

Abbildung subkortikaler Hirnaktivität während der Planungsphase
selbst-initiiertes sequentieller Fingerbewegungen: eine fMRT-Studie

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

Philip Johannes Ditter
aus Marktheidenfeld

2010

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. H. Boecker
2. Gutachter: Prof. Dr. med. H.-J. Biersack

Tag der Mündlichen Prüfung: 23.09.2010

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

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1 Einleitung	9
2 Allgemeine Einführung MRT / fMRT	14
2.1 Grundlagen der Magnetresonanztomographie	14
2.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie	17
2.3 Experimentelle Designs	19
3 Probanden, Material und Methoden	21
3.1 Probanden	21
3.2 Aufgabeninstruktion und Vorbereitung	21
3.3 Paradigma	22
3.3.1 Darstellung der Anweisungen	25
3.3.2 Instruktionsphase	25
3.3.3 Farbbalkenphase und Farbwechsel	27
3.3.4 Intertrial-Intervall	30
3.3.5 Planungsphase, Bewegungsphase und Observationsphase	31
3.4 Datenakquisition	32
3.5 Datenauswertung	32
3.5.1 Vorverarbeitung	33
3.5.2 Statistische Auswertung	35
3.5.3 Analyse der Verhaltensdaten	37
4 Ergebnisse	39
4.1 Verhaltensdaten	39
4.2 fMRT-Daten	40
4.2.1 Planungsbezogene Aktivität versus Aktivität in der Ruhe- bedingung	40

	4.2.2 Planungsbezogene versus exekutionsbezogene Aktivität	46
	4.2.3 Unterschiede der planungsbezogenen Aktivität in Abhängigkeit des Initiierungsmodus	47
	4.2.4 Zeitliche Dynamik der Gehirnaktivierung	51
5	Diskussion	54
	5.1 Basalganglien	54
	5.2 Nuclei des Mesenzephalons	59
	5.3 Zerebellum und Thalamus	63
	5.4 Kortexareale	64
	5.5 Zeitliche Analyse	64
	5.6 Methodologische Überlegungen	65
6	Zusammenfassung	67
7	Literaturverzeichnis	69
8	Danksagung	80
9	Lebenslauf	81

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AC	Commissura anterior
ANOVA	Varianzanalyse (= Analysis of Variance)
BA	Brodmann-Areal
BOLD	Blood Oxygenation Level Dependent
CAUD	Nucleus caudatus
CT	Computertomographie
D	Dopamin
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
EPI	echoplanare Bildgebung (= Echo Planar Imaging)
EXT	extern-getriggerte Bedingung
FDR	False Discovery Rate
FOV	abgebildetes Untersuchungsfeld (= Field of View)
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FWE	Familywise Error
GABA	γ -Aminobuttersäure
GPe	Globus pallidus externus
GPi	Globus pallidus internus
HF	Hochfrequenz
I	Instruktionsphase
INT	intern-generierte (= selbst-initiierte) Bedingung
ITI	Intertrial-Intervall
M	Motor- oder Bewegungsphase
M1 / MC	primär motorischer Kortex (= Motorkortex)
mHz	Millihertz
MNI	Montreal Neurological Institute
MP RAGE	Magnetization-Prepared, Rapid Acquisition Gradient Echo
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
Ncl.	Nucleus

P	Planungsphase
PC	Commissura posterior
PD	Morbus Parkinson (= Parkinson's Disease)
PET	Positronenemissionstomographie
PMC	prämotorischer Kortex
PPN	Nucleus pedunculopontinus
Put	Putamen
rCBF	regionaler zerebraler Blutfluss (= regional Cerebral Blood Flow)
REST	Ruhebedingung
ROI	Region von Interesse (= Region of Interest)
s	Sekunde
SMA	supplementär motorische Area
SN	Substantia nigra
SNc / SNpc	Substantia nigra pars compacta
SNr / SNpr	Substantia nigra pars reticularis
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SPM	Statistical Parametric Mapping
STN	Nucleus subthalamicus (= Subthalamic Nucleus)
T	Tesla
Tab.	Tabelle
TE	Echozeit (= Time of Echo)
TR	Repetitionszeit (= Time of Repetition)
V5 / MT	Visuelles Areal 5 / mittleres temporales Areal

1 Einleitung

Jeder willkürlichen motorischen Handlung geht eine mehr oder minder ausgeprägte Planungsphase voraus, welche sicherzustellen hat, dass die motorischen Abläufe räumlich und zeitlich präzise durchgeführt werden. Das Ausmaß an erforderlicher motorischer Planung unterscheidet sich dabei bei unterschiedlichen Bewegungen: Zum Beispiel erfordern komplexe sequentielle motorische Abläufe ein höheres Maß an motorischer Planung als einfache repetitive motorische Abläufe. Darüber hinaus beeinflusst der Automatisierungsstatus einer Bewegung das Ausmaß erforderlicher motorischer Planung. Ferner bestehen Unterschiede in der erforderlichen motorischen Planung, je nach dem ob eine Bewegung mit der dominanten oder der nicht-dominanten Hand durchgeführt werden soll.

Die Frage nach den beteiligten zerebralen Strukturen, welche motorische Planungsprozesse steuern, war Gegenstand der hier vorliegenden Arbeit (Boecker et al., 2008): In einer ereigniskorrelierten fMRT-Studie¹ wurden die zerebralen Aktivierungsmuster in Abhängigkeit des Initiierungsmodus einer definierten, automatisierten Fingerbewegungssequenz untersucht. Der Arbeit lag dabei ein Versuchsansatz zugrunde, der im Initiierungsmodus zwei Bedingungen unterschied: Eine interne Bedingung, bei welcher der Zeitpunkt des Bewegungsbeginns vom Probanden frei gewählt wurde (= intern-generierte oder selbst-initiierte Bewegung, INT), und eine externe Bedingung, bei welcher der Bewegungsbeginn durch einen visuellen Stimulus vorgegeben wurde (= extern-getriggerte Bewegung, EXT). Im Fokus stand die Frage nach den neuronalen Mechanismen, welche selbst-initiierten im Vergleich zu extern-getriggerten Bewegungen zugrunde liegen. Besonderes Interesse galt hierbei der Betrachtung planungsassoziierter Aktivierungen in den Basalganglien und den Nuclei des Mesenzephalons. Die Messungen wurden im Rahmen einer ereigniskorrelierten Studie auf einem 3 T-Scanner² durchgeführt, wodurch ein hoher Signalkontrast der gemessenen Daten gewährleistet war.

Bereits in früheren Studien konnten bestimmte Kortexareale identifiziert werden, deren Aktivierungen während der motorischen Planungsphase der des primär motorischen Kortex (M1) vorausgehen (Boecker et al., 1998; Cunnington et al., 2002; Cunnington et al., 2003; Deiber et al., 1999; Jenkins et al., 2000; Weilke et al., 2001). Im Wesentlichen handelt es sich hierbei um die supplementär motorische Area (SMA), den lateralen prämotorischen Kortex (PMC), zinguläre

¹ fMRT = funktionelle Magnetresonanztomographie

² T (Tesla) = Einheit der Magnetfeldstärke des Magnetresonanztomographen (= Scanner)

motorische Regionen (cingulate motor zone) sowie um superior parietal und präfrontal gelegene Kortexabschnitte. Für diese Kortexareale konnte gezeigt werden, dass sie je nach Initiierungsmodus einer Bewegung unterschiedlich in das planungsassoziierte Netzwerk eingebunden sind. Beim Vergleich der Aktivierungsmuster von selbst-initiierten und extern-getriggerten Bewegungen ist dabei eine Dichotomie zu erkennen: Selbst-initiierte Bewegungen gehen mit einer verstärkten Aktivierung der SMA einher, wohingegen bei extern-getriggerten Bewegungen der PMC stärker aktiviert wird (Cunnington et al., 2002; Elsinger et al., 2006; Jenkins et al., 2000; Mushiaki et al., 1991; Tanji et al., 1996; Thaler et al., 1988; Van Oostende et al., 1997; Wessel et al., 1997). Auf der Grundlage neuroanatomischer (Luppino et al., 1993), elektrophysiologischer (Matsuzaka et al., 1992) und bildgebender Arbeiten (Boecker et al., 1998; Cunnington et al., 2002; Jenkins et al., 2000; Lee et al., 1999; Weilke et al., 2001) wurde zudem eine funktionelle Unterteilung der SMA in eine planungsassoziierte, rostral gelegene (prä-SMA) und eine exekutionsassoziierte, kaudal gelegene (SMA-proper) Unterregion nachgewiesen. Während der Beitrag kortikaler Strukturen im Rahmen motorischer Planung dank dieser detaillierten Voruntersuchungen relativ gut verstanden ist, ist hingegen die Beteiligung subkortikaler Strukturen weit weniger klar. Der primäre Fokus der vorliegenden Arbeit (Boecker et al., 2008) lag daher auf der Frage, welche Rolle die Basalganglien und die Nuclei des Mesenzephalons bei der Initiation von sequentiellen Fingerbewegungen spielen, und im Besonderen inwieweit unterschiedliche Initiierungsmodi deren Aktivierungsmuster beeinflussen. Die Basalganglien (= Striatum, Globus pallidus, Nucleus accumbens), zu denen funktionell auch die mesenzephalen Strukturen Nucleus subthalamicus und Substantia nigra gehören, sind integraler Bestandteil distinkter kortikal-subkortikaler Funktionsschleifen (siehe Abb. 1).

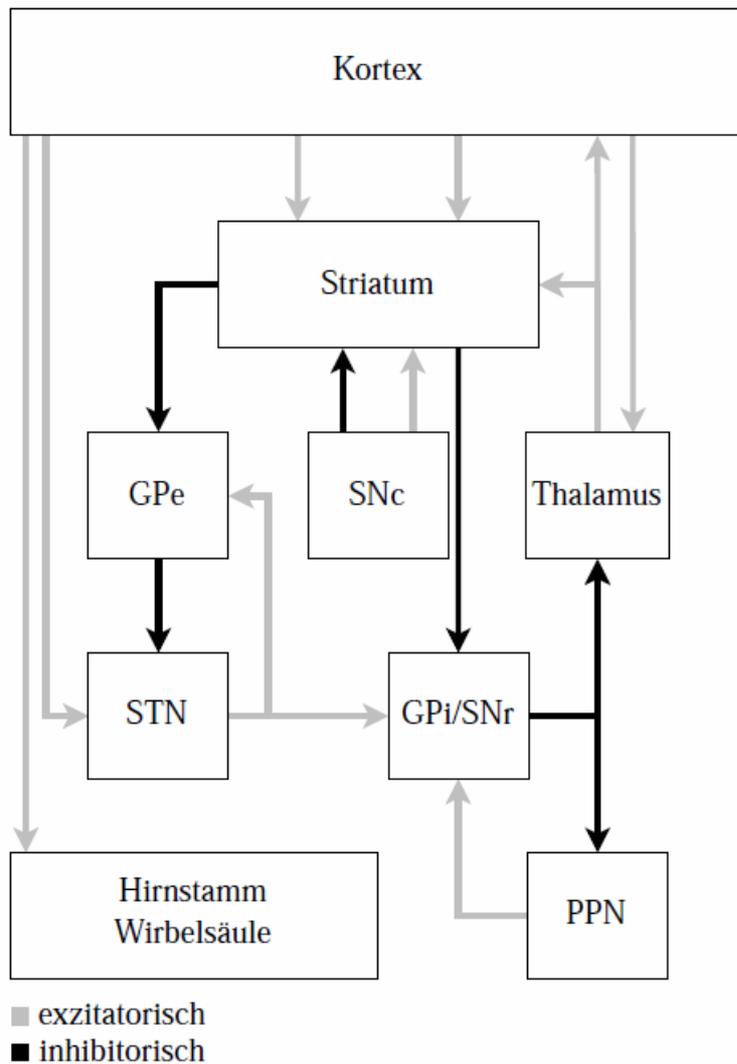


Abb. 1: Schematische Darstellung der Basalganglien-thalamo-kortikalen Funktionsschleifen, modifiziert nach Alexander (Alexander und Crutcher, 1990 a). GPe = Globus pallidus externus, GPi = Globus pallidus internus, SNc = Substantia nigra pars compacta, SNr = Substantia nigra pars reticularis, STN = Nucleus subthalamicus, PPN = Nucleus pedunculopontinus.

Anatomische und physiologische Arbeiten haben gezeigt, dass der gesamte Neokortex auf die Basalganglien (DeLong et al., 1984; Romanelli et al., 2005) projiziert, welche wiederum über mindestens fünf distinkte „kortiko-Basalganglien-thalamo-kortikale“ Funktionsschleifen via den Thalamus mit motorischen, okulomotorischen, kognitiven und limbischen Kortexarealen verbunden sind (Afifi, 1994; Alexander et al., 1986; Alexander und Crutcher, 1990 a; Middleton und Strick, 2000). Innerhalb des Striatums sind hierbei je nach Schleife unterschiedliche Bereiche in das Netzwerk miteinbezogen, so dass diese Struktur funktionell in das motorische, das

assoziative und das limbische Striatum gegliedert wird (Postuma und Dagher, 2006) (siehe Abb. 2).

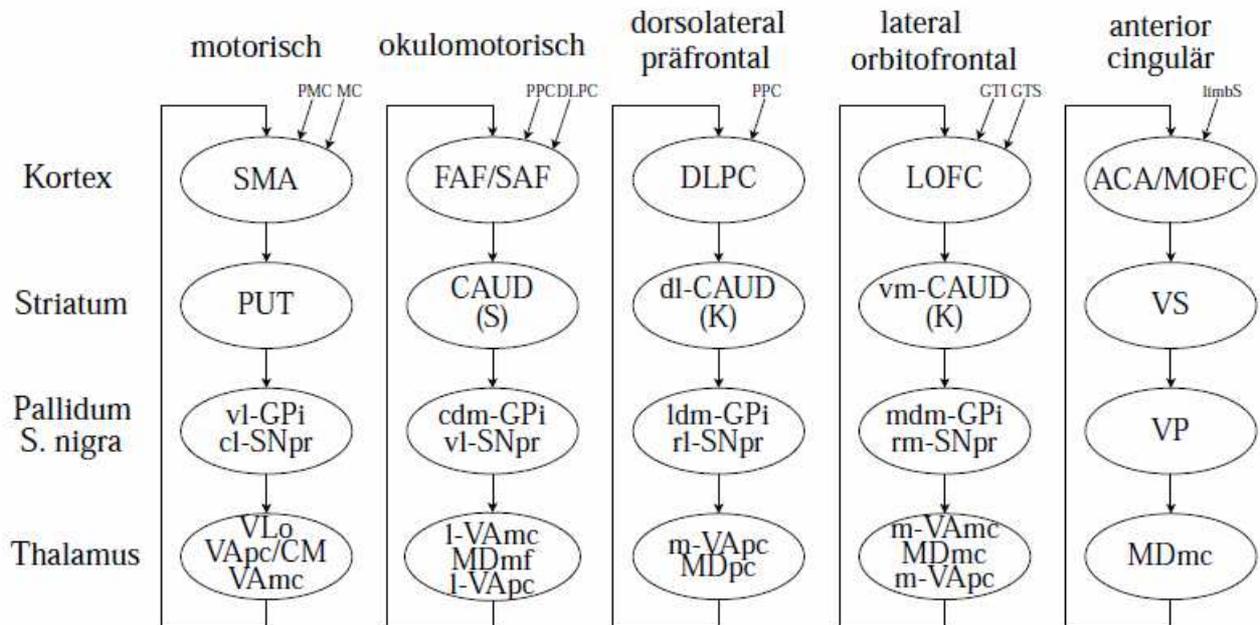


Abb. 2: Schematische Darstellung der parallelen Organisation der verschiedenen Basalganglien-thalamo-kortikalen Funktionsschleifen nach einem Modell von Alexander et al. (Alexander et al., 1986; Alexander und Crutcher, 1990 a).
 ACA = anterior-zinguläre Area; CAUD = Nucleus caudatus, (K) = Kopf, (S) = Schwanz; 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 = Motorkortex; 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 motorische Area; SNpr = Substantia nigra pars reticularis; VApc = Nucleus ventralis anterior pars parvocellularis; vl- = ventro-lateral; VLo = Nucleus ventralis lateralis pars oralis; vm- = ventro-medial; VP = ventrales Pallidum; VS = ventrales Striatum.

Wie aus der Betrachtung der verschiedenen Basalganglien-thalamo-kortikalen Funktionsschleifen hervorgeht, sind die Basalganglien zentral an der Modulation verschiedenster neuronaler Prozesse des gesamten Neokortex beteiligt. Vor allem die motorischen Funktionen der

Basalganglien waren bereits Gegenstand umfangreicher elektrophysiologischer Untersuchungen, die zeigten, dass die Basalganglien über die motorische Schleife nicht nur die Exekution, sondern insbesondere auch die Planung und Initiation von Bewegungen wesentlich beeinflussen (DeLong et al., 1984; Evarts und Wise, 1984; Hallett und Khoshbin, 1980; Neafsey et al., 1978). Lange Zeit versuchte man die tierexperimentell gewonnenen Ergebnisse mit funktioneller Bildgebung beim Menschen zu reproduzieren. Es gelang jedoch weder die Darstellung des zeitlichen Aktivierungsverlaufs in den Basalganglien während der Planungsphase noch der Nachweis von Aktivierungsunterschieden im direkten Vergleich unterschiedlicher Initiierungsmodi (Cunnington et al., 2002; Jahanshahi et al., 1995; Jenkins et al., 2000).

Neue Erkenntnisse lieferte aber schließlich eine fMRT-Studie aus dem Jahr 2006, in der Elsinger und Kollegen die zeitliche Abfolge der Hirnaktivität bei intern- und extern-generierten Bewegungssequenzen untersuchten (Elsinger et al., 2006). In den Basalganglien war hierbei während der Planungsphase im direkten Vergleich mit der Exekutionsphase eine stärkere Aktivität zu verzeichnen. Bemerkenswert war auch, dass diese Aktivierung bei der internen Bedingung stärker ausgeprägt war als bei der externen Bedingung. Es wurde somit erstmals durch Bildgebung beim Menschen nachgewiesen, dass die Basalganglien an der spezifischen Modulation vor allem intern-generierter motorischer Planungsprozesse beteiligt sind. Diese ersten Beobachtungen wurden in der vorliegenden Arbeit aufgegriffen und weiter untersucht. Aufgrund ihres Dopamin-vermittelten modulatorischen Einflusses auf die Basalganglien kam ferner dem Aktivierungsverhalten der Substantia nigra besondere Bedeutung zu. Schließlich war – basierend auf ersten Hinweisen auf Aktivierungen des lateralen Kleinhirns während der Planungsphase von einfachen, nicht-sequentiellen Fingerbewegungen (Hülsmann et al., 2003) – der zerebelläre Beitrag zur motorischen Planung ein weiterer Fokus dieser Arbeit.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass bei der bildgebenden Erforschung motorischer Planungsprozesse bislang eine Beteiligung subkortikaler Strukturen noch nicht eindeutig definiert werden konnte. Somit war es Zielsetzung der vorliegenden Arbeit die Beteiligung subkortikaler Strukturen, insbesondere der Basalganglien und der Nuclei des Mesenzephalons, an motorischen Planungsprozessen sequentieller Fingerbewegungen zu charakterisieren. Ferner wurde die Fragestellung dahingehend ergänzt, inwieweit unterschiedliche Arten der Bewegungsinitiierung (selbst-initiiert bzw. extern-getriggert) das subkortikale Aktivierungsverhalten im Rahmen motorischer Planungsmechanismen beeinflussen.

2 Einführung MRT / fMRT

In diesem Kapitel werden zunächst allgemein die Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT) erläutert. Anschließend erfolgt eine Einführung in das Verfahren der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) und in die unterschiedlichen experimentellen Designs von fMRT-Studien.

2.1 Grundlagen der Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanz- oder Kernspintomographie (MRT) ist ein nicht-invasives Schnittbildverfahren. Obwohl das zugrunde liegende Prinzip, das auf der Magnetisierbarkeit des menschlichen Körpers beruht, von Bloch und Purcell bereits im Jahr 1946 beschrieben wurde (Bloch et al., 1946; Purcell et al., 1946), gelang die Bilderzeugung mit MRT erst in den 1980er Jahren (Lauterbur, 1980).

Die im Körper besonders häufig vorkommenden Wasserstoffatome verfügen aufgrund ihrer ungeraden Protonenzahl über einen kreiselnden Eigendrehimpuls, der als Kernspin bezeichnet wird. Durch die rotierende elektrische Ladung entsteht für jedes Proton ein eigenes Magnetfeld im Sinne eines magnetischen Dipols. Normalerweise liegen die einzelnen Dipole ungeordnet vor und neutralisieren sich gegenseitig. Wird jedoch ein starkes, homogenes äußeres Magnetfeld, zum Beispiel im Scanner eines Kernspintomographen, angelegt, erfolgt eine Ausrichtung der magnetischen Dipole entweder parallel oder antiparallel zu den Feldlinien des äußeren Magnetfelds. Die parallele Ausrichtung ist hierbei energetisch günstiger, so dass sich eine schwache „Netto-Längsmagnetisierung“ aller Dipole und damit eine Polarisierung des Gewebes ergeben. Im MR-Tomographen wird ein Hochfrequenzimpuls (HF-Impuls) in das polarisierte Gewebe eingestrahlt, wobei die Energie des HF-Impulses zu einer Anhebung der Spins auf ein höheres energetisches Niveau führt. Die ursprüngliche, longitudinale Magnetisierung wird dadurch zu einer transversalen Magnetisierung ausgelenkt.

Nach Abschalten des HF-Impulses kehren die Protonen dann unter Abgabe der zuvor absorbierten Energie wieder in ihren ursprünglichen Zustand zurück (Relaxation). Die Energieabgabe in Form einer Radiofrequenz wird schließlich als eigentliches Magnetresonanzsignal durch Spulen empfangen und von dem Tomographen gemessen. Hierbei werden zwei voneinander unabhängige, aber gleichzeitig ablaufende Mechanismen der Relaxation unterschieden.

Wird die elektromagnetische Energie an das umgebende Molekülgitter abgegeben, spricht man von T1-, Längs- oder Spin-Gitter-Relaxation. Hierbei bildet sich die longitudinale Magnetisierung unter Abnahme der transversalen Magnetisierung zurück.

Der zweite Mechanismus, die sogenannte T2-, Transversal- oder Spin-Spin-Relaxation, beruht auf einem Energieaustausch zwischen benachbarten Protonen. Die durch den HF-Impuls transversal ausgerichteten Spins kreisen mit einer von der Stärke des äußeren Magnetfeldes abhängigen Frequenz um die Feldlinien des Hauptfeldes (Präzession). Durch Einstrahlung des HF-Impulses liegen die angeregten Spins in Phase, das heißt die Phasenlängen der Präzessionsbewegungen sind synchron. Wird der Impuls abgeschaltet dephasieren die Präzessionsbewegungen der Spins wieder. Hierbei findet der oben genannte Energietransfer zwischen einzelnen Protonen in der Transversalebene statt. Das Signal in dieser Ebene wird dadurch geringer.

