

Funktionell topographische
Charakterisierung der Basalganglien bei der
Generierung neuer Bewegungssequenzen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Christian Hüppe
aus Wesel

2010

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. H. Boecker
2. Gutachter: Prof. Dr. med. V. A. Coenen

Tag der Mündlichen Prüfung: 29.03.2010

Aus der Radiologischen Klinik der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. H. H. Schild

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online
elektronisch publiziert

Meinen lieben Eltern mit Dank gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	9
KAPITEL 1 Einleitung	10
KAPITEL 2 Material, Methodik, Probanden	15
2.1. Magnetresonanztomographie	15
2.1.1. Einführung in die Magnetresonanztomographie	15
2.1.2. Funktionelle Magnetresonanztomographie	20
2.1.3. Rauschen und Artefakte	23
2.2. Experimentelles Design	25
2.3. Versuchsaufbau und Materialien	28
2.3.1. MRT-Sequenzen	29
2.3.2. Die Probanden der Studie	30
2.3.3. Anleitung und Training	31
2.4. Paradigma	32
2.4.1. Darstellung der Anweisungen	33
2.4.2. Instruktionsphase	34
2.4.3. Farbbalkenphase und Farbwechsel	34

2.4.4.	Intertrial-Intervall	36
2.4.5.	Planungs- und Bewegungsphase	36
2.4.6.	<i>rest</i> -Bedingung	38
<hr/>		
KAPITEL 3	Datenverarbeitung	40
3.1.	Präprozessierung (Preprocessing)	40
3.1.1.	Konvertierung des Datenformates	40
3.1.2.	Flippen der Daten	41
3.1.3.	Slice time Korrektur	43
3.1.4.	Realignment	43
3.1.5.	Normalisierung (Normalize)	45
3.1.6.	Glätten (Smoothing)	46
3.1.7.	Koregistrierung (Coregistration)	46
3.2.	Verarbeitung der Verhaltensdaten	47
3.2.1.	Automatische Fehlererkennung	48
3.2.2.	Automatische Aufbereitung der Daten	50
3.3.	Analyse der Verhaltensdaten	51
3.4.	MRT-Datenanalyse	52
3.4.1.	Präprozessing	52
3.4.2.	Modell Estimierung und Statistik	53
<hr/>		
KAPITEL 4	Ergebnisse	55
4.1.	Verhaltensdaten	55
4.2.	fMRT-Daten	57
4.2.1.	Aktivierung bezogen auf die Planung	57
4.2.2.	Aktivierung bezogen auf die Bewegungsausführung	62
4.2.3.	Unterschiede der planungsbezogenen Aktivierung beim Vergleich der <i>generate</i> - mit der <i>recall</i> -Bedingung	63
<hr/>		
KAPITEL 5	Diskussion	66

KAPITEL 6 Zusammenfassung	73
<hr/>	
KAPITEL A Tabellen	75
<hr/>	
Literaturverzeichnis	87
<hr/>	
Danksagung	97

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Analysis of Variances
ASCII	American Standard Code for Information Interchange
BOLD	Blood Oxygenation Level-Dependent
CT	Computertomographie
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
EPI	echo-planare Bildgebung
FDR	False Discovery Rate
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FOV	Field of View
FWE	Familywise Error
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
GEN	generate-Bedingung
GPI	Globus Pallidus
H ⁺	Wasserstoffprotonen
HF	Hochfrequenz
HRF	Hemodynamic Response Function

I	Instruktionsphase
IP	Planungsphase
L	links
M	Motor-/Ausführungsphase
M1	primärmotorischer Kortex
MNI	Montreal Neurological Institute
MR	Magnetresonanz
PD	Parkinson-Patienten
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
R	rechts
REC	recall-Bedingung
REST	Ruhe-Bedingung
ROI	Region of Interest
SMA	supplementär-motorische Area
SNr	Substantia nigra pars reticulata
SPM	Statistical Parametric Mapping
TE	Echozeit
ToL	Tower of London
TR	Repetitionenzeit
ZS	Zwangsstörungen

KAPITEL 1

Einleitung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der funktionellen Beteiligung der Basalganglien bei der Generierung neuer Bewegungssequenzen. Die Daten der vorgenommenen Analysen wurden mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) innerhalb einer ereigniskorrelierten Studie erhoben.

Neben der Computertomographie (CT) stellt die Magnetresonanztomographie (MRT) das wichtigste diagnostische Verfahren zur Erstellung von Schnittbildern des menschlichen Körpers dar. Dabei zeichnen sich MRT-Bilder durch eine höhere Detailauflösung und den Vorteil aus, dass für ihre Erstellung keine Röntgenstrahlen benötigt werden. Gegenüber der Computertomographie können mit dieser Technik auch funktionelle Untersuchungen von Gehirnarealen in guter räumlicher und zeitlicher Auflösung vorgenommen werden.

Anfang der neunziger Jahre konnten Belliveau et. al mit MR¹-Kontrastmittel nach visueller Stimulation erstmals in vivo im Humanexperiment eine Sehrindenaktivierung darstellen (Belliveau

¹MR=Magnetresonanz

et al. 1991). Kurze Zeit später wurde es möglich, stimulierte Areale auch ohne Kontrastmittel darzustellen (Ogawa et al. 1992). Bei diesem neuartigen Verfahren, der sogenannten funktionellen MRT (fMRT) nutzt man die unterschiedliche Wirkung des oxygenierten und des deoxygenierten Blutes auf lokale Magnetfelder im Magnetresonanztomographen aus. Da die neuronale Aktivität im Gehirn wiederum einen Einfluss auf die Oxygenierung des Blutes im Bereich aktivierter Hirnareale hat, kann dieser Effekt zur Darstellung von Aktivität im Gehirn genutzt werden (siehe Abschnitt 2.1.2). Auch wenn die Hauptanwendung der fMRT überwiegend eine Domäne der Forschung ist, findet sie auch zunehmend Anwendung im klinischen Bereich, wie etwa der präoperativen Lokalisierung eloquenter Hirnareale (z. B. Bestimmung der Hemisphärendominanz der Sprachverarbeitung) (Gallen et al. 1994, Kober et al. 2001, Krings et al. 2001, Pujol et al. 1996, Pujol et al. 1998, Roberts et al. 2000).

Fast jeder Aspekt des Bewegungsverhaltens besteht aus multiplen Bewegungselementen, die auf sequentielle Art und Weise angeordnet sind. Abhängig von situativen Anforderungen und Veränderungen des Bewegungskontextes muss die Anordnung und die zeitliche Abfolge dieser sequentiellen Abläufe ständig angepasst und modifiziert werden. Verschiedene kortikale und subkortikale Gehirnregionen sind in die Steuerung solcher sequentieller Bewegungsabläufe involviert. Dabei sind die einbezogenen kortikalen Regionen mit den Basalganglien (siehe Abbildung 1) über parallele, funktionell und anatomisch segregierte Funktionsschleifen (*loops*) verbunden (Alexander et al. 1986, Nakano et al. 2000).

Das Ziel dieser Arbeit (Jankowski et al. 2009) war es, die Rolle der verschiedenen Basalganglienteritorien bei der Planung und Durchführung sequentieller Fingerbewegungen weiter zu spezifizieren. Im Fokus des Interesses stand dabei die Rolle der Basalganglien für die Planung neuer, „nicht routinierter“ Bewegungssequenzen, verglichen mit dem Abruf von automatisierten „routinierten“ Bewegungen. Das Verständnis der lokoregionären Beteiligung von spezifischer Basalganglienregionen bei der Generierung von Bewegungssequenzen ist von wissenschaftlichem Interesse, da klinisch relevante Beeinträchtigungen der Bewegungsplanung und -initiierung durch Affektionen insbesondere anteriorer Anteile der Basalganglien, z. B. nach ischämischen Infarkt, verursacht werden können (Troyer et al. 2004). Auch die Parkinsonkrankheit, der Störungen von Basalganglienfunktionen zugrunde liegen, geht mit Störungen der Initiierung nicht routinierter Bewegungen

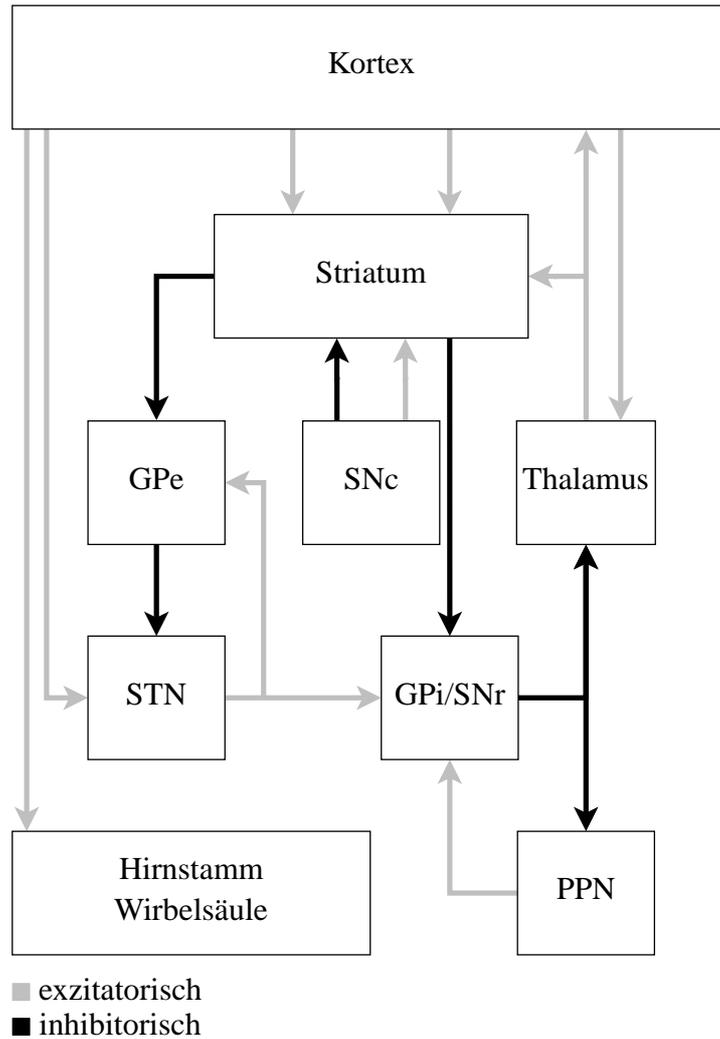


Abbildung 1.: Schematische Darstellung der Basalganglien-thalamo-kortikalen Feedback-Schleife, modifiziert nach Alexander und Crutcher (Alexander und Crutcher 1990).
 GPe: äußeres Segment des Globus Pallidus; SNc: Substantia nigra - Pars compacta; STN: Nucleus subthalamicus; GPi: inneres Segment des Globus Pallidus; SNr: Substantia nigra - Pars reticularis; PPN: Nucleus pedunculopontinus

einher (Benecke et al. 1987).

Basierend auf anatomischen und physiologischen Daten können fünf thalamo-kortikale Basalganglien-Funktionskreise (*loops*) unterschieden werden (Alexander et al. 1986, Alexander und Crutcher 1990): die *motorische*, die *okulomotorische*, zwei *assoziative* und eine *limbische* Schleife (siehe Abbildung 2). Aktuelle Daten zeigen, dass einige dieser Schleifen weiter in parallele Subschleifen unterteilt werden können (Nakano et al. 2000).

Obwohl die exakten Funktionen dieser *loops* immer noch unbekannt sind, wurde das Striatum grob in drei hauptsächlich funktionelle Zonen unterteilt, eine *sensomotorische*, eine *assoziative* und

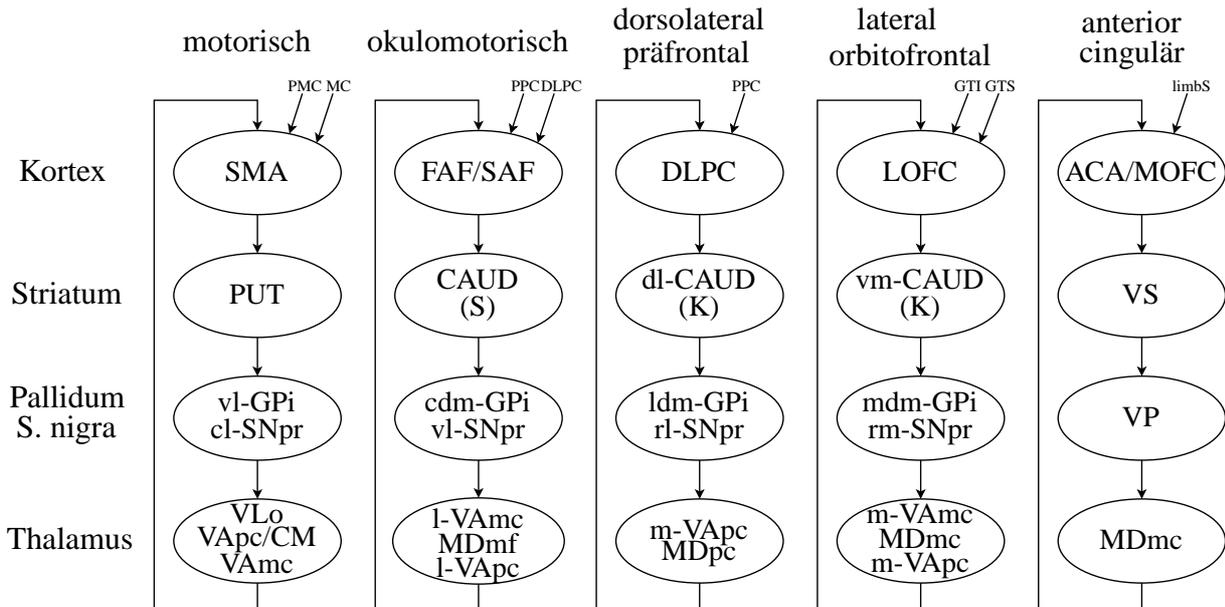


Abbildung 2.: Von Alexander et al. vorgeschlagenes Model der Basalganglien-Funktionsschleifen (Alexander et al. 1986, Alexander und Crutcher 1990). Parallele Organisation der fünf thalamo-kortikalen Basalganglien-Funktionskreise.

ACA: anterior-cinguläres Areal; CAUD: Nucleus caudatus, S: Schwanz, K: Kopf; cdm-: caudal dorso-medial; cl-: caudo-lateral; CM: Nucleus centromedianus; dl-: dorso-lateral; DLPC: dorsolateraler präfrontaler Kortex; FAF: frontales Augenfeld; GPI: Globus pallidus internus; GTI: Gyrus temporalis inferior; GTS: Gyrus temporalis superior; l-: lateral; limbS: limbisches System; ldm-: lateral dorso-medial; LOFC: lateraler orbito-frontaler Kortex; m-: medial; MC: motorischer Kortex; mdm-: medial dorso-medial; MDmc: Nucleus medialis dorsalis pars magnocellularis; MDmf: Nucleus medialis dorsalis pars multiformis; MDpc: Nucleus medialis dorsalis pars parvocellularis; MOFC: medialer orbito-frontaler Kortex; PMC: prämotorischer Kortex; PPC: posteriorer parietaler Kortex; PUT: Putamen; rl-: rostro-lateral; rm-: rostro-medial; SAF: supplementäres Augenfeld; SMA: supplementär motorisches Areal; SNpr: Substantia nigra pars reticulata; VAmc: Nucleus ventralis anterior pars magnocellularis; VApc: Nucleus ventralis anterior pars parvocellularis; vl-: ventro-lateral; VLo: Nucleus ventralis lateralis pars oralis; vm-: ventro-medial; VP: ventrales Pallidum; VS: ventrales Striatum

eine *limbische* Zone. Jede erhält Input von verschiedenen kortikalen Regionen (Nakano et al. 2000, Saint-Cyr 2003, Postuma und Dagher 2006). Bei der Durchführungsüberwachung und dem Lernen neuer Bewegungssequenzen (Poldrack et al. 2005, Jueptner et al. 1997b, Toni et al. 1998, Hikosaka et al. 2002) wird vor allem die assoziative Schleife vom dorsolateralen präfrontalen Kortex zum anterioren Striatum rekrutiert. Automatisierte, übertrainierte sequentielle Bewegungen involvieren hingegen die sensomotorische Basalganglienschleife, von der kaudalen *supplementär-motorische Area* (SMA) zum posterioren Putamen (Lehéricy et al. 2005).

Bezüglich des zeitlichen Ablaufs motorischer Planungsprozesse gibt es aktuelle bildgeberische Hinweise darauf, dass die für die Planung relevanten Netzwerke vor der eigentlichen Bewegungsausführungsphase in ihrer Aktivierung darstellbar sind. Mithilfe von fMRT (siehe Abschnitt 2.1.2)

und event-related Designs (siehe Abschnitt 2.2) konnte dies speziell für superior parietal, mesial und lateral gelegene prämotorische und cinguläre Regionen gezeigt werden, welche vor dem primärmotorischen Kortex (M1) aktiviert werden (Cunnington et al. 2002, Cunnington et al. 2003, Cunnington et al. 2005, Weilke et al. 2001). Des Weiteren belegen neuere Arbeiten, dass auch subkortikale Regionen, besonders die Basalganglien (Elsinger et al. 2006, Boecker et al. 2008) schon während der Planungsphase (d. h. vor Bewegungsbeginn) aktiviert werden. Mit ROI (Region of Interest) basierten Analysen konnten Elsinger et al. planungsbezogene Basalganglienaktivität zeigen wenn vorgegebene Fingersequenzen für eine spätere Ausführung vorbereitet wurden. Weiterhin wurde die planungsbezogene Basalganglienaktivität durch die Komplexität der Aufgabe moduliert (Elsinger et al. 2006). Boecker et al. hoben kürzlich die Beteiligung des anterioren Putamens bei selbstinitiierten Bewegungen hervor (Boecker et al. 2008).

Um die funktionelle Beteiligung der unterschiedlichen Basalganglienregionen bei der Bewegungsplanung weiter zu spezifizieren, wurde für diese Arbeit ein Sequenzgenerierungsaufgabe verwendet. Hierbei sollte die Hirnaktivität während der Planung von neuen Fingerbewegungssequenzen mit der Hirnaktivität verglichen werden, welche beim Abruf von zuvor erlernten „automatisierten“ Bewegungsroutinen entsteht. Für diese „kognitiv“ anspruchsvolle Sequenzgenerierungsaufgabe wurde eine spezifische Beteiligung des assoziativen Striatums (anteriorer Nucleus caudatus und anteriores Putamen) im Vergleich zu weiter posterior gelegenen Basalganglienaktivitäten während des Abrufs von „automatisierten“ Bewegungssequenzen angenommen. Weiterhin wurde erwartet, dass die Putamenaktivität während der Ausführungsphase (*M*) der beiden Bewegungskonditionen nach posterior verlagert wird.

KAPITEL 2

Material, Methodik, Probanden

Dieses Kapitel führt zunächst in die Grundlagen der MRT ein. Anschließend wird die Methode der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) vorgestellt und assoziierte Artefakte sowie ihre Ursachen werden diskutiert. Nach der Vorstellung der verschiedenen experimentellen Designs wird der Versuchsaufbau und das dieser Studie zugrunde liegende Paradigma besprochen.

2.1. Magnetresonanztomographie

Dieser Abschnitt gibt eine kurze Einführung in die Technik und Physik der MRT.

2.1.1. Einführung in die Magnetresonanztomographie

Die MRT, auch Kernspintomographie genannt, wurde als nicht-invasives Bildgebungsverfahren 1984 eingeführt. Das der Technik zugrunde liegende Prinzip wurde 1946 von Bolch und Purcell

entdeckt (Nobelpreis 1952) (Bloch et al. 1946, Purcell et al. 1946), die Weiterentwicklung zu einem Verfahren in der Medizin wurde von Lauterbur und Mansfield (Nobelpreis 2003) wesentlich vorangetrieben (Lauterbur 1973, Mansfield 1977).

Die im Gewebe häufig vorhandenen Wasserstoffprotonen (H^+) besitzen eine positive Ladung und rotieren um ihre eigene Achse, was man auch als Spin bezeichnet. Da eine sich bewegende Ladung ein magnetisches Feld induziert, erfahren auch die Protonen ein magnetisches Dipolmoment (siehe Abbildung 3).

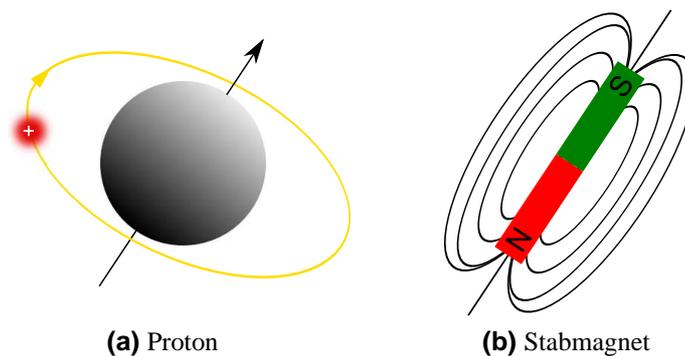


Abbildung 3.: Das positiv geladene Proton (a) rotiert um seine schräg gelagerte Achse. Die rotierende Ladung induziert dabei ein magnetisches Feld entsprechend dem eines Stabmagneten (b).

Liegt kein äußeres Magnetfeld an, so sind alle magnetischen Dipole völlig ungeordnet und somit ist die makroskopische Magnetisierung gleich Null.

Setzt man den menschlichen Körper, der zu ca. $\frac{2}{3}$ aus Wasser und damit aus einer großen Zahl von Protonen besteht, einem starken Magnetfeld aus, so werden die normalerweise zufällig ausgerichteten Spins der Protonen zunächst wie eine Kompassnadel im Erdmagnetfeld entlang der Richtung des angelegten Magnetfeldes ausgerichtet. Im Gegensatz zur Kompassnadel sind jedoch zwei Ausrichtungen möglich: *parallel* und *antiparallel* zum äußeren Feld.

Würde man eine Untersuchung beim absoluten Nullpunkt ($-273,15^{\circ}\text{C}$) durchführen, so wären die Spins parallel zum äußeren Magnetfeld ausgerichtet. Bei Raum bzw. Körpertemperatur führt jedoch die thermische Energie dazu, dass auch der energetisch ungünstigere, antiparallele Zustand eingenommen wird. Dabei überwiegt die parallele gegenüber der antiparallelen Ausrichtung nur leicht (siehe Abbildung 4a). Der Besetzungszahlunterschied ist hierbei gering. Von 1.000.000 Spins zeigen bei 1,5 T etwa 6 Spins mehr in die parallele Richtung als in die antiparallele Richtung. Dieser

geringe Besetzungszahlunterschied führt jedoch zu einer (wenn auch sehr geringen) Nettomagnetisierung des Gewebes in dem äußeren Feld (siehe Abbildung 4b).

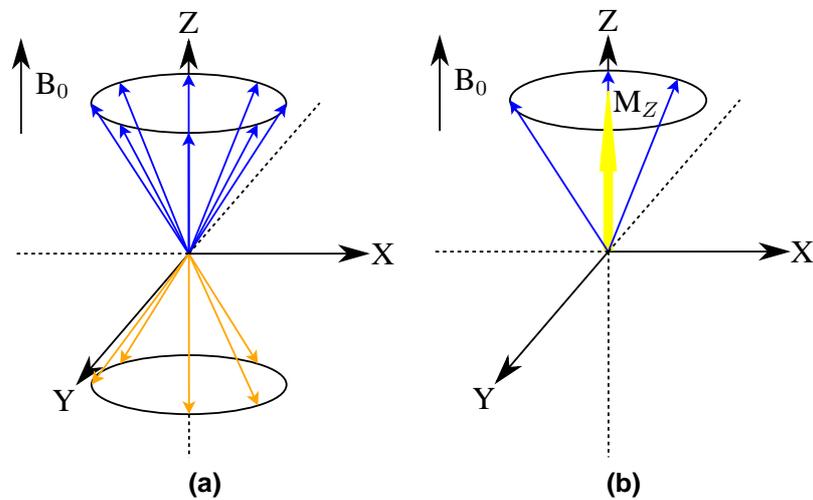


Abbildung 4.: In der Abbildung (a) ist zu erkennen, dass die parallele Ausrichtung der Spins gegenüber der antiparallelen Anordnung leicht überwiegt. Dadurch löschen sich die jeweiligen entgegengerichteten Vektoren gegenseitig aus (Abbildung (b)). Als Resultat ergibt sich eine geringe Magnetisierung (M_Z) entlang des externen Magnetfeldes (B_0).

Die Grundidee der Kernspintomographie besteht nun darin, dieses System (Körper + äußeres Feld) durch kurzzeitige Einstrahlung von Energie aus dem, durch das starke statische Magnetfeld erzeugte, Gleichgewicht zu bringen und den Relaxationsprozess zu beobachten, der unmittelbar nach Abschalten der Energiezufuhr stattfindet. Die Zuführung der Energie erfolgt mit Hilfe von elektromagnetischer Strahlung (Hochfrequenzimpuls = HF-Impuls), deren Frequenz so angepasst wird, dass sie der Präzessionsfrequenz² der Protonen entspricht. Denn nur bei dieser Frequenz kann Energie ausgetauscht werden. Berechnet wird die geforderte Frequenz mit Hilfe der Larmor-Gleichung³:

$$\omega_0 = \gamma B_0 \quad (2.1)$$

weshalb sie auch als Larmorfrequenz bezeichnet wird. Für ein Proton ergibt γ beispielsweise 42,52 MHz/T.

Durch die eingestrahlte Energie werden einige Protonen auf ein höheres Energieniveau gehoben und ändern ihre Ausrichtung von der energetisch günstigen parallelen Richtung zur ungünstigeren

²Frequenz, mit der sich die Lage der Achse der Protonen im äußeren Magnetfeld ändert.

³Benannt nach dem irischen Physiker Joseph Larmor (1857-1942)

ω_0 = Präzessionsfrequenz/Larmorfrequenz [MHz]; B_0 = externe Magnetfeld [T]; γ = gyromagnetisches Verhältnis [MHz/T]

antiparallelen Richtung. Hierdurch wird die Longitudinalmagnetisierung (Z-Achse in Abbildung 4) verringert. Des Weiteren synchronisiert der HF-Impuls die präzedierenden Protonen, wodurch neben dem longitudinalen Magnetvektor ein zweiter mit transversaler Ausrichtung (X-,Y-Achse in Abbildung 4) entsteht.

Um welchen Winkel die Nettomagnetisierung ausgelenkt wird, hängt von der Dauer der Energiezufuhr ab. Der Winkel wird unter anderem als Flip-Winkel bezeichnet. Abbildung 5 zeigt die gebräuchlichsten Winkel 90° und 180° . Die Einstrahlung von Energie und das konsekutive Umklappen der Nettomagnetisierung werden als Anregung bezeichnet.

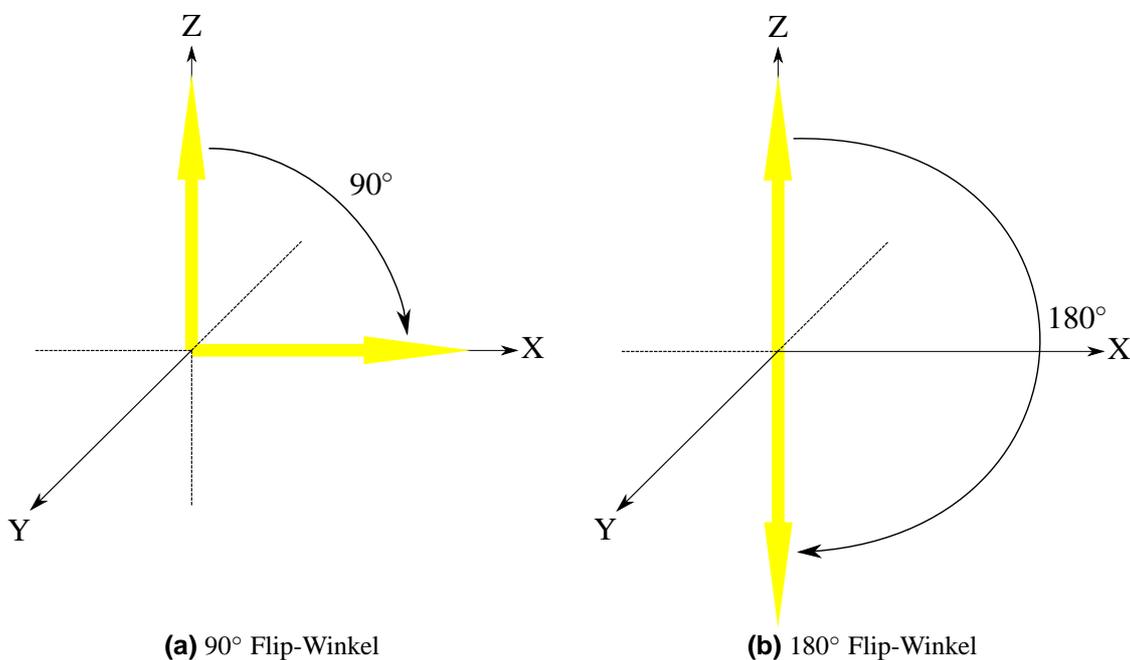


Abbildung 5.: Bild (a) zeigt eine vollständige Auslöschung der Longitudinalmagnetisierung bei einem 90° Flip-Winkel. Beim 180° Flip-Winkel (b) hingegen kommt es zu einer Richtungsänderung der Longitudinalmagnetisierung.

Nach Abschalten der Energiezufuhr wird der Ausgangszustand wieder hergestellt. Hierbei wird die Energie wiederum in der Form von elektromagnetischen Wellen der gleichen Frequenz (der Larmorfrequenz) abgegeben und kann detektiert werden. Das Zeitintervall zwischen dem Anregungsimpuls und dem zurückgesendeten Signal bezeichnet man als Echozeit (TE). Die Zeitspanne zwischen zwei Anregungsimpulsen bezeichnet man als Repititionszeit (TR).

Der zeitliche Ablauf nach Abschalten des HF-Impulses, der sog. Relaxation, hängt entscheidend von der atomaren und molekularen Umgebung der Wassermoleküle ab. Während die T_1 -Relaxation

den Wiederaufbau der Längsmagnetisierung beschreibt, fällt gleichzeitig und unabhängig davon die präzedierende Transversalmagnetisierung ab. Dies wird als T_2 -Relaxation bezeichnet.

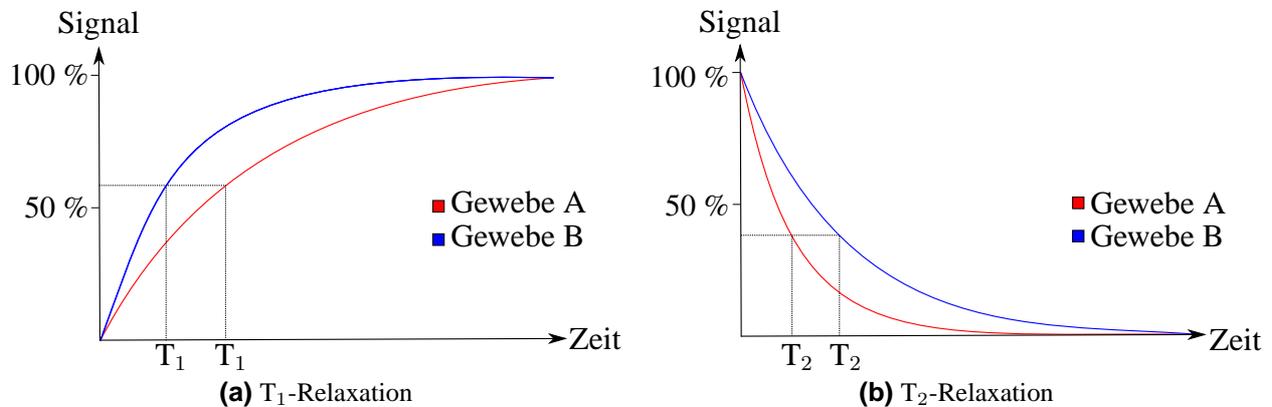


Abbildung 6.: Die zeitlichen Verläufe der T_1 - und T_2 -Relaxation sind für zwei verschiedene Gewebe dargestellt, wobei $t=0$ den Zeitpunkt unmittelbar nach 90° -Anregung darstellt⁴.

