

**Klinik und Poliklinik für Neurologie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Direktor: Prof. Cornelius Weiller**

**Kontrolle von intern generierten versus visuell gesteuerter Bewegungen -
Untersuchungen mittels funktioneller Kernspintomographie**

**Disstertation
zur Erlangung des akademischen Grades
„doctor medicinae“**

**dem Fachbereich Medizin der
Universität Hamburg-Eppendorf vorgelegt
von
Bettina Weber
aus Mainz**

Hamburg 2001

Angenommen von dem Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: *29. Januar 2002*

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität Hamburg

Dekan:

Prof. Dr. C. Wagener

Referent:

Prof. Dr. C. Weiller

Korreferent:

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|---|----|
| 0. Inhaltsverzeichnis..... | 2 |
| 1. Einleitung..... | 5 |
| 1.1. Grundlagen der Neuroanatomie des Kortex und seine kortikokortikalen Verbindungen..... | 6 |
| 1.1.1. Der visuelle Kortex..... | 6 |
| 1.1.2. Der parietale Kortex..... | 8 |
| 1.1.3. Der primäre motorische Kortex..... | 9 |
| 1.1.4. Der prämotorische Kortex..... | 10 |
| 1.1.5. Die supplementär motorische Area (SMA)..... | 11 |
| 1.2. Bildgebende Verfahren - functional brain imaging..... | 13 |
| 1.3. Ziele und Fragestellung der vorliegenden Arbeit..... | 15 |
| 2. Methoden und Grundlagen..... | 15 |
| 2.1. Die Magnetresonanztomographie (MRT)..... | 15 |
| 2.1.1. Das funktionelle MRT (fMRT)..... | 19 |
| 2.1.1.1. Der BOLD-Kontrast..... | 20 |
| 2.1.1.2. Meßmethoden..... | 20 |
| 2.1.1.3. Paradigmen..... | 21 |
| 2.2. Datenverarbeitung..... | 21 |
| 2.2.1. Charakteristik der im fMRT ermittelten Daten..... | 21 |
| 2.2.2. Grundlagen des Statistical Parametric Mapping (SPM)..... | 22 |
| 2.2.2.1. SPM - Datenanalyse..... | 22 |
| 2.2.2.2. Bewegungskorrektur („Realignment“)..... | 23 |
| 2.2.2.3. Räumliche Normalisierung („Spatial Normalization“)..... | 24 |

| | |
|---|----|
| 2.2.2.4. Räumliches Glätten („Spatial Smoothing“) | 25 |
| 2.2.2.5. Statistische Analyse mittels des „General linear model“(G LM) | 26 |
| 2.2.2.6. Statistische Schlußfolgerung | 28 |
| 2.3. Probanden | 28 |
| 2.4. Versuchsdesign | 29 |
| 2.4.1. Versuchsaufbau | 29 |
| 2.4.2. Versuchsdurchführung | 29 |
| 2.4.3. Datenaquisition | 30 |
| 2.4.4. Versuchsauswertung | 30 |
| 3. Resultate | 31 |
| 3.1. Bedingung B: Schreiben der Unterschrift mit geschlossenen Augen | 31 |
| 3.1.1. Tabellarische Darstellung der Ergebnisse bei Bedingung B | 34 |
| 3.2. Bedingung C: Schreiben der Unterschrift mit offenen Augen | 34 |
| 3.2.1. Tabellarische Darstellung der Ergebnisse bei Bedingung C | 36 |
| 3.3. Bedingung D: Nachziehen der projizierten Unterschrift vorwärts | 36 |
| 3.3.1. Tabellarische Darstellung der Ergebnisse bei Bedingung D | 38 |
| 3.4. Bedingung E: Nachziehen der projizierten Unterschrift rückwärts | 38 |
| 3.4.1. Tabellarische Darstellung der Ergebnisse bei Bedingung E | 39 |
| 4. Diskussion | 40 |
| 4.1. Diskussion der Methoden | 40 |
| 4.1.1. Diskussion der Meßmethode - fMRT | 40 |

| | |
|---|----|
| 4.1.2. Diskussion des Versuchsdesigns - Wahl der Stimulationsparadigmen..... | 44 |
| 4.2. Diskussion der Ergebnisse in Abhängigkeit der einzelnen Regionen..... | 47 |
| 4.2.1. Der visuelle Kortex..... | 47 |
| 4.2.2. Der parietale Kortex (SPL und IPL)..... | 50 |
| 4.2.3. Der prämotorische Kortex (PMd und PMv)..... | 53 |
| 4.2.4. Die supplementär motorische Area (SMA)..... | 57 |
| 4.3. Diskussion der Ergebnisse in Abhängigkeit der Aufgaben..... | 60 |
| 4.3.1. Intern generierte Bewegung..... | 61 |
| 4.3.2. Visuell gesteuerte Bewegungen..... | 62 |
| 4.3.3. Vergleich zwischen intern generierter und visuell gesteuerter Bewegung..... | 65 |
| 4.4. Diskussion der Ergebnisse aus klinischer Sicht..... | 67 |
| 5. Zusammenfassung..... | 70 |
| 6. Literaturverzeichnis..... | 72 |
| 7. Anhang..... | 94 |
| 7.1. Schlüsselwörter..... | 94 |
| 7.2. Abkürzungen..... | 94 |
| 7.3. Danksagung..... | 95 |
| 8. Lebenslauf..... | 96 |

1. Einleitung

Schon früh interessierten sich sowohl Neurologen als auch Psychiater für das Problem der Lokalisation von Funktionen im Bereich des Großhirns. So waren es Kliniker, die die ersten Lokalisationsversuche bei Hirnerkrankungen vornahmen. Broca (1861) fand bei einem Patienten, der an einer Sprachstörung (motorische Aphasie) litt, post mortem eine Läsion am Fuß der linken 3. Frontalwindung. Wernicke (1874) stellte bei Patienten mit Wortverständnisstörungen (sensorische Aphasie) eine Schädigung im posterioren Anteil der 1. Schläfenwindung fest. Im Laufe der Zeit setzte sich so nach und nach eine Karte des Gehirns mit seinen wichtigsten funktionellen Lokalisationen zusammen. Kleist entwarf 1922-1934 seinen sehr umstrittenen „Bau- und Funktionsplan des Gehirns“. Er stützte sich dabei auf Forschungsarbeiten von Campbell (1905) und Smith (1905), Brodmann (1909) und Vogt (1910) und auf seine eigenen Untersuchungsergebnisse und Beobachtungen an 300 Hirnverletzten des 1. Weltkrieges (Duus 1990). Kleist unterschied zwischen einer Sehsphäre im Okzipitallappen, einer Tastsphäre im Zentroparietallappen und weiteren Sphären, die er wiederum in sensorische, motorische und psychische sowie sensorisch-motorische und sensorisch-psychische Mischzonen unterteilte. 1934 entstand das Kleistsche Schema der „Lokalisation der Funktionen in der Großhirnrinde auf architektonischer Grundlage“ (Duus 1990). Ferner entstand die Hypothese, daß primäre Kortizes somatotopisch gegliedert sind. Ein geeignetes Schema für eine solche somatotopische Gliederung bietet uns der von Penfield und Rasmussen entworfene „Homunkulus“. Er dient der bildlichen Veranschaulichung der motorischen bzw. somatosensiblen Repräsentation der einzelnen Körperabschnitte, die in entsprechender Anordnung und Größe neben das schematische Schnittbild der Großhirnrinde skizziert sind (Glees 1962).

Zwecks neurochirurgischer Eingriffe an freigelegten Gehirnen konnten lokalisatorische Erkenntnisse bestätigt und auch wesentlich erweitert werden (Förster, 1936; Penfield und Welch, 1951).

Zum Verständnis der folgenden Arbeit werden zunächst die Grundlagen der Neuroanatomie vorausgeschickt. Schwerpunkte werden die primären sowie die

sekundären visuellen Regionen, die prämotorischen Gebiete und die sensomotorische Hirnareale sein.

1.1. Grundlagen der Neuroanatomie des Kortex und seine kortikokortikalen Verbindungen

1.1.1. Der visuelle Kortex

Der visuelle Kortex wird zunächst grob in einen primären und einen sekundären visuellen Kortex eingeteilt.

Der primäre visuelle Kortex (V1) ist in dem tiefen Sulkus calcarinus und in den benachbarten Windungen oberhalb und unterhalb des Sulkus an der Medianseite des Gehirns lokalisiert und dehnt sich nur wenig über den Okzipitalpol aus. Er entspricht der Area 17 nach Brodmann und wird auch als Area striata bezeichnet.

Jedem primären sensorischen Gebiet schließt sich ein sekundäres Assoziationsgebiet an. Die visuellen Assoziationsgebiete umschließen die Area 17 und entsprechen den Feldern 18 und 19 (V2 und V3), in denen die Retina abgebildet wird (Cragg, 1969; Zeki, 1969; Allman und Kaas, 1971). Hier werden eingehende Informationen miteinander integriert und mit früher gespeicherten Informationen (Erinnerungen) verglichen. Studien haben ergeben, daß diese prästriatalen visuellen Gebiete auch funktionell unterschieden werden müssen (Zeki, 1978a).

Dem visuellen Kortex werden auch noch andere Areale zugeordnet: Die Area V5 liegt ventral des Okzipitallappens, an der Vereinigung des inferioren temporalen Sulkus mit dem lateralen okzipitalen Sulkus. Ihre Hauptaktivierung findet sie bei visueller Bewegung, d. h. die Zellen in dieser Area werden richtungsabhängig erregt (Zeki, 1974; Watson et al., 1993). Zellen der Area V3 werden orientierungsabhängig und farbenabhängig erregt (Zeki, 1978b) und die der V4 sind in ihrer Aktivierung sowohl wellenlängenabhängig als auch orientierungsabhängig (Zeki, 1975; Desimone und Schein, 1987).

Die parieto-okzipitale Area (PO), teilweise auch als V6 benannt (Galletti et al., 1991; 1995), gehört ebenfalls den visuellen Rindengebieten an. Sie liegt an der anterioren

Wand des Sulcus parieto-okzipitalis gelegen und zeigt eine direkte architektonische Verbindung zu dem dorsalen prämotorischen Kortex (PMd) (vgl. Covey et al., 1982; Gattass et al., 1985; Colbey et al., 1988; Ship und Zeki, 1995). Diese parieto-okzipitale Area (PO) ist das einzige visuelle Areal, das keine foveale Verstärkung erhält (Covey et al., 1982; Colbey et al., 1988; Galletti et al., 1991). Die Neuronen des PO sind charakterisiert durch große, peripher gelegene rezeptive Felder, selektiv für Orientierungs- und Richtungssehen. PO erhält zahlreiche Projektionen von den primären Augenzentren

V1, V2, V3, V4 und dem medial-temporalen, visuellen Areal (MT) (Colbey et al., 1988). Aufgrund dieser Ergebnisse kam man zu dem Entschluß, daß PO für die Orientierung in der Umgebung - sowohl für die Lokalisierung eines Ziels, als auch dessen Auffindung - von großer Bedeutung ist (Trevarthen, 1968).

Den visuellen kortikalen Arealen werden zwei unterschiedliche Verbindungen der Informationsverarbeitung, jeweils ausgehend von der Area striata, zugeschrieben (Tanné et al. 1995). Die ventrale Verbindung führt zum inferioren temporalen Kortex und leitet Informationen weiter, die zur Objekterkennung nötig sind. Der dorsale Weg zur räumlichen Wahrnehmung und zur Ausführung visuell gesteuerter Bewegungen führt zum posterioren parietalen Kortex (Ungerleider et al., 1982) und zu den prämotorischen kortikalen Arealen.

Aufgrund experimenteller Studien kam die Vorstellung auf, daß der visuelle Kortex, genau wie der sensorische, Informationen zu den prämotorischen Hirnregionen, speziell zu den dorsalen Teilen des prämotorischen Kortex (PMd), weiterleitet. Da aber schon viele Studien über kortikokortikale Verbindung durchgeführt wurden, akzeptierte man die Tatsache, daß keine direkte Verbindung von den visuellen Arealen des okzipitalen Kortex zu den motorischen Regionen des Frontallappens existiert (Pandya und Kuypers, 1969; Jones und Powell, 1970). Aufgrund dieser Ergebnisse kam der Gedanke auf, diese Verbindung bestehe über den parietalen Kortex, die „Brücke zwischen dem Sehen und der Bewegung“ (Critchley 1953; Milner und Goodale, 1993).

Diese kortikokortikalen Verbindungen vom primären visuellen Kortex über den parieto-okzipitalen und parietalen, zu den prämotorischen Regionen bis zum frontalen Kortex ermöglichen die Verarbeitung visueller Informationen, die für kortikal kontrollierte, visuell gesteuerte Bewegungen nötig sind.

1.1.2 Der parietale Kortex

Ebenso komplex ist der parietale Kortex gestaltet. Man unterscheidet nicht nur den superioren parietalen Lappen (SPL) vom inferioren parietalen Lappen (IPL), sondern unterteilt diese noch in weitere funktionell unterschiedliche Gebiete:

Studien ergaben eine Parzellisierung des posterioren parietalen Kortex in die Areae 5d, 7a und 7b, die mediale intraparietale Area (MIP), die der Area 5 zugerechnet wird und im intraparietalen Sulkus lokalisiert ist, die lateralen (LIP) und die ventralen intraparietalen Areale (VIP), die am Grund des intraparietalen Sulkus liegen die medial-dorsal-parietalen Hirnregionen (MDP) und die Area 7m, die an der medialen Seite des parietalen Kortex gelegen ist (Wise, 1997). Dem superioren parietalen Lappen (SPL) werden die Area 5d, MIP, MDP und die Area 7m zugeordnet (Johnson et al., 1993, 1996; Tanné et al., 1995; Matelli et al., 1995; Zeki, 1995). Zu den inferioren parietalen Lappen zählen die ventralen (VIP) und lateralen (LIP) intraparietalen Areale, sowie die Area 7a.

Die Gebiete des superioren Parietallappens (SPL) erhalten visuelle Informationen aus Gebieten, die in Verbindung mit dem extrastriatalen visuellen Kortex stehen oder direkt ein Teil von ihm sind (Fellman und Van Essen, 1991). Desweiteren bestehen von hier aus direkte Verbindungen zu dem dorsalen prämotorische Kortex (PMd) und dem primären motorischen Kortex (M1).

Physiologische Untersuchungen zur Unterscheidung der einzelnen Regionen im superioren parietalen Kortex (SPL) liefern uns genauere Informationen über die Area 5d und MIP.

Eine Aktivierung der Neuronen der medialen intraparietalen Region (MIP) reflektieren eine Bewegung oder eine Stellung der Extremitäten (Johnson et al., 1996). Sie reagieren sowohl auf sensorische als auch auf visuelle Stimuli, wobei festgestellt wurde, daß eine visuell gesteuerte Bewegung eine stärkere Aktivierung im MIP der kontralateralen Seite zur ausführenden Hand zeigt als auf der ipsilateralen Seite (Colby und Duhamel, 1991).

Die Aktivierung der Area 5d scheint von der Armposition in einem schulterzentriertem Koordinatensystem abzuhängen (Lacquaniti et al., 1995). Die Neuronen reflektieren mehr die Position und Kinematik der jeweiligen Bewegung als die Kraft, die zur Ausführung der Bewegung nötig ist (Kalaska et al., 1990).

Tanné et al. (1995) konnte durch eine Injektion von retrograd verlaufenden Transmittern in PMd auch eine Verbindung zwischen dem inferioren Parietallappen (IPL) und dem dorsalen prämotorischen Kortex (PMd) aufzeigen.

Frontaler und parietaler Kortex stehen untereinander über kortikokortikale Bahnen in enger Verbindung. Hierbei werden sensorische, sensible und visuelle Informationen im parietalen Kortex integriert und für die Steuerung der motorischen Bewegungen genutzt (Rizzolatti et al., 1998).

1.1.3 Der primäre motorische Kortex

Der primäre motorische Kortex ist im Lobus frontalis gelegen. Der posteriore Teil des Frontallappens beherbergt die Regionen, von denen man ursprünglich annahm, daß sie für die motorischen Kontrolle zuständig sind (Penfield und Welch, 1951; Woolsey et al., 1952). Die eine liegt an der lateralen Konvexität des Frontallappens, entspricht dem prämotorischen Kortex und umfaßt den größten Anteil der Brodmann Area 6.

Er geht über in die Brodmann'sche Area 4, den vorrangigen Ausgangspunkt der Pyramidenbahn. Die Area 4 erhält zahlreiche Zuflüsse u. a. von dem Thalamus, den Stammganglien, den prämotorischen Arealen 6 und 8, den cingulären Arealen sowie von den primären und sekundären somatosensiblen Regionen.

Die dritte ist an der mesialen kortikalen Oberfläche gelegen und entspricht der SMA.

Der primäre Motorkortex (M1), definiert auch als der „agranular sector“ des Frontallappens, wird sowohl in verschiedenen anatomische, als auch in funktionell getrennte Gebiete unterteilt (Rizzolatti et al., 1998). Vogt und Vogt (1919) erstellten eine genaue Kartierung des menschlichen Motorkortex, basierend auf zytoarchitektonischen Unterschieden. Diese Einteilung konnte durch Förster (1936), der Untersuchungen mittels elektrischer Oberflächenstimulation durchführte, bestätigt werden. So unterscheidet man im menschlichen Lobus frontalis verschiedene motorische Rindengebiete, die vor dem Sulkus centralis gelegen sind: den Gyrus praecentralis (Area 4), von dem Willkürbewegungen in Gang gesetzt werden, den prämotorischen Kortex (PM) mit den Arealen 6α, 6β und 8, den superioren (SF) und inferioren (IF) frontalen Sulkus, den superioren (SP) und inferioren (IP) präzentralen Sulkus, wobei der letztere in einen aufsteigenden (Ipa) und einen

deszendierenden (IPd) Anteil unterteilt wird, den inferioren Gyrus (IFG), der heute den Area 44 und 45 nach Brodmann entspricht, den medialen (MFG) und den superioren (SFG) frontalen Gyrus.

Man versuchte, diese Ergebnisse mit Untersuchungen, die an Macaque Affen erhoben wurden, zu belegen (Matelli et al. 1985, 1991). Die Kartierung des Motorkortex des Affen, basierend auf zytoarchitektonischen und histochemischen Daten, weist einige Ähnlichkeiten auf, wobei es schwierig ist, einen 100%igen Vergleich zu erstellen.

Die Hirnregion F1 der Affen entspricht der Area 4 des Menschen nach Brodmann, F2 und F7 bilden den superioren Anteil der Area 6, F4 und F5 den inferioren. F3 und F6 entsprechen der mesialen Oberfläche der Area 6 und bilden das supplementär motorische Areal (SMA) (weitere Parzellisierung des Motorkortex s. unter Wise et al. 1991; Matelli und Luppino, 1996). Eine ausführlichere Einteilung und Beschreibung der SMA folgt später.

1.1.4 Der prämotorische Kortex

Der prämotorische Kortex (PM) oder der „nonprimary motor cortex“, von dem man weiß, daß er sich aus vielen funktionell verschiedenen, kortikalen Feldern zusammensetzt, umfaßt die Areale 6 α , 6 β , 8, 24 und 45 nach Brodmann (Kurata, 1994; Preuss et al., 1996). Diese Gebiete stehen in doppelläufiger Verbindung mit dem Thalamus, der wiederum in Verbindung mit dem Pallidum und dem Kleinhirn steht.

Von dem prämotorischen Kortex (PM) wird ein medialer und ein lateraler Anteil unterschieden (Wise et al., 1996). Die medialen prämotorischen Areale entsprechen der supplementär motorischen Area (SMA), auf die später noch genauer eingegangen wird, und den cingulären motorischen Arealen (CMA). Der laterale prämotorische Kortex setzt sich aus einem dorsalen (PMd) und einem ventralen Teil (PMv) zusammen und ist rostral von dem primär motorischen Kortex (M1) und kaudal des Sulkus arcuatus gelegen. Rostral dieser Gebiete, aber immer noch innerhalb der Areale 6, 8 und 45, befinden sich die zwei okulomotorischen Rindengebiete, von denen willkürliche Augenbewegungen gesteuert werden: das ventral gelegene, frontale Augenfeld („frontal eye field“, FEF) und das rostromedial zu dem dorsalen

prämotorischen Kortex (PMd) gelegene supplementäre Augenfeld („supplementary eye field“, SEF) (Duus, 1990).

Der dorsale prämotorische Kortex (PMd) und der ventrale prämotorische Kortex (PMv) haben untereinander selbst keine engen kortikokortikalen Verbindungen (Kurata, 1991) und weisen sogar funktionelle Unterschiede auf. So ist PMd verantwortlich für die Planung von Bewegungen, die auf willkürlichen, sensorischen Stimuli beruhen, während PMv eine stärkere Aktivierung während der Bewegungsausführung selbst zeigt (Kurata, 1994; 1993). Studien, die Passingham (1993) an Affen durchführte, bewiesen, daß der dorsale prämotorische Kortex (PMd) von großer Bedeutung für die Ausführung visuell gesteuerter Bewegungen ist.

Der dorsale prämotorische Kortex (PMd) weist direkte kortikokortikale Verbindungen zu dem parieto-okzipitalen, visuellen Areal (PO), zu Gebieten des superioren parietalen Kortex (SPL) und zu dem primären motorischen Kortex (M1) auf, während die Neuronen des ventralen prämotorischen Kortex (PMv) keine Projektionen vom visuellen parietalen Kortex, sondern von dem ventrolateralen präfrontalen Kortex und den anterioren intraparietalen Arealen (AIP) erhalten (Tanné et al., 1995).

Mushiake (1991) zeigte in einer Studie, daß Zellen des dorsalen und ventralen prämotorischen Kortex eine höhere Aktivierung während der Durchführung von visuell-räumlich geführten Aufgaben haben als bei der Durchführung von Bewegung aus dem Gedächtnis heraus.

1.1.5 Die supplementär motorische Area (SMA)

Wie zuvor schon erwähnt, gehört die supplementär motorische Area (SMA) zusammen mit den cingulären motorischen Arealen (CMA) zu den medialen Anteilen des prämotorischen bzw. „nonprimary-motor“ Kortex.

Die SMA liegt an der mesialen Oberfläche, dorsal des Sulkus cingulum und galt früher als ein einheitliches, motorisches Areal im frontalen agranulären Kortex. Strukturelle und funktionelle Studien, sowohl an Affen als auch an Menschen, belegen eine weitere Unterteilung der SMA (Luppino et al., 1991; Matsuzaka et al., 1992; Rizzolatti et al., 1996b; Tanji, 1996; Dettmers et al. 1995; Stephan et al., 1995).

Matelli et al. (1991) konnten zytoarchitektonische Unterschiede innerhalb der mesialen Area 6 aufzeigen. Diese Ergebnisse konnten durch Luppino et al. (1991) bestätigt und erweitert werden, da er zusätzlich auch funktionelle Unterschiede mit Hilfe von Mikrostimulation beschreiben konnte.

Aufgrund dieser Ergebnisse unterschied man in der mesialen Area 6, der supplementär motorischen Area (SMA), einen rostralen Teil, F6 bei den Affen (Matelli et al., 1991), der der prä-SMA beim Menschen entspricht, von einem kaudalen Teil, F3 bei den Macaque Affen, entsprechend der SMA proper des Menschen (Tanji, 1994). Die SMA proper wird vermutlich weiter in einen ventralen und einen dorsalen Anteil und eine „intermediate area“ unterteilt (Grafton et al., 1996; Stephan et al., 1995; Tyska et al., 1994).

Zusätzliche histologische Untersuchungen, die eine reziproke Verbindung zwischen der SMA proper und dem primären motorischen Kortex (M1) aufzeigten und ebenfalls bewiesen, daß nur die prä-SMA massive Projektionen vom präfrontalen Kortex erhält, unterstützten die These, daß in dem mesialen Areal 6 zwei Regionen unterschieden werden müssen (Dum und Strick, 1991; Matsuzaka et al., 1992).

Die prä-SMA (F6) erhält zahlreiche Projektionen über kortikokortikale Verbindungen von der Area 46, von dem anterioren prämotorischen Kortex, den anterioren Teilen des Zingulums und dem inferioren parietalen Kortex (IPL). Die SMA proper (F3) steht in enger kortikokortikaler Verbindung mit M1, den posterioren Teilen des Zingulums und mit dem ventralen prämotorischen Kortex (PMv) (Luppino et al., 1993; Tanji et al., 1996).

Da die SMA proper mit dem Rückenmark selbst in enger Verbindung steht, geht man davon aus, daß die Neuronen in diesem Gebiet am stärksten bei der Ausführung einer Bewegung aktiviert werden (Dum und Strick, 1991; Dettmers et al., 1995). Dahingegen zeigt die prä-SMA, die keine Fasern an das Rückenmark sendet, ihre signifikanteste Aktivierung bei der Kontrolle der Ausführung komplexer motorischer Bewegungen (Matelli et al., 1993).

1.2. Bildgebende Verfahren - functional brain imaging

Um die unterschiedlich aktivierten Hirnstrukturen aufzuzeigen, gibt es verschiedene bildgebende Verfahren, die die komplexen Vorgänge im menschlichen Gehirn darstellen.

Verfahren der funktionellen Bildgebung, genannt „brain mapping“, erstellen eine Kartierung der menschlichen Gehirnfunktion. Aspekte dieser funktionellen Bildgebung in den Neurowissenschaften sind die Zuordnung von bestimmten Funktionen zu bestimmten Strukturen im Gehirn. Studien an Gesunden können uns eine Kartierung visueller, motorischer und somatosensibler Systeme liefern. Desweiteren ist es möglich, mittels dieser funktionellen, bildgebenden Verfahren ein Zusammenspiel von Hirngebieten, die Pathogenese und Lokalisation von Krankheiten und Änderungen der zerebralen Organisation bei peripheren oder zentralen Läsionen durch Lern- und Adaptationsvorgänge sowie Therapien darzustellen.

Trotz der weitreichenden Möglichkeit, die die funktionelle Bildgebung bietet, wird nur ein geringer Teil in der klinischen Medizin eingesetzt.

Bedeutende Methoden des „brain mapping“ beinhalten:

Elektroenzephalographie (EEG), Magnet-Enzephalographie (MEG), Positronenemissionstomographie (PET), single photon emission computed tomography (SPECT), Magnetresonanztomographie (MRS) und funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT).

Nicht so weit verbreitete Methoden zur Gewinnung von Informationen bezüglich der Funktionalität stellen die intraoperativen Techniken, wie z.B. das „intrinsic signal imaging“ (ISI) auch genannt „optical imaging“, die Thermoenzephalographie (TES) und die „radioisotope probe measurements“ (RIP) dar.

Die Ergebnisse können auf einen anatomischen Referenzatlas bezogen oder auf anatomische Bilder superimponiert werden.