Erzeugung des Bildkontrastes

Beide Arten der Relaxation macht man sich bei der Erzeugung des Bildkontrasts zu Nutze:

In Abhängigkeit der Protonendichte sind die T1- und T2-Relaxationszeit in verschiedenen Geweben sehr unterschiedlich. Je nachdem, welche Relaxationseigenschaft den Bildkontrast dominiert, spricht man von T1- bzw. T2-gewichteten Bildern. In flüssigem Milieu beispielsweise kann die Transversalmagnetisierung länger aufrechterhalten werden, somit ist die T2-Relaxation länger und das Signal hier stärker (helle Darstellung = hyperintens). Gleichzeitig wird durch die längere transversale Magnetisierung die ursprüngliche Längsmagnetisierung weniger schnell erreicht, was zu einer Verlängerung der T1-Relaxationszeit führt. Die Differenzierung unterschiedlicher Gewebe anhand ihrer verschiedenen Relaxationszeiten wird durch die Modulation der Repetitionszeit (TR) und der Echozeit (TE) ermöglicht.

Als Repetitionszeit wird die Zeit zwischen zwei HF-Impulsen bezeichnet. Die Echozeit beschreibt die Zeitspanne von Anregung durch einen HF-Impuls bis zum Empfang des ausgesendeten Signals. T1-gewichtete Bilder (Wasser = hypointens) entstehen bei kurzer TR (< 500 ms) und kurzer TE (< 30 ms). Umgekehrt erhält man T2-gewichtete Bilder (Wasser = hyperintens) durch lange TR (> 1500 ms) und lange TE (> 80 ms). Dank dieser Mechanismen können in der MRT unterschiedliche Gewebe besonders gut differenziert werden. Tab. 1 veranschaulicht das Signalverhalten unterschiedlicher Gewebe.

Gewebe	T1-gewichtet	T2-gewichtet
Fett	Hyperintens	Hyperintens
Liquor	Hypointens	Hyperintens
Muskel	Hypointens	Hypointens
Gehirn, weiße Substanz	Hyperintens	Hypointens
Gehirn, graue Substanz	Hypointens	Hyperintens
Bandscheibe	Hypointens	Hyperintens

Tab. 1: Tabellarische Übersicht unterschiedlicher Signalintensitäten ausgewählter Gewebe, modifiziert nach Reiser (Reiser et al., 2003).

Bilderzeugung

Um ein zwei- oder dreidimensionales Bild zu erhalten, müssen die von den Spulen empfangenen Signale räumlich zugeordnet werden (Ortskodierung). Zur Ortskodierung werden in ihrer Stärke linear abnehmende Gradientenmagnetfelder zugeschaltet. Dadurch entsteht ein sogenannter Schichtgradient, das heißt es liegen an unterschiedlichen Stellen des Körpers unterschiedliche Magnetfeldstärken und damit unterschiedliche Präzessionsfrequenzen der Spins vor. Mit der Auswahl einer bestimmten Frequenz des HF-Impulses in Anwesenheit des Schichtgradienten kann demnach selektiv jene Schicht dargestellt werden, deren Spins mit derselben Frequenz wie der Frequenz des HF-Impulses präzedieren. Die so empfangenen Signale können schließlich einem räumlichen Volumen (Voxel) zugeordnet werden. Mit Hilfe eines komplexen mathematischen Verfahrens, der sogenannten Fourier-Transformation, wird die Ortsinformation dann dekodiert und in ein Bild umgewandelt.

T2*-Relaxation und echoplanare Bildgebung (EPI)

Im Rahmen von MRT-Messungen kommt es zu kleinen lokalen Magnetfeldinhomogenitäten. Diese entstehen durch Interaktionen einzelner Spins und durch die magnetischen Eigenschaften des zu untersuchenden Gewebes. Letzteres führt dazu, dass die lokalen Magnetfeldinhomogenitäten an den Stellen am ausgeprägtesten sind, wo eine Änderung der magnetischen Eigenschaften stattfindet (z. B. desoxygeniertes im Vergleich mit oxygeniertem Hämoglobin, siehe Abschnitt 2.2). An diesen Stellen dephasieren die Spins schneller als es in

einem homogenen Magnetfeld der Fall wäre. Diesen als T2*-Relaxation bezeichneten Prozess, der kürzer als die T2-Relaxation ist, macht man sich bei der sogenannten echoplanaren Bildgebung (EPI³) zu Nutze.

EPI ist ein extrem schnelles Verfahren der MR-Bildgebung mit Akquisitionszeiten von unter 100 ms pro Schicht. Dies ermöglicht Aufnahmen des gesamten Gehirns in nur wenigen Sekunden (Mansfield und Maudsley, 1977). Durch sehr schnell geschaltete Gradientenmagnetfelder (Gradienten-Echo) wird dabei innerhalb nur eines einzigen HF-Impulses die T2*-Relaxation einer ganzen Schicht erfasst. Die hohe Geschwindigkeit ist insbesondere für fMRT Messungen von Vorteil, da dadurch die zeitliche Auflösung der abgebildeten Hirnaktivität erheblich verbessert wird.

2.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie

Im Gegensatz zur konventionellen MRT, die rein anatomisch-morphologische Bilder des Gehirns liefert, ist bei der fMRT die Darstellung zerebraler Aktivierungsunterschiede möglich. Anders als bei elektrophysiologischen Methoden, bei denen die neuronale Aktivität direkt gemessen wird, werden bei der fMRT Blutfluss-assoziierte Prozesse im Gehirn detektiert, die indirekt Rückschlüsse auf die Aktivität bestimmter Hirnregionen erlauben. Die fMRT bietet dabei viele Vorteile gegenüber den herkömmlichen bildgebenden Verfahren. Sie zeichnet sich durch Nicht-Invasivität, fehlende Strahlenbelastung und vor allem durch hohe räumliche und zeitliche Auflösung im Vergleich zur PET und SPECT aus. All dies führte dazu, dass die fMRT innerhalb weniger Jahre seit ihrer Einführung 1990 (Ogawa und Lee, 1990) das bevorzugte Verfahren in der funktionellen Neurobildgebung wurde.

Physiologische Grundlagen der fMRT

Da dem Gehirn nur der oxidative Weg des Glukoseabbaus als Energielieferant zur Verfügung steht, muss bei vermehrter neuronaler Aktivität neben der Zufuhr von Glukose gleichzeitig auch die Zufuhr von Sauerstoff ansteigen. Dies wird durch eine Steigerung des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) in dem aktivierten Areal gewährleistet. Diese enge Korrelation von gesteigerter neuronaler Aktivität und lokaler Perfusionszunahme wurde bereits Ende des vorletzten Jahrhunderts beschrieben (Roy und Sherrington, 1890) und konnte in mehreren

³ EPI = Echoplanare Bildgebung (= echo planar imaging)

wissenschaftlichen Arbeiten bestätigt werden (Ingvar und Risberg, 1965; Ingvar et al., 1965; Raichle et al., 1976).

Bei Aktivitätszunahme dilatieren die dem aktiven Areal vorgeschalteten Arteriolen, wodurch sich die Fließgeschwindigkeit des Blutes erhöht und der rCBF ansteigt. Dies führt einerseits zu einem schnelleren Abtransport von desoxygeniertem Hämoglobin und andererseits zu einem Überangebot an Sauerstoff, da mehr Sauerstoff angeflutet wird als das entsprechende Areal benötigt. In der Folge kommt es zu einer relativen Konzentrationsabnahme des desoxygenierten Hämoglobins und zu einer relativen Zunahme an oxygeniertem Hämoglobin.

Der BOLD-Effekt

Die oben beschriebene relative Konzentrationsänderung des Hämoglobins bildet die Grundlage für den in der fMRT verwendeten Kontrast, den sogenannten BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) Effekt.

Die beiden Hämoglobinformen besitzen unterschiedliche magnetische Eigenschaften, die dem Blut intrinsische Kontrastmitteleigenschaften verleihen. Dieses Phänomen macht man sich bei der fMRT zu Nutze: Desoxyhämoglobin besitzt paramagnetische Eigenschaften, die über eine lokale Störung der Magnetfeldhomogenität zu einer Signalreduktion führen. Aktive Regionen stellen sich demnach mit verstärkter Intensität dar, da aufgrund der geringeren Konzentration an desoxygeniertem Hämoglobin weniger Feldinhomogenitäten vorliegen (Ogawa und Lee, 1990; Ogawa et al., 1990 a; Ogawa et al., 1990 b). Der Einfluss von Oxyhämoglobin auf die Signalintensität spielt in diesem Zusammenhang keine Rolle, da dessen diamagnetischer Effekt vernachlässigbar klein ist. Um die zeitliche Auflösung des BOLD-Kontrasts optimal zu erfassen, kommen bei fMRT ultraschnelle Messtechniken, wie beispielsweise das EPI-Verfahren, zur Anwendung (siehe Abschnitt 2.1).

Anwendungen

Mit der Einführung der fMRT ist es möglich geworden, in vivo, nicht-invasiv und ohne Strahlenbelastung die Funktion einzelner Gehirnregionen und deren dynamische Interaktionen mit anderen Hirnstrukturen zu identifizieren. Die Entschlüsselung neuronaler Netzwerke trägt nicht nur dazu bei, die Funktionen des gesunden Gehirns besser zu verstehen, sondern gewährt auch Einblicke in die Pathomechanismen neurologischer und psychiatrischer Krankheitsbilder. Momentan wird das Verfahren der fMRT überwiegend im Rahmen neurowissenschaftlicher

Forschung eingesetzt, kommt aber auch bei klinischen Fragestellungen – z. B. bei der präoperativen Lokalisationsdiagnostik bestimmter Kortexabschnitte – zum Einsatz.

2.3 Experimentelle Designs

In der fMRT werden relative Änderungen des BOLD-Signals erfasst. Ziel ist es daher die zugrunde liegenden Paradigmen so zu gestalten, dass möglichst starke Aktivierungsänderungen entstehen. Hierbei muss die zeitliche Verzögerung, mit der die Signalintensität ihr Maximum erreicht, ebenso bedacht werden wie andere Störgrößen (zum Beispiel Abbildungsartefakte). Im Wesentlichen kommen bei den Paradigmen von fMRT-Studien zwei verschiedene Arten des experimentellen Designs zur Anwendung. Diese unterscheiden sich anhand der Stimuluspräsentation und werden in diesem Abschnitt weiter erläutert.

Block-Design

Das Block-Design ist durch die feste zeitliche Anordnung von Stimulations- und Ruheperioden gekennzeichnet. Während eines Stimulationsblocks wird mehrfach hintereinander der gleiche Stimulus präsentiert und es werden mehrere Messwiederholungen durchgeführt, bevor ein Ruheblock folgt. Jeder Block wird bei der Analyse als Einheit betrachtet. Dem Block-Design liegt folgende Überlegung zugrunde: Folgen mehrere Stimuli nacheinander, dann hat sich die Änderung des BOLD-Signals des vorangehenden Stimulus noch nicht vollständig wieder zurückgebildet, bevor der nächste Stimulus folgt. Daraus resultieren die lineare Addition der Intensität des BOLD-Signals und das Erreichen eines stabilen Gleichgewichtszustands ohne Beeinflussung anderer Stimuli. Das Block-Design eignet sich deshalb vor allem für länger dauernde, gleichförmige Prozesse. Vorteil des Block-Designs sind dessen leichte Handhabung sowie die einfache Analyse und Interpretation der Daten. Nachteilig ist jedoch, dass die Ereignisse nicht getrennt voneinander analysierbar sind, und dass durch Antizipation, Habituation oder mangelnde Randomisierung der Stimuli die Ergebnisse verfälscht werden können.

Ereigniskorreliertes Design

Dem Block-Design steht das ereigniskorrelierte (event-related) Design gegenüber. Ein ereigniskorreliertes Paradigma beinhaltet kurze, für die jeweilige Aufgabe oder Bedingung identische Einzelaktivierungen, deren BOLD-Antworten im Nachhinein aufsummiert werden. Bei diesem experimentellen Design ist die zeitliche Abfolge der Stimuli nicht in Blöcken festgelegt

und die Stimulusvorgaben sind sehr kurz. Die einzelnen Stimuli sind dabei statistisch voneinander unabhängig. Dies ist nur möglich, wenn weder Antizipation noch die Vorhersehbarkeit der nächsten Bedingung möglich sind. Um dies zu gewährleisten, müssen alle Stimuli zufällig (pseudorandomisiert) angeordnet sein. Ferner können durch Variation der Stimulusdauer beziehungsweise durch Variation der Länge des Zeitintervalls zwischen den einzelnen Stimuli unterschiedliche Schichten zu einem bestimmten Zeitpunkt während des Einzelereignisses erfasst werden (Jittern). Dies führt zu einer Verbesserung der Abtastrate der BOLD-Antwort und erhöht somit die Trennschärfe zwischen den einzelnen Bedingungen. Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass die Intervalle zwischen den einzelnen Stimuli nicht zu kurz gewählt werden, da sonst eine Sättigung des Signals auftreten kann. Die zeitliche Auflösung der Messungen konnte dank des ereigniskorrelierten Designs erheblich verbessert werden und stellt einen großen Vorteil dieses Verfahrens dar. Aufgrund seiner flexibleren Gestaltung eignet sich ein solches Paradigma vor allem für die Untersuchung randomisierter Einzelbedingungen, insbesondere wenn sie der selbstständigen Steuerung des Probanden unterliegen. Dies erklärt, weshalb auch für diese Arbeit ein ereigniskorreliertes Studiendesign gewählt wurde.

3 Probanden, Material und Methoden

In den folgenden Abschnitten werden die speziellen Einzelheiten der hier vorliegenden fMRT-Studie dargelegt. Zunächst wird auf die Probanden und das Verfahren der Datenakquisition eingegangen, bevor die detaillierte Darstellung des Paradigmas erfolgt. Abschließend wird die Auswertung der gemessenen Daten erklärt.

3.1 Probanden

Es wurden 13 männliche Probanden ohne neurologische oder psychiatrische Erkrankungen in der Vorgeschichte untersucht. Das Alter der Probanden variierte zwischen 22 und 40 Jahren mit einem Altersdurchschnitt von $25,8 \pm 4,7$ Jahren. In die Studie wurden ausschließlich Rechtshänder gemäß *Edinburgh Handedness Inventory* (Oldfield, 1971) aufgenommen. Als Rechtshänder gilt hier, wer einen Lateralisationsquotienten von über 0,8 erreicht. In der vorliegenden Studie lag der durchschnittliche Quotient bei 0,89 (Bereich: 0,65 bis 1,0). Ein Proband musste aufgrund fehlerhafter Datenakquisition in Folge eines Hardwarefehlers von der endgültigen Datenanalyse ausgeschlossen werden, so dass sich ein Gesamtkollektiv aus insgesamt zwölf männlichen Rechtshändern ergab. Die Sehkraft der Teilnehmer war normal oder korrigiert.

Alle Probanden wurden ausführlich über Art, Ablauf, Ziele und mögliche Risiken der Untersuchung aufgeklärt und gaben – gemäß der revidierten Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (1983) – ihr schriftliches Einverständnis dazu. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Universitätsklinik der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn geprüft und genehmigt (laufende Nummer 046/06).

3.2 Aufgabeninstruktion und Vorbereitung

Vor Beginn der fMRT-Messungen wurden alle Probanden mit dem genauen Ablauf des Experiments vertraut gemacht. Zunächst wurden sie instruiert, eine definierte Fingerbewegungssequenz durchzuführen. Hierbei handelte es sich um vier Tastendrucke, die in der Reihenfolge Zeigefinger – Ringfinger – Mittelfinger – Kleinfinger zu erfolgen hatten. Anschließend wurden die Probanden gebeten, die Bewegungssequenz mit beiden Händen 30 Minuten zu üben, bis sie in der Lage waren die Tastendrucke flüssig und in angemessener Geschwindigkeit durchzuführen. Ziel der Instruktion war eine möglichst konstante, fehlerfreie Ausführung der Tastendrucke. Schließlich wurde kurz vor dem eigentlichen Beginn der

Messungen die Sequenz im Scanner noch einmal wiederholt. Im MR-Tomographen lagen die Teilnehmer auf dem Rücken mit dem Kopf voran. Die Probanden wurden angehalten die Anweisungen auf der Leinwand genau zu beachten und die ruhende Hand zu entspannen.

3.3 Paradigma

Die Aufgabe bestand aus einer Sequenz von vier Tastendrücken mit folgender Reihenfolge: Zeigefinger – Ringfinger – Mittelfinger – Kleinfinger. In Abhängigkeit des Initiierungsmodus der Bewegungssequenz wurden folgende Bedingungen jeweils separat für linke und rechte Hand festgelegt:

▫ **Externe Bedingung**

Bei dieser Bedingung war der Zeitpunkt des Bewegungsbeginns von außen vorgegeben (extern-getriggerte Bewegung). Stimulus zur Bewegungsinitiierung war ein 500 ms dauernder Farbwechsel von rot nach grün.

▫ **Interne Bedingung**

Hier wurde der Zeitpunkt des Bewegungsbeginns innerhalb eines vorgegebenen Zeitfensters vom Probanden frei gewählt (selbst-initiierte Bewegung).

▫ **Ruhebedingung**

Neben den motorischen Bedingungen wurde eine Ruhebedingung (= Rest) definiert, in der ausschließlich das Fixationskreuz beobachtet werden sollte, wobei identische visuelle Stimuli präsentiert wurden.

Insgesamt bestand das Paradigma aus fünf verschiedenen Bedingungen: Vier motorische Bedingungen und eine Ruhebedingung (siehe Tab. 2).

	Bedingung	Bedeutung
1	Extern-getriggert, linke Hand (<i>react-l</i>)	Vorgegebener Bewegungsbeginn der linken Hand bei pseudorandomisiert angeordnetem Farbumschlag von rot nach grün
2	Extern-getriggert, rechte Hand (<i>react-r</i>)	Vorgegebener Bewegungsbeginn der rechten Hand bei pseudorandomisiert angeordnetem Farbumschlag von rot nach grün
3	Selbst-initiiert, linke Hand (<i>free-l</i>)	Frei gewählter Bewegungsbeginn der linken Hand zu variablen Zeitpunkten innerhalb eines 8 s-Zeitfensters
4	Selbst-initiiert, rechte Hand (<i>free-r</i>)	Frei gewählter Bewegungsbeginn der rechten Hand zu variablen Zeitpunkten innerhalb eines 8 s-Zeitfensters
5	Ruhe (<i>rest</i>)	Beobachtung des Farbbalkens ohne Fingerbewegungen

Tab. 2: Tabellarische Übersicht über die verschiedenen Bedingungen des Paradigmas.

Jede der fünf Bedingungen kam 30 Mal vor, so dass sich in der Summe 150 Bedingungen pro Teilnehmer ergaben. Die Gesamtdauer des Experiments belief sich bei jedem Probanden auf 32 Minuten. Die Tastendrucke wurden mit zwei MRT-kompatiblen Tastaturen⁴ aufgezeichnet. Abb. 3 veranschaulicht schematisch die Zuordnung der einzelnen Finger zu den entsprechenden Tasten.

⁴ LUMItouch, Photon Control Inc., Burnaby, British Columbia, Kanada

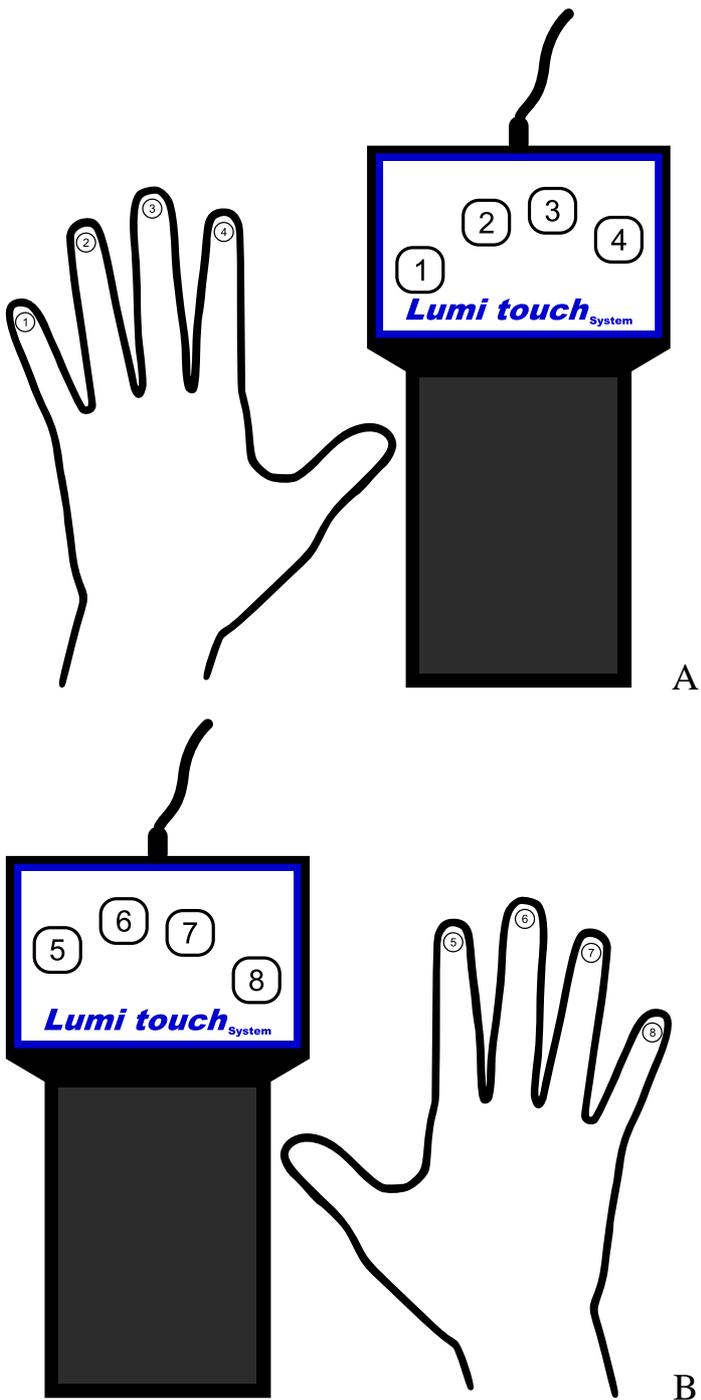


Abb. 3: Schematische Darstellung der MR-kompatiblen Tastaturen mit der Zuordnung der entsprechenden Finger zu den Tasten. Abb. A) Linke Hand. Abb. B) Rechte Hand.