Die unterschiedlichen T_1 - und T_2 -Relaxationsprozesse werden als Grundlage für die Bilderzeugung genutzt: je nachdem, welcher der beiden Prozesse den Hauptanteil des Bildkontrastes ausmacht, bezeichnet man diese Bilder als T_1 - bzw. T_2 -gewichtet. Gewebe, die z. B. relativ lange eine Transversalmagnetisierung aufrechterhalten, stellen sich in T_2 - gewichteten Bildern hell dar (z. B. Liquor oder Wasser). Andere Wichtungen, die lediglich von der Verteilung der Spins beeinflusst werden, erzeugen Bilder, die von der Dichte der Spins abhängen (siehe Tabelle 1). Gewebe mit einer hohen Spindichte stellen sich hier hell dar. Diese Wichtung bezeichnet man als *Protonen-* oder *Spindichte*. Über diesen Mechanismus kann man mit der MRT hervorragend zwischen verschiedenen Gewebearten im Körper unterscheiden, da alle Gewebearten Protonen enthalten.

Tabelle 1.: Bei der Gewebedarstellung nutzt man das unterschiedliche Signalverhalten der verschiedenen Gewebearten aus.

Signalverhalten	T_1 -gewichtetes Bild	T_2 -gewichtetes Bild
<i>signalreich</i>	Fett	Liquor, Ödem, Flüssigkeit
<i>mittlere Intensität</i>	Lymphknoten, Muskulatur, Knochenmark, Knorpel	Fett, Knochenmark
<i>signalarm</i>	Liquor, Zysten, Flüssigkeit, Verkalkungen, Kortikalis	Kortikalis, Verkalkungen, Muskulatur

Um die Signale, die beim Relaxationsprozess ausgesandt werden, ihrem Ursprungsort zuzuordnen zu

⁴Modifiziert nach Jody Culham, University of Western Ontario, Department of Psychology
<http://psychology.uwo.ca/fmri4newbies>

können, werden zusätzliche Magnetfelder angelegt. Da die Larmorfrequenz direkt von der lokalen Feldstärke abhängt (siehe Gleichung (2.1)) und das System nur dann Energie absorbiert, wenn die Frequenz der Larmorfrequenz entspricht, lässt sich z. B. eine Schicht selektiv dadurch anregen, dass Sorge getragen wird, dass oberhalb und unterhalb der gewünschten Schichten ein höheres bzw. niedrigeres magnetisches Feld besteht. Dies geschieht indem man einen sogenannten Feldgradienten anlegt, der das magnetische Feld unterhalb der gewünschten Schicht abschwächt und oberhalb verstärkt (Schichtselektionsgradient). Da die beim Relaxationsprozess ausgestrahlte Energie auch von der lokalen Feldstärke zur Zeit der Relaxation abhängt, lässt sich durch das Anlegen zusätzlicher Felder während der Relaxation der ausgesandten Energie eine Frequenzmodulation aufprägen, welche die entsprechende räumliche Information enthält. Auf diese Weise lässt sich zum Beispiel eine Zeile innerhalb einer Schicht lokalisieren. Das Schalten weiterer Gradientenfelder ermöglicht es einzelne Punkte innerhalb einer Zeile auszulesen.

2.1.2. Funktionelle Magnetresonanztomographie

Mit funktionell bildgebenden Verfahren ist es möglich nicht-invasiv und *in vivo* Hirnfunktionen zu detektieren. Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) hat sich seit ihrer Einführung durch Ogawa et. al. innerhalb sehr kurzer Zeit zum neuen Goldstandard der funktionellen Neurobildgebung etabliert (Ogawa et al. 1992). Neben der Nichtinvasivität der fMRT sind im Vergleich zur Positronen-Emissions-Tomographie (PET) die fehlende Strahlenbelastung, die ubiquitäre Verfügbarkeit, die deutlich geringeren Kosten sowie die verbesserte räumliche und zeitliche Auflösung ursächlich für diesen „Methodenshift“. Die fMRT hat in der vergangenen Dekade zu einem präziseren Verständnis der funktionellen Anatomie im menschlichen Gehirn beigetragen. Ferner hat sie mitgeholfen pathophysiologische Mechanismen verschiedener ZNS-Erkrankungen aufzudecken.

BOLD-Signal

Neuronale Aktivität und synaptische Transmission sind energieverbrauchende Prozesse. Die Bereitstellung der erforderlichen metabolischen Substrate im Gehirn erfolgt durch lokale Perfusionszunahmen. Dabei ist die Gehirnaktivierung mit dem lokalen zerebralen Blutfluss eng korreliert. Dies

wurde schon im 19. Jahrhundert durch James angenommen und konnte durch Roy und Sherrington und später durch Versuche von Ingvar et al. belegt werden (James 1890, Roy und Sherrington 1890, Ingvar und Risberg 1965, Ingvar et al. 1965).

Aufgrund dieses Zusammenhangs kann die Gehirnaktivität so indirekt („blutflussvermittelt“) gemessen werden. Bei jeder Tätigkeit (z. B. Fingerbewegungen, Rechnen, etc.) kann man einen erhöhten Blutfluss in den entsprechenden Hirnarealen nachweisen. Dabei übersteigt diese sogenannte „überschießende“ Perfusionszunahme sogar den tatsächlichen Bedarf an Sauerstoff im Gewebe, was in einer lokalen Zunahme von oxygeniertem (sauerstoffreichem) Blut relativ zum deoxygenierten (sauerstoffarmen) Blut resultiert (siehe Abbildung 7).

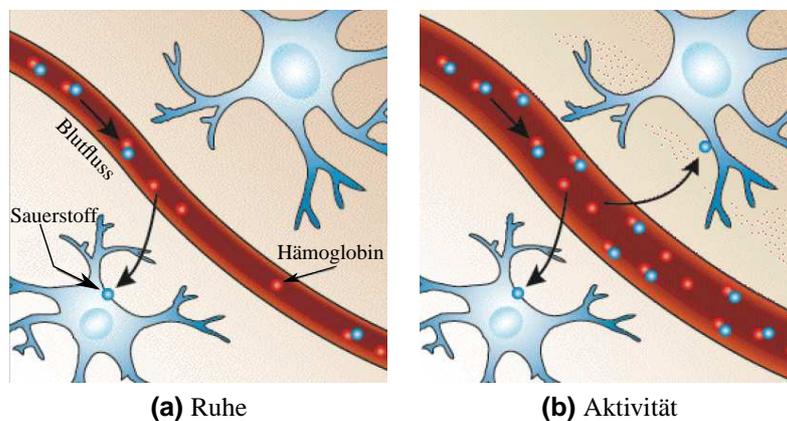


Abbildung 7.: Änderungen des lokalen Oxygenierungsgrades als Folge neuronaler/synaptischer Aktivität. Nach einer kurzen Phase vermehrter Sauerstoffextraktion kommt es zur Gefäßreaktion (b) und damit zur lokalen Zunahme von oxygeniertem Blut. Dies stellt die Grundlage des BOLD-Kontrastes⁵ dar.

Deoxyhämoglobin (dHb) ist paramagnetisch, d. h. es verstärkt lokal das Magnetfeld und führt auf diese Weise zu einer Signalreduktion. Oxyhämoglobin ist hingegen diamagnetisch (= Abschwächung des äußeren Feldes) (Pauling und Coryell 1936). Da der diamagnetische Effekt vernachlässigbar klein ist (drei bis vier Zehnerpotenzen kleiner als der paramagnetische Effekt), verhält er sich neutral zum MR-Signal. Entsprechend kommt es durch die überschießende Oxygenierung im aktivierten Hirnareal zu einer lokalen Signalzunahme, welche erstmalig von Ogawa et al. beobachtet wurde (Ogawa und Lee 1990, Ogawa et al. 1990a, Ogawa et al. 1990b).

Die Signaländerungen (Verkürzung der Querrelaxationszeit T_2^*) im fMRT werden BOLD-Kontrast

⁵Modifiziert nach Stuart Clare, University of Oxford, Centre for Functional MRI of the Brain
<http://www.fmrib.ox.ac.uk/education/fmri/introduction-to-fmri>

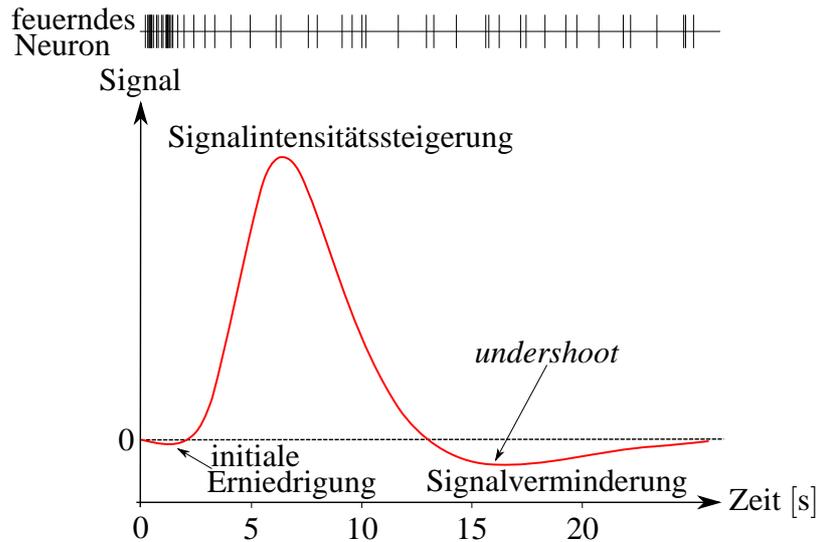


Abbildung 8.: Durch den BOLD-Effekt kommt es zu einer Veränderung des MR-Signals, das als hämodynamische Antwortfunktion bezeichnet wird (modifiziert nach (Yassa 2005)).

(*blood oxygenation level dependent*) genannt und werden mit ultraschnellen Aufnahmetechniken der Echo-Planaren-Bildgebung (EPI) (Mansfield 1977) ermittelt. Mit EPI kann das gesamte Hirnvolumen in wenigen Sekunden bildgebend erfasst werden.

Experimentell konnte gezeigt werden, dass das Maximum der Überkompensation des Sauerstoffgehaltes zeitlich um ca. 6 s verzögert zur eigentlichen neuronalen Aktivität ist. Nach der durch den Signalanstieg im MRT sichtbaren Aktivierung folgt eine kurze Phase der Deaktivierung, in der das Ausgangsniveau des Oxy- und Deoxyhämoglobinverhältnisses sogar unterschritten wird. Der entsprechende Kurvenverlauf der hämodynamischen Antwortfunktion (HRF, „*hemodynamic response function*“) ist in Abbildung 8 dargestellt.

Das BOLD-Signal kann in vier Phasen zerlegt werden (Yassa 2005):

1. Die **initiale Erniedrigung** (*initial dip*) des BOLD-Signals wird verursacht durch eine Kombination eines negativen metabolischen und nicht-metabolischen BOLD-Effektes. Der lokale Fluss ändert sich aufgrund der direkten Sauerstoffextraktion. Die Abnahme der oxygenierten Hämoglobinkonzentration führt dabei zu einem negativen metabolischen BOLD-Effekt während die Vasodilatation zu einem nicht-metabolischen (oder volummetrischen) negativen BOLD-Effekt führt.
2. Eine **Signalsteigerung** bzw. ein positiver BOLD-Effekt aufgrund des signifikant steigenden

Blutflusses und der korrespondierenden Verlagerung des De-/Oxyhämoglobinverhältnisses. Während der Anteil des oxygenierten Blutes steigt, wächst auch das BOLD-Signal weiter.

3. Die **Signalerniedrigung** aufgrund der Rückkehr zum normalen Fluss und zum normalem De-/Oxyhämoglobinverhältnis.
4. Das **Unterschreiten** (*undershoot*) des Ausgangssignals wird verursacht durch das langsame Erholen des zerebralen Blutvolumens.

Anwendungen

Die fMRT erlaubt die Darstellung der Aktivierung des Gehirns bei motorischen-, sensorischen- und kognitiven Aufgaben. Hierbei hat das Verfahren überwiegend neuro-wissenschaftliche Bedeutung. Die BOLD-Antworten können aber auch klinisch im Rahmen der präoperativen Lokalisierung spezialisierter Hirnareale ausgenutzt werden (z. B. Bestimmung der Hemisphärendominanz der Sprachverarbeitung oder funktionelle Lokalisation des senso-motorischen Kortex).

2.1.3. Rauschen und Artefakte

Die Größe des BOLD-Signals, welches bei einer fMRT-Untersuchung gemessen wird, ist sehr klein im Vergleich zum gesamten MR-Signal (1-2% Signalintensitätsschwankung). Hieraus ergibt sich eine große Anfälligkeit des fMRT für Artefakte, die durch Kopf- oder Körperbewegungen der Probanden, aber auch durch Körperfunktionen wie Herzschlag und Atmung hervorgerufen werden.

Das Verhältnis des Nutzsignals zum Störsignal wird als *Signal-Rausch-Verhältnis* (engl. *signal-to-noise ratio*) bezeichnet. Das Verhältnis und damit auch die Signaldetektion kann verbessert werden, indem man die Amplitude des Signals erhöht oder die Stärke des Hintergrundrauschens verringert.

Es gibt viele verschiedene Quellen die Artefakte im Scanner erzeugen. Im Folgenden werden die häufigsten Probleme kurz beschrieben (angelehnt an (Yassa 2005)):

Thermisches Rauschen

Das thermische Rauschen (engl. *thermal noise*) wird entsprechend der thermischen Bewegung der Elektronen im Körper des Probanden und in den großen elektrischen Stromkreisen des MRT-Scanners erzeugt. Dieses Rauschen korreliert nicht mit der Versuchsaufgabe und dem hämodynamischen Signal und wird als *weißes Rauschen* bezeichnet. Erhöht man die Auflösung (kleinere Voxel) erhöht sich entsprechend auch das Rauschen. Es muss also ein Kompromiss zwischen Auflösung und Rauschen eingegangen werden.

Artefakte durch Herzschlag und Atmung

Die Pulsation des Blutes und Änderungen der Atmung können den Blutfluss und die Oxygenierung verändern. Hierdurch werden hochfrequente Signalartefakte erzeugt.

Bewegung des Probanden

Da bei der MRT-Untersuchung davon ausgegangen wird, dass die Protonen örtlich stationär sind, führen Bewegungen des Probanden während der Messung zu Abbildungsfehlern. Bei einer Messung von mehreren Minuten sind Bewegung allerdings nicht ganz auszuschließen. Da jedoch schon Bewegungen von ca. einer halben Voxel-Größe während eines einzelnen Scans die Daten unbrauchbar machen können, sind die Probanden dazu angehalten Bewegungen möglichst zu vermeiden.

Drainierende Venen

Große Blutgefäße im Gehirn können ein hämodynamisches Signal induzieren. Dieses ist schwer von dem hämodynamischen Signal zu unterscheiden, welches mit der neuronalen Tätigkeit korreliert. Dementsprechend sollten gefundene neuronale Aktivitäten in der Nähe von großen Blutgefäßen kritisch betrachtet werden.

Scanner drift

Scanner-Abweichungen (engl. *scanner drift*) werden höchst wahrscheinlich von kleinen Instabilitäten der Scanner-Gradienten verursacht. Es können mit der Zeit langsame Änderungen der Intensität der Voxel entstehen. Selbst wenn der Magnet supraleitende Spulen enthält um sein Magnetfeld aufrecht zu erhalten, verursacht die Instabilität dieses Magnetfeldes *drifts*.

Artefakte durch Änderungen der magnetischen Suszeptibilität

Die EPI-Bilder sind sehr anfällig gegenüber Änderungen der magnetischen Suszeptibilität. Dadurch kann das Signal von Regionen verschwinden, die z. B. nahe der Sinus durae matris liegen. Dieser Effekt kann aber auch durch magnetische Materialien in der Nähe der Gradienten wie Implantate, Zahnspangen oder Metallknöpfe verursacht werden.

2.2. Experimentelles Design

In diesem Abschnitt wird ein Überblick über die beiden wesentlichen experimentellen Designs für fMRT-Studien gegeben. Dies ist das *Block-Design* und das *Event-Related-Design*. Der Unterschied zwischen den Designs liegt in der Art und Weise wie die Stimuli dem Probanden dargeboten werden.

Das Block-Design gruppiert die Stimuli einer Klasse, wie der Name vermuten lässt, zu Blöcken. Dagegen präsentiert das Event-Related-Design die Stimuli in randomisierter Form.

Bei der Wahl des Designs sollten die Vor- und Nachteile der unterschiedlichen Paradigmen in Betracht gezogen werden. (Bandettini und Cox 2000)

Block-Design

Das Block-Design besteht aus einer festen Reihenfolge von Ruhe- und Stimulusperioden mit mehreren Messwiederholungen während der jeweiligen Stimulationsperiode.

Dabei werden mehrere Stimuli zu einer längeren Phase hintereinander aufgereiht (siehe Abbildung 9). Jeder Block enthält hierbei genau eine experimentelle Bedingung. Die Dauer eines Blocks ist in der Regel deutlich länger als die Dauer der hämodynamischen Antwortfunktion.

Nach Ablauf eines jeden Blocks folgt eine Ruhephase bevor ein neuer Block eines anderen Stimulustyps beginnt.

Das Paradigma des Block-Designs beruht auf der theoretischen Überlegung, dass sich die infolge der neuronalen Aktivitäten ergebenden Intensitätserhöhungen des BOLD-Signals, die durch den Stimulus ausgelöst werden, linear aufsummieren und ein stabiler Gleichgewichtszustand erreicht wird. Bei der Messung des BOLD-Signals führt dies zu einer Vergrößerung der Amplitude der hämodynamischen Reaktion. Vorteilhaft kann diese Amplitudenerhöhung bei der Detektion von kognitiven Prozessen sein, die nur sehr langsam ablaufen bzw. sich nur langsam induzieren lassen.

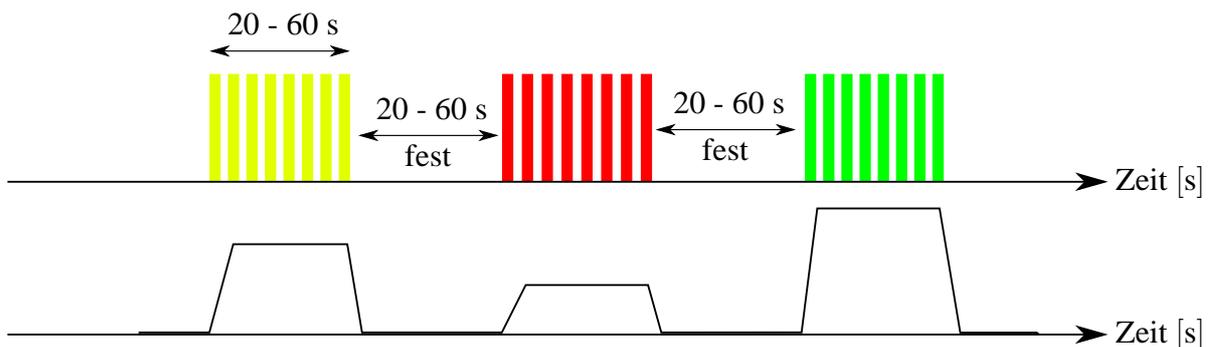


Abbildung 9.: Darstellung eines Block-Designs. Oben: Die unterschiedlichen Farben stellen die verschiedenen Stimulustypen dar. Unten: schematische Darstellung des BOLD-Signals (nach (Sündermann 2004)).

Da sich durch das Block-Design im Vergleich zum ereigniskorrelierten Design wesentlich stärkere BOLD-Signale induzieren lassen, wurde das Block-Design in der Vergangenheit bei fMRT-Studien am häufigsten verwendet. Hinzu kommen die Vorteile der Einfachheit des Designs und der Datenauswertung. Allerdings sind auch einige Nachteile und Einschränkungen mit dieser Designart verbunden, so dass nicht alle Fragestellungen bearbeitet werden können. Zum Einen lassen sich nur Aufgaben verwenden, die in Blöcken bearbeitet werden können, zum Anderen neigen die Probanden aufgrund der Vorhersehbarkeit der Reize bei der Bearbeitung dazu, individuelle Strategien anzuwenden. Auf diese Weise kann es zu einer ungewollten Verfälschung bzw. Beeinflussung der Daten kommen. Weitere Ausführungen zum Thema finden sich in (Chein und Schneider 2003).

Event-Related-Design

Eine flexiblere Gestaltung des Stimulusablaufs kann durch Verwendung des Event-Related-Designs (ereigniskorreliertes Design) erreicht werden, welches aus einer Abfolge von kurzen und für die verschiedenen Bedingungen jeweils identisch aufgebauten Einzelaufgaben (*single trials*) besteht. Dadurch können die spezifischen Veränderungen des BOLD-Signals in Reaktion auf die unterschiedlichen Trialtypen (engl. Versuche/Aufgaben) erfasst werden. Im Gegensatz zum Block-Design wird hier im Regelfall davon ausgegangen, dass jeder Stimulus statistisch unabhängig von den vorhergehenden Stimuli ist (siehe Abbildung 10). Um antizipatorische Effekte zu minimieren, werden die Stimuli in randomisierter Form⁶ präsentiert, so dass keine Antizipation möglich d. h. die nächste Aufgabe nicht vorhersehbar ist.

Der Abstand der Stimuli zueinander, auch Interstimulus-Intervall genannt, muss genau modelliert werden. Bei einem zu geringen Interstimulus-Intervall überlagern sich die hämodynamischen Reaktionen, siehe Abbildung 11. Hierdurch wird eine Zuordnung zu den jeweiligen Ereignissen schwierig. In Folge dessen ist es sinnvoll längere Interstimulus-Intervalle zu verwenden.

Die Dauer der Interstimulus-Intervalle wird durch die Dauer der Stimuli bestimmt. Ein Abstand von 12 s hat sich für Stimuli unter 2 Sekunden als optimal erwiesen. Für längere Stimuli kann eine geeignete Dauer nach der Faustregel 8 s plus 2 mal der Dauer des Stimulus berechnet werden (Bandettini und Cox 2000).

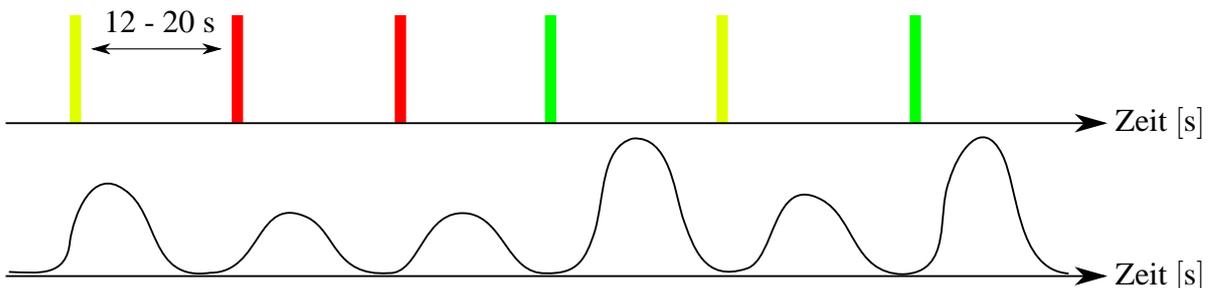


Abbildung 10.: Event-Related-Design. Oben: Die unterschiedlichen Farben stellen die verschiedenen Stimulustypen dar. Unten: Eine schematische Darstellung des Verlaufes des BOLD-Signals (nach (Sündermann 2004)).

Der geringeren Detektionspower der Event-Related-Designs wird durch eine größere Anzahl an Messwiederholungen begegnet (Miezin et al. 2000), was sich allerdings negativ auf die Compliance

⁶Hier ist darauf zu achten, dass die Stimuli der verschiedenen Reizklassen gleich häufig verteilt werden.

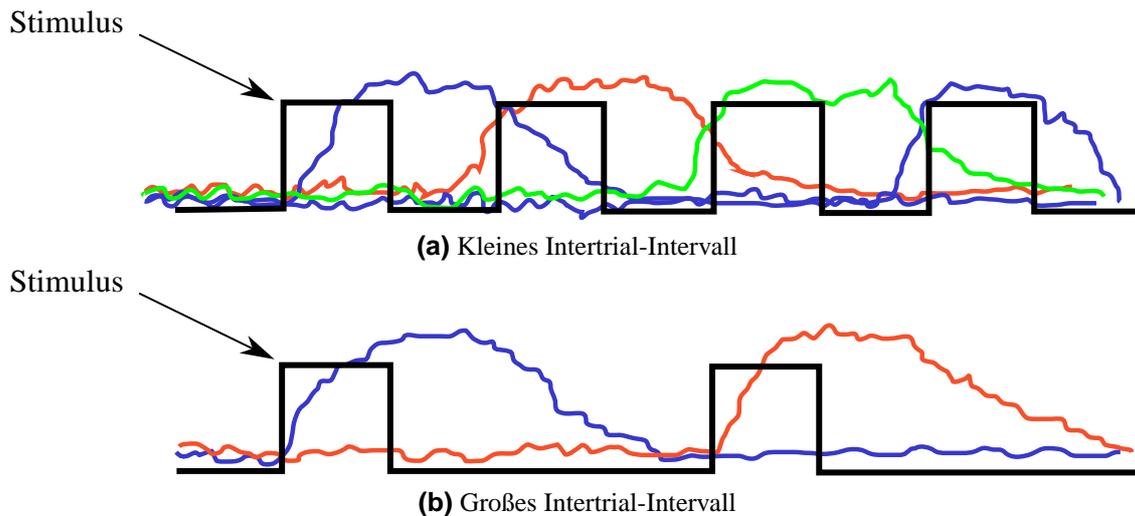


Abbildung 11.: Abbildung (a) zeigt eine Überlagerung der hämodynamischen Reaktion bei kurzem Intertrial-Intervall. Bei großem Intertrial-Intervall wie in Abbildung (b) kann besser zwischen den Aktivierungen differenziert werden (aus (Sündermann 2004)).

des Probanden auswirken kann.

2.3. Versuchsaufbau und Materialien

Die Probanden wurden auf dem Rücken liegend und mit dem Kopf voran in den Scanner gelegt. Mit Hilfe von Schaumstoffunterlagen konnte eine optimale Lage des Kopfes in der Kopfspule gewährleistet werden (siehe Abbildung 12).

Auf eine außerhalb des Scanners in ca. 2 m Entfernung von der *Gantry* (Scanneröffnung) aufgestellten Leinwand wurden die unterschiedlichen Stimuli und Anweisungen projiziert. Über einen kleinen, oben an der Kopfspule installierten Spiegel konnten die Probanden die Leinwand beobachten. Nachdem der Proband die richtige Position im Scanner eingenommen hatte, wurde noch einmal genau darauf geachtet, dass die Hände oder andere Körperteile die Sicht auf die Instruktionen nicht störten. Um die Ablenkung des Probanden so gering wie möglich zu halten, befanden sich während der Durchführung der Versuche keine weiteren Personen im Scannerraum und das Licht wurde abgedunkelt.

Die Stimuli wurden mit Hilfe von *Presentation*⁷ generiert und per Projektor („Beamer“) auf der

⁷Version 9.81; Neurobehavioral Systems, Albany, CA, USA

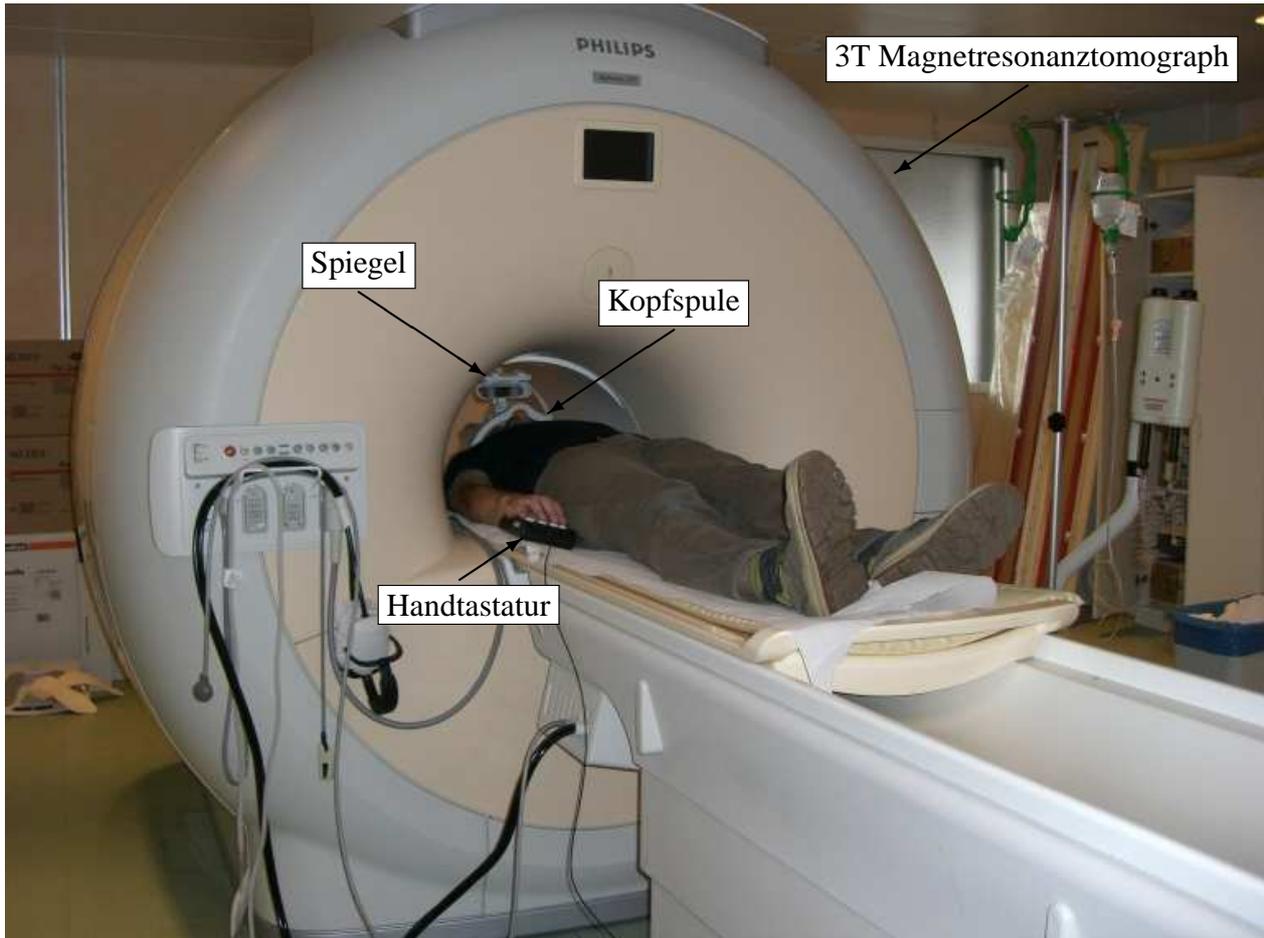


Abbildung 12.: Die Abbildung zeigt einen während der Versuchsdurchführung im MRT-Scanner liegenden Probanden. Über den an der Kopfspule befestigten Spiegel kann der Proband die auf eine Leinwand projizierten Anweisungen lesen. Mit Hilfe der unter der rechten und linken Hand befestigten Handtastaturen reagiert er dann auf die gegebenen Anweisungen.