Es existieren mathematische Verfahren, um die Ergebnisse einzelner Untersuchungen auf standardisierte Gehirne zu projizieren und somit miteinander in Beziehung zu stellen. Erst dadurch ist es möglich, die Ergebnisse verschiedener Techniken und Laboratorien miteinander zu vergleichen. Außerdem erhalten wir Informationen über die Organisation, Struktur und Funktion gesunder Gehirne sowie über pathologische Vorgänge und Veränderungen.

Da in der vorliegenden Arbeit die Ergebnisse durch eine funktionelle MRI-Aktivierungsstudie ermittelt wurden, wird nun auf dieses bildegebende Verfahren näher eingegangen.

Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) stellt eine nicht invasive Methode dar. Sie wurde zum ersten Mal Anfang der 90er Jahre angewendet und stellt Bilder her, die auf lokalen Änderungen der paramagnetischen Eigenschaften des Blutes beruhen.

Die ersten kernspintomographischen Aktivierungsmessungen wurden von Belliveau und seinen Mitarbeitern durchgeführt. Sie benutzten paramagnetische Kontrastmittel als vaskuläre Marker für ihre first-pass Untersuchungen (Belliveau et al., 1991).

Ogawa (1990) und Turner (1991) fanden unabhängig voneinander bei Untersuchungen an Tieren heraus, daß bei der Erstellung von MR-Bildern ein Kontrastunterschied entsprechend der unterschiedlichen Sättigung des Blutes mit Sauerstoff festzustellen war.

Diese Beobachtungen wurden auf die Tatsache zurückgeführt, daß desoxygeniertes Hämoglobin paramagnetischer ist als oxygeniertes (vermerkt von Faraday; gemessen von Pauling und Coryll, 1936). Desoxygeniertes Hämoglobin kann für die MRT insofern als natürliches Kontrastmittel angesehen werden.

Kwong et al. (1992) und Ogawa et al. (1990) waren als erste in der Lage, die Änderungen des Desoxyhämoglobins im menschlichen visuellen Kortex im Rahmen von MRI Messungen aufzuzeigen.

Dieses Verfahren ermöglicht mit hoher räumlicher Auflösung die Identifikation aktivierter Hirnstrukturen und somit auch die Analyse motorischer und sensorischer Funktionen, sowie komplexer neurophysiologischer Leistungen.

Die Untersuchungen sind beliebig oft durchführbar, da keinerlei Strahlenexposition besteht. Eine detaillierte Erklärung zur Funktionsweise des fMRT ist in den folgenden Abschnitten zu lesen.

1.3. Ziele und Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Das Ziel der hier vorliegenden Arbeit ist die Identifizierung der Hirnstrukturen, die bei unterschiedlicher visueller Aufmerksamkeit und visuell geführten Bewegungen aktiviert werden, im Vergleich zu den Hirnarealen, die für die Ausführung von intern generierten Bewegungen sowohl mit offenen als auch mit geschlossenen Augen genutzt werden.

Ein regelmäßiges Wiederholen und Üben von motorischen Bewegungen führt zur Automatisierung dieser Bewegung. Damit ist die Basis für eine intern generierte Bewegung gegeben (Wolpert et al., 1995; Gottlieb, 1994). Der motorische Kortex ist in der Lage, auf das Erlernte zurückzugreifen und so die automatisierte Bewegung auszuführen (Shadmehr und Mussa-Ivaldi, 1994; Shadmehr und Brashers-Krug, 1997).

2. Methoden und Grundlagen

2.1. Die Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Magnetresonanztomographie gehört zu den heute mit am häufigsten angewandten, bildgebenden, diagnostischen Verfahren. Synonyme hierfür sind auch

- die Kernspintomographie
- Nuklearmagnetresonanztomographie
- Magnetresonanz-Imaging (MRI).

Um die Funktionsweise des in den frühen 80er Jahren zur Diagnostik und Forschung neu eingeführten MRT zu erklären, müssen vier Voraussetzungen kurz erläutert werden:

1. Kernspin
2. Starkes, homogenes Magnetfeld
3. Kernmagnetresonanz (Beeinflussung der Kerne durch einen Hochfrequenzimpuls)
4. Relaxation

1) Kernspin

Unter „Kernspin“ versteht man einen Eigendrehimpuls von Atomkernen um ihre Längsachse.

Der Kern selbst enthält - unter anderem - Protonen, das sind kleine Teilchen mit positiver elektrischer Ladung, und weist die Eigenschaft eines „Kernspins“ auf, sobald der Kern eine ungerade Zahl von Protonen und Neutronen besitzt. Der einfachste Atomkern mit dem größten magnetischen Moment ist der Wasserstoffkern (H^+). Er kommt im Körper am meisten vor.

Der Eigendrehimpuls der Atomkerne um ihre Längsachse ist wegen der Rotation der elektrischen Ladung mit der Ausbildung eines schwachen Magnetfeldes verbunden; was bedeutet, der Atomkern selbst stellt einen magnetischen Dipol da.

2) Magnetfeld

Bringt man die Protonen in ein hohes Magnetfeld, kommt es zur Ausrichtung der einzelnen Kerne. Es entsteht eine parallele und eine antiparallele Ausrichtung der Kerne. Diese beiden Ausrichtungen liegen auf unterschiedlichem Energieniveau. Solange die Anzahl der parallel ausgerichteten Kerne der der antiparallel ausgerichteten Kerne entspricht, kann kein Signal ausgebildet werden. In der Materie selbst (hier im Körper) sind die Protonen zufällig verteilt, so daß sich eine Magnetisierung gegenseitig ausgleicht (keine Nettomagnetisierung). Kommen diese Protonen nun in ein hochfrequentes elektromagnetisches Wechselfeld, wird dieser Gleichgewichtszustand gestört und eine Mehrzahl von Kernen richtet sich in die

energetisch günstigere Position - parallel zum Magnetfeld - aus. Diese Ausrichtung kann nie vollständig parallel zur Nord-Süd-Achse des Magnetfeldes erfolgen, da aufgrund der Eigenrotation der Kerne immer ein Winkel entsteht, mit dem die Kerne um ihre eigene Längsachse rotieren. Diese Kreiselbewegung selbst wird „Präzession“ genannt, wobei die Geschwindigkeit dieser „Präzessionsfrequenz“ bzw. „Lamorfrequenz“ von der Stärke des Magnetfeldes abhängig ist.

Ein Proton mit Spin kreiselt (präzidiert) mit einer Präzessionsfrequenz in einem Magnetfeld um dessen Feldlinien; analog zu einem Kreisel mit einem Drehimpuls im Gravitationsfeld der Erde.

Das Magnetfeld, das benötigt wird, um ein Signal auszulösen, benötigt eine sehr hohe Feldstärke von 0,1 - 4 Tesla (meist ca. 1 - 1,5 Tesla); im Vergleich beträgt das Magnetfeld der Erde ca. 50 mikro Tesla und ein Haushaltsmagnet bewegt sich in einer Größenordnung von milli-Tesla (1 Tesla = 10000 Gauß).

3) Kernmagnetresonanz

Durch Einstrahlung eines Hochfrequenzimpulses (MHz-Bereich) werden die ausgerichteten Spins im Magnetfeld um 90° (bzw. 180°) aus ihrer Gleichgewichtslage herausgekippt. Das ist nur möglich, wenn der Hochfrequenzimpuls und die Spins in „Resonanz“ treten, was bedeutet daß, sie die gleiche Frequenz haben müssen. Der eingestrahelte Impuls muß auf die anzuregenden Atome und das Magnetfeld abgestimmt sein, da die verschiedenen Atome unterschiedliche Präzessionsfrequenzen haben und von der Magnetfeldstärke abhängig sind. Für das Wasserstoffatom gelten z. B. folgende Werte: 42,6 MHz bei $B=1,0$ Tesla und 64,0 MHz bei $B=1,5$ Tesla.

4) Relaxation

Nach Abschalten des Hochfrequenzimpulses bewegen sich die Atomkerne wieder in ihre Gleichgewichtslage zurück. Dieser Vorgang wird Relaxation genannt und gibt ein Signal frei. Die Zeit bis zur Registrierung dieses Signales wird als Relaxationszeit angegeben und ist abhängig von dem Dichtegrad der Wassermoleküle in den verschiedenen Gewebearten; je mehr Wassermoleküle in einem Gewebe, um so schneller die Relaxationszeit.

Man unterscheidet zwei Zeitkonstanten, die longitudinale Relaxationszeit (T1-Zeit) und die transversale Relaxationszeit (T2-Zeit), von denen die Rückkehr der Protonen

in ihre Ausgangslage nach Abschalten des Hochfrequenzimpulses abhängig ist. Die Messung der T1- und der T2-Zeit wird als Grundlage für die Bilderzeugung genutzt. In Abhängigkeit davon, welche der beiden Zeiten genutzt wird, bezeichnet man die erzeugten Bilder als „T1- bzw. T2-gewichtet“. Abgesehen von diesen Bildern können außerdem noch protonengewichtete Bilder erzeugt werden.

Im Rahmen der Relaxation senden die Protonen im Magnetfeld eine Hochfrequenzstrahlung in Form einer elektromagnetischen Schwingung im Megahertz-Bereich aus (Echo). Diese Schwingungen werden von derselben Spule empfangen, die zuvor die Radiofrequenzimpulse zur Ablenkung der Protonen ausgesendet hat.

Der Computer ist in der Lage anhand dieser Schwingungen zu rekonstruieren, an welcher Stelle im Raum sich wieviele Atome befinden. Mit Hilfe dieser Information kann ein zwei- oder dreidimensionales Bild der zu untersuchenden Schichten zusammensetzen. Als Standard werden Schichten, die sich aus kleinen Quadern zusammensetzen (Voxel = Volumen x Element), in einer Dicke von 1-10 mm und einer ihrer Schichtdicke entsprechenden Höhe untersucht. Die Gesamtheit der Kantenlänge entspricht der Größe der Bildmatrix.

Für jedes einzelne Voxel wird im MRT die Signalintensität bestimmt. Ihr entsprechend wird dem einzelnen Meßwert eines Voxels auf einem Monitor oder auch einem Filmträger im entsprechenden Bildpunkt (Pixel = Bild x Element) ein Grauwert oder eine Farbe zugeordnet. Je nach Aufnahmeverfahren können so wasser- und fettreiche Gewebe als helle Flächen, wasserstoffarme Gewebe und Blutgefäße als dunkle Flächen dargestellt werden. Die Deutlichkeit eines Bildes hängt zum einen von der Dichte der Protonen ab und wird zum anderen von der lokalen Umgebung der Wasserstoffmoleküle beeinflusst. Zusätzliche Begrenzungen der Bildauflösung stellen thermisches Rauschen und die Dämpfung durch die Leitfähigkeit des menschlichen Körpers dar.

Im Rahmen einer MRT-Messung stehen eine Vielzahl verschiedener Meßsequenzen mit unterschiedlicher Aussagekraft der Bilder zur Verfügung. Am meisten werden heute 2D-Bilder hergestellt. Hierbei wird jede Schicht zeilenweise angeregt und dort kodiert, so daß das Empfangssignal aus dem Echo der einzelnen Zeile dieser Schicht besteht. Es entsteht ein Rohdatensatz. Anschließend verläuft die selbe

Prozedur mit den nächsten Schichten, solange, bis die Rohdatensätze aller Schichten gefüllt sind.

Folgende Größen können in der MRT bestimmt werden:

1. Protonendichte (Wassergehalt)
2. Relaxationszeiten (T1, T2)
3. Flowbestimmung (zur Gefäßdarstellung)

Die nachfolgende Tabelle zeigt das Signalverhalten einiger wichtiger Gewebe bzgl. ihrer T1- und T2-Relaxation:

| Signalverhalten | T1-gew. Bild | T2-gew. Bild |
|---------------------|--|---------------------------------------|
| signalreich | Fett | Liquor, Ödem, Flüssigkeit |
| mittlere Intensität | Lymphknoten, Muskulatur, Knochenmark, Knorpel | Fett, Knochenmark |
| signalarm | Liquor, Zysten, Flüssigkeit, Verkalkung, Kortikalis | Kortikalis, Verkalkung, Muskulatur |

Tab. 1: Unterschiede im Signalverhalten der T1 und T2-gewichteten Bilder.

2.1.1. Das funktionelle MRT

Das funktionelle MRT ist eine seit 1991 angewandte MR-Technik zur Darstellung der Physiologie des Gehirns in Abhängigkeit der anatomischen Strukturen und dient der nichtinvasiven Identifizierung verschiedener Hirnareale, die bei unterschiedlichen neuronalen Prozessen aktiviert werden.

Sowohl Kwong et al. als auch Ogawa et al. zeigten in ihren Studien, daß es im visuellen Kortex bei Blick in helles Licht zu einer Änderung des Desoxyhaemoglobingehalts in den Gefäßen des Sulcus calcarinus kam, die eine meßbare Änderung des Kontrasts der MRI Bilder herbeiführte (Ogawa et al. 1990; Kwong et al., 1992). Diese Entdeckung wurde als BOLD (blood oxygenation level dependent) Kontrast bezeichnet. Der zur Erstellung von Aktivierungsbildern

verwendete BOLD Kontrastmechanismus setzt sich aus einer komplexen Folge aus neurophysiologischen Veränderungen zusammen (Ogawa et al. 1990).

2.1.1.1. Der BOLD-Kontrast

Der BOLD-Kontrastmechanismus beruht auf der vom Sauerstoffgehalt abhängigen, unterschiedlich, magnetischen Eigenschaft des Blutes bzw. des Hämoglobins. Desoxygeniertes Hämoglobin besitzt einen stärker, magnetischen Moment als oxygeniertes Hämoglobin. Oxygeniertes Hämoglobin ist diamagnetisch und desoxygeniertes paramagnetisch.

Jede Verschiebung des Gleichgewichts an oxygeniertem und desoxygeniertem Hb führt zu einer Veränderung der lokalen, magnetischen Eigenschaft des Gewebes, welche Suszeptibilität genannt wird.

Untersuchungen mittels optischer Verfahren bewiesen, daß es bei neuronaler Aktivierung zu einer Änderung des regionalen Blutflusses kommt. (Frostig et al., 1990). Aufgrund dieser Tatsache wissen wir, daß oxygeniertes Blut vermehrt aktivierten Arealen zugeführt wird. Wegen des verringerten magnetischen Momentes des oxygenierten Blutes, kommt es zu einer Erniedrigung der Suszeptibilität im aktivierten Gebiet.

Ein Eintreten des BOLD-Kontrastes hängt davon ab, daß sowohl der zusätzliche Energiebedarf als auch der Sauerstoffverbrauch durch die bei Aktivierung eintretende Perfusionserhöhung überkompensiert werden. Dies alles ist ebenfalls abhängig von der Zeitkonstanten der hämodynamischen Regulation, die im Bereich von 4 -7 s liegt.

2.1.1.2. Meßmethoden

Die für das fMRT verwendeten Meßmethoden zeichnen sich dadurch aus, daß sie sensibel für jede Änderung im lokalen Magnetfeld (Suszeptibilitätsänderungen) sind. Die Suszeptibilität ist nicht nur von dem Gleichgewicht zwischen oxygeniertem und desoxygeniertem Blut abhängig, sondern auch von den unterschiedlich, magnetischen Eigenschaften der einzelnen Gewebstypen.

Die Meßmethode, die sich für das MRT durchgesetzt hat, ist das Echo-Planar-Imaging (EPI)-Verfahren (Kwong et al., 1992). Dieses erlaubt die Aufnahme eines Einzelbildes mit einer Akquisitionszeit von 50 - 100 ms. 16 -32 Schichten lassen sich

damit in einer Meßzeit von 1 - 3s akquirieren und erlauben somit eine dreidimensionale Datenakquisition. Die räumliche Auflösung der fMRT beträgt je nach Meßsequenz ca. 1 - 3 mm in der gemessenen Schicht (Frahm, 1993).

2.1.1.3. Paradigmen

Um eine bestimmte Gehirnregion selektiv aktivieren zu können, muß eine genaue Designmatrix festgelegt sein. Da nicht die Aktivität selbst gemessen wird, sondern deren lokale Änderungen, müssen die Paradigmen so gewählt werden, daß eine Phase der Aktivierung mit einer Ruhephase („steady state“) abwechselt.

In der Phase der Aktivierung kommt es zu einem Anstieg der regionalen Hirndurchblutung. Die Suszeptibilität nimmt zu, da der Anteil an oxygeniertem Hämoglobin überproportional steigt. Dies führt zu einem Anstieg der Signalintensität der T_2 -gewichteten MR-Bilder. Mittels diesen Blockdesigns mit einem kontinuierlichen Wechsel zwischen Aktivierungs- und Ruhephase läßt sich der BOLD-Kontrast am besten ausnutzen.

2.2. Datenverarbeitung

Die fMRT Datensätze müssen mittels eines statistischen Auswertungsprogrammes, z.B. SPM 96, verarbeitet werden. Auf den folgenden Seiten soll auf die charakteristischen Eigenschaften der im fMRT ermittelten Daten und deren Auswertung anhand des Statistical Parametric Mappings (SPM 96) eingegangen werden.

2.2.1. Charakteristik der im fMRT ermittelten Daten

Wie zuvor beschrieben werden die im MRT ermittelten Daten in Rohdatensätzen verarbeitet. Mittels einer Fourier-Transformation werden alle gesammelten Rohdatensätze in eine Bildmatrix umgeformt. Mit geeigneten, statistischen Methoden können durch die Bildung von Signaldifferenzen, Aussagen über die Aktivierungszustände während der zu untersuchenden Bedingung aufgestellt werden.

Schon feine Signalunterschiede können mit geeigneten, statistischen Auswertungsverfahren dargestellt werden. Alle Analysemethoden beruhen auf der statistischen Mittelung des inkohärenten Rauschens, während in den aktivierten Regionen fortlaufend kohärentes Signal akkumuliert wird. (Reiser et Semmler, 1997, Kap. 1)

2.2.2. Grundlagen des Statistical Parametric Mapping (SPM)

Die in dieser Studie ermittelten Daten wurden mittels des Statistical Parametric Mapping (SPM) ausgewertet. Dieses Auswertungsprogramm basiert auf der Intensität der ermittelten Voxelsignale der Bildmatrix. Es wertet diese anhand eines multiplen Regressionsansatzes über die Dimensionen Zeit und Raum aus (Friston Kap. 2, 1997). Um mit dem SPM spezifische, neurophysiologische Antworten aus den ermittelten fMRT Daten zu erhalten, müssen die experimentellen Designs in eine mathematische Struktur, die Designmatrix, gebracht werden.

Auf den folgenden Seiten sollen die einzelnen Schritte des SPM - Auswertungsprogrammes dargestellt werden.

2.2.2.1. SPM - Datenanalyse

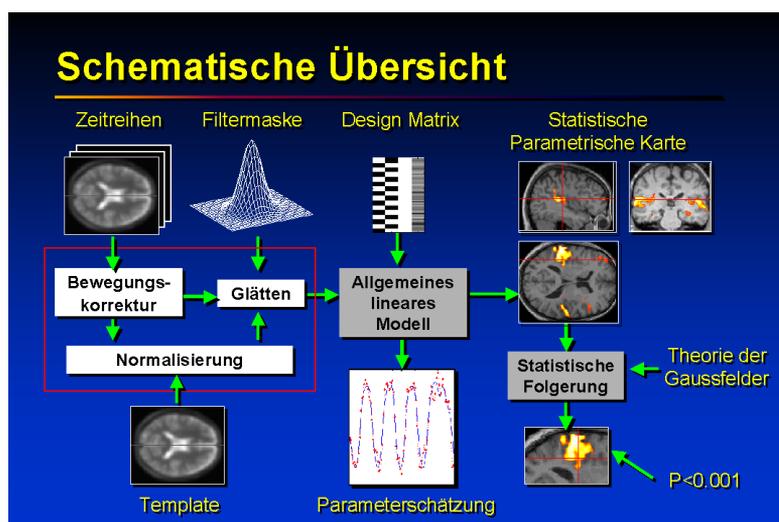


Abb.1. Schematische Übersicht der SPM-Datenanalyse: Die Abbildung zeigt im Groben eine Aufteilung der SPM-Datenanalyse. Links im Bild sind die Verarbeitung der Zeitreihen in Bewegungskorrektur, die Normalisierung der Templates und das Glätten der Filtermaske dargestellt. In der Mitte wird das allgemeine lineare Modell gezeigt und am rechten Bildrand wird die Erstellung der statistischen parametrischen Karte kurz erläutert.

Die Schritte der Analyse setzen sich zusammen aus

1. Bewegungskorrektur („Realignment“),
2. Räumliche Normalisierung („Spatial Normalization“),
3. Räumliches Glätten („Spatial Smoothing“),
4. Statistische Analyse mittels des „general linear model“ (GLM).

2.2.2.2. Bewegungskorrektur („Realignment“)

Daß schon die kleinsten Signalveränderungen im Rahmen der fMRT - Daten bemerkt und aufgezeigt werden, führt dazu, daß selbst geringgradige Kopfbewegungen, die sich während der Messung nicht komplett vermeiden lassen, zu Signalen führen, die dann fälschlicherweise als Aktivierungen interpretiert werden. Um solche Fehler zu vermeiden, muß vor der richtigen statistischen Datenanalyse eine Bewegungskorrektur laufen.

Der erste Schritt der Bewegungskorrektur ist, mit dem jeweils ersten Bild einer Meßreihe für jede Versuchsperson ein Referenzbild herzustellen. Alle anderen Bilder im Rahmen eines Scans, die nur minimal von diesem Bild abweichen, werden durch Rücktranslation und Rückrotation mit dem Referenzbild zur Deckung gebracht. Das Ausmaß der Verschiebung wird anhand der kleinsten quadratischen Abweichungen geschätzt und durch die räumliche Rücktranslation anhand der geschätzten Bewegungsparameter korrigiert.

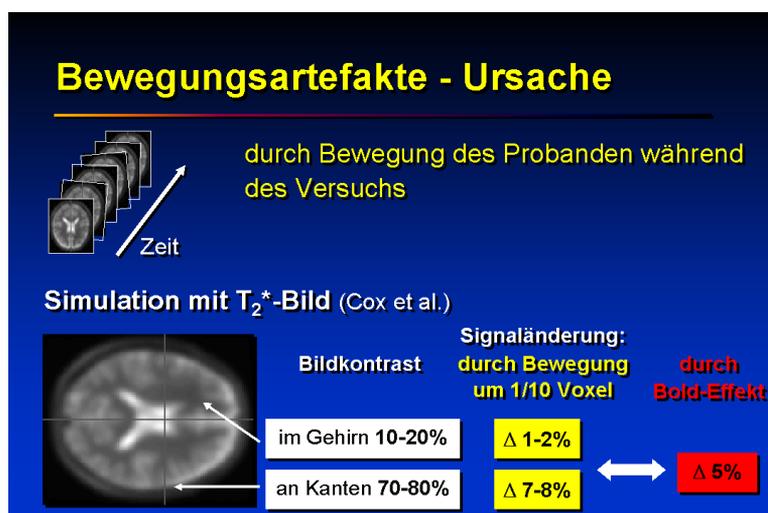
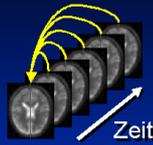


Abb. 2. Ursache von Bewegungsartefakten: Die Abbildung zeigt zu welchen Veränderungen es im T_2 -Bild durch Bewegungen des Probanden von 1/10 des Voxels kommt. Diese Signaländerungen bewegen sich im Bereich von 5%.

Bewegungskorrektur - Prinzip



paarweise Registrierung: Ein Referenzbild aus der Zeitserie wird ausgewählt und alle anderen darauf abgebildet (registriert)

Schritte

- ✓ Parameterbestimmung von 6 Parametern (rigid body), welche die Transformation zwischen dem jeweiligen Bild und einem Referenzbild beschreiben
- ✓ Transformation anwenden
- ✓ optionales Adjustment

Abb. 3. Prinzip der Bewegungskorrektur: Das Prinzip der Bewegungskorrektur liegt darin, daß alle registrierten Bilder auf einem aus der selben Zeitreihe ausgewählten Referenzbild abgebildet werden. Die Schritte dieser paarweisen Registrierung liegen in der Parameterbestimmung, der Anwendung der Transformation und dem optimalen Adjustment.

2.2.2.3. Räumliche Normalisierung („Spatial Normalization“)

Das räumliche Normalisieren ist notwendig zur Durchführung der voxelbasierten Analyse der bildlichen Daten, um im Rahmen einer Gruppenanalyse alle Daten von unterschiedlichen Gehirnen auf ein anatomisch definiertes und standardisiertes Gehirn zu überführen (Friston, Kap. 2, 1997). Während des Vorgangs der Normalisierung werden die Bilder so lange verzerrt, bis sie mit den Koordinaten eines Standardgehirns übereinstimmen. Diese Transformation der Bilder in einen standardisierten anatomischen Raum wurde zunächst in ein „Standardgehirn“, wie es in dem Atlas von Talairach & Tournoux (1988) definiert ist, durchgeführt. Das von den beiden Genannten eingeführte Koordinatensystem basiert auf einer transversalen Grundebene durch die vordere und hintere Kommissur, einer koronaren Grundebene vertikal dazu durch die vordere Kommissur und einer sagittalen Grundebene durch den Interhemisphärenspalt. Mit Hilfe dieser Einteilung der anatomischen Strukturen des Gehirns besteht die Möglichkeit, jeden einzelnen Punkt im Gehirn anhand der auf diese Ebene bezogenen Koordinaten zu definieren.

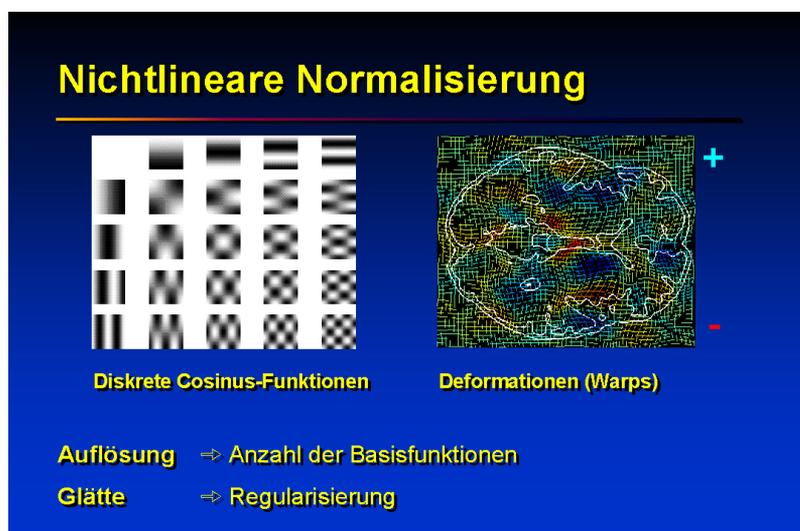


Abb. 4. Prinzipien der nichtlinearen Normalisierung: Der Vorgang des räumlichen Normalisierens ist eine Voraussetzung für die Durchführung der voxelbasierten Analyse der bildlichen Daten. Alle, im Rahmen einer Gruppenanalyse erhobenen Daten, werden auf eine anatomisch definiertes und standardisiertes Gehirn überführt.

