

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Institut für systemische Neurowissenschaften

Direktor: Prof. Dr. med. C. Büchel

*Angeborene und anezogene funktionelle Korrelate von Händigkeit
im motorischen Kortex*

-eine fMRT Studie-

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg

Vorgelegt von
Anna Vongerichten
aus Mannheim

Hamburg 2012

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg am: 08.03.2013

Veröffentlichung mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. C. Büchel

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter: Prof. Dr. H. Siebner

Prüfungsausschuss, 3. Gutachter: Prof. Dr. C. Mulert

Die Inhalte dieser Arbeit sind im Jahr 2006 in der Zeitschrift NeuroImage und im Jahr 2007 im Journal of Neuroscience veröffentlicht worden.

Die Titel der Veröffentlichungen lauten:

The effect of handedness on cortical motor activation during simple bilateral movements.

Klöppel S, van Eimeren T, Glauche V, Vongersichten A, Münchau A, Frackowiak RS, Büchel C, Weiller C, Siebner HR. NeuroImage. 2007 Jan 1; 34(1):274-80. Epub 2006 Oct 20.

Can left-handedness be switched? Insights from an early switch of handwriting.

Klöppel S, Vongersichten A, van Eimeren T, Frackowiak RS, Siebner HR. J Neurosci. 2007 Jul 18;27(29):7847-53.

Weitere Aspekte der durchgeführten gesamten Studie sind ebenfalls veröffentlicht worden. Auf diese weiteren Aspekte wurde in der vorliegenden Arbeit nicht eingegangen. Der Titel der Veröffentlichung lautet:

Nurture versus nature: long-term impact of forced right-handedness on structure of pericentral cortex and basal ganglia.

Klöppel S, Mangin JF, Vongersichten A, Frackowiak RS, Siebner HR. J Neurosci. 2010 Mar 3;30(9):3271-5.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
1.1	<i>Händigkeit</i>	6
1.1.1	Begriffsbestimmung	6
1.1.2	Bestimmung und Quantifizierung der Händigkeit	7
1.1.3	Seitenunterschieden in der motorischen Leistungsfähigkeit	8
1.1.4	Kausale Modelle menschlicher Handpräferenz	9
1.2	<i>Funktionelle Neuroanatomie der Handmotorik</i>	11
1.2.1	Der kortikospinale Trakt	12
1.2.2	Kortikale Kontrolle von feinen Handbewegungen	13
1.2.3	Das primär motorische Handareal (M1-HAND)	16
1.2.4	Das supplementär-motorische Areal (SMA)	17
1.2.5	Das dorsale prämotorische Areal (PMd)	19
1.2.6	Das ventrale prämotorische Areal (PMv)	20
1.2.7	Zinguläre motorische Areale	21
1.3	<i>Strukturelle und funktionelle Bildgebung des menschlichen Gehirns</i>	22
1.3.1	Magnetresonanztomography (MRT)	22
1.3.2	Funktionelle Magnetresonanztomography (fMRT)	23
1.4	<i>Hemisphärendominanz der menschlichen Handmotorik</i>	25
1.4.1	Strukturelle Untersuchungen zur Hemisphärendominanz	25
1.5	<i>Funktionelle Untersuchungen zur motorischen Hemisphärendominanz</i>	27
1.5.1	Funktionelle Aktivierungsstudien an Rechtshändern	27
1.5.2	Funktionelle Aktivierungsstudien an Rechts- und Linkshändern	29
1.5.3	Das Henne-Ei-Problem der Studien zur Hemisphärendominanz der menschlichen Handmotorik	31
1.6	<i>Fragestellung</i>	33
2	Material und Methoden	35
2.1	<i>Probanden</i>	35
2.2	<i>fMRT- technische Daten</i>	36
2.3	<i>Symbol-Wählaufgabe im MRT</i>	36
2.4	<i>Auswertung der fMRT-Aufnahmen mit SPM</i>	40
2.4.1	Vorverarbeitung	40
2.4.2	Erstellen einer Designmatrix und Parameterschätzung	41
2.5	<i>Schriftspuranalyse</i>	42
2.5.1	Schriftspuranalyse mit WACOM und CS - technische Daten und Einstellungen	43
2.5.2	Durchführung des Schreibtablett-Experiments	43
3	Statistische Analysen	45
3.1.1	Statistische Analyse der Schreibdaten	45
3.1.2	Statistische Analyse der Verhaltensdaten	45
3.1.3	Statistische Analyse der Bilddateien mit SPM	46
3.1.4	Korrelation der aktiven Areale mit dem Grad der Händigkeit	49