Leinwand dargestellt.

2.3.1. MRT-Sequenzen

Die funktionelle MRT-Untersuchung erfolgte auf einem 3,0 T *Achieva whole body MRI*⁸ mit einer 8 Kanal SENSE Kopfspule und T_2^* -gewichteten *gradient echo* (GE) Sequenzen. Mit *echoplanar*-Bildgebung (EPI) konnte das BOLD-Signal im gesamten Gehirn ausreichend schnell erfasst werden.

Die Sequenzparameter waren wie folgt:

⁸Philips Medical Systems, Best, The Netherlands

- TE/TR/Flip=35 ms/2595 ms/90°
- räumliche Auflösung (Voxelgröße): 3,6 mm · 3,6 mm · 3,6 mm
- 41 Schichten
- interleaved ascending mode
- FOV=230 mm · 147 mm · 230 mm

Während einer Sitzung wurden zu Beginn 10 *dummy scans* durchgeführt und anschließend für die fMRT kontinuierlich 800 EPI-Datensätze des gesamten Gehirns akquiriert.

Bei allen Probanden wurden zusätzliche hochauflösende strukturelle anatomische Bilder mit der *MP-RAGE*⁹-Sequenz erstellt. Dabei kamen folgende Parameter zur Anwendung:

- TE=3,9 ms
- TR=7,7 ms
- Flipwinkel=15°
- Matrix=256 · 256
- FOV=256 mm · 256 mm · 180 mm (1 mm³ isotrop)

Die gemessenen Verhaltensdaten wurden mithilfe unterschiedlicher statistischer Verfahren ausgewertet. Bevor eine weitere Verarbeitung möglich ist, müssen die Daten jedoch zuerst eine Reihe von Verarbeitungsschritten durchlaufen. Die jeweilige Vorgehensweise wird in Kapitel 3.4.2 erläutert.

2.3.2. Die Probanden der Studie

17 gesunde männliche Probanden ohne neurologische oder psychologische Erkrankungen nahmen an der Studie teil. Zwei Teilnehmer mussten aus der Untersuchung herausgenommen werden, da es aufgrund von Hardwarefehlern nicht zu einer vollständigen Datenakquisition gekommen war. Ein weiterer Proband führte die Aufgabeninstruktionen falsch aus und musste somit ebenfalls ausgeschlossen werden. Letztendlich konnten insgesamt 14 Probanden in die Analyse einbezogen werden.

⁹magnetization-prepared, rapid acquisition gradient echo

Das durchschnittliche Alter der Probanden betrug 26,7 Jahre (\pm 5,9 Jahre, Altersspanne: 19-41 Jahre). Es wurde darauf geachtet, dass ausschließlich Rechtshänder an der Studie teilnahmen. Die durchschnittliche Händigkeit entsprechend des *Edinburgh handedness scale* (Oldfield 1971) lag bei 0,96 (Bereich: 0,86-1,00). Als reiner Rechtshänder gilt demnach, wer einen Lateralisationsquotienten von mehr als 80% erreicht. Alle Probanden hatten entweder eine normale oder eine korrigierte Sehkraft.

Die Probanden wurden über Art, Ablauf und Ziele der Studie einschließlich aller möglichen Risiken informiert und gaben gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 ihre schriftliche Einwilligung, an dieser teilzunehmen. Die Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission der Universitätsklinik Bonn genehmigt (Lfd.Nr.046/06).

2.3.3. Anleitung und Training

Vor der eigentlichen fMRT-Messung wurde allen Probanden der Versuchsaufbau und die Versuchsdurchführung eingehend erläutert. Des Weiteren musste die auszuführende Fingersequenz (siehe Abschnitt 2.4) ausreichend eingeübt werden, so dass sie flüssig, annähernd fehlerfrei (<5% Fehler) und mit der geforderten Geschwindigkeit ausgeführt werden konnte¹⁰. Vor Durchführung der eigentlichen Messung wurden die Probanden mit dem Versuchsaufbau und den dafür verwendeten Geräten vertraut gemacht. Eine weitere Übung der durchzuführenden Fingerbewegungen im MRT-Scanner stellte sicher, dass die Performanz auch in der Scanner-Umgebung adäquat waren.

Außerdem wurden die Probanden gebeten, die Anweisungen auf der Leinwand zu beachten und die jeweils nicht an der Ausführung der Fingersequenz (Details siehe Abschnitt 2.4 auf der nächsten Seite) beteiligte Hand zu entspannen.

¹⁰Fehler wurden wie folgt definiert (siehe auch Abschnitt 3.3):

- Anzahl der Tastendrucke pro Sequenz \neq 4
- mehrfaches Drücken einer Taste pro Sequenz
- *recall*-Bedingung: Sequenz \neq der vordefinierten Sequenz
- Tastendruck während der *rest*-Bedingung

2.4. Paradigma

Abhängig von der jeweiligen vorherigen Instruktion führt der Proband eine Folge von vier Tastendrücken (*finger-tapping*) mit Zeige-, Mittel-, Ring- und kleinem Finger der rechten oder linken Hand aus. Hierbei wurden zwei Hauptbedingungen festgelegt:

- Zum Einen eine sogenannte *recall*-Bedingung (*REC*), bei der die Probanden eine **festе, vordefinierte** Sequenz ausführen. Die Fingerfolge wurde sequentiell mit dem Zeige-, dem Ring-, dem Mittel- und dem kleinen Finger durchgeführt. Die Ausführung der Tastenfolge wurde vom Probanden vor Versuchsdurchführung **ingeübt**, so dass eine flüssige und automatisierte Ausführung gewährleistet war.
- Zum Anderen die sogenannte *generate*-Bedingung (*GEN*), bei der jeweils eine **neu zu generierende** Folge von Tastendrücken, bei der jede Taste nur einmal gedrückt werden darf, durchgeführt wurde. Die Anzahl der gültigen Sequenzen betrug somit 24 Möglichkeiten zwischen denen variiert werden sollte, ohne dass die Ausnutzung aller 24 Folgen gefordert wurde.
- Neben diesen Bedingungen existiert noch eine weitere Ruhe-Bedingung (*REST*), bei der die Probanden die visuellen Signale beobachten **ohne** eine Bewegung auszuführen.

Somit ergeben sich die in Tabelle 2 zusammengefassten vier Bewegungsbedingungen (Motorbedingungen) für die linke und rechte Hand und eine *rest*-Bedingung. Jede der fünf experimentellen Bedingungen wurden 30 mal wiederholt und alle 150 Trials in zufälliger Reihenfolge angeordnet. Insgesamt ergibt die Durchführung der aufeinanderfolgenden Trials eine Gesamtdauer von 32 Minuten.

Tabelle 2.: Vier Ausführungsbedingungen und eine *rest*-Bedingung.

	Tastensequenz	Bedingung	Abkürzung
Permutation aus:	⑤ ⑥ ⑦ ⑧	<i>generate right</i>	<i>GEN_R</i>
Permutation aus:	① ② ③ ④	<i>generate left</i>	<i>GEN_L</i>
feste Sequenz:	⑤ ⑦ ⑥ ⑧	<i>recall right</i>	<i>REC_R</i>
feste Sequenz:	④ ② ③ ①	<i>recall left</i>	<i>REC_L</i>
		<i>rest</i>	<i>REST</i>

Die Tasten der optischen Tastaturen¹¹ sind durchnummeriert und wie in Abbildung 13 gezeigt, den Fingern der rechten und linken Hand zugeordnet.

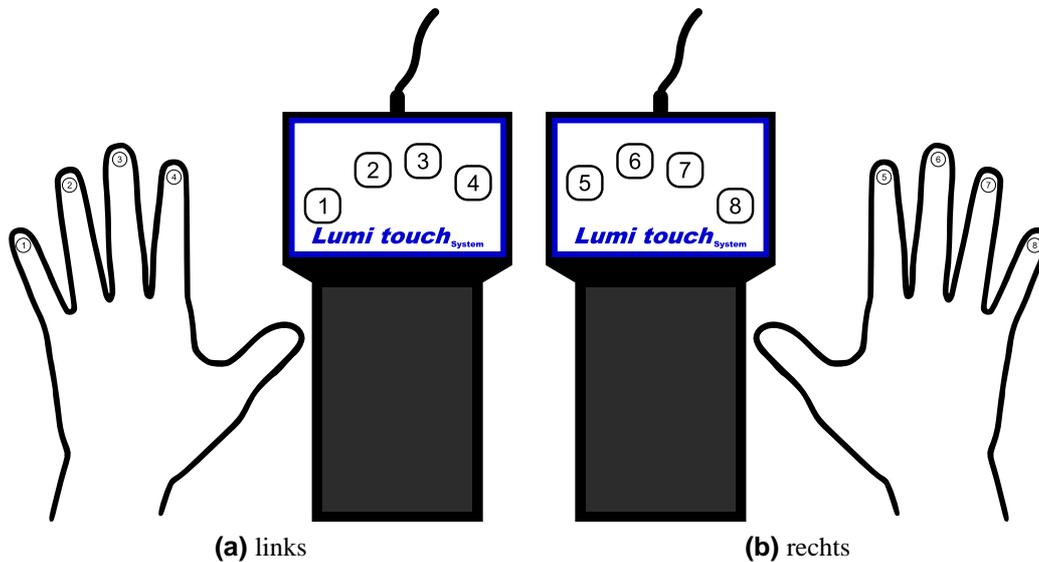


Abbildung 13.: Zuordnung der Finger der linken (1-4) und rechten (5-8) Hand zu den entsprechenden Tasten der optischen Handtastaturen.

2.4.1. Darstellung der Anweisungen

Der im MRT-Scanner liegende Proband kann über einen kleinen Spiegel, der an der Kopfspule befestigt ist, auf eine vor dem MRT-Gerät stehende Leinwand schauen. Mit Hilfe von *Presentation* werden dem Probanden hier verschiedene Anweisungen gegeben.

Für alle Konditionen besteht jeder experimentelle Trial aus den folgenden Elementen (Details siehe Abschnitte 2.4.2 bis 2.4.5 auf den Seiten 34–37):

- Instruktionsphase (2 s)
- Farbbalkenphase (8 s)
- Farbwechsel (500 ms)
- Intertrial-Intervall (0,12 s bis 5,84 s)

¹¹LUMItouch, Photon Control Inc., Burnaby, B.C., Canada

2.4.2. Instruktionsphase

In der zwei Sekunden dauernden Instruktionsphase (*I*) wird angegeben, mit welcher Hand die Fingersequenz ausgeführt werden soll (*R* oder *L*). Darüberhinaus wird ebenfalls festgelegt, welche Folge von Fingerbewegungen (*REC*, *GEN* oder *REST*) durchgeführt werden soll, die zuvor eingeübte Sequenz (Finger 2,4,3,5) oder eine vom Probanden neu zu generierende Sequenz.

Dabei wurde das in Tabelle 3 beschriebene Schema verwendet. Abbildung 14 auf der nächsten Seite zeigt schematisch die aufeinander folgenden Phasen eines Trials und wie dem Probanden die Instruktionen zur Ausführung der Fingersequenz präsentiert werden.

Tabelle 3.: Das Instruktionsschema.

Anweisung	Bedeutung
<i>Right: recall</i>	gelernte Sequenz mit der rechten Hand ausführen
<i>Left: recall</i>	gelernte Sequenz mit der linken Hand ausführen
<i>Right: generate</i>	neu erdachte Sequenz mit der rechten Hand ausführen
<i>Left: generate</i>	neu erdachte Sequenz mit der linken Hand ausführen
<i>Rest</i>	nur beobachten, keine Sequenz ausführen

2.4.3. Farbbalkenphase und Farbwechsel

Wie in den nächsten Abschnitten genauer beschrieben, folgt auf die Instruktionsphase die Farbbalkenphase und der Farbwechsel.

Farbbalkenphase

Während dieser Phase wird ein roter Farbbalken, in dem sich ein gelbes Fixationskreuz befindet, dargestellt (siehe Abbildung 15 auf Seite 36). Damit Fehler durch Umherblicken des Probanden minimiert werden, wird der Proband angehalten auf das gelbe Kreuz zu schauen und dieses zu fixieren. Der rote Farbbalken schrumpft nun von beiden Seiten in Richtung Fixationskreuz.

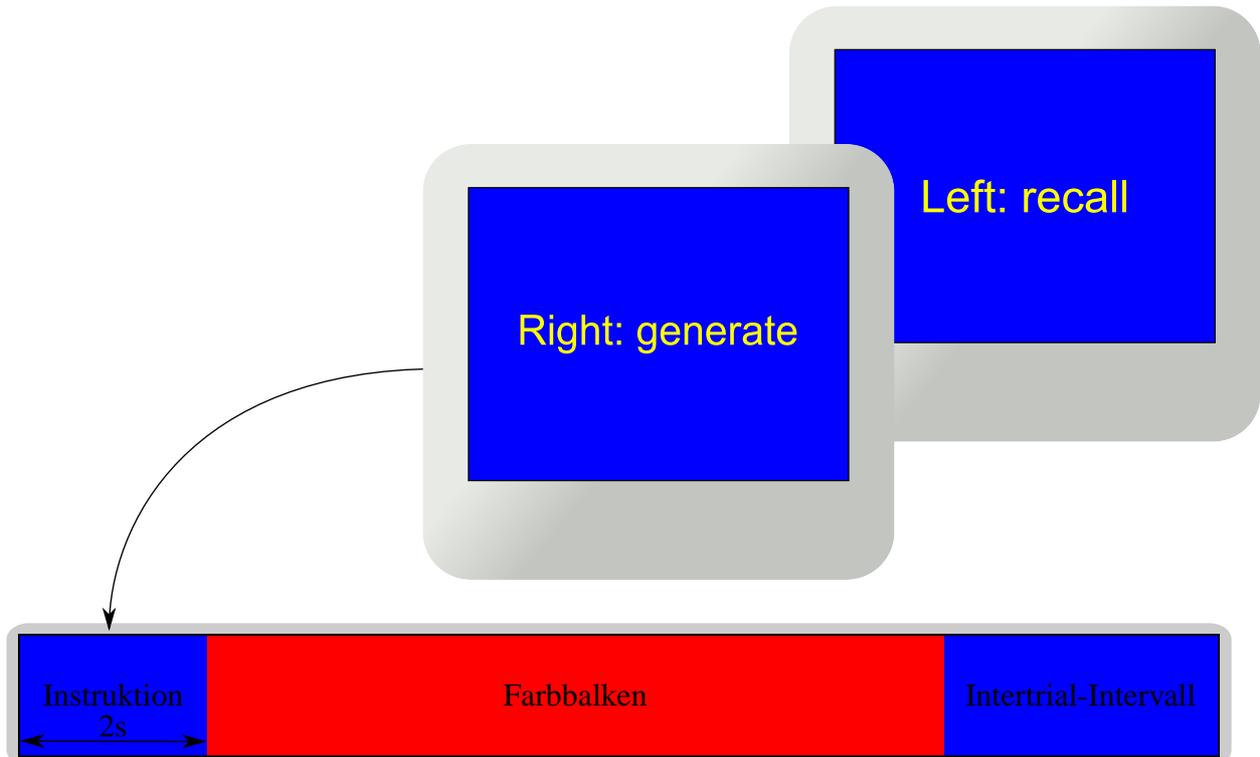


Abbildung 14.: Instruktionsphase: Oben im Bild wird ein Beispiel für die Anweisung *Right: generate* und für die Anweisung *Left: recall* gezeigt, die dem Probanden über eine Leinwand präsentiert werden. Unten im Bild ist eine schematische Darstellung der einzelnen Phasen eines Trials abgebildet.

Farbwechsel

Zu einem pseudo-randomisierten Zeitpunkt (Durchschnitt: 4,0 s, Bereich: 0,6 bis 7,6 s) kommt es zu einem Farbumschlag des Farbbalkens von rot zu grün und zurück (siehe Abbildung 16 auf Seite 37). Die Dauer des Farbumschlags beträgt 500 ms und ist die Anweisung für den Probanden die geforderte Fingersequenz auszuführen.

Um sicherzustellen, dass die Probanden die Sequenz beenden können ohne von der folgenden Instruktion beeinträchtigt zu werden, wurde das Paradigma so programmiert, dass nach dem grünen Farbumschlag i.d.R. ausreichend lange Zeit bleibt, um die Fingerbewegung zu Ende zu führen. Zusätzlich wurden die Daten auf eine Überlappung der Bewegung und der folgenden Instruktionsphase überprüft. Diese sehr seltenen Fälle (<0,5%) wurden als Fehler modelliert, in den Verhaltensdaten jedoch nicht als Fehler gewertet (sofern die Sequenz korrekt durchgeführt wurde).

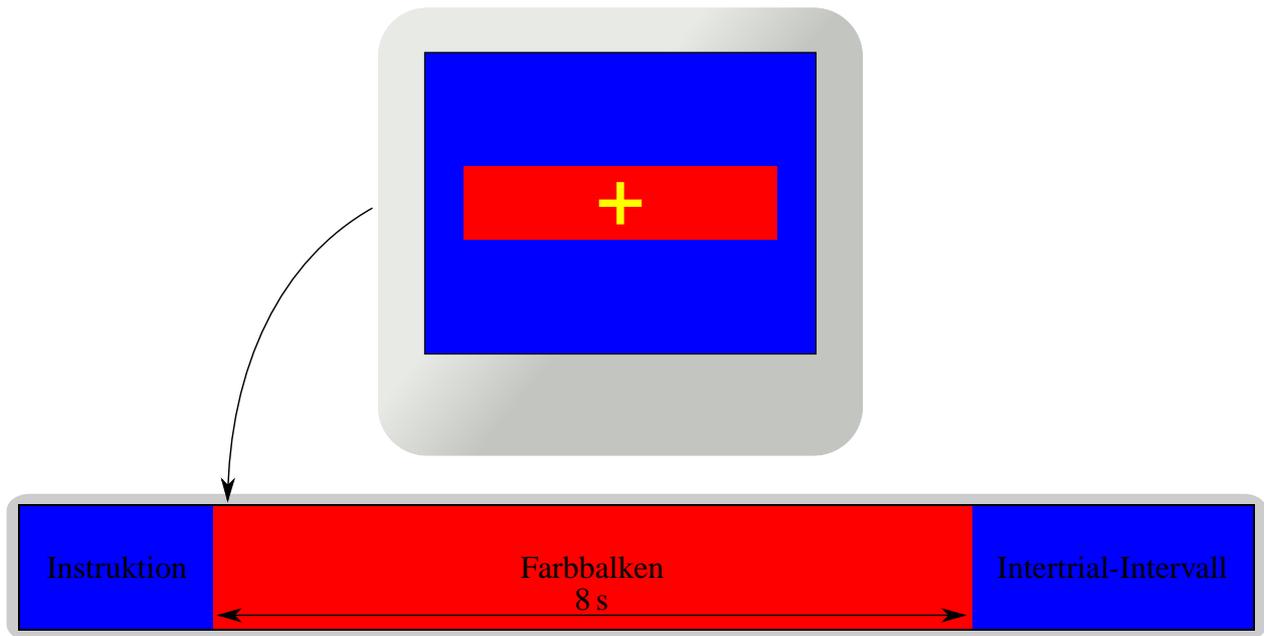


Abbildung 15.: Farbbalkenphase: Die Abbildung zeigt den während der Farbbalkenphase angezeigten Farbbalken. Innerhalb der maximal 8 sekundigen Phase schrumpft der Balken von beiden Seiten zur Mitte, in Richtung des gelben Fixationskreuzes.

2.4.4. Intertrial-Intervall

Nach dem Farbumschlag und der Ausführung der Fingersequenz durch den Probanden folgt das Intertrial-Intervall. Dies ist der Abschnitt vor Beginn der nächsten Instruktionsphase. Der Farbbalken wird nicht mehr angezeigt. Der Proband kann die Fingersequenz beenden und ist angehalten danach nur noch das gelbe Kreuz mit den Augen zu fixieren (siehe Abbildung 17 auf Seite 38).

Die Dauer des Intertrial-Intervalls ist unabhängig davon, zu welchem Zeitpunkt der Umschlag des Farbbalkens in konsekutiven Trials stattgefunden hat. Jedoch wurde das Intertrial-Intervall so programmiert, dass bei einem späten Signal zur Ausführung der Fingersequenz dem Probanden ein mindestens 1,5 s langes Intervall für die Ausführung der Sequenz zur Verfügung steht. Somit ergibt sich für das Intertrial-Intervall eine Länge von 0,12 s bis 5,84 s (Durchschnitt: 2,86 s).

2.4.5. Planungs- und Bewegungsphase

Für die weitere Analyse, der während des MRT-Scanvorganges aufgezeichneten Daten, wurden zwei Verhaltensphasen unterschieden (siehe Abbildung 18 auf Seite 39):

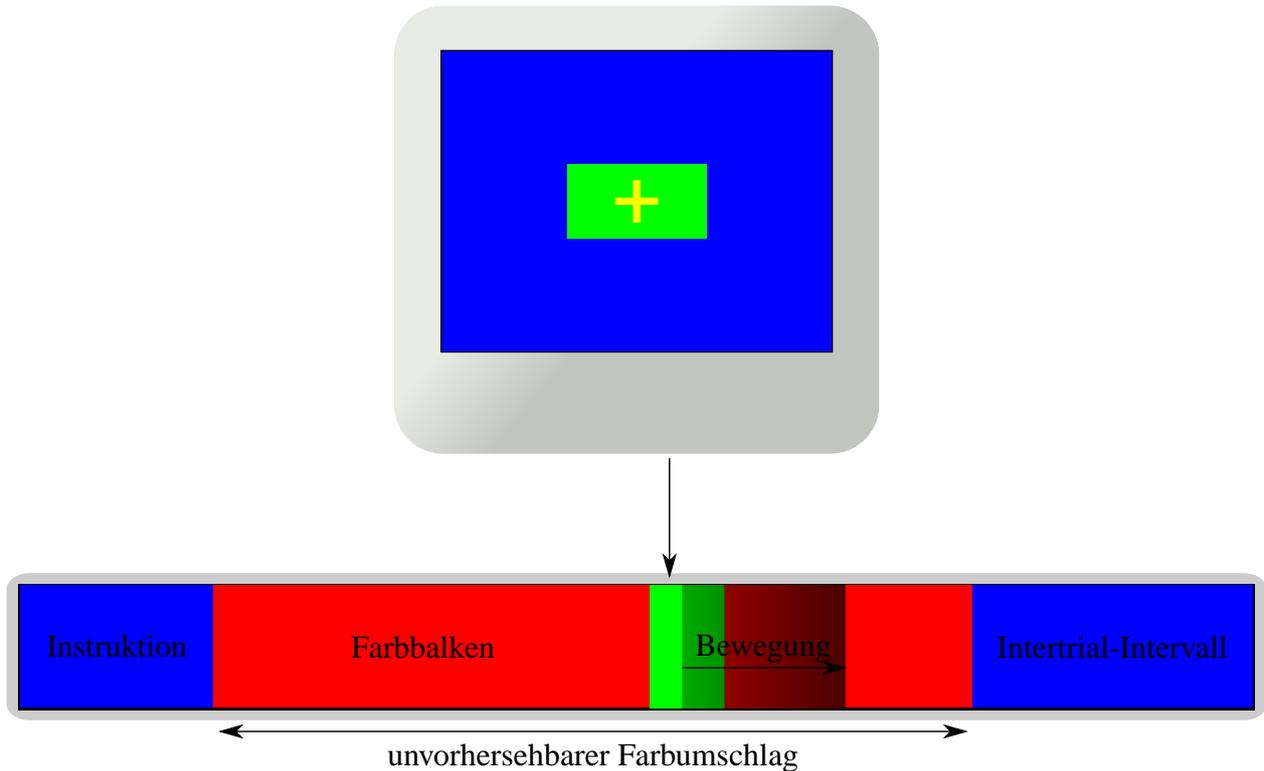


Abbildung 16.: Farbumschlag: Nach einer zufälligen und unvorhersehbaren Zeit kommt es zum Farbumschlag des roten in einen grünen Balken und nach 500 ms wieder zurück in einen roten Balken. Dies signalisiert dem Probanden die geforderte Fingersequenz auszuführen, die er dann nach einer gewissen Reaktionszeit ausführt. Damit beginnt dann die folgende Ausführungsphase (Motorphase).

Planungsphase

Während der Planungsphase (*IP*) läuft die vor der Bewegung stattfindende Planung der Fingersequenz ab. Die Planungsphase besteht dabei aus der Instruktionsphase (*I*) und der variablen Phase, vom Beginn des roten Farbbalkens bis zum ersten Knopfdruck (*P*).

Bewegungsphase

Die Bewegungs- bzw. Motorphase (*M*) beginnt nach einer individuellen *Reaktionszeit* des Probanden auf den Farbwechsel des Farbbalkens. In ihr wird die Bewegung ausgeführt. Die Länge der Bewegungsphase wird durch die Zeit zwischen dem ersten und dem letzten Tastendruck definiert.

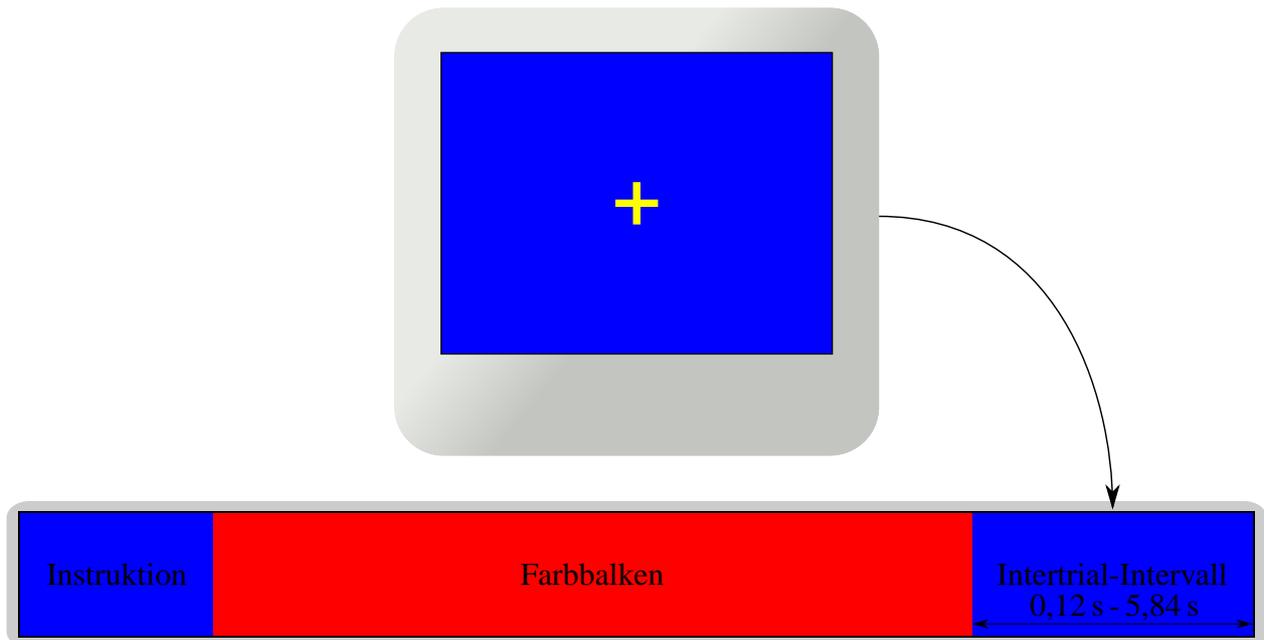
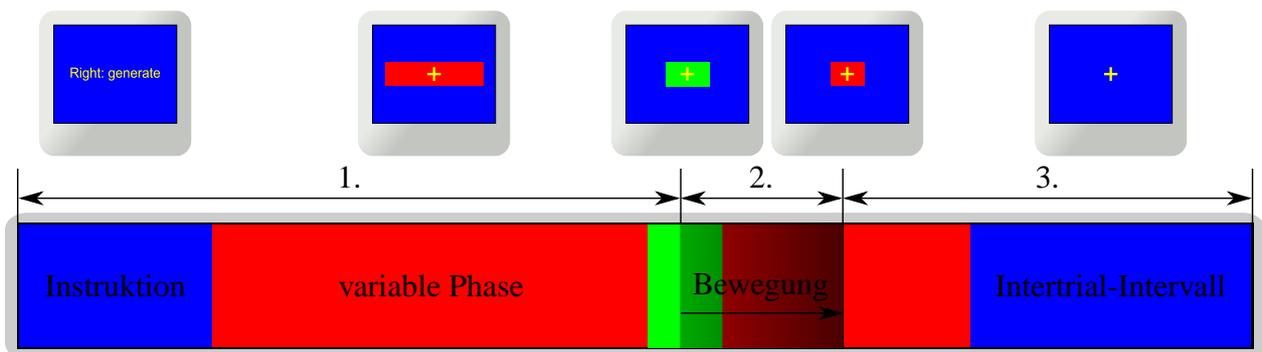


Abbildung 17.: Intertrial-Intervall: Schematische Darstellung des Intertrial-Intervalls. Abhängig vom Zeitpunkt des Farbumschlags in der Farbbalkenphase dauert das Intertrial-Intervall 0,12 s bis 5,84 s.

2.4.6. *rest*-Bedingung

Bei der *rest*-Bedingung (*REST*) sind die Probanden dazu angehalten, das Schrumpfen und den Farbwechsel des Farbbalkens nur zu beobachten, ohne dabei eine Fingersequenz durchzuführen.

Abfolge der Anweisungen auf der Leinwand:



Abfolge der Handlung des Probanden:

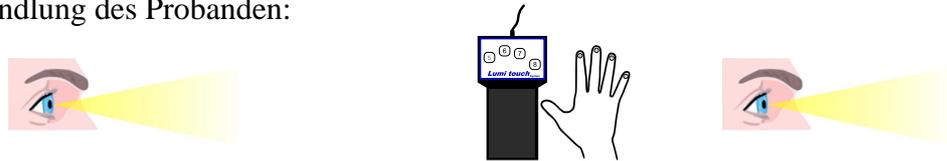


Abbildung 18.: Oben in der Abbildung ist die Abfolge der Anweisungen, die der Proband auf der Leinwand sieht, aufgezeichnet. In der Mitte der Abbildung sind die einzelnen Phasen des Paradigmas dargestellt: Die vor der Bewegung der Finger stattfindende Planungsphase (*IP*) (1. Abschnitt) besteht aus der Instruktionsphase (*I*) und einer Phase mit variablen Längen (*P*), welche vom Beginn des roten Farbbalkens bis zum ersten Tastendruck nach dem Farbumschlag andauert. Anschließend folgt die bis zum letzten Tastendruck ablaufende Ausführungsphase (*M*) (2. Abschnitt). Vor Beginn des nächsten Trials liegt das Intertrial-Intervall (3. Abschnitt). Der untere Teil stellt die Abfolge der Handlungen des Probanden, bestehend aus Anweisungen beobachten, Fingersequenz ausführen und erneut beobachten, dar.