2.2.2.4. Räumliches Glätten („Spatial Smoothing“)

Das Glätten beinhaltet das Aufrollen der Daten mit einem „smoothing kernel“ und setzt sich aus zwei wichtigen Teilen zusammen. Erstens kommt es zu einer Reduktion des für jeden Voxel einzeln betrachteten, hochfrequenten Rauschanteils zu Gunsten des niederfrequenten Signalanteils. Zweitens werden die Daten mit einer Gaussian Faltungsmaske (Kernel) aufgerollt und können so nach dem Prinzip des „Gaussian field model“ ausgerichtet werden. Diese beiden Punkte sind die Voraussetzung dafür, die Theorie der Gaussfelder zu nutzen, um eine statistische Schlußfolgerung über die regionalen, spezifischen Effekte zu machen.

Desweiteren können durch den Einsatz von Filtern Störfrequenzen herausgefiltert werden, die zum Beispiel aus der Atmung (0,25 Hz) oder aus dem Herzschlag (1 Hz) resultieren.

Glätten - Definition

- ✓ gewichtete, additive Verknüpfung eines Bildpunktes mit benachbarten Bildpunkten
- ✓ Festlegung der Wichtung der Nachbarschaft durch Filtermaske (Kernel)

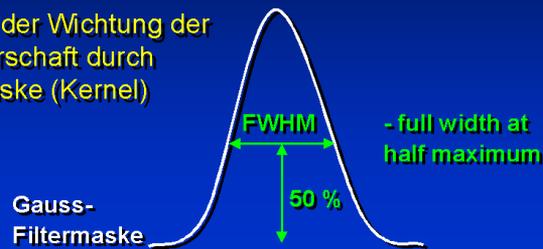


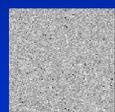
Abb. 5 Definition des Glättens: Im Rahmen des Glättens kommt es zu einer Verknüpfung eines Bildpunktes mit benachbarten Bildpunkten; die Festlegung der jeweiligen Wichtung der Nachbarschaft erfolgt durch die Filtermaske, das „smoothing kernel“.

Glätten - Anwendung

Ziel

- ✓ Verbesserung Signal-Rausch-Verhältnis
- ✓ Voraussetzung für Theorie der Gauss-Felder
- ✓ Berücksichtigung der inter-individuellen Variabilität

Beispiel zur Rauschunterdrückung



Weisses
Rauschen



Geglättetes
Bild

Abb. 6. Die Ziele des Glättens: Das Glätten kommt zur Anwendung, um eine Verbesserung im Signal-Rausch-Verhältnis zu erzielen, um die Voraussetzung für die Anwendung der Gauss-Felder zu gewährleisten und, um die interindividuellen Variabilitäten zu berücksichtigen.

2.2.2.5. Statistische Analyse mittels des „General linear model“ (GLM)

Die statistische Analyse gestaltet die gesammelten Daten in der Art, daß sie den verschiedenen Paradigmen der jeweiligen Aktivierungsphase, der Ruhephase und auch den Fehlern zugeteilt werden. Diese Zuteilung wird mittels des „General linear model“ durchgeführt. Es wird eine Designmatrix erstellt, in der das experimentelle Paradigma

und die Abfolge der Stimulusbedingungen kodiert werden. Anschließend folgt eine voxelweise Aktivitätsbestimmung über die gesamten Bedingungen.

Das SPM - Auswertungsprogramm arbeitet immer mittels Kontrastbildung. Kontraste sind benutzerspezifische Vektoren und kodieren die Lokalisation interessierender Effekte. Für jeden Kontrast und auch jedes einzelne Voxel wird im Rahmen der SPM - Analyse ein t-Wert berechnet. Je höher dieser Wert ausfällt, um so stärker ist der Hinweis dafür, daß diese Aktivierung nicht zufällig, sondern durch einen paradigmaintuzierten Effekt zustande gekommen ist. In jeden t-Wert gehen die Höhe der durch den Kontrast gewichteten Parameter (je höher, desto mehr Effekt) und die geschätzte Fehlervarianz (je kleiner, desto sicherer die Aussage) ein. Für jeden Kontrast ergibt sich somit eine statistische t-Karte (t-Volumen) mit einem t-Wert pro Voxel. Die SPM {t} kann in eine Normalverteilung um ein Gaussches Feld umgewandelt werden, woraus die SPM {Z} resultiert.

Die SPM {Z} stellt in keiner Weise schon das statistische Endergebnis der Analyse dar. Diese Karte wird nur zur Darstellung der Voxel benutzt, die im Verlauf der Zeitreihe eine ausreichende Signalvariation aufgewiesen haben. Um nicht jeden kleinsten Voxel aufzuzeigen, finden auf der Z-Karte zur Datenreduktion nur die Voxel Berücksichtigung, die eine hohe Variation und somit einen hohen Z-Wert aufweisen. Es werden nur die maximalen Z-Werte dargestellt.

Um nicht mit jedem aktivierten Voxel zu arbeiten, wird die Zahl der Voxel durch die Spezifizierung sogenannter Set-, Cluster- und Voxel-Level systematisch minimiert. Es werden Cluster gebildet, die sich aus gleichzeitig aktiven, benachbarten Voxeln zusammensetzen. Um auch bei diesem Schritt nicht alle gefundenen Cluster berücksichtigen zu müssen, wird ein sogenanntes Cluster-Level definiert, auf dessen Grundlage lediglich die Cluster in die Analyse aufgenommen werden, deren Voxelanzahl eine zuvor festgelegte Schwelle überschreitet.

Desweiteren kommt es durch das Festlegen eines Set-Levels zu einer zusätzlichen Einschränkung der Clusteranzahl. Das Kriterium nach dem die Cluster ausgewählt werden, umfaßt eine ausreichende Aktivierung der Cluster. Ein Cluster gilt dann als aktiviert, wenn die Kurve über einer Schranke „u“ liegt. Die Aussagekraft wird größer, wenn die Aktivierung der im jeweiligen Cluster gelegenen Voxel ebenfalls eine gewisse Schranke überschreitet. Das wird mit dem Voxel-Level festgelegt. Der

endgültige Entschluß bezüglich der Aufnahme des Voxels wird anhand der Höhe des Z-Wertes gefällt. Es werden nur Voxel in die Analyse aufgenommen, deren Z-Werte über dem festgelegten Voxel-Level liegen.

2.2.2.6. Statistische Schlußfolgerungen

Aufgrund dieser beschriebenen Kriterien werden bei der statistischen Analyse nur noch die Voxel berücksichtigt, die Cluster bilden, die sowohl den Cluster-Level überschreiten, als auch den Voxel-Level überschreiten. Inhaltlich bedeutsame Cluster stellen hierbei die Cluster dar, die zum einen eine sehr hohe Clusteraktivität und zum anderen eine große Anzahl hochsignifikanter Voxel enthalten.

Die letzten statistischen Schlußfolgerungen der SPM-Analyse werden durch drei bedeutende Punkte gezogen:

1. Anzahl der aktivierten Regionen,
2. Anzahl der aktivierten Voxel,
3. P-Wert jedes Voxels.

Die Ergebnisse der SPM (Z)-Karte und der damit verbundenen p-Werte sind der Schlußpunkt der Analyse. Der Kumulierung des α -Fehlers wird im Rahmen der SPM-Auswertung mit einem internen Korrekturmechanismus entgegengegangen, so daß die resultierenden p-Werte als korrigiert betrachtet werden können (Friston, Kap. 2, 1997).

2.3. Probanden

Zur Ausführung unserer Untersuchungen baten wir zwölf Studenten (zehn weibliche und zwei männliche Probanden, im Alter zwischen 20 - 30 Jahren), an unseren Messungen teilzunehmen und teilten sie auf unsere zwei Studien auf. Alle Probanden wurden genaustens über die Untersuchung aufgeklärt und unterschrieben eine Einverständniserklärung zur Teilnahme an dieser Versuchsreihe. Bei keinem von ihnen war zu diesem Zeitpunkt eine neurologische oder psychiatrische Vorgeschichte bekannt und keiner nahm das Zentrale Nervensystem beeinflussende Medikamente. Die gesamte Versuchsreihe wurde von der Ethikkommission der Friedrich -Schiller-

Universität genehmigt und im Einklang mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

2.4. Versuchsdesign

2.4.1. Versuchsaufbau

Der Zeitraum beider Studien betrug ca. eine Stunde. Während dieser Zeit sollten unsere Probanden so ruhig wie möglich im Magnet-Resonanz-Tomographen liegen. Sie bekamen einen Ohrschutz. Wir fixierten den Kopf zur Minimierung von Bewegungsartefakten und stellten ihnen einen Laserpointer zur Verfügung, mit dem sie ihre Unterschrift ausführen konnten. Zur Stabilisierung und Bequemlichkeit bekamen die Probanden ein Schaumstoffpolster unter die Knie.

Für die zweite Studie wurden vor Beginn der Untersuchungsreihe die Unterschriften der 6 Probanden eingescannt und während der Untersuchung auf eine Leinwand von ca. 1m^2 projiziert, die am Fußende des Magnet-Resonanz-Tomographen aufgebaut worden war. Die Probanden selbst trugen während der gesamten Messung eine Prismenbrille, die es ermöglichte, die Leinwand vor dem Scanner einzusehen.

2.4.2. Versuchsdurchführung

Für beide Studien galt als Kontrollbedingung (A) eine Ruhephase. Die Probanden der ersten Studie hielten während der Kontrollbedingung die Augen geschlossen (A^1), während die Probanden der zweiten Studie in der Ruhephase mit offenen Augen im Scanner lagen (A^2). Die Datenerhebung erfolgte in Studie 1 mit der Kontrollbedingung A^1 . In Studie 2 mit der Kontrollbedingung A^2 .

Studie 1:

Hier baten wir unsere Probanden, ihre Unterschrift mit geschlossenen Augen zu schreiben (B). Dafür hielten sie den Laserpointer in ihrer rechten Hand und führten die Bewegung jeweils nach Aufforderung aus.

Studie 2:

Auch während dieser Meßreihe hielten die Probanden den Laserpointer in ihrer rechten Hand. Die Bedingungen setzten sich wie folgt zusammen:

Die erste Aufgabe bestand darin, die Unterschrift mit geöffneten Augen auf die leere Leinwand zu schreiben (C). Für die nächsten Bedingungen wurde die jeweilige Unterschrift des Probanden projiziert. Sie mußten dann ihre Unterschrift mit dem Pointer entweder vorwärts (D) oder rückwärts (E) nachfahren.

2.4.3. Datenakquisition

Die Datenakquisition wurde mit der EPI- (Echo-Planar-imaging) Technik mit einem Siemens 8AG (Magnetom Vision Plus) durchgeführt. Es wurden 40 Schichten in einem Abstand von 3mm in 8 sec gemessen. Das zu untersuchende Feld hatte eine Größe von 256 x 256 mm und eine Matrix von 128 x 128 mm. 244 Messungen wurden während der 6 Bedingungen wiederholt.

2.4.4. Versuchsauswertung

Die gesammelten Daten wurden mittels des Auswertungsprogrammes SPM 96 bewegungskorrigiert, normalisiert und mit einem Filter von 4, 4, 6 mm geglättet. Signifikante Aktivitäten wurden durch ANCOVA identifiziert und die Gruppenresultate mit einer Wahrscheinlichkeit von $p < 0,001$ angegeben.

3. Resultate

Auf den folgenden Seiten wird die Aktivität der einzelnen Hirnregionen in Abhängigkeit von den einzelnen Bedingungen beschrieben. Dabei wird ausschließlich das Gruppenergebnis dargestellt.

Im kategorischen Vergleich wurden die Bedingungen mit der jeweiligen Kontrollbedingung (A) verglichen.

Zur Wiederholung:

A= Ruhephase, als Kontrollbedingung,

B= Schreiben der Unterschrift mit geschlossenen Augen,

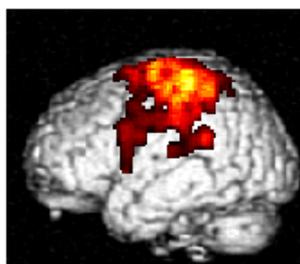
C= Schreiben der Unterschrift mit offenen Augen,

D= Nachziehen der projizierten Unterschrift vorwärts,

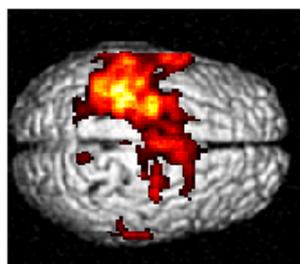
E= Nachziehen der projizierten Unterschrift rückwärts.

3.1. Bedingung B: Schreiben der Unterschrift mit geschlossenen Augen

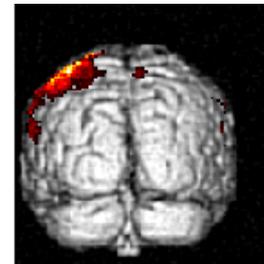
Beim Schreiben der Unterschrift mit geschlossenen Augen kam es zu einer Aktivierung im inferioren (IPL) und superioren (SPL) parietalen Kortex, im primären sensomotorischen Kortex, in den ventralen (PMv) und dorsalen (PMd) Teilen des prämotorischen Kortex, in der prä-SMA und der SMA proper der linken Hemisphäre, sowie zu einer Aktivierung des rechten dorsalen prämotorischen Kortex (PMd) und der rechten prä-SMA und SMA proper. Die rostral gelegene prä-SMA kann durch eine gedachte Vertikale durch die anteriore Kommissur von der SMA proper getrennt werden (Abb. 7a-d).



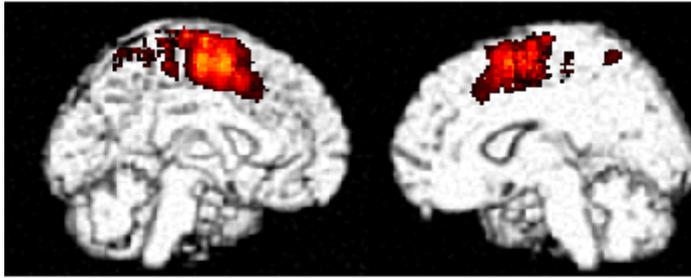
a)



b)



c)



d)

Abb.: 7a-d: Aktivierungen während Bedingung B als Oberflächenprojektion dargestellt.

In weiß dargestellt ist die Struktur eines standardisierten Gehirns, in Farbe zeigen sich die Strukturen, die während der Ausführung dieser Bedingung aktiviert waren, wobei gelb den Lokalisationen mit der höchsten Signifikanz entspricht. Man erkennt in Abbildung 7a die Darstellung der linken Hemisphäre. Es finden sich Aktivierungen in dem ventralen prämotorischen Kortex (PMv), im dorsalen prämotorischen Kortex (PMd) und die stärkste Aktivierung zeigt sich im primär sensomotorischen Kortex (S II). Ferner kommt es sowohl im inferioren als auch im superioren Parietallappen (IPL und SPL) zu einer Aktivierung. Abbildung 7b zeigt eine Ansicht von kranial. Auf der linken Hemisphäre sieht man eine Aktivierung von sehr hoher Signifikanz im primär sensomotorischen Kortex. Die Aktivierung der rechten Seite auf dieser Abbildung entspricht dem dorsalen prämotorischen Kortex (PMd). Die im interhemisphären Spalt dargestellten Aktivierungen entsprechen einer Aktivierung der prä-SMA und der SMA proper beider Hemisphären. Eine genauere Differenzierung von prä-SMA und SMA proper ist auf Abbildung 7d zu erkennen. Abbildung 7c von okzipital aus zeigt keine wesentlichen Aktivierungen. In der Abbildung 7d sieht man Sagittalschnitte links von der linken und rechts von der rechten Hemisphäre. Hier sind deutlich die Aktivierung in der supplementär motorischen Area beider Hemisphären dargestellt. Zieht man eine Senkrechte durch die anteriore Kommissur (AC) gehören die Regionen ventral dieser Kommissur zur prä-SMA und die kaudal gelegenen Areale entsprechen der SMA proper

Anhand der Transversalschnitte (Abb. 8.) läßt sich eine genauere anatomische Lokalisation vornehmen und eine Beurteilung der tiefgelegenen Strukturen erkennen.

Ausgegangen wird von der Schnittebene auf der Höhe der AC-PC Linie (0 mm) und dann wird in 4mm Schritten kranial und kaudal weitergegangen.

Auf Höhe von +4mm dorsal der AC-PC Linie findet sich eine Aktivierung in der linken Hemisphäre in den prämotorischen Arealen.

Der ventral gelegene Cluster entspricht der ventralen prämotorischen Area (PMv), die ab einer Höhe von +44 mm in die dorsale prämotorische Area übergeht.

Ab einer Höhe von +16mm oberhalb der AC-PC Linie zeigt sich zusätzlich eine Aktivierung im Parietallappen, die auch bis +68 mm dorsal der AC-PC Linie durch zu

erkennen ist. Diese Gebiete gehören erst dem inferioren parietalen (IPL) und dann dem superioren parietalen (SPL) Lappen an.

Die Cluster, die ab einer Höhe von +20 mm dorsal der AC-PC Linie bihemisphärisch gelegen, können dem sekundären somatosensiblen Kortex zugeordnet werden.

Auf einer Höhe von +40 mm dorsal der AC-PC Linie zeigt sich medial eine Aktivierung, die kontinuierlich mit ansteigender Höhe an Stärke zunimmt. Dies entspricht einer Aktivierung des supplementär motorischen Areals (SMA). Wobei hier noch zwischen der prä-SMA, deren Anteile ventral der AC-PC Linie gelegen sind und der proper SMA unterschieden werden muß.

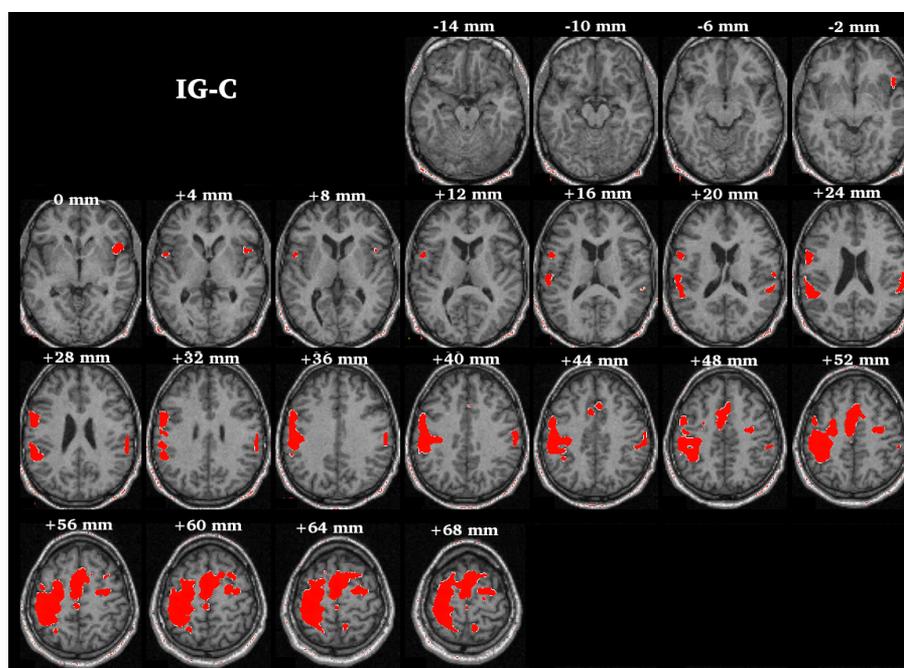


Abb. 8: Transversalschnitte mit den Aktivierungen während der Bedingung B.

Die Zahlen stellen eine fortlaufende Nummerierung der einzelnen Schichten von ventral nach dorsal dar. Die rechte Hemisphäre ist jeweils auch rechts abgebildet. In grau sind die Strukturen des standardisierten Gehirns dargestellt, in rot signifikante Aktivierungen. Die Höhe der AC-PC Linie ist mit 0 mm standardisiert, von hier aus wird in 4 mm Schritten zur jeweils folgenden Schicht gegangen. Die erste signifikante Aktivierung zeigt sich auf einer Höhe von +4 mm dorsal der AC-PC Linie, dies entspricht der Aktivierung im ventralen prämotorischen Kortex (PMv). Die zweite Aktivierung bei +20 mm, posterior des PMv entspricht dem sekundären somatosensiblen Kortex (S II). In der linken Hemisphäre zeigen sich mit zunehmender Höhe Aktivierungen im inferioren parietalen Kortex (IPL), bei +40 mm dorsal von AC-PC aus gerechnet. Mit zunehmender Höhe wird aus dem IPL der superioren parietale Kortex (SPL). Der ventrale Anteil des prämotorischen Kortex (PMv) geht in den dorsalen prämotorischen Kortex (PMd) über. Die medial gelegenen Aktivierungen entsprechen der prä- und der proper SMA, wobei die Strukturen vor der AC Linie der prä-SMA und die dahintergelegenen Strukturen der SMA proper entsprechen. Die rechtsseitig gelegene Aktivierung auf einer Höhe von +48 mm entspricht dem dorsalen prämotorischen Kortex (PMd) rechts. Die Aktivierungen von -2 bis +8 mm rechtsseitig entsprechen Bewegungsartefakten.

3.1.1. Tabellarische Darstellung der Ergebnisse für Bedingung B

| anatomische Hirnregionen | Koordinaten | | | Cluster-Level | Voxel-Level |
|-----------------------------|-------------|-----|----|-----------------------|-----------------------|
| | X | Y | Z | (P_{corr}) | (P_{corr}) |
| IPL | 58 | -32 | 48 | 0,000 | 0,005 |
| Gyrus postcentralis | -44 | -20 | 58 | 0,000 | 0,000 |
| Gyrus postcentralis | -28 | -30 | 56 | 0,000 | 0,000 |
| Gyrus postcentralis | -36 | -32 | 58 | 0,000 | 0,000 |
| Gyrus postcentralis | 62 | -26 | 38 | 0,000 | 0,000 |
| Gyrus postcentralis | 26 | -24 | 48 | 0,000 | 0,005 |
| Gyrus präcentralis | 62 | -4 | 38 | 0,349 | 0,000 |
| Gyrus präcentralis | 64 | -16 | 34 | 0,000 | 0,000 |
| Gyrus supramarginalis | 0 | -30 | 62 | 0,029 | 0,019 |

Tab. 2.: Tabellarische Darstellung der Ergebnisse bei Bedingung B.

In der Tabelle sind von den unterschiedlichen Hirnregionen, deren Signifikanzbereich am deutlichsten war, die Koordinaten, der Cluster- und der Voxel-Level dargestellt. Die Koordinaten ermöglichen eine Lokalisierung der jeweiligen Region bezogen auf den Talaraichatlas. Der Cluster-Level gibt eine Angabe über die Anzahl der beteiligten Voxel. Der Voxel-Level beschreibt das Signifikanzniveau der einzelnen Voxel, wobei der hier aufgezeigte Wert P_{corr} die Signifikanz beschreibt.

3.2. Bedingung C: Schreiben der Unterschrift mit offenen Augen

Während des Ausführens dieser Bedingung zeigte sich eine Aktivierung im primären sensomotorischem Kortex, dem superioren (SPL) und dem inferioren (IPL) parietalen Kortex, im intraparietalen Sulkus und dem dorsalen prämotorischem Kortex (PMd) der linken Hemisphäre. Zusätzlich fand sich noch eine Aktivierung des superioren (SPL) und inferioren parietalen Kortex und dem dorsalen prämotorischen Kortex (PMd) der rechten Hemisphäre. (Abb. 9a-c)

Neben einer Aktivierung der SMA proper fand sich auch noch eine Aktivierung im Bereich der Präkuneus (Abb. 9d¹).

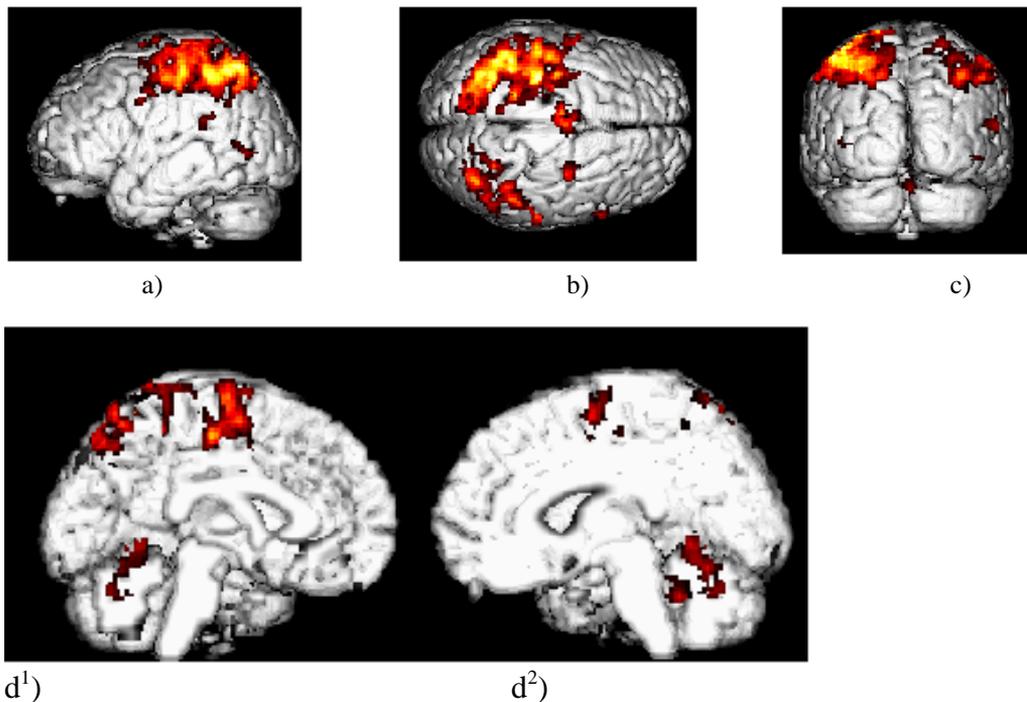


Abb. 9a-d: Aktivierung während Bedingung C als Oberflächenprojektion. Wie auch in den vorhergehenden Abbildungen ist in grau ein standardisiertes Gehirn dargestellt, die roten bzw. gelben Strukturen entsprechen aktivierten Regionen, wobei die gelben Abschnitte Aktivierungen mit höheren Signifikanzen darstellen. In der Abbildung 9a wird die linke Hemisphäre mit Aktivierungen im superioren (SPL) und inferioren (IPL) parietalen Kortex, im intraparietalen Sulkus, dem dorsalen prämotorischen Kortex (PMd) und im primären sensomotorischen Kortex dargestellt. Die Abbildung 9b zeigt das standardisierte Gehirn von kranial. Auch hier sind die Aktivierungen des inferioren (IPL) und des superioren (SPL) parietalen Kortex der linken Hemisphäre zu erkennen. Zusätzlich werden noch die Aktivierungen der rechten Hemisphäre dargestellt, deren Strukturen dem dorsalen prämotorischen Kortex (PMd) sowie dem inferioren (IPL) und superioren (SPL) parietalen Kortex rechts entsprechen. Die Abbildung 9c läßt keine neuen, außer den bereits schon erwähnten Aktivierungen erkennen.