3.3.1 Darstellung der Anweisungen

Alle Aufgaben und Stimuli wurden durch *Presentation 9.81*⁵ generiert und auf eine Leinwand in zwei Metern Entfernung zur Scanneröffnung projiziert. Die Probanden verfolgten die Projektionen über einen auf der Kopfspule befestigten Spiegel. Jede Aufgabe setzte sich aus folgenden Elementen zusammen:

- Instruktionsphase (2 s)
- Farbbalkenphase (8 s)
- Farbwechsel (500 ms)
- Intertrial-Intervall⁶ (Phasen zwischen den Bedingungen; 0,2 – 6,1 s)

3.3.2 Instruktionsphase

Die Instruktionsphase dauerte zwei Sekunden. In diesen zwei Sekunden wurden die Probanden über den Initiierungsmodus der Bewegung (selbst-initiiert oder extern-getriggert) und die Seite der ausführenden Hand (links/rechts) instruiert oder der Befehl erteilt, die Hand ruhen zu lassen (Ruhebedingung) (siehe Tab. 3 und Abb. 4).

Anweisung	Bedeutung
Linke Hand: react!	Bewegungssequenz mit der linken Hand zu vorgegebenem Zeitpunkt ausführen
Rechte Hand: react!	Bewegungssequenz mit der rechten Hand zu vorgegebenem Zeitpunkt ausführen
Linke Hand: free!	Bewegungssequenz mit der linken Hand zu frei gewähltem Zeitpunkt ausführen
Rechte Hand: free!	Bewegungssequenz mit der rechten Hand zu frei gewähltem Zeitpunkt ausführen
Rest!	Keine Bewegung. Nur Beobachtung.

Tab. 3: Instruktionsschema der Trials.

⁵ Neurobehavioral Systems, Albany, California, USA

⁶ Trial = englisch für Experiment, Untersuchung

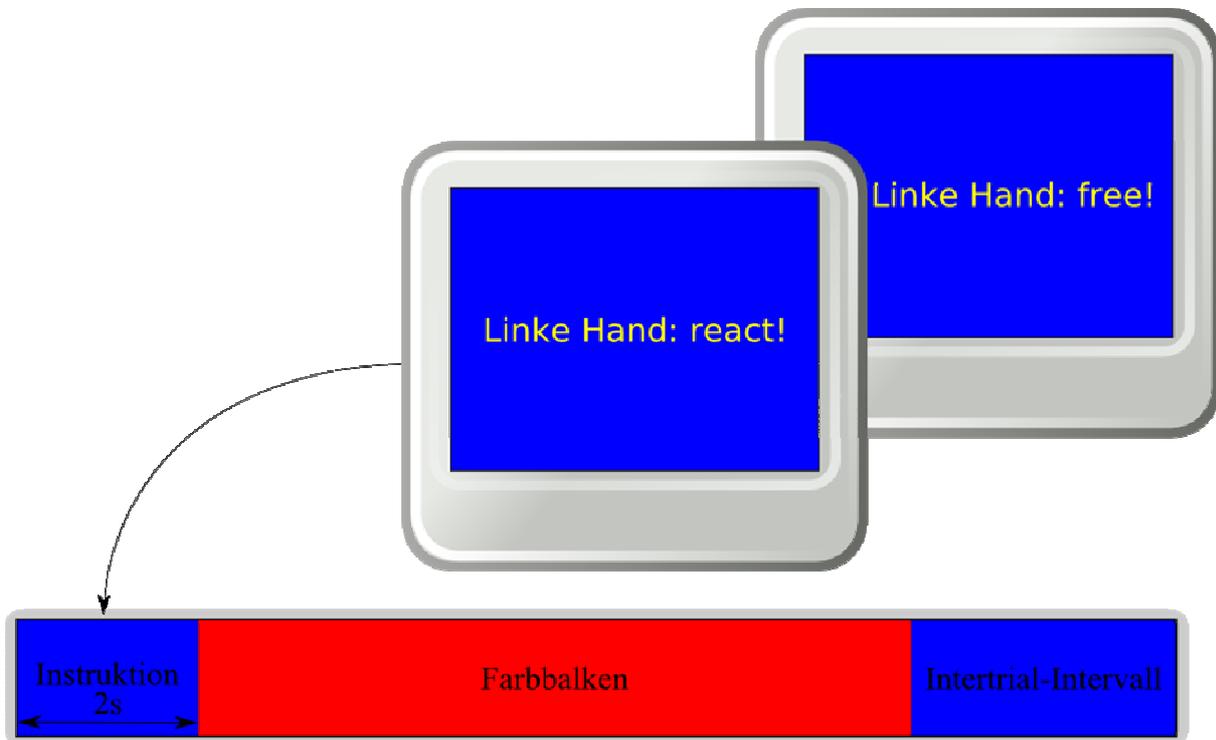


Abb. 4: Schematische Darstellung der Instruktionsphase. Oben in der Abb. sind die Instruktionen dargestellt wie sie den Probanden über eine Leinwand für zwei Sekunden präsentiert wurden. Die unterschiedlichen Anweisungen sind aus dem zuvor gezeigten Instruktionsschema (Tab. 3) ersichtlich. Beispielhaft werden hier die Anweisungen *Linke Hand: react!* und *Linke Hand: free!* gezeigt. Unten in der Abb. sind die einzelnen Phasen eines Trials schematisch dargestellt.

3.3.3 Farbbalkenphase und Farbwechsel

Der Instruktionsphase schloss sich die Farbbalkenphase an (siehe Abb. 5). Während dieser Phase wurde den Probanden ein horizontal ausgerichteter roter Farbbalken präsentiert. In der Mitte des Balkens befand sich ein gelbes Kreuz, das von den Teilnehmern fixiert werden sollte. Ziel der Fixation war es, visuell bedingte Aktivierungen durch Umherblicken zu minimieren. Die Farbbalkenphase dauerte insgesamt acht Sekunden, in denen der Balken kontinuierlich von außen nach innen in Richtung des Fixationskreuzes schrumpfte

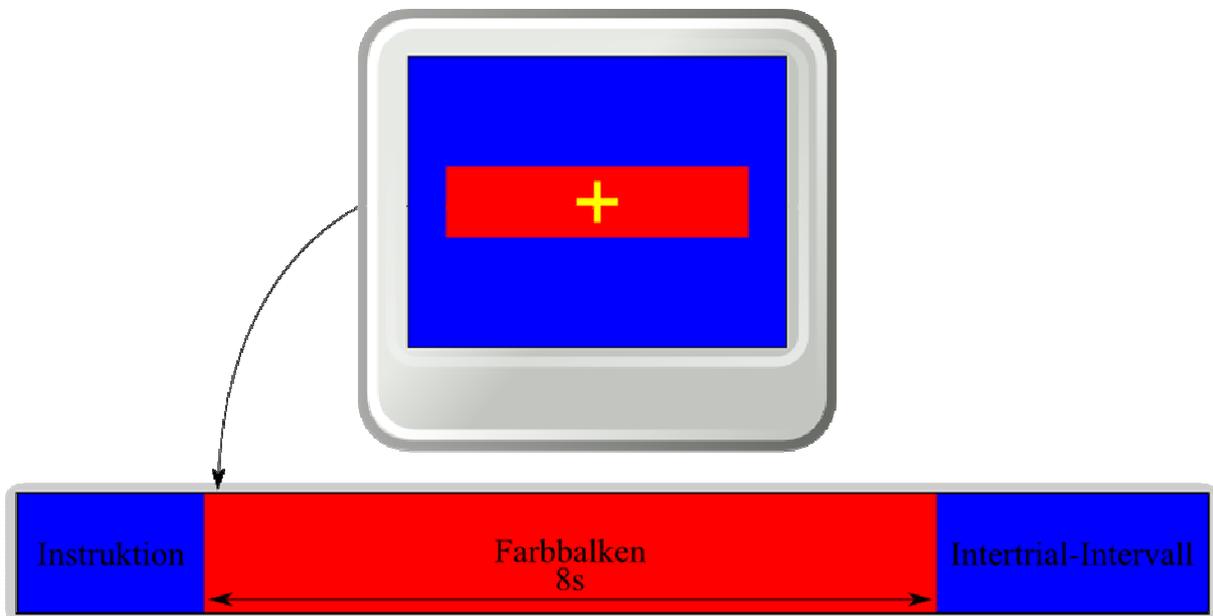


Abb. 5: Schematische Darstellung der Farbbalkenphase. Oben in der Abb. ist der Farbbalken dargestellt wie er den Probanden über eine Leinwand präsentiert wurde. Innerhalb von 8 s schrumpfte der Balken kontinuierlich von außen nach innen in Richtung des gelben Fixationskreuzes.

Bei der externen Bedingung stellte ein 500 ms dauernder Farbwechsel des Farbbalkens von rot nach grün den Stimulus zur Bewegungsinitiierung dar (siehe Abb. 6). Der Zeitpunkt des Farbumschlags wurde hierbei so programmiert, dass er pseudorandomisiert zu unterschiedlichen Zeitpunkten innerhalb der acht Sekunden erfolgte (Durchschnitt: 4,0 s, Bereich: 0,6 bis 7,6 s).

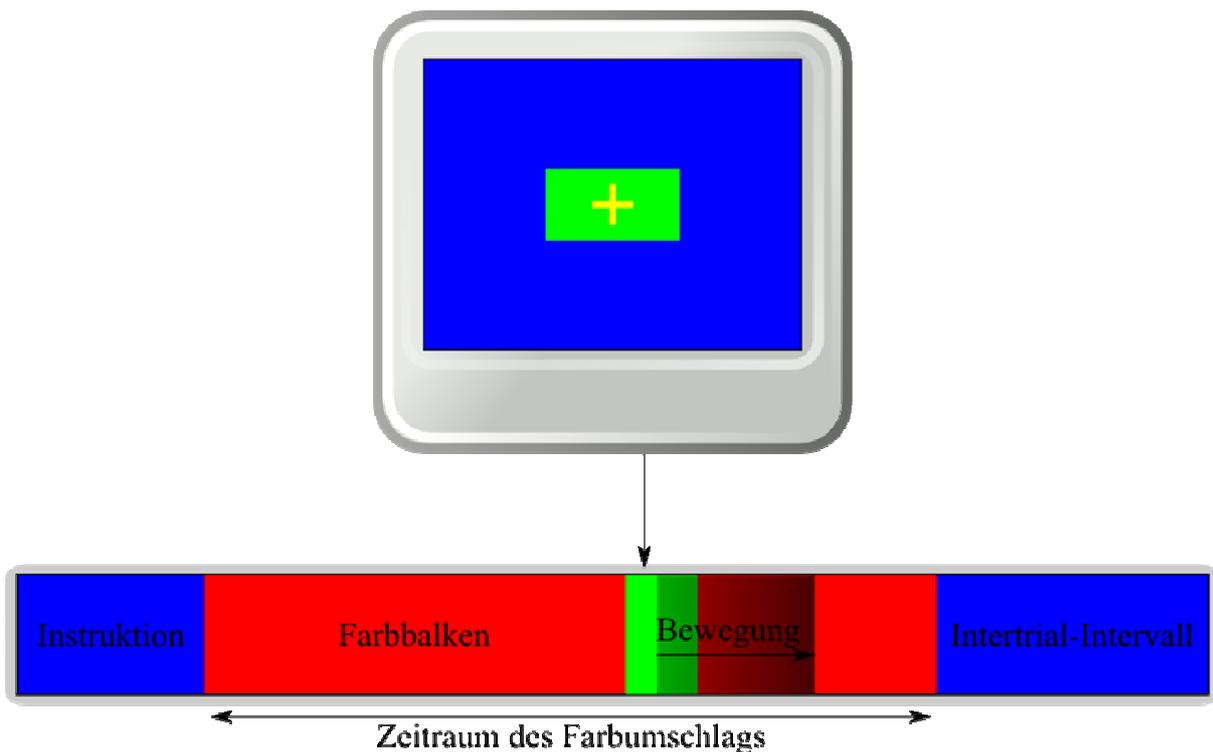


Abb. 6: Schematische Darstellung des Farbumschlags bei der externen Bedingung. Zu zufälligen und unvorhersehbaren Zeitpunkten erfolgt während der Farbbalkenphase ein 500 ms dauernder Farbwechsel von rot nach grün, welcher den externen Stimulus zur Bewegungsinitiierung repräsentiert. Nach einer gewissen Reaktionszeit erfolgte anschließend die Bewegungsausführung in der Bewegungs- oder Motorphase.

Bei der internen Bedingung wurde der Zeitpunkt der Bewegungsinitiation während der Farbbalkenphase von den Probanden frei gewählt. Hier bewirkte der erste Tastendruck einen ebenfalls 500 ms dauernden Farbwechsel von rot nach grün (siehe Abb. 7). Dies garantierte einen standardisierten visuellen Input über alle motorischen Bedingungen. Um bei dieser Bedingung eine stereotype Initialisierung zu verhindern, wurden die Probanden angehalten, mit dem Bewegungsbeginn innerhalb des Acht-Sekunden-Zeitfensters zu variieren.

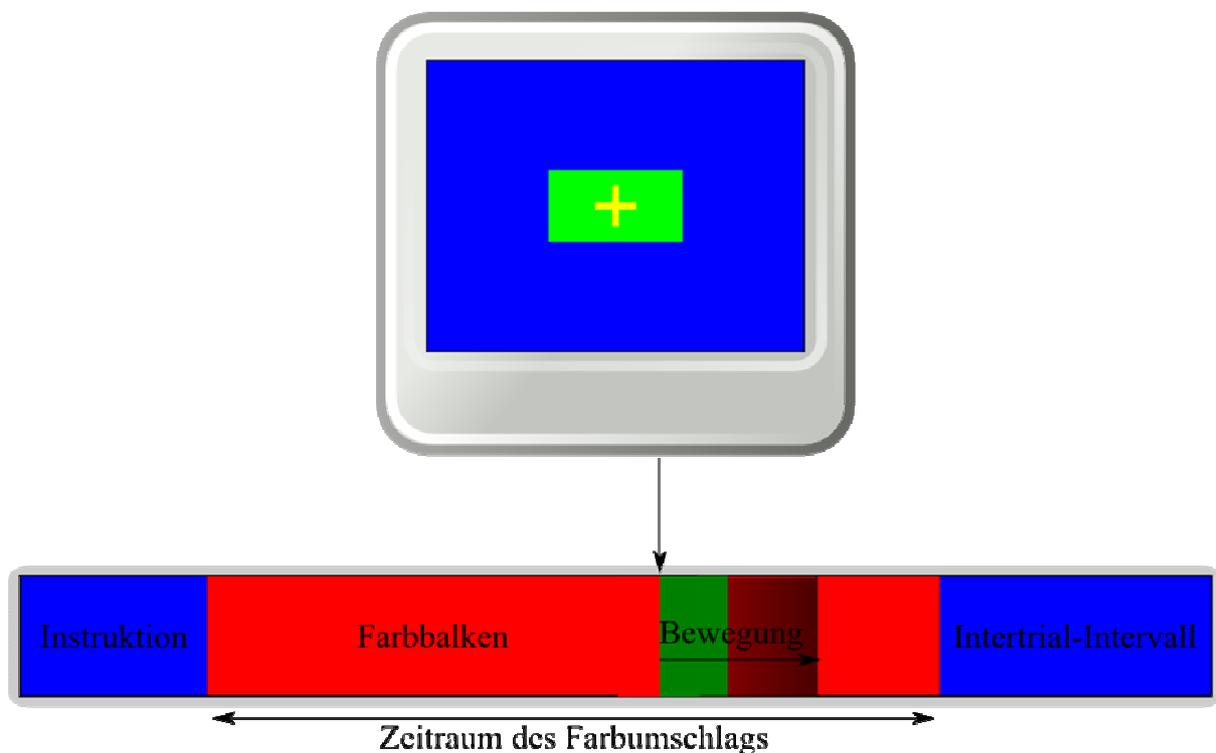


Abb. 7: Schematische Darstellung des Farbumschlags bei der internen Bedingung. Hier wurde der Zeitpunkt des Bewegungsbeginns von den Teilnehmern frei gewählt und der erste Tastendruck bewirkte einen ebenfalls 500 ms dauernden Farbumschlag von rot nach grün.

3.3.4 Intertrial-Intervall

Nach jeder Aufgabe folgte ein sogenanntes Intertrial-Intervall. Dieses variable Intervall (Durchschnitt: 2,9 s; Bereich: 0,2 bis 6,1 s) war der Zeitraum, während dem nur der blaue Hintergrund zu sehen war und entsprach der Zeit vom Ende der Farbbalkenphase bis zur nächsten Instruktion (siehe Abb. 8). Während dieser Phase sollten die Finger nicht bewegt werden.

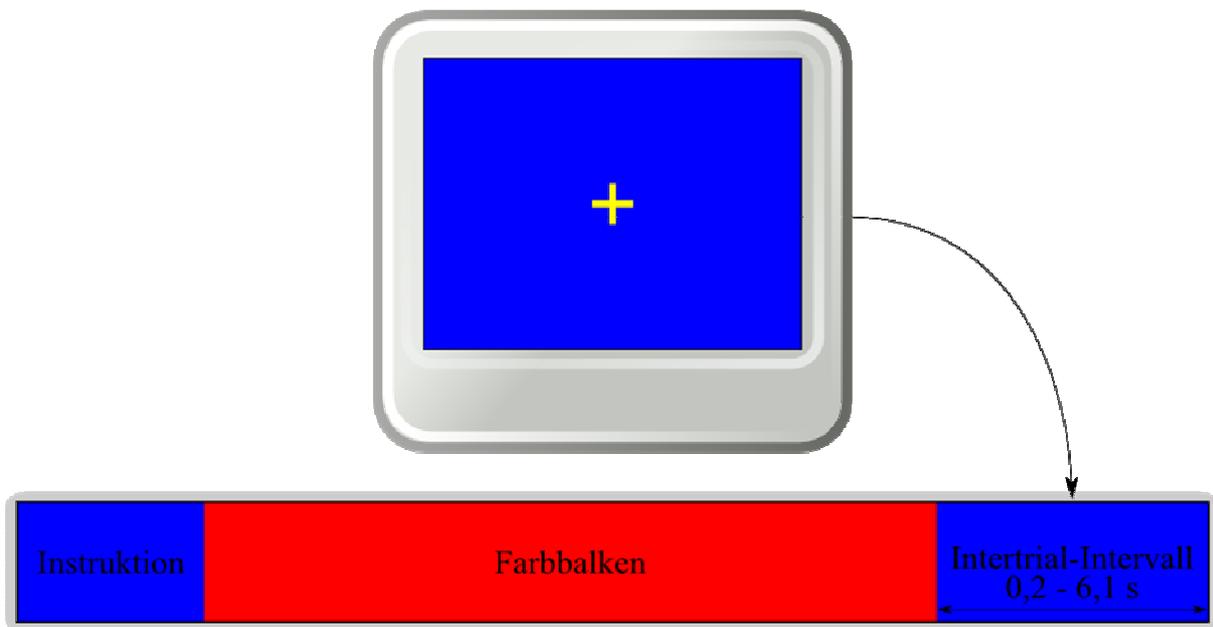
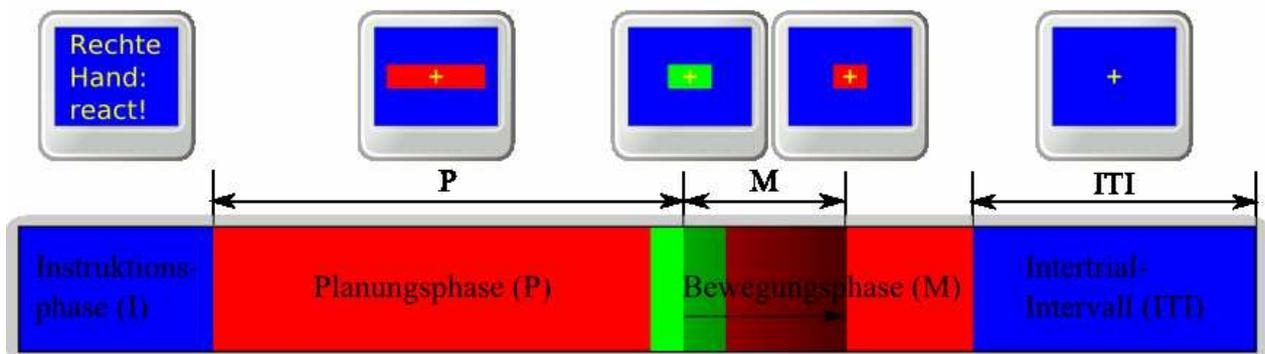


Abb. 8: Schematische Darstellung des Intertrial-Intervalls. Die Dauer des Intertrial-Intervalls betrug durchschnittlich 2,9 s und variierte in einem Bereich von 0,2 bis 6,1 s.

3.3.5 Planungsphase, Bewegungsphase und Observationsphase

Jeder Teil des Experiments wurde zudem in zwei Verhaltensphasen unterteilt (siehe Abb. 9). Hierbei handelte es sich um die Planungsphase, die der eigentlichen Bewegungsausführung vorausging, und in der die Planung der Bewegungssequenz stattfand. Diese Phase war variabel, da sie mit dem Erscheinen des Farbbalkens begann und zu unterschiedlichen Zeitpunkten mit dem ersten Tastendruck endete. Der Planungsphase folgte die Bewegungs- oder Motorphase, in der die Bewegungssequenz ausgeführt wurde. Sie begann mit dem ersten und endete mit dem letzten Tastendruck. Eine Ausnahme stellte in diesem Zusammenhang die Ruhebedingung dar. Da hier keine Bewegung erfolgen sollte, schloss sich nach der Instruktionsphase – mit Erscheinen des Farbbalkens – lediglich eine Beobachtungs- oder Observierungsphase an.

Anweisungen



Aktionen der Probanden

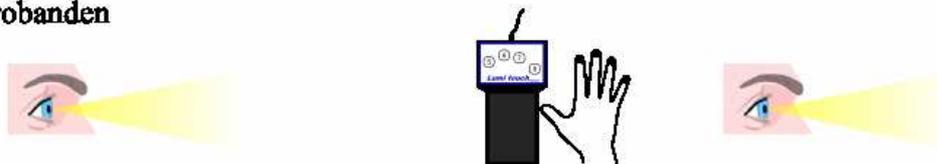


Abb. 9: Oben in der Abb. sind am Beispiel der Aufgabe *Rechte Hand: react!* die Anweisungen dargestellt wie sie den Probanden über eine Leinwand präsentiert wurden. Darunter sind die Verhaltensphasen des Experiments schematisch dargestellt. Es wird die variable Planungsphase (P) gezeigt, welche mit dem Beginn des Farbbalkens begann und mit dem ersten Tastendruck endete. Mit dem ersten Tastendruck begann dann die bis zum letzten Tastendruck dauernde Bewegungsphase (M). Mit dem Ende der Farbbalkenphase folgte ein Intertrial-Intervall (ITI), welches sich bis zum Beginn der nächsten Instruktion erstreckte. Unten in der Abb. werden die Aktionen der Probanden schematisch dargestellt: Lesen der Instruktionen, Beobachtung des Farbbalkens, Durchführung der Bewegungssequenz und erneute Beobachtung der Leinwand.