KAPITEL 3

Datenverarbeitung

Das folgende Kapitel geht auf die Verarbeitung der Messdaten ein. Dabei werden die einzelnen Schritte der Datenvorverarbeitung bis hin zur eigentlichen Auswertung erläutert.

3.1. Präprozessierung (Preprocessing)

In diesem Abschnitt werden die einzelnen Arbeitsschritte behandelt, die notwendig sind, um die akquirierten Daten einer statistischen Analyse zu unterziehen. Dabei werden Schritte der notwendigen Konvertierung der Daten über Korrekturen und Filterungen zur Artefaktminimierung sowie Methoden zum Abgleich der einzelnen Gehirne mit standardisierten Gehirnen behandelt.

3.1.1. Konvertierung des Datenformates

Die Rohdatensätze des Philips-MRT liegen in den Dateiformaten REC und PAR vor. Dabei enthalten die REC-Dateien die eigentlichen Bilddaten der Zeitserien. Die dazugehörige PAR-Datei

beinhaltet die entsprechenden Parameter in unkodierter Form¹² (siehe Abbildung 19), darunter sind beispielsweise Informationen wie der verwendete Scanmodus und die Repetitionszeit (TR) gespeichert. Der Großteil der PAR-Datei besteht aus Parametern, die es erlauben, die REC-Datei in einzelne Bilddateien (*image-files*) aufzuspalten.

ANALYZE-Format Die vom Philips-MRT erzeugten Bilddaten wurden am MRT-Rechner in das PAR/REC-Format konvertiert und von diesem Format zur weiteren Auswertung wiederum in das ANALYZE-Format überführt. Dieser Schritt während der Präprozessierung ist notwendig, da das ANALYZE-Format für die weitere Verarbeitung mit der Auswertungssoftware SPM¹³ ein praktikables Format hinsichtlich Datenvolumen und Kompatibilität darstellt. Für die Konvertierung wurde das Programm *rec2analyze5* erstellt¹⁴. Es transformiert die REC-Datei unter Zuhilfenahme der Parameterinformationen der PAR-Datei in 800 IMG-Dateien (Bilddatei) und 800 zugehörige HDR-Dateien (*header* mit Parameterangaben).

3.1.2. Flippen der Daten

Die neurologische Konvention bildet das Gehirn so ab wie es der Neurologe sieht, d.h. die rechte Gehirnhälfte auf der rechten Seite. Bei der radiologischen Konvention sind die beiden Gehirnhälften vertauscht.

Die Standardeinstellung (default) des Philips-MRT verwendet die radiologische Konvention. SPM hingegen geht von der neurologischer Konvention aus. Um nun die Orientierung für SPM richtig anzupassen, verwendet man unter MATLAB¹⁵ den Befehl `flip_data('aplr')`.

Die hierdurch in die neurologische Konvention überführten, „geflippten“ Bilder erhalten das Präfix „f“, um die Bilder von den ursprünglichen zu unterscheiden.

¹² Datei, die den ASCII-Zeichensatz (American Standard Code for Information Interchange) verwendet, umgangssprachlich auch als „Textdatei“ bezeichnet.

¹³ SPM (Statistical Parametric Mapping) ist ein Softwarepaket zur Analyse von Bildsequenzen des Gehirns. Siehe auch Abschnitt 3.4.1 auf Seite 52.

<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>

¹⁴ Entwickelt von Dr. Lukas Scheef, Experimentelle Radiologie, Radiologische Klinik, Universitätsklinikum Bonn

¹⁵ Version 7.1, The Mathworks Inc., Natick, MA, USA. <http://www.mathworks.com>

```

ME02_02_EPI.par
# === DATA DESCRIPTION FILE =====
#
# CAUTION - Investigational device.
#
# Limited by Federal Law to investigational use.
# Dataset name: J:\Motor_Experiment\ME02_02_EPI
# CLINICAL TRYOUT           Research image export tool       V4
# === GENERAL INFORMATION =====
.   Patient name           : ME02_02
.   Examination name       : Motor_Execution_Own_Sequence
.   Protocol name         : MOTOR_EXECUTION
.   Examination date/time  : 2006.05.13 / 08:59:19
.   Series Type           : Image   MRSERIES
.   Acquisition nr        : 3
.   Reconstruction nr     : 1
.   Scan Duration [sec]   : 2.11e+003
.   Max. number of cardiac phases : 1
.   Max. number of echoes : 1
.   Max. number of slices/locations : 41
.   Max. number of dynamics : 800
.   Max. number of mixes  : 1
.   Patient position      : Head First Supine
.   Preparation direction  : Anterior-Posterior
.   Technique             : FEEPI
.   Scan resolution (x, y) : 64 63
.   Scan mode             : MS
.   Repetition time [ms]  : 2595.01
.   FOV (ap,fh,rl) [mm]  : 230.00 147.19 230.00
.   Water Fat shift [pixels] : 14.79
.   Angulation midslice(ap,fh,rl)[degr]: 1.22 0.15 -7.15
.   Off Centre midslice(ap,fh,rl) [mm] : -3.34 49.22 6.20
.   Flow compensation <0=no 1=yes> ? : 0
.   Presaturation <0=no 1=yes> ? : 0
.   Phase encoding velocity [cm/sec] : 0.00 0.00 0.00
.   MTC <0=no 1=yes> ? : 0
.   SPIR <0=no 1=yes> ? : 1
.   EPI factor <0,1=no EPI> : 63
.   Dynamic scan <0=no 1=yes> ? : 1
.   Diffusion <0=no 1=yes> ? : 0
.   Diffusion echo time [ms] : 0.00
# === PIXEL VALUES =====
# PV = pixel value in REC file, FP = floating point value, DV ...
# RS = rescale slope,          RI = rescale intercept,      SS = scale slope
# DV = PV * RS + RI           FP = DV / (RS * SS)
# === IMAGE INFORMATION DEFINITION =====
# The rest of this file contains ONE line per image, this line contains
# the following information:
# slice number                (integer)
# === IMAGE INFORMATION =====
1 1 1 1 0 2 0 16 100 64 64 0.0 1.297 3.763e-004 1000 2000 1.2 0.2 -7.2 -12.3 -22.0 4.7 3.6 0.0 0 ...
1 1 2 1 0 2 1 16 100 64 64 0.0 1.297 3.763e-004 847 1693 1.2 0.2 -7.2 -12.3 -22.0 4.7 3.6 0.0 0 ...
1 1 3 1 0 2 2 16 100 64 64 0.0 1.297 3.763e-004 684 1367 1.2 0.2 -7.2 -12.3 -22.0 4.7 3.6 0.0 0 ...

```

Abbildung 19.: Auszug aus einer PAR-Datei. Oben: Parameter-Abschnitt (*header*), unten: Informationen über die einzelnen Bilder.

3.1.3. Slice time Korrektur

Bei der EPI-Messung wird ein Volumenbild aus mehreren Schichten (slices) zusammengesetzt. Die Signale für die unterschiedlichen Schichten stammen dabei nicht aus ein und demselben Messvorgang, sondern werden zu unterschiedlichen Zeitpunkten aufgenommen. Die einzelnen Schichten eines EPI-Datensatzes werden innerhalb der Repetitionszeit (*repetition time* (TR)) nacheinander aufgenommen (aufsteigend/*ascending*, absteigend/*descending* oder überlappend/*interleave*). So können im Extremfall die Zeitpunkte der Aufnahme zweier Schichten um mehrere Sekunden voneinander abweichen. Diese Abweichung muss bei einer fMRT-Untersuchung, bei der eine möglichst kleine zeitliche Auflösung gefordert wird, in der Analyse berücksichtigt werden. Bei der Auswertung mit SPM geht das Programm davon aus, dass alle Schichten eines Volumens zu einem festen Zeitpunkt aufgenommen wurden. Da dies, wie gerade erklärt, nicht zutrifft, werden bei der *slice time Korrektur* die Intensitätswerte eines Voxels der verschiedenen Schichten eines Volumens, bezogen auf einen definierten Zeitpunkt innerhalb der TR, interpoliert (siehe Abbildung 20). In der Regel wählt man einen Zeitpunkt zu dem die Region gemessen wird, welche im Interesse der Untersuchung liegt.

3.1.4. Realignment

Bewegungen des Probanden sind während einer fMRT-Untersuchung auch durch gute Positionierung nicht zu vermeiden. Die Länge eines Versuches von ca. 45 Minuten erhöht natürlich noch einmal die Wahrscheinlichkeit von Bewegungen. Weiterhin entstehen Artefakte, die durch physiologische Parameter wie Atmung und Herzschlag, die Messung und das Paradigma (z. B. stimulus-korrelierte Bewegungen) bedingt sind.

Durch die Bewegungen wird das Gehirn im Laufe der Untersuchung verschoben und verdreht abgebildet. Bei einer Voxel-Größe von $3,0 \cdot 3,0 \cdot 3,0 \text{ mm}^3$ führt schon eine kleine Kopfbewegung von nur 3 mm zu einer fehlerhaften Aufzeichnung des Signals und damit letztendlich zu einer fehlerhaften statistischen Auswertung. Das von ein und demselben Ort im Gehirn stammende MR-Signal wird hierbei zu verschiedenen Zeitpunkten in verschiedenen Voxeln abgebildet.

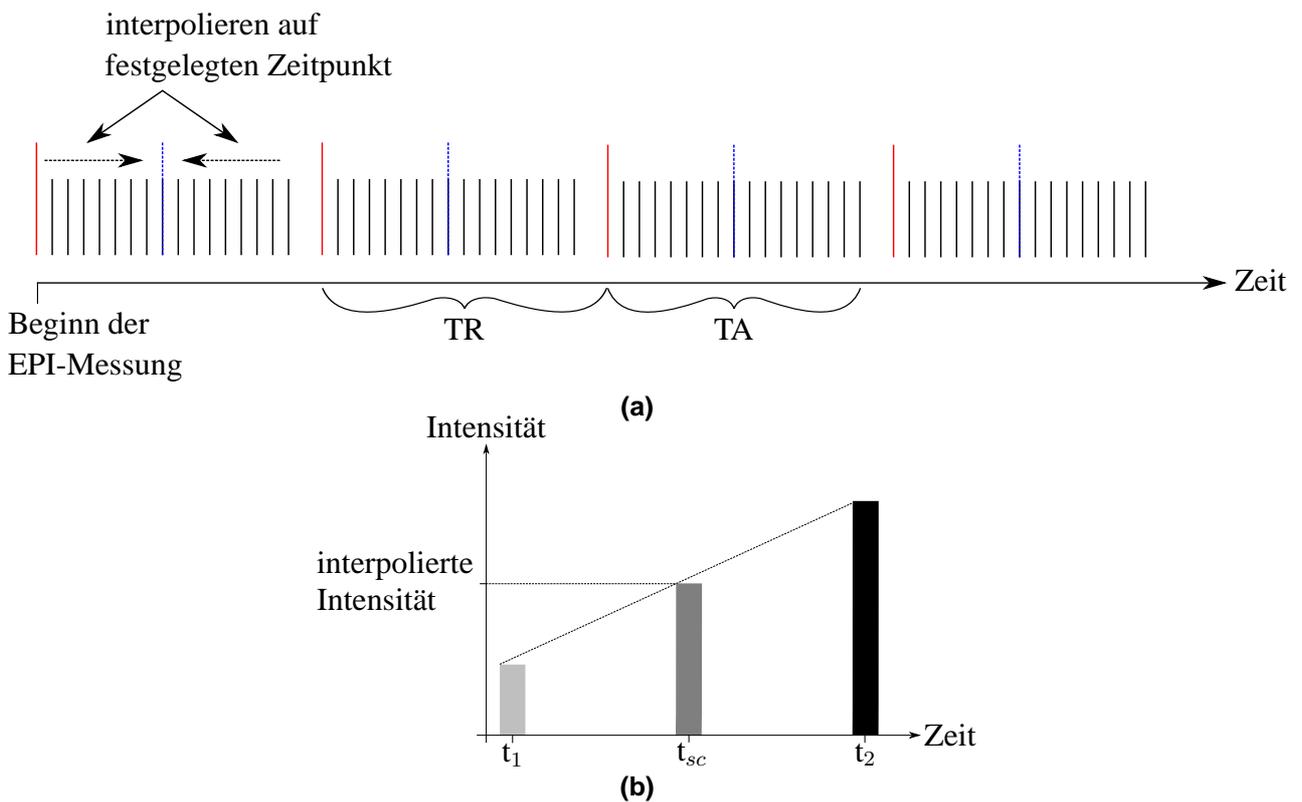


Abbildung 20.: Abbildung (a): Ein Volumenbild besteht aus mehreren einzelnen Schichtbildern (senkrechte Striche). Die *repetition time* (TR) dauert vom Beginn der ersten Schichtmessung eines Volumens bis zur ersten Schichtmessung des folgenden Volumens. In der echten Akquisitionzeit (TA) wird effektiv ein Messsignal aufgenommen. Die *slice time Korrektur* interpoliert die Intensitätswerte der einzelnen Schichten auf einen definierten Zeitpunkt innerhalb der TR (blaue senkrechten Striche).
Die Abbildung (b) zeigt schematisch wie die sich die Intensität eines Voxel vom Zeitpunkt t_1 zum Zeitpunkt t_2 ändert. Der Intensitätswert für das Voxel zum Zeitpunkt t_{sc} wird aus den Intensitätswerten zu den Zeitpunkten t_1 und t_2 interpoliert (Abbildung (a), angelehnt an (Schneider und Fink 2007)).

Im Vorverarbeitungsschritt der Bewegungskorrektur, dem sogenannten *Realignment*, wird durch drehen und verschieben (*Rigid-Body-Transformation*) jedes Einzelbild der EPI-Zeitreihe auf das erste Einzelbild der Serie reorientiert (siehe Abbildung 21) (Friston et al. 1996, Jenkinson et al. 2002). Für jedes EPI-Bild wird durch sechs Bewegungsparameter die erforderliche Translation in den drei Raumrichtungen und die Rotation um die drei Raumachsen angegeben.

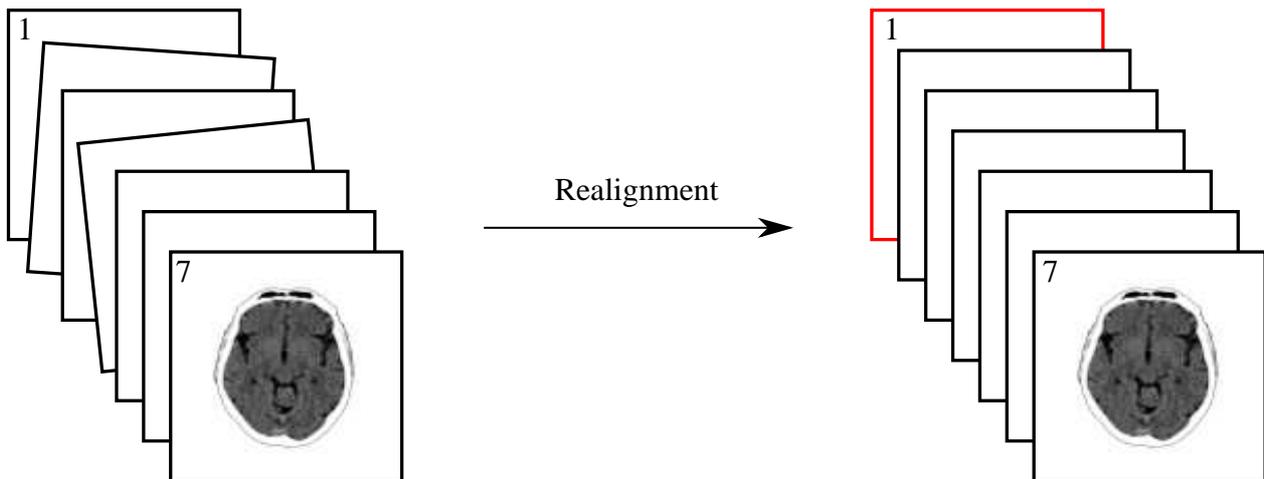


Abbildung 21.: Beim Realignment dient das erste Bild (roter Rahmen) als Referenzbild. Alle weiteren Bilder der Zeitreihe werden daran ausgerichtet¹⁶.

Allerdings können nicht alle Bewegungen ausgeglichen werden. Bei ruckartigen Kopfbewegungen, welche die Kopfposition innerhalb einer EPI-Sequenz ändern, treten Artefakte auf, die nicht durch das Realignment behoben werden können.

Da schon durch geringe Bewegungsartefakte Aktivierungen vorgetäuscht werden können, die von den gesuchten Aktivierungen nicht zu unterscheiden sind, kommt der Bewegungskorrektur eine entscheidende Rolle bei der Auswertung zu.

3.1.5. Normalisierung (Normalize)

Die Gehirne der verschiedenen Probanden unterscheiden sich sowohl in Form und Größe. Um Aktivierungen vergleichen zu können muss eine Normalisierung durchgeführt werden. Deshalb ist für einen voxelweisen interindividuellen statistischen Vergleich (*Gruppenanalyse*), im Gegensatz zur Einzelanalyse, die Normalisierung zwingend erforderlich.

¹⁶Modifiziert nach C. Siedentopf; <http://www.fmri-easy.de>.

Die Normalisierung bringt durch eine systematische Verzerrung des sogenannten Source-Datensatzes (Probanden-MRT) korrespondierende anatomische Strukturen der Probandengehirne mit denen eines Standardgehirns (*Template-Datensatz*) zur Deckung. Somit liegen die gleichen anatomischen Strukturen immer an denselben Koordinaten und ermöglichen einen Vergleich der Ergebnisse innerhalb und zwischen Untersuchungsgruppen.

3.1.6. Glätten (Smoothing)

Durch das räumliche Glätten (*smoothen*) werden große Signalsprünge innerhalb der Datensätze eliminiert, wodurch die Bilder etwas unscharf wirken. Bei der Glättung werden die Grauwerte (Intensitäten) jedes Voxels mit jedem benachbarten Voxel verrechnet. Das heißt die Intensität eines Voxels ermittelt sich aus einer Verrechnung der Intensität dieses Voxels und den Intensitäten der benachbarten Voxel (welche in Abhängigkeit von ihrer Entfernung mit unterschiedlicher Gewichtung eingehen, entsprechend einer dreidimensionalen Gaußverteilung). Diese Filtermaske bezeichnet man als *Kernel* und in diesem Fall dementsprechend als *Gauß-Kernel*¹⁷.

Mit dem *smoothen* kann das Signal-Rausch-Verhältnis verbessert werden. Zufällige Effekte, die ein Voxel betreffen, werden durch die Verrechnung mit dem Nachbarvoxel herausgemittelt. So werden Aktivierungen besser von Störsignalen abgegrenzt und damit wird die Validität der folgenden statistischen Analyse verbessert (Friston 2004). Da die Normalisierung keinen vollkommenen Abgleich liefert, ergibt sich durch das Glätten eine weitere Verbesserung der Vergleichbarkeit der Bilddaten der verschiedenen Probanden.

3.1.7. Koregistrierung (Coregistration)

Bei der Koregistrierung werden die Volumenaufnahmen eines Probanden mit unterschiedlichen Modalitäten wie niedrigauflösende *fMRI-EPI-Bildern* und hochauflösende *3D-MPR-Bildern* räumlich angeglichen. Hierdurch kann die Normalisierung besser durchgeführt werden und Aktivierungen können genauer anatomischen Strukturen zugeordnet werden.

¹⁷Innerhalb dieser Arbeit wurde ein 8 mm breiter isotroper gausscher Kernel verwendet.

Da die unterschiedlichen Aufnahmetechniken ein und dasselbe Gewebe mit verschiedenen Grauwerten darstellen, segmentiert man die Bilder nach grauer und weißer Substanz sowie nach Liquor. Die segmentierten Bilder können dann durch *Rigid-Body-Transformation* aufeinander angeglichen werden.

Eine andere Möglichkeit die Koregistrierung durchzuführen, besteht darin, die Histogramme (Grauwertverteilungen) der beiden Bilder in verbundenen Histogrammen zu vergleichen. Die beste Übereinstimmung ist gefunden, wenn die Entropie der beiden verbundenen Histogramme am geringsten ist.

3.2. Verarbeitung der Verhaltensdaten

Während eines Messvorganges werden, wie schon in Abschnitt 2.4.1 beschrieben, alle Stimuli mit Hilfe von *Presentation* erzeugt. Darüber hinaus werden auch die gemessenen Verhaltensdaten zuerst einmal tabellarisch in einer einfachen Textdatei (ASCII) gespeichert (siehe Tabelle 15). Für die statistische Analyse der Daten (siehe Abschnitt 3.3) ist jedoch eine Aufbereitung und Verifikation der Daten notwendig. Da es eine große Anzahl an möglichen Fehlerquellen gibt, wie z. B. unvollständige Aufzeichnung durch Programmabbrüche oder Fehler im Versuchsaufbau, sollte die Überprüfung der Daten kritisch und gründlich durchgeführt werden. Fehler, die hier übersehen werden, können in späteren Verarbeitungsschritten oft nicht mehr erkannt werden und führen eventuell zu Fehldeutungen der Daten.

Fehler, welche die Probanden während der Versuchsdurchführung gemacht haben, müssen gekennzeichnet werden, damit sie bei der statistischen Auswertung (siehe Abschnitt 3.3) gesondert behandelt werden. Die hierbei auftretenden Fehler können z. B. sein:

- Ausführung der Anweisung mit der falschen Hand
- inkorrekte Sequenz der geforderten Tastendrücke
- unvollständige Sequenz der geforderten Tastendrücke

3.2.1. Automatische Fehlererkennung

Die durch *Presentation* aufgezeichneten Verhaltensdaten werden, wie in Abschnitt 3.2 schon kurz erwähnt, in einer einfachen Textdatei (ASCII) tabellarisch gespeichert.

Die Anzahl der Spalten, Zeilen und die fehlende Formatierung machen eine manuelle Analyse der Daten hinsichtlich von Fehlern schwierig. Aus diesem Grund wurde vom Autor (C. H.) ein Programm implementiert, mit dem die Verifikation automatisch durchgeführt wird. Gefundene Fehler werden dabei markiert und nach verschiedenen Kriterien klassifiziert. Die folgenden Abschnitte gehen kurz auf die Benutzung, den Aufbau und die Arbeitsweise dieser Werkzeuge ein.

Instruktionen zur Anwendung von *LogfileCorrector*

Zur automatischen Fehlererkennung wurde das Programm *LogfileCorrector* in der Programmiersprache *JAVA*¹⁸ implementiert.

Nach dem Starten der Anwendung¹⁹ können über die Funktion „*Öffne Datei*“ die durch *Presentation* in einer Logdatei gespeicherten Verhaltensdaten eines Probanden geöffnet werden.

Im Hauptfenster der Applikation (siehe Abbildung 22) werden nun die entsprechenden Daten aus der Logdatei angezeigt. Erweitert wird die ursprüngliche Tabelle dabei um eine Spalte, in der die Datensätze (Zeile $\hat{=}$ Trial) einer bestimmten Fehlerklasse zugeordnet werden. Korrekte Trials werden hierbei durch die Zahl „0“ gekennzeichnet. Fehlerhafte Trials erhalten, je nach Fehlerart, eine Fehlernummer und werden durch Änderung ihrer Trial-Typ-Nummer²⁰ entsprechend klassifiziert. Nach welchen Kriterien diese Fehlernummern vergeben werden, wird weiter unten im Abschnitt 3.2.1 auf der nächsten Seite erläutert.

Die erweiterte Logdatei kann ggf. im Hauptfenster weiter korrigiert werden und anschließend mit der Funktion „*Speichere Datei*“ abgespeichert werden.

¹⁸<http://java.sun.com>

¹⁹Erfordert mindestens Java Runtime Environment (JRE) 1.6.0_01.

<http://java.sun.com/javase/downloads/index.jsp>

²⁰Die Trial-Typ-Nummer gibt an, ob es sich bei dem entsprechenden Trial um einen Trial für die rechte oder die linke Hand handelt und ob eine *generate*-, eine *recall*- oder eine *rest*-Bedingung vorliegt.

Aufbau und Arbeitsweise

Um die Verhaltensdaten auf ihre Korrektheit zu überprüfen, durchläuft das Programm die Logdatei Zeile für Zeile. Dabei wird zuerst die Typ-Nummer des Trials ausgelesen, welche wie folgt die geforderte Tastensequenz kodiert:

Tabelle 4.: Kodierung der Trials

Trial-Typ	Tastensequenz	Bedingung
1	Permutation aus: ⑤ ⑥ ⑦ ⑧	<i>generate right</i>
2	Permutation aus: ① ② ③ ④	<i>generate left</i>
3	feste Sequenz: ⑤ ⑦ ⑥ ⑧	<i>recall right</i>
4	feste Sequenz: ④ ② ③ ①	<i>recall left</i>
5		<i>rest</i>

Logfile-Corrector (C) 2007 Christian Hüppe

trial: number	trial: type	instr: time	instr: duration	color-bar: time	color-bar: blink						
1	1	1,573	2	3,629 -2,01	4	1,831	4,84	5	5,512	6	
2	3	11,837	2	15,264 -0,606	4	1,416	18,016	5	18,512	7	
3	4	25,795	2	27,417	4,258	4	1,464	34,784	4	35,296	2
4	2	38,299	2	41,291	1,952	4	1,416	46,52	2	46,958	3
5	1	53,026	2	54,381	2,42	4	1,52	60,144	5	60,664	8
6	4	65,681	2	67,637	1,133	4	1,44	72,04	4	72,501	2
7	5	67,637	2	80,375	1,718	0	0	-9999,9	-9999,9	-9999,9	-9999,9
8	1	90,036	2	93,381	3,356	4	1,706	100,318	7	100,88	8
9	2	104,514	2	106,988	-1,074	4	1,4	109,064	4	109,536	3
10	1	115,714	2	118,974	2,654	4	1,608	124,896	5	125,352	8
11	3	129,238	2	132,314	2,186	4	1,446	137,688	5	138,152	7
12	2	143,614	2	145,486	0,565	4	1,536	149,336	3	149,824	4
13	5	157,94	2	158,057	3,356	0	0	-9999,9	-9999,9	-9999,9	-9999,9
14	3	169,107	2	171,665	-2,01	4	1,528	172,888	5	173,424	7
15	1	180,307	2	183,299	1,718	4	1,488	188,176	6	188,656	5
16	2	195,285	2	196,305	0,799	4	1,44	200,312	4	200,768	2
17	1	206,235	2	208,976	3,59	4	1,576	215,584	7	216,072	8
18	3	220,193	2	222,667	4,059	4	1,255	229,825	5	230,296	7
19	4	233,199	2	236,542	-0,806	4	1,192	238,96	4	239,408	2
20	3	247,074	2	248,612	0,096	4	1,344	252,032	5	252,496	7
21	1	259,828	2	261,015	1,033	4	1,392	265,24	6	265,776	5
22	4	272,583	2	273,77	-0,321	4	1,352	276,656	4	277,12	2
23	5	284,335	2	286,007	0,096	0	0	-9999,9	-9999,9	-9999,9	-9999,9
24	1	296,27	2	298,41	-0,137	4	1,336	301,512	5	301,92	6
25	4	308,424	2	310,731	2,085	4	1,072	315,952	4	316,312	2

Erkannte Fehler: type 1: 0 type 2: 4 type 3: 0 type 4: 0 type 5: 0 Datenfehler: 6

Abbildung 22.: Die Abbildung zeigt einen Screenshot der Anwendung *LogfileCorrector*, nachdem eine Logdatei (entsprechend Tabelle 15) mit Verhaltensdaten geöffnet wurde.

Im zweiten Schritt wird die vom Probanden ausgeführte Tastensequenz mit der geforderten ver-

glichen. Bei Übereinstimmung erhält der Trial in einer neu hinzugefügten Spalte „Fehler-Typ“ die Nummer 0. Weichen jedoch die Sequenzen voneinander ab, wird dies entsprechend mit einer Fehlernummer vermerkt. Zusätzlich wird die Trial-Typ-Nummer des fehlerhaften Trials geändert und eine neue Nummer entsprechend der Zuordnung in Tabelle 5 vergeben:

Tabelle 5.: Kodierung der fehlerhaften Trials

Trial-Typ	Fehlerart
6	Fehler der rechten Hand
7	Fehler der linken Hand
8	Tastendruck in der Ruhebedingung

Mit Hilfe der Funktion „*Speichere Datei*“ werden die Daten in einer Textdatei gesichert. Diese neue Tabelle wird anschließend noch einmal manuell auf grobe Unstimmigkeiten kontrolliert.

Für die Bearbeitung der Daten mit SPM müssen die in der Tabelle gesammelten Daten auf einzelne Dateien aufgeteilt werden. Abschnitt 3.2.2 beschreibt die Realisierung dieses Arbeitsschrittes.

3.2.2. Automatische Aufbereitung der Daten

Die bei der Aufzeichnung der Verhaltensdaten aufgezeichneten Daten werden komplett in einer Tabelle (siehe Tabelle 15) gespeichert. Die statistische Auswertung mit SPM erfordert jedoch eine Aufteilung der Daten auf mehrere einzelne Dateien.

Für jede der fünf Bedingungen GEN_L , GEN_R , REC_L und REC_R werden sechs Dateien benötigt. Dies gilt ebenso für die fehlerhaft ausgeführten Trials. Eine Ausnahme stellt lediglich die Ruhebedingung *rest* dar. Hier werden nur lediglich drei Dateien benötigt.

Beispielsweise müssen für die Bedingung *generate* der linken Hand GEN_L folgende Dateien erstellt werden:

1. `generate_L_onset_instr.txt` → Startpunkte der Instruktions-Phase
2. `generate_L_dur_instr.txt` → Dauer der Instruktions-Phase
3. `generate_L_onset_plan.txt` → Startpunkte der variablen Phase
4. `generate_L_dur_plan.txt` → Dauer der variablen Phase

5. `generate_L_onset_mot_1.txt` → Startpunkte der Motor-Phase

6. `generate_L_dur_mot.txt` → Dauer der Motor-Phase

Hierbei werden die Startzeitpunkte (*onset*) und die Dauer (*duration*) für die Instruktion, die Planung und die Phase der motorische Aktivität separat gespeichert.

Für jeden Probanden müssen daher eine Vielzahl von Dateien erstellt werden. Um diesen Arbeitsschritt zu automatisieren, wurde vom Autor (C. H.) das Programm *logfile2singlefile* implementiert. Die Logdatei, mit den kompletten Verhaltensdaten eines Probanden, kann eingelesen werden und die oben beschriebenen einzelnen Dateien werden dementsprechend separat als Textdateien gespeichert.