Abbildung 9d¹⁺² zeigen Sagittalschnitte zur besseren Einsicht der Aktivierungen in den medial gelegenen Arealen des Gehirns. In Abbildung 9d¹ zeigt sich dorsal des Sulkus cinguli die Aktivierung der supplementär motorischen Area (SMA proper). Das Gebiet, das kranial des Sulkus parieto-okzipitalis aktiviert wird, entspricht dem Präkuneus, einem Areal, das dem parietalen Kortex zugehört und sich aus der medial-dorsal-parietalen Hirnregion (MDP), am Grund des Sulkus intraparietalis, und der Area 7m, an der medialen Seite des parietalen Kortex zusammensetzt (Wise, 1997).

3.2.1. Tabellarische Darstellung der Ergebnisse bei Bedingung C

| anatomische Hirnregionen | Koordinaten | | | Cluster-Level | Voxel-Level |
|-----------------------------|-------------|-----|----|-----------------------|-----------------------|
| | X | Y | Z | (P_{corr}) | (P_{corr}) |
| IPL | 46 | -56 | 44 | 0,001 | 0,000 |

| | | | | | |
|-----------------------|-----|-----|----|-------|-------|
| SPL | -26 | -56 | 52 | 0,000 | 0,000 |
| SPL | 28 | -48 | 60 | 0,000 | 0,000 |
| SPL | 42 | -44 | 50 | 0,000 | 0,001 |
| Gyrus postcentralis | -44 | -18 | 58 | 0,000 | 0,000 |
| Gyrus postcentralis | 56 | -14 | 52 | 0,039 | 0,000 |
| Gyrus postcentralis | 62 | -24 | 36 | 0,702 | 0,000 |
| Gyrus präcentralis | 58 | 0 | 34 | 0,000 | 0,002 |
| Gyrus präcentralis | 32 | -18 | 58 | 0,103 | 0,022 |
| Gyrus temporalis sup. | -56 | -50 | 16 | 0,045 | 0,000 |
| Gyrus temporalis med. | 34 | -2 | 54 | 0,000 | 0,003 |
| prä-SMA * | 6 | 10 | 58 | 0,001 | 0,000 |
| prä-SMA * | 8 | 12 | 58 | 0,000 | 0,004 |
| SMA proper | 6 | -6 | 60 | 0,003 | 0,000 |
| PMd | -34 | -2 | 58 | 0,263 | 0,063 |
| Gyrus okzipitalis | -28 | -72 | 28 | 0,055 | 0,012 |
| Gyrus supramarginalis | 42 | -52 | 30 | 0,000 | 0,026 |

Tab. 3.: Tabellarische Darstellung der Ergebnisse bei Bedingung C.

In der Tabelle sind von den unterschiedlichen Hirnregionen, deren Signifikanzbereich am deutlichsten war, die Koordinaten, der Cluster- und der Voxel-Level dargestellt.

*: prä SMA = Gyrus frontalis dorsalis

3.3. Bedingung D: Nachziehen der projizierten Unterschrift vorwärts

Zusätzlich zu der Aktivierung des superioren (SPL) und inferioren (IPL) parietalen Kortex beider Hemisphären, kommt es beim Nachziehen der Unterschrift vorwärts noch zu einer Aktivierung im dorsalen prämotorischen Kortex (PMd) bihemisphärisch, im okzipito-parietalen Kortex rechts und im intraparietalen Sulkus beidseits und im primären sensomotorischen Kortex der linken Hemisphäre. Der hintere Teil des Gyrus temporalis inferior zeigt wiederum eine Aktivierung auf beiden Seiten. (Abb. 10a-c).

Sowohl der Präkuneus und die SMA proper wurden ebenfalls aktiviert (Abb.10d¹⁺²).

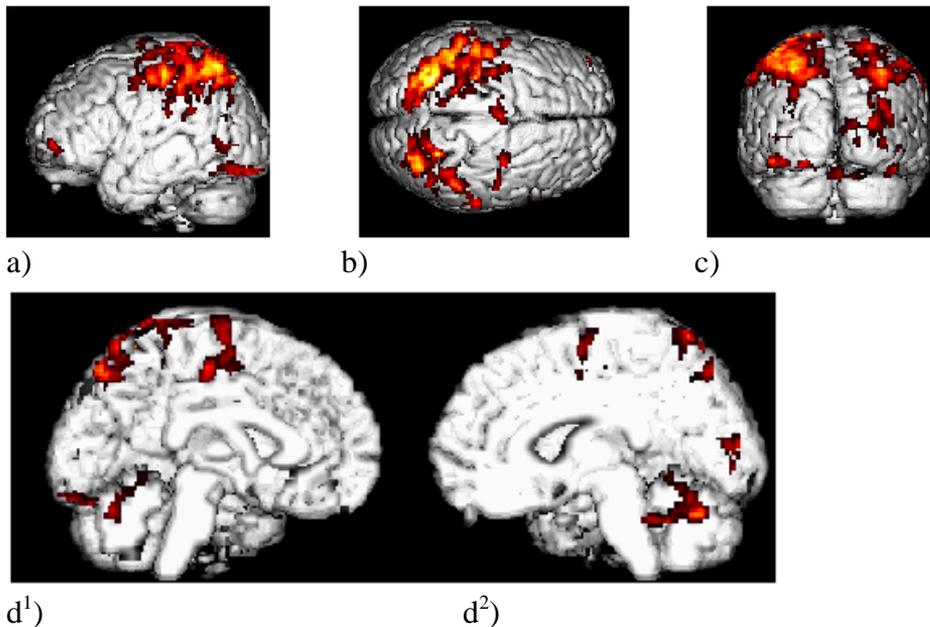


Abb. 10a-d: Aktivierungen während Bedingung D als Oberflächenprojektion und im Sagittalschnitt dargestellt.

Präsentation wie in Abbildung 7.

Abbildung 10a zeigt die Aktivierungen der linken Hemisphäre. Zusätzlich zu den hier signifikant dargestellten Aktivierungen im inferioren (IPL) und superioren (SPL) parietalen Kortex zeigen sich in dieser Darstellung noch Aktivierungen im primären sensomotorischen Kortex. Die Abbildung 10b, mit einem Blick von kranial auf das Gehirn, zeigt zusätzlich die Aktivierung der rechten Hemisphäre im inferioren (IPL) und im superioren (SPL) parietalen Kortex, sowie im dorsalen prämotorischen Kortex (PMd). Das von dorsal projizierte Gehirn in Abbildung 10c stellt die Aktivierungen im hinteren Anteil des Gyrus temporalis inferior beider Hemisphären dar. In dieser Abbildung zeigt sich ebenfalls noch eine Aktivierung des okzipito-parietalen Kortex rechts sowie des intraparietalen Sulkus beidseits. Die in Abbildung 10d dargestellten Sagittalschnitte zeigen die Aktivierungen in der supplementär motorischen Area (SMA proper) und im Präkuneus der linken Hemisphäre. Die SMA proper wird vermutlich in 3 Anteile eingeteilt: einen dorsalen, einen „intermediate“ und einen ventralen Teil.

3.3.1. Tabellarische Darstellung der Ergebnisse bei Bedingung D

| anatomische Hirnregionen | Koordinaten | | | Cluster-Level | Voxel-Level |
|-----------------------------|-------------|-----|-----|-----------------------|-----------------------|
| | X | Y | Z | (P_{corr}) | (P_{corr}) |
| IPL | 44 | -54 | 30 | 0,025 | 0,022 |
| SPL | -28 | -60 | -52 | 0,002 | 0,004 |
| SPL | 30 | -54 | 58 | 0,295 | 0,010 |
| Gyrus postcentralis | 64 | -22 | 38 | 0,413 | 0,009 |
| Gyrus präcentralis | 60 | 4 | 40 | 0,017 | 0,000 |

| | | | | | |
|--------------------|-----|-----|----|-------|-------|
| Gyrus präcentralis | -32 | -14 | 66 | 0,488 | 0,000 |
| prä SMA * | 10 | -18 | 66 | 0,065 | 0,013 |
| Area 19 | -26 | -72 | 34 | 0,041 | 0,004 |

Tab. 4.: Tabellarische Darstellung der Ergebnisse bei Bedingung D.

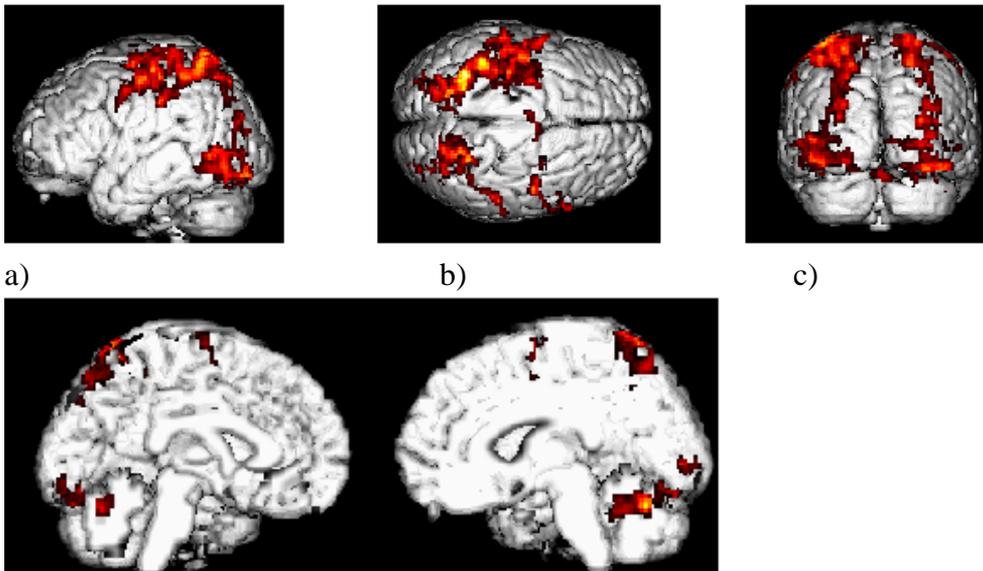
In der Tabelle sind von den unterschiedlichen Hirnregionen, deren Signifikanzbereich am deutlichsten war, die Koordinaten, der Cluster- und der Voxel-Level dargestellt.

*: prä SMA = Gyrus frontalis dorsalis

3.4. Bedingung E: Nachziehen der projizierten Unterschrift rückwärts

Bei dieser Bedingung, die die höchste visuelle Aufmerksamkeit verlangte, wurden die okzipito-parietal Region, der intraparietale Sulkus, der superiore (SPL) und inferiore (IPL) parietale Lappen, der Gyrus fusiformis, der hinter Teil des Gyrus temporalis inferior und medius und der Gyrus okzipitalis medius beider Hemisphären erregt (Abb. 11a-c).

Der primäre sensomotorische Kortex und der dorsale prämotorische Kortex (PMd) wurden links, der Präkuneus beidseits und der anteriore und posteriore Lappen des Zerebellums wurden rechts aktiviert (Abb. 11d¹⁺²).



d¹).....d²)

Abb. 11a-d: Aktivierung während Bedingung E als Oberflächenprojektion und im Sagittalschnitt dargestellt.

Darstellungsweise wie in Abbildung 7.

Die in Abbildung 11a sichtbaren Aktivierungen sind, neben dem primären sensomotorischen Kortex und dem dorsalen prämotorischen Kortex (PMd), dem

superioren (SPL) und inferioren (IPL) parietalen Kortex, dem Sulkus intraparietalis, der okzipito-parietalen Region, dem Gyrus fusiformis, den hinteren Anteilen des Gyrus temporalis inferior und medius und dem Gyrus okzipitalis der linken Hemisphäre zuzuordnen. Die kraniale Ansicht des Gehirns in Abbildung 11b zeigt außer der Aktivierungen links noch die Aktivierungen der rechten Hemisphäre im superioren (SPL) und inferioren (IPL) parietalen Kortex. In Abbildung 11c zeigt sich deutlicher als in 11b, das Ausmaß der Aktivierungen der rechten Hemisphäre. Neben den bereits erwähnten Regionen des Parietallappens zeigen der Sulkus intraparietalis, die okzipito-parietalen Regionen, der Gyrus fusiformis, die hinteren Anteilen des Gyrus temporalis inferior und medius und der Gyrus okzipitalis eine Aktivierung. Die in Abbildung 11d dargestellten Sagittalschnitte zeigen die Aktivierungen im Präkuneus und in Teilen des anterioren und posterioren Lappens des Zerebellums.

3.4.1. Tabellarische Darstellung der Ergebnisse bei Bedingung E

| anatomische Hirnregionen | Koordinaten | | | Cluster-Level | Voxel-Level |
|-----------------------------|-------------|-----|----|----------------|----------------|
| | X | Y | Z | (P_{corr}) | (P_{corr}) |
| SPL | 26 | -62 | 54 | 0,000 | 0,000 |
| SPL | 46 | -56 | 42 | 0,065 | 0,001 |
| Gyrus postcentralis | -42 | -20 | 62 | 0,000 | 0,000 |
| Gyrus präcentralis | 42 | -2 | 62 | 0,000 | 0,000 |
| Gyrus präcentralis | 48 | -6 | 46 | 0,000 | 0,000 |
| PMd | 34 | -2 | 62 | 0,000 | 0,000 |
| Gyrus temporalis med. | 36 | -66 | 26 | 0,000 | 0,000 |

Tab. 5: Tabellarische Darstellung der Ergebnisse bei Bedingung E.

4. Diskussion

4.1. Diskussion der Methoden

4.1.1. Diskussion der Meßmethode - fMRT

Im Rahmen dieser Studie sollten die unterschiedlichen Hirnareale aufgezeigt werden, die bei den verschiedenen Leistungen des Gehirns aktiv sind. Um beim Gehirn Funktion in Relation zur Struktur zu setzen, können Verfahren der funktionellen Bildgebung benutzt werden (Weiller, 1999).

Es stehen mehrere Verfahren zur Auswahl, die in der Lage sind, Aktivierungen im Gehirn zu messen.

In dieser Studie wurde die funktionelle Magnetresonanztomographie benutzt, um eine Kartierung der Aktivierung vorzunehmen.

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) stellt eine wesentliche, methodische Neuentwicklung zur nichtinvasiven Untersuchung kognitiver Leistungen und zur gleichzeitigen Darstellung von Strukturen und funktionellen Prozessen dar (Spitzer, 1998).

Im Gegensatz zu einer Positronenemissionstomographie (PET) untersucht sie lokale Hirnaktivitäten ohne den Gebrauch von Kontrastmitteln und radioaktiver Strahlung. Es besteht somit für jede einzelne Person die Möglichkeit ohne große Belastung die Untersuchungen mehrmals problemlos und risikolos durchzuführen. Gerade dieser Aspekt ist für die Forschung von großer Bedeutung.

Die fMRT bietet die Möglichkeit der Beobachtung signifikanter Effekte bereits in einem einzelnen Untersuchungsdurchlauf.

Wegen der sehr hohen räumlichen und guten zeitliche Auflösung bei event-related fMRT können die kortikalen und subkortikalen Strukturen relativ genau aufgezeigt werden, die an der jeweilig spezifischen Aufgabe beteiligt sind.

Die Methodik der fMRT hat physikalische Grenzen und wirft ebenso auch praktische Probleme auf, die auf den folgenden Seiten erwähnt und diskutiert werden (Spitzer, 1998).

Auf den folgenden Seiten werden sechs Problembereiche in der Methodik der fMRT erwähnt. Außerdem wird kurz erläutert, wie man diese Probleme bei fMRT Untersuchungen so gering wie möglich halten kann:

1. Signalrauschabstand:

Im Rahmen von fMRT-Untersuchungen primär sensorischer und motorischer Rindenzellen liegen die prozentualen Signaländerungen in einem Bereich von 3-5%.

Untersuchungen am „Assoziationskortex“ zeigen Signaländerungen in einer Größenordnung von 0,5-2%.

Diese relativ schwachen Signale, die aufgrund der Durchführung einer zuvor festgelegten Aufgabe entstehen, können durch häufiges Sampling (durch die Akquisition von zusätzlichen Bildern oder die Wiederholung mehrerer Meßzyklen) verstärkt werden. Eine weitere Möglichkeit zur Minimierung dieses Problems besteht darin, den Suszeptibilitätseffekt durch Erhöhung der Stärke des Grundmagnetfeldes zu erhöhen. Dadurch kann der Signalrauschabstand verstärkt werden (O’Craven et. al, 1997).

2. Datenanalyse:

Die Herstellung von Bildern der funktionellen Aktivierung erfolgt durch die Anwendung statistischer Verfahren im Vergleich zu verschiedenen definierten Funktionszuständen. Der Fortschritt besteht darin, daß neben Aussagen zu Änderungen der Signalintensität nun auch Aussagen zu Änderungen der Reliabilität gemacht werden können (Spitzer, 1998).

Im Rahmen der statistischen Auswertung der fMRT-Bilder sind noch weitere Gesichtspunkte zu berücksichtigen:

- ⇒ Parametrische Verfahren zur Datenanalyse sind aufgrund der nicht normal verteilten MR-Signale in den einzelnen Bildpunkten schwer anwendbar.
- ⇒ Durch einen bildpunktweisen Vergleich der Aktivierungsbedingungen mit dem Kontrollzustand kommt es zur Entstehung von zu wiederholenden statistischen Vergleichen mit falsch-positiven Aktivierungen (statistischer Fehler 1. Art). Durch die Definition eines Cluster-Kriteriums (z.B. mindestens zehn signifikante Voxel in einer 5x5 Umgebung), basierend auf dem Wissen, daß die Intensität der Signale in den einzelnen Bildpunkten statistisch voneinander abhängig ist, kann der Fehler 1. Art reduziert werden (Forman et al., 1995).
- ⇒ Zur Auswertung der fMRT-Daten wurden sowohl Subtraktionsverfahren als auch Methoden, die auf Kreuzkorrelation beruhen, angewandt (Bandettini et al., 1993; Kleinschmidt et al., 1995). Die Auswertung mittels dieser Kreuzkorrelation beruht auf einem Vergleich der Aktivitätswerte mit einer Eingangsfunktion, die den zeitlichen Verlauf der jeweiligen Aktivitätszustände abbilden muß. Die häufigste Anwendung findet hierbei die sogenannte „Rechteckfunktion“ (box car), bei der

zwischen Aktivierung und Ruhe kontinuierlich abgewechselt wird. Gemessen wird hierbei die hämodynamische Dispersion und die Verzögerung bei der Aufnahme einer schnellen Bildfolge.

⇒ Analyseverfahren, die sich mit der funktionellen Konnektivität befassen, wurden entwickelt, um die Aktivierung neuronaler Zellverbände (cell assemblies) (Hebb, 1949), die zwar räumlich anatomisch voneinander getrennt lokalisiert sind, aber für die Ausübung bestimmter Leistungen interagieren müssen, zu messen. Mittels der Hauptkomponentenanalyse läßt sich statistisch erfassen, welche Regionen in einem Aktivitätszustand am ehesten interagieren (Friston et al., 1994; Paus et al., 1996).

⇒ Unter Berücksichtigung der Variationen der individuellen Anatomie stellt sich für das fMRT wegen seiner extrem hohen räumlichen Auflösung das Problem, Bilder verschiedener Personen zu vergleichen. Durch die Markierung relevanter Hirnregionen auf der Grundlage der Anatomie jedes einzelnen Gehirns konnten Aussagen über statistische Signifikanzen von Aktivierungsunterschieden in den verschieden definierten Regionen bei den einzelnen Personen gemacht werden (Kammer et al., 1997; Spitzer et al., 1996).

Heute werden die fMRT-Bilder analog zur PET-Mittelungstechnik ausgewertet und mittels linearer Transformation oder mit Hilfe aufwendiger Morphing-Algorithmen auf ein Standardgehirn bezogen (Talairach and Tournoux, 1988).

In begrenztem Umfang versucht man durch das Glätten der Daten zu erreichen, daß es für die Gruppenanalyse zu ausreichenden Überlappungen der Aktivierungen zwischen den einzelnen Individuen kommt. Dies gilt für „einfache“ und große motorische Strukturen. Bei der genaueren Identifikation parietaler Strukturen, z. B. im Sulkus parietalis, ist dies schwierig.

Die Darstellung der ermittelten Bilder erfolgt zur besseren Beurteilung der Topographie kortikaler und subkortikaler aktivierter Strukturen auf Schnittbildern und für eine bessere Gesamtübersicht der kortikalen Aktivierung in Form von Oberflächenrekonstruktionen.

3. Brain maps:

Eine funktionelle Kartierung des Gehirns (brain maps) war schon zu den frühesten Zeiten der Hirnforschung von bedeutendem Interesse. Kortikale Strukturen lassen sich nach unterschiedlichen Kriterien differenzieren, was zu Beginn des 20. Jahrhunderts

zu den unterschiedlichen Einteilungssystemen des Kortex führte. Die ersten Kartierungen beruhten auf histologischen Kriterien (Brodmann, 1909), auf dem Zeitpunkt der Myelinisierung kortikaler Areale (Flechsig, 1929) oder - in einer aktuellen Erweiterung - auf biochemischen Markern neuronaler Rezeptoren (Zilles et al., 1995).

Funktionelle Spezialisierungen kortikaler Strukturen wurden zunächst mittels Läsionsstudien beim Menschen (Broca, Wernicke) und etwas später mittels invasiver Reizexperimenten im Rahmen neurochirurgischer Eingriffe ermittelt.

In funktioneller Hinsicht beruht der Unterschied der kortikalen Areale auf ihrer unterschiedlichen Aktivierung auf selektive Stimuli. Dem visuellen System z. B. sind 32 unterschiedliche kortikale Areale zugeordnet, die alle bei der Funktion des Sehens eine Rolle spielen (Fellman et al., 1991).

Durch die hohe räumliche Auflösung der fMRT entsteht bei der Kartierung kognitiver Funktionen außerdem folgendes Problem: Einerseits werden allgemeine, d.h. interindividuell replizierbare, topographische Karten kortikaler Repräsentationen gesucht, andererseits ist aber davon auszugehen, daß durch Prozesse der Neuroplastizität, d. h. der Anpassung an individuelle Erfordernisse aus der Lebensgeschichte der jeweiligen Person, individuell unterschiedliche Strukturen entstehen, die im Erwachsenenalter einem ständigem Wandel unterzogen sind.

4. Brain-or-vein:

Die Signale des fMRTs beruhen auf dem im Methodenteil schon erwähnten BOLD-Kontrast der Änderung der Sauerstoffsättigung des Blutes im Kapillarbereich. Überlagert wird dieser Effekt durch die magnetische Eigenschaft des Blutes, das aus dem Kapillarbett venös drainiert wird. Die Gefahr, die bei der Interpretation der Bilder berücksichtigt werden sollte, besteht darin, daß größere venöse Gefäße, die vielleicht nur einige Millimeter vom aktivierten, kortikalen Areal entfernt verlaufen, das Signal in Richtung der drainierenden Venen verschieben. Durch Überlagerung mit MR-angiographisch ermittelten Bildern lassen sich venöse Strukturen identifizieren und von der topographischen Interpretation ausschließen (Cohen et al., 1996; Frahm et al., 1994; Lee et al., 1995).

5. Kontrolle der Bewegungsartefakte:

Die Entstehung von Bewegungsartefakten ist aufgrund der sehr hohen räumlichen Auflösung bei fMRT-Messungen unvermeidlich. Besonders groß wird die Gefahr, wenn die Aktivierungsbedingung eine motorische Reaktion, wie z. B. das Bewegen der Hand oder des Fingers, beinhaltet und sich diese Bewegung auf den Kopf überträgt. Um die Aktivierungsbilder genau interpretieren und Bewegungsartefakte von einer tatsächlichen kortikalen Aktivierung unterscheiden zu können, berechnet man Differenzbilder zu Bildern einer einfachen Ruhebedingung, so daß „task-correlated motion“ berücksichtigt wird. Trotzdem lassen sich nicht alle Bewegungsartefakte von einer Aktivierung sicher trennen. Aufgrund dieser Tatsachen ist eine wohlüberlegte Planung der Stimulationsparadigmen von großer Bedeutung. Zur zusätzlichen Minimierung der Bewegungsartefakte ist darauf zu achten, daß der Proband möglichst bequem und mit dem Kopf in geeigneter Hardware (Vakuumschalen) gelagert ist (Woods et al., 1992; Zeffiro, 1996). Desweiteren müssen bei der Auswertung der Daten noch aktivitätsunabhängige, mit kardiorespiratorischen Funktionen in Zusammenhang stehende Liquorpulsationen im gesamten Gehirn berücksichtigt werden (Biswal et al., 1996).

4.1.2. Diskussion des Versuchdesigns - Wahl der Stimulationsparadigmen

Wie oben bereits erwähnt, ist für den Erhalt von gut verwertbaren Aktivierungsbildern im Rahmen der fMRT-Messung ein wohlüberlegtes Versuchsdesign von großer Bedeutung. Bei der Planung der Stimulationsparadigmen muß auf eine einfache Durchführbarkeit, auf eine geeignete Auswahl der Stimulations- und Kontrollbedingungen sowie auf die Festlegung deren Reihenfolge geachtet werden. In der fMRT wird die Aktivierung einzelner Gehirnareale grundsätzlich durch den Vergleich der Signale aus zwei unterschiedlichen Funktionszuständen bestimmt. Früher wurde hierzu eine voxelweise Differenzbildung eingesetzt, während in den letzten Jahren eine Vielzahl statistischer Vergleichsmethoden benutzt werden.

Zur Erzeugung deutlicher Signalveränderungen gibt es nahezu unbegrenzte Möglichkeiten im Design von Stimulationsparadigmen. Die am häufigsten verwendeten Versuchdesigns sind das Blockdesign, die Darbietung von Einzelreizen (event-related potentials) und das graduelle Paradigmen-Design.

