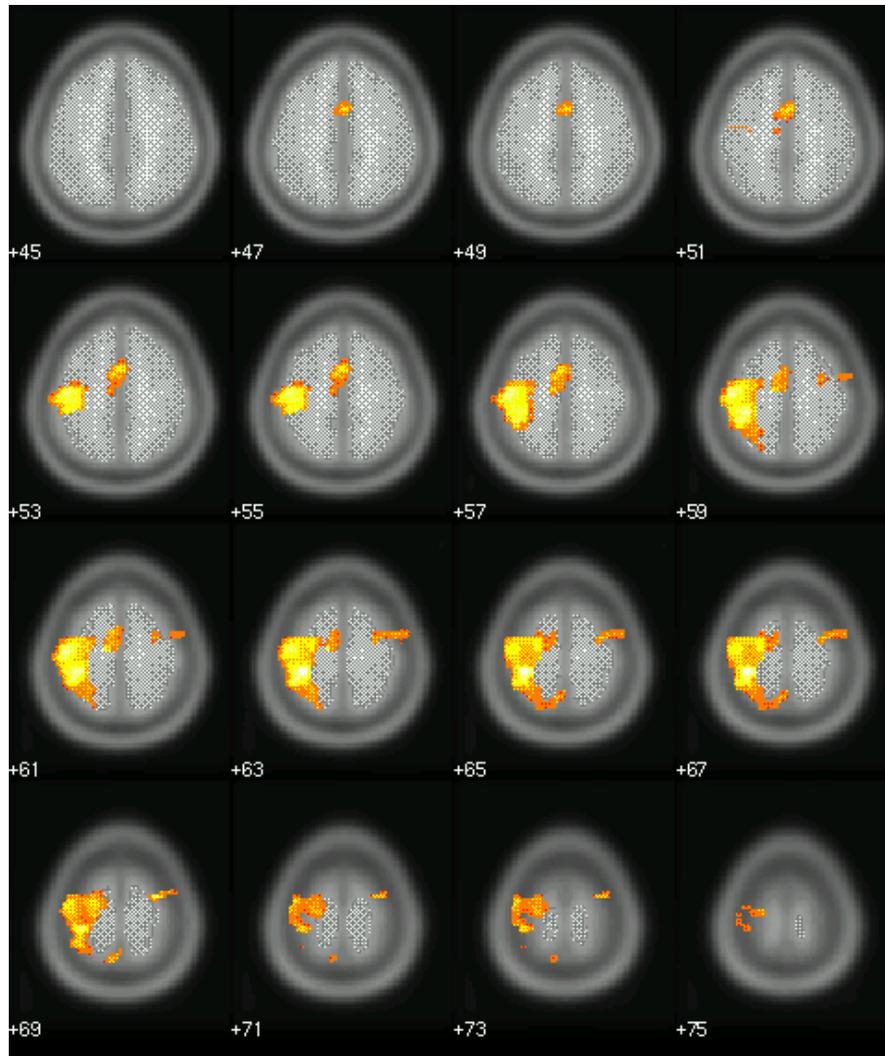


Gehirnregion		Anzahl der Voxel pro Cluster	Z-Score der Spitzenaktivierung	Talairach-Koordinaten in mm		
				x	y	z
1	Linker primärmot. Kortex	763	4.66	-30	-20	59
	Linker dorsaler prämot. Kortex			-27	-5	67
	Linker Lob. parietalis sup.			-27	-40	66
2	Rechter dorsaler prämot. Kortex	10	3.48	50	-3	58

Abbildung 3.2: Anstieg des BOLD-Signals während der kontrollierten Schreibbedingung im Vergleich zur Ruhebedingung. Dargestellt sind Aktivierungen über einem Signifikanzniveau von $p < 0.05$ auf der Clusterebene.

LINKS

RECHTS



Gehirnregion		Anzahl der Voxel pro Cluster	Z-Score der Spitzenaktivierung	Talairach-Koordinaten in mm		
				x	y	z
1	Linker primärmot. Kortex	1048	4.48	-30	-29	59
	Linker primärmot. Kortex		4.28	-45	-15	53
	Linker primärer sensor. Kortex		4.09	-42	-30	54
2	Rechter dorsaler prämot. Kortex	77	4.09	30	-3	64
	Rechter dorsaler prämot. Kortex		3.48	48	-3	58

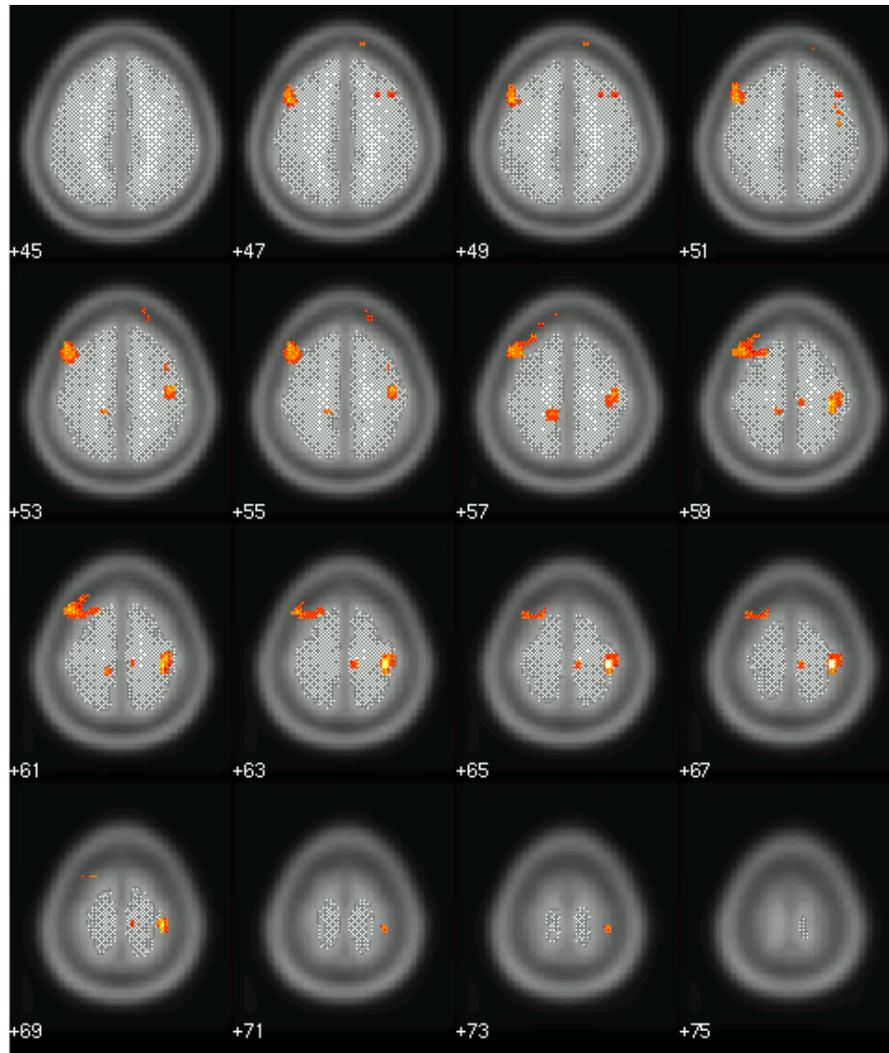
Abbildung 3.3: Anstieg des BOLD-Signals während der Bedingung “Zeichnen” im Vergleich zur Ruhebedingung. Dargestellt sind Aktivierungen über einem Signifikanzniveau von $p < 0.05$ auf der Clusterebene.

3.2.1.2 Deaktivierte Regionen

Die aufgabenassoziierten Deaktivierungen zeigten eine geringere räumliche Übereinstimmung zwischen den drei Schreib-/Zeichenaufgaben. Das automatisierte Schreiben führte zu einer linksseitigen Abnahme des BOLD-Signals im dorsolateralen präfrontalen Kortex und im rechtsseitigen homologen primärmotorischen Handareal (Abbildung 3.4). Die kontrollierte Schreibbedingung führte zu einer linksbetonten Abnahme der neuronalen Aktivität im dorsolateralen präfrontalen Kortex, sowie im medialen präfrontalen Kortex und dem rechten anterioren Präcuneus (Abbildung 3.5). Auch während der Zeichenaufgabe kam es zu einer grossflächigen linksbetonten Abnahme des BOLD-Signals im dorsolateralen und medialen präfrontalen Kortex. Es zeigte sich – wie beim automatisierten Schreiben – eine umschriebene Reduktion der regionalen neuronalen Aktivität im rechten primärmotorischen Handareal (Abbildung 3.6).

LINKS

RECHTS

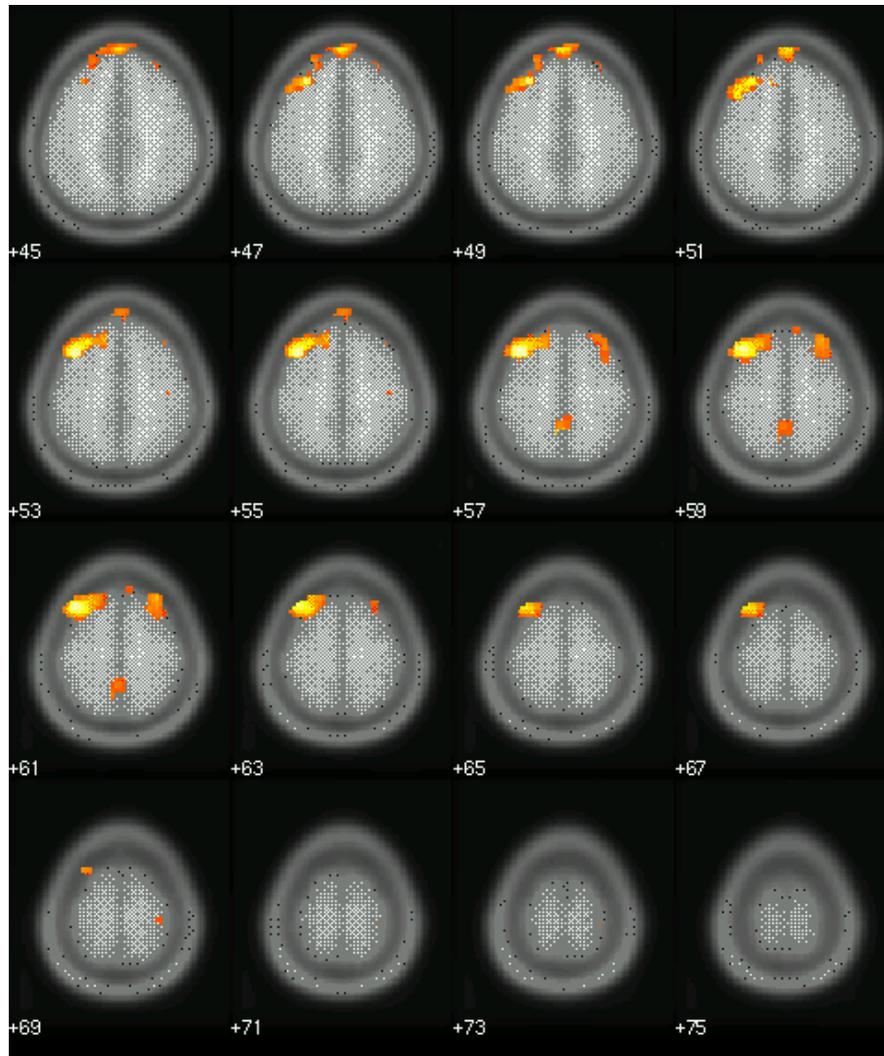


Gehirnregion		Anzahl der Voxel pro Cluster	Z-Score der Spitzende- aktivierung	Talairach- Koordinaten in mm		
				x	y	z
1	Rechter primärmot. Kortex	85	4.69	33	-23	62
	Rechter primärmot. Kortex		3.79	39	-12	50
2	Linker dorsolat. präfront. Kortex	149	3.89	-42	20	54
	Linker dorsolat. präfront. Kortex		3.83	-45	11	44
	Linker dorsolat. präfront. Kortex		3.42	-21	15	63
3	Linker Lobulus paracentralis	16	3.74	-12	-29	54
4	Rechte caudale SMA	12	3.49	9	-20	59

Abbildung 3.4: Abnahme des BOLD-Signals während der automatisierten Schreibbedingung im Vergleich zur Ruhebedingung. Dargestellt sind Deaktivierungen über einem Signifikanzniveau von $p < 0.05$ auf der Clusterebene.