3.3. Analyse der Verhaltensdaten

Die während der Bilderakquirierung im MRT aufgezeichneten Verhaltensdaten wurden statistisch ausgewertet, um Unterschiede zwischen Bedingungs- und Verhaltensparametern in Einzel- und Gruppenanalyse zu untersuchen. Hierfür wurde eine Varianzanalyse (ANOVA) als *Repeated Measures Design* unter Zuhilfenahme von SPSS²¹ durchgeführt. Die *within-subject factors* (unabhängige Variablen), Bewegungskonditionen (*GEN, REC*) und die Seite der Ausführung (*L, R*) wurden nach signifikanten Effekten auf die abhängigen Variablen, Dauer der Bewegung, Reaktionszeit und Fehlerrate untersucht. Die Reaktionszeit²² wurde als der Zeitraum zwischen dem Farbwechsel und dem ersten Tastendruck definiert. Weiterhin wurde die Dauer der Bewegung als die Zeit zwischen der ersten und des letzten Tastendruck festgelegt.

Ferner bekamen die Probanden die Anweisung, die Fingersequenz möglichst akkurat und mit einer möglichst einheitlichen Geschwindigkeit während der gesamten Messung auszuführen. Sie sollten jedoch nicht versuchen, die Folge so schnell wie möglich durchzuführen.

²¹Chicago, Illinois, USA; Version 14.0
<http://www.spss.com>

²²Es handelt sich hier im engeren Sinne nicht um die Reaktionszeit, sondern um eine „Antwortzeit“ (engl. response time), da die Probanden angehalten wurden, die Fingerbewegung nicht so schnell wie möglich nach dem Farbwechsel zu beginnen, sondern so, dass sie die Fingersequenz möglichst sicher und fehlerfrei durchführen konnten.

Die Fingersequenzen können von den Probanden auf verschiedene Weise fehlerhaft durchgeführt werden. Um die Ausführungsfehler statistisch verarbeiten zu können, wurden sie wie folgt klassifiziert:

- Anzahl der Tastendrucke pro Sequenz $\neq 4$
- mehrfaches Drücken einer Taste pro Sequenz
- *recall*-Bedingung: Sequenz \neq der vordefinierten Sequenz
- Tastendruck während der *rest*-Bedingung

3.4. MRT-Datenanalyse

Die folgenden Abschnitte erläutern wie bei der Analyse der MRT-Daten vorgegangen wurde. Abschnitt 3.4.1 beschreibt dabei das Prozedere beim primären Schritt der Datenauswertung, der sogenannten Präprozessierung (siehe Abschnitt 3.1). Der anschließende Abschnitt 3.4.2 geht auf die Auswertung der Daten mit SPM5 und die analysierten Kontraste ein.

3.4.1. Präprozessing

Entsprechend denen in Abschnitt 3.1 im Einzelnen besprochenen Schritte, wurden die MRT-Daten mit SPM5²³ unter Matlab²⁴ präprozessiert.

Nach der *slice time Korrektur* wurde, zum Ausgleich von Kopfbewegungen, für alle 800 während der fMRT akquirierten EPI-Datensätze eine Bewegungskorrektur (*Realignment*, siehe Abschnitt 3.1.4), bezogen auf den ersten nach den *dummy scans* akquirierten EPI-Datensatz, durchgeführt. Die korrigierten Bilder wurden anschließend auf das *EPI-Template* aus SPM5 normalisiert. Letztlich wurden die Daten auf eine Voxelgröße von 3,0·3,0·3,0 mm³ interpoliert und mit einem isotropen Gauß-Kernel von 8 mm räumlich geglättet (*smoothing*, Abschnitt 3.1.6).

²³Die Software *Statistical Parametric Mapping* (SPM) bietet eine Methode zur statistischen Analyse funktioneller Bilddaten, die aus bildgebenden Verfahren wie der PET und der fMRT stammen.

Functional Imaging Laboratory, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging Institute of Neurology, London, UK
<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>

²⁴Version 7.1, The Mathworks Inc., Natick, MA, USA.

<http://www.mathworks.com>

3.4.2. Modell Estimierung und Statistik

Die Daten wurden Voxel für Voxel analysiert. Dabei wurde das allgemeine lineare Modell (*general linear model*) (Friston et al. 1995) verwendet. Die Designmatrix besteht aus zwei Ereignistypen. Einer Planungs- (*IP-Phase*) und einer Ausführungsphase (*M-Phase*) für die Bewegungsbedingungen und einer Phase für die *rest*-Bedingung. Diese Ereignistypen wurden mit der von SPM5 zur Verfügung gestellten *canonical hemodynamic response function* für die drei Bedingungen *recall* (*REC*), *generate* (*GEN*) und *rest* (*REST*) modelliert. Dabei wurde jede einzelne Hand (*R*, *L*) separat behandelt. Somit ergeben sich insgesamt neun *regressors of interest*. Ein Frequenzfilter (*128s high pass Filter*) wurde benutzt um Niederfrequenzrauschen, das z. B. durch Atmung oder Herzschlag entsteht, zu entfernen. Ausführungsfehler wurden als *regressors of no interest* (*error_L*, *error_R*, *error_{REST}*) in das Modell integriert. Die Planungs- und die Ausführungsphase wurden als verhaltensdefinierte Zeiträume durch die Angabe des Beginns (*onset*) und die Dauer (*duration*) der Phasen festgelegt. Die Modellierung der Dauer war wichtig, um die große Spanne der Dauer der *IP-Phase* (0,6 s bis 7,6 s + 2 s Instruktion + Reaktionszeit) zu berücksichtigen.

Um mögliche Aktivierungsänderungen zwischen den einzelnen Trials z. B. durch Lerneffekte während einer Sitzung nachzuweisen, wurde ein separates Modell inklusive Zeitmodulation für jede Bewegungsbedingung als zusätzlicher Regressor (erster und zweiter Ordnung) aufgesetzt. Da dies keine relevanten Unterschiede in den Aktivierungen im Vergleich zum einfachen Modell gezeigt hat, werden des Weiteren hier nur Daten des Modells ohne Zeitmodulation dargestellt.

Die Analyse der folgenden funktionellen Kontraste wurde durchgeführt:

- Die Gehirnaktivität **vor** der Bewegung, bei der *generate*-Bedingung (IP_{GEN}) und der *recall*-Bedingung (IP_{REC}), verglichen mit der Baseline.
- Die Gehirnaktivität **während** der Bewegung, bei der *generate*-Bedingung (M_{GEN}) und der *recall*-Bedingung (M_{REC}), verglichen mit der Baseline.
- Der Effekt der Selbstgenerierung, während der Planung der Sequenzen, wurde durch den Vergleich der *IP-Phase* (Planungsphase) der selbstgenerierten Sequenzen mit denen der *recall*-Bedingung ($IP_{GEN}-IP_{REC}$ und $IP_{REC}-IP_{GEN}$) untersucht.

Die einzelnen Kontraste der *single-subject Analyse* wurden für eine *second-level Analyse* genutzt

und als signifikant angesehen, wenn sie einen Schwellenwert von $p < 0,05$ (FWE²⁵-korrigiert) für Kontraste innerhalb einer Bedingung bzw. $p < 0,01$ (FDR²⁶-korrigiert; (Genovese et al. 2002)) für differentielle Kontraste zwischen Konditionen überschritten. Um die exakte Lokalisation der Aktivierung in den Basalganglien zu bestimmen, wurden zusätzliche ROI-basierte Analysen im stereotaktischen Raum mit der *WFU PickAtlas Software*²⁷ durchgeführt. Hierbei wurde eine auf AAL (Anatomical Automatic Labeling) basierte ROI-Analyse der Basalganglien (einschließlich Pallidum, Putamen und Nucleus caudatus beidseits) durchgeführt. Der Grenzwert für diese Analysen lag bei $p < 0,05$ (FWE-korrigiert).

Die anatomische Lokalisation der Aktivierungspeaks wurde mit der *SPM Anatomy Toolbox*²⁸ (Eickhoff et al. 2005) und dem auf MNI-Koordinaten²⁹ basierenden *AAL-template* für die *MRICro*³⁰ Software bestimmt. Die MNI-Koordinaten wurden zur besseren Vergleichbarkeit mit Hilfe des *mni2tal*³¹ Programms zusätzlich in die entsprechenden Talairach-Koordinaten (Talairach und Tournoux 1988) konvertiert.

SPM5 stellt ein auf den MNI-Raum normalisiertes, hochauflösendes Standardgehirn (auch als *Template* oder *Schablone* bezeichnet) zur Verfügung. Dieses wurde durch Überlagerung mit den SPMs zur Darstellung der Gehirnaktivität genutzt.

²⁵*Familywise Error*. Bei der Ausführung einer Serie von Signifikanztests ist die *Familywise Error Rate* die Wahrscheinlichkeit, dass ein oder mehrere der Signifikanztests in einem Fehler I. Art resultieren.

²⁶*False Discovery Rate (FDR)*. Die FDR ist ein Fehlerkontrollkriterium in multiplen Testproblemen. Sie kontrolliert den erwarteten Anteil der fälschlicherweise verworfenen Hypothesen (Fehler I. Art) an allen Verwerfungen (Benjamini und Hochberg 1995).

²⁷Wake Forest University, Winston-Salem, NC, USA
<http://www.ansir.wfubmc.edu>

²⁸Version 1.5, Institut für Medizin (IME), Research Center Jülich, Jülich, Deutschland
http://www.fz-juelich.de/inb/inb-3//spm_anatomy_toolbox

²⁹Entsprechend des Standardgehirns des Montreal Neurological Institute, Montreal, Quebec, Canada
<http://www.mni.mcgill.ca>

³⁰Version 1.40.1, Chris Rorden, University of South Carolina, Columbia, SC, USA
<http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/>

³¹MRC Cognition and Brain Sciences Unit, Cambridge, England
<http://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/imaging/MniTalairach>

KAPITEL 4

Ergebnisse

Der Fokus dieser Arbeit (Jankowski et al. 2009) liegt auf dem relativen Unterschied in der Gehirnaktivierung beim Vergleich der Planung neuer Fingersequenzen mit zuvor erlernten Motorroutinen. Da eine Analyse von Unterschieden bei der Durchführung der Fingersequenzen mit der rechten und linken Hand nicht beabsichtigt war, beziehen sich die Daten, wenn es nicht ausdrücklich anders erwähnt wird, auf jene, die bei Durchführung der Aufgabe mit der dominierenden rechten Hand aufgezeichnet wurden. Der Vergleich der linken und rechten Hand ist Gegenstand einer weiteren Analyse (Jankowski et al., in Vorbereitung).

4.1. Verhaltensdaten

Durchschnittlich führten die einzelnen Probanden 14 ± 4 der 24 möglichen Vier-Fingersequenzen während der *GEN*-Bedingung durch (Spanne: 5 bis 20 verschiedene Sequenzen pro Proband). Auf Gruppenebene wurde jede der möglichen Sequenzen mindestens 8 bis 113 mal durchgeführt, wobei die weniger komplexen Sequenzen bevorzugt wurden (siehe Abbildung 23 auf Seite 58).

Durch alle Konditionen hindurch war die Dauer der *IP*-Phase $6,79 \pm 0,11$ s mit Durchschnittswerten auf *single subject* Ebene im Bereich von 6,41 s bis 7,05 s. Dies liegt daran, dass die *IP*-Phase wie folgt zusammengesetzt ist:

1. aus der Instruktion,
2. aus dem roten Farbbalken bis zum Umschlag ins Grüne (Startsignal für die Bewegung) und
3. aus der Reaktionszeit (bis zum Beginn der ersten Fingerbewegung).

Die Unterschiede in der Dauer der *IP*-Phase resultieren lediglich aus Unterschieden in der Reaktionszeit, da die beiden anderen Komponenten durch das Stimulationsprotokoll bestimmt werden und daher für alle Probanden identisch sind (siehe Abschnitt 2.4.5 und Abbildung 18 auf Seite 39).

Die durchschnittliche Reaktionszeit betrug $0,55 \pm 0,10$ s (Bereich: 0,15 s bis 1,48 s) für die Ausführung mit der rechten Hand (GEN_R und REC_R) und $0,54 \pm 0,10$ s (Bereich: 0,15 s bis 1,563 s) für die Ausführung mit der linken Hand (GEN_L und REC_L). Für die GEN_R -Bedingung belief sie sich auf $0,59 \pm 0,16$ s (Bereich: 0,17 s bis 1,44 s) und für die REC_R -Bedingung auf $0,53 \pm 0,10$ s (Bereich: 0,15 s bis 1,45 s)³². Eine multivariate Datenanalyse der Unterschiede zwischen den Konditionen deckte signifikant kürzere Reaktionszeiten während der *REC*-Bedingung verglichen mit der *GEN*-Bedingung auf ($p=0,004$; $F=12,60$; Abbildung 24a auf Seite 59).

Die durchschnittliche Dauer der Bewegungsausführung betrug $1,29 \pm 0,33$ s (Bereich: 0,36 s bis 2,98 s) für rechtsseitige Durchführung und $1,26 \pm 0,32$ s (Bereich: 0,38 s bis 3,36 s) für linksseitige Ausführung. $1,40 \pm 0,39$ s (Bereich: 0,36 s bis 2,98 s) ergaben sich für die GEN_R - und $1,18 \pm 0,29$ s (Bereich: 0,54 s bis 2,10 s) für die REC_R -Bedingung. Eine multivariate Datenanalyse für die Unterschiede zwischen den Händen (links vs. rechts) war gerade nicht signifikant ($p=0,058$; $F=4,40$), zeigt aber eine signifikant schnellere Ausführung während den *REC*-Bedingungen, verglichen mit den *GEN*-Bedingungen ($p=0,002$; $F=15,72$; siehe Abbildung 24b auf Seite 59).

Die Anzahl von fehlerhaften Trials pro Durchgang lag bei 4 ± 3 Fehler (Bereich: 0 bis 9 Fehler) für rechtsseitige Durchführung, 3 ± 2 Fehler (Bereich: 1 bis 6 Fehler) für die linksseitige Durchführung, 2 ± 2 Fehler (Bereich: 0 bis 7 Fehler) für die GEN_R und 1 ± 2 Fehler (Bereich: 1 bis 4 Fehler)

³²Zur Korrektur von Ausreißern wurde ein Grenze für die maximale Reaktionszeit auf 1,6 s gesetzt. Dies führte zum Ausschluss von fünf der insgesamt 1583 Trials.

für die REC_R -Bedingung. Die multivariate Datenanalyse bezüglich Differenzen zwischen den Händen (links vs. rechts) war nicht signifikant ($p=1,0$), zeigte aber eine signifikant höhere Fehlerrate während den GEN -Bedingungen verglichen mit den REC -Bedingungen im Bereich von $p=0,001$ ($F=17,04$) ohne Zusammenhang zwischen der Durchführungsseite und der Bedingung ($p=0,515$; $F=0,45$; Abbildung 24c auf Seite 59.)

Um „Lern-“ oder „Anpassungseffekte“ während des Scans zu erkennen, wurde eine Korrelationsanalyse der Parameter „response time“ („Reaktionszeit“) und „duration of movement execution“ („Bewegungsdauer“) für signifikante Änderungen während der Zeit des Scanvorgangs durchgeführt. Für die GEN -Bedingungen zeigte ein Proband eine signifikante Minderung und einer eine signifikante Erhöhung der Reaktionszeiten während des Experimentes. Bei drei der 14 Probanden konnte eine negative Korrelation zwischen der Dauer der Vier-Fingersequenz und der Trial-Anzahl beobachtet werden. Bei der Durchführung einer linearen Regressionsanalyse bei den Probanden, die eine Korrelation zeigten, verkürzte sich die Dauer der Bewegungsdurchführung um 33% (390 ms), 17% (220 ms) oder 43% (250 ms) innerhalb der 30 Trials. Trotz dieser Unterschiede konnten auch bei Berücksichtigung dieser Verhaltenseffekte innerhalb des Modells keine relevanten Unterschiede in den Aktivierungen beobachtet werden.

4.2. fMRT-Daten

Die folgenden Abschnitte beschreiben die Aktivierungen, die während der fMRT-Untersuchung gemessen wurden. Abschnitt 4.2.1 geht dabei auf Aktivierungen innerhalb der Planungsphase ein. Aktivierungen die während der M -Phase gemessen wurden, werden in Abschnitt 4.2.2 besprochen. Die Unterschiede der planungsbezogenen Aktivierungen bezüglich des Vergleiches der *generate*- mit der *recall*-Bedingung erläutert Abschnitt 4.2.3.

4.2.1. Aktivierung bezogen auf die Planung

Die IP -Phase der *generate*-Bedingung war im Vergleich zur Baseline (IP_{GEN}) assoziiert mit einer signifikanten Aktivierung von Planungsnetzwerken inklusive prämotorischen, superior und inferior

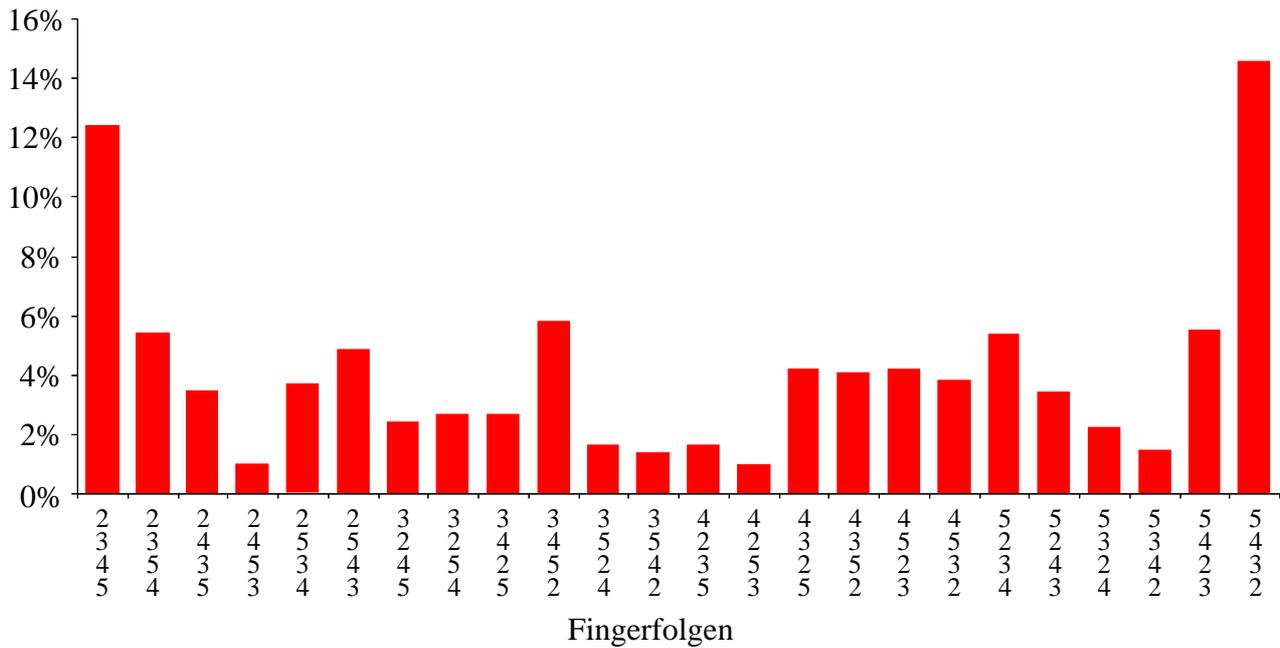


Abbildung 23.: Die relative Verteilung der 24 möglichen Fingersequenzen unter Berücksichtigung aller korrekt ausgeführten sequentiellen Bewegungen während der *GEN*-Bedingung (Prozentangaben ohne Unterscheidung der linken und rechten Hand). Die Zahlen unter der Abszissenachse entsprechen den Tastendrücken während der Fingersequenzen (von oben nach unten).

parietalen Regionen, der Insula, Mittelhirnregionen (Nucleus subthalamicus, Nucleus ruber) sowie den Basalganglien (*whole brain analysis*; $p < 0,05$, FWE-korrigiert; Abbildung 25a auf Seite 60, Tabelle 6).

Innerhalb der Basalganglien war die Aktivierung während der *IP*-Phase bilateral verteilt. Aktivierungsmaxima befanden sich im Nucleus caudatus (Kopf) und den angrenzenden Teilen des anterioren Putamens (ROI-basierte Analyse; *BG-mask* mit *WFU PickAtlas*; $p < 0,05$, FWE-korrigiert; Abbildung 25b auf Seite 60, Tabelle 7). Um das Ausmaß der Aktivierungen während der *IP*-Phase umfassend darzustellen, wurde Abbildung 25b auf Seite 60 mit einem niedrigeren Signifikanzniveau dargestellt ($p < 0,005$, FDR-korrigiert). Die Peaks sind im Nucleus caudatus (Kopf) und den angrenzenden Bereichen des anterioren Putamens lokalisiert (FWE-korrigiert; Abbildung 29a auf Seite 65, Tabelle 10).

Die Planungsphase der *REC*-Bedingung ist im Vergleich mit der Baseline (*REC-IP*) mit einer signifikanten Aktivierung der kontralateralen mesialen und lateralen prämotorischen Regionen verbunden, welche in den Gyrus praecentralis ausstrahlen (*whole brain analysis*; $p < 0,05$, FWE-korrigiert; Abbildung 26a auf Seite 61, Tabelle 7). Auf diesem Signifikanzniveau wurden keine subkortikalen

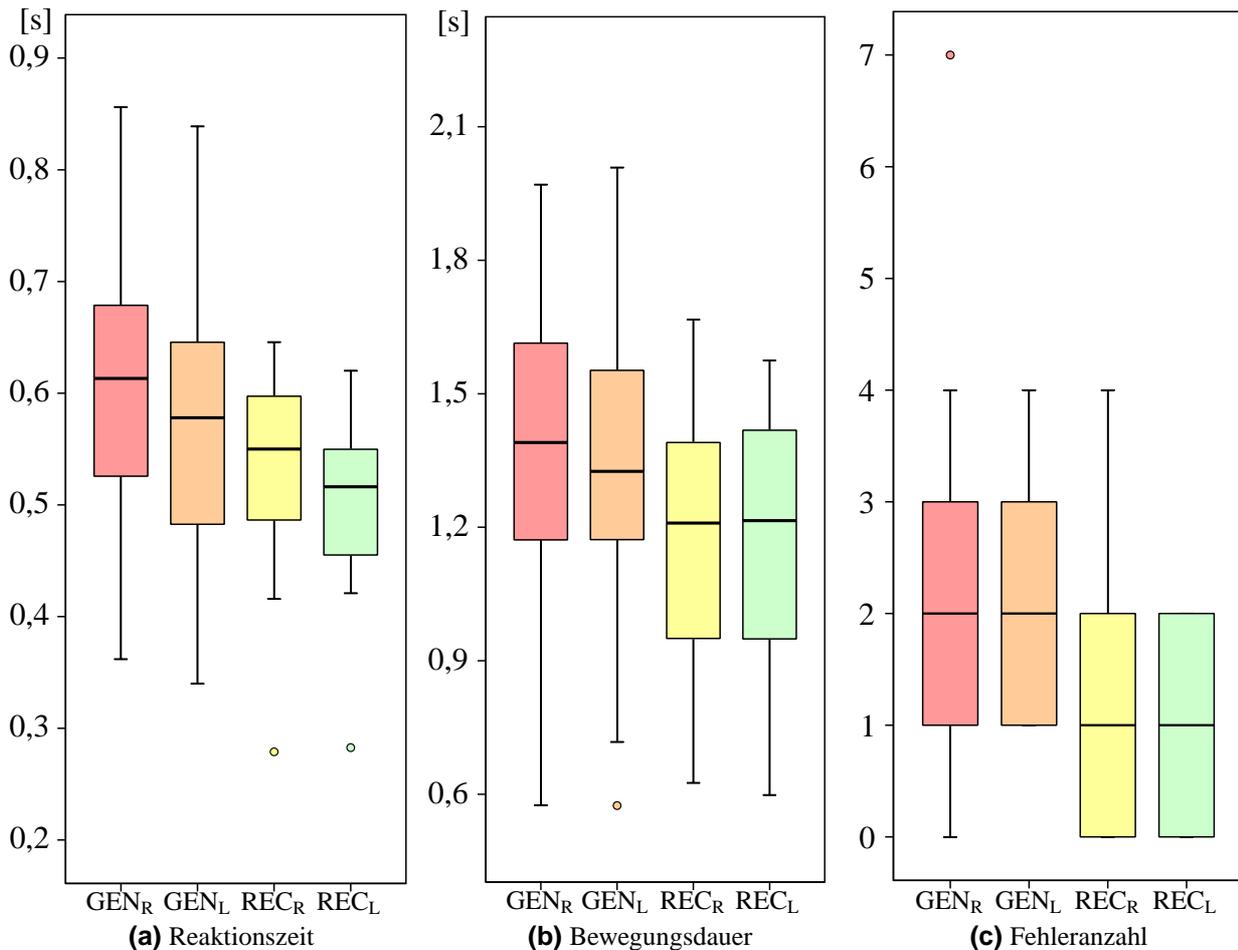


Abbildung 24.: Boxplots: Median der Mittelwerte der Einzelprobanden auf Gruppenebene (horizontale schwarze Linie), Interquartilsabstand (Kasten), Extremwerte (vertikale Linien) und Ausreißer (Kreise) der Reaktionszeiten (a), der Dauer der Bewegungsdurchführung (b) und der Fehler (c). Für Mittelwerte und Standardabweichungen siehe Abschnitt 4.1. Abkürzungen: GEN_R = *generate*-Bedingung rechte Hand, GEN_L = *generate*-Bedingung linke Hand, REC_R = *recall*-Bedingung rechte Hand, REC_L = *recall*-Bedingung linke Hand.

Aktivierungen beobachtet. Betrachtet man das Ausmaß der Aktivierungen auf einem geringeren Signifikanzniveau ($p < 0,005$, FDR-korrigiert; Abbildung 26b auf Seite 61) erkennt man, dass die kortikalen Aktivierungen auf kontralaterale prämotorische und primärmotorische kortikale Regionen begrenzt sind und sich innerhalb der Basalganglien kaudal im mittleren anterioren Putamen lokalisieren. Dies wurde durch ROI-Analysen der Basalganglien bestätigt, die im Vergleich zur IP_{GEN} eine deutlich begrenztere Aktivierung zeigten (bilaterales mittleres Putamen und rechtes anteriores Pallidum; BG-mask mit WFU PickAtlas; $p < 0,05$, FWE-korrigiert; siehe Abbildung 29b auf Seite 65 und Tabelle 11).

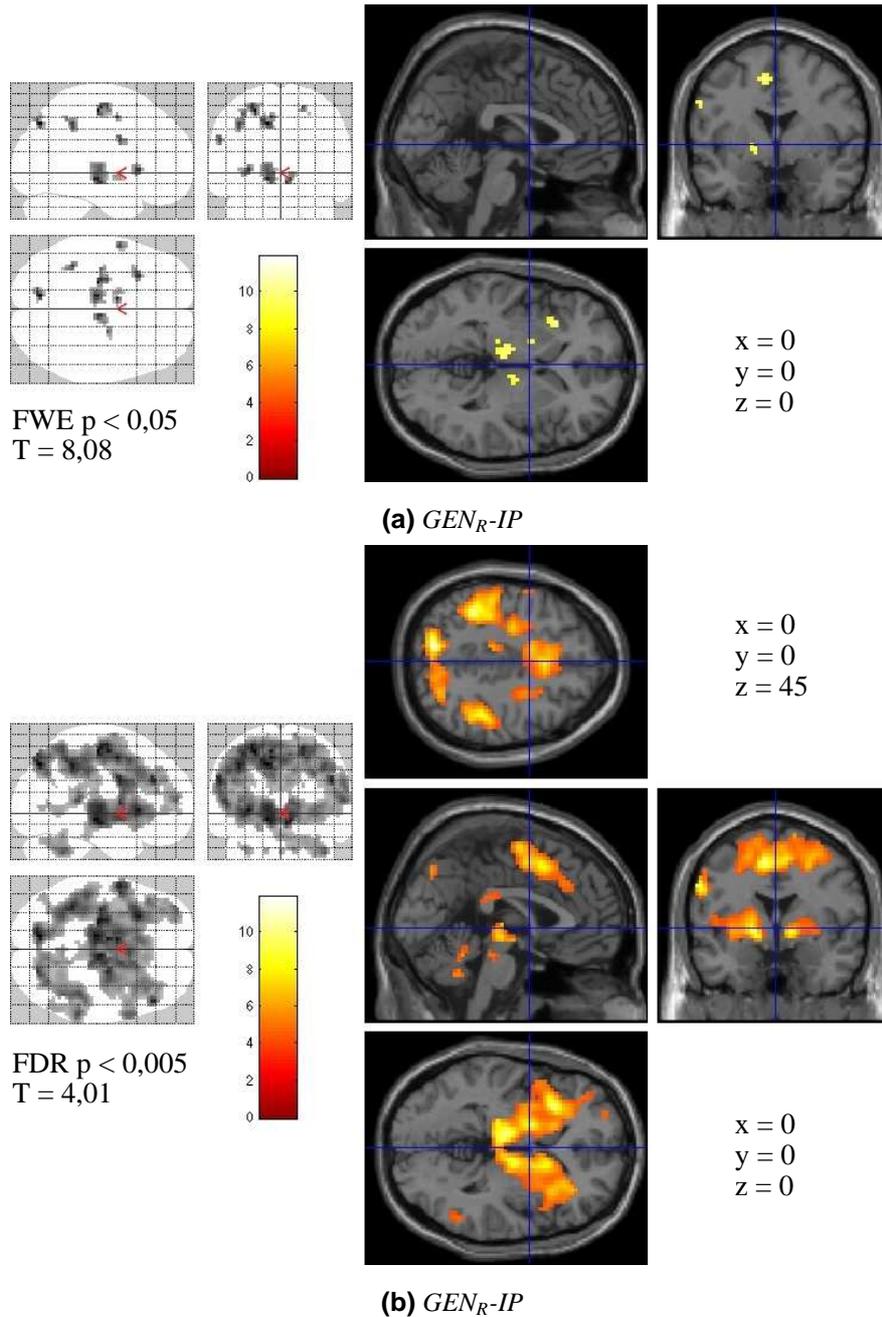


Abbildung 25.: IP-Phase der GEN -Bedingung (GEN_R-IP):

SPM-Grafiken der Aktivierungscluster während der Phase vor der Bewegung (*IP-Phase*), welche der Ausführung der selbstgenerierten Sequenzen ((a) GEN_R-IP und (b) GEN_R-IP) vorausgeht, (a) $p < 0,05$ (FWE-korrigiert); (b) $p < 0,005$ (FDR-korrigiert) zur Darstellung des unterschiedlichen Aktivierungsausmaßes.

Zu beachten sind die auf kortikaler ((b) oben, Schicht: $z = 45$) als auch auf subkortikaler Ebene ((b) unten, Schicht: $z = 0$; Basalganglien) höheren und vermehrten Aktivierungen sowie die mehr bilaterale Verteilung der kortikalen Aktivierungen bei der hier dargestellten GEN_R -Bedingung (b) im Vergleich zur REC_R -Bedingung (Abbildung 26b auf der nächsten Seite). Die Koordinaten x , y und z entsprechen den MNI-Koordinaten.