Das am weitesten verbreitete und in dieser Studie verwendete Design ist das Blockdesign, wobei Stimulationsphase und Kontrollphase alternierend angeboten werden. Die Dauer der einzelnen Phasen wird nach unten durch die hämodynamische Response-Zeit und nach oben durch die Zeitdauer, innerhalb derer bei Anwendung der Aktivierung der BOLD-Effekt aufrechterhalten bleibt, begrenzt (Hennig, 1998). Die übliche Dauer liegt zwischen 16-40s. Bei vielen Untersuchungen wird als Kontrollbedingung die Abstinenz des Reizangebotes, d.h. eine Ruhephase, gewählt. Dadurch kann im Rahmen der Datenanalyse das Subtraktionsverfahren angewandt und die Aktivitätswerte mit den Ruhewerten verglichen werden. Von Bedeutung ist die Durchführung der Messung mit dem Blockdesign auch für die Identifizierung von stimulationskorrelierten Bewegungsartefakten.

Da uns sowohl die Technik als auch das know-how zum event-related-fMRT fehlten legten wir unsere Paradigmen wie folgt fest:

In Studie 1 wechselten sich die Stimulationsphase - das Schreiben der Unterschrift mit geschlossenen Augen (Bedingung B) - mit der Kontrollbedingung - einer Ruhephase, in der die Probanden die Augen geschlossen hielten (Bedingung A¹) - ab.

Die Studie 2 wurde in zwei, aufeinanderfolgende Sessions durchgeführt. In der ersten Session wechselten die Aktivierungsbedingungen C - Schreiben der Unterschrift mit geöffneten Augen - und D - Nachziehen der projizierten Unterschrift vorwärts - kontinuierlich ab. Zwischen jedem Stimulationsparadigma wurde eine Ruhephase, in der die Probanden ihre Augen offen behielten (A²), als Kontrollbedingung eingebaut. In der zweiten Session wurde die Reihenfolge der Bedingungen wie folgt festgelegt: Ruhephase (A²) - Nachziehen der projizierten Unterschrift rückwärts (Bedingung D) - Ruhephase (A²) - Schreiben der Unterschrift mit offenen Augen (Bedingung C) - Ruhephase (A²) -

Zur bessern Übersicht folgt eine kurze tabellarische Darstellung der Reihenfolge der Paradigmen in beiden Studien.

| Messungen | Studie 1 | Studie 2 | |
|-----------|----------------|----------------|----------------|
| | | Session I | Session II |
| 0-122 | | | |
| 0-2 | A ¹ | A ² | A ² |

| | | | |
|-------|----------------|----------------|----------------|
| 3-7 | A ¹ | A ² | A ² |
| 8-12 | B | D | E |
| 13-17 | A ¹ | A ² | A ² |
| 18-22 | B | C | C |
| 23-27 | A ¹ | A ² | A ² |
| 28-32 | B | D | E |
| 33-37 | A ¹ | A ² | A ² |
| 38-42 | B | C | C |
| 43-47 | A ¹ | A ² | A ² |
| 48-52 | B | D | E |
| ... | ... | ... | ... |

Tab. 6: Tabellarische Darstellung der Anordnung der Paradigmen in den Studien 1 und 2.

Insgesamt wurden 122 Messungen durchgeführt, wobei die Dauer einer Einzelphase 5 Messungen entspricht.

A¹ = Ruhephase mit geschlossenen Augen

A² = Ruhephase mit geöffneten Augen

B = Schreiben der Unterschrift mit geschlossenen Augen

C = Schreiben der Unterschrift mit geöffneten Augen

D = Nachziehen der projizierten Unterschrift vorwärts

E = Nachziehen der projizierten Unterschrift rückwärts

Wie groß der Einfluß ist bzw. ob ein Einfluß der beiden unterschiedlichen Kontrollbedingung auf das Ergebnis der hier vorliegenden Studie besteht, ist nicht ganz eindeutig.

In der ersten Studie wurden alle Messungen nur mit geschlossenen Augen durchgeführt, d. h. der primäre visuelle Kortex wurde nicht beansprucht. Die Bewegungen wurden aus dem Gedächtnis heraus durchgeführt und die Differenzbilder wurden gegen Ruhebedingungen, gekennzeichnet durch eine Abstinenz jeglicher Aktivierungen, berechnet.

Genauso stellt sich die Frage, ob nicht vielleicht ein anderes Ergebnis entstehen würde, würde man Bedingung D - Nachziehen der projizierten Unterschrift vorwärts - aus der zweiten Studie mit der Kontrollbedingung A¹ aus der ersten Studie vergleichen. Theoretisch könnte dann die Aktivierung der Bedingung D über die hier vorliegende Aktivierung hinausgehen.

4.2. Diskussion der Ergebnisse in Abhängigkeit der einzelnen Regionen

Auf den folgenden Seiten werden die einzelnen Regionen, die im Rahmen dieser Studie von Bedeutung waren, im Hinblick auf ihre Aktivierung bei der Ausführung der Aufgaben diskutiert und mit Ergebnissen anderer Studien verglichen.

4.2.1. Der visuelle Kortex

Der visuelle Kortex, der auch als Area striata bekannt ist, setzt sich aus dem primären visuellen Kortex und den sekundären Assoziationsgebieten zusammen. Bei der Ausübung visueller Aufgaben kommt es zu einer Aktivierung der primären Rindengebiete, sowie zu Aktivierungen verschiedener Assoziationsgebiete.

Von Bedeutung für die hier vorliegende Studie waren das sekundäre Assoziationsgebiet V5 sowie die parieto-okzipitale Area (PO).

Studien ergaben, daß der posteriore Anteil des Gyrus temporalis inferior dem sekundären visuellen Assoziationsgebiet V5 entspricht (Watson et al., 1993).

V5 stellt das Gebiet dar, das auf die Bewegungswahrnehmung spezialisiert ist. Zeki et al. (1974) erkannte, daß die Mehrzahl der Zellen nur auf aus einer bestimmten Richtung kommende Bewegungen selektiv erregt werden. Patienten mit Läsionen im primären visuellen Kortex (V1) waren teilweise in der Lage visuelle Stimuli, ausgehend von schnellen Bewegungen mit sehr hohen Kontrasten, wahrzunehmen. Sie zeigten im Rahmen einer PET-Studie (Barbou et al., 1993) eine signifikante Änderung im rCBF in der Area V5, sowie der Area V3 und in einem kleinen Anteil des parietalen Kortex, während der primäre visuelle Kortex (V1) aufgrund der vorliegenden Läsion keine Aktivierung zeigte. Diese Ergebnisse führten zu der Überlegung, daß eine Verarbeitung der von Bewegungen ausgehenden Reize in V1 nicht nötig ist, um visuelle Bewegungen selbst wahrzunehmen.

Weitere Untersuchungen an der Area V5 ergaben, daß dieses sekundäre Assoziationsgebiet zusätzlich zu spezifischen Strukturen des parietalen Kortex nur bei visuellen Stimuli, die Bewegungen darstellen, aktiviert wurde. Wurde hingegen eine

Bewegung nur vorgetäuscht, kam es zu keiner Erregung der Neuronen in diesem Gebiet. Im Falle einer Aktivierung zeigte sich eine deutliche Ausbreitung des Gebietes nach medial bis hin zum Gyrus fusiformis. Diese Ergebnisse lassen vermuten, daß eine Mehrzahl von Gebieten des Kortex für das Bewegungssehen existieren. Desweiteren vermutet man, daß für die verschiedenen Typen von visuellen Bewegungen auch verschiedene kortikale Strukturen existieren, ähnlich wie bei den Macaque Affen (Wurtz et al., 1990).

Der parieto-okzipitale Kortex (PO) - ventral im Sulkus parieto-okzipitalis gelegen - entspricht der bei den Macaque Affen identifizierten Area V6A (Gattass et al., 1985). Die Mehrzahl der Neuronen in V6A wurden in Zusammenhang mit einem visuellen Stimulus erregt; die übrigen Neuronen zeigten eine Erregung bei der Ausführung von Augen- oder Armbewegungen (Galletti et al., 1996 and 1997). In der parieto-okzipitalen Hirnregion (PO) wurden visuelle Informationen verarbeitet und modifiziert. Zielposition und -lokalisierung wurden im retinalen und extraretinalen Koordinatensystem gespeichert (Trevarthen, 1968; Wise et al., 1997). Aufgrund der Tatsache, daß die Neuronen der parieto-okzipitalen Region (PO) keine foveale Verstärkung erhalten, nahm man an, daß dieses Areal eine bedeutende Rolle für den visuo-räumlichen Prozess spielt (Colbey et al., 1985). Weiterführende Studien konnten diese Interpretation der Ergebnisse bestätigen (vgl. Galletti et al., 1991; 1993; Fattori et al., 1992). Desweiteren bestehen Verbindungen von PO zu der posterioren parietalen Area (LIP), von der angenommen wurde, daß sie mitverantwortlich für das räumliche Sehen sei (Andersen et al., 1990a; Blatt et al., 1990; Barash et al., 1991).

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie zeigten bei der Ausführung der Bedingungen C, D und E unter anderem eine Aktivierung der okzipito-parietalen Regionen. Auffällig ist, daß bei Bedingung D, im Vergleich zu Bedingung E nur rechts die okzipito-parietalen Regionen aktiviert wurden, während die Ausübung der Bedingung E - das Nachziehen der projizierten Unterschrift rückwärts - zu einer bihemisphärischen Aktivierung dieser Region führte (vgl. Abb. 10c mit 11c).

Der Unterschied bei den Bedingungen D und E, dem Nachfahren der projizierten Unterschrift vorwärts (D) und rückwärts (E), bestand in der höheren geistigen Aufmerksamkeit, die zum Nachfahren der projizierten Unterschrift rückwärts nötig war. Das Rückwärtsnachzeichnen der eigenen Unterschrift war keine automatisierte

Bewegung. Die Ausübung dieser Aufgabe forderte eine gesteigerte Aufmerksamkeit, erhöhte Konzentration und eine ununterbrochene visuomotorische Kontrolle, um die Linien genauestens nachfahren zu können.

Die *bihemisphärische* Erregung der okzipito-parietalen Verbindungen kann man mit der gesteigerten Aufmerksamkeit und dem ununterbrochenen Vergleich zwischen der beabsichtigten und der gerade durchgeführten Bewegung während des Nachziehens der projizierten Unterschrift erklärt werden. Das Nachziehen der Unterschrift vorwärts (Bedingung D) erforderte nur ganz am Anfang erhöhte Aufmerksamkeit, wenn man versucht, den Anfang der Linie im linken visuellen Blickfeld zu treffen. Der Rest der Unterschrift lief dann, im Gegensatz zu dem Nachziehen der Unterschrift rückwärts, möglicherweise auch zunehmend automatisiert ab.

Desweiteren zeigten die Ergebnisse dieser Studie bei der Durchführung der visuell gesteuerten Bewegungen, Bedingung D und E (vgl. Abb. 10a, 11a und 11c) eine Aktivierung der posterioren Region des Gyrus temporalis inferior, gleichbedeutend mit einer Erregung in V5. Auch hier war ein Unterschied beider Bedingungen zu erkennen. Beim Nachziehen der projizierten Unterschrift rückwärts zeigte sich - genau wie bei Bedingung D - zusätzlich zu der Aktivierung des Gyrus temporalis inferior der linken Hemisphäre, noch eine Aktivierung des Gyrus temporalis inferior der rechten Hemisphäre, sowie des Gyrus fusiformis beider Hemisphären (vgl. Abb. 11a und 11c). Mit steigender visueller Anforderung nahm die Aktivität des sekundären visuellen Assoziationsgebietes V5 kontinuierlich zu.

Das Ausführen der intern generierten Bewegung mit offenen Augen (Bedingung C) stellte keine wesentliche visuelle Anforderung dar, denn hierbei folgte der Proband mit seinen Augen nur dem Laserpointer. Im Gegensatz dazu erforderte das Nachfahren der vorgegebenen Linien der projizierten Signatur vorwärts und vor allem rückwärts eine sehr hohe Aufmerksamkeit (vgl. Abb. 9 mit Abb. 10 & 11).

4.2.2. Der parietale Kortex (SPL und IPL)

Der parietale Kortex, wie zuvor schon beschrieben, wird unter anderem in den superioren (SPL) und den inferioren (IPL) parietalen Kortex eingeteilt.

Im Rahmen der visuell gesteuerten Bewegung und während des Ausführens der intern generierten Bewegung mit offenen Augen kam es zu einer intensiven Aktivierung im

superioren Anteil (SPL) des parietalen Kortex. Im Vergleich dazu, wurde bei der Ausübung der intern generierten Bewegung mit geschlossenen Augen verstärkt der inferiore parietale Kortex (IPL) erregt.

Dem superioren Parietallappen (SPL) werden das medial intraparietale Areal (MIP), die medial-dorsale parietale Area (MDP) und die Area 7m zugerechnet (Johnson et al., 1993 and 1996; Tanné et al., 1995; Matelli et al., 1995; Shipp and Zeki, 1995). Er selbst wird dem somatosensorischem Kortex mit somatomotorischen Funktionen zugeordnet (Sakata et al., 1973; Mountcastle et al., 1975; Kalaska et al., 1983 und 1998; Kalaska, 1988).

Diese Gebiete erhalten Informationen von Arealen, die entweder über kortikokortikale Verbindungen mit dem extrastriatalen Kortex in engem Kontakt stehen oder selbst dem extrastriatalen Kortex angehören (Fellman and Van Essen, 1991).

Auf diesen Untersuchungen beruht die Erkenntnis, daß die Areale MIP, MDP und Area 7m unter anderem visuelle Informationen erhalten. Die dort eintreffenden Informationen werden verarbeitet und an den primären motorischen Kortex (M1) und die prämotorischen Regionen weitergeleitet (Wise et al., 1997). Weiterführende Untersuchungen ergaben, daß die Area 5d vorwiegend mit dem primär motorischen Kortex (M1) in Verbindung steht; das medial intraparietale Areal (MIP) dagegen leitet eintreffende Informationen sowohl an die Strukturen des primär motorischen Kortex (M1) als auch an die des dorsalen prämotorischen Kortex (PMd) weiter (Wise et al., 1997). Die beiden übrigen Gebiete des superioren Parietallappens (SPL), die Area 7m und die medio-dorsale parietale Area (MDP) lassen die visuellen Informationen nur dem dorsalen prämotorischen Kortex (PMd) zukommen (Wise et al., 1997).

Johnson et al. (1996) zeigte, daß der Parietallappen nicht selbst für die Verarbeitung sensorischer und visueller Informationen verantwortlich ist, sondern daß diese Informationen bereits verarbeitet in die Regionen des superioren parietalen Kortex (SPL) gelangen und von dort an den primären motorischen Kortex (M1) im Frontallappen weitergeleitet werden.

Man vermutet, daß die Area 7m und MDP beim Affen dem Präkuneus, d.h. der medialen Oberfläche vorderhalb des Kuneus', beim Menschen entsprechen (Wise et al., 1997).

Die Zellen des medialen inferioren Parietallappens (MIP) werden nicht nur durch visuelle sondern auch durch weitere somatosensorische Stimuli aktiviert, so z. B. wenn die kontralaterale Hand eine Bewegung durchführt (Colby und Duhamel, 1991). Weitere Untersuchungen ergaben, daß die Neuronen des MIP einerseits die Bewegung und andererseits auch die Stellung einer Extremität, bezogen auf ein schulterzentriertes Koordinatensystem, reflektieren (Johnson et al., 1996). Wise et al. (1997) stellte die These auf, daß der mediale intraparietale Lappen durch extrastriatale Signale erregt wird. Er stützte seine Vermutungen darauf, daß sowohl die Neuronen der dorsalen Region des prämotorischen Kortex (PMd) (Bousaoud, 1995) als auch des parietal-okzipitalen Areals (PO) (Galletti et al., 1991) durch extrastriatale Stimuli aktiviert werden und diese beiden Gebiete mit MIP über kortikokortikale Wege eng verbunden sind.

Man nahm an, daß die Area 5d, welche in den meisten Studien nicht vom SPL unterschieden wird, und die ihre Erregung sowohl an den primären motorischen Kortex (M1) als auch an den dorsalen prämotorischen Kortex weiterleitet, die Armposition in einem schulterzentriertem Koordinatensystem verschlüsselt (Lacquaniti et al., 1995).

Dies zeigt, daß nicht nur die visuellen Informationen aus den extrastriatalen visuellen Arealen im parietalen Kortex verarbeitet werden. Der superiore Parietallappen verarbeitet ebenso Informationen über Augen- und Armposition.

Dem inferioren Parietallappen (IPL) werden die ventralen (VIP) und die lateralen (LIP) intraparietalen Areale, sowie die Area 7a zugerechnet, welche beide in der Tiefe des Sulkus intraparietalis an der lateralen Seite lokalisiert sind. Da dort zahlreiche visuelle Inputs ankommen, ging man lange Zeit davon aus, daß zu den präfrontalen Gebieten (PF) eine engere Verbindung als zu den dorsal prämotorischen (PMd) Regionen besteht (Jones and Powell, 1970). Durch eine Injektion von retrograd verlaufenden Transmittern in die Neuronen des dorsalen prämotorischen Kortex (PMd) konnten eindeutig die Inputs der ventralen (VIP) und lateralen (LIP) intraparietalen Arealen und der Area 7a, also vom inferioren parietalen Kortex (IPL) identifiziert werden (Tanné et al., 1995). Auf diese Weise konnte eine enge Verbindung zwischen IPL und PMd nachgewiesen werden.

Weiter ist bekannt, daß die Area VIP zahlreiche visuelle Projektionen von Gebieten erhält, die zu dem „dorsalen visuellen Strohm“ gehören und die mitverantwortlich sind für die Verarbeitung von optischen Zuläufen und Bewegungen (Maunsell and Van Essen, 1983; Ungerleider and Desimone, 1986; Boussaoud et al., 1990). Man unterschied von den rein visuellen Neuronen in VIP die bimodalen, visuellen und taktilen Neuronen (Colby et al., 1993; Bremmer et al., 1997).

Über Jahre hinweg dachte man, daß der inferiore Parietallappen (IPL) für die Weiterleitung sowohl visueller, als auch somatosensorischer Informationen verantwortlich ist. Der superiore Parietallappen (SPL), so vermutete man, sei ausschließlich für die Verarbeitung somatosensorischer Informationen zuständig. Einige Studien widerlegten diese Aussagen, so daß das heutige Bild über die verschiedenen Funktionen des SPL und des IPL vorliegt: Die anterioren Strukturen im superiores Parietallappen (SPL) weisen einen engen Kontakt zu den somatosensorischen Gebieten auf; die Strukturen des inferiores Parietallappens (IPL) dagegen zeigen eine Integration von visuellen und somatosensorischen Erregungen (zur weiteren Ausführung vgl. Caminiti et al., 1996; Rizzolatti et al., 1997b; Wise et al., 1997).

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Untersuchung zeigen bei der Ausführung aller Bedingungen eine Aktivierung im Parietallappen der linken Hemisphäre. Bei Bedingung B, der intern generierten Bewegung zeigte der inferiore Parietallappen eine stärkere Aktivierung als bei Bedingung C bis E (vgl. Abb. 7a mit Abb. 9-11a). Der superiore Parietallappen (SPL) allerdings zeigte bei den Bedingungen, die visuell gesteuert sind (Bedingung C, D und E) eine stärker Aktivierung als bei der Ausübung der intern generierten Bewegung (Bedingung B) (vgl. Abb. 7a, 9a, 10a und 11a).

Interessanterweise kam es mit zunehmender visueller Aufmerksamkeit und erhöhten visuomotorischen Anforderungen zu einem kontinuierlichen Anstieg der Aktivierung im Präkuneus der rechten Hemisphäre (vgl. Abb. 9-11d).

Die Untersuchungsergebnisse der hier vorliegenden Studie bestätigen die engen kortikokortikalen Verbindungen der extrastriatalen Kortizes zu dem superioren Parietallappen (SPL). Da die Regionen des superioren Parietallappens (SPL) nicht nur Erregungen von visuellen Stimuli erhielten, sondern auch Informationen von somatosensorischen Stimuli, z. B. wenn die kontralaterale Hand eine Bewegung durchführte (Colby und Duhamel, 1991), ist es verständlich, daß auch bei Bedingung B eine Aktivierung des superioren Parietallappens (SPL) sichtbar war (vgl. 7a). Das spricht dafür, daß der superiore Parietallappen (SPL) nicht nur visuelle Informationen verarbeitet, sondern ebenso somatosensorische Informationen, z. B. über Augen- und Armposition.

Die mit steigender visueller Aufmerksamkeit zunehmende Aktivierung des Präkuneus, der Regionen MDP und 7m des superioren Parietallappens (SPL) bestätigt die Annahme der Verarbeitung der visuellen Informationen in diesen Gebieten und die Weiterleitung zu den dorsalen Anteilen des prämotorischen Kortex (PMd).

4.2.3. Der prämotorische Kortex (PMd und PMv)

Der prämotorische Kortex, rostral des primär motorischen Kortex (M1) gelegen, spielt eine bedeutende Rolle bei der Ausführung von sowohl visuell gesteuerten, als auch von intern generierter Bewegungen. Der „nonprimary motor cortex“, setzt sich - wie bereits erwähnt - aus verschiedenen, funktionellen kortikalen Feldern zusammen. Seine größte Einteilung findet er in einem lateralen und einem medialen Anteil. Auf die Region des medialen prämotorischen Kortex, die supplementär motorische Area (SMA), wird später noch genauer eingegangen.

Die lateralen Abschnitte des prämotorischen Kortex entsprechen dem ventralen (PMv) und dem dorsalen (PMd) prämotorischen Kortex und werden in dem folgenden Abschnitt diskutiert.

Beide prämotorischen Regionen, sowohl die ventrale (PMv), als auch die dorsale (PMd), sollen mitverantwortlich sein für die Kontrolle der visuell geführten Bewegungen (Passingham, 1993). Nach unseren Ergebnissen jedoch spielte PMv, wenn überhaupt, nur eine untergeordnete Rolle bei der Ausführung der visuell geführten Bewegung (vgl. Sawaguchi et al., 1996; Kurata, 1993). Studien ergaben,

daß zwischen den beiden prämotorischen Regionen selbst keine sehr enge Verbindung über kortikokortikale Bahnen besteht (Kurata, 1991).

Es wird angenommen, daß der dorsale prämotorische Kortex (PMd) verantwortlich ist für die motorische Kontrolle im visuellen Raum und der ventrale prämotorische Kortex (PMv) für die Kontrolle im somatischen Raum (Rossetti et al., 1994; Rizzolatti et al., 1998; Graziano et al., 1994; Fox, 1995). Die Zellen von PMd werden beeinflußt durch den Blickwinkel, die Bewegungsamplitude, die Ausgangsstellung der oberen Extremität, die Lokalisation des visuoräumlichen Stimulus und die Richtung der Armbewegung (Kurata 1993; Wise et al., 1996 und 1997; Caminiti et al., 1990a, 1990b und 1991; Fu et al., 1993 und 1995; Crammond and Kalaska, 1996; Johnson et al., 1996).

Studien an Affen zeigten, daß die Tiere mit einer Läsion im dorsalen prämotorischen Kortex nicht mehr oder nur sehr schlecht in der Lage waren, konditionierte motorische Aufgaben zu erlernen (Halsband and Passingham, 1982, 1985; Passingham, 1985a, 1985b, 1986, 1988; Petrides, 1987).

Weiterführende Studien an Affen von Kurata und Hoffman (1994), bei denen lokalisiert der dorsale (PMd) und ventrale Anteil (PMv) des prämotorischen Kortex mit einem GABA-Agonisten (Gamma-Amino-Buttersäure), wie zum Beispiel Muscimol, inaktiviert wurden, bestätigten diese Vermutungen. Beim Ausfall von PMd zeigten die Tiere eine verzögerte Antwortzeit im Rahmen visuell geführter Aufgaben und hatten Schwierigkeiten mit der Richtung ihrer Bewegung.

Im Vergleich dazu zeigten die Tiere mit einem deaktivierten PMv nur verlangsamte Bewegungen mit geringerer Amplitude, alle Aufgaben konnten jedoch in korrekter Richtung ausgeführt werden.

Die Zellen des dorsalen prämotorischen Kortex spielen eine bedeutende Rolle bei der Planung von Intentionsbewegungen (Passingham, 1993; Wise et al., 1996). Die Neuronen im dorsalen prämotorischen Kortex (PMd) werden im Rahmen von visuell gesteuerten Bewegungen als bei Bewegungen, die aus dem Gedächtnis heraus ausgeführt werden, stärker aktiviert, (Mushiake et al., 1991). Diese Ergebnisse unterstützen die Vermutung, daß im dorsalen prämotorischen Kortex (PMd) eine Interaktion von visuellen und motorischen Signalen stattfindet, und daß eine Präferenz

für die visuomotorischen und nicht für die rein motorischen oder auch rein visuellen Signale besteht (Wise et al., 1997).

Aktivierungsstudien mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zeigten, daß sowohl während der Vorbereitung als auch während der Ausführung von Bewegungen PMd aktiviert wurde (Kawashima et al., 1994). Visuell kontrollierte Fingerbewegungen führten ebenfalls zu einer Aktivierung im dorsalen prämotorischen Kortex (PMd) (Larsson et al., 1996; Deiber et al., 1996; Kawashima et al., 1996).

Man ging davon aus, daß die Neuronen des dorsalen prämotorischen Kortex (PMd) die Richtung einer Armbewegung blickabhängig kodieren und in diesem Sinne eine große Rolle in der Augen-Hand Koordination während visuell geführter Bewegungen spielen (Jouffrais and Boussaoud, 1999). Die Zellen des dorsalen prämotorischen Kortex transformieren die eintreffenden visuellen Informationen von einem retino-optischen Rahmen in ein körperzentriertes Koordinatensystem, um das Zielobjekt auch richtig zu erreichen, um also die Intentionbewegung korrekt auszuführen (Boussaoud et al., 1998). Diese Ergebnisse werden unterstützt durch die Tatsache, daß die Erregungen, die im dorsalen prämotorischen Kortex (PMd), aber auch im primären motorischen Kortex (M1) ankommen, nicht nur ihren Ursprung in der dorsalen Area 5 (5d) haben (Pandya and Kuypers, 1969; Jones and Powell, 1970; Jones et al., 1978), sondern auch aus den verschiedenen kortikalen Regionen des superioren Parietallappens (SPL) kommen (Tanné et al., 1995; Johnson et al., 1993 und 1996; Matelli et al., 1995; Petrides and Pandya, 1984): nämlich aus der parieto-okzipitalen Region (PO) und aus dem dorsalen präfrontalen Kortex. Integrierte visuelle und kinetische Informationen aus der parieto-okzipitalen Region (PO), der Area 5d und dem superioren Parietallappen (SPL) werden im dorsalen prämotorischen Kortex (PMd) weiterverarbeitet.