LINKS

RECHTS

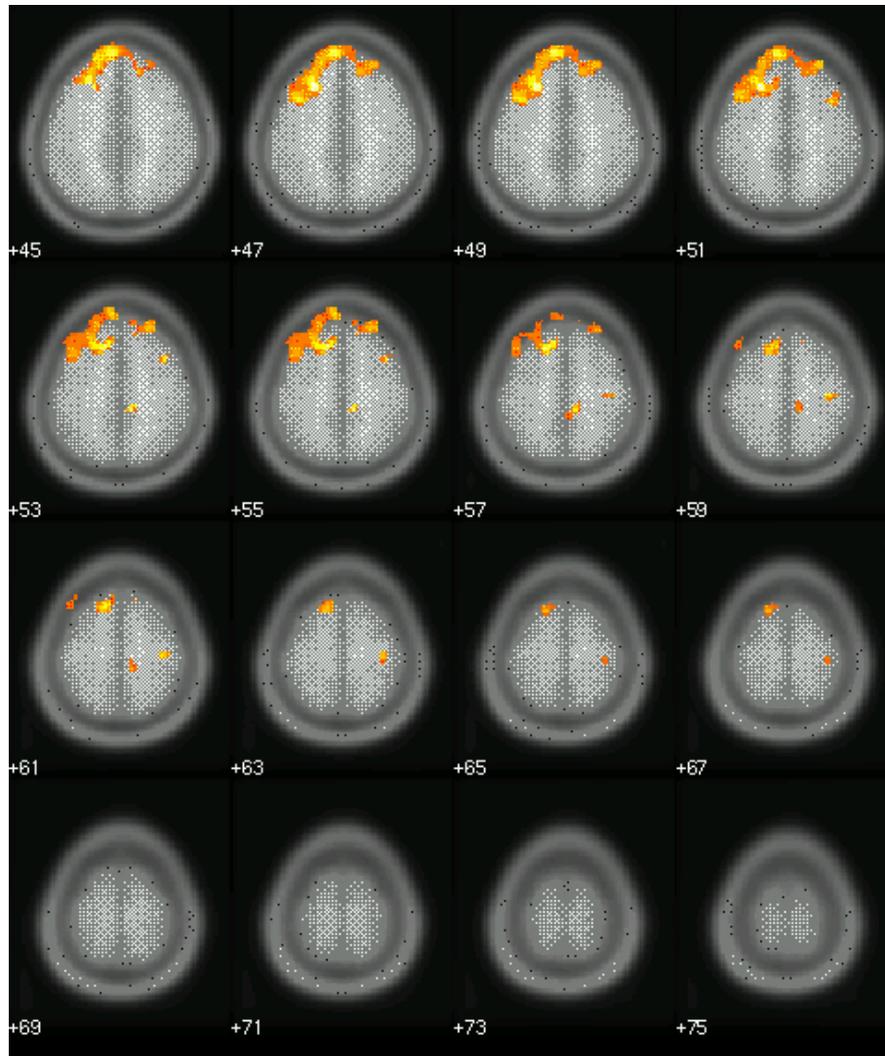


Gehirnregion		Anzahl der Voxel pro Cluster	Z-Score der Spitzende- aktivierung	Talairach- Koordinaten in mm		
				x	y	z
1	Linker dorsolat. präfront. Kortex	317	4.61	-36	20	52
	Linker dorsolat. präfront. Kortex		4.32	-30	28	43
	Linker medialer präfront. Kortex		3.70	-12	29	46
2	Linker medialer präfront. Kortex	109	4.06	0	55	41
	Linker dorsolat. präfront. Kortex		3.51	-24	46	42
	Linker medialer präfront. Kortex		3.41	-12	54	39
3	Rechter dorsolat. präfront. Kortex	63	3.72	30	29	54
	Rechter dorsolat. präfront. Kortex		3.54	24	20	54
4	Präcuneus	34	3.71	-6	-47	55

Abbildung 3.5: Abnahme des BOLD-Signals während der kontrollierten Schreibbedingung im Vergleich zur Ruhebedingung. Dargestellt sind Deaktivierungen über einem Signifikanzniveau von $p < 0.05$ auf der Clusterebene.

LINKS

RECHTS



Gehirnregion		Anzahl der Voxel pro Cluster	Z-Score der Spitzende- aktivierung	Talairach- Koordinaten in mm		
				x	y	z
1	Linker dorsolat. präfront. Kortex	602	4.49	-24	25	43
	Linker medialer präfront. Kortex		4.26	-15	20	49
	Linker medialer präfront. Kortex		4.16	-6	49	42
2	Rechter Lob. paracentralis	21	4.20	9	-29	51
3	Rechter dorsolat. präfront. Kortex	15	3.85	36	11	49
4	Rechter primärmot. Kortex	16	3.69	33	-18	56

Abbildung 3.6: Abnahme des BOLD-Signals während der Bedingung “Zeichnen” im Vergleich zur Ruhebedingung. Dargestellt sind Deaktivierungen über einem Signifikanzniveau von $p < 0.05$ auf der Clusterebene.

3.2.2 Vergleich der aufgabenspezifischen Veränderungen im BOLD-Signal

Wenn ein Areal bei unterschiedlichen Untersuchungsbedingungen eine gleichsinnige Veränderung im BOLD-Signal aufzeigt, stellt sich die Frage, ob sich das Ausmaß der BOLD-Signal-Änderung signifikant unterscheidet (z.B. die Aktivierung der motorischen Kortextareale während des Schreibens oder Zeichnens).

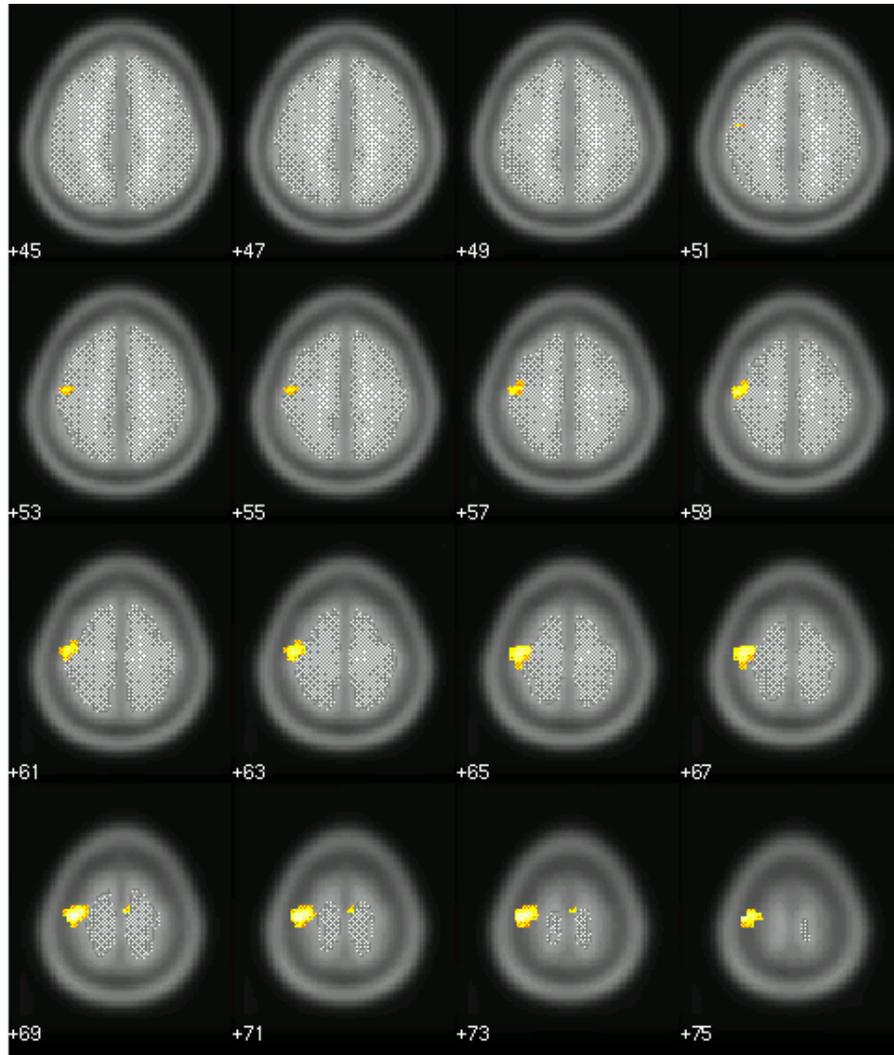
Beim Vergleich von automatisiertem mit kontrolliertem Schreiben zeigte ein umschriebenes Areal im dorsalen kaudalen Anteil des linken dorsalen prämotorischen Kortex mit einer Ausdehnung von 173 Voxeln eine vermehrte neuronale Aktivität während des automatischen Schreibens (Abbildung 3.7). Im Gegensatz dazu fand sich beim kontrollierten Schreiben eine relative Mehraktivierung des rechten primären sensomotorischen Handareals (Abbildung 3.8). Diese wurde durch eine geringere Deaktivierung des rechten primärmotorischen Kortex während des kontrollierten Schreibens hervorgerufen.

Das gleiche Ergebnis zeigte sich auch beim direkten Vergleich von automatisiertem Schreiben mit Zeichnen: wieder wurden beim automatisierten Schreiben Voxel im kaudalen Anteil des linken dorsalen prämotorischen Cluster deutlich stärker aktiviert (Abbildung 3.9), wohingegen beim Zeichnen erneut eine geringere Deaktivierung des rechten primären sensomotorischen Kortex im Vergleich zum automatisierten Schreiben auffiel (Abbildung 3.10).

Beim Vergleich von kontrolliertem Schreiben mit Zeichnen schließlich fand sich kein Cluster, der beim kontrollierten Schreiben signifikant stärker aktiviert worden wäre als beim Zeichnen. Umgekehrt jedoch zeigte ein kleines Areal im rechten parietalen Kortex mit einer Ausdehnung von 14 Voxeln eine stärkere Aktivierung während des Zeichnens (Abbildung 3.11).

LINKS

RECHTS

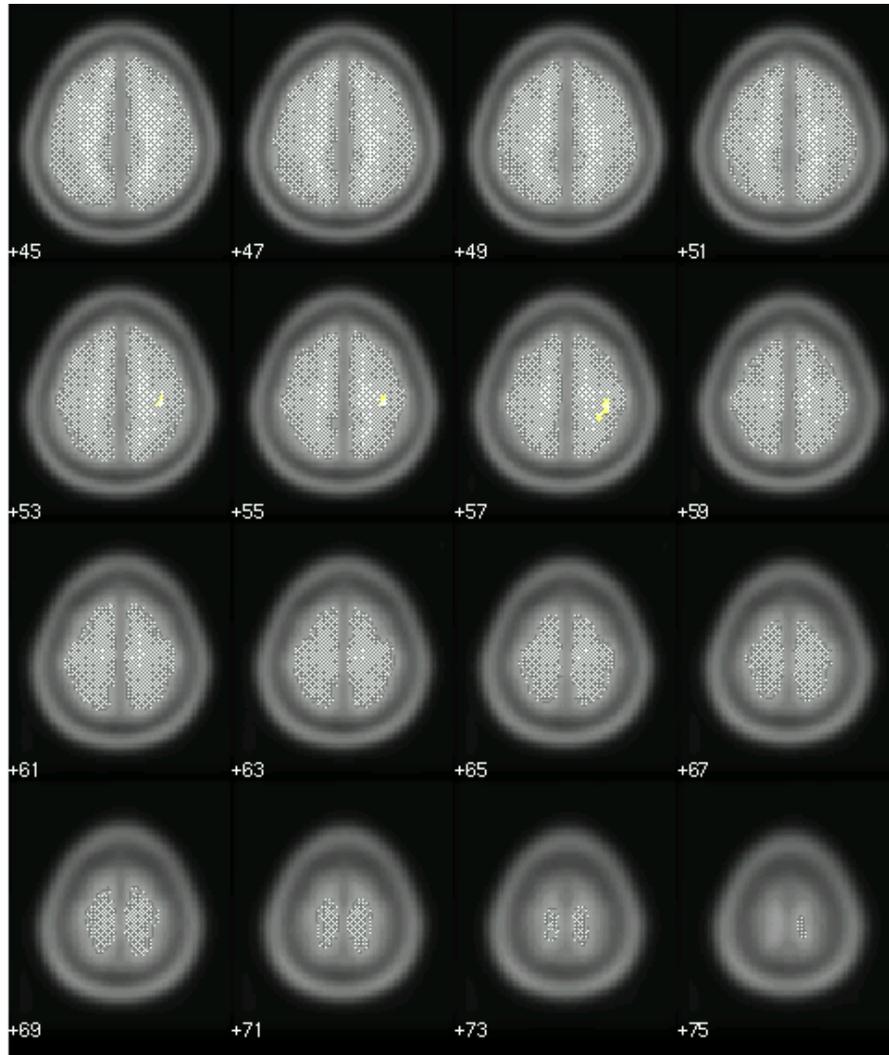


	Gehirnregion	Anzahl der Voxel pro Cluster	maximaler Z-Score	Talairach- Koordinaten in mm		
				x	y	z
1	Linker dorsaler prämot. Kortex	173	4.00	-36	-14	64

Abbildung 3.7: Relative Zunahme der regionalen neuronalen Aktivität bei der automatisierten im Vergleich zur kontrollierten Schreibbedingung.