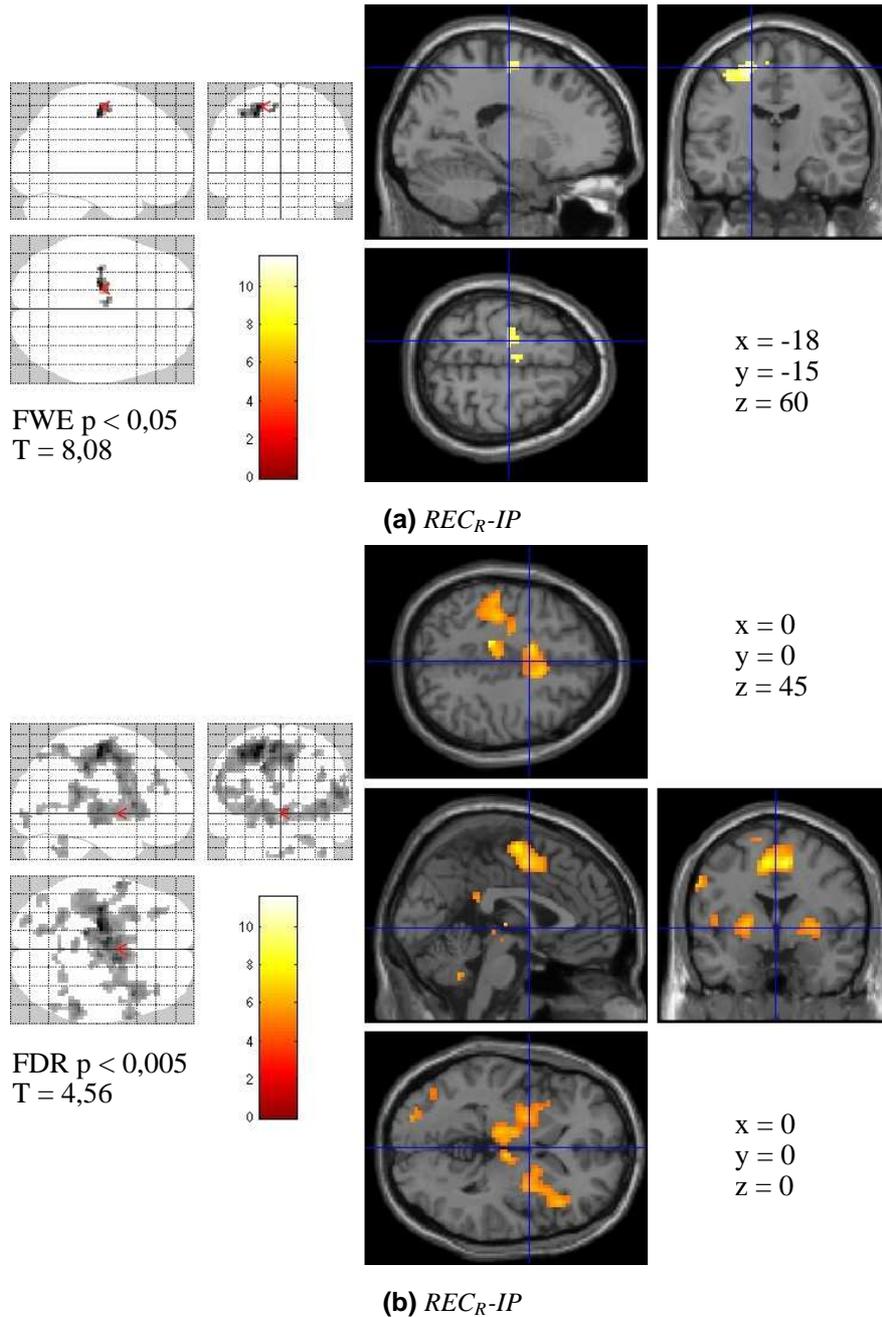


Abbildung 26.: IP-Phase der REC-Bedingung (REC_R -IP):

SPM-Grafiken der Aktivierungscluster während der Phase vor der Bewegung (*IP-Phase*), welche der Ausführung der einzelnen übertrainierten Sequenzen ((a) REC_R -IP und (b) REC_R -IP) vorausgeht, (a) $p < 0,05$ (FWE-korrigiert); (b) $p < 0,005$ (FDR-korrigiert) zur Darstellung des unterschiedlichen Aktivierungsmaßes.

Zu beachten sind die auf kortikaler ((b) oben, Schicht: $z = 45$) als auch auf subkortikaler Ebene ((b) unten, Schicht: $z = 0$; Basalganglien) höheren und vermehrten Aktivierungen sowie die mehr bilaterale Verteilung von kortikalen Aktivierungen bei der GEN_R -Bedingung (Abbildung 25b auf der vorherigen Seite) im Vergleich zur hier dargestellten REC_R -Bedingung (b). Die Koordinaten x , y und z entsprechen den MNI-Koordinaten.

4.2.2. Aktivierung bezogen auf die Bewegungsausführung

In der *generate*- und der *recall*-Bedingung zeigte sich im Vergleich mit der Baseline (M_{GEN} und M_{REC}) ein Shift der Aktivierung während der *M*-Phase vom planungsassoziierten Netzwerk zu den ausführungsassoziierten Regionen, wobei die Spitzenaktivierungen im primären Motorkortex und im Cerebellum lagen (Abbildung 27a und 27b, Tabelle 12).

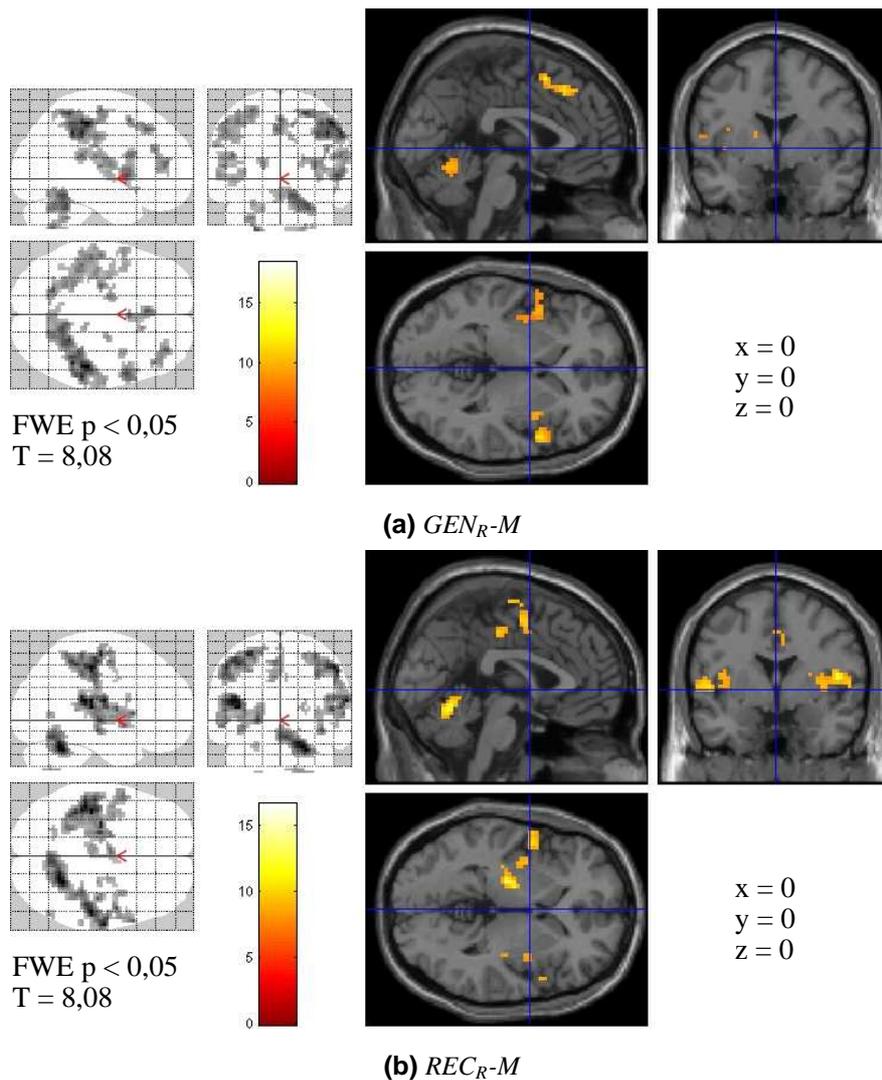


Abbildung 27.: M-Phase der GEN-Bedingung und der REC-Bedingung (GEN_R-M und REC_R-M):

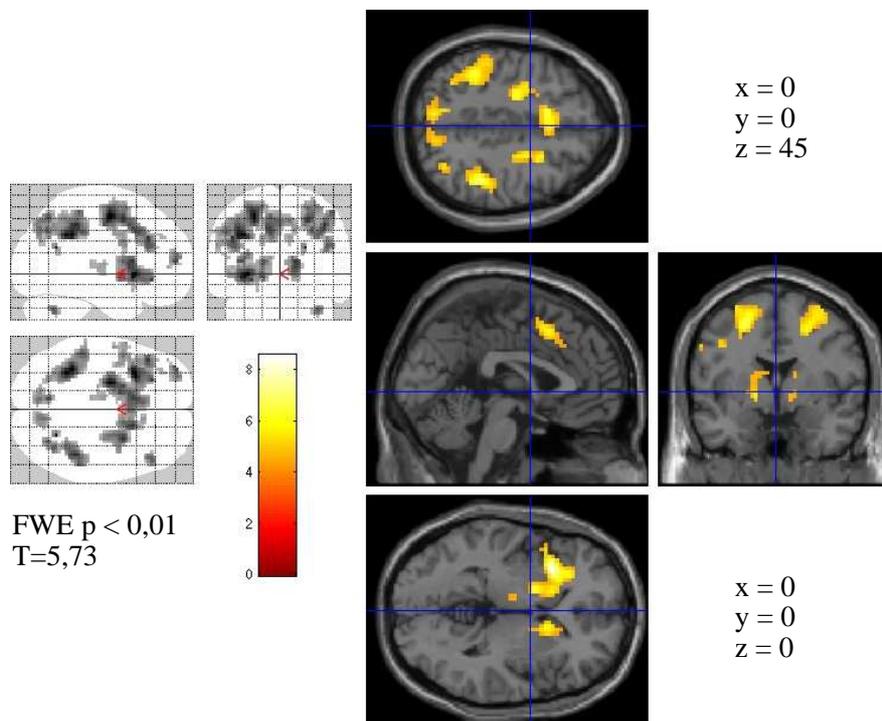
SPM-Grafiken der Aktivierungscluster innerhalb der Bewegungsphase (*M*-Phase) der selbstgenerierten Sequenzen ((a) GEN_R-M) und der Ausführung der einzelnen übertrainierten Sequenzen ((b) REC_R-M), $p < 0,05$ (FWE-korrigiert). Im Vergleich zur REC_R -Bedingung (b) kann man während der weniger automatisierten GEN_R -Bedingung (a) eine zusätzliche Aktivierung der Motorregionen erkennen, welche mit der Ausführung von komplexeren Bewegungen assoziiert ist. Die Koordinaten x , y und z entsprechen den MNI-Koordinaten.

ROI-basierte Analysen der Basalganglien in beiden Bedingungen zeigten Aktivierungen im bila-

teralen Putamen, wobei die Peaks in der kaudalen Hälfte (Abbildung 29c auf Seite 65 und 29d, Tabelle 13) lagen. Dies bestätigt im Vergleich zur *IP*-Phase eine Verschiebung zu posterioren Regionen.

4.2.3. Unterschiede der planungsbezogenen Aktivierung beim Vergleich der *generate*- mit der *recall*-Bedingung

Mit einer durchgeführten *whole-brain*-Analyse wurde die Aktivität während der *IP*-Phase der *generate*- mit der Aktivierung während der *IP*-Phase der *recall*-Bedingung ($IP_{GEN} > IP_{REC}$) verglichen. Dabei konnte eine differentiell verstärkte Aktivierung bilateral in fronto-parietalen kortikalen Regionen aufgedeckt werden ($p < 0,01$ FDR-korrigiert; Abbildung 28a, Tabelle 8). Auf subkortikaler Ebene gab es unterschiedliche, bilateral verstärkte Aktivierungen in den anterioren Basalganglien mit Peaks im Nucleus caudatus bilateral und im anterioren Globus Pallidus, was mit *whole brain* und ROI basierter Analyse verifiziert wurde (Abbildung 29e auf Seite 65, Tabelle 14). Weiterhin gab es signifikant verstärkte Aktivität im linken Thalamus und im ipsilateralen Cerebellum (Lobus ansiformis, crus I).



(a) $GEN_R-IP > REC_R-IP$

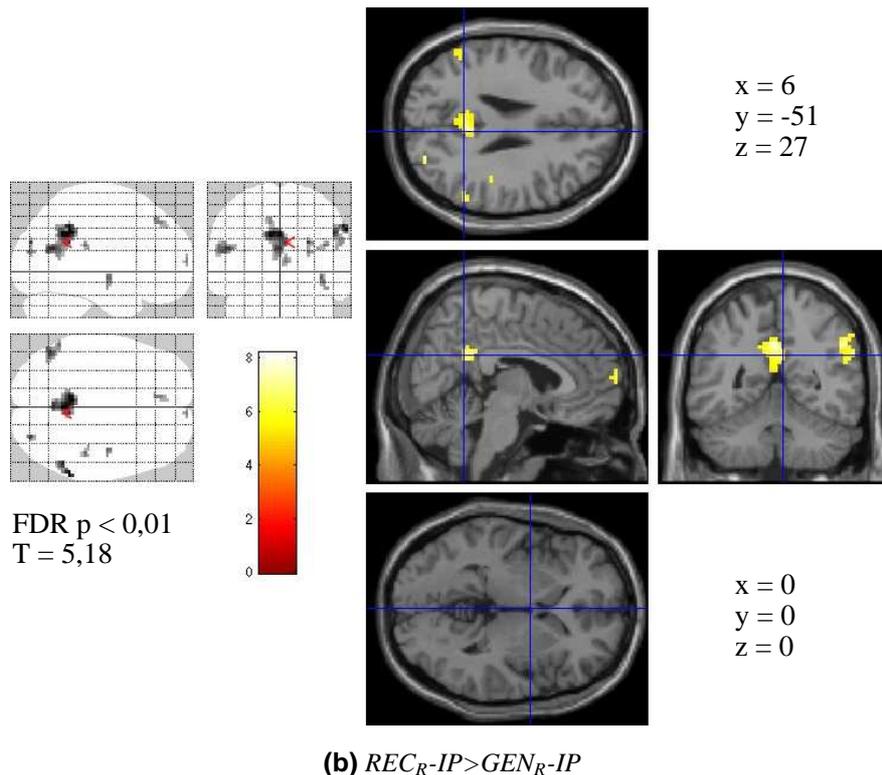


Abbildung 28.: Kontrastierung der IP-Phase der GEN-Bedingung mit der IP-Phase der REC-Bedingung und Kontrastierung der IP-Phase der REC-Bedingung mit der IP-Phase der GEN-Bedingung ($GEN_{R-IP} > REC_{R-IP}$ und $REC_{R-IP} > GEN_{R-IP}$):

SPM-Grafiken der unterschiedlichen Aktivierungen während der Phase vor der Bewegung (IP-Phase), die der Ausführung vorausgeht. (a): Verstärkte Aktivierung während der IP-Phase der *generate*-Bedingung (GEN_{R-IP} ; selbst generierte Sequenzen) bei der Kontrastierung mit IP-Phase der *recall*-Bedingung (REC_{R-IP} ; Abruf von einzelnen übertrainierten Sequenzen). Zu beachten ist die unterschiedliche Aktivierung in den anterioren Regionen der Basalganglien (unten, Schicht: $z=0$; anteriores Putamen und Nucleus caudatus) und in fronto-parietalen-kortikalen Netzwerken (oben, Schicht: $z=45$). (b): Verstärkte Aktivierung während der IP-Phase der *recall*-Bedingung (REC_{R-IP}) bei der Kontrastierung mit der IP-Phase der *generate*-Bedingung (GEN_{R-IP}). Während keine unterschiedlichen Aktivierungsanstiege in den Basalganglien festgestellt wurden (unten, Schicht: $z=0$), wurde ein Anstieg (nicht unterscheidbar von einer Deaktivierung während der IP-Phase der GEN-Bedingung, obere Schicht) in Regionen gefunden, die dem „Default-Netzwerk“ entsprechen. Darstellung der Aktivierung entsprechend $p < 0,01$, FDR-korrigiert. Die Koordinaten x , y und z entsprechen den MNI-Koordinaten.

Der entgegengesetzte Kontrast ($IP_{REC} > IP_{GEN}$) deckte relativ erhöhte Aktivität während der *recall*-Bedingung in mesialen fronto-parietalen Regionen (Gyrus cingulatus/Precuneus und medialem frontalen Gyrus) sowie in bilateralen tempo-parietalen Regionen auf ($p < 0,01$, FDR-korrigiert; Abbildung 28b, Tabelle 9). Jedoch konnte weder in der *whole brain* noch in der ROI-Analyse relativ erhöhte Aktivität in den Basalganglien gefunden werden ($p < 0,01$, FDR-korrigiert; ROI-Analyse, $p < 0,05$, FWE-korrigiert).

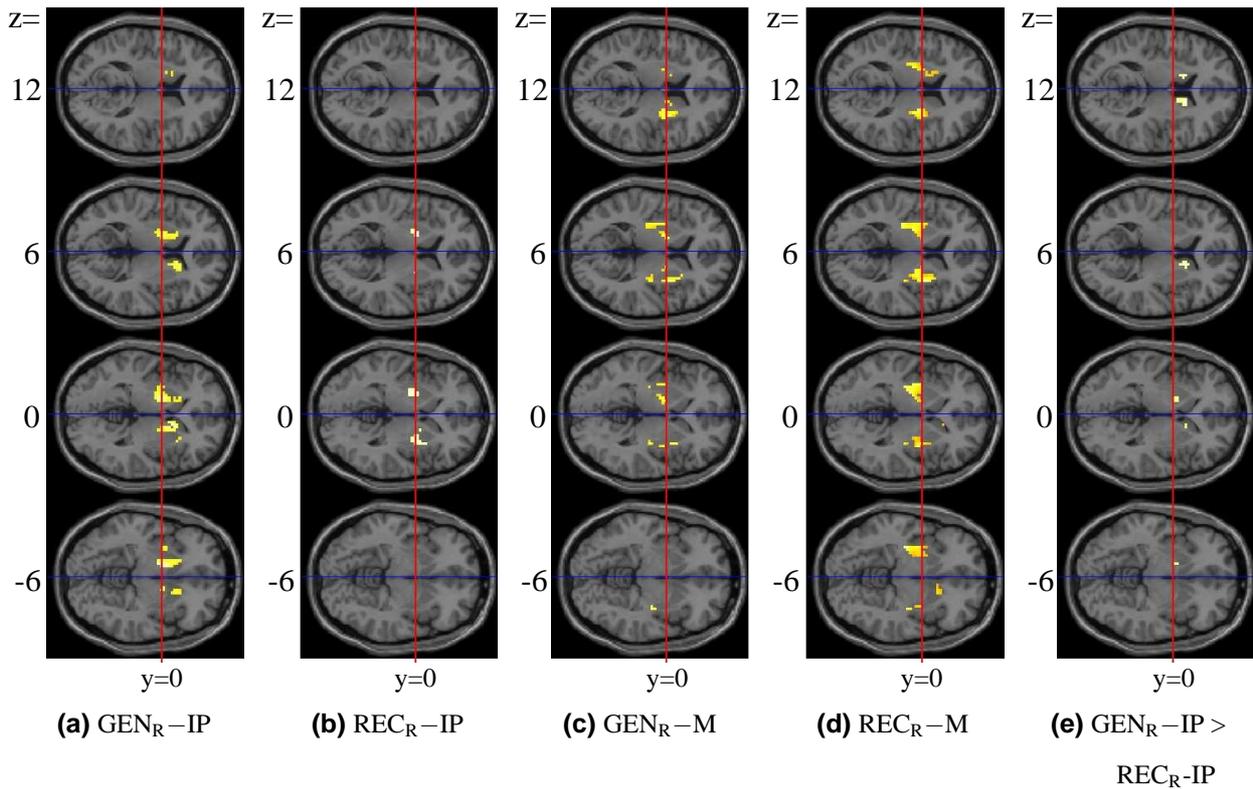


Abbildung 29.: Region of interest (ROI) basierte Analyse der Basalganglien während der unterschiedlichen Phasen und Bedingungen. Darstellung von axialen Abschnitten mit 6 mm Abstand (MNI-Z-Koordinaten -6, 0, 6 und 12).

Während der *IP*-Phase der *generate*-Bedingung ((a) GEN_R-IP) ist die Basalganglienaktivität im Vergleich mit der *recall*- ((b) REC_R-IP) und den beiden Bewegungs-Bedingungen ((c) GEN_R-M und (d) REC_R-M) weiter anterior gelegenen (anteriores Putamen und Nucleus caudatus). Dieses Ergebnis wird durch den direkten Kontrast $GEN_R-IP > REC_R-IP$ bestätigt (e).

Statistisches Schwellenkriterium: $p < 0,05$ (FWE-korrigiert). Die rote Linie zeigt die koronare Ebene $y = 0$ (MNI-Koordinaten) an. 0

KAPITEL 5

Diskussion

Betrachtet man die Beteiligung der Basalganglien bei der Generierung neuer Bewegungssequenzen ergeben sich zwei Hauptergebnisse:

- In Einklang mit der aufgestellten apriori-Hypothese konnten bilaterale Aktivierungen anatomisch definierter Basalganglienregionen gefunden werden. Während der Planungsphase (IP_{GEN}) lagen die Aktivierungen in den Nuclei caudati (Köpfe) und im angrenzenden Anteil des anterioren Putamens. Dies steht im Kontrast zur *recall*-Bedingung, bei der die Aktivierungs-Peaks während der Planungsphase (IP_{REC}) einer erlernten Bewegungssequenz im Putamen weiter posterior gelegen waren.

Diese Ergebnisse deuten auf eine lokoregionär unterschiedliche Beteiligung des Nucleus caudatus/Putamens in Abhängigkeit von der kognitiven Anforderungen einer sequentiellen Bewegungsaufgabe hin. Die Daten sind somit mit der besonderen Bedeutung des „assoziativen“ Striatums für die Generierung neuer, nicht eingeübter Bewegungen vereinbar.

- Ferner wurde eine Verschiebung der Aktivierung auf Basalganglienniveau von anterioren Anteilen während der Planungsphase (IP_{GEN}) zu posterioren Anteilen während der Ausfüh-

rungsphase (M_{GEN}) gezeigt. Diese Abfolge neuronaler Aktivierung entlang eines rostrokaudalen Gradienten („kognitiv zu exekutiv“) wurde auch in der *recall*-Bedingung beobachtet und ist mit aktuellen Konzepten zur funktionellen Anatomie der Basalganglien kompatibel.

Anatomisch stellen der Nucleus caudatus, das Putamen und der Nucleus subthalamicus die Input-Nuclei der Basalganglien dar, während das innere Segment des Globus Pallidus (GPi) und die Substantia nigra pars reticulata (SNr) die Output-Nuclei der Basalganglien bilden (Afifi 2003, Delong et al. 1984, Romanelli et al. 2005). Das Striatum wurde grob in drei hauptsächliche funktionelle Zonen unterteilt: eine „sensomotorische“, eine „assoziative“ und eine „limbische“ Zone (Nakano et al. 2000, Postuma und Dagher 2006), die gesondert Input von motorischen, okulomotorischen, kognitiven und limbischen kortikalen Regionen erhalten (Alexander et al. 1986, Alexander und Crutcher 1990, Middleton und Strick 2000). Es konnte gezeigt werden, dass die anatomische Unterteilung zwischen „kognitivem“ (vom präfrontalen Kortex) und „motorischem“ (vom primären motorischen Kortex) Input in den Basalganglien beibehalten wird (Miyachi et al. 2006). Während die kortiko-striatalen „kognitiven Schleifen“ vom mesialen und dorsalen präfrontalen Kortex auf den Nucleus caudatus projizieren (Yeterian und Pandya 1991), projizieren die kaudale *supplementär-motorischen Area* (SMA) und der primärmotorische Kortex (M1) auf das Putamen (Inase et al. 1999, Kunzle 1975). Entsprechend projiziert die prä-SMA auf das dazwischen gelegene Basalganglien-Territorium. Der kortiko-striatale Input von primärmotorischem Kortex (M1) und SMA bleibt größtenteils getrennt, wenn man von partieller Überlappungen absieht (Takada et al. 1998, Nakano et al. 2000, Nambu et al. 2002).

Diese Arbeit konzentriert sich auf die Beteiligung der für die Generierung neuer Bewegungssequenzen (*GEN*) erforderlichen subkortikalen Strukturen, verglichen mit denen bei stereotypem Verhalten. Dabei wurden während der Bewegungsplanung im Caudatus-Kopf und im anterioren Putamen signifikante Aktivierungen gefunden, die anatomisch präzise mit dem assoziativen Striatum korrespondieren (Nakano et al. 2000, Postuma und Dagher 2006). Auf der anderen Seite waren die BOLD-Antworten in der *REC*-Bedingung weiter posterior in der Putamenmitte lokalisiert, ähnlich den kürzlich berichteten Perfusionsanstiegen bei der Ausführung von gedächtnisgesteuerten, sequentiellen Fingerbewegungen (Garraux et al. 2005). Somit unterstützen die Daten dieser Arbeit klar eine funktionelle Unterteilung des Striatums von rostral nach kaudal, was auch mit Daten

aus Tierexperimenten vereinbar ist. Bei Primaten unterbrechen Injektionen des GABA-Agonisten Muscimol in das mittlere/posteriore Putamen die Ausführung von zuvor eingeübten Bewegungssequenzen. Hingegen beeinträchtigen Injektionen in den Nucleus caudatus/anteriores Putamen das Lernen neuer Bewegungssequenzen (Miyachi et al. 1997). Motorische Planung ist in Affenexperimenten auch dann gestört, wenn intrastriale 6-hydroxydopamin (6-OHDA) Läsionen zu einem dopaminergen Defizit führen (Eslamboli et al. 2003). Die Messung striataler neuronaler Aktivität bei Affen zeigte beim Lernen neuer Bewegungssequenzen betonte Aktivität im anterioren Putamen. Bei übertrainierten Bewegungen zeigten sich Aktivitätszunahmen hingegen im posterioren Putamen. Diese Ergebnisse unterstützen die Bedeutung des anterioren Putamens beim Erlernen von Bewegungen und können somit mit den Resultaten dieser Studie in Einklang gebracht werden (Miyachi et al. 1997, Miyachi et al. 2002, Winocur und Eskes 1998). Verschiedene andere Tierstudien weisen auf eine Funktion des anterioren Striatums bei Bewegungsaufgaben hin, die das Arbeitsgedächtnis (*working memory*) beanspruchen. Ratten mit Läsionen im Nucleus caudatus erzielten beispielsweise schlechtere Ergebnisse als Kontrolltiere ohne entsprechende Läsionen während *delayed-match-to-sample*-Aufgaben, bei denen die Tiere motorische Bewegungen aus vorausgegangenen Versuchsphasen erinnern müssen (Kesner und Gilbert 2006). Im Rahmen von *working memory*-Aufgaben, bei denen Affen die Positionen von Objekten im Gedächtnis behalten und im folgenden Trial benennen sollten, zeigte sich ein vermehrter Glukoseverbrauch bilateral im Caudatus-Kopf. Bei Aufgaben, bei denen hingegen das Aussehen der Objekte im Vordergrund stand, lag der vermehrte Glukoseverbrauch bilateral im Caudatus-Schwanz (Levy et al. 1997).

Beim Menschen haben mehrere Studien mit der funktionellen Neurobildgebung über eine Beteiligung der Basalganglien bei motorischen Aufgaben berichtet. Studien, die auf das Lernen von Bewegungssequenzen fokussieren (Floyer-Lea und Matthews 2004, Lehericy et al. 2005, Beauchamp et al. 2003, Bischoff-Grethe et al. 2004), sind ebenfalls mit einer anterioren zu posterioren Organisation der Basalganglien in Einklang zu bringen. Weiterhin haben kognitive Aufgaben, wie strategische Planung (Dagher et al. 1999, Dagher et al. 2001, Owen et al. 1996) oder selbst-bestimmtes *set-shifting* (Monchi et al. 2006, Monchi et al. 2007), lokoregional spezifische Nucleus caudatus-Aktivität gezeigt. Während Regionen der assoziativen Schleife entscheidend für die Überwachung der Ausführung und des Lernens neuer Bewegungssequenzen sind (Bapi et al. 2006, Hikosaka

et al. 2002, Jueptner et al. 1997a, Poldrack et al. 2005, Toni et al. 1998), rekrutieren automatisierte, übertrainierte, sequentielle Bewegungen hingegen das sensomotorische Putamen (Lehéricy et al. 2005, Deiber et al. 1997, Grafton et al. 1992).

In diese Arbeit wurde die Gehirnaktivität bei der Generierung neuer Sequenzen mit den Aktivierungen beim Abruf von zuvor erlernten Sequenzen verglichen. Bisherige Bildgebungsstudien haben die Rolle des assoziativen Striatums bezüglich der Bewegungsplanung bis heute noch nicht ausreichend charakterisiert. Gerardin und Mitarbeiter, welche visuell instruierte (nicht-sequentielle) Tastendrücke untersuchten, konnten bilaterale Aktivierungen im Nucleus caudatus nachweisen, wenn die Probanden ihre Effektorhand (*R/L*) selbst auswählten (Gerardin et al. 2004). Diese Erkenntnisse bestärken die Rolle des Nucleus caudatus/anterioren Putamens für die selbst-bestimmte Planung von Bewegungen. Die Daten der vorliegenden Arbeit erweitern diese Erkenntnisse, indem sie zeigen, dass die anterioren Basalganglien-Unterregionen aufgabenabhängig einbezogen werden (*GEN* > *REC*). Weiterhin ist die Aktivität klar mit der Planungsphase assoziiert, entsprechend der Zeit in welcher Bewegungspläne gestaltet werden, nicht hingegen mit der Ausführungsphase. Über den kognitiven Prozess der Generierung neuer Bewegungssequenzen durch die Anordnung von individuellen Bewegungskomponenten hinaus können Gedächtniskomponenten (*working memory*) nicht per se ausgeschlossen werden. Es soll hier noch einmal darauf hingewiesen werden, dass die Probanden nicht angewiesen wurden möglichst alle theoretisch möglichen Sequenzen ($n=24$) zu generieren. Vielmehr wurden die Probanden angewiesen, von Trial zu Trial frei eine Vier-Fingersequenz zu generieren. Sie sollten nur darauf achten, nicht strikt ein und dieselbe Sequenz, wie bei der *REC*-Bedingung, auszuführen. Die Generierungsaufgabe von neuen Sequenzen enthält keine relevanten expliziten oder impliziten Lernkomponenten und die Verhaltensdaten zeigen keine relevanten Lerneffekte während des Experimentes.