3.4 Datenakquisition

Die funktionellen Kernspinnmessungen wurden in der Radiologischen Klinik der Universität Bonn mit einem *3,0 Tesla Achieva Ganzkörper-MRT*⁷ durchgeführt. Hierbei wurde eine 8 Kanal *SENSE* Kopfspule (MRI-Devices) verwendet. Die T2*-gewichteten *gradient echo single-shot EPI*-Aufnahmen wurden mit folgenden Sequenzparametern erstellt:

- TE / TR / Flipwinkel = 35 ms / 2600 ms / 90°
- räumliche Auflösung (Voxelgröße) = 3,6 mm x 3,6 mm x 3,6 mm
- 41 Schichten
- interleaved ascending mode
- FOV = 230 mm x 147 mm x 230 mm

Ingesamt wurden 800 EPI-Datensätze pro fMRT-Sitzung aufgenommen.

Zusätzlich wurden bei allen Probanden hochauflösende anatomische Bilder mit einer *MP RAGE*-Sequenz⁸ erstellt. Die Scan-Parameter waren wie folgt:

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

Die gemessenen Daten wurden nach entsprechender Vorverarbeitung mit unterschiedlichen Methoden statistisch ausgewertet. Dies wird im folgenden Kapitel (Abschnitt 3.5) näher erläutert.

3.5 Datenauswertung

Dieses Kapitel befasst sich mit der Auswertung der gemessenen Daten und erläutert deren einzelne Schritte bis zur Interpretation.

Die zentrale Frage bei fMRT-Studien in der Hirnforschung ist meist, in welchem Umfang ein umschriebenes Hirnareal bei einer gegebenen Aufgabe aktiviert ist. Hierbei muss untersucht

⁷ Philips Healthcare, Best, Niederlande

⁸ MP RAGE = magnetization-prepared, rapid acquisition gradient echo

werden, inwiefern das zugrunde liegende Paradigma das BOLD-Signal beeinflusst. Darüber ist eine anatomische Zuordnung der gewonnenen Messdaten erforderlich. Der Anteil des BOLD-Effekts am gesamten MR-Signal beträgt nur wenige Prozent. Die Anfälligkeit der fMRT für Abbildungsartefakte wird dadurch deutlich erhöht. Aus diesem Grund muss eine statistische Bearbeitung erfolgen, die eine Differenzierung echter – durch den experimentellen Versuchsaufbau erzielte – Effekte und falscher – durch Artefakte bedingte – Effekte ermöglicht. Für eine solche statistische Auswertung bietet sich das Softwareprogramm SPM⁹ an, mit dem funktionelle Bilddatensätze statistisch ausgewertet werden können. Die vorliegenden MRT-Daten wurden mit SPM2 und SPM5 (für die parametrische Modulation) unter Matlab 7.1¹⁰ ausgewertet.

3.5.1 Vorverarbeitung

Um die Datensätze einer statistischen Analyse unterziehen zu können, muss zunächst eine Vorverarbeitung erfolgen. Die Vorverarbeitung der Daten (Friston et al., 1991) unterteilte sich in folgende Schritte:

Zunächst erfolgte die **Konvertierung** des Datenformats. Alle Rohdatensätze des Philips-Scanners lagen als *.REC und *.PAR Dateien vor. Die *.REC-Dateien entsprachen den Bildern der Zeitserien. Die *.PAR-Datei war eine Textdatei (*Parameters*) mit Informationen zu den Bildern (Größe der *.REC-Datei, Art der verwendeten MRT-Sequenz, Anzahl der Bilder). Ein Rohdatensatz entsprach einer Sitzung bzw. Messreihe. Die Daten wurden in Matlab in das SPM-kompatible ANALYZE-Format konvertiert, wodurch pro Bild eine *.IMG -Datei (*Image*) und eine *.HDR-Datei (*Header*) entstanden.

Der Konvertierung schloss sich das **Flippen** der Daten an. Dies bedeutete eine Umwandlung der Daten von der radiologischen¹¹ in die neurologische¹² Konvention. Der Grund hierfür bestand darin, dass SPM bei der Datenauswertung von der neurologischen Konvention ausging, die Standardeinstellung (*Default*) des Philips-Scanners jedoch die radiologische Konvention war. Als nächster Schritt erfolgte die **Reorientierung**. Hierbei wurde zunächst der Koordinatenursprung auf die vordere Kommissur (AC) in der Mittellinienebene für eine spätere örtliche Zuordnung festgelegt.

Bei EPI-Messungen handelt es sich um Schichtmessungen. Hierbei werden die Signale der

⁹ Statistical Parametric Mapping, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, Großbritannien

¹⁰ The Mathworks Inc., Natick, Massachusetts, USA

¹¹ Die eigentlich linke Seite wird rechts abgebildet und umgekehrt (= seitenverkehrte Abbildung)

¹² Die eigentlich linke (bzw. rechte) Seite wird auch links (bzw. rechts) abgebildet (= seitengleiche Abbildung)

Schichten nicht gleichzeitig sondern innerhalb einer TR nacheinander in auf-, absteigender oder überlappender (*interleaved*) Reihenfolge aufgenommen. Dadurch ergibt sich ein Problem: Die Messzeitpunkte zweier Schichten eines identischen Volumens differieren unter Umständen um einige Sekunden (maximal eine TR). Aus diesem Grund war es erforderlich, die unterschiedlichen Schichtakquisitionszeiten in der Datenanalyse mit Hilfe der sogenannten **Slice Time Correction** zu korrigieren. Bei diesem Schritt wurden die gemessenen Signalintensitäten auf einen bestimmten Zeitpunkt interpoliert, so dass die Daten jeder Schicht den gleichen Zeitpunkt darstellten.

Durch Kopfbewegungen entstandene Abbildungsartefakte wurden anschließend mit einem als **Realignment** (Bewegungskorrektur) bezeichneten Prozess korrigiert. Diese Korrektur erfolgte durch räumliche Verschiebungen (Translation) und Drehungen (Rotation) um die x-, y-, z-Achsen (Friston et al., 1996; Jenkinson et al., 2002). Sie wurde für alle EPI-Einzelbilder in Bezug auf ein Referenzbild durchgeführt, wobei das erste funktionelle Bild dem Referenzbild entsprach. Dies gewährleistete, dass eine bestimmte räumliche Position zu allen Untersuchungszeitpunkten in allen Bildern auch wirklich übereinstimmte.

Der nächste Schritt der Vorverarbeitung war die sogenannte **Normalisierung**, bei der die bewegungskorrigierten Bilder an eine Vorlage angepasst wurden. Die Vorlage entsprach einem anatomisch standardisierten Gehirn gemäß den MNI¹³-Koordinaten für die entsprechende MR-Sequenz. Nur durch die Anpassung an einen solchen Standardraum war es möglich, identische anatomische Strukturen von verschiedenen Probanden aufeinander abzubilden und damit die Aktivierungsmuster aller Studienteilnehmer einem voxelweisen statistischen Vergleich zu unterziehen (Friston et al., 1995; Schneider und Fink, 2007).

Als letzter Schritt der Vorverarbeitung erfolgte eine räumliche Glättung der Bilder, die als **Smoothing** bezeichnet wird. In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten zunächst auf eine Voxelgröße von 3,0 mm x 3,0 mm x 3,0 mm interpoliert und anschließend mit einem Gauß-Filter von 8 mm x 8 mm x 8 mm geglättet. Ziel war es hierbei das Signal-Rausch-Verhältnis, also das Verhältnis zwischen Nutz- und Störsignal, zu verbessern und dadurch die statistische Aussagekraft von signifikanten Aktivitätsunterschieden zu erhöhen (Hopfinger et al., 2000).

¹³ MNI = Montreal Neurological Institute, Montreal, Quebec, Kanada

3.5.2 Statistische Auswertung

Zunächst wurden in der *First-Level-Analyse* oder *Single-Subject-Analyse* die Daten Voxel für Voxel nach den Prinzipien des allgemeinen linearen Modells (*general linear model*) für jeden einzelnen Probanden analysiert (Friston et al., 1995). Die Designmatrix bestand für die Bewegungsbedingungen aus drei Ereignistypen für die motorischen Bedingungen (entsprechend den verschiedenen Phasen der Aufgabe: Instruktionsphase (I), Planungsphase (P), Bewegungsphase (M)) und zwei Typen für die Ruhebedingung (Instruktionsphase (I), Beobachtungsphase (O)).

Diese Ereignistypen wurden für die folgenden drei Bedingungen modelliert:

- *EXT* = extern-getriggerte Bewegung
- *INT* = selbst-initiierte Bewegung
- *REST* = Ruhebedingung

Die Modulation erfolgte für beide Hände separat mit Hilfe der – in SPM 2/5 implementierten – hämodynamischen Antwortfunktion (*canonical hemodynamic response function*).

Ein 128 s Hochpassfilter diente dazu Störeffekte, die in einem Frequenzbereich unter 7 bis 8 mHz liegen, zu reduzieren, denn dieser Bereich beinhaltet viele der typischen Artefakte. Fehler bei der Ausführung wurden als *covariates of no interest* (nicht interessierende Variablen) in das Modell eingefügt (*error_R*, *error_L*, *error_{Rest}*). Durch Bestimmung von Beginn und Dauer der einzelnen Phasen wurden diese als verhaltensdefinierte Zeitspannen festgelegt. Die Modulation der Dauer erschien aufgrund der ausgeprägten Variabilität der Planungszeit (0,27 – 7,89 s) als sinnvoll.

Um mögliche Auswirkungen der unterschiedlichen Planungszeiten zu bestimmen, wurde das Modell zusätzlich mit der Planungsdauer als Variable für die parametrische Modulation der planungsabhängigen Aktivität (polynomische Expansion erster Ordnung) gerechnet. Dies geschah in der *First-Level-Analyse* von Aufgabe zu Aufgabe, um die entstandenen Kontrastbilder in der anschließenden *Second-Level-Analyse* (Gruppenanalyse) verwenden zu können. Dadurch wurde die genaue Erfassung positiver oder negativer Korrelationen zwischen Planungszeit und den beobachteten Aktivierungsmustern ermöglicht.

Es wurde eine Analyse der folgenden funktionellen Kontraste durchgeführt:

- Analyse der Gehirnaktivität **vor** der Bewegung bei der internen Bedingung (**IP_{INT}** – **IO_{REST}**) und bei der externen Bedingung (**IP_{EXT}** – **IO_{REST}**) im Vergleich zur Ruhebedingung

- Analyse der Aktivitätsunterschiede zwischen Planungs- und Bewegungsphase innerhalb einer Bedingung. Hierzu fand ein Vergleich von (P) mit (M) sowohl bei der internen Bedingung ((**P-M**)_{INT} und (**M-P**)_{INT}) als auch bei der externen Bedingung ((**P-M**)_{EXT} und (**M-P**)_{EXT}) statt.
- Analyse des funktionellen Korrelates von Selbst-Initiierung bzw. externer Triggerung während der motorischen Planung. Es wurden aus diesem Grund (I) und (P) der internen mit (I) und (P) der externen Bedingung verglichen (**IP**_{INT} – **IP**_{EXT} und **IP**_{EXT} – **IP**_{INT}).

Die so auf erster Ebene entstandenen Kontrastbilder der einzelnen Probanden (*First-Level-* oder *Single-Subject-Analyse*) wurden auf zweiter Ebene einem Gruppenvergleich (*Second-Level-* oder *Random-Effects-Analyse*) unterzogen. Die Intensitätsschwankungen einzelner Voxel bzw. Cluster galten dann als signifikant, wenn ein Schwellenwert von $p < 0,05$ FDR¹⁴-korrigiert (Genovese et al., 2002) übertroffen wurde. Zur genauen Lokalisation der Aktivierungen im Mittelhirn wurden zusätzlich ROI¹⁵-basierte Analysen im stereotaktischen Raum mittels WFU Pick Atlas¹⁶ durchgeführt. Der Schwellenwert lag hier bei $p < 0,05$ FWE¹⁷-korrigiert. Um die Gehirnaktivierungen anatomisch zuordnen zu können, wurden die SPMs (statistische parametrischen Karten) mit einer hochauflösenden dreidimensionalen T1-Sequenz überlagert. Diese wurde zuvor anhand einer MNI-Vorlage normalisiert und mit Hilfe von SPM 2 erstellt. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die MNI-Koordinaten der Aktivierungsmaxima unter Verwendung des mni2tal¹⁸-Programms schließlich den entsprechenden 3D-Talairach-Koordinaten (Talairach und Tournoux, 1988) zugeordnet. Zur Charakterisierung der zeitlichen Entwicklung der Aktivierungsmaxima während der internen und der externen Bedingungen wurden sieben zusätzliche SPMs kalkuliert (jeweils eigenständige ereigniskorrelierte Analysen).

¹⁴ FDR= False Discovery Rate. Fehlerkontrollverfahren bei verschiedenen Testproblemen. Kontrolle des erwarteten Anteils zu Unrecht verworfener Hypothesen (Fehler 1. Art) an allen Verwerfungen.

¹⁵ ROI = Region von Interesse (=Region Of Interest)

¹⁶ Wake Forest University, Winston-Salem, North Carolina, USA; <http://fmri.wfubmc.edu/cms/software#PickAtlas>

¹⁷ FWE= Family Wise Error. Bei einer Serie von Signifikanztests bezeichnet die *FWE-Rate* die Wahrscheinlichkeit mit der einer oder mehrere dieser Tests in einem Fehler 1. Art resultieren.

¹⁸ MRC Cognition and Brain Sciences Unit, Cambridge, Großbritannien;
<http://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/imaging/MniTalairach>

Hier wurde die hämodynamische Antwortfunktion den fMRT-Daten zu unterschiedlichen Zeitpunkten angeglichen:

- vor Bewegungsbeginn (-5000 ms, -4000 ms, -3000 ms, -2000 ms, -1000 ms vor Onset¹⁹),
- bei Beginn der Bewegung (0 ms = Onset),
- nach Bewegungsdurchführung (+1000 ms).

Die funktionellen Kontraste wurden gegen die Ruhebedingung berechnet. An dieser Stelle ist darauf hinzuweisen, dass diese Methode schon in früheren Studien, in denen selbst-initiierte Einzelfingerbewegungen untersucht wurden, angewendet wurde (Hülsmann et al., 2003). Ferner ist anzumerken, dass es Bewegungssequenzen gab, die von den Probanden bereits sehr früh nach Erscheinen des Farbbalkens begonnen wurden. Die zu diesen frühen (-3000 ms bis -5000 ms) Zeitpunkten auftretenden Aktivierungen waren nicht der prämotorischen Phase ((I) bzw. (P)) der aktuell durchgeführten Sequenz, sondern noch der postmotorischen Phase der vorangehenden Aufgabe zuzuordnen. Aus diesem Grund wurden die entsprechenden Fälle aus der *First-Level*-Analyse entfernt. Die hier präsentierten Ergebnisse lassen sich somit eindeutig der zugehörigen Bedingung zuordnen.

Die t-Test-Bilder zu den unterschiedlichen Zeitpunkten wurden auf Gruppenebene mit einem willkürlich festgelegten Schwellenwert ($t > 7,0$; $p < 4,7 \times 10^{-6}$) analysiert. Daraus resultierte eine binäre Karte für jeden Zeitpunkt der Bewegungsabfolge. Die Karten wurden entsprechend der unterschiedlichen Zeitpunkte farblich kodiert und auf ein T1-gewichtetes Standardgehirn unter Verwendung des Programms XjView 4.0²⁰ überlagert. Dadurch konnte der zeitliche Verlauf der Aktivierungsmaxima einzelner Hirnregionen – von der Bewegungsplanung, über die eigentliche Bewegungsausführung bis hin zur sensorischen Rückkopplung nach der Bewegung – dargestellt werden.

3.5.3 Analyse der Verhaltensdaten

Die im Scanner während der Bildakquisition aufgezeichneten Verhaltensdaten wurden hinsichtlich der Unterschiede zwischen den einzelnen Bedingungen und der einzelnen Phasen auf Einzel- und Gruppenebene statistisch ausgewertet. Hierzu wurden wiederholte Varianzanalysen

¹⁹ Onset = englisch für Beginn

²⁰ XjView = Programm zur Darstellung von SPMs, das es ermöglicht Aktivierungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten in einem Bild darzustellen.

(ANOVA) in SPSS 14.0²¹ durchgeführt. Es wurden die unabhängigen Variablen (Bewegungsbedingungen (intern/extern) und die ausführende Hand (links/rechts)) genutzt, um signifikante Auswirkungen auf die abhängigen Variablen (Planungsdauer, Dauer der Durchführung, Reaktionszeit und Fehlerrate) zu beschreiben.

Um Interaktionen der letztgenannten Variablen zu finden, wurden lineare Korrelationen (zweiseitiger Pearsons Test) zwischen allen möglichen Kombinationen durchgeführt. Ausnahme war *Planungszeit – Reaktionszeit*, da die Reaktionszeit²² in der Planungszeit lag.

Bei der Ausführung der verschiedenen Bewegungssequenzen wurden von den Probanden unterschiedliche Fehler gemacht. Diese wurden, um sie statistisch verarbeiten zu können, wie folgt definiert:

- von der vorgegebenen Sequenz abweichende Tastendrucke
- Ausführung mit der falschen Hand
- Tastendruck während der Ruhebedingung

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

²² Reaktionszeit = Zeit zwischen Farbwechsel des Balken von rot nach grün und dem ersten Tastendruck

4 Ergebnisse

Fokus der vorliegenden Arbeit (Boecker et al., 2008) waren die relativen Unterschiede der Gehirnaktivierung beim Vergleich von selbst-initiierten mit extern-getriggerten Fingerbewegungssequenzen. Die Analyse von Aktivierungsunterschieden in Abhängigkeit der ausführenden Seite war dabei nicht beabsichtigt. Vielmehr lag das Hauptaugenmerk ausschließlich auf den Aktivierungen, die bei den Bewegungssequenzen mit der dominanten rechten Hand gemessen wurden. Daher beziehen sich alle im Folgenden genannten Daten auf die rechte Hand. Ausnahmen sind explizit als solche gekennzeichnet.

4.1 Verhaltensdaten

Die Dauer der Planungsphase (P) bei den extern-getriggerten Bewegungen (linke und rechte Hand) wurde durch das Stimulationsprotokoll (die pseudorandomisierte Anordnung der Bewegungsstimuli) und durch die individuelle Reaktionszeit der Probanden bestimmt. Die Dauer der Planungsphase betrug auf Gruppenebene im Durchschnitt $4,47 \pm 0,09$ s (Bereich: 4,42 bis 4,52 s). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen linker und rechter Hand ($p = 0,6$). Auf *Single-Subject*-Ebene variierte die Planungszeit der einzelnen Probanden in einem Bereich von 0,94 bis 7,89 s.

Bei der internen Bedingung (linke und rechte Hand) hing die Dauer der Planungsphase von dem frei gewählten Beginn der Bewegung ab. Sie betrug $3,09 \pm 0,71$ s (Bereich: 1,58 bis 3,99 s) auf Gruppenebene. Auch hier ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen linker und rechter Hand ($p = 0,48$). Die Planungszeiten der einzelnen Probanden lagen in einem Bereich zwischen 0,27 bis 7,89 s.

Im Gruppenvergleich war die Planungsphase der selbst-initiierten Bewegungssequenzen signifikant kürzer als die der extern-getriggerten Sequenzen ($p < 0,001$).

Bei der Dauer der Bewegungsphase (M) zeigten sich weder hinsichtlich durchführender Hand (links/rechts) ($p = 0,82$) noch in Bezug auf die unterschiedlichen Bewegungsbedingungen (intern/extern) ($p > 0,49$) signifikante Unterschiede. Auf Gruppenebene dauerte die Bewegungsphase $1,33 \pm 0,27$ s (Bereich: 0,90 bis 2,04 s) bei der internen Bedingung und $1,28 \pm 0,27$ s (Bereich: 0,79 bis 1,90 s) bei der externen Bedingung.

Die Reaktionszeit wurde als die Zeit zwischen dem Farbumschlag von rot nach grün und dem ersten Tastendruck definiert. Im Durchschnitt lag sie bei 337 ± 87 ms (Bereich: 302 bis 603 ms) für die Bewegungsausführung mit der rechten Hand und 451 ± 95 ms (Bereich: 298 bis 611 ms)

für die Bewegungsausführung mit der linken Hand. Bei den Reaktionszeiten gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen rechter und linker Hand ($p = 0,90$). Es ist hierbei anzumerken, dass bei dem in dieser Studie untersuchten Versuchsansatz die Geschwindigkeit der Bewegungsausführung nicht relevant war.

Die Fehlerrate bezogen auf alle Bedingungen betrug 3,1 % (im Durchschnitt 4,7 Fehler, Bereich: 1 bis 8 Fehler in einer Sitzung mit 150 Aufgaben). Weder in Bezug auf die ausführende Seite (rechte Hand: 3,5 %; linke Hand: 3,75 %) noch hinsichtlich der verschiedenen Bedingungen (selbst-initiiert: 4,3 %; extern-getriggert: 2,9 %) ergaben sich signifikante Unterschiede in der Fehlerrate ($p > 0,17$).

Des Weiteren waren keine signifikanten Korrelationen zwischen Dauer der Planungsphase, Dauer der Bewegungsphase, Dauer der Reaktionszeit und den Fehlerraten auszumachen (zweiseitiger Pearsons Test, $p > 0,05$).

4.2 fMRT-Daten

In diesem Abschnitt werden die zerebralen Aktivierungen zusammengefasst, die während der fMRT-Untersuchungen gemessen wurden. Es wird die planungsbezogene Aktivierung zunächst mit der Ruhebedingung (4.2.1) und anschließend mit der exekutionsassoziierten Aktivierung (4.2.2) verglichen. Darüber hinaus werden die Aktivierungsunterschiede, die sich durch die unterschiedlichen Initiierungsmodi ergeben (4.2.3), sowie die zeitliche Dynamik der Gehirnaktivierungen (4.2.4) dargestellt.

4.2.1 Planungsbezogene Aktivität versus Aktivität in der Ruhebedingung

Die Planung der selbst-initiierten Bewegungen war im Vergleich zur Ruhebedingung (**IPINT** – **IOREST**) mit Aktivierungen in verschiedenen Kortexarealen assoziiert. Es handelte sich hierbei um den lateralen und mesialen prämotorischen Kortex, das rostrale Zingulum (cingulate motor zone), den primär sensomotorischen Kortex sowie um superiore und inferiore parietale Rindenabschnitte.

Auf subkortikaler Ebene wurden signifikante Aktivierungszunahmen im kontralateralen Mesenzephalon und im kontralateralen Nucleus lentiformis (= Putamen und Pallidum) verzeichnet. Gleiches galt für das ipsilaterale Zerebellum (siehe Tab. 4, Abb. 10 und Abb. 11).

Innerhalb des Mittelhirns war der signifikanteste planungsassoziierte Aktivierungspeak²³ in der Substantia nigra bilateral zu beobachten, wobei die Aktivierung kontralateral zur ausführenden Hand stärker ausgeprägt war. Diese Ergebnisse wurden durch eine ROI basierte Analyse des Mesenzephalons bestätigt (*midbrain mask* mit WFU PickAtlas; $p < 0,05$ FWE-korrigiert) (siehe Abb. 11).