LINKS

RECHTS

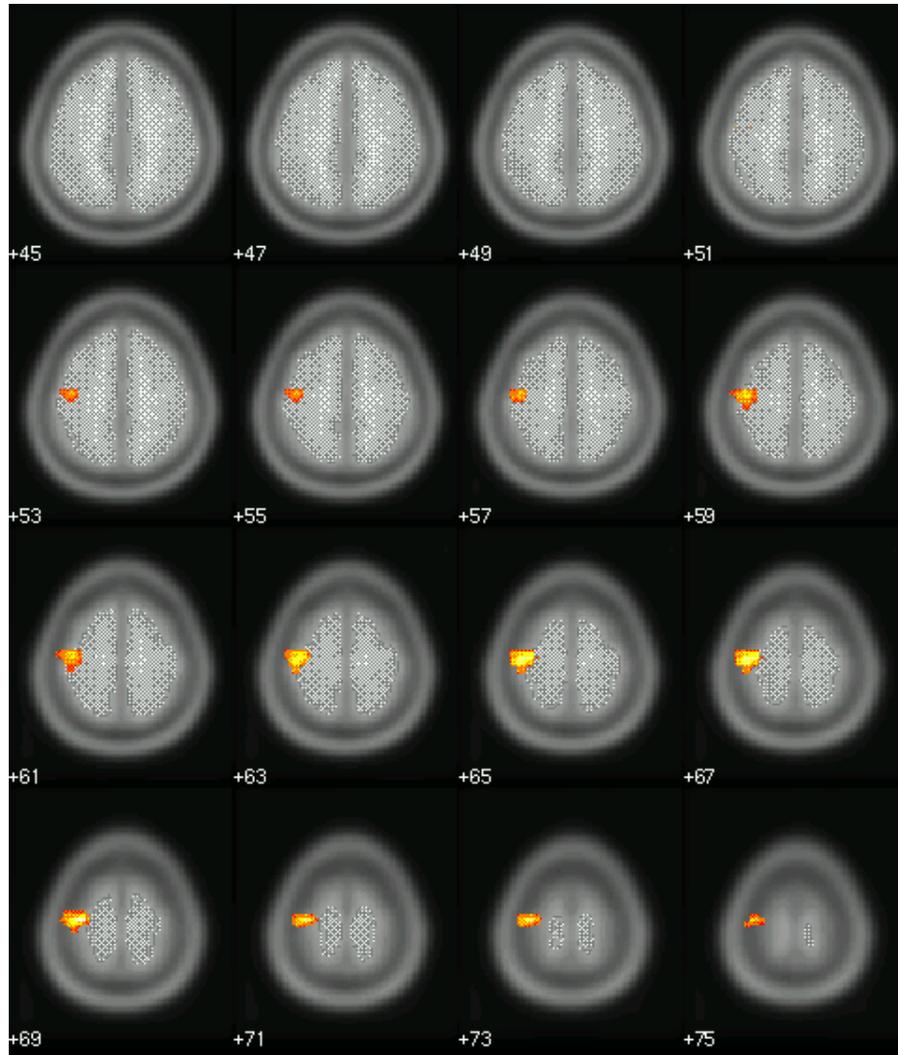


	Gehirnregion	Anzahl der Voxel pro Cluster	maximaler Z-Score	Talairach- Koordinaten in mm		
				x	y	z
1	Rechter primärmot. Kortex	13	3.43	33	-24	51

Abbildung 3.8: Relative Zunahme der regionalen neuronalen Aktivität bei der kontrollierten im Vergleich zur automatisierten Schreibbedingung.

LINKS

RECHTS

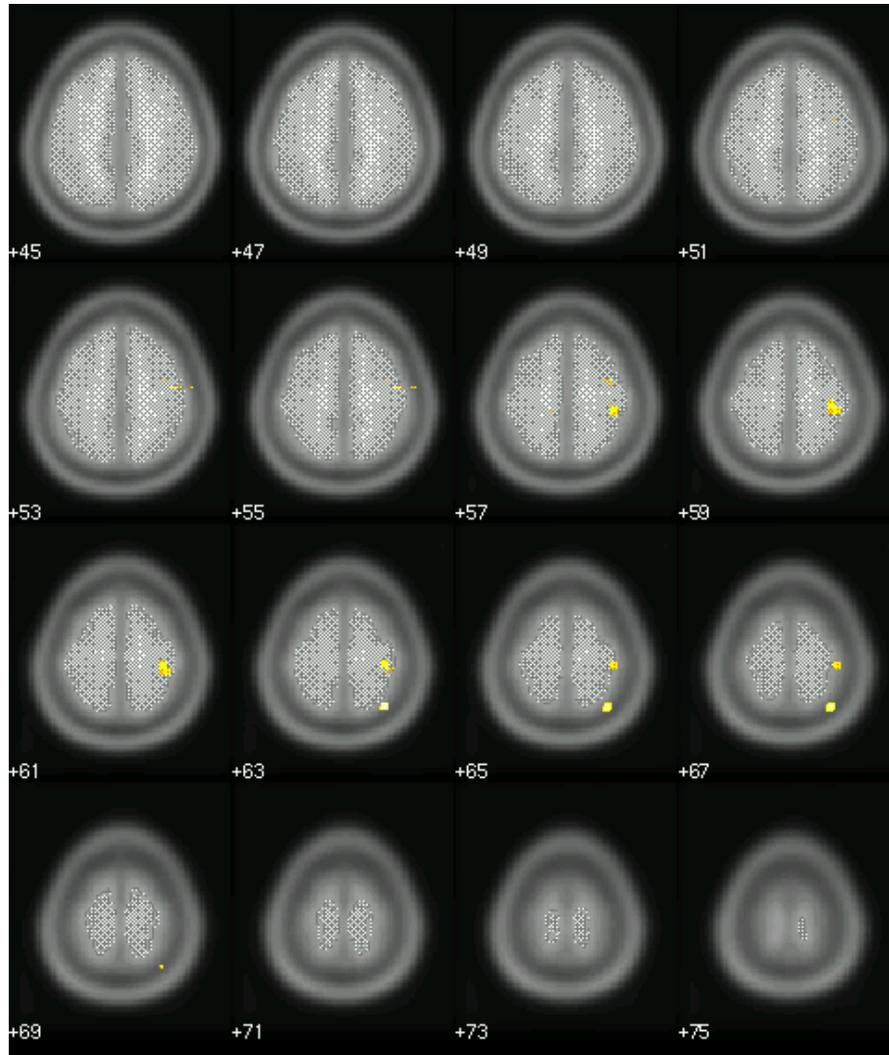


	Gehirnregion	Anzahl der Voxel pro Cluster	maximaler Z-Score	Talairach- Koordinaten in mm		
				x	y	z
1	Linker dors. prämot. Kortex	207	4.64	-33	-14	64

Abbildung 3.9: Relative Zunahme der regionalen neuronalen Aktivität bei der automatisierten Schreibbedingung im Vergleich zum Zeichnen.

LINKS

RECHTS

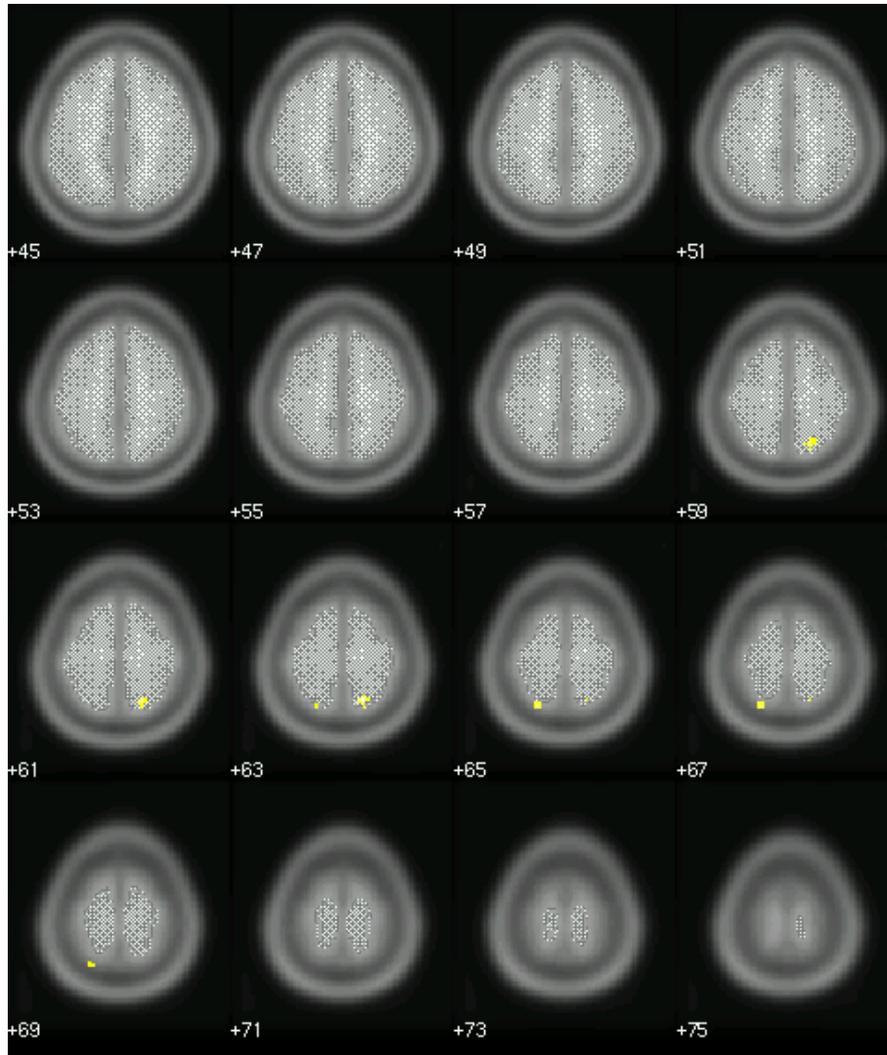


Gehirnregion		Anzahl der Voxel pro Cluster	maximaler Z-Score	Talairach- Koordinaten in mm		
				x	y	z
1	Rechter sup. pariet. Kortex	13	3.97	33	-55	61
2	Rechter primärer sensomot. Kortex	29	3.64	36	-29	54

Abbildung 3.10: Relative Zunahme der regionalen neuronalen Aktivität beim Zeichnen im Vergleich zur automatisierten Schreibbedingung.

LINKS

RECHTS



	Gehirnregion	Anzahl der Voxel pro Cluster	maximaler Z-Score	Talairach- Koordinaten in mm		
				x	y	z
1	Rechter sup. pariet. Kortex	14	3.72	18	-52	61

Abbildung 3.11: Relative Zunahme der regionalen neuronalen Aktivität beim Zeichnen im Vergleich zur kontrollierten Schreibbedingung.