Boussaoud et al. (1993) zeigte, daß die Aktivierung der Neuronen des ventralen prämotorischen Kortex (PMv) von der orbitalen Augenposition abhängig ist. Sie erhalten zahlreiche Projektionen von den posterioren parietalen Arealen, die sie weiterverarbeiten und an den primären motorischen Kortex weiterprojizieren (Cavada and Goldman-Rakic, 1989; Andersen et al., 1990a; Johnson et al., 1996; Tanné et al., 1996; Mushiake et al., 1997). Eine wiederum andere Gruppe zeigte, daß eine Aktivierung in PMv abhängig ist von der Lokalisation eines visuellen Stimulus in Relation zu der Stellung der Extremitäten (di Pellegrino et al., 1992; Fogassi et al.,

1996; Gentilucci et al, 1983; Graziano et al., 1994). Tanné et al. (1995) zeigte eine Aktivierung der Zellen des ventralen prämotorischen Kortex (PMv) im Zusammenhang mit einer „Greifaufgabe“, die sie bei Affen durchführte. Man geht davon aus, daß die Neuronen des ventralen prämotorischen Kortex (PMv) keine direkten Projektionen von den visuellen Gebieten erhält, sondern eine starke Verbindung zum ventrolateralen präfrontalen Kortex (Barbas and Pandya, 1989) und zu der anterioren intraparietalen Area (Jeannerod et al., 1995) aufweist. PMv ist von Bedeutung für die Ausführung von distalen Bewegungen.

Die vorliegende Untersuchung zeigt eine Aktivierung des ventralen prämotorischen Kortex (PMv) bei Bedingung B, der intern generierten Bewegung, aber keine Aktivierung bei den Bedingungen C-E, bei denen die visuo-räumliche Orientierung ausschlaggebend war (vgl. Abb. 7a mit Abb. 9-11a). Die Diskrepanz zwischen den hier vorliegenden Ergebnissen und denen, die bei anderen Studien gefunden wurden, läßt sich dadurch erklären, daß der ventrale prämotorische Kortex (PMv) zahlreiche Neuronen enthält, die die visuomotorischen Informationen auf unterschiedliche Art verarbeiten und aufgrund dessen unterschiedlich aktiviert werden können (Boussaoud et al., 1998). Möglicherweise ist die fehlende Aktivierung im PMv auch dadurch zu erklären, daß im Ruhezustand A² die Augen geöffnet waren. D. h. in Verbindung mit dem Ruhezustand mit geöffneten Augen kam es zu keiner zusätzlichen signifikanten Aktivierung in PMv während der Bedingungen C bis E.

Der dorsale prämotorische Kortex (PMd) zeigte bei allen Bedingungen eine Aktivierung, was übereinstimmt mit den Ergebnissen, daß er nicht nur visuelle Informationen, sondern auch Informationen über Blickwinkel, die Bewegungsamplitude, die Ausgangstellung und die Lokalisation des visuo-räumlichen Stimulus und die Richtung der Armbewegung erhält. Das erklärt also auch seine Aktivierung während der Ausführung der intern generierten Bewegung bei Bedingung B, bei der keine visuellen Stimuli vorhanden waren.

4.2.4. Die supplementär motorische Area (SMA)

Die supplementär motorische Area (SMA), die den medialen Regionen des prämotorischen Kortex angehört, hat eine spezielle Aufgabe in der Planung und Ausführung intern generierter Bewegungen (Goldberg, 1985; Tanji, 1994; Wiesendanger, 1986).

In der supplementär motorischen Region (SMA) wird der übergeordnete, anteriore Teil, die prä-SMA, von dem ausführenden, posterioren Teil, der SMA proper unterschieden. Zu dieser Erkenntnis gelangte man aufgrund verschiedener zytoarchitektonischer, histochemischer und funktioneller Ergebnisse bei Untersuchungen sowohl an Menschen als auch an Affen (Luppino et al., 1991; Matelliet al., 1991; Matsuzaka et al., 1992; Rizzolatti et al., 1996b; Tanji and Shima, 1994; Dettmers et al., 1995; Stephan et al., 1995). Nach zusätzlichen Untersuchungen wurde noch die „intermediate sub-area“ in der SMA des Menschen unterschieden (Stephan et al., 1995; Tyska et al., 1994).

Auch unsere Ergebnisse unterstützen die These der Existenz von Subarealen in der menschlichen SMA proper: ein „intermediate“ Teil (b), ein ventraler (c) und dorsaler (a) Anteil (vgl. Abb. 13)

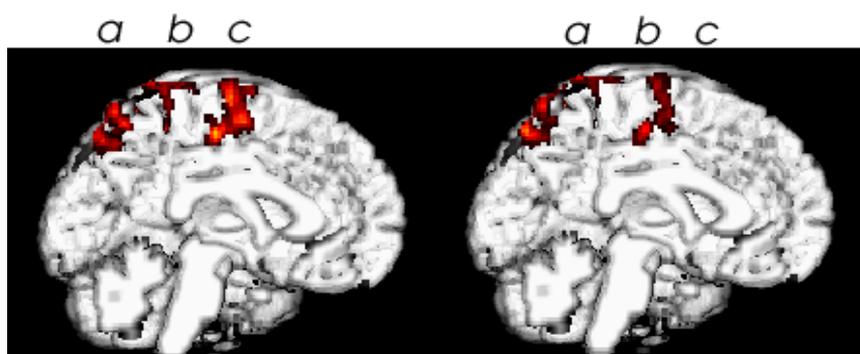


Abb. 13: Darstellung der SMA proper in einem Sagittalschnitt
Diese Abbildung zeigt zwei Sagittalschnitte mit Blick auf die medial gelegenen Regionen der linken Hemisphäre eines standardisierten Gehirns. Die rot markierten Areale stellen neben parietalen Arealen auch die drei Subareale der supplementär motorischen Area proper (SMA proper) dar: der dorsale Anteil (c), der „intermediate“ Teil (b) und der ventrale Anteil (a). Links sind die Aktivierungen der Bedingung C, der intern generierten Bewegung und rechts der Bedingung D, der visuell gesteuerten Bewegungen dargestellt.

Die SMA proper, die bei den Macaque Affen der Area F3 entspricht, zeigte kortikokortikale Verbindungen zu den Regionen des primären motorischen Kortex (M1), der Area 4 nach Brodman, und zum Rückenmark. Im Gegensatz dazu ist die prä-SMA, d. h. die rostral gelegene Region im supplementär motorischen Areal (SMA), die der Area F6 bei den Affen entspricht, eng mit den präfrontalen Regionen verbunden. Sie weist aber keine Verbindung zum Spinalkanal auf (Dum und Strick, 1991; Luppino et al., 1993; Muakkassa and Strick, 1979; Wiesendanger, 1986). Die SMA proper erreichen Projektionen aus dem prämotorischen Kortex und der Insel, während die prä-SMA zahlreiche Inputs aus dem anterioren prämotorischen Kortex, dem anterioren Zingulum und zum Teil auch aus den Regionen des inferioren parietalen Lappen (IPL) erhält (Luppino et al., 1993).

Die SMA proper weist eine komplette Repräsentation für Körperbewegungen auf (Luppino et al., 1991; Luppino et al., 1990) und ihre Neuronen zeigten eine signifikante Aktivierung bei der Bewegungsausführung (Matsuzaka et al., 1992; Rizzolatti et al., 1990). Die Neuronen der prä-SMA zeigten eine Aktivierung im Rahmen von Bewegungen - zumeist Bewegungen der oberen Extremität - die eine höhere geistige Aufmerksamkeit erfordern (Luppino et al., 1991; Matsuzaka et al., 1992; Mitz et al., 1987). Diese Ergebnisse führten zur Annahme, daß die prä-SMA zur Ausführung „komplexer“ motorischer und die SMA proper zur Ausführung „simpler“ Aufgaben aktiviert wird (Deiber et al., 1991; Matelli et al., 1993; Picard and Strick, 1996). Matelli et al. (1993) zeigte in seiner PET-Studie mit gesunden Freiwilligen, daß der kaudale Sektor der supplementär motorischen Area (SMA), die SMA proper, verantwortlich ist für die Bewegungsausführung, während der rostrale Sektor, die prä-SMA, zur Planung motorischer Bewegungen von großer Bedeutung ist.

Die Neuronen der prä-SMA zeigten unterschiedliche Aktivierungsmuster in Abhängigkeit von der Art der Bewegung. Die Neuronen der SMA proper, hingegen zeigten immer ähnliche Aktivierungen, unabhängig von der Bewegung (Deiber et al., 1991).

Klinische Untersuchungen an Patienten mit Läsionen in der supplementär motorischen Area (SMA) ergaben, daß diese Patienten in der Ausführung von motorischen Sequenzen im Rahmen einer komplexen motorischen Bewegung große Schwierigkeiten hatten (Laplane et al., 1977; Dick et al., 1986). Affen mit einer Läsion der SMA zeigten ebenfalls Abnormalitäten in der Ausführung motorischer Bewegungen, die umso deutlicher wurden, je mehr die Bewegung aus dem Gedächtnis heraus durchgeführt wurde (Halsband et al., 1993).

Tanji et al. (1996) stellte die Hypothese auf, daß sowohl die SMA proper als auch die prä-SMA eine Schlüsselrolle bei der zeitlichen Abfolge motorischer Bewegungen spielen, und daß beide in die Kontrolle motorischer Bewegungen involviert sind.

Die hier vorliegenden Ergebnisse zeigen eine großflächige, signifikante Aktivierung der gesamten SMA bei Bedingung B (vgl. Abb. 7d). Bei den Bedingungen C und D war eine geringe Aktivierung in der SMA proper zu erkennen, (vgl. Abb. 9d und 10d), während die Ausübung der Bedingung E zu keiner Aktivierung in der supplementär motorischen Area (SMA) führte (vgl. Abb. 11d).

Die Feststellung, daß die SMA während der intern generierten Bewegung (Bedingung B; Abb. 7d) aktiviert wird, während eine Aktivierung bei der visuell gesteuerten Bewegung (Bedingung E; Abb. 11d) fehlt, stimmt mit Beobachtungen überein, die an Affen mit einer Läsion der SMA gemacht wurden. Diese Tiere waren schwer beeinträchtigt im Erlernen neuer motorischer Sequenzen ohne äußere Führung. Im Vergleich dazu stellte diese Anforderung kein Problem dar für Tiere mit einer Läsion im lateral prämotorischen Kortex (Passingham, 1993; Halsband, 1987). Dies bestätigt die Überlegung, daß der dorsale prämotorische Kortex (PMd) bei visuell kontrollierten Bewegungen aktiviert wird während die SMA mehr aktiviert wird, wenn visuelle Stimuli nicht vorhanden sind. PET-Studien schränkten diese These ein, da sie beweisen konnten, daß während des Erlernens einer motorischen Aufgabe ohne äußere Führung beide motorische Regionen, sowohl die dorsale prämotorische als auch die supplementär motorische, aktiviert wurden (Jenkins et al., 1994; Mitz et al., 1993; Deiber et al., 1991; Zeffiro et al., 1991; Jahanshahi et al., 1995).

Die Aktivierungen der SMA bei Bedingung C und D (vgl. Abb. 9d und 10d), die im Rahmen dieser Untersuchung deutlich wurden, lassen sich dadurch erklären, daß hier zum Teil auch eine intern generierte Bewegung durchgeführt wurde. Bei beiden Bedingungen handelt es sich um dieselbe motorische Bewegung wie in Bedingung B, nur daß hierbei einmal die Augen geöffnet sind (Bedingung C) und einmal die projizierte Unterschrift nachgefahren wird (Bedingung D). Diese Ergebnisse stimmen mit der Überlegung überein, daß die SMA bei der Durchführung erlernter motorischer Bewegungen, die von einer zeitlichen Abfolge und einer motorischen Kontrolle abhängig sind, involviert wird.

Die hier vorliegende Untersuchung bestätigt, daß die Neuronen der supplementär motorischen Area (SMA) während der Ausführung und des Ablaufs erlernter Bewegungen stark beansprucht werden (Mushiake et al., 1991; Tanji and Shima, 1994).

4.3. Diskussion der Ergebnisse in Abhängigkeit der Aufgaben

In den folgenden Abschnitten werden nun die Unterschiede zwischen den ausgeführten Aufgaben aufgezeigt. Es werden die Hirnareale dargelegt, die bei der Ausführung einer intern generierten Bewegung -hier der Unterschrift, mit offenen und geschlossenen Augen - und bei visuell gesteuerten Bewegungen mit unterschiedlicher visueller Aufmerksamkeit aktiviert werden.

4.3.1. Intern generierte Bewegung

Automatisierte Bewegungen sind solche, die aufgrund der häufigen Wiederholung ohne große Anstrengung durchgeführt werden können. Die Basis hierfür ist häufiges Üben dieser Bewegung (Wolpert et al., 1995; Gottlieb, 1994). Der motorische Kortex ist in der Lage, die automatisierte Bewegung immer wieder aus der Erinnerung, d. h. aus dem implizierten oder prozeduralen Gedächtnis heraus, durchzuführen (Shadmehr and Mussa-Ivaldi, 1994; Shadmehr and Brashers-Krug, 1997).

Neue anatomische und funktionelle Studien zeigen eine Vielzahl von Arm-, Bein- und Gesichtsrepräsentationen mit somatotopischer Gliederung des Gehirns (Rizzolatti et al., 1998). Allein für die obere Extremität sind mindestens 11 motorische, unterschiedliche Gebiete zu finden: Zwei primäre motorische Regionen (M1), PMv, PMda und PMdp, 2-3 Regionen der SMA und 3 cinguläre motorische Areale, in denen unter anderem der Arm repräsentiert wird. Zusätzlich hat man im posterioren Parietallappen die Regionen MIP, AIP, sowie die Regionen, PE, PFund PFG als Repräsentationsgebiete der oberen Extremität ausfindig gemacht (Pandya and Seltzer, 1982).

Die hier vorliegende Untersuchung zeigt, daß bei der Ausführung einer komplett, automatisierten Bewegung (Bedingung B; vgl. Abb. 7a-d) - besonders im Vergleich zu den visuell gesteuerten Bewegungen (Bedingungen C bis E; vgl. Abb. 9, 10 und 11a-d) - ein umfangreiches, sensomotorisches Netz aktiviert wurde. Hierzu gehörten neben M1 der ventrale (PMv) und der dorsale (PMd) prämotorische Kortex, der inferiore (IPL) und der superiore (SPL) Parietallappen, sowie die supplementär motorische Area (SMA), mit einer Aktivierung in der prä-SMA und einer extensiven Aktivierung in der SMA proper.

Automatisierte Bewegungen sind auf die kortikokortikalen Verbindungen zwischen diesen oben erwähnten Regionen angewiesen.

Wie zuvor beschrieben besteht eine enge kortikokortikale Verbindung zwischen den Regionen des parietalen Kortex und denen des prämotorischen Kortex (Tanné et al., 1995; Johnson et al., 1993 und 1996; Matelli et al., 1995; Petrides and Pandya, 1984).

Die supplementär motorische Area (SMA) hat eine spezielle Aufgabe bei der Planung und dem Einüben neuer Bewegungsabläufe (prä-SMA), sowie bei der Ausführung intern generierter Bewegungen (proper SMA). Sie steht ebenfalls in enger kortikokortikaler Verbindung mit den parietalen, den prämotorischen und den primär motorischen Regionen (Goldberg, 1985; Tanji, 1994; Wiesendanger, 1986).

4.3.2. Visuell gesteuerte Bewegungen

Bei den visuell geführten Bewegungen, unabhängig von der speziellen Aufgabe, wurden die visuellen Assoziationsareale des Okzipitallappens, die okzipito-parietalen Areale, der superiore (SPL) und der inferiore (IPL) parietale Kortex und die primär motorischen und dorsolateralen prämotorischen Areale aktiviert.

Vom visuellen Kortex aus sind zwei Verbindungen zu den vorderen Abschnitten des Gehirns bekannt. Wir unterscheiden die für die Objekterkennung verantwortliche, ventrale Leitungsbahn zum inferotemporalen Kortex, von der dorsalen Verbindung zum parietalen Kortex, welcher der visuoräumlichen Wahrnehmung dient (Ungerleider and Mishkin, 1982). Milner and Goodale (1995) stellten die Hypothese auf, daß die dorsale Bahn die visuelle Informationen verarbeitet, die zur Kontrolle von Bewegungen zu Objekten hin nötig sind. Die ventrale Verbindung ist verantwortlich für die Erkennung und Identifizierung des Objektes an sich.

Jeder visuelle Stimulus wird als erstes im primären visuellen Kortex verarbeitet und dann zu den sekundären visuellen Assoziationsgebieten und zum parieto-okzipitalen Areal (PO) weitergeleitet (Fellman and Van Essen, 1991; Colby et al., 1988; Galletti et al., 1991; Lacquaniti et al., 1995).

Passingham (1993) zeigte bei seinen Studien an Affen, daß das dorsale prämotorische Areal (PMd) von großer Bedeutung für die Ausführung visuell gesteuerter Bewegungen ist.

Der dorsale prämotorische Kortex (PMd) spielt eine bedeutende Rolle bei der Ausführung von Bewegungen, die auf willkürlichen sensorischen Stimuli beruhen. Studien an Affen zeigten, daß die Tiere mit einer Läsion im dorsalen prämotorischen Kortex nicht mehr oder nur sehr schlecht in der Lage waren konditionierte motorische Aufgaben zu erlernen (Halsband and Passingham, 1982, 1985; Passingham, 1985a, 1985b, 1986, 1988; Petrides, 1987).

Studien an Macaque Affen ergaben, daß Gebiete, wie der parieto-okzipitale Kortex (PO), der mediale intraparietale Sulkus (MIP), der mediale dorsale Anteil des parietalen Kortex (MDP), der dorsale Teil des superiores Parietallappens und die Area 7m, Erregungen vom extrastriatalen Kortex erhalten (Fellman and Van Essen, 1991; Colby et al., 1988; Galletti et al. 1991; Lacquaniti et al., 1995) und diese Informationen an die dorsale prämotorische Hirnregion (PMd) weiterleiten (Cavada & Goldman-Rakic, 1989; Blatt et al., 1990; Johnson et al., 1996).

Untersuchungen ergaben, daß in der parieto-okzipitalen Region (PO) zum einen *visuelle* Informationen verarbeitet und zum anderen werden dort ebenfalls Informationen über Augen- und Armbewegungen modifiziert werden.

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie zeigen, daß es im Rahmen der Ausführung der visuell gesteuerten Bewegung (Bedingung D und E; vgl. Abb. 10 und 11a-d) im Vergleich zu der intern generierten Bewegung, die mit offenen Augen durchgeführt wurde (Bedingung C; vgl. Abb. 9a-d), zur Aktivierung der okzipito-parietalen Verbindungen kam. Bei der Bedingung C wurde nur die Unterschrift mit offenen Augen geschrieben. Es gab keinen visuellen Reiz und keine Ziellokalisation für einen visuellen Vergleich zwischen dem externen Zielpunkt und der Handbewegung und Handposition. Die Informationen über Arm- und Augenposition und der visuelle Reiz, der durch das Verfolgen des Laserpointer beim Schreiben auf die Leinwand ausgelöst wurde, wurden moduliert und führten somit zu keiner Aktivierung der visuellen Regionen im okzipito-parietalen Bereich.

Ansonsten zeigen die Ergebnisse eine Aktivierung gleichen Regionen während der Bedingungen C bis E. Hierzu gehören der superiore parietale Kortex (SPL), die dorsalen Gebiete des prämotorischen Kortex (PMd) und die des Präkuneus (vgl. Abb. 9-11a-d).

Man sieht, daß die intern generierte Bewegung mit offenen Augen (Bedingung C) und die visuell gesteuerten Bewegungen (Bedingung D und E) die gleiche kortikokortikale Verbindungen zwischen dem superioren parietalen Lappen (SPL) und dem dorsalen prämotorischen Kortex (PMd) benutzten. Dies stimmt ebenfalls überein mit den Beobachtungen, daß sowohl Armposition als auch Bewegungsrichtung die Aktivität der Zellen im kaudalen Anteil des PMd (PMdc), der Area 5, der Area 7m und der MIP des superioren parietalen Lappen (SPL) beeinflussten (Caminiti et al., 1990b and 1991; Fu et al., 1995; Crammond and Kalaska, 1996; Johnson et al., 1996; Kalaska et al., 1989 and 1983; Ferraina and Bianchi, 1994; Lacaquaniti et al., 1995; Ferraina et al., 1997a,b) und die Augenposition die Neuronen in PMdc (Boussaoud, 1995) und in 7m (Ferraina et al., 1997a) aktivieren.

Schon Tanné et al. (1995) beschrieb bei seinen Untersuchungen an Affen die engen kortikokortikalen Verbindungen zwischen den okzipito-parietalen Regionen, den Regionen des superioren Parietallappens (SPL) und den Gebieten des dorsalen

prämotorischen Kortex (PMd) während visuell gesteuerter Bewegungen (vgl. auch Fig. 3 aus Tanné et al., 1995).

Der Unterschied zwischen Bedingung D und E bestand darin, daß beim Nachfahren der projizierten Unterschrift rückwärts eine höhere, geistige Aufmerksamkeit, eine erhöhte Konzentration und eine ununterbrochene visuelle Kontrolle, zwischen der Zielvorgabe und der durchgeführten Bewegung nötig war.

Die Resultate der hier vorliegenden Studie zeigen, daß es bei intensiver, visueller Kontrolle einer Handbewegung (Bedingung E) zu einer bihemisphärischen Aktivierung der okzipito-parietalen Verbindungen, sowie zu einer gesteigerten Aktivität im Bereich des Präkuneus (7m und MDP) und der V5, d.h dem kortikalen Zentrum für das Bewegungssehen kommt (vgl. Abb. 11a, b und d mit Abb. 10a, b und d). Die gravierenden Unterschiede zwischen dem Nachfahren der projizierten Unterschrift vorwärts (Bedingung D) und rückwärts (Bedingung E) kann man mit der gesteigerten Aufmerksamkeit und dem ununterbrochenen Vergleich zwischen der beabsichtigten und der gerade durchgeführten Bewegung während des Nachziehens der projizierten Unterschrift erklären. Das Nachfahren der projizierten Unterschrift vorwärts (Bedingung D) erfordert nur ganz am Anfang, wenn man versucht, den Anfang der Linie im linken visuellen Blickfeld zu treffen gesteigerte Aufmerksamkeit. Der Rest der Unterschrift läuft dann, im Gegensatz zu dem Nachziehen der Unterschrift rückwärts, möglicherweise auch zunehmend automatisiert ab.

4.3.3. Vergleich zwischen intern generierter und visuell gesteuerter Bewegung

Intern generierte Bewegungen werden in Form eines „open loop“ Models durchgeführt, das heißt die Bewegung ist von keinem visuellen oder sensorischen Feedback abhängig und wird willkürlich in Gang gesetzt. Der Ausgang bzw. die Art und Weise, mit der die Bewegung ausgeführt wird, ist schon im Voraus bekannt. Nachdem die Bewegung eingesetzt hat, erfolgt keine Korrektur über ein visuelles oder sensorisches Feedback. Es gibt keine geschlossene Feedbackschleife.

Im Gegensatz dazu zählen die Bewegungen, die unter visueller Kontrolle ausgeführt werden, zu dem „closed loop“ Model. Der Ausgang der Bewegung bleibt offen und wird stetig über visuellen oder sensorischen Feedback mit der Zielvorgabe verglichen und korrigiert bzw. abgeglichen.

Bewegungen entsprechend dem „open loop“ Model werden also eher über SMA, PMv und den IPL gesteuert. Bewegungskontrollen, entsprechend dem „closed loop“ Model, erfolgen schwerpunktmäßig stärker über PMd, den SPL, mit seinen Regionen 7m und MDP, den okzipito-parietalen Kortex und die V5.

In dieser Studie wurden, abhängig davon, ob die Bewegung automatisiert oder unter visueller Kontrolle durchgeführt wurde, zwei verschiedene Netze identifiziert:

Die intern generierte Bewegung zeigt überwiegend eine Aktivierung des *inferioren* Parietallappens und des *ventralen* prämotorischen Kortex (IPL → PMv) in Verbindung mit der SMA, wohingegen eine visuell gesteuerte Bewegung hauptsächlich die Verbindung zwischen dem *superioren* parietalen Kortex und den *dorsalen* Anteilen des prämotorischen Kortex (SPL → PMd) einschließlich des parieto-okzipitalen Kortex (PO) und der V5 aktiviert (vgl. Abb. 7a mit Abb. 9-10a).

Anhand dieser Ergebnisse stellen wir die Hypothese auf, daß für die motorische Kontrolle auf der lateralen Oberfläche zwei verschiedene kortikokortikale Verbindungen existieren. Zum einen der „superiore pathway“ (SP) für visuell gesteuerte Bewegungen und zum anderen der „inferiore pathway“ (IP) für intern generierte Bewegungen (vgl. Abb.13).

Zur genaueren Veranschaulichung zeigt die folgende Abbildung die beiden unterschiedlichen Wege, die bei der intern generierten Bewegung und bei der visuell gesteuerten Bewegung aktiviert wurden:

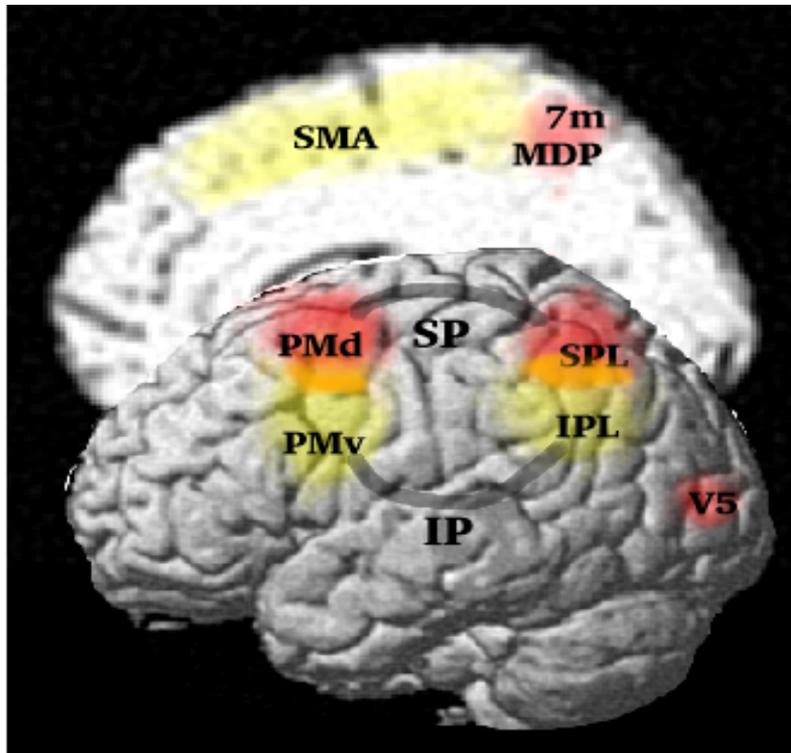


Abb. 13: Schema des „superioren (SP) und inferioren (IP) pathways“:

Die Abbildung zeigt ein standardisiertes Gehirn in Seitenansicht und in Sagitalansicht mit Markierung der Hirnareale, die für intern generierte (gelb) bzw. für visuell gesteuerte Bewegungen (rot) von großer Bedeutung sind. Die für die visuomotorische Kontrolle bedeutendsten Gebiete sind der superiore parietale Kortex (SPL), mit seinen Arealen 7m und der medial-dorsalen parietalen Hirnregion (MDP) und der dorsale prämotorische Kortex (PMd). Zusätzlich zeigt sich noch eine Aktivierung der Area V5.