Region	K	Z	Talairach-Koordinaten X/Y/Z
<i>Kortexabschnitte</i>			
Linkes rostrales Zingulum, BA ²⁴ 32	1105	4,64	– 6/14/41
Linker Lobulus parietalis inferior, BA 40		4,58	– 42/– 38/46
Linker Gyrus frontalis medius, BA 6		4,57	– 24/– 9/53
Rechter Gyrus frontalis medius, BA 6	90	3,93	27/– 4/44
Rechter Gyrus frontalis medius, BA 6		3,81	30/– 3/53
Rechter Gyrus frontalis superior, BA 6		3,30	7/8/49
Linker Gyrus präcentralis, BA 6	71	4,78	– 59/2/36
Linker Gyrus frontalis medius, BA 9	57	4,05	– 30/33/26
Linker Gyrus frontalis medius, BA 11	11	4,60	– 30/46/– 12
Rechter Lobulus parietalis inferior, BA 40	66	4,57	48/– 30/40
Rechter Gyrus präcentralis, BA 4		4,29	62/– 19/37
Linker Präcuneus, BA 7	58	3,79	– 15/– 70/51
Rechter Präcuneus, BA 7	102	4,33	18/– 71/42
Linke mittlere Insula, BA 13	24	4,61	– 45/– 8/9

²³ Peak = englisch für Höchstwert, Maximum

²⁴ BA = Brodmann-Areal, nach Korbinian Brodmann (deutscher Neuroanatom)

Region	K	Z	Talairach-Koordinaten X/Y/Z
<i>Subkortikale Regionen</i>			
Mesenzephalon*	35	4,68	- 3/- 18/- 14
Linker Nucleus lentiformis, anteriores Putamen	73	4,17	- 21/17/- 3
Linkes anteriores Putamen		3,90	- 18/8/- 5
Rechtes Zerebellum, Lobus anterior, Ncl. dentatus	66	3,87	15/- 51/- 20
Rechtes Zerebellum, Lobus anterior		3,82	21/- 48/- 25
Linker Thalamus (ventro-lateral / Pulvinar)	12	3,76	- 18/- 23/7

Tab. 4: Vergleich der planungsbezogenen Aktivierung der internen Bedingung mit der Ruhebedingung (IP_{INT} – IO_{REST}). Die eingerückten Areale gehören zu räumlich ausgedehnten Aktivierungsclustern²⁵. Der Schwellenwert dieser Analysen lag bei $p < 0,05$ FDR-korrigiert. Die Aktivierungen im Mittelhirn (durch * gekennzeichnet) erreichen ihr Maximum im Bereich der Substantia nigra beidseits (links>rechts). Dies wurde durch eine zusätzliche ROI-basierte Analyse (Mittelhirn-ROI) mit dem WFU PickAtlas ($p < 0,05$ FWE-korrigiert) bestätigt.

Das Ausmaß der planungsbezogenen Aktivierung bei der externen Bedingung (IP_{EXT} – IO_{REST}) war vergleichsweise weniger ausgedehnt. Auf kortikaler Ebene war eine signifikante Zunahme der Aktivierung im mesialen und lateralen prämotorischen Kortex, im primär sensomotorischen Kortex und im ipsilateralen Lobulus parietalis inferior zu verzeichnen. Darüber hinaus waren subkortikal Mesenzephalon und ipsilaterales Zerebellum während der Planung signifikant stärker aktiviert (siehe Tab. 5 und Abb. 10).

Eine zusätzlich durchgeführte ROI-Analyse des gesamten Mittelhirns (Verwendung des WFU PickAtlas; $p < 0,05$ FWE-korrigiert) zeigte, dass sich die mesenzephalale Aktivierung während der Planung wiederum auf den Bereich der Substantia nigra konzentrierte (siehe Abb. 11).

In den Basalganglien konnten auf dem gewählten Signifikanzniveau hingegen keine Aktivierungsanstiege identifiziert werden.

²⁵ Cluster = englisch für Anhäufung, Ansammlung

Region	K	Z	Talairach Koordinaten X/Y/Z
<i>Kortexabschnitte</i>			
Linke SMA, BA 6 (angrenzend an BA 24)	50	3,93	- 9/- 3/50
Linker Gyrus präcentralis, BA 6	19	3,85	- 59/2/33
Linker Gyrus präcentralis, BA 6	10	4,15	- 45/- 6/6
Linker Gyrus postcentralis, BA 3		4,09	- 45/- 18/56
Linker Lobulus parietalis inferior, BA 40	460	4,12	- 42/- 36/46
Rechter Gyrus parahippocampalis, BA 19	156	4,29	36/- 44/2
<i>Subkortikale Regionen</i>			
Mesenzephalon*	35	4,47	0/- 18/- 12
Rechtes Zerebellum, Ncl. dentatus	31	3,98	15/- 51/- 20
Rechtes Zerebellum, Culmen		3,30	6/- 45/- 21
Linkes anteriores Putamen**	2	2,62	- 18/12/- 3

Tab. 5: Vergleich von Instruktions- und Planungsphase der externen Bedingung mit der Ruhebedingung ($IP_{INT}-IO_{REST}$). Die eingerückten Areale gehören zu räumlich weit ausgedehnten Aktivierungsclustern. Der Schwellenwert dieser Analysen lag bei $p < 0,05$ FDR-korrigiert. Das Aktivierungsmuster im Mittelhirn (durch * gekennzeichnet) hat sein Maximum im Bereich der linken Substantia nigra. Dies wurde durch eine zusätzliche ROI-basierte Analyse (Mittelhirn-ROI) mit dem WFU PickAtlas ($p < 0,05$ FWE-korrigiert) bestätigt. Das Aktivierungsniveau des Nucleus lentiformis (durch ** gekennzeichnet) liegt unterhalb des gewählten Signifikanzniveaus und stellt lediglich einen Trend dar.

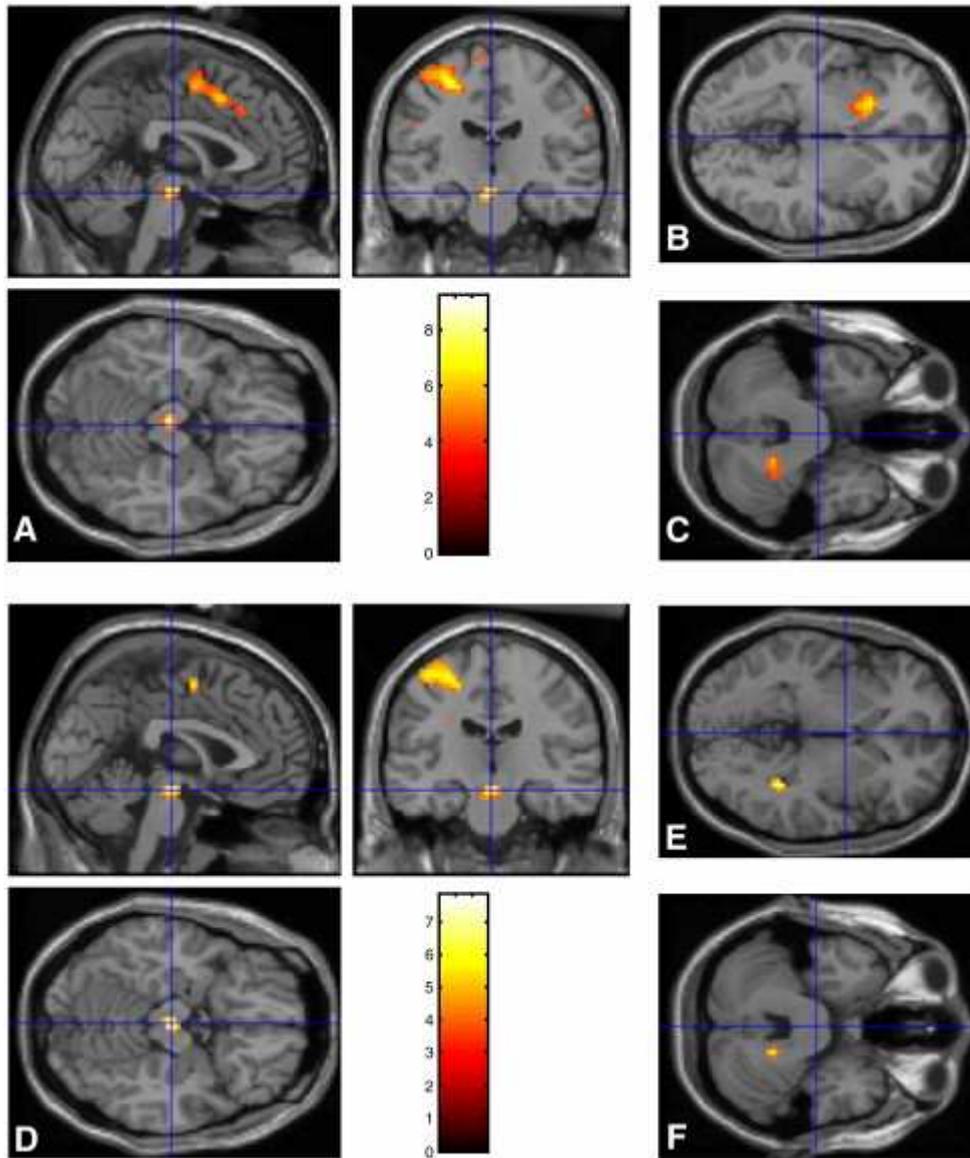


Abb. 10: Darstellung der subkortikalen Aktivierungsmuster während der Planungsphase der internen Bedingung (A-C) und während der Planungsphase der externen Bedingung (D-F). Aus Darstellungsgründen wurde ein unkorrigierter Schwellenwert von $p < 0,001$ gewählt. In der linken und mittleren Reihe sind die Aktivierungsmaxima des Mittelhirns, jeweils rechts oben die Aktivierungsmaxima der Basalganglien (B, E) und jeweils rechts unten die des Zerebellums (C, F) dargestellt. Man beachte die Aktivierungsunterschiede im Bereich der Basalganglien bei der internen (B) und der externen (E) Bedingung. Außerdem sind die Aktivierungen im rostralen Zingulum und im mesialen prämotorischen Kortex bei der internen Bedingung (A) stärker ausgeprägt als bei der externen Bedingung (D).

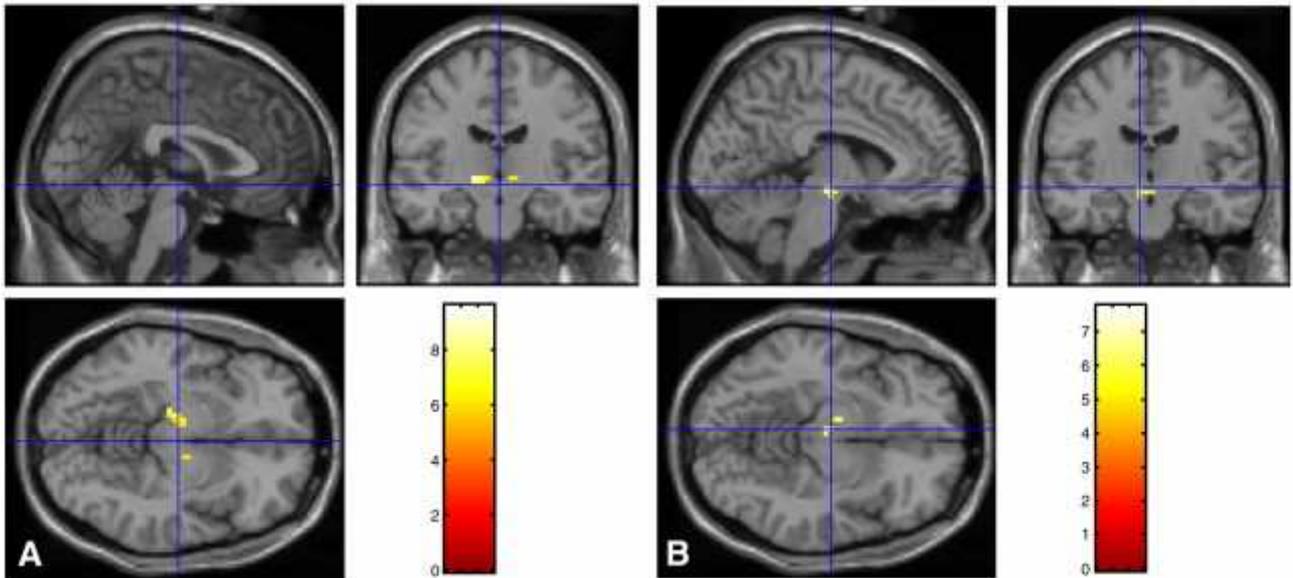


Abb. 11: Darstellung der signifikantesten Aktivierungen im Mesenzephalon während der Planungsphase der internen (A) und der externen Bedingung (B). Alle aktivierten Regionen lagen über einem unkorrigierten Schwellenwert von $p < 0,05$ FWE-korrigiert in der *midbrain-mask* (Mittelhirn-Maske). Es zeigte sich eine signifikante Aktivierung vor allem im Bereich der kontralateralen Substantia nigra für die interne (A) und die externe Bedingung (B).

4.2.2 Planungsbezogene versus exekutionsbezogene Aktivität

Es wurden die Aktivierungen während der Planungsphase (**P – M**) mit denen während der Bewegungsphase (**M – P**) innerhalb einer Bedingung verglichen.

Bei der internen Bedingung zeigte sich während der Planungsphase (**P-M**)_{INT} eine differentiell stärkere Aktivierung der prä-SMA/SMA sowie im rostralen Zingulum (cingulate motor zone) (BA 24). Bei Betrachtung der Bewegungsphase (**M-P**)_{INT} war eine gesteigerte Aktivierung des kontralateralen primär sensomotorischen Kortex zu verzeichnen (siehe Tab. 6).

Region	K	Z	Talairach Koordinaten X/Y/Z
<i>Planung > Bewegungsausführung</i>			
Prä-SMA, BA 6	110	4,01*	0/3/52
Linke SMA proper, BA 6		3,62*	- 3/- 6/58
Linkes rostrales Zingulum, BA 24 (cingulate motor zone)		3,37*	- 12/8/44
<i>Bewegungsausführung > Planung</i>			
Linker Lobulus paracentralis, BA 4	311	4,96	- 6/- 34/71
Rechter Lobulus paracentralis, BA 6		4,71	9/- 29/71

Tab. 6: Differentielle Aktivierungen des primär motorischen Kortex und der prämotorischen Kortexabschnitte bei direktem Vergleich der Planungsphase mit der Bewegungsphase bei der internen Bedingung ((P-M)_{INT} und (M-P)_{INT}). Der Schwellenwert dieser Analysen lag bei $p < 0,05$ FDR-korrigiert. Man beachte, dass der Motorkortex während der Exekutionsphase stärker aktiviert war, wohingegen SMA und rostrales Zingulum während der Planungszeit eine gesteigerte Aktivierung aufwiesen (* gibt nur eine Tendenz an, $p < 0,001$ unkorrigiert).

Der Vergleich der motorischen Planungsphase mit der Bewegungsphase im Rahmen der externen Bedingung brachte folgendes Ergebnis: Während der Planung (**P-M**)_{EXT} war die prä-SMA stärker aktiviert, wohingegen – analog zur internen Bedingung – der primär sensomotorische Kortex bei der Bewegungsausführung (**M-P**)_{EXT} eine differentiell höhere Aktivität aufwies (siehe Tab. 7).

Region	K	Z	Talairach Koordinaten X/Y/Z
<i>Planung > Bewegungsausführung</i>			
Rechte prä-SMA, BA 6	16	3,59*	9/3/52
<i>Bewegungsausführung > Planung</i>			
Linker Gyrus postcentralis, BA 5	568	4,40	– 33/– 45/63

Tab. 7: Differentielle Aktivierungen des primär sensomotorischen Kortex und der prämotorischen Kortexareale bei direktem Vergleich der Planungsphase mit der Bewegungsphase bei der externen Bedingung ((**P-M**)_{EXT} and (**M-P**)_{EXT}). Der Schwellenwert dieser Analysen lag bei $p < 0,05$ FDR-korrigiert. Man beachte, dass der Motorkortex während der Exekutionsphase stärker aktiviert war, während die Bereiche der prä-SMA nur einen Trend zu etwas gesteigerter Aktivierung während der Planungszeit aufwiesen (* gibt nur eine Tendenz an, $p < 0,001$, unkorrigiert).

4.2.3 Unterschiede der planungsbezogenen Aktivität in Abhängigkeit des Initiierungsmodus

Die Analyse des gesamten Gehirns, bei der die planungsbezogene Aktivierung der internen mit der externen Bedingung (**IP**_{INT} – **IP**_{EXT}) verglichen wurde, offenbarte für die interne Bedingung auf kortikaler Ebene eine relative Aktivitätszunahme des prämotorischen Kortex (mesial und lateral), des rostralen Zingulums (cingulate motor zone), des ipsilateralen Gyrus frontalis inferior (BA 44), des ipsilateralen Präcuneus, des kontralateralen Lobulus parietalis inferior sowie der Inselregion beidseits (siehe Tab. 8).

Subkortikal war eine signifikant stärkere Aktivierung des Mesenzephalons und des anterioren Putamens zu verzeichnen. Bei letztgenannter Struktur war die Aktivierung kontralateral stärker ausgeprägt als ipsilateral.

Region	K	Z	Talairach Koordinaten X/Y/Z
<i>Kortexabschnitte</i>			
Rechte prä-SMA, BA 6	321	5,47	18/18/63
Rechte SMA, BA 6 (angrenzend an BA 24)		4,37	27/- 1/44
Linke SMA, BA 6	283	4,33	- 30/- 9/59
Linke SMA, BA 6		3,88	- 6/- 3/66
Linkes rostrales Zingulum, BA 32 (cingulate motor zone)	417	5,16	- 3/31/29
Linkes rostrales Zingulum, BA 32 (cingulate motor zone)		4,78	- 6/22/38
Linke prä-SMA, BA 6		4,76	- 3/17/43
Rechter Gyrus frontalis medius, BA 44	187	4,43	41/33/23
Rechter Gyrus frontalis inferior, BA 44	107	4,59	62/15/16
Linker Gyrus frontalis medius, BA 9	116	4,64	- 42/33/27
Rechter Präcuneus, BA 7	722	4,62	24/- 71/37
V5/MT rechts		3,84	48 /- 72/6
Rechter Präcuneus, BA 31	20	3,81	9/- 69/20
Linker Lobulus parietalis inferior, BA 40	411	4,32	- 54/- 25/32
V5/MT links		4,19	- 39 /- 72/3

Region	K	Z	Talairach Koordinaten X/Y/Z
Rechte Insula, BA 13	15	3,91	39/15/- 1
Rechter Gyrus postcentralis, BA 3	17	3,79	59/- 13/26
<i>Subkortikale Regionen</i>			
Linker Nucleus lentiformis, anteriores Putamen	149	3,83	- 21/6/0
Linkes Claustrum		3,76	- 30/18/5
Mesenzephalon*	14	3,34	15 /- 12/- 2
Rechter Nucleus lentiformis, Globus pallidus	14	3,17	21/- 6/- 5

Tab. 8: Differentielle Aktivierungszunahmen bei Vergleich der Planungsphasen von interner und externer Bedingung ($IP_{INT}-IP_{EXT}$ und $IP_{EXT}-IP_{INT}$). Der Schwellenwert dieser Analysen lag bei $p < 0,05$ FDR-korrigiert. Man beachte die signifikant stärkere Aktivierung subkortikaler Regionen während der Planungsphase der internen Bedingung ($IP_{INT}-IP_{EXT}$), in besonderem Maße im Bereich der Basalganglien und im Mittelhirn. Die Mittelhirn-Aktivierung (mit * gekennzeichnet) hat ein Maximum im Bereich des Nucleus ruber/Nucleus subthalamicus bilateral (rechts > links). Dies wurde im Rahmen einer zusätzlichen ROI-basierten Analyse mit dem WFU PickAtlas ($p < 0,05$ FWE-korrigiert) verifiziert. Der umgekehrte Kontrast $IP_{EXT}-IP_{INT}$ wies keine signifikanten Effekte auf.

Es wurde zusätzlich eine ROI-Analyse des gesamten Mittelhirns (PickAtlas, $p < 0,05$ FWE-korrigiert) durchgeführt, um die Aktivierungsmaxima in diesem Bereich genauer lokalisieren zu können. Die mesenzephalen Aktivierungscluster waren dabei im Bereich des Nucleus ruber und des Nucleus subthalamicus (rechts > links) zu beobachten.

In der folgenden Abb. ist dargestellt, in welchen Bereichen der Basalganglien die planungsassoziierte Aktivität der internen die der externen Bedingung übertrifft (siehe Abb. 12).

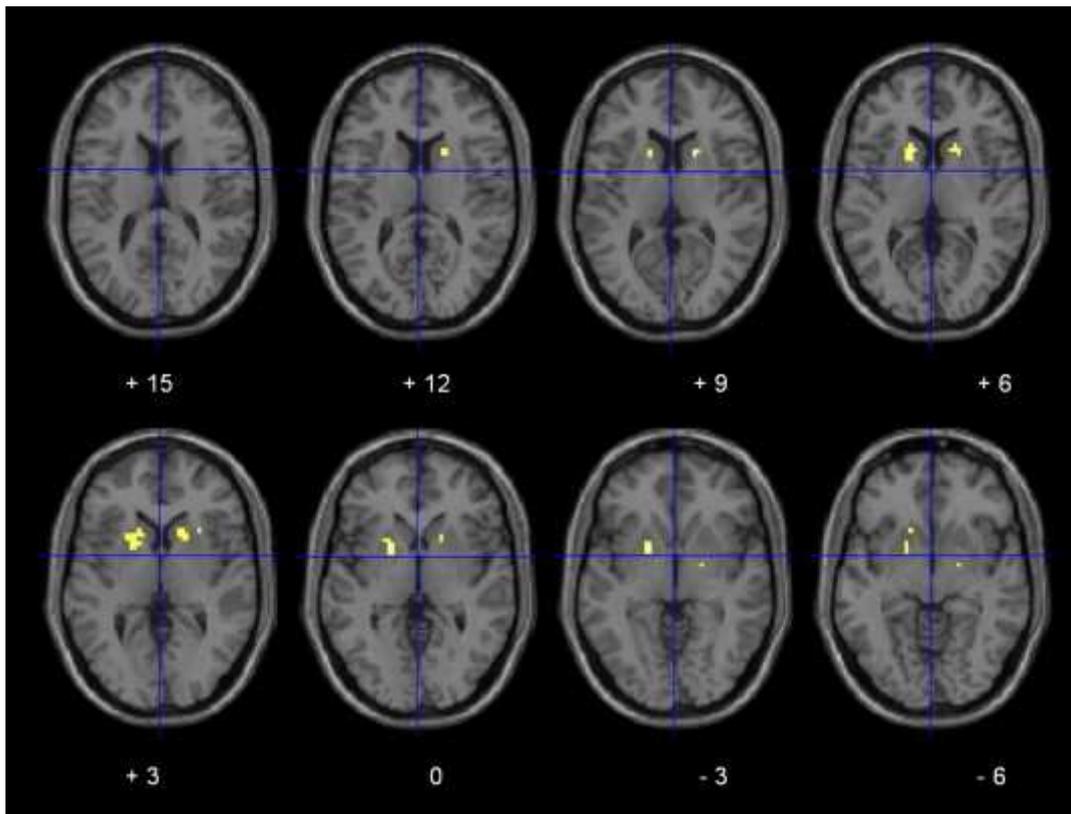


Abb. 12: Darstellung aufeinanderfolgender axialer Schichtbilder (von $Z = +15$ bis $Z = -6$) in Höhe der Basalganglien. Es werden die Orte gesteigerter differentieller Aktivierung während der Planungsphase der selbst-initiierten Bewegungen im Vergleich mit der Planungsphase der extern-getriggerten Bewegungen farblich hervorgehoben. Alle aktivierten Areale übertrafen einen unkorrigierten Schwellenwert von $p < 0,05$ FDR-korrigiert in einer Basalganglien-Maske. Man beachte die bilateral verstärkte Aktivierung des anterioren Putamens (links>rechts).