Kapitel 4

Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden über regionale Änderungen des BOLD-Signals die aufgabenspezifischen kortikalen Aktivierungen und Deaktivierungen dorsaler frontoparietaler Kortexareale während des Schreibens und Zeichnens untersucht. Diese Untersuchung ist, soweit bekannt, die erste ereignisbezogene fMRT-Studie an gesunden Probanden, die durch die Aufzeichnung der Schreibdauer die korrekte motorische Performance im Scanner dokumentiert und Zeichen- mit Schreibebewegungen direkt vergleicht. Im Mittelpunkt des Interesses standen hier das primäre sensomotorische Handareal (SM1-Hand), das supplementärmotorische Areal (SMA) und der dorsale prämotorische Kortex (PMd), da diese motorischen Rindengebiete wesentlich an der Planung und Durchführung komplexer sequentieller Handbewegungen beteiligt sind. Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Sowohl das Schreiben eines Wortes als auch das Zeichnen eines Fünfeckes führten zu einer konsistenten Aktivierung des linken SM1-Hand, des angrenzenden PMd und des SMA im Interhemisphärenspalt.
2. Die aufgabenassoziierten Deaktivierungen zeigten ein variables Muster. Eine konsistente Deaktivierung des rechten SM1-Hand ipsilateral zur Schreibhand fand sich nur während des schnellen automatisierten Schreibens. Das langsame geschwindigkeitskontrollierte Schreiben und das Zeichnen eines Fünfeckes führte vor allem zu Deaktivierungen im dorsolateralen präfrontalen Kortex.
3. Der direkte Vergleich der aufgabenbedingten Änderungen im BOLD-Signal zeigte eine signifikante Mehraktivierung im kaudalen Anteil des linken PMd während des schnellen automatisierten Schreibens gegenüber

dem langsamen kontrollierten Schreiben und dem Zeichnen. Das schnelle automatisierte Zeichnen war zudem im Vergleich zum langsamen kontrollierten Schreiben mit einer stärkeren Deaktivierung des rechten homologen SM1-Hand assoziiert.

Die Diskussion wird zunächst auf einige methodische Aspekte der vorliegenden Untersuchung eingehen, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen. Anschließend werden die gefundenen Aktivierungsmuster den Ergebnissen früherer Untersuchungen gegenübergestellt.

4.1 Methodische Aspekte

Das Schreiben und Zeichnen sind hochgradig überlernte “automatisierte” motorische Fertigkeiten, die von gesunden Personen in der Regel mühelos ausgeführt werden. In der vorliegenden Studie wurden die Schreib- und Zeichenaufgaben jedoch in einer ungewohnten Körperhaltung (Schreiben im Liegen mit weitgehend gestrecktem Arm) ohne visuelle Kontrolle des Schreibens durchgeführt. Es stellt sich daher die Frage, ob die Schreib- und Zeichenaufgaben im fMRT dem alltäglichen Schreiben und Zeichnen vergleichbar sind. So könnten z.B. die ungewohnte Schreibsituation und die fehlende visuelle Rückkopplung einen automatisierten Schreibmodus verhindert haben. Mehrere Argumente sprechen dafür, dass die Versuchsteilnehmer trotz der ungewohnten Schreibsituation die Aufgaben routiniert durchführten.

1. Die Versuchsteilnehmer übten während einer 10-minütigen Trainingsphase die Aufgaben intensiv ein, um eine routinierte und stabile Durchführung der motorischen Aufgaben sicherzustellen. Am Ende des Experiments stuften alle Probanden die Aufgaben als einfach ein.
2. Die Aufzeichnung der Schreibdauer belegte, dass die Probanden die Schreibaufgaben während der fMRT entsprechend den Instruktionen durchführten. Insbesondere belegt die mittlere Schreibdauer von 1.86 Sekunden für die automatisierte Schreibbedingung einen schnellen, flüssigen Schreibmodus.
3. [Limmer, 2002] führte eine Aktivierungsstudie zum Schreiben mit der Positronen-Emissions-Tomografie (PET) durch. In dieser Studie war die Schreibaufgabe (Schreiben des Wortes “bellen”) identisch und es erfolgte eine detaillierte kinematische Analyse der Schreibperformance. Diese ergab für das schnelle flüssige Schreiben einen hohen Automatisierungsgrad – entsprechend dem Schreiben unter Alltagsbedingungen.

Das primäre Interesse dieser Untersuchung lag darin, im SM1 und dorsalen prämotorischen Arealen Änderungen in der regionalen synaptischen Aktivität mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung zu erfassen. Deshalb wurde mit der fMRT nur ein begrenztes Hirnvolumen bildgebend dargestellt, um obengenannte Areale abzudecken. Hierdurch konnte die Sensitivität der fMRT deutlich verbessert werden, da sich die Anzahl der Hirnvolumen pro Experiment (Sitzung) erhöhte. Gleichzeitig reduzierte sich hierdurch die notwendige Korrektur für multiple Vergleiche, da die Zahl der analysierten Voxel deutlich geringer war als bei fMRT–Untersuchungen des gesamten Gehirns. Allerdings wurden diese Vorteile um den Preis erkauft, dass viele motorische Gehirnareale (z.B. ventraler prämotorischer Kortex, Basalganglien, Cerebellum) in dieser Studie vom *field-of-view* (engl. Gesichtsfeld) nicht abgedeckt wurden.

Die Studie von [Limmer, 2002] verwendete ein sogenanntes Blockdesign, bei dem die Probanden kontinuierlich alle sechs Sekunden das Wort “bellen” schrieben; somit stellten die gefundenen Aktivierungsmuster eine Summation der aufgabenspezifischen Aktivierung über die gesamte Zeit der PET–Aufnahme (50 Sekunden) dar. Insbesondere in der langsamen Schreibbedingung schrieben die Probanden somit quasi kontinuierlich während der PET–Aufnahme. In dieser Studie wurde ein ereignisbezogenes Design verwendet, das durch lange Intervalle zwischen den einzelnen Durchgängen ein völliges Abklingen der aufgabeninduzierten BOLD–Signaländerung erlaubte. Die Vermeidung eines Summationseffektes konsekutiver Durchgänge ermöglichte eine bessere Charakterisierung der regionalen synaptischen Aktivität, die durch das Schreiben des Wortes “bellen” hervorgerufen wurde. Dies erklärt auch Unterschiede in den aufgabenspezifischen Aktivierungen zwischen der aktuellen Untersuchung und der Untersuchung von [Limmer, 2002].

Die sensorische *Online*–Kontrolle von Schreib– und Zeichenbewegungen erfolgt über visuelle und propriozeptive afferente Signale. In der vorliegenden Arbeit stand den Probanden lediglich der propriozeptive *Feedback* zur Kontrolle der Schreib– und Zeichenbewegungen zur Verfügung. Ein Vorteil dieses Vorgehens liegt in der Vermeidung von Augenfolgebewegungen während des Schreibens. Da Augenfolgebewegungen zu einer starken Aktivierung prämotorischer Rindfelder führen, hätte das Schreiben mit visuellem *Feedback* die Interpretation der schreibbedingten Aktivierungen im frontalen prämotorischen Kortex erschwert. Andererseits können die vorliegenden Ergebnisse nicht auf neuronale Systeme generalisiert werden, die an der visuellen Kontrolle des Schreibens und Zeichnens teilnehmen.

Das Wort “bellen” wurde gewählt, da es ohne Absetzen des Stiftes geschrieben werden kann und ausschließlich geschwungene Buchstaben aufweist, die einer flüssigen Schreibweise entgegenkommen. Da die Probanden immer wieder das gleiche Wort schreiben mussten, konnten die sprachlichen Aspekte des Schreibens so gering wie möglich gehalten werden. Die Schreibaufgaben waren bezüglich der Anzahl der Schreibbewegungen und der Bewegungsamplituden vergleichbar. Da die Probanden jedoch instruiert wurden, entweder schnell und flüssig oder langsam und kontrolliert zu schreiben, war die Schreibdauer zwischen den Bedingungen unterschiedlich: während des automatisierten Schreibmodus generieren die Probanden regelmäßige ballistische Bewegungen, wohingegen der kontrollierte Schreibmodus mit einem irregulären kinematischen Profil einhergeht, welches mehrere Geschwindigkeitswechsel pro Strich aufweist. Somit spiegeln aufgabenspezifische Unterschiede im (De-)Aktivierungsmuster nicht nur Unterschiede in der sensomotorischen Kontrolle, sondern auch Unterschiede in der Generierung der erforderlichen motorischen “Programme” (engl. *motor output*) wider.

Waren die Schreibaufgaben bezüglich der tatsächlich durchgeführten Bewegungen vergleichbar, so unterschied sich die Zeichenaufgabe deutlich von der Schreibaufgabe, da insgesamt nur fünf Bewegungen erforderlich waren. Das Zeichen eines Fünfeckes ist zudem eine wesentlich weniger alltägliche Aufgabe als das Schreiben des Wortes “bellen”. Auch waren die Anforderungen an das räumliche Vorstellungsvermögen größer, da die Winkelbeziehungen zwischen den einzelnen Strichen durch die Form (Fünfeck) genau vorgegeben wurden. Die höhere Komplexität der Aufgabe spiegelte sich auch darin wider, dass im Vergleich zum schnellen flüssigen Schreiben die mittlere Zeichendauer um ca. 1,5 Sekunden verlängert war.

4.2 Regionale synaptische Aktivität während des Schreibens und Zeichnens

Aus Tabelle 4.1 geht hervor, dass in den vergangenen Jahren eine Reihe von bildgebenden Untersuchungen zu den aufgabenspezifischen Aktivierungsmustern während des Schreibens vorgelegt wurde. Trotz der Verwendung unterschiedlicher Schreibaufgaben und Unterschieden bezüglich des *Feedbacks* und der Schreibinstruktionen haben diese Untersuchungen übereinstimmend gezeigt, daß “Schreibbewegungen per se” ein gemeinsames kortiko-subkortikales motorisches Netzwerk aktivieren.

Diese enge räumliche Übereinstimmung der aktivierten Gehirnareale in den verschiedenen Studien ist dabei keineswegs selbstverständlich, schließlich bestanden zwischen den durchzuführenden Schreibaufgaben deutliche Unterschiede: In der Studie von [Seitz et al., 1997] beispielsweise waren zum einen einzelne Buchstaben zu schreiben, zum anderen jedoch auch frei erfundene Ideogramme. Die Schreibaufgabe wurde unter kontinuierlichem visuellen *Feedback* durchgeführt. Dabei sollte in der Untersuchungsbedingung “automatisiertes Schreiben” so schnell wie möglich, in der Untersuchungsbedingung “kontrolliertes Schreiben” jedoch räumlich möglichst exakt das vorgegebene Objekt abgebildet werden. Hier liegt ein wesentlicher Unterschied zur vorliegenden Untersuchung vor, in der beim kontrollierten Schreiben eine zeitliche Vorgabe (“mit halber Geschwindigkeit”) zu befolgen war.

In der Studie von [Ceballos–Baumann et al., 1997] sollte das Wort “dog” möglichst kontinuierlich innerhalb eines Intervalles von 4 Sekunden geschrieben werden, was in dieser Untersuchung am besten dem kontrollierten Schreibmodus entspricht, bei [Ibanez et al., 1999] hingegen wurde ein ganzer Satz (“the book is on the desk”) wiederholt geschrieben. Einige Studien [Ceballos–Baumann et al., 1997, Rijntjes et al., 1999, Siebner et al., 2001] sorgten für einen gleichbleibenden motorischen *Output* innerhalb einer Untersuchungsbedingung durch ein externes *Pacing* der Schreibaufgabe, andere [Ibanez et al., 1999, Seitz et al., 1997] hingegen nicht.

Eine direkte Gegenüberstellung der Aktivierungsmuster während des Schreibens und Zeichnens ist in allen diesen Studien bislang nicht erfolgt. In Übereinstimmung mit den Voruntersuchungen zeigt die aktuelle Untersuchung, dass Schreib- und Zeichenbewegungen zu einer konsistenten Aktivierung des linken SM1-Hand, des linken PMd sowie dem SMA im Interhemisphärenspalt führt.

Trotz des hohen Grades an räumlich überlappender Aktivierung während des Schreibens und Zeichnens fanden sich aber auch signifikante Unterschiede in der aufgabenspezifischen Modulation des SM1-Hand und des prämotorischen Kortex (PMd und SMA). Im folgenden werden die Aktivierungen und Deaktivierungen in den einzelnen motorischen Hirnrindenarealen separat diskutiert.

Studie	Technik	Studien- design	Beschreibung des Tasks	visuelles feedback	Aktivierete Areale	Talairach- Koordinaten
						x y z
Ceballos- Baumann et al., 1997	PET	Block	Schreiben des Wortes "dog" alle 4 Sekunden, getriggert durch einen Ton.	nein	li. M1 li. PMd re. PMd li. SMA re. SMA	-30 -22 56 -48 -2 40 20 -14 56 -12 -12 56 12 -10 68
Ibanez et al., 1999	PET	Block	Schreiben des Satzes "the book is on the desk", kon- tinuierlich mit normaler Schreibgeschwindigkeit.	nein	li. M1 li. PMd	-36 -30 56 -28 -20 60
Rijntjes et al., 1999	fMRT	Block	Schreiben der eigenen Unterschrift, kontinuier- lich etwa alle 4 Sekunden mit dem Zeigefinger.	nein	li. M1 li. PMd	keine Angaben
Seitz et al., 1997	PET	Block	automatisiertes und kontrol- liertes Schreiben des Buch- staben "r" und eines Ideogrammes.	ja	li. M1 li. PMd re. PMd li. SMA	-33 -20 47 -25 -5 47 26 12 40 -4 -5 47
Siebner et al., 2001	PET	Block	automatisiertes und kontrol- liertes Schreiben des Wortes "bellen".	nein	li. M1 li. PMd re. PMd li. caudale SMA	-38 -24 58 -22 -10 66 30 -10 62 -8 -8 56

Tabelle 4.1: Bildgebende Untersuchungen zu aufgabenspezifischen Aktivierungsmustern während des Schreibens. Aufgelistet sind fokale Maxima der funktionellen Aktivierung während des Schreibens im primären motorischen Kortex (M1), sowie im supplementärmotorischen Areal (SMA) und dem dorsalen lateralen prämotorischen Kortex (PMd).