Mithilfe von ereigniskorrelierter fMRT haben Elsinger et al. Zeitverläufe des BOLD-Signals während der Phase vor Bewegungsausführung von intern und extern generierten sequentiellen (unterschiedlich komplexen) Bewegungen untersucht. Im anterioren Putamen war die planungsbezogene Aktivierung größer als die bewegungsbezogene Aktivierung, was darauf hindeutet, dass die Basalganglien spezifisch motorische Planungsprozesse modellieren und daran beteiligt sind eine Bewegung vor ihrer Ausführung zu planen (Elsinger et al. 2006). Wenn man die Art der Bewe-

gungsgenerierung (intern vs. extern) vergleicht, gibt die Arbeit von Elsinger et al. jedoch keine Information über mögliche Unterschiede hinsichtlich der Lokalisation der Aktivität innerhalb der Basalganglien, da vordefinierte Basalganglien VOIs (Volumes-of-Interest) benutzt wurden. Kürzlich veröffentlichte Daten unserer Arbeitsgruppe untermauern die spezifische Bedeutung des anterioren Putamens während der Planungsphase von selbstinitiierten, jedoch automatisierten, übertrainierten Bewegungssequenzen (Boecker et al. 2008). Verglichen mit diesen beiden Studien war die Aktivität während der Planungsphase der selbstgenerierten Sequenzen (IP_{GEN}) weiter anterior lokalisiert (Caudatus-Kopf/angrenzendes anteriores Putamen). Somit unterstützen die hier vorgelegten Daten das Konzept einer funktionellen Spezialisierung innerhalb der Basalganglien und untermauern die besondere Bedeutung des Nucleus caudatus und des angrenzenden Putamens für die Planung neuer Bewegungsabläufe.

Klinische Beeinträchtigungen nach einem ischämischen Infarkt des Nucleus caudatus wurden bei Aufgaben beschrieben, die Planung, Sequenzierung und Antwortauswahl („response selection“) erfordern (Troyer et al. 2004, Petty et al. 1996, Mendez et al. 1989). Außerdem sind planerische Fähigkeiten bei Patienten mit Basalganglienstörungen beeinträchtigt. Bei Parkinson Patienten (*PD*) mit normalen Gedächtnisfähigkeiten und intakten visuospatialen Fähigkeiten wurden Einschränkungen bei der strategischen Planung gefunden (Taylor et al. 1986). Mithilfe von Bildgebung wurden bei Patienten mit *PD* abnormale Nucleus caudatus-Aktivitäten während Planung (Dagher et al. 2001) und *set-shifting* (Monchi et al. 2007) gefunden. Mit dem „Tower of London“ (*ToL*) Test³³ konnte gezeigt werden, dass Zwangsstörungen (*ZS*) mit Planungsbeeinträchtigungen assoziiert sind. Die *ZS*-Patienten weisen Aktivierungsdefizite im Nucleus caudatus und im dorsolateralen präfrontalen Kortex auf (van den Heuvel et al. 2005). Interessanterweise korrelierte das Bindungspotential des D2-Dopaminrezeptorliganden [¹¹C]Raclopride in den rechten und linken Caudatus-Kernen mit der schwierigsten Aufgabe des *ToL*-Testes (vier Züge), was auf einen dopaminergen Mechanismus bei der Planung hindeutet (Reeves et al. 2005).

Die kortikalen Regionen, die in dieser Arbeit identifiziert wurden, stimmen mit umfangreichen Daten über Bewegungssequenzkontrolle, welche die Rolle der SMA und hierbei insbesondere die

³³Ein von Shallice entwickelter Test ähnlich dem Turm von Hanoi-Problem (Shallice 1982). Drei Kugeln, eine rot, eine grün und eine blau, die auf Stangen angeordnet sind, sollen von einer Anfangsanordnung mit möglichst wenigen Zügen in eine Zielanordnung überführt werden. Der Test dient der Erhebung von Planungsdefiziten.

der prä-SMA (Boecker et al. 1998, Cunnington et al. 2002, Hikosaka et al. 2002, Picard und Strick 1996), der rostralen Zone des Cingulums (Cunnington et al. 2002, Deiber et al. 1999, Jenkins et al. 2000), des DLPFC³⁴ (Jenkins et al. 2000), des superioren parietalen Kortexes (Boecker et al. 1998) und der Insula (Cunnington et al. 2002, Deiber et al. 1999, Jenkins et al. 2000) hervorheben, überein. In der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass bei der Generierung neuer Sequenzen (*GEN*) die Aktivität in diesen Regionen signifikant höher war, verglichen mit dem Abruf von übertrainierten Sequenzen (*REC*). Es ist ebenfalls wichtig zu erwähnen, dass die unterschiedlichen Phasen (*IP*, *M*) der experimentellen Trials mit charakteristischen kortikalen Aktivierungsmustern assoziiert sind: Während die kortikale Aktivierung bilaterale Beteiligungen der frontoparietalen Regionen (Abbildung 25 und Abbildung 26) innerhalb der Planungsphase zeigte, wurde die kortikale Aktivierung während der Ausführungsphase zu primär senso-motorischen Regionen geshiftet (Abbildung 27). Eine ähnliche funktionelle Trennung der kortikalen Aktivierung wurde kürzlich beim Vergleich von Bewegungsvorstellung und bewegungsbezogener Gehirnaktivität beschrieben (Hanakawa et al. 2008). In dieser Studie wurde bewegungsdominierte Aktivität im kontralateralen sensomotorischen Kortex, bilateral parieto-temporal und im ipsilateralen anterioren Cerebellum gefunden, während vorstellungsassoziierte Aktivität im linken superioren frontalen Sulcus, im bilateralen superioren präzentralen Sulcus, auf der medialen Seite des superioren frontalen Gyrus und im rechten okzipitalen Kortex lokalisiert war.

Die kortikalen Aktivierungen während der Planungsphase entsprechen früheren bildgebenden Arbeiten, die die Rolle des fronto-parietalen Netzwerkes hervorgehoben haben. Zum Beispiel zeigen Studien zum ToL-Test (Dagher et al. 1999, Owen et al. 1996) eine Beteiligung des DLPFC und parieto-okzipitaler Regionen (visuospatiales System). Neuere Arbeiten, die eine parametrische ereigniskorrelierte fMRT Version des ToL-Tests benutzen (van den Heuvel et al. 2003), haben herausgefunden, dass der Planungsprozess mit der Aktivierung des rechten DLPFC (BA 9 und BA 46), des bilateralen prämotorischen Kortexes (BA 6 und BA 8), des bilateralen Precuneus (BA 7), des inferioren parietalen Kortexes (BA 40), der linken SMA (BA 32), der rechten Insula und des bilateralen Striatums korreliert. Dieses verteilte Aktivierungsmuster entspricht weitgehend den Ergebnissen dieser Arbeit. Dabei bestehen Hinweise darauf, dass die primär räumliche Planung von

³⁴DLPFC = dorsolateraler präfrontaler Kortex

zukünftigen komplexen Bewegungen durch superior parietale Regionen übermittelt wird, während die prämotorischen und cingulären Motorregionen die Initialisierung des benötigten Bewegungsprogrammes vorbereiten (Cavina-Pratesi et al. 2006).

Interessanterweise zeigt der direkte Vergleich der Planungsphase der *REC*-Bedingung mit der Planungsphase der *GEN*-Bedingung eine relative Deaktivierung von typischen „Default“-Netzwerken (Buckner et al. 2008, Damoiseaux et al. 2006, Greicius et al. 2003, Raichle et al. 2001) in der *GEN*-Bedingung. Dies ergänzt frühere Studien, die aufgabenabhängige Deaktivierungen in den „Default“-Netzwerken während aktivem Denkens (Esposito et al. 2006), Gedächtnisprozessen (Hampson et al. 2006), komplexen Bewegungsaufgaben (Boecker et al. 1998) und auch während des Lernens von Bewegungssequenzen (Kincses et al. 2008) gezeigt haben.

Schlussfolgernd hat diese Studie gezeigt, dass unterschiedliche Basalganglienterritorien aufgabenspezifisch während der Planungsphase und der Ausführungsphase von neu generierten Bewegungssequenzen rekrutiert werden. Die beobachteten bilateralen anterioren Aktivierungen während der Generierung unterscheiden sich von der lateralisierten Aktivität in dazu posterior lokalisierten Anteilen des Putamens während der Planung von zuvor automatisierten Bewegungssequenzen (Boecker et al. 2008). Weiterhin zeigen die Daten, von der Planung bis zur Ausführung, auf verschiedenen Stufen der Bewegungsverarbeitung eine Verschiebung der Aktivität von rostralen zu kaudalen Regionen der Basalganglien.

KAPITEL 6

Zusammenfassung

Die Basalganglien-thalamo-kortikalen Schleifen werden als parallele Feedback-Schleifen betrachtet, welche entscheidend in die Bewegungskontrolle, die Kognition und die emotionale Verarbeitung involviert sind. Ihre Rolle bei der Planung von neuen Bewegungen im Vergleich zu übertrainierten Bewegungsmustern ist bis heute nicht ausreichend bildgeberisch untersucht worden.

In dieser Arbeit wurde die Beteiligung des assoziativen Striatums (Nucleus caudatus/anteriores Putamen) an der Generierung neuer Bewegungsmustern getestet, was eine wichtige kognitive Voraussetzung für die Durchführung von nicht routinierten Bewegungen darstellt.

Mit Hilfe von ereigniskorrelierten funktionalen MRT-Untersuchungen wurde bei 14 rechtshändigen Probanden Gehirnaktivität während der Planungsphase einer Vier-Fingersequenz analysiert. Die Probanden führten entweder eine bestimmte übertrainierte Vier-Fingersequenz (*REC*-Bedingung) oder eine selbsterdachte Vier-Fingersequenz unterschiedlicher Reihenfolge (*GEN*-Bedingung) aus. In beiden Konditionen (*REC*-Bedingung und *GEN*-Bedingung) war die Planungsphase mit Aktivität im mesial/lateralen prämotorischen Kortex, im Motorkortex, im superioren parietalen Kortex, in den Basalganglien, in der Insula, im Thalamus und in den Mittelhirnkernen assoziiert.

Bei der Kontrastierung der Planungsphase der *GEN*- mit der Planungsphase der *REC*-Bedingung ergaben sich signifikant höhere Aktivierungen innerhalb dieses Netzwerkes. Im Bereich der Basalganglien war die Planungsphase der *GEN*-Bedingung mit differentiell höherer bilateraler Aktivität spezifisch im assoziativen Striatum vergesellschaftet. Auf der anderen Seite war die Ausführungsphase während beider Bedingungen mit einer Verschiebung der Aktivität in Richtung posteriorer Anteile des Putamen assoziiert.

Die Versuchsdaten zeigen die spezifische Beteiligung des assoziativen Striatum während der Planung von nicht routinierten Bewegungsmustern und lassen eine rostro-kaudale Rekrutierung der Basalganglien während unterschiedlicher Phasen der Bewegungsverarbeitung erkennen.

ANHANG A

Tabellen

Tabelle 6.: *generate*-Bedingung (GEN_R-IP) vs. Baseline. Aktivierungen während *IP*-Phase (vor der Bewegung). Kortikale und subkortikale Regionen wurden separat dargestellt. Aktivierungspeaks sind nach den Hemisphären (links oder rechts) und nach absteigenden T-Werten sortiert. Eingerückte Regionen sind lokale Maxima innerhalb eines räumlich erweiterten Clusters. Die Cluster sind durch gestrichelte Linien unterteilt. ($p < 0,05$; FWE korrigiert; Clustergröße: 10 Voxel)

		FWE < 0.05, extent threshold = 10 voxel				MNI			Talairach		
Cortical Regions		BA	K	T	Z	x	y	z	x	y	z
Left	Superior Parietal Lobule	7	30	11,88	5,58	-12	-72	45	-12	-68	45
	Precentral Gyrus	6	54	11,72	5,55	-24	-18	57	-24	-15	53
	Precentral Gyrus	4		9,79	5,17	-36	-15	54	-36	-12	50
	Superior Frontal Gyrus (SMA)	6	13	10,9	5,4	-9	0	51	-9	2	47
	Anterior Insular Cortex	13	24	10,74	5,37	-30	21	3	-30	20	2
	Inferior Parietal Lobule	40	28	10,47	5,32	-39	-42	45	-39	-39	43
	Precentral Gyrus	6	16	10,29	5,28	-57	3	30	-56	4	27
Right	Superior Frontal Gyrus	6	11	9,93	2,2	21	-9	60	21	-6	56
Subcortical Regions											
Left	Subthalamic Nucleus		99	11,12	5,44	-12	-18	-6	-12	-18	-4
	Thalamus			9,99	5,22	-12	-18	3	-12	-17	4
	Medial Globus Pallidus		12	9,03	5	-15	0	-3	-15	0	-3
Right	Red Nucleus		27	10,59	5,34	6	-15	-9	6	-15	-7
	Subthalamic Nucleus			9,21	5,04	12	-12	-3	12	-12	-2

Tabelle 7.: *recall*-Bedingung (REC_R-IP) vs. Baseline. Aktivierungen während der Phase vor der Bewegung (*IP*-Phase). ($p < 0,05$; FWE korrigiert; Clustergröße: 10 Voxel)

Cortical Regions		BA	K	T	Z	MNI			Talairach		
						x	y	z	x	y	z
FWE < 0.05, extent threshold = 10 voxel											
Left	Medial Frontal Gyrus	6	59	11,55	5,52	-18	-15	60	-18	-12	56
	Precentral Gyrus	6		11,48	5,51	-24	-18	54	-24	-15	50
	Precentral Gyrus	4		10,63	5,35	-36	-15	54	-36	-12	50
	Medial Frontal Gyrus (SMA)	6	14	10,02	5,22	-6	-9	57	-6	-6	53

Tabelle 12.: GEN_M vs. Baseline. Aktivierungen während der Ausführungsphase (*M*). Die Aktivierungspeaks sind nach Hemisphären (links oder rechts) und absteigend nach T-Werten sortiert. Eingerückte Regionen sind lokale Maxima innerhalb eines räumlich erweiterten Clusters. Die Cluster sind durch gestrichelte Linien unterteilt. ($p < 0,05$; FWE korrigiert; Clustergröße: 10 Voxel)

Cortical Regions		BA	K	T	Z	MNI		
						x	y	z
Left	Precentral Gyrus	6	396	13	5,77	-27	-15	63
		2		12,4	5,67	-51	-24	51
		40		12,3	5,66	-39	-36	51
		5		11,3	5,48	-27	-42	60
		4		11	5,41	-42	-18	51
		2		10,9	5,41	-51	-30	42
		2		10,9	5,41	-54	-27	45
		6		10,9	5,4	-27	-12	57
		40		10,7	5,35	-30	-48	57
		4		10,2	5,27	-54	-18	39
		2		10,1	5,23	-60	-21	30
		2		9,7	5,15	-39	-30	39
		6		8,9	4,96	-27	-3	63
		40		8,8	4,83	-39	-45	45
		40		8,7	4,9	-42	-54	48
	Rolandic Operculum	22	83	10,8	5,39	-57	6	3
		13		9,9	5,2	-42	9	-3
		14-16		9,8	5,17	-39	-9	6
		13		9,6	5,14	-45	6	0
	Superior Medial Gyrus	8	81*	13,2	5,8	-3	30	45
	Superior Temporal Gyrus	13	41	12,6	5,7	-45	-33	21
		40		10,6	5,35	-54	-30	18
	Superior Temporal Gyrus	41	29	12,1	5,62	-54	-15	12
		13		9,4	5,08	-42	-21	18
	Rolandic Operculum	13	10	9,3	5,06	-39	-3	15
		13		8,9	4,98	-45	-6	12
Right	Postcentral Gyrus	2	537	18,4	6,45	48	-30	51

Fortsetzung auf der nächsten Seite

					MNI		
BA	K	T	Z	x	y	z	
40		16,1	6,2	45	-42	42	
40		15,8	6,16	57	-33	42	
40		15,3	6,1	24	-45	60	
40		13,9	5,91	39	-42	51	
40		13,8	5,89	36	-36	42	
40		13,6	5,86	57	-39	45	
40		11,2	5,46	63	-30	24	
13		11	5,43	51	-21	21	
3		11	5,43	54	-18	39	
43		10,9	5,39	63	-12	18	
40		10,3	5,27	39	-45	60	
43		10,1	5,24	60	-18	21	
<hr/>							
Rolandic Operculum	22	141	14,5	5,99	54	9	3
	45		12,2	5,64	57	12	21
	44		9,7	5,16	45	12	9
	38		9,5	5,11	51	18	-12
<hr/>							
Middle Frontal Gyrus	10	94	12,6	5,71	33	45	12
	46		11,9	5,59	45	36	27
	46		10,9	5,41	42	39	9
	10		10,8	5,38	39	42	15
<hr/>							
Superior Frontal Gyrus (SMA)	6	81*	12,7	5,73	0	12	54
	32		10,8	5,38	12	24	48
	8		10,1	5,24	3	18	48
<hr/>							
Middle Cingulate Cortex	31	12	9,9	5,2	12	-30	36

					MNI		
Subcortical Regions		K	T	Z	x	y	z
<hr/>							
Left	Cerebellum (IV-V)	253*	9,1	5	-9	-51	-12
	Cerebellum (VIII)	66	13,6	5,86	-24	-60	-48
			11,6	5,53	-27	-48	-36
			9,3	5,06	-33	-48	-39
			9,3	5,05	-12	-63	-57
	Cerebellum (VI)	31	9,8	5,18	-24	-57	-24
			9,4	5,08	-18	-63	-27
<hr/>							
	Thalamus (Ventral Anterior Nucleus)	30	11,2	5,46	-15	-6	12
<hr/>							
Right	Cerebellum (IV-V)	253*	14	5,92	12	-51	-15
			13,9	5,91	24	-48	-24
			12	5,6	21	-60	-27
			10,1	5,24	3	-63	-15
	Cerebellum (VIII)	37	10,8	5,39	21	-60	-45

Fortsetzung auf der nächsten Seite

	BA	K	T	Z	MNI		
					x	y	z
			8,8	4,94	33	-51	-45
			8,7	4,91	9	-66	-45
Putamen		21	10,2	5,25	36	6	3
Caudate Nucleus (Body)		17	10,5	5,32	21	-9	18
Putamen		10	9,3	5,06	33	-21	-6

Tabelle 13.: REC_M vs. Baseline. Die Aktivierungspeaks sind nach Hemisphären (links oder rechts) und absteigend nach T-Werten sortiert. Eingerückte Regionen sind lokale Maxima innerhalb eines räumlich erweiterten Clusters. Die Cluster sind durch gestrichelte Linien unterteilt. ($p < 0,05$ FWE; korrigiert; Clustergröße: 10 Voxel)

Cortical Regions		BA	K	T	Z	MNI		
						x	y	z
Left	Rolandic Operculum	41	345*	16,2	6,21	-42	-24	12
		13		16,2	6,21	-42	-24	18
		41		15,9	6,17	-45	-30	18
		41		11,5	5,51	-54	-18	9
		14-16		10,9	5,41	-36	-18	-6
		41		10,6	5,33	-33	-39	9
	Precentral Gyrus	6	472	14,8	6,03	-30	-15	60
		2		14,5	5,99	-39	-39	51
		1		14,4	5,97	-51	-21	48
		4a		14,1	5,94	-42	-18	54
2			12,8	5,73	-51	-21	42	
2			11,7	5,54	-24	-45	57	
1			11,3	5,48	-27	-48	60	
6			11,3	5,47	-18	-6	63	
4			10,9	5,41	-30	-21	45	
	4p		10,3	5,29	-33	-24	48	
	6		10,1	5,24	-15	-15	66	
Superior Temporal Gyrus	38	138	11,5	5,51	-54	6	-6	
	22		10,3	5,28	-51	0	3	
	14-16		10,2	5,26	-36	-3	3	
	13		10,1	5,24	-45	-3	12	
	22		9,8	5,17	-60	3	-3	
	22		9,7	5,16	-60	3	3	
	14-16		9,6	5,14	-39	3	9	
Medial Frontal Gyrus (SMA)	6	52*	11,5	5,52	-3	-6	54	
Middle Cingulate Cortex	24	44	10,1	5,23	-6	-21	36	
	31		9,8	5,17	-3	-24	45	

Fortsetzung auf der nächsten Seite

		BA	K	T	Z	MNI		
						x	y	z
Right	Postcentral Gyrus	2	500	16,1	6,19	51	-24	48
		43		15,4	6,11	63	-12	18
		2		13,9	5,91	45	-30	51
		43		13,3	5,82	57	-9	12
		44		13	5,76	48	0	9
		44		12,2	5,64	60	15	6
		3b		12,2	5,64	51	-21	36
		4p		12	5,61	33	-33	57
		2		11,9	5,59	36	-33	42
		43		11,8	5,57	54	-18	21
		2		11,6	5,53	36	-39	51
		13		11,5	5,51	45	-24	21
		22		10,3	5,27	57	3	6
		14-16		9,6	5,13	36	3	6
		40		9,2	5,05	60	-33	27
		2		9,1	5,02	27	-45	57
		44		9,1	5,01	54	12	18
		40		9	4,98	63	-24	15
		4a		8,8	4,95	39	-21	57
		22		8,7	4,90	54	12	-6
	Clastrum		25	12,7	5,72	39	-18	-9
		14-16		8,7	4,92	36	-18	3
	Precentral Gyrus	6	12	10,4	5,31	24	-18	60
	Middle Temporal Gyrus	39	12	10	5,21	54	-63	6
		21		9,1	5,01	57	-60	3
	Paracentral Lobule	6	52	9,5	5,10	0	-12	69
	Lingual Gyrus	19	282*	8,9	4,96	18	-54	-9
	Middle Cingulate Cortex	6	52	8,3	4,81	3	0	45
		24		8,3	4,80	6	0	39
Subcortical Regions			K	T	Z	MNI		
						x	y	z
Left	Lateral Globus Pallidus		345*	13,8	5,88	-21	-15	0
				10,1	5,23	-21	-27	12
	Cerebellum (VI)		11	9,2	5,05	-24	-60	-24
	Cerebellum (VIII)		10	9,8	5,17	-24	-60	-51
				8,7	4,92	-18	-57	-48
			8,3	4,82	-18	-60	-57	
Right	Putamen		500	8,6	4,88	36	-3	-3
	Cerebellum (VI)		282*	16,6	6,26	24	-51	-27

Fortsetzung auf der nächsten Seite

	BA	K	T	Z	MNI		
					x	y	z
			16,4	6,24	21	-54	-24
			13,3	5,82	6	-60	-15
Cerebellum (VIII)		96	13,1	5,78	15	-57	-57
			11,4	5,49	24	-60	-54
Lateral Globus Pallidus		17	9,6	5,12	21	-6	9
			8,2	4,79	27	0	12

Tabelle 14.: *generate*-Bedingung vs. *recall*-Bedingung ($GEN_R-IP > REC_R-IP$). ROI-Analyse der Basalganglienaktivität während der Phase vor der Bewegung (*IP*-Phase). Die Aktivierungspeaks sind nach Hemisphären (links oder rechts) und absteigend nach T-Werten sortiert. Eingerückte Regionen sind lokale Maxima innerhalb eines räumlich erweiterten Clusters. Die Cluster sind durch gestrichelte Linien unterteilt. ($p < 0,05$; FWE korrigiert; Clustergröße: 5 Voxel)

Basal Ganglia Regions		BA	K	T	Z	MNI			Talairach		
						x	y	z	x	y	z
Left	Lateral Globus Pallidus		10	6,81	4,37	-15	3	-3	-15	3	-3
	Caudate Nucleus (Body)		7	6,66	4,32	-15	12	12	-15	12	10
Right	Caudate Nucleus (Body)		36	7,28	4,52	15	15	12	15	15	10
	Caudate Nucleus (Head)			6,92	4,4	15	12	6	15	12	5
	Caudate Nucleus (Body)			6,25	4,17	12	6	12	12	6	11

Tabelle 8.: *generate*-Bedingung vs. *recall*-Bedingung ($GEN_R-IP > REC_R-IP$). Unterschiedliche Aktivierungen während der *IP*-Phase. Höhere Aktivierung während der *generate*-Bedingung verglichen mit der *recall*-Bedingung ($GEN_R-IP > REC_R-IP$). Kortikale und subkortikale Aktivierungen sind einzeln aufgeführt (für das gewählte Signifikanzlevel ergaben sich keine subkortikalen Aktivierungen). Die Aktivierungspeaks sind nach Hemisphären (links oder rechts) und absteigend nach T-Werten sortiert. Eingerückte Regionen sind lokale Maxima innerhalb eines räumlich erweiterten Clusters. Die Cluster sind durch gestrichelte Linien unterteilt. ($p < 0,01$; FDR korrigiert; Clustergröße: 10 Voxel). * Ebenfalls einzeln aufgeführt, kortikale und subkortikale Aktivierungen gehören zu einem fortlaufenden Cluster.

Cortical Regions					MNI			Talairach						
FDR < 0.01, extent threshold = 10 voxel					BA	K	T	Z	x	y	z	x	y	z
Left	Anterior Insular Cortex (Claustrum)*	13	408	8,57	4,88	-30	18	0	-30	17	-1			
	Inferior Frontal Gyrus (Pars Orbitalis)	47		7,10	4,46	-27	33	-6	-27	32	-7			
	Anterior Insular Cortex	13		5,19	3,75	-48	12	0	-48	12	-1			
	Superior Orbital Gyrus	11		4,59	3,48	-21	15	-15	-21	14	-13			
	Superior Frontal Gyrus	6		8,49	4,86	-24	-6	54	-24	-3	50			
	Superior Frontal Gyrus	6		6,87	4,39	-21	6	54	-21	8	49			
	Middle Cingulate Cortex	32		6,93	4,41	-9	18	39	-9	19	35			
	Middle Frontal Gyrus (SMA)	6		6,16	4,14	-3	12	48	-3	14	44			
	Inferior Parietal Lobule	40	382	8,36	4,83	-33	-48	36	-33	-45	35			
	Inferior Parietal Lobule	2		6,66	4,32	-51	-33	39	-50	-30	37			
	Superior Frontal Gyrus	7		5,36	3,83	-33	-60	45	-33	-56	44			
	Middle Occipital Gyrus	19		5,27	3,79	-27	-63	33	-27	-60	33			
	Middle Frontal Gyrus	9	96	7,19	4,49	-45	30	33	-45	31	29			
	Inferior Frontal Gyrus (Pars Triangularis)	48		6,42	4,24	-42	30	24	-42	30	21			
	Inferior Frontal Gyrus (Pars Opercularis)	44		5,24	3,78	-45	21	33	-45	22	29			
	Middle Frontal Gyrus	9		4,57	3,47	-36	42	36	-36	42	31			
	Middle Frontal Gyrus	10	43	6,66	4,32	-36	57	12	-36	56	8			
	Inferior Frontal Gyrus (Pars Triangularis)	46		4,79	3,57	-45	48	6	-45	47	3			
	Precuneus	7	112	6,61	4,30	-9	-63	51	-9	-59	50			
	Precuneus	7		5,97	4,07	-9	-72	42	-9	-68	42			
	Precuneus	18		5,27	3,79	-15	-72	33	-15	-68	34			
	Superior Parietal Lobule	7		4,42	3,39	-21	-72	42	-21	-68	42			
	Inferior Frontal Gyrus (Pars Opercularis)	44	78	5,68	3,96	-48	6	30	-48	7	27			
	Precentral Gyrus	6		5,42	3,85	-60	9	27	-59	10	24			
	Precentral Gyrus	4		5,22	3,77	-57	-3	36	-56	-1	33			
	Precentral Gyrus	9		5,16	3,74	-42	3	36	-42	5	33			
	Rolandic Operculum	6		4,60	3,48	-51	6	15	-50	7	13			
	Right	Precuneus	23	15	7,70	4,64	24	-57	24	24	-54	25		
Inferior Parietal Lobule		40	189	7,42	4,56	42	-39	45	42	-36	43			
Inferior Parietal Lobule		2		6,51	4,27	51	-36	57	50	-32	54			
Middle Frontal Gyrus		6	222	7,30	4,53	27	6	51	27	8	47			
Middle Frontal Gyrus		8		6,08	4,11	27	9	60	27	11	55			
Middle Occipital Gyrus		7	31	6,49	4,26	30	-66	39	30	-62	39			
Middle Frontal Gyrus		45	43	6,30	4,19	45	33	24	45	33	20			
Middle Frontal Gyrus		45		5,55	3,91	45	27	33	45	28	29			
Precuneus		7	57	5,93	4,05	9	-69	48	9	-65	47			
Middle Cingulate Cortex		32	17	5,07	3,70	9	24	33	9	25	29			
Subcortical Regions					MNI			Talairach						
FDR < 0.01, extent threshold = 10 voxel					K	T	Z	x	y	z	x	y	z	
Left	Lateral Globus Pallidus*	408		6,81	4,37	-15	3	-3	-15	3	-3			
	Caudate Nucleus (Body)			6,66	4,32	-15	12	12	-15	12	10			
	Caudate Nucleus (Head)			5,58	3,92	-15	18	0	-15	17	-1			
	Caudate Nucleus (Body)			5,12	3,72	-9	3	15	-9	4	14			
	Thalamus (Ventral Lateral Nucleus)	42		5,11	3,72	-12	-12	9	-12	-11	9			
	Thalamus (Pulvinar)			4,82	3,59	-9	-24	9	-9	-23	9			
Thalamus			4,72	3,54	-21	-18	3	-21	-17	4				
Right	Caudate Nucleus (Body)	149		7,28	4,52	15	15	12	15	15	10			
	Caudate Nucleus (Head)			6,92	4,40	15	12	6	15	12	5			
	Caudate Nucleus (Body)			6,25	4,17	12	6	12	12	6	11			
	Medial Globus Pallidus			4,81	3,58	12	3	-3	12	3	-3			
	Cerebellum Crus I	30		6,48	4,26	36	-60	-33	36	-60	-25			

Tabelle 9.: *recall*-Bedingung vs. *generate*-Bedingung ($REC_R-IP > GEN_R-IP$). Unterschiedliche Aktivierungen während der *IP*-Phase. Höhere Aktivierung während der *recall*-Bedingung verglichen mit der *generate*-Bedingung ($REC_R-IP > GEN_R-IP$). Nur kortikale Aktivierungen wurden aufgeführt, da keine subkortikalen Aktivierungen bei dem gewählten Signifikanzniveau vorkamen. Die Aktivierungsspeaks sind nach Hemisphären (links oder rechts) und absteigend nach T-Werten sortiert. Eingerückte Regionen sind lokale Maxima innerhalb eines räumlich erweiterten Clusters. Die Cluster sind durch gestrichelte Linien unterteilt. ($p < 0,01$; FDR korrigiert; Clustergröße: 10 Voxel)

Cortical Regions		BA	K	T	Z	MNI			Talairach		
						x	y	z	x	y	z
FDR < 0.01, extent threshold = 10 voxel											
Left	Middle/Posterior Cingulate Cortex	23	187	8,18	4,78	-6	-42	36	-6	-39	35
	Precuneus	23		8,07	4,75	0	-51	36	0	-48	36
	Precuneus	23		7,41	4,56	0	-60	21	0	-57	22
Right	Posterior Cingulate Cortex	26		7,18	0	6	-45	27	6	-42	27
Left	Middle Temporal Gyrus	39	58	7,27	4,52	-51	-63	21	-50	-60	22
	Middle Temporal Gyrus	22		6,45	4,25	-57	-54	21	-56	-51	22
	Superior Medial Gyrus	9	12	6,13	4,13	-9	42	45	-9	43	39
Right	Supra Marginal Gyrus	40		8,02	4,74	63	-45	39	62	-42	38
	Angular Gyrus	39		7,32	4,53	51	-51	36	50	-48	36
	Angular Gyrus	40		6,04	4,1	60	-51	30	59	-48	30
	Superior Occipital Gyrus	19	12	7,12	4,74	27	-81	27	27	-77	29
	Middle Occipital Gyrus	19		6,16	4,14	27	-84	18	27	-81	21
	Posterior Insular Cortex	14-16	16	6,62	4,31	39	-9	-6	39	-9	-5
	Rolandic Operculum	40	12	6,61	4,3	42	-30	24	42	-28	24
	Posterior Insular Cortex	14-16		5,72	3,97	36	-27	21	36	-25	21
	Superior Medial Gyrus	10	10	6,18	4,15	6	66	9	6	64	5

Tabelle 10.: *generate*-Bedingung (GEN_R-IP) vs. Baseline. ROI-Analyse der Basalganglienaktivität während der Phase vor der Bewegung (*IP*-Phase). Die Aktivierungsspeaks sind nach Hemisphären (links oder rechts) und absteigend nach T-Werten sortiert. Eingerückte Regionen sind lokale Maxima innerhalb eines räumlich erweiterten Clusters. Die Cluster sind durch gestrichelte Linien unterteilt. ($p < 0,05$; FWE korrigiert; Clustergröße: 5 Voxel)

Basal Ganglia Regions		BA	K	T	Z	MNI			Talairach		
						x	y	z	x	y	z
Left	Medial Globus Pallidus		159	9,03	5	-15	0	-3	-15	0	-3
	Caudate Nucleus (Head)			6,86	4,38	-15	18	-3	-15	17	-3
	Caudate Nucleus (Body)			6,82	4,37	-18	15	9	-18	15	8
	Clastrum			6,43	4,24	-33	6	-6	-33	6	-5
Right	Medial Globus Pallidus		85	8,65	4,9	12	3	-3	12	3	-3
	Caudate Nucleus (Head)			7,97	4,72	12	15	0	12	15	-1
	Putamen		5	5,77	3,99	27	21	-3	27	20	-4

Tabelle 11.: *recall*-Bedingung (REC_R-IP) vs. Baseline. ROI-Analyse der Basalganglienaktivität während der Phase vor der Bewegung (*IP*-Phase). Die Aktivierungsspeaks sind nach Hemisphären (links oder rechts) und absteigend nach T-Werten sortiert. Eingerückte Regionen sind lokale Maxima innerhalb eines räumlich erweiterten Clusters. Die Cluster sind durch gestrichelte Linien unterteilt. ($p < 0,05$; FWE korrigiert; Clustergröße: 5 Voxel)

Basal Ganglia Regions		BA	K	T	Z	MNI			Talairach		
						x	y	z	x	y	z
Left	Lateral Globus Pallidus		32	6,4	4,23	-21	0	3	-21	0	3
Right	Pallidum		35	6,43	4,24	18	6	-3	18	6	-3
	Putamen			6,31	4,2	33	6	-3	33	6	-3
	Putamen			5,77	3,99	33	12	0	33	12	-1

Tabelle 15.: Kurzer Auszug aus einer Logdatei die während der Messung aufgezeichnet wurde und die Verhaltensdaten enthält. Das dargestellte Logfile enthält bereits die vom *LogfileCorrector* eingefügte Spalte „Fehler-Typ“ (siehe Abschnitt 3.2.1 auf Seite 48). Eine Zeile in dieser Tabelle entspricht den Daten die während eines Trials aufgezeichnet wurden. Aus Platzgründen sind nur die ersten 40 Trials der insgesamt 150 Trials dargestellt.