Im Kleinhirn waren die Aktivierungsunterschiede beim Vergleich der beiden Bedingungen nicht signifikant.

Ebenso konnten für den umgekehrten Kontrast $IP_{EXT} - IP_{INT}$ keine signifikanten Effekte nachgewiesen werden.

Um dem Unterschied in der Planungsdauer zwischen interner und externer Bedingung Rechnung zu tragen, wurde zusätzlich ein Modell mit einer parametrischen Modulation der Planungsdauer gerechnet. Hierbei wurden relevante Effekte der unterschiedlichen Planungsdauern auf die planungsbezogene Aktivität ausgeschlossen.

4.2.4 Zeitliche Dynamik der Gehirnaktivierung

In diesem Abschnitt wird der zeitliche Verlauf der Aktivierungsmuster in der Planungsphase dargelegt. Die zeitliche Dynamik der Aktivierungen wurde für beide Bedingungen (intern und extern) in einem Zeitfenster von 5000 ms vor Bewegungsbeginn (-5000 ms) bis zur ersten Fingerbewegung (0 ms, = Movement²⁶) analysiert.

In der Analyse des zeitlichen Aktivierungsverlaufs wurde deutlich, dass im Rahmen motorischer Planungsprozesse als erste Strukturen kortikale Areale in Form prämotorischer, zingulärer und parietaler Rindenabschnitte aktiviert sind (siehe Abb. 13).

Subkortikal zeigte sich vor selbst-initiierten Bewegungen eine frühe Beteiligung des rostralen Putamens, wobei die Aktivierung entlang eines rostro-kaudalen Gradienten verlief. Darüber hinaus war bei der gleichen Bedingung neben den Basalganglien auch das Mesenzephalon deutlich vor der Bewegungsausführung aktiviert. Der zeitliche Aktivierungsverlauf des Thalamus war gleichsam Gegenstand der Betrachtung. Dabei konnten im Thalamus zwei isolierte Unterregionen unterschieden werden: Eine mesio-kaudal gelegene Region, die zu einem früheren Zeitpunkt aktiv war und eine mehr ventro-lateral gelegene, später aktivierte Region (siehe Abb. 13).

Ähnlich wie im Thalamus imponierte eine zeitlich-räumliche Divergenz auch im Kleinhirn. Hier breitete sich das Aktivierungsmuster mit einem frühen Peak im lateralen Zerebellum und einem späteren Peak im medial gelegenen Vermis cerebelli in latero-medialer Richtung aus (siehe Abb. 13).

²⁶ Movement = englisch für Bewegung

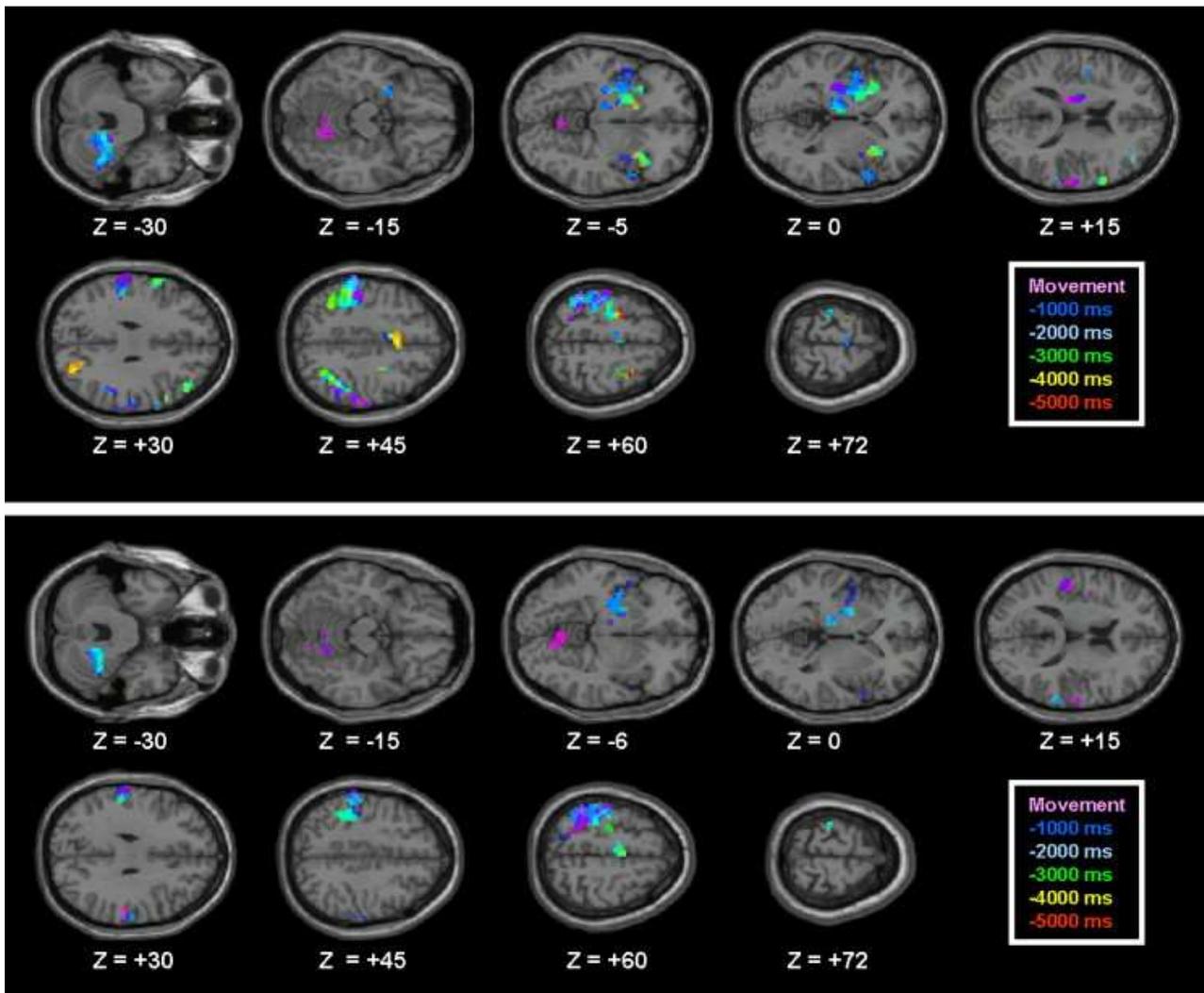


Abb. 13: Es wird anhand neun repräsentativer axialer Schnittbilder (von $Z = -30$ bis $Z = +72$) eine Zusammenstellung farbkodierter t-Test-Bilder gezeigt, welche die Aktivierungsmaxima ($t > 7,0$; $p < 4,7 \times 10^{-6}$) zu unterschiedlichen Zeitpunkten in Bezug auf den ersten Tastendruck darstellen (- 5000 ms bis 0 ms (= Movement), siehe Kasten rechts unten in der Abb.). Die obere Hälfte der Abb. zeigt den zeitlichen Aktivierungsverlauf der selbst-initiierten Bewegungen, die untere Hälfte den der extern-getriggerten Bewegungen. Man beachte, dass die früheste Aktivierung bei der internen Bedingung in kortikalen Arealen (prämotorischer Kortex, parietaler Kortex, Zingulum) zu finden war. Eine zeitliche und örtliche Verteilung der Aktivierungsmuster konnte auch in subkortikalen Strukturen verzeichnet werden: Mesenzephalon und anteriore Basalganglien waren bei der internen Bedingung deutlich vor der Bewegungsausführung aktiviert. In den Basalganglien verlief das Aktivierungsmuster von rostral nach kaudal. Im Gegensatz dazu war die Basalganglien-Aktivierung im Rahmen der externen Bedingung vor allem auf das posteriore Putamen konzentriert. Zudem sind verschiedene Unterregionen des Thalamus zu unterschiedlichen Zeitpunkten relativ zur ersten Fingerbewegung aktiviert. Im Thalamus konnten zwei verschiedene Unterregionen differenziert werden: Eine mesio-kaudal gelegene, früh aktivierte Region und eine ventro-lateral gelegene, später aktivierte Region. Eine ähnliche örtlich-zeitliche Dissoziation des Aktivierungsverlaufs stellte sich im Kleinhirn mit einem frühen Peak im lateralen Zerebellum und einem späteren Peak im medial gelegenen Vermis cerebelli dar.

Abschließend erfolgte die Betrachtung des zeitlichen Aktivierungsverlaufs während der motorischen Exekutionsphase (Movement) und der post-Exekutionsphase (+1000 ms). Dabei zeigte sich bei beiden Bedingungen eine Aktivierung des klassischen motorischen Netzwerks: Motorkortex, Zerebellum und ventrolateraler Thalamus (siehe Abb. 14).

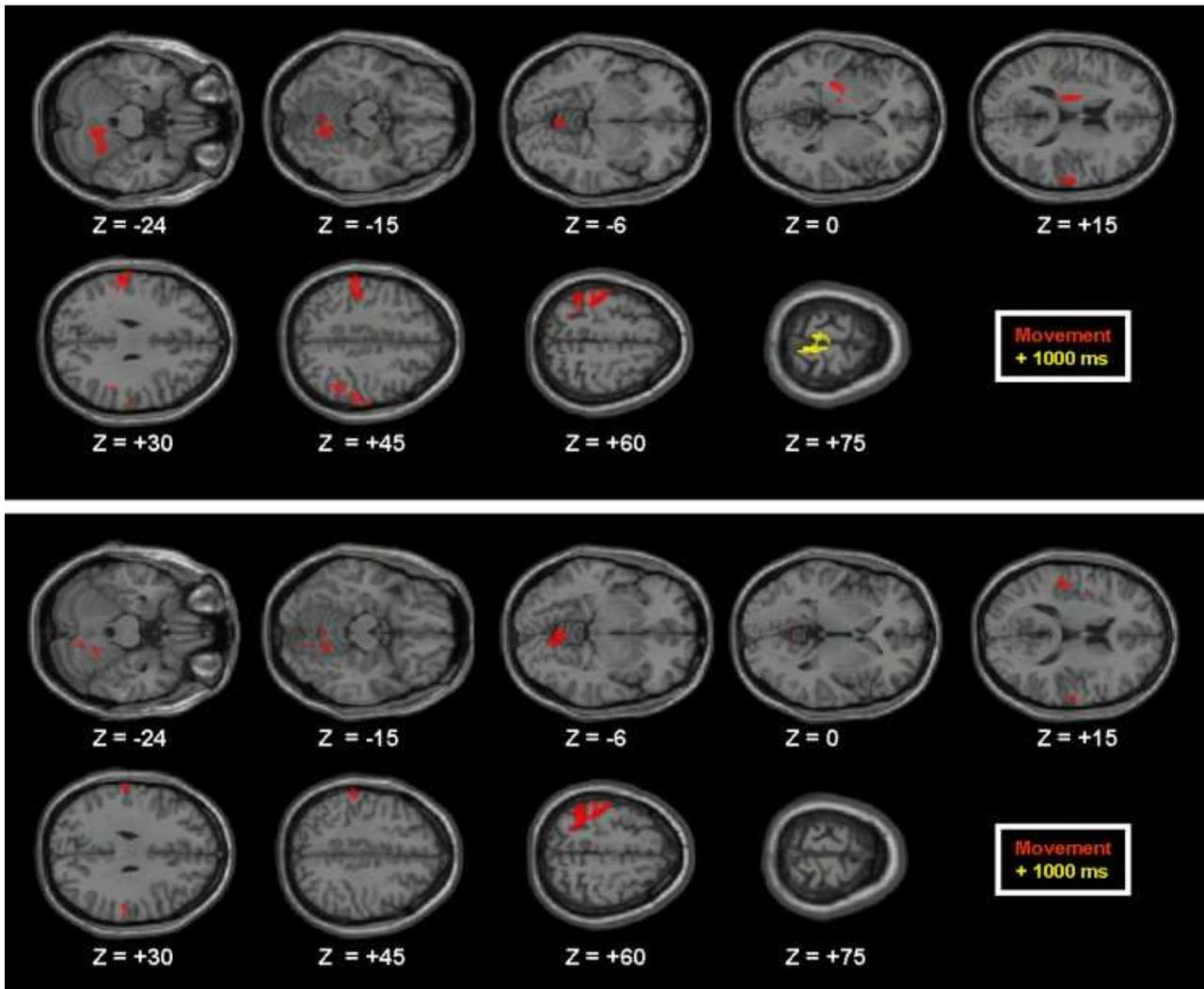


Abb. 14: Es wird an Hand neun repräsentativer axialer Schnittbilder (von $Z = -24$ bis $Z = +75$) eine Zusammenstellung farbkodierter t-maps (t-Test-Bilder) gezeigt, welche die Aktivierungsmaxima ($t > 7,0$; $p < 4,7 \times 10^{-6}$) zu unterschiedlichen Zeitpunkten in Bezug auf den ersten Tastendruck darstellen (0 ms (= Movement) bis +1000 ms, siehe Kasten rechts unten in der Abb.). Die obere Hälfte der Abb. repräsentiert den zeitlichen Aktivierungsverlauf bei den selbst-initiierten Bewegungen, die untere Hälfte den bei extern-getriggerten Bewegungen. Man beachte, dass beide Bedingungen zu einer Aktivierung ähnlicher Regionen des motorischen Netzwerks führen (Motorkortex, Zerebellum und Thalamus).

5 Diskussion

Der Fokus der vorliegenden fMRT-Studie lag auf den Aktivierungsmustern subkortikaler Strukturen während der Planungsphase von automatisierten Fingerbewegungssequenzen. Besonderes Interesse galt dabei den Basalganglien, den Nuclei des Mesenzephalons und dem Kleinhirn. Ziel war vor allem die Identifizierung funktioneller Korrelate, die der Steuerung selbst-initiiertes Bewegungen zugrunde liegen. Hierzu wurden die planungsassoziierten Aktivierungen für einen internen und externen Initiierungsmodus untersucht und miteinander verglichen. Folgende wesentliche Befunde wurden dabei ermittelt:

Erstens, die Aktivierung des anterioren Putamens erfolgte zu einem frühen Zeitpunkt innerhalb der zerebralen Aktivierungskaskade.

Zweitens, die planungsassoziierte Aktivierung dieser Struktur war bei selbst-initiierten Bewegungen ausgeprägter als bei extern-getriggerten Bewegungen.

Drittens, bei beiden Initiierungsmodi konnte eine Aktivierung der Substantia nigra beobachtet werden.

Im Folgenden werden die Ergebnisse – unter besonderer Berücksichtigung subkortikaler Strukturen – nach Regionen getrennt diskutiert.

5.1 Basalganglien

Bei Betrachtung der Basalganglien zeigte sich, dass das anteriore Putamen (angrenzend an den Nucleus caudatus) in einem frühen Stadium der planungsassoziierten Aktivierungskaskade vor der Bewegungsexekution aktiviert wurde.

Auf kortikaler Ebene wurden ähnlich frühe Aktivierungs-Peaks im dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) sowie in prämotorischen und superior parietalen Rindenabschnitten beobachtet. Dieser Befund deutet darauf hin, dass jene Kortexregionen, welche an der Vorbereitung und an der zeitlichen Steuerung von sequentiellen Bewegungen beteiligt sind, deszendierend auf die „Eingangs-Nuclei“ (anteriores Putamen) der Basalganglien projizieren.

Bereits in den 1990er Jahren konnte in elektrophysiologischen Untersuchungen an Affen eine Aktivierung des Putamens während der Planungsphase von visuell gesteuerten

Extremitätenbewegungen nachgewiesen werden (Alexander und Crutcher, 1990 b). Beim Menschen beobachteten Krams et al. im Rahmen einer PET-Studie eine stärkere Aktivierung des Putamens, wenn einer Bewegung eine Vorbereitungsphase vorausgeht (Krams et al., 1998). In einer fMRT-Studie, in der Einzelfingerbewegungen untersucht wurden, konnte eine entsprechende planungsassoziierte Aktivierung der Basalganglien jedoch nicht nachgewiesen werden (Hülsmann et al., 2003). Erst kürzlich zeigten Elsinger und Kollegen (Elsinger et al., 2006) anhand von fMRT und ROI-basierten Analysen, dass die Basalganglien differentiell stärker während der Planungs- als während der Exekutionsphase von intern-generierten Bewegungssequenzen aktiviert sind. Letztgenannte Beobachtungen wurden in der hier vorliegenden Arbeit belegt und erweitert. Elsinger et al. untersuchten in ihrem Paradigma unterschiedlich komplexe Bewegungssequenzen in Abhängigkeit eines internen und eines externen Initiierungsmodus. Die Bewegungssequenzen wurden dabei in einen *simple*- und einen *complex*-Typ unterteilt. Der *simple*-Typ wurde als eine repetitive Sequenz aus fünfmaligem Tastendruck ein und desselben Fingers definiert, wohingegen beim *complex*-Typ sechs unterschiedliche Bewegungssequenzen definiert wurden, die sich hinsichtlich der Reihenfolge der Finger, mit denen die fünf Tastendrucke ausgeführt werden sollten, unterschieden. Unter der internen Bedingung wurde den Probanden die geforderte Bewegungssequenz kurz präsentiert und nach einer zeitlichen Latenz schließlich aus dem Gedächtnis abgerufen. Für die korrekte Exekution einer solchen Aufgabe wird das Arbeitsgedächtnis in deutlich höherem Maße beansprucht als bei einer einzigen, automatisierten Bewegungssequenz. Der Untersuchungsansatz der vorliegenden Arbeit erlaubt dementsprechend eine differenziertere Betrachtung von Hirnaktivierungen, die mit motorischer Planung assoziiert sind, als das Paradigma von Elsinger, da durch die gleichförmige, automatisierte Bewegungssequenz weniger interferierende Gedächtnis-assozierte Aktivierungen vorhanden sind. Ferner ermöglichten die parametrischen *whole-brain*-Analysen der vorliegenden Arbeit die Lokalisation von planungsassoziierten Hirnaktivierungen ohne a priori Hypothese.

In der vorliegenden Arbeit wurden planungsbezogene Aktivierungen im kontralateralen und in schwächerem Ausmaß im ipsilateralen anterioren Putamen (angrenzend an den Nucleus caudatus) beobachtet. Um die genaue Lokalisation dieser Aktivierungen zu veranschaulichen, wird im Folgenden die Anatomie der Basalganglien näher betrachtet: Der gesamte Neokortex projiziert auf die Basalganglien (DeLong et al., 1984; Romanelli et al., 2005), welche ihrerseits wiederum via verschiedene Thalamuskern über mindestens fünf separate neuronale Funktionsschleifen mit

motorischen, okulomotorischen, kognitiven und limbischen Kortexabschnitten verbunden sind (Afifi, 1994; Alexander et al., 1986; Alexander und Crutcher, 1990 a; Middleton und Strick, 2000). In Abhängigkeit ihres kortikalen Ursprungs sind unterschiedliche Basalganglien-Strukturen in diese Funktionsschleifen eingebunden.

In Caput und Corpus des Nucleus caudatus enden dabei hauptsächlich Efferenzen aus mesialen und dorsalen präfrontalen Rindenregionen, die Bestandteil sogenannter kognitiver Schleifen sind (Yeterian und Pandya, 1991). Eine von der prä-SMA ausgehende Schleife projiziert dagegen auf rostrale Anteile des Nucleus caudatus und des Putamens (Inase et al., 1999). Letztgenannte „Eingangs-Zone“ des Putamens liegt dabei anterior eines Areals, welches Projektionen aus der Armregion der SMA-proper empfängt (Inase et al., 1999). Die in der vorliegenden Studie bei der internen Bedingung gemessene planungsbezogene Aktivierung des Putamens ist also in einem Bereich des Putamens lokalisiert, der anterior des Areals liegt, auf den die Efferenzen des Motorkortex (z. B. über die „motorische Schleife“) projizieren (Alexander et al., 1990; Taniwaki et al., 2003) und kann der „kognitiven Zone“ des Striatums zugeordnet werden.

Die funktionelle Unterteilung des Putamens wurde durch pharmakologische Untersuchungen an Affen belegt: Muscimol-Injektionen²⁷ in den mittleren posterioren Anteil des Putamens störten die Exekution einer automatisierten Bewegungssequenz, wohingegen Injektionen in das anteriore Putamen und den anterioren Nucleus caudatus das Erlernen neuer Bewegungssequenzen beeinträchtigten (Miyachi et al., 1997). Demnach sind motorisch-exekutive Funktionen in posterioren und motorisch-kognitive Funktionen in anterioren Bereichen des Striatums lokalisiert. In jüngeren Studien konnte auch am Menschen in Analogie zu letztgenannten Daten eine funktionelle Organisation der Basalganglien in anterior-posteriorer Richtung nachgewiesen werden. Es wurden hierzu unterschiedliche kognitive Aufgaben wie die Planung neuartiger Handlungsabläufe (Monchi et al., 2006), zunehmende Komplexität von Bewegungssequenzen (Boecker et al., 1998) und der Lernstatus der Probanden (Floyer-Lea und Matthews, 2004; Lehericy et al., 2005) untersucht. Als Beispiel sei eine fMRT-Studie von Lehericy et al. erwähnt, in der zerebrale Aktivierungsmuster im Rahmen eines vierwöchigen motorischen Lernprozesses betrachtet wurden (Lehericy et al., 2005). Im Laufe der Messungen zeigte sich eine Signalabnahme in rostro-dorsalen (kognitiven) Regionen des Putamens, wohingegen ein Signalanstieg in kaudo-ventralen (motorischen) Regionen des Putamens zu verzeichnen war.

²⁷ Muscimol = GABA-Agonist

Diese rostro-kaudale Verlagerung striataler Aktivierungsmuster zeigt deutlich, dass kognitive und motorische Aspekte motorischer Lernprozesse unterschiedliche funktionelle Korrelate besitzen.