4	Ergebnisse	50
4.1	<i>Ergebnisse aus den Verhaltensdaten während der Reaktionsaufgabe.....</i>	50
4.2	<i>Ergebnisse aus den Schreibdaten.....</i>	50
4.3	<i>Ergebnisse aus den Bilddaten</i>	52
4.3.1	Ergebnisse aus dem Vergleich der aktiven Areale zwischen den Gruppen.....	52
4.3.2	Ergebnisse aus der Korrelation des Aktivitätsausmaßes der Areale mit dem Grad der Rechtshändigkeit	54
5	Diskussion.....	56
6	Zusammenfassung	62
7	Anhang.....	63
7.1	<i>Ergebnistabellen.....</i>	63
7.2	<i>Händigkeitsfragebogen nach Annett</i>	66
7.3	<i>Fragebogen nach Oldfield (Oldfield 1971).....</i>	67
8	Literatur	68
9	Danksagung.....	79
10	Eidesstattliche Versicherung	80

1 Einleitung

1.1 Händigkeit

1.1.1 Begriffsbestimmung

Händigkeit ist ein wesentliches Merkmal der menschlichen Handmotorik. Der Begriff Händigkeit beschreibt das Phänomen, dass Menschen für feinmotorische Tätigkeiten konsistent eine Hand bevorzugen. Die Hand, welche z. B. den Schreibstift oder die Nähnadel führt, wird als „dominant“ bezeichnet. Der bevorzugte Gebrauch einer Hand lässt sich bereits sehr früh in der motorischen Entwicklung nachweisen: Hepper et al. konnten zeigen, dass bereits die Mehrzahl der Feten in Utero die rechte Hand zum Daumenlutschen bevorzugten (Hepper, Wells, & Lynch, 2005). Im Alter von 10 Jahren waren alle Kinder, die als Feten den rechten Daumen bevorzugten, rechtshändig (Hepper et al., 2005). Postnatal drehten die „rechtshändigen“ Säuglinge ihren Kopf bevorzugt nach rechts, während die „linkshändigen“ ihren Kopf bevorzugt nach links drehten (Hepper et al., 2005). In den ersten Lebensjahren lassen die meisten Kinder beispielsweise bei Greifbewegungen eine bevorzugte Hand erkennen (Berger, Friedman, & Polis, 2011). Handpräferenz zeigt sich bei Kleinkindern besonders deutlich bei komplizierteren Tätigkeiten, wie etwa das Einfüllen kleiner Gegenstände in eine Schachtel (Geerts, 2003). Im Schulalter zeigen Kinder in aller Regel eine Vorliebe für eine Hand beim Schreiben und Malen, sofern eine freie Auswahl der Hand möglich ist (Corbetta & Thelen, 1999). Ungefähr 90% der Menschen, unabhängig vom sozialen und kulturellen Hintergrund, bevorzugen die rechte Hand (Corballis, 2003). Der Anteil von Linkshändern an der Bevölkerung wird unabhängig von der Kultur konstant mit circa 10% angegeben. Bereits unsere Vorfahren scheinen überwiegend rechtshändig gewesen zu sein, was Höhlenmalereien und 1,4 Millionen Jahre alte Steinwerkzeuge nahelegen (Stein & Stoodley, 2006; Toth, 1985). Auch Schimpansen zeigen, zumindest bei bestimmten Aufgaben, eine populationsweite Handpräferenz (Lonsdorf & Hopkins, 2005). Bei Säugetieren hängt der präferentielle Gebrauch der oberen Extremität von der Spezies ab: Bei Mäusen und Katzen scheint sich die Bevorzugung einer Pfote zufällig zu entwickeln mit einer Ausprägung von „Links- und Rechtspfotigkeit“ von jeweils 50% (Cole, 1955; Collins, 1975).