Gelb markiert ist in dieser Abbildung der „superiore pathway“, der dem kortikokortikalen Netzwerk zwischen dem inferioren parietalen Kortex (IPL) und dem ventralen prämotorischen Kortex (PMv) in Verbindung mit der SMA entspricht und für die Ausführung intern generierter Bewegungen verantwortlich ist.

4.4. Diskussion der Ergebnisse aus klinischer Sicht

Im folgenden Abschnitt wird auf klinische Studien eingegangen, die die Funktion von PMd, PMv, SPL, IPL und SMA in Abhängigkeit einiger neurologischer

Erkrankungen, wie zum Beispiel des Parkinson Syndroms, des Balint-Syndroms, mit seinem Symptom der optischen Ataxie und des Neglekts, aufzeigen.

Untersuchungen an Parkinson Patienten ergaben eine verminderte Aktivität im supplementär motorischen Areal (SMA) und nur einen geringen Anstieg des zerebralen Blutflusses im ventralen prämotorischen Kortex (PMv) im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden. Diese Beobachtung geht mit dem klinischen Bild eines Parkinson Patienten einher, der kaum noch intern generierte Bewegungen ausüben kann (Jahanshahi et al., 1995; Playford et al., 1992). Es entsteht die Vermutung, daß der ventrale prämotorische Kortex (PMv) eng mit der supplementär motorischen Area (SMA) verbunden ist und bei einer Störung der Basalganglien beide Anteile einer intern generierten Bewegung nicht dienlich sein können.

Diese Ergebnisse stimmen mit unserer Beobachtung, daß eine Interaktion zwischen diesen beiden motorischen Regionen erforderlich ist, um intern zu generieren, sehr gut überein.

Aufgrund der Resultate der hier vorliegenden Studie kommen wir zur Annahme, daß der superiore Parietallappen (SPL) und der dorsale Teil des prämotorischen Kortex (PMd) von großer Bedeutung für die Ausführung visuell kontrollierter Bewegungen sind. Diese Ergebnisse stimmen überein mit Beobachtungen an Patienten mit Balint-Syndrom, die eine Läsion am superioren parietalen Kortex (SPL) zeigen (Balint, 1909; Ratcliff and Davies-Jones, 1972; Levine et al., 1978; Auerbach and Alexander, 1982; Karnath, 1997; Perenin, 1997).

Das Balint-Syndrom, wurde erstmals 1907 von Rezo Balint beschrieben (Balint, 1909), der es als eine Kombination von Symptomen infolge bilateraler, parietaler Läsionen beschreibt. Als Symptome benannte er Störungen der zielgerichteten Handbewegungen (optische Ataxie), Einschränkungen der visuellen Aufmerksamkeit (Simultanagnosie), die Unfähigkeit in der visuräumlichen Orientierung und die Paralyse der visuellen Fixierung von Gegenständen (Seelenlähmung des Schauens). Diese Konstellation von Ausfallserscheinungen wurde nach Läsionen sowohl im parietalen als auch im frontalen Kortex beobachtet (Pierrot-Deseilligny et al., 1997; Girotti et al., 1982).

Patienten, die an optischer Ataxie leiden, sind unfähig auf einen optischen Zielreiz gezielte Greifbewegungen unter visueller Kontrolle auszuführen. Das Greifen zu Objekten und Positionen unter sensibler, taktiler oder akustischer Kontrolle soll intakt sein (Kerkhoff and Heldmann, 1999). Die größten Schwierigkeiten für einen Patienten mit optischer Ataxie liegen darin, die genaue Lokalisation und Position eines Gegenstandes in der zur Läsion kontralateralen Gesichtsfeldhälfte auszumachen.

Balints' Patienten zeigten in der Autopsie alle bilaterale, fast symmetrische Läsionen des posterioren Parietallappens, des superioren Temporal- und Okzipitallappens (Balint, 1909). Patienten, die isoliert an optischer Ataxie leiden, weisen eine unilaterale Schädigung des superioren Parietallappens (SPL) auf (Perenin, 1988).

Armbewegungen, die unter visueller Kontrolle ausgeführt werden, um eine Intentionsbewegung durchzuführen, werden durch eine Läsion im superioren Parietallappen (SPL) mit anschließender Störung der kortikokortikalen Verbindungen zwischen SPL und PMd ataktisch.

Ein weiteres neurologisches Symptom geht mit einer unilateralen Läsion im inferioren parietalen Lappen (IPL) einher und ist meistens rechtsseitig gelegen. Hierbei reagieren Patienten weniger häufig oder überhaupt nicht auf Stimuli der kontralateralen Seite (Albert et al., 1973; Chain et al., 1979; Vallar and Perani, 1986; Gentilini et al., 1989; Samuelsson et al., 1997; Karnath et al., 1998). Die klinische Bezeichnung hierfür ist Neglekt und entspricht einer selektiven Störung der Aufmerksamkeit, d.h. gerichteter Bewußtheit. Den Patienten fehlt der Präsentationsaspekt, d.h. das mentale Präsentat des jeweils kontralateralen Wahrnehmungsfeldes. Unabhängig von den kognitiven Leistungen verschwindet bei Patienten mit Neglekt sowohl der qualitative Aspekt, als auch der Bewußtheitsaspekt der gesamten kontralateralen Seite ihres mentalen Modells der Welt.

Interessanterweise leiden auch Personen an Neglekt, die eine Läsion im ventralen prämotorischen Kortex (PMv) aufweisen (Husain et al., 1997).

Aufgrund der Veränderung der Orientierung und Aufmerksamkeit eines Patienten mit Neglekt zusammenhängend mit einer Läsion im inferioren parietalen Kortex (IPL) (Karnath et al., 1998 und 1999) und aufgrund der Tatsache, daß der inferiore parietale Kortex (IPL) während der intern generierten Bewegungen aktiviert wird, kommt man

zu dem Ergebniss, daß der peripersonelle Raum eines Jeden durch die kortikokortikalen Verbindungen zwischen IPL und PMv kodiert ist.

Dies stimmt mit der These überein, daß PMd verantwortlich ist für die Ausführung von Bewegungen im visuellen Raum und PMv für die im somatischen Raum (Rossetti et al., 1994; Rizzolatti et al., 1988; Graziano et al., 1994; Fox, 1995). Aufgrund dieser Beobachtung läßt sich vermuten, daß im Rahmen eines Neglekts ein Wechsel im intrapersonellen Raum selbst stattfindet.

5. Zusammenfassung

Das Ziel dieser Studie war die Identifizierung verschiedener kortikaler Strukturen während der Durchführung einer intern generierten Bewegung mit geschlossenen Augen im Vergleich zu visuell gesteuerten Bewegungen.

Wir führten die Untersuchung bei 12 gesunden Rechtshändern mittels der Echo-Planar-Imaging Technik (EPI) durch. Unsere erhobenen Daten wurden mittels des Statistik Programms SPM 96 ausgewertet.

Die Aufgaben bestanden darin, erstens die Unterschrift mit geschlossenen Augen zu schreiben (Bedingung B) und zweitens die Unterschrift mit offenen Augen mittels eines Laserpointers auf eine weiße Projektionswand zu schreiben (Bedingung C). Bei der dritten und vierten Bedingung mußten die Probanden ihre auf die Leinwand projizierte Unterschrift mit dem Laserpointer vorwärts (Bedingung D) und rückwärts (Bedingung E) nachziehen. Als Kontrollbedingung wählten wir eine Ruhephase.

Die Ausführung der intern generierten Bewegung mit geöffneten Augen und das Nachziehen der projizierten Unterschrift zeigten deutliche Aktivierungen im intraparietalen Sulkus, im superioren Parietallappen (SPL) und im dorsalen prämotorischen Kortex (PMd). Während des Schreibens der Unterschrift mit geschlossenen Augen fanden sich eindeutige Aktivierungen im inferioren Parietallappen (IPL) und im ventralen prämotorischen Kortex (PMv).

Die supplementär motorische Area (SMA), die noch weiter in die prä-SMA und die SMA proper eingeteilt wird, zeigte eine ausgeprägte Aktivierung während der Ausübung der intern generierten Bewegung. Bei den visuell gesteuerten Bewegungen hingegen zeigte sich nur eine minimale Beteiligung.

Anhand der Ergebnisse dieser Studie lassen sich zwei unterschiedliche kortikale Verbindungen für die Ausführung motorischer Bewegungen identifizieren.

Bewegungen, die unter visueller Kontrolle ablaufen, werden durch den primären visuellen Kortex, die okzipito-parietale Region und die Verbindung zwischen dem superioren parietalen Lappen (SPL) und dem dorsalen lateralen prämotorischen Kortex (PMd) kontrolliert. Dies entspricht dem sogenannten „superioren pathway“ (SP).

Die motorische Kontrolle für die Ausübung der intern generierten Bewegung erfolgt über den „inferioren pathway“ (IP), die kortikale Verbindung zwischen dem inferioren parietalen Lappen (IPL) und dem ventrolateralen prämotorischen Kortex (PMd).

Zusätzlich wird die Bewegung, die aus dem Gedächtnis heraus durchgeführt wird, noch durch die supplementär motorischen Areale prä-SMA und proper SMA kontrolliert. Auffällig war, daß die Aktivierung in diesen Gebieten während intern generierten Bewegungen mit geschlossenen Augen (Bedingung B) eindrücklicher war, als beim Schreiben der Unterschrift mit geöffneten Augen (Bedingung C). Obwohl bei beiden Bedingungen die Bewegung gleich war, wurden doch unterschiedliche kortikale Bahnen erregt. Das Öffnen der Augen allein scheint die Ursache für die Aktivierung einer komplett unterschiedlichen kortikalen Verbindung zu sein.

Klinische Untersuchungen der optischen Ataxie und des Neglekts basieren auf diesen beiden unterschiedlichen kortikalen Verbindungen, dem „superioren und inferioren pathway“.

6. Literaturverzeichnis

Albert, M. L.: A simple test of visual neglect. *Neurology*, 23: 658-664 (1973).

Allman, J. M. and Kaas, J. H.: Representation of the visual field in striate and adjoining cortex of the owl monkey (*Aotus trivirgatus*). *Brain Res.*, 31: 85-105 (1971).

Andersen, R. A., Asanuma, C., Essick, G. and Siegel, R. M.: Coricocortical connections of anatomically and physiologically defined subdivisions within the inferior parietal lobule. *J. Comp. Neurol.*, 296: 65-113 (1990a).

Auerbach, S. H. and Alexander, M. P.: Pure agraphia and unilateral optic ataxia associated with a left superior parietal lobule lesion. *J. of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 44: 430-432 (1981).

Balint, R.: Seelenlähmung des „Schauens“, optische Ataxie, räumliche Störung der Aufmerksamkeit. *Monatschrift für Psychiatrie und Neurologie*, 25: 51-81 (1909).

Bandettini, P. A., Jesmanowicz, A., Wong, E. C. and Hyde, J. S.: Processing strategies for time-course data sets in functional MRI of the human brain. *Magn. Reson. Med.*, 33: 161-173 (1993).

Barash, S., Bracewell, R. M., Fogassi, L., Gnadt, J. W. and Andersen, R. A.: Saccade-related activity in the lateral intraparietal area 2. Spatial properties. *J. Neurophysiol.*, 66: 1109-1124 (1991).

Barbas, H. and Pandya, D. N.: Architecture and intrinsic connections of the prefrontal cortex in the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.*, 286: 353-375 (1989).

Barbur, J. L., Watson, J. D. G., Frackowiak, R. S. J. and Zeki, S.: Conscious visual perception without V1. *Brain*, 116: 1293-1302 (1993).

Belliveau, J. W., Kennedy, D. N. jr. and McKinstry, R. C. et al.: Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science*, 254: 716-719 (1991).

Biswal, B., DeYoe, E. A. and Hyde, J. S.: Reduction of physiological fluctuations in fMRI using digital filters. *Magn. Reson. Med.*, 35: 107-113 (1996).

Blatt, G. J., Andersen, R. A. and Stoner, G. R.: Visual receptive field organization and cortico-cortical connections of the lateral intraparietal area (area IPL) in the macaque. *J. Comp. Neurol.*, 299: 421-445 (1990).

Boussaoud, D., Ungerleider, L. G. and Desimone, R.: Pathways for motion analysis: cortical connections of the medial superior temporal and fundus of the superior temporal visual areas in the macaque. *J. Comp. Neurol.*, 296: 462-495 (1990).

Boussaoud, D., Barth, T. M. and Wise, S. P.: Effects of gaze on apparent visual responses of frontal cortical neurons. *Exp. Brain Res.*, 93: 423-434 (1993).

Boussaoud, D.: Primate premotor cortex: modulation of preparatory neuronal activity by gaze angle. *J. Neurophysiol.*, 73: 886-890 (1995).

Boussaoud, D., Jouffrais, C. and Bremmer, F.: Eye position effects on the neuronal activity of dorsal premotor cortex in the macaque monkey. *J. Neurophysiol.*, 80: 1132-1150 (1998).

Bremmer, F., Duhamel, J.-R., Ben Hamed, S. and Graf, W.: The representation of movement in near extra-personal space in the macaque ventral intraparietal area (VIP). In: Thier, P. and Karnath, H. O. (eds.): *Parietal Lobe Contributions to Orientation in 3D Space*. Springer, Heidelberg, pp.: 255-270 (1997).

Brodmann, K.: *Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Barth, Leipzig (1909).

Caminiti, R., Johnson, P. B., Burnod, Y., Galli, C. and Ferraina, S.: Shift of preferred directions of premotor cortical cells with arm movements performed across the workspace. *Exp. Brain Res.*, 83: 228-232 (1990a).

Caminiti, R., Johnson, P. B. and Urbano, A.: Making arm movements within different parts of space: dynamic mechanisms in the primate motor cortex. *J. Neurosci.*, 10: 2039-2058 (1990b).

Caminiti, R., Johnson, P. B., Galli, C., Gerranina, S. and Burnod, Y.: Making arm movements within different parts of space: the premotor and motor cortical representation of a coordinate system for reaching to visual targets. *J. Neurosci.*, 11: 1182-1197 (1991).

Caminiti, R., Ferraina, S. and Johnson, P. B.: The sources of visual information to the primate frontal lobe: a novel role for the superior parietal lobe. *Cereb.Cortex.*, 6: 319-328 (1996).

Cavada, C. and Goldman-Rakic, P. S.: Posterior parietal cortex in rhesus monkey: I. Parcellation of areas based on distinctive limbic and sensory corticocortical connections. *J. Comp. Neurol.*, 287: 393-421 (1989).

Chain, F., Leblanc, M., Cheru, F. et Lehrmitte, F.: Negligence visuelle dans lesions posterieure de l'hemisphere gauche. *Revue Neurologique*, 135: 105-126 (1979).

Cohen, M. S., Kosslyn, S. M., Breiter, H. C., DiGirolamo, G. J., Thompson, W. L., Anderson, A. K., Bookheimer, S. A., Rosen, B. R. and Belliveau, J. W.: Changes in cortical activity during mental rotation. A mapping study using functional MRI. *Brain*, 119: 89-100 (1996).

Colby, C. L., Gattass, R., Olson, C. R. and Gross, C. G.: Topographical organization of cortical afferents to extrastriate visual area PO in macaque monkeys: a dual tracer study. *J. Comp. Neurol.*, 269: 392-413 (1988).

Colby, C. L. and Duhamel, J. R.: Heterogeneity of extrastriate visual areas and multiple parietal areas in the macaque monkey. *Neuropsychologia*, 29: 527-537 (1991).

Colby, C. L., Duhamel, J.-R. and Goldberg, M. E.: Ventral intraparietal area of the macaque: anatomic location and visual response properties. *J. Neurophysiol.*, 69: 902-914 (1993).

Covey, E., Gattass, R. and Gross, C. G.: A new visual area in the parieto-occipital sulcus of the macaque. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 8: 681 (1982).

Crammond, D.J. and Kalaska, J. F.: Differential relation of discharge in primary motor and premotor cortex to movements versus actively maintained postures during reaching. *Exp. Brain Res.*, 108: 45-61 (1996).

Critchley, M.: *The Parietal Lobe*. London: Edward Arnold (1953).

Cragg, B.: The topography of the afferent projections in circumstriate visual cortex of the monkey studied by the nauta method. *Vision Research*, 9: 733-747 (1969).

Deiber, M.-P., Passingham, R. E., Colebatch, J. G, Friston, K. J., Nixon, O. D. and Frackowiak, R. S. J.: Cortical areas and the selection of movement: a study with positron emission tomography. *Exp. Brain Res.*, 84: 393-402 (1991).

Deiber M.-P., Ibanez, V., Sadato, N. and Kallet, M.: Cerebral structures participating in motor preparation in humans: a positron emission tomography study. *J. Neurophysiol.*, 75: 233-247 (1996).

Desimone, R. and Schein, S. J.: Visual properties of neurons in area V4 of the macaque: sensitive to stimulus form. *J. Neurophysiol.*, 57: 835-867 (1987).

Dettmers, C., Fink, G. R., Lemon, R. N., Stephan, K. M., Passingham, R. E., Silbersweig, D., Holmes, A., Ridding, M. C., Brooks, D. J. and Frackowiak, R. S.: 3 Relation between cerebral activity and force in the motor areas of the human brain. *J. Neurophysiol.*, 74: 802-815 (1995).

Dick, J. P. R., Benecke, R. Rothwell, J.C. et al.: Simple and complex movements in a patient with infarction of the right supplementary motor area. *Mov. Disord.*, 1: 255-266 (1986).

Di Pellegrino, G. and Wise, S. P.: Visuospatial versus visuomotor activity in the premotor and prefrontal cortex of a primate. *J. Neurosci.*, 13: 1227-1243 (1993).

Dum, R. P. and Strick, P. L.: Premotor areas: nodal points for parallel efferent systems involved in the central control of movement. In: Humhrey, D. R. and Freund, H.-J. (eds.): *Motor control: Concepts and Issues*. John Wiley, New York, pp.: 383-397 (1991).

Duus, P.: *Neurologische topische Diagnostik: Anatomie, Physiologie, Klinik*. Thieme, Stuttgart, 5. Auflage (1990).

Fattori, T., Galletti, C. and Battaglini, P. P.: Parietal neurons encoding visual space in a head-frame of reference. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 68: 663-670 (1992).

Fellman, D. J. and Van Essen, D. C.: Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb. cortex*, 1: 1-47 (1991).

Ferraina, S. and Bianchi, L.: Posterior parietal cortex: functional properties of neurons in area 5 during an instructed-delay reaching task within different parts of space. *Exp. Brain Res.*, 99: 175-178 (1994).

Ferraina, S., Garasto, M. R., Battaglia-Mayer, A., Ferraresi, P., Johnson, P. B., Lacquaniti, F. and Caminiti, R.: Visual control of hand reaching movement: activity in parietal area 7m. *Eur. J. Neurosci.*, 9: 1090-1095 (1997a).

Ferraina S., Johnson, P. B., Garasto, M.R., Battaglia-Mayer, A., Ercolani, L., Bianchi, L., Lacquaniti, F. and Caminiti, R.: Combination of hand and gaze signals during reaching: activity in parietal area 7m in the monkey. *J. Neurophysiol.*, 77: 1034-1038 (1997b).

Flechsig, P.: Anatomie des menschlichen Gehirns und Rückenmarcks auf myelogenetischer Grundlage. Thieme, Leipzig (1929).

Foerster, O.: Motorische Felder und Bahnen. Sensible kortikale Felder. In: Bunike, O. and Foerster, O. (eds.): Handbuch der Neurologie. Vol. 6., Springer, Berlin, pp.: 1-357 (1936).

Fogassi, L., Gallese, V. di Pellegrino, G., Fadiga, L., Gentilucci, M., Luppino, G., Matelli, M. and Rizzolatti, G.: Coding of peripersonal space in inferior premotor cortex (F4). *J. Neurophysiol.*, 76: 141-157 (1996).

Forman, S. D., Cohen, J. D., Fitzgerald, M., Eddy, W. F., Mintum, M. A. and Noll, D. C.: Improved assessment of significant activation in functional magnetic resonance imaging (fMRI): use of a cluster-size threshold. *Magn. Reson. Med.*, 33: 636-647 (1995).

Fox, P. T.: Broca's area: motor encoding in somatic space. *Behav. Brain Sci.*, 18: 344-345 (1995).

Frahm, J., Merboldt, K. D., Hänicke, W., Kleinschmidt, A. and Boecker, H.: Functional MRI of human brain activation at high spatial resolution. *Magn. Reson. Med.*, 29: 139-144 (1993).

Frahm, J., Merboldt, K. D., Hänicke W., Kleinschmidt A. and Boecker, H.: Brain or vein-oxygenation or flow? On signal physiology in functional MRI of human brain activation. *NMR Biomed.*, 7: 45-53 (1993).

Friston, K. J.: Functional and effective connectivity in neuroimaging. A synthesis. *Hum. Brain Mapp.*, 2: 56-78 (1994).

Friston, K. J.: Analysing Brain Images: Principles and overview. In: *Functional Imaging with Magnetic Resonance*. Frackiowak R. S. J., Friston K. J., Frith C. D.,

Dolan R. J. and Mazziotta J. C., (eds). Human Brain Function, San Diego: Academic Press (1997).

Frostig, R. D., Lieke, E. E., Ts'o, D. Y. et al.: Cortical functional architecture and local coupling between neuronal activity and the microcirculation revealed by in vivo high resolution optical imaging of intrinsic signals. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87: 6082-6086 (1990).

Fu, Q.-C., Suarez, J. I. and Ebner, T. J.: Neuronal specification of direction and distance during reaching movements in the superior precentral premotor area and primary motor cortex of monkeys. J. Neurophysiol., 70: 2097-2116 (1993).

Fu, Q.-G., Flament, D., Coltz, J. D. and Ebner, T. J.: Temporal encoding of movement kinematics in the discharge of primate primary motor and premotor neurons. J. Neurosci., 73: 836-854 (1995).

Galletti, C., Battaglini, P. P. and Fattori, P.: Functional properties of neurons in the anterior bank of the parieto-occipital sulcus of the macaque monkeys. Eur. J. Neurosci., 3: 452-461 (1991).

Galletti, C., Battaglini, P. P. and Fattori, P.: Parietal neurons encoding spatial locations in craniotopic coordinates. Exp. Brain Res., 96: 221-229 (1993).

Galletti, C., Battaglini, P. P. and Fattori, P.: Eye position influence on the parieto-occipital area PO (V6) of the macaque monkey. Eur. J. Neurosci., 7: 2486-2501 (1995).

Galletti, C., Fattori, P., Battaglini, P. P., Shipp, S. and Zeki, S.: Functional demarcation of a border between areas V6 and V6A in the superior parietal gyrus of the macaque monkey. Eur. J. Neurosci., 8: 30-52 (1996).

Galletti, C., Fattori, P., Kutz, D. F. and Battglini, P. P.: Arm movement-related neurons in visual area V6A of the macaque superior parietal lobule. *Eur. J. Neurosci.*, 9: 410-413 (1997).

Gattass, R., Sousa, A. P. B. and Cowey, E.: Cortical visual areas of the macaque: possible substrates for pattern recognition mechanism. In: *Pattern Recognition Mechanism*. Ghagas C., Gattass, R. and Gross, C. G. (eds.): Pontifical Academy of Sciences, Vatican City, pp.: 1-20 (1985).

Gentilini, M., Barbieri, C., De Renzi, E. and Faglioni, P.: Space exploration with and without the aid of vision in hemisphere-damaged patients. *Cortex*, 25: 643-651 (1989).

Gentilucci, M., Scandolara, C., Pigarev, I. N. and Rizzolatti, G.: Visual responses in the postarcuate cortex (area 6) of the monkey that are independent of eye position. *Exp. Brain Res.*, 50: 464-468 (1983).

Girotti, F., Milanese, C., Casazza, M., Allegranza, A., Corridori, F. and Avanzini, G.: Oculomotor disturbances in Balint's syndrome: anatomico-clinical findings and electrooculographic analysis in a case. *Cortex*, 18: 603-614 (1982).

Glees, P.: Gehirn. In: *Lehrbuch der Physiologie des Menschen.*, 28. Auflage, 2. Band, Urban&Schwarzenberg, S. 737 ff (1962).

Goldberg, G.: Supplementary motor area structure and function: review and hypotheses. *Behav. Brain Sci.*, 8: 567-615 (1985).

Gottlieb, G. L.: The generation of the efferent command and the importance of joint complication in fast elbow movements. *Exp. Brain Res.*, 97: 545-550 (1994).

Graziano, M. S. A., Yap, G. S. and Gross, C. G.: Coding of visual space by premotor neurons. *Science*, 266: 1054-1057 (1994).

Halsband, U. and Passingham, R.E.: The role of premotor and parietal cortex in the direction of action. *Brain Res.*, 240: 368-372 (1982).

Halsband, U. and Passingham, R. E.: Premotor cortex and the conditions for a movement in monkeys. *Behav. Brain Res.*, 18: 269-277 (1985).

Halsband, U.: Higher disturbances of movement in monkeys (*Macaca mulatta*). In: Gantchev, G. V., Dimitiev, B. and Gatev, P. C. (eds.): „Motor Control“. New York, pp.: 79-85 (1987).

Halsband, U., Ito, N., Tanji, J. and Freund, H.: The role of premotor cortex and the supplementary motor area in the temporal control of movement in man. *Brain*, 116: 243-266 (1993).

Hebb, D. O.: *The organization of behavior*. Wiley, New York (1949).

Hennig, J.: Funktionelle MRT. *Akt. Neurologie*, 25: 277-287 (1998).

Husain, M., Shapiro, K., Martin, J. and Kennrad, C.: Temporal dynamics of visual attention reveal a non-spatial abnormality in spatial neglect. *Nature*. (1997).

Jahanshahi, M., Jenkins, I.H., Brown, R. G., Marsden, C. D., Passingham, R. E. and Brooks, D. J.: Self-initiated versus externally-triggered movements. In: An investigation using regional cerebral blood flow and movement-related potentials in normal and parkinson disease. *Brain*, 118: 913-933 (1995).

Jeannerod, M., Arbib, M. A., Rizzolatti, G. and Skata, H.: Grasping objects: the cortical mechanisms of visuomotor transformation. *Trends Neurosci.*, 18:314-320 (1995).