4.2.1 Primäres sensomotorisches Handareal (SM1-Hand)

Alle experimentellen Bedingungen führten zu einer konsistenten Zunahme des BOLD-Signals im linken SM1-Hand. Die Spitzenaktivierung in SM1-Hand zeigte eine gute räumliche Übereinstimmung mit der probabilistischen Lokalisation von SM1-Hand (MNI-Koordinaten: $x,y,z = -32, -22, 56$), wie sie von [Paus et al., 1998] in einer Metaanalyse mehrerer motorischer PET-Aktivierungsstudien ermittelt wurde.

Die Schreib- und Zeichenaufgaben unterschieden sich deutlich in Bezug auf die Anzahl und Geschwindigkeit der Auf- und Abstriche. So war die Zahl der erforderlichen Bewegungen in der Zeichenaufgabe deutlich geringer als in beiden Schreibaufgaben und es bestanden deutliche Unterschiede in der Dauer der motorischen Aufgabe (flüssiges Schreiben < Zeichnen < geschwindigkeitskontrolliertes Schreiben). Dennoch fand sich kein Unterschied im Ausmaß der BOLD-Signalzunahme zwischen den drei experimentellen Bedingungen im SM1. Dies ist ein überraschender Befund, da der SM1 in Abhängigkeit von der Bewegungsrate, Schnelligkeit und dem Kraftaufwand seine regionale synaptische Aktivität (und damit das regionale BOLD-Signal) parametrisch moduliert ([Dettmers et al., 1995, Turner et al., 1998, Blinkenberg et al., 1996, Sadato et al., 1997, Jancke et al., 1998]). Eine graduelle Zunahme der neuronalen Aktivität im SM1-Hand bei zunehmendem Kraftaufwand oder zunehmender Bewegungsfrequenz ist notwendig, um die erforderlichen kortikospinalen motorischen Programme zu generieren und an das Rückenmark weiterzuleiten.

Das vergleichbare Ausmaß an Aktivierung des SM1-Hand während der Zeichen- und Schreibaufgaben in dieser Studie ist am ehesten durch einen Deckeneffekt zu erklären, da alle Aufgaben die Generierung hochkomplexer sequentieller Bewegungsmuster mit häufigen Richtungswechseln erforderten und dies zu einer deutlichen ereignisbezogenen Aktivierung des linken SM1-Hand führte. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass in einer $H_2^{15}O$ -PET Studie [Siebner et al., 2001] das kontrollierte Schreiben im Vergleich zum automatisierten Schreiben mit einer relativen Mehraktivierung des linken SM1-Hand einherging. In dieser Studie wurde allerdings ein Blockdesign verwendet, in dem die Probanden alle sechs Sekunden immer wieder von neuem die gleiche Schreibaufgabe durchführten. Dies erlaubte eine Summation der aufgabenbedingten Aktivierungseffekte während der PET-Messung. Es ist anzunehmen, dass diese Summation der Aktivierung in der kontrollierten Schreibbedingung mit der längeren Schreibdauer stärker ins

Gewicht fiel und zu einer stärkeren “tonischen” Aktivierung des SM1 führte. Im Gegensatz dazu verwendete das ereignisbezogene Design der vorliegenden Studie lange Pausen zwischen den einzelnen Durchgängen, was ein völliges Abklingen der bewegungsbedingten Signalzunahme bis zum Beginn des nächsten Durchgangs ermöglichte und so eine Interaktion bzw. Summation der ereignisbezogenen Aktivierungen aufeinanderfolgender Durchgänge verhinderte. Zudem wurde der motorische Kontext durch die langen Pausen zwischen den Durchgängen verändert. Dieser Unterschied zu der PET-Studie von [Siebner et al., 2001] zeigt, dass eine “tonische” aufgabenassoziierte Aktivierung in einem Blockdesign und die “phasische” aufgabenassoziierte Aktivierung in einem ereignisbezogenem Design trotz identischer motorischer Aufgabe eine unterschiedliche Sensitivität bezüglich der Aufdeckung von Aktivierungsunterschieden haben.

4.2.2 Deaktivierung des ipsilateralen M1-Hand beim automatisierten Schreiben

Das automatisierte flüssige Schreiben führte zu einer signifikanten Deaktivierung des homologen SM1-Hand der rechten Großhirnhemisphäre. Diese Deaktivierung war während des kontrollierten Schreibens nicht nachweisbar. Bedingt durch die fehlende Deaktivierung des SM1-Hand während des langsamen geschwindigkeitskontrollierten Schreibens erbrachte der direkte Vergleich der Schreibbedingungen eine relative “Mehraktivierung” des rechten SM1-Hand während des kontrollierten Schreibens.

In der PET-Voruntersuchung [Siebner et al., 2001] zeigte unter Verwendung eines Blockdesigns ein Areal im rostralen Anteil des rechten M1-Hand (Maximum bei $x,y,z = 22, -20, 76$) eine vermehrte Zunahme (oder geringere Abnahme) des normalisierten rCBF während des automatisierten Schreibens im Vergleich zum kontrollierten Schreiben. Im Gegensatz dazu zeigte die aktuelle ereignisbezogene fMRT-Untersuchung eine stärkere Abnahme des BOLD-Signals im rechten kaudalen M1-Hand (Maximum bei $x,y,z = 33, -24, 51$) während des automatisierten Schreibens. Dies impliziert, dass eine kontinuierliche tonische Aktivität (Blockdesign) und eine intermittierende phasische Aktivität (ereignisbezogenes Design) im linken M1-Hand während der gleichen motorischen Aufgabe nicht nur die nachweisbare Nettoaktivierung im linken M1-Hand beeinflusst, sondern auch das Muster der interhemisphärischen Interaktion zwischen den beiden M1-Hand modifiziert.

Die Abnahme des BOLD-Signals im homologen rechten SM1-Hand während

des automatisierten Schreibens ist am ehesten Ausdruck einer transkallosalen interhemisphärischen Hemmung der homologen SM1-Hand. Der interhemisphäralen Hemmung wurde eine wichtige Rolle bei der Kontrolle der Handmotorik zugeschrieben [Geffen et al., 1994]. Diese Annahme wird gestützt durch mehrere Untersuchungen, die mithilfe der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) oder der funktionellen Bildgebung eine transkallosale Inhibition zwischen den beiden SM1-Hand belegten [Ferber et al., 1992, Meyer et al., 1995, Chen et al., 2003, Gilio et al., 2003]. Diese Untersuchungen zeigten zum einen eine Hemmung der kortikospinalen Erregbarkeit im gegenseitigen motorischen Handareal nach Stimulation des homologen gegenseitigen Handareals mit der TMS und zum anderen eine Abnahme des BOLD-Signals im Handareal während einer ipsilateralen Handbewegung mit der fMRT. Allerdings weisen [Hamzei et al., 2002] und [Liepert et al., 2001] darauf hin, dass nur phasische, mit geringem Kraftaufwand durchgeführte Handbewegungen zu einer Inhibition des ipsilateral gelegenen Handareals führen, während eher tonische Halteaktionen keine hemmende Auswirkung besitzen. Dieses Ergebnis wird durch die vorliegende Untersuchung bestätigt.

4.2.3 Aktivierungen des kontralateralen supplementär-motorischen Areals (SMA)

Studien an Primaten [Rizzolatti et al., 1996] zeigten, dass das an der mesialen Hirnoberfläche in der Brodman Area 6 gelegene supplementär-motorische Areal (SMA) aus mindestens zwei zytotektonisch und funktionell verschiedenen Arealen besteht, die als Area F3 und F6 bezeichnet wurden. [Tanji, 1994] bezeichneten die kaudal gelegene Area F3 als “eigentliche” SMA *proper*, die rostral gelegene Area F6 als “vorgelagerte” *pre*-SMA. [Zilles et al., 1996] konnten aufgrund zytoarchitektonischer Unterschiede eine vergleichbare Untergliederung des SMA des menschlichen Gehirnes nachweisen. Die ungefähre Zwischengrenze zwischen der rostralen und der kaudalen SMA entspricht einer senkrechten Linie, welche durch die anteriore Kommissur (VAC) verläuft.

Untersuchungen am Affen zeigten, dass beide Areale der SMA an der Kontrolle der Bewegungsausführung komplexer sequentieller Handbewegungen beteiligt sind, aber unterschiedliche funktionelle Beiträge leisten [Tanji, 1994, Matsuzaka et al., 1996, Shima et al., 1996, Shima et al., 2000]. Dies gilt auch für das Erlernen sequentieller Bewegungen [Nakamura et al., 1998]. Eine wesentliche Beteiligung der SMA sowie eine funktionelle Segregation von rostraler und kaudaler SMA in Hinblick auf die Kontrolle sequentieller Bewegungen ist auch für die Handmotorik des Menschen belegt. So stört die transkrani-

elle Stimulation der SMA die Ausführung sequentieller Fingerbewegungen [Gerloff et al., 1997]. Eine Übersichtsarbeit fasste kürzlich die Aktivierungsmuster in der SMA während der Ausführung manualmotorischer Aufgaben zusammen [Picard et al., 2001]. In gesunden Probanden wurde die kaudale SMA (SMA *proper*) immer dann aktiviert, wenn die Probanden einfache oder komplexe Bewegungen durchführen mussten, die hochgradig überlernt waren. Dies belegt eine mehr “exekutive” Funktion der kaudalen SMA, also eine Beteiligung an der Generierung und Koordination komplexer Bewegungsmuster. Dafür sprechen auch an Affen erhobene tierexperimentelle Daten zur Konnektivität der kaudalen SMA. Nur die SMA *proper*, nicht jedoch die rostrale SMA hat starke kortikokortikale Verbindungen zum M1–Hand [Luppino et al., 1990] und deszendierende, monosynaptische Projektionen zu den zervikalen Motoneuronen [Hummelsheim et al., 1986, He et al., 1993].

Elektrophysiologische Untersuchungen am Affen [Shima et al., 1996, Shima et al., 2000] und funktionelle Aktivierungsstudien am Menschen [Deiber et al., 1991, Kawashima et al., 1999, Nagahama et al., 1999] zeigten dagegen, dass der rostrale Anteil der SMA immer dann eine vermehrte neuronale Aktivität aufwies, wenn eine “kognitive Kontrolle” der Bewegungsausführung erforderlich war, z.B. bei der freien Auswahl und Vorbereitung einer bestimmten Bewegung oder des Bewegungszeitpunktes. In Einklang mit der Hypothese, dass die rostrale SMA an der Vorbereitung und kognitiven Kontrolle von Handbewegungen und nicht an deren Ausführung beteiligt ist, nimmt die neuronale Aktivität in der rostralen SMA mit der Komplexität einer hochgradig überlernten Bewegungssequenz zu [Boecker et al., 1998]. Es konnte auch gezeigt werden, dass die rostrale SMA besonders an dem Erlernen von sequentiellen Fingerbewegungen und arbiträrer Stimulus–Antwort–Assoziation beteiligt ist [Hikosaka et al., 1996, Sakai et al., 1999]. Die übergeordnete Rolle der rostralen SMA an der motorischen Kontrolle von Handbewegungen spiegelt sich auch in der anatomischen Konnektivität der rostralen SMA des Affengehirnes wider. Die rostrale SMA hat keine kortikospinalen Projektionen zu den zervikalen Motoneuronen [He et al., 1993] und keine Verbindungen zum M1–Hand, aber starke kortikokortikale Verbindungen zu medialen und lateralen präfrontalen Kortexarealen [Luppino et al., 1990]. Aufgrund dieser Befunde kamen [Picard et al., 2001] in einer Übersichtsarbeit zu dem Schluss, dass die kaudale SMA *proper*, welche in der Sagittalebene hinter der anterioren Kommissur liegt, eng mit der Bewegungsausführung gekoppelt ist. Hingegen ist die rostrale SMA, die vor der VAC–Linie im Interhemisphärenspalt lokalisiert ist, an der kognitiven Bewegungssteuerung beteiligt.