Ratten zeigen hingegen eine populationsweite „Rechtspfüchtigkeit“ (Güven, Elalmiş, Binokay, & Tan, 2003).

1.1.2 **Bestimmung und Quantifizierung der Händigkeit**

Wie lässt sich die individuelle Handpräferenz bestimmen? Die Frage nach der Selbsteinschätzung (Sind Sie ein Rechtshänder oder ein Linkshänder? Ja / Nein) hat den Nachteil, dass hier die Ausprägung der Händigkeit „binär“ betrachtet wird. Der präferenzielle Gebrauch der rechten oder linken Hand ist allerdings eine relative Größe. So verwenden viele Rechts- und Linkshänder für das Führen eines Besens oder das Benutzen der Zahnbürste häufig auch ihre nichtdominante Hand. Deshalb sind standardisierte Händigkeitstests zu bevorzugen, mit denen die graduelle Ausprägung der Handpräferenz über eine Palette von manuellen Tätigkeiten erfasst wird.

Händigkeitsbestimmung nach Oldfield

Der „Edinburgh handedness inventory“ (Edinburgh-Händigkeitsfragebogen); ist der am häufigsten verwendete Händigkeitstests (Oldfield, 1971). Die reduzierte Version besteht aus zehn Fragen zum präferenziellen Handgebrauch bei folgenden Tätigkeiten: schreiben, zeichnen, werfen, schneiden mit einer Schere, Zähneputzen, schneiden mit einem Messer (ohne Gabel), benutzen eines Löffels, Führen eines Besens (obere Hand), halten eines Streichholzes und Öffnen einer Schachtel. Der Fragebogen umfasst somit Tätigkeiten, die einer starken (z.B. „schreiben“) oder geringen (z.B. „Ball werfen“) sozialen Kontrolle unterliegen. Die Befragten sollen angeben, ob sie die genannte Tätigkeit überwiegend mit der rechten oder linken Hand ausüben. Aus den beantworteten Fragen lässt sich der individuelle Lateralitätsquotient errechnen, der von -100 bis $+100$ reicht. Dazu wird die Summe aller mit rechts durchgeführten Tätigkeiten, abzüglich der Summe aller mit links durchgeführten Tätigkeiten durch die Gesamtzahl der Tätigkeiten geteilt. Um den Lateralitätsquotienten zu erhalten muss diese Zahl noch mit 100 multipliziert werden. Um -100 zu erreichen müssen alle abgefragten Tätigkeiten mit links durchgeführt werden, für $+100$ alle abgefragten Tätigkeiten mit rechts. Personen mit Lateralitätsquotienten im negativen Bereich sind als Linkshänder definiert und Personen mit Lateralitätsquotienten im Bereich größer und gleich Null Rechtshänder. Der Vorteil des Lateralitätsquotienten ist, dass der Ausprägungsgrad der Handpräferenz als Kontinuum erfasst wird, da eine Reihe von

manuellen Tätigkeiten abgefragt wird. Auf der anderen Seite ist die Definition einer „konsistenten“ Ausprägung von Rechts- und Linkshändigkeit eher erschwert. Häufig wird ein arbiträres Schwellenkriterium festgelegt z.B. ein Lateralitätsquotient von – 60 bis -100 für konsistente Linkshändigkeit und ein Lateralitätsquotient von +60 bis +100 für konsistente Rechtshändigkeit. Es bestehen deutliche Unterschiede im Ausprägungsgrad der Handpräferenz zwischen Links- und Rechtshändern. Während Linkshänder eine große Verteilungsbreite des Lateralitätsquotienten über den negativen Bereich aufweisen, zeigen Rechtshänder eher stark positive Lateralitätsquotienten (Oldfield, 1971).