Jenkins, I. H., Brooks, D. j., Nixon, P. D., Frackowiak, R. S. J. and Passingham, R. E.: Motor sequence learning: A study with positron emission tomography. *J. Neurosci.*, 14: 3775-3790 (1994)

Johnson, P. B., Ferraina, S. and Caminiti, R.: Cortical networks for visual reaching. *Exp. Brain Res.*, 97: 361-365 (1993).

Johnson, P. B., Ferraina, S., Bianchi, L. and Caminiti, R.: Cortical networks for visual reaching: physiological and anatomical organization of frontal and parietal lobe arm regions. *Cereb. Cortex*, 6: 102-119 (1996).

Jones, E. G., Coulter, J. D. and, Hendry, S. H. C.: Intracortical connectivity of architectonic fields in the somatic sensory, motor and parietal cortex of monkeys. *J. Comp. Neurol.*, 181: 291-348 (1978).

Jones, E. G. and Powell, T. P. S.: An anatomical study of converging sensory pathways within the cerebral cortex of the monkey. *Brain Res.*, 93: 793-820 (1970).

Jouffrais, C. and Boussaoud, D.: Neuronal activity to eye-hand coordination in the primate premotor cortex. *Exp. Brain Res.*, 128: 205-209 (1999).

Kalaska, J. F., Caminiti, R. and Georgopoulos, A. P.: Cortical mechanisms related to the direction of two dimensional arm movements: relations in parietal area 5 and comparison with motor cortex. *Exp. Brain Res.*, 51: 247-260 (1983).

Kalaska, J. F.: The representation of arm movements in post-central and parietal cortex. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 66: 455-463 (1988).

Kalaska, J. F., Cohen, D. A. D., Hyde, M. L. and Prud'homme, M.: A comparison of movement direction-related versus load direction-related activity in primate motor cortex, using a two-dimensional reaching task. *J. Neurosci.*, 9: 2080-2102 (1989).

Kalaska, J. F., Cohen, D. A. D., Prud'homme, M. and Hyde, M. L.: Parietal area 5 neuronal activity encodes movement kinematics, not movement dynamics. *Exp. Brain Res.*, 80: 351-364 (1990).

Kammer, T., Bellemann, M. E., Gückel, F., Brix, G., Gass, A., Schlemmer, H. and Spitzer, M.: Functional MR imaging of the prefrontal cortex: Specific activation in a working memory task. *Magn. Reson. Imaging*, 15: 878-889 (1997).

Karnath, H.-O.: Spatial orientation and the representation of the space with parietal lobe lesions. *Phil. Trans. R. Soc. Lond.*, 352: 1411-1419 (1997).

Karnath, H.-O., Niemeier, M. and Dichgans, J.: Space exploration in neglect. *Brain Res.*, 121: 2357-2367 (1998).

Karnath, H.-O. and Ferber, S.: Is space representation distorted in neglect. *Neuropsychologia*, 37: 7-15 (1999).

Kawashima, R., Roland, P. E. and O'Sullivan, T.: Fields in human motor area involved in preparation for reaching, actual reaching and visuomotor learning: a positron emission tomography study. *J. Neurosci.*, 14: 3462-3474 (1994).

Kawashima, R., Itoh, H., Ono, S., Satoh, K., Furumoto, S., Gotoh, R., Koyama, M., Yoshioka, S., Takahashi, T. and Takahashi, K.: Changes in regional cerebral blood flow during self-paced arm and finger movements. A PET study. *Brain Res.*, 716: 141-148 (1996).

Kerkhoff, G. and Heldmann, B.: Balint-Syndrom und assoziierte Störungen: Anamnes, Diagnostik, Behandlungsansätze. *Nervenarzt*, 70: 859-869 (1999).

Kleinschmidt, A., Hänicke, W., Requardt, M., Merboldt, K. D. and Frahm, J.: Strategien der Datenanalyse in Hirnaktivierungsstudien mit funktioneller MR-Tomographie. *Radiologie*, 35: 242-251 (1995).

Kurata, K.: Corticocortical inputs to the dorsal and ventral aspects of the premotor cortex of macaque monkeys. *Neurosci. Res.*, 12: 263-280 (1991).

Kurata, K.: Premotor cortex of monkeys - set-related and movement-related activity reflecting amplitude and direction of wrist movements. *J. Neurophysiol.*, 69: 187-200 (1993)

Kurata, K.: Information processing for motor control in primate premotor cortex. *Behav. Brain Res.*, 61: 135-142 (1994).

Kurata, K. and Hoffman, D. S.: Differential effects of muscimol microinjection into dorsal and ventral aspects of the premotor cortex of monkey. *J. Neurophysiol.*, 71: 1151-1164 (1994).

Kwong, K. K., Belliveau, J. W., Chesler, D. A., Goldberg, I. E., Weisskoff, R. M., Poncelet, B. P., Kennedy, D. N., Hoppel, B. E., Cohen, M. S., Turner, R., Cheng, H.-M., Brady, T. J. and Rosen, B. R.: Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc. Natl. Acad. USA* 89: 5675-5679 (1992).

Lacquaniti, F., Guigon, E., Bianchi, L., Ferraina, S. and Caminiti, R.: Representing spatial information for limb movement: the role of area 5 in monkeys. *Cereb. Cortex*, 5: 391-409 (1995).

Laplaine, D., Talairach, J., Meininger, V., Bancaud, J. and Orgogozo, J. M.: Clinical consequences of corticectomies involving the supplementary motor area in man. *J. Neurol. Sci.*, 34: 301-314 (1977).

Larsson, J., Gulyas, B. and Roland, P. E.: Cortical representation of self-paced finger movement. *Neuroreport*, 7: 463-468 (1996).

Lee, A. T., Glover, G. H. and Meyer, C. H.: Discrimination of large venous vessels in time-course spiral blood-oxygen-level-dependent magnetic-resonance functional imaging. *Magn. Reson. Med.*, 33: 745-754 (1995).

Levine, D. N., Kaufman, K. J. and Mohr, J. P.: Inaccurate reaching associated with a posterior parietal lobe tumor. *Neurology*, 28: 556-561 (1987).

Luppino, G., Matelli, M. and Rizzolatti, G.: Cortico-cortical connections of two electrophysiologically identified arm representations in the mesial agranular frontal cortex. *Exp. Brain Res.*, 82: 214-218 (1990).

Luppino, G., Matelli, M., Camarda, R. M., Gallese, V. and Rizzolatti, G.: Multiple representations of body movements in mesial area 6 and the adjacent cingulate cortex: an intracortical microstimulation study in the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.*, 311: 463-482 (1991).

Luppino, G., Matelli, M., Camarda, R. and Rizzolatti, G.: Corticocortical connections of area F3 (SMA-proper) and area 6 (pre-SMA) in the macaque monkeys. *J. Comp. Neurol.* 338: 114-140 (1993).

Matelli, M., Luppino, G. and Rizzolatti, G.: Patterns of cytochrome oxidase activity in the frontal agranular cortex of macaque monkey. *Behav. Brain Res.*, 18: 125-137 (1985).

Matelli, M., Luppino, G. and Rizzolatti, G.: Architecture of superior and mesial area 6 and the adjacent cingulate cortex in the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.*, 311: 445-462 (1991).

Matelli, M., Rizzolatti, G., Bettinardi, V., Gilardi, M. C., Perani, D., Rizzo, G. and Fazio, F.: Activation of precentral and mesial motor areas during the execution of elementary proximal and distal arm movements - a PET study. *NeuroReport*, 4: 1295-1298 (1993).

Matelli, M., Luppino, G., D' Amelio, M., Fattori, P. and Galletti, C.: Frontal projections of visual area (V6A) of the superior parietal lobule in macaque monkey. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 21: 410 (1995).

Matelli, M. and Luppino, G.: Thalamic input to mesial and superior area 6 in the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.*, 372: 58-87 (1996).

Matsuzaka, Y., Aizawa, H. and 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.*, 68: 653-662 (1992).

Maunsell, J. H. R. and Van Essen, D. C.: The connections of the middle temporal visual area (MT) and their relationship to a cortical hierarchy in the macaque monkey. *J. Neurosci.*, 3: 2563-2586 (1983).

Mayer, A., Ferraina, S., Marcon, B., Bullis, J. B., Lacquaniti, F., Burnod, Y., Baraduc, P. and Caminiti, R.: Early motor influences in visuomotor transformations for reaching: a positive image of optic ataxia. *Exp. Brain Res.*, 123: 172-189 (1998).

Milner, A. D. and Goodale, M. A. : Visual pathways to perception and action. In *Progress Brain Research* ed. Hicks T. P., Molotchnikoff S. and Ono T.. Amsterdam: Elsevier, 317-337 (1993).

Milner, A. D. and Goodale, M. A.: *The visual Brain Inaction*. Oxford Univ. Press, Cambridge (1995).

Mitz, A. R. and Wise, S. P.: The somatotopic organization of the supplementary motor area: intracortical microstimulation mapping. *J. Neurosci.*, 7: 1010-1021 (1987).

Mountcastle, V. B., Lynch, J. C., Georgopoulos, A. P., Sakata, H. and Acuna, C.: Posterior parietal association cortex of the monkey: command functions for operations within extrapersonal space. *J. Neurophysiol.*, 38: 871-908 (1975).

Muakkassa, K. F. and Strick, P. L.: Frontal lobe inputs to primate motor cortex: evidence for four somatotopically organized „premotor“ areas. *Brain Res.*, 177: 176-182 (1979).

Mushiake, H., Inase, M. and Tanji, J.: Neuronal activity in the primate premotor, supplementary and precentral motor cortex during visually guided and internally determined sequential movements. *J. Neurophysiol.*, 66: 705-718 (1991).

Mushiake, H., Tanatsugu, Y. and Tanji, J.: Neuronal activity in the ventral part of prmotor cortex during target-reach movement is modulatedby direction of gaze. *J. Neurophysiol.*, 78: 567-571 (1997).

O'Craven, K. M., Rosen, B. R., Kwong, K. K., Treisman, A. and Savoy, R. L.: Vountary attention modulates fMRI activity in human MT-MST. *Neuron*18: 511-518 (1997).

Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R. and Tank, D. W.: Brain magnetic-resonance-imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 89: 9868-9872 (1990).

Ogawa, S., Lee, T. M., Nayak A. S. et al.: Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodentbrain at high magnteic fields. *Magn.Res. Med.* 14: 68-78 (1990).

Pandya, D. N. and Kuypers, H. G. J. M.: Corticocorical connections in the rhesus monkey. *Brain Res.*, 13: 13-36 (1969).

Pandya, D. N. and Seltzer, B.: Intrinsic connections and architectonics of posterior parietal cortex in the rhesus monkey. *J. Neurol.*, 204: 204-210 (1982).

Passingham, R. E.: *The Frontal Lobes and Voluntary Action*. Oxford: Oxford University Press: 1993.

Passingham, R. E.: Cortical mechanism and cues for action. *Philos. Trans. R. Soc. London ser. B.*, 308: 101-111 (1985a).

Passingham, R. E.: Premotor cortex: sensory cues and movement. *Behav. Brain Res.*, 18: 175-185 (1985b).

Passingham, R. E.: Cues for movement in monkeys (*Macaca mulatta*) with lesions in premotor cortex. *Behav. Neurosci.*, 100: 695-703 (1986).

Passingham, R. E.: Premotor cortex and preparation for movement. *Exp. Brain Res.*, 70: 590-596 (1988).

Pauling, L. and Coryell, C. D.: The magnetic properties and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carboxyhemoglobin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 22: 210-216 (1936).

Paus, T., Marrett, S., Worsley, K. and Evans, A.: Imaging motor-to-sensory discharges in the human brain - an experimental tool for the assessment of functional connectivity. *Neuroimage*, 4: 78-86 (1996).

Penfield, W. and Welch, K.: The supplementary motor area of the cerebral cortex. *Arch. Neurol. Psychiatrie*, 34: 475-483 (1951).

Perenin, M. T.: Optic ataxia: a specific disruption in visuo-motor mechanisms. I. Different aspects of the deficit in reaching for objects. *Brain*, 111: 643-674 (1988).

Perenin, M. T.: Optic ataxia and unilateral neglect: clinical evidence for dissociable spatial functions in posterior parietal cortex. In: Thier, P. and Karnath, H.-O.(eds.): *Parietal lobe contributions to orientation in 3D space*. Springer. pp. 289-308 (1997).

Petrides, M. and Pandya, D. N.: Projections to the frontal cortex from the posterior parietal region in the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.*, 1: 105-116 (1984)

Petrides, M.: Conditional learning and the primate frontal cortex. In: Perecman E. (eds.): *The frontal lobes revisited*. IRBN Press, New York, pp.: 91-108 (1987).

Picard, N. and Strick, P. L.: Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation. *Cereb. Cortex*, 6: 342-353 (1993).

Pierrot-Deseilligny, C., Gaymard, B., Muri, R. and Rivaud, S.: Cerebral ocular motor signs. *J. Neurol.*, 244: 65-70 (1997).

Playford, D. E., Jenkins, I. H., Passingham, R. E., Nutt, J., Frackowiak, R. S. J. and Brooks, D. J.: Impaired mesial frontal and putamen activation in Parkinson's disease: A positron emission tomography study. *Ann. Neurol.*, 32: 151-161 (1992).

Preuss, T. M., Stepniewska, I., Kaas, J. H.: Movement representation in the dorsal and ventral premotor areas of owl monkeys: a microrstimulation study. *J. Comp. Neurol.*, 371: 649-676 (1996).

Ratcliff, G. and Davies-Jones, G. A. B.: Defective visual localization in focal brain wounds. *Brain Res.*, 95: 49-60 (1972).

Reiser, M. und Semmler, W.: *Magnetresonanztomographie*, Kap. 1. Berlin Springer (1997).

Rizzolatti, G., Camarda, R., Fogassi, L., Gentilucci, M., Luppino, G. and Matelli, M.: Functional organization of inferior area 6 in the macaque monkey II. Area F5 and the control of distal movements. *Exp. Brain Res.*, 71: 491-507 (1988).

Rizzolatti, G., Gentilucci, M., Camarda, R., Gallese, V., Luppino, G. and Matelli, M.: Neurons related to reaching-grasping arm movements in the rostral part of area 6 (area 6 $\alpha\beta$). *Exp. Brain*, 82: 337-350 (1990).

Rizzolatti, G., Luppino, G. and Matelli, M.: The classic supplementary motor areas is formed by two independent areas. *Adv. Neurol.*, 45-65 (1996b).

Rizzolatti, G., Luppino, G. and Matelli, M.: The organization of the cortical motor system: new concepts. *Electroencephalography and clinical Neurophysiol.*, 106: 283-296 (1998).

Rossetti, Y., Stelmach, G., Desmurget, M., Prablanc, C. and Jeannerod, M.: The effect of viewing the static hand prior to movement onset on pointing kinematics and variability. *Exp. Brain Res.*, 101: 323-330 (1994).

Sakata, H., Takaoka, Y., Kawarasaki, A. and Shibutani, H.: Somatosensory properties of neurons in the superior parietal cortex (area 5) of the rhesus monkey. *Brain Res.* 64: 85-102 (1973).

Samuelsson, H., Jensen, C., Ekholm, S., Naver, H. and Blomstrand, C.: Anatomical and neurological correlates of acute and chronic visuospatial neglect following right hemisphere stroke. *Cortex*, 33: 271-285 (1997).

Sawaguchi, T., Yamane, I. and Kubota, K.: Application of the GABA antagonist bicuculline to the premotor cortex reduces the ability to withhold reaching movements by well-trained monkeys in visually guided reaching task. *J. Neurophysiol.*, 75: 2150-2156 (1996).

Shadmehr, R. and Brashers-Krug, T.: Functional Stages in the Formation of the Human Long-Term Motor Memory. *J. Neurosci.*, 17: 409-419 (1997).

Shadmehr, R. and Mussa-Ivaldi, F. A.: Adaptive representation of dynamics during learning of a motor task. *J. Neurosci.*, 14: 3208-3224 (1994).

Shipp, S. and Zeki, A.: Direct visual input to premotor cortex from superior parietal cortex (areas V6 and V6A) in the macaque monkey. *Eur. J. Neurosci.*, 8: 75 (Abstract) (1995).

Spitzer, M., Bellemann, M. E., Kammer, T., Gückel, F., Kischka, U., Maier, S., Schwartz, A. and Brix, G.: Functional MR imaging of semantic information

processing and learning-related effects using psychometrically controlled stimulation paradigms. *Cogn. Brain Res.*, 4: 149-161 (1996).

Spitzer, M., Kammer, T., Bellemann, M. E., Brix, G., Layer, B., Maier, S., Kischka, U. und Gückel, F.: Funktionelle Magnetresonanztomographie in der psychopathologischen Forschung. *Fortschr. Neurol. Psychiat.*, 66: 241-258 (1998).

Stephan, K. M., Fink, G. R., Passingham, R. E., Silbersweig, D., Ceballo-Bauman, A. O., Frith, C. D. and Frackiowak, R. S.: Functional anatomy of the mental representation of upper extremity movements in healthy subjects. *J. Neurophysiol.*, 73: 373-386 (1995).

Talairach, P. and Tournoux, J.: *A Stereotactic Coplanar Atlas of the Human Brain*. Thieme, Stuttgart (1988).

Tanji, J.: The supplementary motor area in the cerebral cortex. *Neurosci. Res.*, 19: 251-268 (1994).

Tanji, J. and Shima, K.: Role of supplementary motor area cells in planning several movements ahead. *Nature*, 371: 413-416 (1994).

Tanji, J.: New concepts of the supplementary motor area. *Cur. op. Neurobio.*, 6: 782-787 (1996).

Tanji, J., Shima K. and Mushiake H.: Multiple cortical motor areas and temporal sequencing of movements. *Cogn. Brain Res.*, 5: 117-122 (1996).

Tanné, J., Boussaoud, D., Boyer-Zeller, N., Moret, V. and Roullier, E. M.: Direct visual pathways for reaching movements in the macaque monkey. *NeuroReport*, 7: 267-272 (1995).

Tanné, J., Boussaoud, D., Boyer-Zeller, N., Moret, V. and Rouiller, E. M.: Partiel inputs to dorsal vs. ventral premotor areas in the macaque monkey: a multiple anatomical tracing study. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 22: 1084 (1996).

Trevarthen, E. M.: Two mechanism of vision in primates. *Psychol. Forschung*, 31: 299-337 (1968).

Turner, R., Le Bihan, D., Moonen, C. T. W., Despres, D. and Frank, J.: Echo-planar time course MRI of cat brain deoxygenation changes. *Magn. Reson. Med.*, 22: 159-168 (1991).

Tyska, J. M., Grafton, S. T., Chew, W., Woods, R. P. and Colletti, P. M.: Parcelling of mesial frontal motor areas during ideation and movement using functiona magnetic resonance imaging at 1.5 tesla. *Ann. Neurol.*, 35: 746-749 (1994).

Ungerleider, L. G. and Desimone, R.: Cortical projections of visual area MT in the macaque . *J. Comp. Neurol.*, 248: 190-222 (1986).

Ungerleider, L. G. and Mishkin, M.: Two cortical visual systems. In: Ingle, D. J., Goodale, M. A. and Mansfield, R. J. W. (eds.): *The Analysis of Visual Behaviour*. Cambridge, MA: MIT Press., pp.: 549-586 (1982).

Vallar, G. and Perani, D.: The anatomy of unilateral neglect after right-hemisphere stroke lesions. A clinical / CT-scan correlation study in man. *Neuropsychologia*, 24: 609-622 (1986).

Vogt, O. and Vogt, C.: Ergebnisse aus unserer Hirnforschung. *J. Psychol. Neurol.*, 25: 277-462 (1919).

Watson, J. D. G., Mayers, R., Frackowiak, R. S. J., Hajnal, J. V., Woods, R. P., Mazziotta, J. C., Shipp, S. and Zeki, S.: Area V5 of human brain: evidence from a combined study using positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Cerebral Cortex*, 3: 79-94 (1993).

Weiler, C.: Funktionelle Bildgebung in der Neurologie. Dt. Ärztebl., 96: A-1772-1778 (1999).

Wiesendanger, M.: Recent developments in studies of the supplementary motor area of primates. Rev. Physiol., 103: 1-59 (1986).

Wise, S. P., Alexander, G. E., Altman J. S., Brooks, V. B., Freund, H.-J., Fromm, C. J., Humphrey, D. R., Sasaki, K., Strick, O. L., Tanji, J., Vogel, S. and Wiesendanger, M.: Group report: what are the specific functions of the different motor areas? In: Humphrey, D. R. and Freund, H.-J.: Motor Control: Concepts and Issues. Wiley Chichester. UK., pp.: 463-485 (1991).

Wise, S. P., Di Pellegrino, G. and Boussaoud, D.: The premotor cortex and nonstandard sensorimotor mapping. Can. J. Physiol. Pharmacol., 74: 469-482 (1996).

Wise, S. P., Boussaoud, D., Johnson, P. B. and Caminiti, R.: Premotor and parietal cortex: corticocortical connectivity and combinatorial computations. Ann. Rev. Neurosci., 20: 25-42 (1997).

Wolpert, D. M., Ghahramani, Z. and Jordan, M. I.: An internal model for sensorimotor integration. Science, 269: 1880-1882 (1995).

Woods, R. P., Cherry, S. R. and Mazziotta, J. C.: Rapid automated algorithm for aligning and reslicing PET images. J. comput. Assist. Tomogr., 16: 620-633 (1995).

Woolsey, C. N., Settlage, P. H., Meyer, D. R., Spencer, W., Pinto, H. T. and Travis, A. M.: Patterns of localisation in precentral and „supplementary“ motor areas and their relation to the concept of a premotor area. Res. Publ. Assoc. Nerv. Ment. Dis., 20: 238-264 (1952)

Wurtz, R. H., Yamasaki, D. S., Duffy, C. J. and Roy, J.-P.: Functional specialization for visual motion processing in primate cerebral cortex. Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol., 55: 717-727 (1990).

Zeffiro, T. A., Kertzman, C., Pelizzari, C. and Hallet, M.: The role of the supplementary area in the control of self-paced movements: A PET study. Soc. Neurosci., Abstr. 17: 443.3 (1991).

Zeffiro, T. A.: Clinical functional image analysis: artifact detection and reduction. Neuroimage, 4: 95-100 (1996).

Zeki, S. M.: Representation of central visual fields in prestriate cortex of monkey. Brain Res., 19: 63-75 (1969).

Zeki, S. M.: Function organisation of a visual area in the posterior bank of the superior temporal sulcus of the rhesus monkey. J. Physiol. (Lond.), 236: 549-573 (1974).

Zeki, S. M.: The functional organisation of projections from striate to prestriate visual cortex in the rhesus monkey. Cold Spring Harbour Symp. Quant Biol., 40: 591-600 (1975).

Zeki, S. M.: Functional specialisation in the visual cortex of the rhesus monkey. Nature, 274: No. 5670, 423-428 (1978a).

Zeki, S. M.: The third visual complex of rhesus monkey prestriate cortex. J. Physiol. (Lond.), 277: 245-272 (1978b).

Zilles, K., Schlaug, G., Matelli, M., Luppino, G., Schleicher, A., Qu, M., Dabringhaus, A., Seitz, R. and Roland, P. E.: Mapping of human and macaque sensorimotor areas by integrating architectonic, transmitter receptor, MRI and PET data. J. Anat., 187: 515-537 (1995).

7. Anhang

7.1. Schlüsselwörter

Intern generierte Bewegungen; visuell gesteuerte Bewegungen; prämotorischer Kortex; parietaler Kortex; supplementär motorische Areale; kortikokortikale Verbindungen; optische Ataxie; Neglekt; funktionelle Magnetresonanztomographie; statistical parametric mapping (SPM96)

7.2. Abkürzungen

AC = anteriore Kommissur

AIP = anteriore intraparietale Areale

BA = Brodmann Areale

BOLD = blood oxygenation level dependent

EEG = Elektroenzephalographie

EPI = echo-planar-imaging

fMRT = funktionelle Magnetresonanztomographie

GABA = Glutamat-Amino-Butter-Acid

GLM = General Linear Model

IP = inferiorer pathway

IPL = inferiorer parietaler Lappen

ISI = intrinsic signal imaging

LIP = laterale intraparietale Areale

M1 = primärer motorischer Kortex

MEG = Magnet-Enzephalographie

MDP = medio-dorsaler Parietallappen

MIP = medialer intraparietaler Sulkus

MRS = Magnetresonanztomographie

MRT = Magnetresonanztomographie

MT = Mediales-Temporales Areal
PC = posteriore Kommissur
PET = Positronen-Emissions-Tomographie
PMd = dorsaler prämotorischer Kortex
PMdc = kaudaler Anteil des dorsalen prämotorischen Kortex
PMv = ventraler prämotorischer Kortex
PO = parieto-okzipitaler Kortex
rCBF = regional cerebral blood flow
RIP = radioisotope-probe-measurements
SF = superiorer frontaler Sulkus
SMA = supplementär motorische Area
SP = superiorer pathway
SPM = Statistical Parametric Mapping
SPECT = single-photon-emission computed-tomography
SPL = superior parietaler Lappen
TES = Themenzephalographie
VIP = ventrale intraparietale Area

7.3 Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Dr. Farsin Hamzei für seine außerordentliche Unterstützung und Hilfe bei der Ausführung meiner Messungen und Fertigstellung meiner Dissertation. Desweiteren möchte ich mich bei PD Dr. Christian Dettmers, Dr. R. Rzanny, den MTA der radiologischen Abteilung der Friedrich-Schiller-Universität Frau Wechsung und Frau Metzinger, und den Informatikern Volkmar Glauche und Christian Gaser bedanken.

8. Lebenslauf

Name: Weber
Vorname: Bettina
Geburtstag: 26. November 1974
Geburtsort: Mainz

Schule: 1981-1985 Grundschohle am Gautor in Oppenheim
1985-1994 St. Katharinen Gymnasium, Oppenheim
1994 Allgemeine Hochschulreife (Abitur)

Studium: WS 94/95-SS 01 Humanmedizin an der Friedrich Schiller Universität, Jena
08/1996 Ärztliche Vorprüfung (Physikum)
03/1008 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung (1. Staatsexamen)
08/1999 Zweiter Abschnitt der ärztliche Prüfung (2. Staatsexamen)
06/2001 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (3. Staatsexamen)

Dissertation: 01/1998 in der Klinik für Neurologie an der Friedrich Schiller Universität Jena unter PD Dr. med. Ch. Dettmers
Direktor: Prof. Dr. med. C. Weiller

Hobbies: Skifahren, Schwimmen, Inlineskaten, Lesen, Musik

Heimatanschrift: Bettina Weber
Pfaugasse 34
55276 Oppenheim

Erklärung:

Ich versichere ausdrücklich, daß ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfaßt , andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des Benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und daß ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Jena, den.....