In dieser Studie führten alle drei Schreib– und Zeichenbedingungen zu einer

linksbetonten konsistenten Aktivierung des SMA mit Ausdehnung in das motorische Areal des anterioren cingulären Kortex. Dabei ist zu beachten, dass nur bei der automatisierten Schreibbedingung das SMA explizit als separater Aktivierungsfokus ausgewiesen wurde. Bei der kontrollierten Schreibbedingung und beim Zeichnen lag die SMA in einem grossen linkseitigen Aktivierungskluster, ohne jedoch eine regionale Spitzenaktivierung im Cluster zu zeigen. Die Aktivierungen waren in allen drei Bedingungen klar kaudal der VAC lokalisiert und somit auf den kaudalen Anteil des SMA (*SMA proper*) begrenzt. Die isolierte Aktivierung des kaudalen SMA ist vereinbar mit der vorbeschriebenen funktionellen Aktivierung des kaudalen SMA während “einfacher” hochgradig überlernter Handbewegungen.

Die Arbeit von [Vroboiev et al., 1998] legte nahe, dass sich das kaudal gelegene *SMA proper* noch einmal zytotektonisch in zwei Areale unterteilen lässt: einen kaudal (SMAC) und einen rostral (SMAR) gelegenen Anteil. Diese Unterscheidung wurde durch von [Stephan et al., 1995] und [Roth et al., 1996] durchgeführte Aktivierungsstudien gestützt, die eine funktionelle Aktivierung des SMAC während der Durchführung von Bewegungen, nicht jedoch während reiner Vorstellung von Bewegung zeigten, wohingegen im SMAR überwiegend während der Imagination von Bewegungen aktiviert wurde. [Grafton et al., 1996] beobachtete Aktivierungen in der SMAR, nicht jedoch in der SMAC, während die Probanden die Bewegungen anderer Personen beobachteten. Dies weist darauf hin, dass dem SMAC und dem SMAR unterschiedliche Bedeutung für die motorische Kontrolle von Handbewegungen zukommt, wobei das SMAR insbesondere für die Repräsentation der Bewegung an sich, das SMAC hingegen für ihre eigentliche Exekution steht.

Die in dieser Studie festgestellten Aktivierungsmaxima lagen etwa 6 mm hinter der vorderen anterioren Kommissur und lassen sich somit dem rostralen Anteil der *SMA proper* zuordnen. Die besonders ausgeprägte Aktivierung des rostralen Anteils der SMA in dieser Untersuchung lässt sich darauf zurückführen, dass die Probanden keine visuelle Rückkopplung der Bewegungsausführung hatten und somit besonders auf die interne Repräsentation der Bewegungsausführung angewiesen waren.

4.2.4 Aktivierungen im dorsalen prämotorischen Kortex

Der dorsale prämotorische Kortex (PMd) ist ein weiteres frontales Rindengebiet, das an der neuronalen Kontrolle von Handbewegungen beteiligt ist

[Rizzolatti et al., 1998, Wise et al., 1997]. Der PMd ist funktionell eng mit dem Lobulus parietalis superior verbunden und bildet mit diesem eine funktionelle parieto-prämotorische Schleife [Rizzolatti et al., 1998, Wise et al., 1997, Grafton et al., 1998]. Der PMd integriert visuelle und kinästhetische Informationen, sowie Informationen der Augenstellung und Aufmerksamkeitsprozesse zur Selektion, Vorbereitung und Ausführung von Bewegungen [Wise et al., 1997]. Für die vorliegende Arbeit ist relevant, dass neurophysiologische Untersuchungen im PMd des Affen neuronale Aktivität nachweisen konnten, welche die Position des Armes im Raum reflektierten [Caminetti et al., 1991, Crammond et al., 1996]. Die Mehrzahl früherer Untersuchungen betonten die Bedeutung des PMd an der visuellen Führung (engl. *guidance*) von Handbewegungen (Übersicht in [Jackson et al., 1996]). Aufgrund der multimodalen Integration sensorischer Information im PMd kann eine funktionelle Beteiligung des PMd auch an der somatosensorischen Führung von Handbewegungen angenommen werden [Siebner et al., 2001]. Wie für die SMA konnte in den letzten Jahren ein rostro-kaudaler Gradient in Bezug auf die funktionelle Spezialisierung des PMd nachgewiesen werden [Johnson et al., 1996, Fujii et al., 2000]. So zeigen Neurone im rostralen Anteil des PMd bevorzugt eine Aktivitätszunahme in Relation zum sensorischen Instruktionssignal (engl. *signal related activity*) oder dem sensomotorischen Kontext (engl. *set specific activity*) [Johnson et al., 1996]. Funktionelle Aktivierungsstudien am Menschen legen ebenfalls eine solche Unterteilung nahe [Iacoboni et al., 1998, Grafton et al., 1998, Boussaoud, 2001, Picard et al., 2001, Simon et al., 2002]. Der rostrale Anteil des PMd spielt eine wichtige Rolle bei der Bewegungsauswahl in Abhängigkeit von externen Instruktionssignalen [Grafton et al., 1998] und räumliche Aufmerksamkeitsprozesse verstärken die Aktivität im rostralen PMd [Boussaoud, 2001, Simon et al., 2002]. Dagegen ist der kaudale Anteil besonders an der Vorbereitung der Bewegungsausführung und der sensomotorischen “*online*”-Kontrolle der Bewegungsausführung beteiligt [Grafton et al., 1998, Siebner et al., 2001, Simon et al., 2002].

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen und erweitern die Befunde zur funktionellen Beteiligung des PMd an der Kontrolle feiner Handbewegungen. Alle Schreib- und Zeichenbedingungen führten zu einer konsistenten Aktivierung im linken PMd. Während des automatisierten Schreibens war die regionale Spitzenaktivierung weiter dorsolateral lokalisiert (x,y,z = -39, -14, 62) verglichen zur geschwindigkeitskontrollierten Schreibaufgabe (x,y,z = -27, -5, 67). Dieser Befund passt gut zu der Annahme eines rostrokaudalen Gradienten im PMd. Die mit vermehrter Aufmerksamkeit assoziierte kontrollierte Schreibaufgabe aktivierte rostrale Anteile des PMd, während

die automatisierten Schreibaufgaben, die eine höhere Anforderung an das *online*-Monitoring stellten, vor allem den kaudalen Abschnitt des PMd aktivierten. Diese Annahme wurde durch den direkten Vergleich der BOLD-Signalveränderungen während der zwei Schreibbedingungen bestätigt, da der kaudale Anteil des linken PMd (Maximum bei $x,y,z = 36, -14, 64$) eine stärkere funktionelle Aktivierung während des automatisierten Schreibens zeigte. Es wird daher gefolgert, dass dem kaudalen Abschnitt des PMd (zusammen mit dem kaudalen Anteil der SMA) eine wesentliche Rolle bei der automatisierten schnellen Durchführung von Schreibbewegungen zukommt. Hierbei scheint der kaudale PMd insbesondere an der raschen sensomotorischen *online*-Implementierung der kinästhetischen Rückkopplung von der Schreibhand in die Bewegungsausführung beteiligt zu sein.

Im Gegensatz zum automatisierten Schreiben führte das kontrollierte Schreiben und die Zeichenaufgabe zu einer konsistenten Aktivierung des rechten rostralen PMd. Die zusätzliche rechtshemisphärische Aktivierung lässt sich auf ein höheres Maß an räumlicher Aufmerksamkeit während dieser Aufgaben zurückführen [Boussaoud, 2001]. Dieser Befund deckt sich mit der Voruntersuchung von [Siebner et al., 2001], die eine vermehrte Aktivierung des rechten rostralen PMd während des geschwindigkeitskontrollierten Schreibens fand. Die rechtshemisphärische Aktivierung des rostralen PMd während der Zeichenaufgabe erklärt die von [Schreiber et al., 1983] beschriebene Hemisphärenasymmetrie des Bereitschaftspotentials mit linkshemisphärischer Lateralisierung in der Schreibaufgabe und rechtshemisphärischer Lateralisierung in der Zeichenaufgabe. Passend zu dieser Annahme führte die Zeichenaufgabe im Vergleich zu den Schreibaufgaben zu einer vermehrten Aktivierung des rechten superioren parietalen Kortex (Maximum bei $x,y,z = 33, -55, 61 / 18, -52, 61$), der funktionell mit dem rechten PMd eng verbunden ist [Rizzolatti et al., 1998].

Kapitel 5

Zusammenfassung

Die vorliegende Studie nutzte die funktionelle Kernspintomografie, um die regionale synaptische Aktivität im primärmotorischen und prämotorisch frontalen Kortex während des Schreibens und Zeichnens bei gesunden Probanden zu untersuchen. Bei vierzehn rechtshändigen Probanden wurden aufgabenbezogen regionale Veränderungen des BOLD-Signals aufgezeichnet, während diese ohne visuelle Rückkopplung auf einem Grafiktablett schrieben und zeichneten. Dabei wurden drei Bedingungen untersucht: Beim “automatisierten Schreiben” sollte der Proband flüssig mit gewohnter Handschrift schreiben, beim “kontrollierten Schreiben” hingegen das gleiche Wort etwa halb so schnell schreiben wie vorher, und beim “Zeichnen” ein Fünfeck malen. Letztere beide Bedingungen erforderten die ständige Anpassung der Bewegungen an die somatosensorische *Feedback*-Information der Schreibhand. Der Kontakt des Stiftes auf dem Schreibtablett wurde registriert und die für die Schreib- oder Zeichenaufgabe benötigte Dauer ermittelt. Linkshemisphärisch führte die Durchführung aller drei Aufgaben zu einer konsistenten Zunahme des BOLD-Signals im primärmotorischen Handareal (M1-Hand), dem supplementärmotorischen Areal (SMA) und dem dorsalen prämotorischen Kortex (PMd). Während des langsamen Schreibens und der Zeichenaufgabe wurde zusätzlich der rechte dorsale prämotorische Kortex aktiviert. Zu signifikanten Deaktivierungen kam es im rechten primärmotorischen Kortex und im linken und rechten präfrontalen Kortex. In einer kategoriellen Differentialanalyse konnte gezeigt werden, dass die Deaktivierungen im rechten primärmotorischen Kortex beim automatisierten Schreiben stärker ausgeprägt waren als beim kontrollierten Schreiben und beim Zeichnen als Hinweis auf eine stärkere transkallosale Inhibition des rechten M1-Hand während des automatisierten Schreibens. Die Aktivierung im linken prämotorischen Areal war beim automatisierten Schreiben signifikant stärker als beim kontrollierten Schreiben und beim Zeichnen. Die Aktivierungen in der SMA waren im vorderen Anteil

der kaudalen SMA lokalisiert. Im linken PMd zeigte sich ein rostrokaudaler Gradient des Aktivierungsmusters mit einer präferentiellen Aktivierung des kaudalen Anteils des PMd während des automatisierten Schreibens.