Aus den hier vorliegenden Messdaten geht hervor, dass das Ausmaß an planungsassoziierter Aktivierung des anterioren Putamens wesentlich durch die Art (intern oder extern) des Initiierungsmodus der Bewegung beeinflusst wird. Diese Beobachtung bekräftigt und ergänzt Daten anderer Studien, in denen mittels funktioneller Bildgebung zerebrale Aktivierungsmuster von selbst-initiierten und extern-getriggerten Bewegungen direkt miteinander verglichen wurden. Aus diesen Arbeiten ist ersichtlich, dass die Aktivierung der Basalganglien (insbesondere des Putamens) bei selbst-initiierten Bewegungen signifikant höher ist als bei extern-getriggerten Bewegungen (Cunnington et al., 2002; Debaere et al., 2003). Jene Daten werden durch die hier vorliegenden Ergebnisse dahingehend ergänzt, als dass gezeigt werden konnte, dass eine Aktivierung des anterioren Putamens bereits während der Planungsphase selbst-initiiertes Bewegungssequenzen erfolgt.

Zusätzliche Hinweise auf die besondere Rolle der Basalganglien im Rahmen selbst-initiierten Bewegungen lieferten psychophysiologische Interaktionsanalysen (PPI)²⁸ und *Structural Equation Modeling* (SEM)²⁹. In diesen Untersuchungen trat bei selbst-initiierten Bewegungen eine stärkere Interaktion zwischen SMA und Putamen auf als bei extern-getriggerten Bewegungen (Taniwaki et al., 2003; Taniwaki et al., 2006).

Die oben beschriebenen Daten stehen im Einklang mit einer Theorie, nach welcher den Basalganglien eine wichtige motorische „Filterfunktion“ im Sinne eines „Bewegungs-Selektors“ zukommt: Die Basalganglien sind über exzitatorische Impulse in der Lage, gewünschte motorische Abläufe selektiv zu initiieren und zu optimieren (Grillner et al., 2005; Hikosaka, 1998), wobei über inhibitorische Impulse eine selektive Unterdrückung unerwünschter Bewegungen erfolgen kann (Marsden, 1987).

Die Frage weshalb das anteriore Putamen als Teil des kognitiven Striatums bei der internen Bedingung verstärkt aktiviert wird, kann mit der kognitiv-motorischen Funktion, welche der Selbst-Initiierung von Bewegungssequenzen zukommt, beantwortet werden. Die Selbst-Initiierung repräsentiert dabei einen wichtigen motorischen Timing-Prozess, da der Bewegungsbeginn willkürlich zu einem selbstbestimmten Zeitpunkt erfolgt. Dass die Basalganglien eine besondere Rolle im Rahmen solcher motorischer Timing-Prozesse spielen,

²⁸ PPI = Ein bilineares Modell zur Untersuchung effektiver Konnektivität

²⁹ SEM = Ein lineares, multivariates und hypothesengesteuertes Verfahren zur Analyse kausaler Wirkbeziehungen

zeigten bereits tierexperimentelle Arbeiten. Fuji und Graybiel (Fuji und Graybiel, 2005) untersuchten elektrophysiologisch das Aktivierungsverhalten bestimmter mit visuo-okulomotorischer Kontrolle assoziierter Regionen im frontalen Kortex und in den Basalganglien während visuell-getriggelter Sakkaden bei Makaken. Es zeigte sich, dass striatale und präfrontale Neurone zunächst simultan bei Stimuluspräsentation aktiviert wurden. Das striatale Aktivierungsmaximum trat jedoch erst mit einer deutlichen zeitlichen Latenz nach dem präfrontalen Peak auf. Daraus ist ersichtlich, dass die Basalganglien mehr an Timing- bzw. integrativen Prozessen beteiligt sind. Ähnliche Beobachtungen wurden von Garraux und Mitarbeitern bei fMRT-Untersuchungen gemacht (Garraux et al., 2005). Es wurden dabei die Auswirkungen eines veränderten Zeitintervalls zwischen einzelnen Tastendrucksequenzen mit einer veränderten Reihenfolge der Tastendrucke verglichen (Garraux et al., 2005). Die besondere Relevanz der Basalganglien für motorisches Timing konnte in dieser Studie bestätigt werden, da die Variation der Zeitintervalle mit einer Aktivierung des rechten Putamens einherging, wohingegen die Variation der Bewegungsabfolge zu einer Aktivierung des rechten posterioren Zerebellums führte (Garraux et al., 2005).

Das unterschiedliche Aktivierungsverhalten der Basalganglien in Abhängigkeit des Initiierungsmodus lässt sich darüber hinaus durch klinische Beobachtungen an Patienten mit Bewegungsstörungen erklären (Marsden, 1987). Bei Morbus Parkinson Patienten imponieren Beeinträchtigungen bei der Durchführung sequentieller (Agostino et al., 1998; Benecke et al., 1987) und bimanueller (Johnson et al., 1998) Bewegungen. Ähnliche Defizite finden sich auch bei Chorea Huntington Patienten (Agostino et al., 1992; Johnson et al., 2000; Marsden, 1987). Wie aus verschiedenen Arbeiten, welche intern- und extern-generierte Bewegungen bei PD-Patienten miteinander verglichen, hervorgeht, treten oben genannte motorische Störungen insbesondere bei selbst-initiierten Bewegungen auf (Curra et al., 1997; Georgiou et al., 1994). Diese Beobachtungen unterstreichen die entscheidende Rolle der Basalganglien für Planung und Vorbereitung selbst-initiierten Bewegungen und damit für motorische Timing-Prozesse. Dies wird durch die hier nachgewiesene geringere Basalganglienaktivierung vor Beginn einer extern-getriggerten Bewegung bekräftigt. Andere Studien zeigten, dass der Einfluss des Initiierungsmodus auf die Symptomausprägung bei Morbus Parkinson auch therapeutisch genutzt werden kann: Durch den Einsatz externer, sensorischer Stimuli lassen sich die Defizite bei selbst-initiierten Bewegungen klinisch bessern (Del Olmo und Cudeiro, 2005; Fernandez Del Olmo und Cudeiro, 2003; Thaut et al., 1996).

Insgesamt liegt bei näherer Betrachtung der durch Basalganglienerkrankungen hervorgerufenen Bewegungsstörungen die Frage nahe, inwieweit diese Symptomatik bereits als eine Manifestation pathologisch veränderter motorischer Planungsmechanismen zu verstehen ist. Um diesen interessanten Punkt genauer beurteilen zu können, werden weitere Arbeiten nötig sein.

5.2 Nuclei des Mesenzephalons

Die Betrachtung der Aktivierungsmuster im Mittelhirn stellt einen wichtigen Bestandteil der vorliegenden Arbeit dar, da Aktivierungen der Substantia nigra mit neuronalen Planungsprozessen assoziiert waren. Es ist jedoch hervorzuheben, dass die fMRT keine selektive Darstellung des nigro-striatalen dopaminergen Systems erlaubt. Dennoch legt die Lokalisation des mesenzephalen Aktivierungspeaks eine Beteiligung der Substantia nigra nahe.

Zur genaueren Analyse der Aktivierungen des Mittelhirns wurden zusätzlich ROI-basierte Analysen durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass vor allem die kontralateral zur ausführenden Hand gelegene Substantia nigra aktiviert wurde. Ferner wurde eine stärkere ipsilaterale Beteiligung dieser Struktur bei selbst-initiierten Bewegungen beobachtet. Diese Befunde stützen die These, dass der Substantia nigra bei der Steuerung von motorischen Abläufen eine wesentliche Bedeutung zukommt. Die oben genannten Ergebnisse stimmen darüber hinaus mit früher gewonnenen PET-Daten überein. In einer Arbeit mit dem D2-Rezeptor-Liganden ^{11}C -raclopride wurde erstmals am Menschen der in-vivo-Nachweis erbracht, dass Dopamin während der Durchführung übertrainierter, automatisierter Bewegungssequenzen ausgeschüttet wird (Goerendt et al., 2003). Bei gesunden Probanden wurde gezeigt, dass sequentielle Fingerbewegungen zu einer Reduktion des Bindungspotentials von ^{11}C -raclopride im Bereich des Nucleus caudatus und des Putamens führen (im Vergleich zu einer Ruhe-Baseline). Dies kann durch eine Dopamin-Ausschüttung der Substantia nigra pars compacta (SNc) erklärt werden, welche die ^{11}C -raclopride-Bindung durch Konkurrenz an den Basalganglien vermindert. Bei Parkinson-Patienten wurde hingegen aufgrund der pathologischen Veränderungen im Mittelhirn eine vergleichsweise schwächere Dopamin-Ausschüttung bei der gleichen Aufgabe verzeichnet (Goerendt et al., 2003). Interessanterweise wurde in einer aktuelleren PET-Studie, in der das Aktivierungsverhalten der Basalganglien im Rahmen von Timing-Vorgängen untersucht wurde, ein mesenzephalales Aktivierungsmuster im Bereich der SNc beobachtet (Jahanshahi et al., 2006). Dabei wurde die Reproduktion kurzer Zeitintervalle (Vorgabe eines Tons, anschließend Abschätzung eines Intervalls von 500 ms, dann Tastendruck) und langer Zeitintervalle (Vorgabe

eines Tons, anschließend Abschätzung eines Intervalls von 2000 ms, dann Tastendruck) im Vergleich zu einer Kontrollbedingung, die aus einer einfachen Aufgabe zur Reaktionszeit bestand (Vorgabe eines Tons, dann Tastendruck so schnell wie möglich), betrachtet. Aus den Talairach-Koordinaten ($x = -4$, $y = -12$, $z = -8$) geht hervor, dass diese Aktivierung nahe der hier beschriebenen Ergebnisse lag (siehe Tab. 8). Eine eins-zu-eins Übertragung ist jedoch aufgrund der geringeren räumlichen Auflösung der PET nicht möglich. Dennoch geht aus den oben genannten Arbeiten hervor, dass die Substantia nigra für die zeitliche Steuerung sequentieller Bewegungen eine entscheidende Rolle spielt. Dies ist für die in der vorliegenden Arbeit präsentierten Ergebnisse relevant, da bewusste Timing-Prozesse (nämlich die willkürliche Entscheidung wann eine Bewegung stattfinden soll) das wesentliche Unterscheidungsmerkmal zwischen interner und externer Bedingung darstellen. Es ist darauf hinzuweisen, dass Dopamin neben der hier diskutierten Steuerung von Timing-Vorgängen, auch eine wichtige Rolle für assoziative (Redgrave et al., 1999; Redgrave und Gurney, 2006) und sensomotorische (Aosaki et al., 1994) Lernprozesse spielt. Die gesteigerte dopaminerge Aktivität bei Antizipation einer Belohnung spielt eine zentrale Rolle für das Erlernen motorischer Abläufe (Schultz et al., 2000). In Situationen, die motorische Planung erfordern, ist die gesteigerte dopaminerge Aktivität demnach besonders relevant für die Selektion situationsangepasster Bewegungen. Der dopaminerge Einfluss auf die Zielneurone (Matrisomen striataler Neurone) hat also entscheidenden Einfluß auf motorische Lernprozesse (Suri, 2002).

Das Konzept, wonach transiente, Dopamin-vermittelte Effekte für motorische Planungs- (Suri et al., 2001; Suri, 2002) und Timing-Prozesse (Jahanshahi et al., 2006) besonders wichtig sind, wird vor allem auch durch klinische Beobachtungen gestützt: Mehrere Studien zeigen, dass bei PD-Patienten die Planung bestimmter Aufgaben erheblich eingeschränkt ist (Lange et al., 1992; Wallesch et al., 1990). Andere Autoren beschreiben Parkinson-bedingte Defizite beim Timing motorischer Abläufe z.B. bei oraler Diadochokinese (Ackermann et al., 1997). So wurden etwa die Lippenbewegungen von PD-Patienten bei repetitiver Artikulation der Silbe „pa“ unter einer extern-getriggerten und einer selbst-gesteuerten Bedingung untersucht. Bei der extern-getriggerten Bedingung wurden verschiedene Frequenzen, mit welchen die Silbe wiederholt werden sollte, durch einen akustischen Stimulus vorgegeben. Unter der internen Bedingung sollte die Silbe in einem Rhythmus „so schnell wie möglich“ bzw. „so angenehm wie möglich“ wiederholt werden. Es zeigte sich dabei nicht nur, dass das motorische Timing bei Morbus Parkinson an sich beeinträchtigt ist, sondern auch, dass die einzelnen Defizite unterschiedlich

ausgeprägt sein können: Entweder in Form einer insuffizienten internen Rhythmus-Generierung (bei weitgehend unauffälliger Silbenartikulation unter externer Rhythmusvorgabe) oder in Form einer beschleunigten Silbenartikulation bei externer Rhythmusvorgabe (bei weitgehend unauffälliger Silbenartikulation im Rahmen interner Rhythmus-Generierung) (Ackermann et al., 1997). Ein weiteres Beispiel für fehlerhafte Timing-Prozesse im Rahmen dieser Erkrankung ist folgende Beobachtung, die im Rahmen einer ähnlichen Studie wie der letztgenannten gemacht wurde. PD-Patienten sind in der Lage einen von außen vorgegebenen, prädefinierten Rhythmus mit den Fingern nachzuahmen. Diese Fähigkeit sistiert jedoch sobald der externe Stimulus, der den Rhythmus generiert, abgeschaltet wird (Freeman et al., 1993). Hausdorff et al. zeigten ferner, dass beim Gang von PD-Patienten das Timing der Schrittfolge pathologisch verändert ist (Hausdorff et al., 1998). Die klinische Beobachtung, dass durch Dopamin-Substitution eine Linderung der oben beschriebenen motorischen Störungen auftritt (Pastor et al., 1992), liefert dabei einen Hinweis darauf, dass diese Symptome auf einen Mangel an Dopamin auf dem Boden einer Parkinson-bedingten Degeneration der Substantia nigra zurückzuführen sind.

Neben der Beeinträchtigung motorischer Timing-Vorgänge wurden bei PD-Patienten auch Störungen bei der zeitlichen Wahrnehmung berichtet: Daten von Harrington et al. (Harrington et al., 1998) zeigten etwa, dass bei PD-Patienten die Fähigkeit, ein bestimmtes Zeitintervall abzuschätzen, reduziert ist. Artieda und Kollegen beobachteten ferner, dass gepaarte sensorische Stimuli bei PD-Patienten zeitlich wesentlich schlechter diskriminiert werden konnten als bei einem gesunden Kontrollkollektiv (Artieda et al., 1992). Dieser Befund ließ sich dabei für verschiedene sensorische Qualitäten (taktile, auditorische und visuelle Stimuli) demonstrieren, wobei auch hier durch Dopamin-Substitution eine Verbesserung der Symptomatik erzielt werden konnte. Von Malapani et al. wurde zudem eine Dysfunktion des Zeitgedächtnisses beschrieben (Malapani et al., 2002).

Bei Betrachtung der Mittelhirn-Aktivierungen in der vorliegenden Studie war die Planungsphase der internen Bedingung mit stärkerer Aktivierung des Mesenzephalons assoziiert als die Planungsphase der externen Bedingung (siehe Tab. 8). Die Lokalisation ($x = 15$, $y = -12$, $z = -2$) dieser differentiell stärkeren Aktivierung befand sich dabei kranial der Aktivierungspeaks der Substantia nigra (siehe Tab. 4 und Tab. 5). In den zusätzlich durchgeführten ROI-basierten Analysen des Mittelhirns konnte diese Aktivierung in der Region des Nucleus ruber und des STN (rechts>links) lokalisiert werden, was dafür spricht, dass diese Strukturen besonders mit Planungsmechanismen selbst-initiiertter Bewegungen assoziiert sind. An dieser Stelle muss

jedoch erwähnt werden, dass die räumliche Auflösung der vorliegenden Daten eine präzise Differenzierung dieser eng zusammenliegenden Strukturen nicht erlaubt.

Eine Aktivierung des Nucleus ruber bei selbst-initiierten und extern-getriggerten Bewegungssequenzen wurde von Cunnington et al. (Cunnington et al., 2002) nachgewiesen. Cunnington und Kollegen untersuchten dabei in einer fMRT-Studie ein – dem hier verwendeten – vergleichbares Paradigma (Cunnington et al., 2002). Hierbei zeigte sich eine signifikante Aktivierung des Nucleus ruber sowohl bei selbst-initiierten als auch bei extern-getriggerten Bewegungen. Im direkten Vergleich der beiden Bedingungen konnte jedoch, im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit, keine signifikante Mehraktivierung dieser Region verzeichnet werden. Anatomisch besitzt der Nucleus ruber zerebelläre Verbindungen (Daniel et al., 1987; Tarnecki, 1988) mit dem Nucleus interpositus und empfängt zudem deszendierende kortikale Projektionen. Untersuchungen an Makaken, in denen multiple, retrograd transportierte, fluoreszierende Tracersubstanzen verwendet wurden, zeigten, dass kortikorubrale Axone, die ipsilateral im Motorkortex, in der SMA, im zingulären BA 24, BA 8 und im posterior parietalen BA 5 entspringen, im parvozellulären Anteil des Nucleus ruber enden, wohingegen diejenigen Axone, die im BA 4 (M1) entspringen, auf seinen magnozellanulären Anteil projizieren (Burman et al., 2000). Daraus ergibt sich eine funktionelle Unterteilung dieser Struktur nach kognitiv/prämotorischen und motorisch/exekutiven Aspekten. Während eine solche differentielle Beteiligung des Nucleus ruber zwar bisher nicht durch funktionelle Bildgebung gezeigt werden konnte (Cunnington et al., 2002), ergeben sich aus der vorliegenden Untersuchung doch Hinweise in diese Richtung.

Die Betrachtung des Aktivierungsverhaltens des STN ist insofern interessant, als dass der STN eine wichtige Schlüsselstruktur innerhalb der Basalganglien-Schleifen darstellt, die für Willkürmotorik besonders relevant ist, und in welcher bei Morbus Parkinson pathologische Veränderungen auftreten (Crossman, 2000). Die Aktivierung des STN wird reziprok über das GABAerge externe Segment des Globus pallidus sowie über glutamaterge Afferenzen des Motorkortex reguliert (Bevan et al., 2007). Zusätzlich bestehen neuromodulatorische dopaminerge Projektionen aus der SNc auf den STN (Cragg et al., 2004). Aktivierungen des STN wurden bereits in früheren fMRT-Studien zu sequentiellen Fingerbewegungen beobachtet (Lehericy et al., 2006). Dabei war die Aktivierung des STN verstärkt, wenn Bewegungsfrequenz und Bewegungskomplexität hoch waren (Lehericy et al., 2006). Lehericy et al. diskutierten, dass der STN immer dann rekrutiert würde, wenn ein besonders präzises Zusammenspiel von

zeitlicher Inhibition und Aktivierung für motorische Abläufe erforderlich ist. Der hier vorliegende Befund einer differentiell stärkeren Aktivierung des STN bei selbst-initiierten Bewegungen bestärkt nicht nur Lehericys Interpretation, sondern kann auch als Erklärung für die klinischen Defizite der Bewegungsinitiation bei Morbus Parkinson und STN-Überaktivität dienen (Crossmann, 2000).

5.3 Zerebellum und Thalamus

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich bei beiden Bedingungen ein „früher“, planungsassoziierter Aktivierungspeak im lateralen Zerebellum ipsilateral zur ausführenden Hand (siehe Abb. 13). Dieser frühen Aktivierung im lateralen Zerebellum folgte eine „späte“, mesial lokalisierte Aktivierung im Bereich des Vermis cerebelli (siehe Abb. 13 und Abb. 14). Letztere entspricht sehr wahrscheinlich dem Korrelat eines spinozerebellären, kinästhetischen Rückkopplungsmechanismus nach Bewegungsbeginn. Die Ergebnisse stimmen mit früheren fMRT-Daten von Hülsmann et al. überein (Hülsmann et al., 2003), welche einen von lateral nach medial fortschreitenden Aktivierungsverlauf im Zerebellum beschreiben, der die einzelnen Stadien von bewusster Bewegungsplanung bis zur eigentlichen Bewegungsexekution repräsentiert (Hülsmann et al., 2003). Obwohl damit die Beteiligung des Zerebellums an motorischen Planungsprozessen nachgewiesen wurde, gelang es Hülsmann und Kollegen nicht, vergleichbare planungsassozierte Aktivierungen der Basalganglien und des Mesenzephalons darzustellen. Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, ist jedoch wahrscheinlich auf unterschiedliche experimentelle Designs zurückzuführen (zum Beispiel einzelne individuelle versus multiple sequentielle Bewegungen) und unterstützt die besondere Relevanz mesialer prämotorischer Areale und der Basalganglien bei der zeitlichen Prozessierung komplexer Bewegungen (Tanji, 2001). In der vorliegenden Arbeit konnte kein modulatorischer Einfluss der unterschiedlichen Initiierungsmodi (intern/extern) auf das zerebelläre Aktivierungsmuster detektiert werden. Künftige Untersuchungen werden die Rolle des Kleinhirns für motorische Planungsprozesse allerdings noch genauer untersuchen müssen.

Die „späte“ Komponente der zerebellären Aktivierungskaskade im Bereich des Vermis cerebelli trat zu einem vergleichbaren Zeitpunkt auf wie der „späte“ ventro-laterale Peak im Thalamus (siehe Abb. 13). Dies unterstreicht die These des kinästhetischen Rückkopplungsmechanismus. Interessanterweise konnte ein gesonderter „früher“ Aktivierungspeak im mesio-kaudalen Thalamus beobachtet werden (siehe Abb. 13), der gleichzeitig mit planungsassozierten

Aktivierungen anderer kortikaler und subkortikaler Regionen auftrat. Diese „frühe“ Thalamus-Aktivierung war zeitlich mit der Bewegungsvorbereitung in den Basalganglien während der motorischen Planungsphase assoziiert. Aus anatomischer Sicht projizieren die Basalganglien ihren Output über den Nucleus ventralis lateralis thalami und den Nucleus ventralis anterior thalami auf motorische Kortexareale (Nakano, 2000).

5.4 Kortexareale

In beiden experimentellen Bedingungen ging die Planungsphase der Bewegungssequenzen mit einem fronto-parietalen kortikalen Aktivierungsmuster einher (siehe Tab. 4 und Tab. 5). Die hier identifizierten Areale stimmen in hohem Maße mit umfangreichen früheren Daten überein, welche die Rolle der SMA, insbesondere der prä-SMA (Boecker et al., 1998; Cunnington et al., 2002; Hikosaka et al., 1996; Picard und Strick, 1996), der rostralen cingulate motor zone (Cunnington et al., 2002; Deiber et al., 1999; Jenkins et al., 2000), des DLPFC (Jenkins et al., 2000), des superioren parietalen Kortex (Boecker et al., 1998) und der Inselregion (Cunnington et al., 2002; Jenkins et al., 2000) im Rahmen motorischer Planungsmechanismen hervorheben.