Nr	Typ	onset instr	dur instr	onset plan	blink	n B	dur mot	onset mot1	B 1	onset mot2	B 2	onset mot3	B 3	onset mot4	B 4	Seq.	Fehler-Typ	false onset mot5	dur mot	
1	1	1,573	2	3,629	-2,010	4	1,831	4,840	5	5,512	6	6,086	7	6,671	8	-5-6-7-8-	0	-	1,831	
2	3	11,837	2	15,264	-0,606	4	1,416	18,016	5	18,512	7	18,958	6	19,432	8	-5-7-6-8-	0	-	1,416	
3	4	25,795	2	27,417	4,258	4	1,464	34,784	4	35,296	2	35,664	3	36,248	1	-4-2-3-1-	0	-	1,464	
4	2	38,299	2	41,291	1,952	4	1,416	46,520	2	46,958	3	47,416	4	47,936	1	-2-3-4-1-	0	-	1,416	
5	1	53,026	2	54,381	2,420	4	1,520	60,144	5	60,664	8	61,168	7	61,664	6	-5-8-7-6-	0	-	1,520	
6	4	65,681	2	67,637	1,133	4	1,440	72,040	4	72,501	2	72,984	3	73,480	1	-4-2-3-1-	10	-	1,440	
7	5	79,375	2	80,375	1,718	0	0,000	0,000	0	0,000	0	0,000	0	0,000	0	-	11	-	0,000	
8	1	90,036	2	93,381	3,356	4	1,706	100,318	7	100,880	8	101,448	6	102,024	5	-7-8-6-5-	0	-	1,706	
9	2	104,514	2	106,988	-1,074	4	1,400	109,064	4	109,536	3	110,030	2	110,464	1	-4-3-2-1-	0	-	1,400	
10	1	115,714	2	118,974	2,654	4	1,608	124,896	5	125,352	8	126,024	6	126,504	7	-5-8-6-7-	0	-	1,608	
11	3	129,238	2	132,314	2,186	4	1,446	137,688	5	138,152	7	138,624	6	139,134	8	-5-7-6-8-	0	-	1,446	
12	2	143,614	2	145,486	0,565	4	1,536	149,336	3	149,824	4	150,360	1	150,872	2	-3-4-1-2-	0	-	1,536	
13	5	157,940	2	158,057	3,356	0	0,000	0,000	0	0,000	0	0,000	0	0,000	0	-	0	-	0,000	
14	3	169,107	2	171,665	-2,010	4	1,528	172,888	5	173,424	7	173,904	6	174,416	8	-5-7-6-8-	0	-	1,528	
15	1	180,307	2	183,299	1,718	4	1,488	188,176	6	188,656	5	189,167	8	189,664	7	-6-5-8-7-	0	-	1,488	
16	2	195,285	2	196,305	0,799	4	1,440	200,312	4	200,768	2	201,216	1	201,752	3	-4-2-1-3-	0	-	1,440	
17	1	206,235	2	208,976	3,590	4	1,576	215,584	7	216,072	8	216,672	6	217,160	5	-7-8-6-5-	0	-	1,576	
18	3	220,193	2	222,667	4,059	4	1,255	229,825	5	230,296	7	230,680	6	231,080	8	-5-7-6-8-	0	-	1,255	
19	4	233,199	2	236,542	-0,806	4	1,192	238,960	4	239,408	2	239,792	3	240,152	1	-4-2-3-1-	0	-	1,192	
20	3	247,074	2	248,612	0,096	4	1,344	252,032	5	252,496	7	252,912	6	253,376	8	-5-7-6-8-	0	-	1,344	
21	1	259,828	2	261,015	1,033	4	1,392	265,240	6	265,776	5	266,224	8	266,632	7	-6-5-8-7-	0	-	1,392	
22	4	272,583	2	273,770	-0,321	4	1,352	276,656	4	277,120	2	277,584	3	278,008	1	-4-2-3-1-	0	-	1,352	
23	5	284,335	2	286,007	0,096	0	0,000	0,000	0	0,000	0	0,000	0	0,000	0	-	0	-	0,000	
24	1	296,270	2	298,410	-0,137	4	1,336	301,512	5	301,920	6	302,416	7	302,848	8	-5-6-7-8-	0	-	1,336	
25	4	308,424	2	310,731	2,085	4	1,072	315,952	4	316,312	2	316,688	3	317,024	1	-4-2-3-1-	0	-	1,072	
26	3	322,466	2	323,820	-1,776	4	1,256	325,216	5	325,696	7	326,072	6	326,472	8	-5-7-6-8-	0	-	1,256	
27	4	333,064	2	335,538	-0,555	4	1,184	338,240	4	338,688	2	339,072	3	339,424	1	-4-2-3-1-	0	-	1,184	
28	5	346,187	2	347,674	0,331	0	0,000	0,000	0	0,000	0	0,000	0	0,000	0	-	0	-	0,000	
29	3	358,373	2	360,162	2,654	4	1,351	366,032	5	366,496	7	366,992	6	367,383	8	-5-7-6-8-	0	-	1,351	
30	4	371,295	2	373,518	-0,070	4	1,088	376,664	4	377,048	2	377,400	3	377,752	1	-4-2-3-1-	0	-	1,088	
31	1	383,966	2	385,839	4,292	4	1,104	393,240	5	393,632	6	393,992	7	394,344	8	-5-6-7-8-	10	-	1,104	
32	5	398,780	2	399,780	-1,307	0	0,000	0,000	0	0,000	0	0,000	0	0,000	0	-	11	-	0,000	
33	2	410,044	2	411,666	0,330	4	1,376	415,449	1	415,889	4	416,384	3	416,825	2	-1-4-3-2-	0	-	1,376	
34	5	422,147	2	424,153	1,952	0	0,000	0,000	0	0,000	0	0,000	0	0,000	0	-	0	-	0,000	
35	2	434,083	2	437,259	4,526	4	1,199	444,929	3	445,305	2	445,720	4	446,128	1	-3-2-4-1-	0	-	1,199	
36	4	449,245	2	451,301	2,337	4	1,048	456,617	4	457,009	2	457,319	3	457,665	1	-4-2-3-1-	0	-	1,048	
37	1	462,953	2	464,491	-1,308	4	1,957	466,913	7	467,425	8	468,441	5	468,870	6	-7-8-5-6-	0	-	1,957	
38	4	475,273	2	476,376	3,306	4	1,008	482,649	4	483,033	2	483,345	3	483,657	1	-4-2-3-1-	0	-	1,008	
39	3	488,195	2	489,900	-1,542	4	1,183	491,609	5	491,977	7	492,385	6	492,792	8	-5-7-6-8-	10	-	1,183	
40	5	500,702	2	501,702	0,564	0	0,000	0,000	0	0,000	0	0,000	0	0,000	0	-	11	-	0,000	
.
.

Abbildungsverzeichnis

1.	Basalganglien	12
2.	Basalganglien-Funktionsschleifen	13
3.	Proton und Stabmagnet	16
4.	Parallele und antiparallele Ausrichtung der Spins	17
5.	Flip-Winkel	18
6.	T ₁ - und T ₂ -Relaxation	19
7.	BOLD-Kontrast	21
8.	Hämodynamische Antwortfunktion	22
9.	Block-Design	26
10.	Event-Related-Design	27
11.	Kleines vs. großes Intertrial-Intervall	28
12.	Versuchsaufbau	29
13.	Handtastaturen	33
14.	Instruktionsphase	35
15.	Farbbalkenphase	36
16.	Farbumschlag	37

17.	Intertrial-Intervall	38
18.	Versuchsphasen	39
19.	PAR-Datei	42
20.	Slice time Korrektur	44
21.	Realignment	45
22.	LogfileCorrector	49
23.	Verteilung der Bewegungssequenzen	58
24.	Verhaltensdaten	59
25.	GEN_R-IP	60
26.	REC_R-IP	61
27.	GEN_R-M und REC_R-M	62
28.	$GEN_R-IP > REC_R-IP$ und $REC_R-IP > GEN_R-IP$	64
29.	Aktivierungen in axialen Abschnitten	65

Tabellenverzeichnis

1.	Signalverhalten der Gewebe	19
2.	Tastensequenzen	32
3.	Instruktionsschema	34
4.	Kodierung der Trials	49
5.	Kodierung der fehlerhaften Trials	50
6.	<i>generate</i> -Bedingung (GEN_R-IP) vs. Baseline	75
7.	<i>recall</i> -Bedingung (REC_R-IP) vs. Baseline	76
12.	GEN_M vs. Baseline	76
13.	REC_M vs. Baseline	78
14.	<i>generate</i> -Bedingung vs. <i>recall</i> -Bedingung ($GEN_R-IP > REC_R-IP$)	80
8.	<i>generate</i> -Bedingung vs. <i>recall</i> -Bedingung ($GEN_R-IP > REC_R-IP$)	81
9.	<i>recall</i> -Bedingung vs. <i>generate</i> -Bedingung ($REC_R-IP > GEN_R-IP$)	82
10.	<i>generate</i> -Bedingung (GEN_R-IP) vs. Baseline	82
11.	<i>recall</i> -Bedingung (REC_R-IP) vs. Baseline	82
15.	Logfile	83

Literaturverzeichnis

- Afifi AK. The basal ganglia: a neural network with more than motor function. *Semin Pediatr Neurol* 2003; 10: 3–10
- Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 1990; 13: 266–271
- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986; 9: 357–381
- Bandettini PA, Cox RW. Event-Related fMRI Contrast When Using Constant Interstimulus Interval: Theory and Experiment. *Magnetic Resonance in Medicine* 2000; 43: 540–548
- Bapi RS, Miyapuram KP, Graydon FX, Doya K. fMRI investigation of cortical and subcortical networks in the learning of abstract and effector-specific representations of motor sequences. *Neuroimage* 2006; 32: 714–727
- Beauchamp MH, Dagher A, Aston JA, Doyon J. Dynamic functional changes associated with cognitive skill learning of an adapted version of the Tower of London task. *Neuroimage* 2003; 20: 1649–1660
- Belliveau JW, Cohen MS, Weisskoff RM, Buchbinder BR, Rosen BR. Functional studies of the human brain using high-speed magnetic resonance imaging. *J Neuroimaging* 1991; 1: 36–41

- Benecke R, Rothwell JC, Dick JP, Day BL, Marsden CD. Disturbance of sequential movements in patients with Parkinson's disease. *Brain* 1987; 110: 361–379
- Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *J R Statist Soc* 1995; 57: 289–300
- Bischoff-Grethe A, Goedert KM, Willingham DT, Grafton ST. Neural substrates of response-based sequence learning using fMRI. *J Cogn Neurosci* 2004; 16: 127–138
- Bloch F, Hansen WW, Packard M. The Nuclear Induction Experiment. *Phys Rev* 1946; 70: 474–485
- 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: 1070–1080
- Boecker H, Jankowski J, Ditter P, Scheef L. A role of the basal ganglia and midbrain nuclei for initiation of motor sequences. *Neuroimage* 2008; 39: 1356–1369
- Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1124: 1–38
- Cavina-Pratesi C, Valyear KF, Culham JC, Köhler S, Obhi SS, Marzi CA, Goodale MA. Dissociating arbitrary stimulus-response mapping from movement planning during preparatory period: evidence from event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 2006; 26: 2704–2713
- Chein J, Schneider W. Designing effective fMRI experiments. In: Grafman J, Robertson IH, Hrsg. *The Handbook of Neuropsychology*; Bd 9. Amsterdam: Elsevier, 2003
- Cunnington R, Windischberger C, Deecke L, Moser E. The preparation and execution of self-initiated and externally-triggered movement: a study of event-related fMRI. *Neuroimage* 2002; 15: 373–385
- Cunnington R, Windischberger C, Deecke L, Moser E. The preparation and readiness for volun-

tary movement: a high-field event-related fMRI study of the Bereitschafts-BOLD response. *Neuroimage* 2003; 20: 404–412

Cunnington R, Windischberger C, Moser E. Premovement activity of the pre-supplementary motor area and the readiness for action: studies of time-resolved event-related functional MRI. *Hum Mov Sci* 2005; 24: 644–656

Dagher A, Owen AM, Boecker H, Brooks DJ. Mapping the network for planning: a correlational PET activation study with the Tower of London task. *Brain* 1999; 122: 1973–1987

Dagher A, Owen AM, Boecker H, Brooks DJ. The role of the striatum and hippocampus in planning: a PET activation study in Parkinson's disease. *Brain* 2001; 124: 1020–1032

Damoiseaux JS, Rombouts SARB, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Smith SM, Beckmann CF. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 13848–13853

Deiber MP, Honda M, Ibañez V, Sadato N, Hallett M. Mesial motor areas in self-initiated versus externally triggered movements examined with fMRI: effect of movement type and rate. *J Neurophysiol* 1999; 81: 3065–3077

Deiber MP, Wise SP, Honda M, Catalan MJ, Grafman J, Hallett M. Frontal and parietal networks for conditional motor learning: a positron emission tomography study. *J Neurophysiol* 1997; 78: 977–991

Delong MR, Georgopoulos AP, Crutcher MD, Mitchell SJ, Richardson RT, Alexander GE. Functional organization of the basal ganglia: contributions of single-cell recording studies. *Ciba Found Symp* 1984; 107: 64–82

Eickhoff SB, Stephan KE, Mohlberg H, Grefkes C, Fink GR, Amunts K, Zilles K. A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage* 2005; 25: 1325–1335

Elsinger CL, Harrington DL, Rao SM. From preparation to online control: reappraisal of neural circuitry mediating internally generated and externally guided actions. *Neuroimage* 2006; 31: 1177–1187

- Eslamboli A, Baker HF, Ridley RM, Annett LE. Sensorimotor deficits in a unilateral intrastriatal 6-OHDA partial lesion model of Parkinson's disease in marmoset monkeys. *Exp Neurol* 2003; 183: 418–429
- Esposito F, Bertolino A, Scarabino T, Latorre V, Blasi G, Popolizio T, Tedeschi G, Cirillo S, Goebel R, Di Salle F. Independent component model of the default-mode brain function: Assessing the impact of active thinking. *Brain Res Bull* 2006; 70: 263–269
- Floyer-Lea A, Matthews PM. Changing brain networks for visuomotor control with increased movement automaticity. *J Neurophysiol* 2004; 92: 2405–2412
- Friston K. Experimental design and statistical parametric mapping. In: Frackowiak RSJ, Friston K, Frith C, Hrsg. *Human brain function*. Zweite Aufl. Oxford: Elsevier LTD, 2004
- Friston K, Williams S, Howard R, Frackowiak R, Turner R. Movement-related effect in fMRI time-series. *Magnetic Resonance in Medicine* 1996; 35: 346–355
- 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
- Gallen CC, Bucholz R, Sobel DF. Intracranial neurosurgery guided by functional imaging. *Surg Neurol* 1994; 42: 523–530
- Garraux G, Hallett M, Talagala SL. CASL fMRI of subcortico-cortical perfusion changes during memory-guided finger sequences. *Neuroimage* 2005; 25: 122–132
- Genovese CR, Lazar NA, Nichols T. Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage* 2002; 15: 870–878
- Gerardin E, Pochon JB, Poline JB, Tremblay L, de Moortele PFV, Levy R, Dubois B, Bihan DL, Lehericy S. Distinct striatal regions support movement selection, preparation and execution. *Neuroreport* 2004; 15: 2327–2331
- Grafton ST, Mazziotta JC, Presty S, Friston KJ, Frackowiak RS, Phelps ME. Functional anatomy of human procedural learning determined with regional cerebral blood flow and PET. *J Neurosci* 1992; 12: 2542–2548

- Greicius MD, Krasnow B, Boyett-Anderson JM, Eliez S, Schatzberg AF, Reiss AL, Menon V. Regional analysis of hippocampal activation during memory encoding and retrieval: fMRI study. *Hippocampus* 2003; 13: 164–174
- Hampson M, Driesen NR, Skudlarski P, Gore JC, Constable RT. Brain connectivity related to working memory performance. *J Neurosci* 2006; 26: 13338–13343
- Hanakawa T, Dimyan MA, Hallett M. Motor Planning, Imagery, and Execution in the Distributed Motor Network: A Time-Course Study with Functional MRI. *Cereb Cortex* 2008; 18: 2775–2788
- van den Heuvel OA, Groenewegen HJ, Barkhof F, Lazeron RHC, van Dyck R, Veltman DJ. Frontostriatal system in planning complexity: a parametric functional magnetic resonance version of Tower of London task. *Neuroimage* 2003; 18: 367–374
- van den Heuvel OA, Veltman DJ, Groenewegen HJ, Cath DC, van Balkom AJ, van Hartkamp J, Barkhof F, van Dyck R. Frontal-striatal dysfunction during planning in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 301–309
- Hikosaka O, Nakamura K, Sakai K, Nakahara H. Central mechanisms of motor skill learning. *Curr Opin Neurobiol* 2002; 12: 217–222
- Inase M, Tokuno H, Nambu A, Akazawa T, Takada M. Corticostriatal and corticosubthalamic input zones from the presupplementary motor area in the macaque monkey: comparison with the input zones from the supplementary motor area. *Brain Res* 1999; 833: 191–201
- Ingvar DH, Risberg J. Influence of mental activity upon regional cerebral blood flow in man. A preliminary study. *Acta neurologica Scandinavica Supplementum* 1965; 14: 183–186
- Ingvar DR, Baldy-Moulinier M, Sulg I, Hörman S. Regional cerebral blood flow related to EEG. *Acta neurologica Scandinavica Supplementum* 1965; 14: 179–182
- James W. *Principles of psychology*. New York: Holt and Macmillan, 1890
- Jankowski J, Scheef L, Hüppe C, Boecker H. Distinct striatal regions for planning and executing novel and automated movement sequences. *NeuroImage* 2009; 44: 1369–1379

- Jenkins IH, Jahanshahi M, Jueptner M, Passingham RE, Brooks DJ. Self-initiated versus externally triggered movements. II. The effect of movement predictability on regional cerebral blood flow. *Brain* 2000; 123: 1216–1228
- Jenkinson M, Bannister P, M B, Smith S. Improved Optimization for the Robust and Accurate Linear Registration and Motion Correction of Brain Images. *NeuroImage* 2002; 17: 825–841
- Jueptner M, Frith CD, Brooks DJ, Frackowiak RS, Passingham RE. Anatomy of motor learning. II. Subcortical structures and learning by trial and error. *J Neurophysiol* 1997a; 77: 1325–1337
- Jueptner M, Stephan KM, Frith CD, Brooks DJ, Frackowiak RS, Passingham RE. Anatomy of motor learning. I. Frontal cortex and attention to action. *J Neurophysiol* 1997b; 77: 1313–1324
- Kesner RP, Gilbert PE. The role of the medial caudate nucleus, but not the hippocampus, in a matching-to sample task for a motor response. *Eur J Neurosci* 2006; 23: 1888–1894
- Kincses ZT, Johansen-Berg H, Tomassini V, Bosnell R, Matthews PM, Beckmann CF. Model-free characterization of brain functional networks for motor sequence learning using fMRI. *Neuroimage* 2008; 39: 1950–1958
- Kober H, Nimsy C, Möller M, Hastreiter P, Fahlbusch R, Ganslandt O. Correlation of sensorimotor activation with functional magnetic resonance imaging and magnetoencephalography in presurgical functional imaging: a spatial analysis. *Neuroimage* 2001; 14: 1214–1228
- Krings T, Reinges MH, Erberich S, Kemeny S, Rohde V, Spetzger U, Korinth M, Willmes K, Gilsbach JM, Thron A. Functional MRI for presurgical planning: problems, artefacts, and solution strategies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 749–760
- Kunzle H. Bilateral projections from precentral motor cortex to the putamen and other parts of the basal ganglia. An autoradiographic study in *Macaca fascicularis*. *Brain Res* 1975; 88: 195–209
- Lauterbur PC. Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance. *Nature* 1973; 242: 190–191
- Lehéricy S, Benali H, Van de Moortele PF, Péligrini-Issac M, Waechter T, Ugurbil K, Doyon J.

Distinct basal ganglia territories are engaged in early and advanced motor sequence learning. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 12566–12571

Levy R, Friedman HR, Davachi L, Goldman-Rakic PS. Differential activation of the caudate nucleus in primates performing spatial and nonspatial working memory tasks. *J Neurosci* 1997; 17: 3870–3882

Mansfield P. Multi-planar image formation using NMR spin echoes. *J Phys C* 1977; 10: 55–58

Mendez MF, Adams NL, Lewandowski KS. Neurobehavioral changes associated with caudate lesions. *Neurology* 1989; 39: 349–354

Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia output and cognition: evidence from anatomical, behavioral, and clinical studies. *Brain Cogn* 2000; 42: 183–200

Miezin FM, Maccotta L, Ollinger JM, Petersen SE, Buckner RL. Characterizing the Hemodynamic Response: Effects of Presentation Rate, Sampling Procedure, and the Possibility of Ordering Brain Activity Based on Relative Timing. *NeuroImage* 2000; 11: 735–759

Miyachi S, Hikosaka O, Lu X. Differential activation of monkey striatal neurons in the early and late stages of procedural learning. *Exp Brain Res* 2002; 146: 122–126

Miyachi S, Hikosaka O, Miyashita K, Karadi Z, Rand MK. Differential roles of monkey striatum in learning of sequential hand movement. *Exp Brain Res* 1997; 115: 1–5

Miyachi S, Lu X, Imanishi M, Sawada K, Nambu A, Takada M. Somatotopically arranged inputs from putamen and subthalamic nucleus to primary motor cortex. *Neurosci Res* 2006; 56: 300–308

Monchi O, Petrides M, Mejia-Constain B, Strafella AP. Cortical activity in Parkinson's disease during executive processing depends on striatal involvement. *Brain* 2007; 130: 233–244

Monchi O, Petrides M, Strafella AP, Worsley KJ, Doyon J. Functional role of the basal ganglia in the planning and execution of actions. *Ann Neurol* 2006; 59: 257–264

Nakano K, Kayahara T, Tsutsumi T, Ushiro H. Neural circuits and functional organization of the striatum. *J Neurol* 2000; 247: 1–15

- Nambu A, Kaneda K, Tokuno H, Takada M. Organization of corticostriatal motor inputs in monkey putamen. *J Neurophysiol* 2002; 88: 1830–1842
- Ogawa S, Lee TM. Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: in vivo and in vitro measurements and image simulations. *Magn Reson Med* 1990; 16: 9–18
- Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1990a; 87: 9868–9872
- Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, Glynn PG. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance images of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med* 1990b; 14: 68–78
- Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann J, Kim S, Merkle H, Ugurbi IK. Intrinsic Signal Changes Accompanying Sensory Stimulation: Functional Brain Mapping with Magnetic Resonance Imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1992; 89: 5951–5955
- Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971; 9: 97–113
- Owen AM, Doyon J, Petrides M, Evans AC. Planning and spatial working memory: a positron emission tomography study in humans. *Eur J Neurosci* 1996; 8: 353–364
- Pauling L, Coryell CD. The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1936; 22: 210–216
- Petty RG, Bonner D, Mouratoglou V, Silverman M. Acute frontal lobe syndrome and dyscontrol associated with bilateral caudate nucleus infarctions. *Br J Psychiatry* 1996; 168: 237–240
- Picard N, Strick PL. Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation. *Cereb Cortex* 1996; 6: 342–353
- Poldrack RA, Sabb FW, Foerde K, Tom SM, Asarnow RF, Bookheimer SY, Knowlton BJ. The neural correlates of motor skill automaticity. *J Neurosci* 2005; 25: 5356–5364
- Postuma RB, Dagher A. Basal ganglia functional connectivity based on a meta-analysis of 126 positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging publications. *Cereb Cortex* 2006; 16: 1508–1521

- Pujol J, Conesa G, Deus J, López-Obarrio L, Isamat F, Capdevila A. Clinical application of functional magnetic resonance imaging in presurgical identification of the central sulcus. *J Neurosurg* 1998; 88: 863–869
- Pujol J, Conesa G, Deus J, Vendrell P, Isamat F, Zannoli G, Martí-Vilalta JL, Capdevila A. Presurgical identification of the primary sensorimotor cortex by functional magnetic resonance imaging. *J Neurosurg* 1996; 84: 7–13
- Purcell EM, Torrey HC, Pound RV. Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid. *Phys Rev* 1946; 69: 37–38
- Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 676–682
- Reeves SJ, Grasby PM, Howard RJ, Bantick RA, Asselin MC, Mehta MA. A positron emission tomography (PET) investigation of the role of striatal dopamine (D2) receptor availability in spatial cognition. *Neuroimage* 2005; 28: 216–226
- Roberts TP, Ferrari P, Perry D, Rowley HA, Berger MS. Presurgical mapping with magnetic source imaging: comparisons with intraoperative findings. *Brain Tumor Pathol* 2000; 17: 57–64
- Romanelli P, Esposito V, Schaal DW, Heit G. Somatotopy in the basal ganglia: experimental and clinical evidence for segregated sensorimotor channels. *Brain Res Brain Res Rev* 2005; 48: 112–128
- Roy CS, Sherrington CS. On the Regulation of the Blood-supply of the Brain. *J Physiol* 1890; 11: 85–108
- Saint-Cyr JA. Frontal-striatal circuit functions: context, sequence, and consequence. *J Int Neuropsychol Soc* 2003; 9: 103–127
- Schneider F, Fink GR, Hrsg. Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. Springer Berlin Heidelberg, 2007
- Shallice T. Specific impairments of planning. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1982; 298: 199–209

- Sündermann O. Detektion von Asymmetrie in Gesichtern - eine fMRT-Studie [Diplomarbeit]. Christian-Albrechts-Universität, Kiel; 2004
- Takada M, Tokuno H, Nambu A, Inase M. Corticostriatal projections from the somatic motor areas of the frontal cortex in the macaque monkey: segregation versus overlap of input zones from the primary motor cortex, the supplementary motor area, and the premotor cortex. *Exp Brain Res* 1998; 120: 114–128
- Talairach J, Tournoux P. Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: A 3-Dimensional Proportional System, an Approach To Cerebral Imaging. Stuttgart, New York: Thieme Medical Publishers, 1988
- Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE. Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. The cortical focus of neostriatal outflow. *Brain* 1986; 109: 845–883
- Toni I, Krams M, Turner R, Passingham RE. The time course of changes during motor sequence learning: a whole-brain fMRI study. *Neuroimage* 1998; 8: 50–61
- Troyer AK, Black SE, Armilio ML, Moscovitch M. Cognitive and motor functioning in a patient with selective infarction of the left basal ganglia: evidence for decreased non-routine response selection and performance. *Neuropsychologia* 2004; 42: 902–911
- Weilke F, Spiegel S, Boecker H, von Einsiedel HG, Conrad B, Schwaiger M, Erhard P. Time-resolved fMRI of activation patterns in M1 and SMA during complex voluntary movement. *J Neurophysiol* 2001; 85: 1858–1863
- Winocur G, Eskes G. Prefrontal cortex and caudate nucleus in conditional associative learning: dissociated effects of selective brain lesions in rats. *Behav Neurosci* 1998; 112: 89–101
- Yassa MA. Functional MRI User's Guide. Division of Psychiatric Neuroimaging, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, The Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore; 2005
- Yeterian EH, Pandya DN. Prefrontostriatal connections in relation to cortical architectonic organization in rhesus monkeys. *J Comp Neurol* 1991; 312: 43–67

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. H. Boecker für die Überlassung eines so spannenden Themas, die gute Betreuung sowie die vielen Anregungen während der gesamten Dauer meiner Arbeit.

Herrn Dipl. Biol. Jakob Jankowski danke ich für die vielen Hilfestellungen und Erklärungen, die gute Zusammenarbeit und die stetige Bereitschaft die Ergebnisse der Arbeit zu verbessern.

Bei Herrn Dr. med. Dipl. Phys. Lukas Scheef bedanke ich mich dafür, dass er für alle technischen Fragen stets ein offenes Ohr hatte.

Eine großes Dankeschön geht auch an Raya Reufsteck, für die vielen Ermunterungen, Hilfestellungen und das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Abschließend danke ich meinen Eltern und meiner Schwester Sarah, die mich in allen Lagen meines Studiums unterstützt haben.