Literaturverzeichnis

- [Badettini et al., 1992] Bandettini PA, Wong EC, Hinks RS, Tikofsky RS, Hyde JS. Time course EPI of human brain function during task activation. *Magn Reson Med* 1992. 25: 390–397.
- [Bartenstein, 1997] Bartenstein P, Weindl A, Spiegel S, Boecker H, Wenzel R, Ceballos–Baumann AO, Minoshima S, Conrad B. Central motor processing in Huntington’s disease. *Brain* 1997. 120: 1553–1567.
- [Blinkenberg et al., 1996] Blinkenberg M, Bonde C, Holm S, Svarer C, Andersen J, Paulson OB, Law I. Rate dependence of regional cerebral activation during performance of a repetitive motor task: a PET study. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996. 16: 794–803.
- [Bloch et al., 1946] Bloch R, Hansen WW, Packard ME. Nuclear induction. *Physiol Rev* 1946. 69: 127–128.
- [Boecker et al., 1998] Boecker H, Dagher A, Ceballos-Baumann AO, Passingham RE, Samuel M, Friston KJ, Poline J, Dettmers C, Conrad B, Brooks DJ. Role of the human rostral supplementary motor area and the basal ganglia in motor sequence control: investigations with H₂ ¹⁵O PET. *J Neurophysiol* 1998. 79(2): 1070–1080.
- [Boussaoud, 2001] Boussaoud D. Attention versus intention in the primate premotor cortex. *Neuroimage* 2001. 14 (1 Pt 2): 40–45.
- [Brooks et al., 1987] Brooks RA, Di Chiro G. Magnetic resonance imaging of stationary blood: a review. *Med Phys* 1987. 14: 903–913.
- [Brooks, 1993] Brooks DJ. Neuroimaging of movement disorders. In: Watts RL, Koller WC (eds.). *Movement disorders: Neurologic principles and practice*. McGraw–Hill. New York 1997: 31–48.
- [Caminiti et al., 1991] Caminiti R, Johnson PB, Galli C, Ferraina S, Burnod Y. Making arm movements within different parts of space: the premotor

- and motor cortical representation of a coordinate system for reaching to visual targets. *J Neurosci* 1991. 11(5): 1182–1197.
- [Ceballos–Baumann et al., 1997] Ceballos–Baumann AO, Sheean G, Passingham RE, Marsden CD, Brooks DJ. Botulinum toxin does not reverse the cortical dysfunction associated with writer’s cramp. A PET study. *Brain* 1997. 120: 571–582.
- [Chen et al., 2003] Chen R, Yung D, Li JY. Organization of ipsilateral excitatory and inhibitory pathways in the human motor cortex. *J Neurophysiol* 2003. 89(3): 1256–1264.
- [Cohen et al., 1994] Cohen MS, Bookheimer SY. Localization of brain function using magnetic resonance imaging. *Trends Neurosci* 1994. 17: 268–277.
- [Crammond et al., 1996] Crammond DJ, Kalaska JF. Differential relation of discharge in primary motor cortex and premotor cortex to movements versus actively maintained postures during a reaching task. *Exp Brain Res* 1996. 108(1): 45–61.
- [Creutzfeld, 1975] Creutzfeld OD. Neurophysiological correlates of different functional states of the brain. In: Ingvar DJ, Lassen NA (eds.). *Brain work: the coupling of function, metabolism, and blood flow in the brain*. Munksgaard, Copenhagen. 1975. 22–47.
- [De Yoe et al., 1994] De Yoe EA, Bandettini P, Neitz J, Miller D, Winans P. Functional magnetic resonance imaging (fmri) of the human brain. *J Neurosci Methods* 1994. 54: 171–187.
- [Deiber et al., 1991] Deiber MP, Passingham RE, Colebatch JG, Friston KJ, Nixon PD, Frackowiak RS. Cortical areas and the selection of movement: a study with positron emission tomography. *Exp Brain Res* 1991. 84(2): 393–402.
- [Dettmers et al., 1995] Dettmers C, Fink GR, Lemon RN, Stephan KM, Passingham RE, Silberzweig D, Holmes A, Ridding MC, Brooks DJ, Frackowiak RS. Relation between cerebral activity and force in motor areas of human brain. *J Neurophysiol* 1995. 74: 802–815.
- [Dum et al., 1991] Dum RP, Strick PL. The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. *J Neurosci* 1991. 11: 667–689.

- [Eichhorn et al., 1996] Eichhorn TE, Gasser T, Mai N, Marquardt C, Arnold G, Schwarz J, Oertel WH. Computational analysis of open loop handwriting movements in Parkinson's disease: a rapid method to detect dopamimetic effects. *Mov Disord* 1996. 11: 289–297.
- [Feldmann, 1974] Feldmann AG. Change of muscle length due to shift of the equilibrium point of the muscle–load system. *biofizika* 1974. 19: 534–538.
- [Ferber et al., 1992] Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol* 1992. 453: 525–546.
- [Fox et al., 1986] Fox PT, Raichle ME. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986. 83: 1140–1144.
- [Fox et al., 1988] Fox PT, Raichle ME, Mintun MA. Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science* 1988. 241: 462–464.
- [Fox et al., 1989] Fox PT, Mintun MA. Non-invasive functional brain mapping by change distribution analysis of averaged PET images of H₂ ¹⁵O tissue activity. *J Nucl Med* 1989. 30: 141–149.
- [Frahm et al., 1992] Frahm J, Bruhn H, Merboldt KD, Hanicke W. Dynamic MRI of human brain oxygenation during rest and photic stimulation. *J Magn Reson Imaging* 1992. 2: 501–505.
- [Frahm et al., 1993] Frahm J, Merboldt KD, Hanicke W. Functional MRI of human brain activation at high spatial resolution. *Magn Reson Med* 1993. 29: 139–144.
- [Frahm et al., 1996] Frahm J, Krüger G, Merboldt KD, Kleinschmidt A. Dynamic uncoupling and recoupling of perfusion and oxidative metabolism during focal brain activation in man. *Magn Reson Med* 1996. 35:143–148.
- [Freund et al., 1985] Freund HF. Lesions of premotor cortex in man. *Brain* 1985. 108: 697–733.
- [Friston et al., 1994] Friston KJ, Worsley KJ, Frackowiak RSJ, Mazziotta JC, Evans AC. Assessing the Significance of Focal Activations Using their Spatial Extent. *Human Brain Mapping* 1994. 1: 214–220.

- [Friston et al., 1995] Friston KJ, Ashburner J, Poline JB, Frith CD, Heather JD, Frackowiak RSJ. Spatial Registration and Normalization of Images. *Human Brain Mapping* 1995. 2: 165-189.
- [Friston et al., 1995a] Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JP, Frith CD, Frackowiak RSJ. Statistical Parametric Maps in Functional Imaging: A General Linear Approach. *Human Brain Mapping* 1995. 2:189-210.
- [Fujii et al., 2000] Fujii N, Mushiake H, Tanji J. Rostrocaudal Distinction of the Dorsal Premotor Area Based on Oculomotor Involvement. *J Neurophysiol* 2000. 83: 1764–1769.
- [Geffen et al., 1994] Geffen GM, Jones DL, Geffen LB. Interhemispheric control of manual motor activity. *Behav Brain Res* 1994. 64: 131-140.
- [Gerloff et al., 1997] Gerloff C, Corwell B, Chen R, Hallett M, Cohen LG. Stimulation over the human supplementary motor area interferes with the organization of future elements in complex motor sequences. *Brain* 1997. 120 (Pt 9): 1587–1602.
- [Geyer et al., 2000] Geyer S, Matelli M, Luppino G, Zilles K. Functional neuroanatomy of the primate isocortical motor system. *Anat Embryol* 2000. 202: 443-474.
- [Gilio et al., 2003] Gilio F, Rizzo V, Siebner HR, Rothwell JC. Effects on the right motor hand-area excitability produced by low-frequency rTMS over human contralateral homologous cortex. *J Physiol* 2003. 551(Pt 2): 563–573.
- [Grafton et al., 1996] Grafton ST, Arbib AM, Fadiga L, Rizzolatti G. Localization of grasp representations in humans by positron emission tomography. *Exp Brain Res* 1996. 112: 103–111.
- [Grafton et al., 1998] Grafton ST, Fagg AH, Arbib MA. Dorsal premotor cortex and conditional movement selection: A PET functional mapping study. *J Neurophysiol* 1998. 79(2): 1092–1097.
- [Haacke et al., 1994] Haacke EM, Hobkins A, Lai S, Buckley P, Friedman L, Meltzer H, Hedera P, Friedland R, Klein S, Thompson L, Detterman D, Tkach J, Lewin JS. 2D and 3D high resolution gradient echo functional imaging of the brain: venous contributions to signal in motor cortex studies. *NMR Biomed* 1994. 7: S.54.

- [Hamzei et al., 2002] Hamzei F, Dettmers C, Rzanny R, Liepert J, Büchel C. Reduction of excitability (“inhibition”) in the ipsilateral primary motor cortex is mirrored by fMRI signal decreases. *Neuroimage* 2002. 17: 490–496.
- [He et al., 1993] He SQ, Dum RP, Strick PL. Topographic organization of corticospinal projections from the frontal lobe: motor areas on the lateral surface of the hemisphere. *J Neurosci* 1993. 13: 952–980.
- [Hikosaka et al., 1996] Hikosaka O, Sakai K, Miyauchi S, Takino R, Sasaki Y, Putz B. Activation of human presupplementary motor area in learning of sequential procedures: a functional MRI study. *J Neurophysiol* 1996. 76(1): 617–621.
- [Hollerbach, 1981] Hollerbach JM. An oscillation theory of handwriting. *Biol Cybern* 1981. 39: 139–156.
- [Holmes et al., 1996] Holmes AP, Blair RC, Watson JDG, Ford I. Non-Parametric Analysis of Statistic Images From Functional Mapping Experiments. *J Cereb Blood Flow and Metabolism* 1996. 16: 7-22.
- [Hummelsheim et al., 1986] Hummelsheim H, Wiesendanger M, Bianchetti M, Wiesendanger R, Macpherson J. Further investigations of the efferent linkage of the supplementary motor area (SMA) with the spinal cord in the monkey. *Exp Brain Res* 1986. 65(1): 75–82.
- [Iacoboni et al., 1998] Iacoboni M, Woods RP, Mazziotta JC. Bimodal (auditory and visual) left frontoparietal circuitry for sensorimotor integration and sensorimotor learning. *Brain* 1998. 121 (Pt 11): 2135–2143.
- [Iadecola, 1993] Iadecola C. Regulation of the cerebral microcirculation during neural activity: is nitric oxide the missing link? *Trends Neurosci* 1993. 16: 206–214.
- [Ibanez et al., 1995] Ibanez V, Deiber MR, Sadato N, Deiber MP, Le Bihan D, Hallett M. Effects of stimulus rate on regional cerebral blood flow after median nerve stimulation. *Brain* 1995. 118: 1339-1351.
- [Ibanez et al., 1999] Ibanez V, Sadato N, Karp B, Deiber MP, Hallett M. Deficient activation of the motor cortical network in patients with writer’s cramp. *Neurology* 1999. 53: 96–105.
- [Indovina et al., 2001] Indovina I, Sanes JN. On somatotopic representation centers for finger movements in human primary motor cortex and supplementary motor area. *Neuroimage* 2001. 13: 968–974.

- [Jackson et al., 1996] Jackson SR, Husain M. Visuomotor functions of the lateral pre-motor cortex. *Curr Opin Neurobiol* 1996. 6(6): 788–795.
- [Jancke et al., 1998] Jancke L, Specht K, Mirazade S, Loose R, Himmelbach M, Lutz K, Shah NJ. A parametric analysis of the “rate effect” in the sensorimotor cortex: a functional magnetic resonance imaging analysis in human subjects. *Neurosci Lett* 1998. 252: 37-40.
- [Johnson et al., 1996] Johnson PB, Ferraina S, Bianchi L, Caminiti R. Cortical networks for visual reaching: physiological and anatomical organization of frontal and parietal lobe arm regions. *Cereb Cortex* 1996. 6: 102–119.
- [Josephs et al., 1997] Josephs O, Turner R, Friston KJ. Event-related fMRI. *Hum Brain Mapp* 1997. 5: 243–248.
- [Jueptner et al., 1997] Jueptner M, Frith CD, Brooks DJ, Frackowiak RS, Passingham RE. Anatomy of motor learning. Subcortical structures and learning by trial and error. *J Neurophysiol* 1997. 77: 1325–1337.
- [Katanoda et al. 2001] Katanoda K, Yoshikawa K, Sugishita M. A functional MRI study on the neural substrates for writing. *Hum Brain Mapp* 2001. 13(1): 34–42.
- [Kawashima et al., 1999] Kawashima R, Inoue K, Sugiura M, Okada K, Ogasawa A and Fukuda H. A positron emission tomography study of self-paced finger movements at different frequencies. *Neuroscience* 1999. 92: 107–112.
- [Kuschinsky et al., 1978] Kuschinsky W, Wahl M. Local chemical and neurogenic regulation of cerebral vascular resistance. *Physiol Rev* 1978. 58: 656–689.
- [Kruggel et al., 1998] Kruggel F, Descombes X, von Cramon D. Preprocessing of fMRI data sets. In: Workshop on Biomedical Image Analysis. IEEE Computer Press, Los Alamos, 1998.
- [Kwong et al., 1992] Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weiskoff RM, Poncelet BP, Kennedy DN, Hoppel BE, Cohen MS, Turner R, Cheng HM, Brady TJ, Rosen BR. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992. 89: 5675–5679.