Darüber hinaus sind die kortikalen Befunde konsistent mit Ergebnissen anderer Studien, in denen eine differentielle Beteiligung prämotorischer und parietaler Rindenabschnitte an intern- und extern-generierten motorischen Abläufen nachgewiesen wurde (Cunnington et al., 2002; Debaere et al., 2003; Deiber et al., 1999; Elsinger et al., 2006; Halsband et al., 1994). Dabei sind in superior parietal gelegenen Regionen vor allem räumliche Aspekte von Bewegungsabläufen und abstrakte motorische Programme repräsentiert, wohingegen prämotorische und zinguläre Areale mehr an der unmittelbaren motorischen Umsetzung, d.h. der Bewegungsinitiierung beteiligt sind (Cavina-Pratesi et al., 2006; Kennerly et al., 2004).

5.5 Zeitliche Analyse

Die zeitliche Analyse generierte Bilder, auf denen der Verlauf der Aktivierungsmuster vor, während und nach der Bewegung zur Darstellung kommt. Da die entsprechenden Zeiträume immer durch den während des Scanvorgangs aufgezeichneten ersten Tastendruck bestimmt wurden, konnten die Aktivierungsverläufe der einzelnen Bedingungen in Gruppenanalysen miteinander verglichen werden (siehe Abb. 13 und Abb. 14). Diese Art der Analyse ergänzte die Statistiken zu den verhaltensdefinierten Phasen einer jeden Aufgabe (siehe Tab. 4 bis 8).

Aus den vorliegenden Daten des zeitlichen Aktivierungsverlaufs ist ersichtlich, dass in Bewegungsplanung (siehe Abb. 13) und Bewegungsexekution (siehe Abb. 14) verschiedene neuronale Netzwerke eingebunden sind. Weiterhin sind deutliche Aktivierungsunterschiede je nach Initiierungsmodus (Selbst-Initiierung oder externe Triggerung) der Bewegungssequenz zu erkennen: Die Planungsphase beider Bedingungen ist mit einer Aktivierung der anterioren Basalganglien und des Mittelhirns deutlich vor der eigentlichen Bewegungsausführung assoziiert (siehe Abb. 13), wohingegen die Exekutionsphase hauptsächlich mit Aktivierungen des Motorkortex, des Thalamus und des Zerebellums einhergeht (siehe Abb. 14). Dabei war innerhalb der Basalganglien eine zeitlich-örtliche Dissoziation der Aktivierungsmuster entlang eines rostro-kaudalen Gradienten erkennbar (siehe Abb. 13). Bei den extern-getriggerten Bewegungen war die Basalganglienaktivierung vor allem im Bereich des posterioren Putamens lokalisiert, wohingegen bei den selbst-initiierten Bewegungssequenzen die Aktivierungen mehr ventral in der Übergangzone des ventralen Putamens mit dem Nucleus caudatus zu beobachten waren. Dank des hohen räumlichen und zeitlichen Auflösungsvermögens des hier angewandten Analyseverfahrens konnte zudem gezeigt werden, dass auch verschiedene Unterregionen des Thalamus zu unterschiedlichen Zeitpunkten in Bezug auf die Bewegungsexekutionsphase aktiviert waren. Eine frühe Aktivierung fand in mesio-kaudal gelegenen Abschnitten des Thalamus statt, wohingegen latero-dorsale Areale zu einem späteren Zeitpunkt aktiviert wurden.

5.6 Methodologische Überlegungen

Die Planungsphasen der selbst-initiierten und extern-getriggerten Bewegungen waren unterschiedlich lang und es war nötig, diese Zeitunterschiede post hoc in der Analyse zu berücksichtigen. Aus diesem Grund wurde das SPM-Modell zusätzlich mit einer parametrischen Modulation der Planungsdauer jedes Trials gerechnet. Dadurch konnten relevante Auswirkungen der unterschiedlich langen Planungsdauern auf die planungsassoziierten Aktivierungen ausgeschlossen werden. Darüber hinaus war es nötig den Lernstatus der Studienteilnehmer zu kontrollieren, da dieser die planungsbezogene Aktivierung der Basalganglien beeinflussen kann (Milton et al., 2007). Aktivierungsunterschiede als Folge des Lernstatus konnten in der vorliegenden Arbeit ausgeschlossen werden, da aus den Verhaltensdaten hervorgeht, dass die Bewegungssequenzen von allen Teilnehmern automatisiert ausgeführt wurden.

Aufgrund des randomisierten Studienaufbaus ging man davon aus, dass bei den Probanden ein vergleichbares Maß an Aufmerksamkeit bei der Durchführung beider Bewegungsbedingungen vorherrschte, was gegen rein attentional vermittelte Prozesse spricht.

6 Zusammenfassung

Im Gegensatz zu kortikalen Regionen konnten im Rahmen von bildgebenden Arbeiten bislang nur wenige Daten über den Einfluss subkortikaler Strukturen auf motorische Planungsprozesse gewonnen werden. Neue Erkenntnisse liefert die hier vorliegende Arbeit, in welcher der Einfluss des Initiierungsmodus einer Bewegung auf planungsassoziierte Aktivierungen der Basalganglien und der mit ihnen verbundenen Nuclei des Mesenzephalons untersucht wurde.

Im Rahmen einer ereigniskorrelierten fMRT-Studie wurden die Gehirnaktivierungen bei zwölf gesunden Rechtshändern während der Planungsphase einer aus vier Tastendrücker bestehenden Fingerbewegungssequenz analysiert. Hierbei wurden hinsichtlich des Initiierungsmodus zwei Bedingungen unterschieden: Eine interne Bedingung, bei welcher der Zeitpunkt des Bewegungsbeginns von den Probanden frei gewählt wurde, und eine externe Bedingung, bei welcher der Bewegungsbeginn durch einen visuellen Stimulus von außen vorgegeben war.

Bei beiden experimentellen Bedingungen stellte sich während der Planungsphase auf kortikaler Ebene ein fronto-parietales Aktivierungsmuster mit Aktivierungen im lateralen/mesialen prämotorischen Kortex, im primär sensomotorischen Kortex sowie in parietalen Kortexabschnitten dar. Für das Zerebellum konnte unter beiden Bedingungen ein von lateral nach medial zeitlich fortschreitender Aktivierungsverlauf detektiert werden, wobei die unterschiedlichen Initiierungsmodi keinen modulatorischen Einfluss auf das Aktivierungsverhalten hatten. Im Bereich der Basalganglien war eine frühe, planungsassoziierte Aktivierung des anterioren Putamens zu verzeichnen. Die Aktivierung des anterioren Putamens war dabei unter der internen Bedingung signifikant stärker ausgeprägt als unter der externen Bedingung. Dieser Befund belegt die besondere Relevanz des anterioren Putamens für motorische Planungsprozesse im Rahmen selbst-initiiertter Bewegungen. Ein weiterer Bestandteil der vorliegenden Arbeit war die Betrachtung des Aktivierungsverhaltens der Kerngebiete des Mesenzephalons. In allen experimentellen Bedingungen konnte eine Aktivierung der Substantia nigra beobachtet werden. Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass sequentielle motorische Abläufe einer dopaminergen Steuerung unterliegen. Darüber hinaus war das Mesenzephalon während der Planungsphase selbst-initiiertter Bewegungen signifikant stärker aktiviert als während der Planungsphase extern-getriggertter Bewegungen. Dies steht im Einklang mit klinischen Beobachtungen: Auf dem Boden einer dopaminergen Dysfunktion der Basalganglien-Funktionsschleifen sind bei PD-Patienten Selbst-Initiierung und Kontrolle von sequentiellen Bewegungen beeinträchtigt.

Die vorliegenden fMRT-Daten unterstreichen und ergänzen demnach ältere, durch Bildgebung und klinische Untersuchungen gewonnene Daten, wonach den Basalganglien und den mesenzephalen Nuclei eine spezifische Rolle für zeitliche Planung und Kontrolle sequentieller Bewegungen zukommt.

7 Literaturverzeichnis

- Ackermann H, Konczak J, Hertrich I. The temporal control of repetitive articulatory movements in Parkinson's disease. *Brain Lang* 1997; 56: 312-319
- Afifi AK. Basal ganglia: functional anatomy and physiology. Part 2. *J Child Neurol* 1994; 9: 352-361
- Agostino R, Berardelli A, Formica A, Accornero N, Manfredi M. Sequential arm movements in patients with Parkinson's disease, Huntington's disease and dystonia. *Brain* 1992; 115: 1481-1495
- Agostino R, Berardelli A, Curra A, Accornero N, Manfredi M. Clinical impairment of sequential finger movements in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13: 418-421
- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986; 9: 357-381
- Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog Brain Res* 1990; 85: 119-146
- Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 1990 a; 13: 266-271
- Alexander GE, Crutcher MD. Preparation for movement: neural representations of intended direction in three motor areas of the monkey. *J Neurophysiol* 1990 b; 64: 133-150
- Aosaki T, Graybiel AM, Kimura M. Effect of the nigrostriatal dopamine system on acquired neural responses in the striatum of behaving monkeys. *Science* 1994; 265: 412-415
- Artieda J, Pastor MA, Lacruz F, Obeso JA. Temporal discrimination is abnormal in Parkinson's-Disease. *Brain* 1992; 115: 199-210

- 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
- Bevan MD, Hallworth NE, Baufreton J. GABAergic control of the subthalamic nucleus. *Prog Brain Res* 2007; 160: 173-188
- 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 JB, 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
- Burman K, Darian-Smith C, Darian-Smith I. Macaque red nucleus: origins of spinal and olivary projections and terminations of cortical inputs. *J Comp Neurol* 2000; 423: 179-196
- 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
- Cragg SJ, Baufreton J, Xue Y, Bolam JP, Bevan MD. Synaptic release of dopamine in the subthalamic nucleus. *Eur J Neurosci* 2004; 20: 1788-1802
- Crossman AR. Functional anatomy of movement disorders. *J Anat* 2000; 196: 519-525
- 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 voluntary movement: a high-field event-related fMRI study of the Bereitschafts-BOLD response. *Neuroimage* 2003; 20: 404-412
- Curra A, Berardelli A, Agostino R, Modugno N, Puorger CC, Accornero N, Manfredi M. Performance of sequential arm movements with and without advance knowledge of motor pathways in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997; 12: 646-654
- Daniel H, Billard JM, Angaut P, Batini C. The interposito-rubrospinal system. Anatomical tracing of a motor control pathway in the rat. *Neurosci Res* 1987; 5: 87-112
- Debaere F, Wenderoth N, Sunaert S, Van Hecke P, Swinnen SP. Internal vs external generation of movements: differential neural pathways involved in bimanual coordination performed in the presence or absence of augmented visual feedback. *Neuroimage* 2003; 19: 764-776
- Deiber MP, Honda M, Ibanez 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
- Del Olmo MF, Cudeiro J. Temporal variability of gait in Parkinson disease: effects of a rehabilitation programme based on rhythmic sound cues. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11: 25-33
- 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
- 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
- Evarts EV, Wise SP. Basal ganglia outputs and motor control. *Ciba Found Symp* 1984; 107: 83-102

- Fernandez Del Olmo M, Cudeiro J. A simple procedure using auditory stimuli to improve movement in Parkinson's disease: a pilot study. *Neurol Clin Neurophysiol* 2003; 2003: 1-7
- Floyer-Lea A, Matthews PM. Changing brain networks for visuomotor control with increased movement automaticity. *J Neurophysiol* 2004; 92: 2405-2412
- Freeman JS, Cody FW, Schady W. The influence of external timing cues upon the rhythm of voluntary movements in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 1078-1084
- Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Frackowiak RS. Comparing functional (PET) images: the assessment of significant change. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991; 11: 690-699
- Friston KJ, Holmes AP, Worsley KF, Poline JB, Frith CD, Frackowiak RS. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Hum Brain Mapp* 1995; 2: 189-210
- Friston KJ, Williams S, Howard R, Frackowiak RS, Turner R. Movement-related effects in fMRI time-series. *Magn Reson Med* 1996; 35: 346-355
- Fuji N, Graybiel AM. Time-varying covariance of neural activities recorded in striatum and frontal cortex as monkeys perform sequential-saccade tasks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 9032-9037
- Garraux G, McKinney C, Wu T, Kansaku K, Nolte G, Hallett M. Shared brain areas but not functional connections controlling movement timing and order. *J Neurosci* 2005; 25: 5290-5297
- Genovese CR, Lazar NA, Nichols T. Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage* 2002; 15: 870-878
- Georgiou N, Bradshaw JL, Iansek R, Phillips JG, Mattingley JB, Bradshaw JA. Reduction in external cues and movement sequencing in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 368-370

- Goerendt IK, Messa C, Lawrence AD, Grasby PM, Piccini P, Brooks DJ. Dopamine release during sequential finger movements in health and Parkinson's disease: a PET study. *Brain* 2003; 126: 312-325
- Grillner S, Hellgren J, Menard A, Saitoh K, Wikstrom MA. Mechanisms for selection of basic motor programs--roles for the striatum and pallidum. *Trends Neurosci* 2005; 28: 364-370
- Hallett M, Khoshbin S. A physiological mechanism of bradykinesia. *Brain* 1980; 103: 301-314
- Halsband U, Matsuzaka Y, Tanji J. Neuronal activity in the primate supplementary, pre-supplementary and premotor cortex during externally and internally instructed sequential movements. *Neurosci Res* 1994; 20: 149-155
- Harrington DL, Haaland KY, Hermanowicz N. Temporal processing in the basal ganglia. *Neuropsychology* 1998; 12: 3-12
- Hausdorff JM, Cudkovicz ME, Firtion R, Wei JY, Goldberger AL. Gait variability and basal ganglia disorders: stride-to-stride variations of gait cycle timing in Parkinson's disease and Huntington's disease. *Mov Disord* 1998; 13: 428-437
- Hikosaka O, Sakai K, Miyauchi S, Takino R, Sasaki Y, Putz B. Activation of human presupplementary motor area in learning of sequential procedures: a functional MRI study. *J Neurophysiol* 1996; 76: 617-621
- Hikosaka O. Neural systems for control of voluntary action--a hypothesis. *Adv Biophys* 1998; 35: 81-102
- Hopfinger JB, Büchel C, Holmes AP, Friston KJ. A study of analysis parameters that influence the sensitivity of event-related fMRI analyses. *Neuroimage* 2000; 11: 326-333
- Hülsmann E, Erb M, Grodd W. From will to action: sequential cerebellar contributions to voluntary movement. *Neuroimage* 2003; 20: 1485-1492
- 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 Neurol Scand Suppl* 1965; 14: 183-186
- Ingvar DR, Baldy-Moulinier M, Sulg I, Hörman S. Regional cerebral blood flow related to EEG. *Acta Neurol Scand Suppl* 1965; 14: 179-182
- Jahanshahi M, Jenkins IH, Brown RG, Marsden CD, Passingham RE, Brooks DJ. Self-initiated versus externally triggered movements. I. An investigation using measurement of regional cerebral blood flow with PET and movement-related potentials in normal and Parkinson's disease subjects. *Brain* 1995; 118: 913-933
- Jahanshahi M, Jones CR, Dirnberger G, Frith CD. The substantia nigra pars compacta and temporal processing. *J Neurosci* 2006; 26: 12266-12273
- 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, Brady M, Smith S. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage* 2002; 17: 825-841
- Johnson KA, Cunnington R, Bradshaw JL, Phillips JG, Iansek R, Rogers MA. Bimanual co-ordination in Parkinson's disease. *Brain* 1998; 121: 743-753
- Johnson KA, Bennet JE, Georgiou N, Bradshaw JL, Chiu E, Cunnington R, Iansek R. Bimanual co-ordination in Huntington's disease. *Exp Brain Res* 2000; 134: 483-489
- Kennerley SW, Sakai K, Rushworth MF. Organization of action sequences and the role of the pre-SMA. *J Neurophysiol* 2004; 91: 978-993
- Krams M, Rushworth MF, Deiber MP, Frackowiak RS, Passingham RE. The preparation, execution and suppression of copied movements in the human brain. *Exp Brain Res* 1998; 120: 386-398

- Lange KW, Robbins TW, Marsden CD, James M, Owen AM, Paul GM. L-dopa withdrawal in Parkinson's disease selectively impairs cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *Psychopharmacology (Berl)* 1992; 107: 394-404
- Lauterbur PC. Progress in n.m.r. zeugmatography imaging. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1980; 289: 483-487
- Lee KM, Chang KH, Roh JK. Subregions within the supplementary motor area activated at different stages of movement preparation and execution. *Neuroimage* 1999; 9: 117-123
- Lehericy S, Benali H, Van de Moortele PF, Pelegrini-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
- Lehericy S, Bardinet E, Tremblay L, Van de Moortele PF, Pochon JB, Dormont D, Kim DS, Yelnik J, Ugurbil K. Motor control in basal ganglia circuits using fMRI and brain atlas approaches. *Cereb Cortex* 2006; 16: 149-161
- Luppino G, Matelli M, Camarda R, Rizzolatti G. Corticocortical connections of area F3 (SMA-proper) and area F6 (pre-SMA) in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 1993; 338: 114-140
- Malapani C, Deweer B, Gibbon J. Separating storage from retrieval dysfunction of temporal memory in Parkinson's disease. *J Cogn Neurosci* 2002; 14: 311-322
- Mansfield P, Maudsley AA. Medical imaging by NMR. *Br J Radiol* 1977; 50: 188-194
- Marsden CD. What do the basal ganglia tell premotor cortical areas?. *Ciba Found Symp* 1987; 132: 282-300
- Matsuzaka Y, Aizawa H, Tanji J. A motor area rostral to the supplementary motor area (presupplementary motor area) in the monkey: neuronal activity during a learned motor task. *J Neurophysiol* 1992; 68: 653-662
- Middleton FA, Strick PL. Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res Brain Res Rev* 2000; 31: 236-250

- Milton J, Solodkin A, Hlustik P, Small SL. The mind of expert motor performance is cool and focused. *Neuroimage* 2007; 35: 804-813
- 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
- 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
- Mushiake H, Inase M, Tanji J. Neuronal activity in the primate premotor, supplementary, and precentral motor cortex during visually guided and internally determined sequential movements. *J Neurophysiol* 1991; 66: 705-718
- Nakano K. Neural circuits and topographic organization of the basal ganglia and related regions. *Brain Dev* 2000; 22: 5-16
- Neafsey EJ, Hull CD, Buchwald NA. Preparation for movement in the cat. II. Unit activity in the basal ganglia and thalamus. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1978; 44: 714-723
- Ogawa S, Lee TM. Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: in vivo and in vitro measurements and image simulation. *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 U S A* 1990 a; 87: 9868-9872
- Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, Glynn P. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med* 1990 b; 14: 68-78
- Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971; 9: 97-113
- Pastor MA, Jahanshahi M, Artieda J, Obeso JA. Performance of Repetitive Wrist Movements in Parkinsons-Disease. *Brain* 1992; 115: 875-891
- Picard N, Strick PL. Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation. *Cereb Cortex* 1996; 6: 342-353

- 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
- Purcell EM, Torrey HC, Pound RV. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Phys Rev* 1946; 69: 37-38
- Raichle ME, Grubb RL, Jr., Gado MH, Eichling JO, Ter-Pogossian MM. Correlation between regional cerebral blood flow and oxidative metabolism. In vivo studies in man. *Arch Neurol* 1976; 33: 523-526
- Reiser M, Kuhn FP, Debus J. *Radiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2003
- Redgrave P, Prescott TJ, Gurney K. Is the short-latency dopamine response too short to signal reward error?. *Trends Neurosci* 1999; 22: 146-151
- Redgrave P, Gurney K. The short-latency dopamine signal: a role in discovering novel actions?. *Nature Reviews Neuroscience* 2006; 7: 967-975
- 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
- Schneider F, Fink GR. *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2007
- Schultz W, Tremblay L, Hollerman JR. Reward processing in primate orbitofrontal cortex and basal ganglia. *Cereb Cortex* 2000; 10: 272-283
- Suri RE, Bargas J, Arbib MA. Modeling functions of striatal dopamine modulation in learning and planning. *Neuroscience* 2001; 103: 65-85
- Suri RE. TD models of reward predictive responses in dopamine neurons. *Neural Netw* 2002; 15: 523-533
- 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

- Taniwaki T, Okayama A, Yoshiura T, Nakamura Y, Goto Y, Kira J, Tobimatsu S. Reappraisal of the motor role of basal ganglia: a functional magnetic resonance image study. *J Neurosci* 2003; 23: 3432-3438
- Taniwaki T, Okayama A, Yoshiura T, Togao O, Nakamura Y, Yamasaki T, Ogata K, Shigeto H, Ohyagi Y, Kira J, Tobimatsu S. Functional network of the basal ganglia and cerebellar motor loops in vivo: different activation patterns between self-initiated and externally triggered movements. *Neuroimage* 2006; 31: 745-753
- Tanji J, Shima K, Mushiake H. Multiple cortical motor areas and temporal sequencing of movements. *Brain Res Cogn Brain Res* 1996; 5: 117-122
- Tanji J. Sequential organization of multiple movements: involvement of cortical motor areas. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 631-651
- Tarnecki R. Functional connections between neurons of interpositus nucleus of the cerebellum and the red nucleus. *Behav Brain Res* 1988; 28: 117-125
- Thaler DE, Rolls ET, Passingham RE. Neuronal activity of the supplementary motor area (SMA) during internally and externally triggered wrist movements. *Neurosci Lett* 1988; 93: 264-269
- Thaut MH, McIntosh GC, Rice RR, Miller RA, Rathbun J, Brault JM. Rhythmic auditory stimulation in gait training for Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 1996; 11: 193-200
- Van Oostende S, Van Hecke P, Snaert S, Nuttin B, Marchal G. FMRI studies of the supplementary motor area and the premotor cortex. *Neuroimage* 1997; 6: 181-190
- Wallesch CW, Karnath HO, Papagno C, Zimmermann P, Deuschl G, Lücking CH. Parkinson's disease patient's behaviour in a covered maze learning task. *Neuropsychologia* 1990; 28: 839-849
- 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

Wessel K, Zeffiro T, Toro C, Hallett M. Self-paced versus metronome-paced finger movements. A positron emission tomography study. *J Neuroimaging* 1997; 7: 145-151

Yeterian EH, Pandya DN. Prefrontostriatal connections in relation to cortical architectonic organization in rhesus monkeys. *J Comp Neurol* 1991; 312: 43-67

8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Henning Boecker für die Bereitstellung des interessanten Themas, für seine Betreuung und all seine konstruktiven Anregungen im Rahmen dieser Arbeit.

Bei Herrn Dipl.-Biol. Jakob Jankowski und Herrn Dr. med. Dipl.-Phys. Lukas Scheef möchte ich mich für die gute Zusammenarbeit und ihr stetes Bemühen um das Gelingen dieser Arbeit bedanken.

Ferner danke ich Herrn Arne Huebscher M.A. und Herrn Dr. med. Dipl.-Inform. Christian Hüppe für ihre freundschaftlichen Ermunterungen, ihre Hilfe und ihre konstruktive Kritik.

Abschließend danke ich meinen Eltern, die mich immer unterstützt und gefördert haben.