- [Lauterbur, 1973] Lauterbur PC. Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature* 1973. 242: 190–191.
- [Leinsinger et al., 2001] Leinsinger G, Hahn K. Indikationen zur bildgebenden Diagnostik. Springer Verlag Berlin–Heidelberg–New York. 2001. 45–60.
- [Liepert et al., 2001] Liepert J, Dettmers C, Terborg C, Weiller C. Inhibition of ipsilateral motor cortex during phasic generation of low force. *Clin Neurophysiol* 2001. 112(1): 114–121.
- [Limmer, 2002] Limmer CP. Funktionelle Neuroanatomie automatisierter und kinästhetisch kontrollierter Schreibbewegungen. Eine zerebrale Aktivierungsstudie mit der $H_2^{15}O$ –Positronen–Emmissions–Tomographie. München, Techn. Univ., Diss., 2002.
- [Lou et al., 1987] Lou CH, Edvinsson L, Mac Kenzie TE. The concept of coupling blood flow to brain function: Revision required? *Ann Neurol* 1987. 22: 289–297.
- [Logothetis et al., 2001] Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 2001. 412: 150–157.
- [Luppino et al., 1990] Luppino G, Matelli M, Rizzolatti G. Cortico–cortical connections of two electrophysiologically identified arm representations in the mesial agranular frontal cortex. *Exp Brain Res* 1990. 82(1): 214–218.
- [Mai, 1992] Mai N. Differentielle Ansätze zur Behandlung zerebraler Schreibstörungen. *praxis ergotherapie* 1992. 5: 84–95.
- [Mai et al., 1995] Mai N, Marquardt C. Schreibtraining in der neurologischen Rehabilitation. *EKN–Materialien für die Rehabilitation* 1995. 8: 20–27.
- [Makuuchi et al., 2003] Makuuchi M, Kaminaga T, Sugishita M. Both parietal lobes are involved in drawing: a functional MRI study and implications for constructional apraxia. *Brain Res Cogn Brain Res* 2003. 16: 338–347.
- [Mansfield, 1977] Mansfield P. Multi–planar image formation using spin–echos. *Journal of Solid State Physics* 1977. 10: 85–108.

- [Malonek et al., 1996] Malonek D, Grinvald A. Interactions between electrical activity and cortical macrocirculation revealed by imaging spectroscopy: implications for functional brain mapping. *Science* 1996. 272: 551–554.
- [Marquardt et al., 1996] Marquardt C, Gentz W, Mai N. On the role of vision in skilled handwriting. In: Simner ML, Leedham G, Thomaassen AJWM (eds.). *Handwriting and drawing research*. IOS Press: Amsterdam (1996): 87–97.
- [Marquardt et al., 1999] Marquardt C, Gentz W, Mai N. Visual control of automated handwriting movements. *Exp Brain Res* 1999. 128: 224–228.
- [Matsuzaka et al., 1996] Matsuzaka Y, Tanji J. Changing directions of forthcoming arm movements: neuronal activity in the presupplementary and supplementary motor area of monkey cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1996. 76(4): 2327–2342.
- [McGonigle et al., 2000] McGonigle DJ, Howseman AM, Athwal BS, Friston KJ, Frackowiak RSJ, Holmes AP. Variability in fMRI: an examination of intersession differences. *Neuroimage* 2000. 11: 708–734.
- [Meyer et al., 1995] Meyer BU, Roricht S, Gräfin von Einsiedel H, Kruggel F, Weindl A. Inhibitory and excitatory interhemispheric transfers between motor cortical areas in normal humans and patients with abnormalities of the corpus callosum. *Brain* 1995. 118(Pt 2): 429–440.
- [Moseley et al., 1996] Moseley ME, de Crespigny A, Spielman DM. Magnetic resonance imaging of human brain function. *Surg Neurol* 1996. 45: 385–391.
- [Nagahama et al., 1999] Nagahama Y, Okada T, Katsumi Y, Hayashi T, Yamauchi H, Sawamoto N, Toma K, Nakamura K, Hanakawa T, Konishi J, Fukuyama H, Shibasaki H. Transient neural activity in the medial superior frontal gyrus and precuneus time locked with attention shift between object features. *Neuroimage* 1999. 10(2): 1993–1999.
- [Nakamura et al., 1998] Nakamura K, Sakai K, Hikosaka O. Neuronal activity in medial frontal cortex during learning of sequential procedures. *J Neurophysiol* 1998. 80(5): 2671–2687.
- [Obrig et al., 1996] Obrig H, Wolf T, Doge C, Hulsing JJ, Dirnagl U, Villringer A. Cerebral oxygenation changes during motor and somatosensory

- stimulation in humans, as measured by near-infrared spectroscopy. *Adv Exp Med Biol* 1996. 388: 219–224.
- [Ogawa et al., 1990] Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, Glynn P. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med* 1990. 14: 68–78.
- [Ogawa et al., 1992] Ogawa S, Lee TM. Blood oxygenation level dependent MRI of the brain: Effects of seizure induced by kainic acid in rat. *Proc Soc Magn Reson Med* 1992. S. 501.
- [Oldfield, 1971] Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia* 1971. 9: 97–113.
- [Pauling et al., 1936] Pauling L, Coryell C. The magnetic properties and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbonmonoxyhemoglobin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1936. 22: 210-216.
- [Paus et al., 1998] Paus T, Jech R, Thompson C, Comeau R, Peters T, Evans AC. Dosedependant reduction of cerebral blood flow during rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human sensorimotor cortex. *J Neurophysiol* 1998. 79: 1102–1107.
- [Picard et al., 1996] Picard N, Strick PL. Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation. *Cereb Cortex* 1996. 6: 342–353.
- [Picard et al., 2001] Picard N, Strick PL. Imaging the premotor areas. *Curr Opin Neurobiol* 2001. 11: 663–672.
- [Preibisch et al., 2001] Preibisch C, Berg D, Hofmann E, Solymosi L, Naumann M. Cerebral activation patterns in patients with writer’s cramp: a functional magnetic resonance study. *J Neurol* 2001. 248: 10–17.
- [Purcell et al., 1946] Purcell EM, Torrey HC, Pound CV. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Physiol Rev* 1946. 64: 37–38.
- [Rijntjes et al., 1999] Rijntjes M, Dettmers C, Büchel C, Kiebel S, Frackowiak RSJ, Weiller C. A Blueprint for Movement: Functional and Anatomical Representations in the Human Motor System. *J Neurosci* 1999. 19(18): 8043–8048.

- [Rizzolatti et al., 1996] Rizzolatti G, Luppino G, Matelli M. The classic supplementary motor area is formed by two independent areas. In: Luders HO (eds.). *Supplementary Sensorimotor Area*. Lippincott–Raven, Philadelphia (1996). 45–56.
- [Rizzolatti et al., 1998] Rizzolatti G, Luppino G, Matelli M. The organization of the cortical motor system: new concepts (Review). *Electroencephal Clin Neurophysiol* 1998. 106: 283–296.
- [Roland, 1993] Roland PE. *Brain activation*. Wiley–Liss, New York. 1993.
- [Roth et al., 1996] Roth R, Decety J, Raybaudi M, Massarelli R, DelonMartin C, Segebarth C, Morand S, Gemignani A, Decors N, Jeannerod M. Possible involvement of primary motor cortex in mentally simulated movement: A functional magnetic resonance imaging study. *NeuroReport* 1996. 7: 1280–1284.
- [Sadato et al., 1997] Sadato N, Ibanez V, Campbell G, Deiber MP, Le Bihan D, Hallett M. Frequency–dependent changes of regional cerebral blood flow during finger movements: functional MR compared to PET. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997. 17: 670–679.
- [Sakai et al., 1999] Sakai K, Hikosaka O, Miyauchi S, Sasaki Y, Fujimaki N, Putz B. Presupplementary Motor Area Activation during Sequence Learning Reflects Visuo-Motor Association. *J Neurosci* 1999. 19: RC 1.
- [Schreiber et al., 1983] Schreiber H, Lang M, Lang W, Kornhuber A, Heise B, Keidel M, Deecke L, Kornhuber HH. Frontal hemispheric differences in the Bereitschaftspotential associated with writing and drawing. *Hum Neurobiol* 1983. 2(3): 197–202.
- [Seitz et al., 1997] Seitz R, Canavan AG, Yaguez L, Herzog H, Tellmann L, Knorr U, Huang Y, Homberg V. Representations of graphomotor trajectories in the human parietal cortex: evidence for controlled processing and automatic performance. *Eur J Neurosci* 1997. 9: 278–289.
- [Shima et al., 1996] Shima K, Mushiake H, Saito N, Tanji J. Role for cells in the presupplementary motor area in updating motor plans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996. 93(16): 8694–8698.
- [Shima et al., 2000] Shima K, Tanji J. Neuronal activity in the supplementary and presupplementary motor areas for temporal organization of multiple movements. *J Neurophysiol* 2000. 84(4): 2148–2160.

- [Siebner et al., 1999] Siebner HR, Ceballos–Baumann A, Standhardt H, Auer C, Conrad B, Alesch F. Changes in handwriting due to bilateral high–frequency stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson’s disease. *Mov Disord* 1999. 14: 964–971.
- [Siebner et al., 2001] Siebner HR, Limmer C, Peinemann A, Bartenstein P, Drzezga A, Conrad B. Brain correlates of fast and slow handwriting in humans: a PET–performance correlation analysis. *Eur J Neurosci* 2001. 14(4): 726–736.
- [Stephan et al., 1995] Stephan KM, Fink GR, Passingham RE, Silberzweig D, Ceballos–Baumann AO, Frith CD, Frackowiak RSJ. Functional anatomy of the mental representation of upper extremity movements in healthy subjects. *J Neurophysiol* 1995. 73: 373–386.
- [Simon et al., 2002] Simon SR, Meunier M, Los Piettre AM, Berardi AM, Segebarth CM, Boussaoud D. Spatial Attention and Memory Versus Motor Preparation: Premotor Cortex Involvement as Revealed by fMRI. *J Neurophysiol* 2002. 88: 2047–2057.
- [Talairach et al., 1988] Talairach J, Tournoux P. Co–planar stereotaxic atlas of the human brain. Thieme Verlag, Stuttgart, 1988.
- [Tanji, 1994] Tanji J. The supplementary motor area in the cerebral cortex. *Neurosci Res* 1994. 19: 251–268.
- [Tanji et al., 1994] Tanji J, Shima K. Role for supplementary motor area cells in planning several movements ahead. *Nature* 1994. 371(6496): 423–416.
- [Thulborn et al., 1982] Thulborn KR, Waterton JC, Matthews PM, Radda GK. Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. *Biochem Biophys Acta* 1982. 714: 265–270.
- [Turner et al., 1998] Turner RS, Grafton ST, Votaw JR, Delong MR, Hoffman JM. Motor subcircuits mediating the control of movement velocity: a PET study. *J Neurophysiol* 1998. 80: 2162–2176.
- [Vroboiev et al., 1998] Vroboiev V, Govoni P, Rizzolatti G, Matelli M, Lupino G. Parcellation of human mesial area 6: cytoarchitectonic evidence for three separate areas. *Eur J Neurosci* 1998. 10: 2199–2203.

- [Wise et al., 1997] Wise SP, Boussaoud D, Johnson PB, Caminiti R. Premotor and parietal cortex: corticocortical connectivity and combinatorial computations. *Annu Rev Neurosci* 1997. 20: 25–42.
- [Worsley et al.,1998] Worsley KJ, Poline JB, Friston KJ, Evans AC. Characterizing the response of PET and fMRI data using multivariate linear models. *NeuroImage* 1998. 6: 305-319.
- [Zilles et al., 1996] Zilles K, Schlaug G, Geyer S, Luppino G, Matelli M, Qu M, Schleicher A, Schormann T. Anatomy and transmitter receptors of the supplementary motor areas in the human and nonhuman primate brain. In: Luders HO (eds.). *Supplementary Sensorimotor Area*. Lippincott–Raven, Philadelphia (1996). 29–43.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich sehr bei den MitarbeiterInnen der Neurologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München für ihre Hilfe und Unterstützung beim Entstehen dieser Arbeit bedanken. Herrn Prof. Dr. B. Conrad danke ich für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit, die Studie an seiner Klinik durchführen zu können.

Vielen Dank an Dr. Alexander Peinemann, Dr. Peter Erhard und meine Mitdotorandin Beatrice Takano für die Unterstützung bei der technischen Durchführung und statistischen Datenanalyse der Untersuchungen.

Sehr bedanken möchte ich mich bei meinen Probanden, die mit großem zeitlichen Engagement uneigennützig diese Arbeit ermöglichten.

Schließlich möchte ich mich ganz besonders bei meinem Betreuer Dr. Hartwig Siebner bedanken. Er war für mich während der ganzen Arbeit jederzeit erreichbar und stand mir bei den Untersuchungen, der Auswertung und dem Verfassen der Arbeit immer hilfreich und ermutigend zur Seite.