Händigkeitsbestimmung nach Annett

Der Annett-Fragebogen (Annett, 1970) fragt ein ähnlich weites Spektrum an manuellen Tätigkeiten ab. Der kritische Unterschied zum Edinburgh-Händigkeitsfragebogen ist, dass die Testperson die benannte Tätigkeit pantomimisch ausführen muss. Der Untersucher notiert dann für jede Tätigkeit die präferierte Hand. Eine Testperson wird als konsistenter Links- bzw. Rechtshänder klassifiziert, wenn sechs Schlüsselaufgaben (schreiben, einen Ball werfen, einen Tennisschläger halten, ein Streichholz anzünden, einen Hammer verwenden, Zähne putzen, eine Schere benutzen, einen Faden durchs Nadelöhr führen, Fegen (obere Hand), Spielkarten austeilen, Schaufelstiel greifen (obere Hand) und eine Dose aufschrauben) ausschließlich mit rechts bzw. links durchgeführt werden. Alle anderen Personen werden als „gemischthändig“ klassifiziert. Dieser Test ist besonders gut dazu geeignet, Personen mit stark ausgeprägter Handpräferenz zu identifizieren. Der Annett-Fragebogen ist aber weniger abgestuft als der Edinburgh-Händigkeitsfragebogen und daher zur differenzierten Charakterisierung von Personen mit weniger eindeutig ausgebildeter Handpräferenz („Gemischthändigkeit“) nur eingeschränkt brauchbar.

1.1.3 Seitenunterschieden in der motorischen Leistungsfähigkeit

Abzugrenzen von Händigkeitstests sind standardisierte motorische Tests, welche die Leistungsfähigkeit der rechten und linken Hand bei standardisierten motorischen Aufgaben kontrastieren. Beispielsweise wurde ein Test entwickelt, bei denen der Proband innerhalb von 20 sec. möglichst viele Kreise auf einem Stück Papier mit einem Punkt füllen sollte (Tapley & Bryden, 1985). Andere

Tests messen die Geschwindigkeit mit der ein Proband in der Lage ist kleine Stifte mit einer Pinzette zu fassen und in eine Reihe zu bringen (Provins & Cunliffe, 1972).

1.1.4 Kausale Modelle menschlicher Handpräferenz

Die Ursache für die menschliche Handpräferenz ist immer noch Gegenstand wissenschaftlicher Diskussion und letztlich ungeklärt. Im Folgenden werden einige einflussreiche Modelle zur Genese der menschlichen Handpräferenz kurz vorgestellt.

1.1.4.1 Genetische Modelle

Annett schlug ein genetisches Modell der Händigkeit vor (Annett, 1964). Ihrer Theorie nach, wird Händigkeit von 2 Allelen bestimmt: Dem dominanten Allel **D**, das zu Rechtshändigkeit und Sprachdominanz der linken Hemisphäre führt und dem rezessiven Allel **r**, welches dazu führt, dass die Lateralisierung von Motorkontrolle und Sprachdominanz zufällig auf einer der Hemisphären erfolgt¹. Wenn man davon ausgeht, dass beide Allele in der Bevölkerung gleich häufig vorkommen, so ergibt sich daraus folgende Verteilung: 50% **Dr** (rechtshändig), 25% **DD** (rechtshändig) und 25% **rr**. Dieses Modell kommt der Häufigkeitsverteilung von Linkshändigkeit in der Allgemeinbevölkerung (ca. 10%) nahe. Demnach müssten Personen mit gleicher genetischer Ausstattung, also eineiige Zwillinge eine hohe Wahrscheinlichkeit haben, die gleiche Händigkeit zu entwickeln. Jedoch haben eineiige Zwillinge die gleiche Wahrscheinlichkeit unterschiedliche Händigkeit zu entwickeln wie zweieiige Zwillinge und Nicht-Zwillingsgeschwister (Medland et al., 2009), was gegen eine starke Vererbbarkeit der Händigkeit spricht. Die Studie von Medland et al. (2008), welche auf über 25000 australischen und niederländischen Zwillingsfamilien basiert ermittelte einen ursächlichen Anteil für genetische Faktoren von ca. 25% bzgl. Händigkeit.

¹ Bei 95% der Rechtshänder und bei 70% der Linkshänder ist die Sprache auf der linken Hemisphäre lokalisiert. Bei den übrigen 30% der Linkshänder fand man eine beidseitige Repräsentation der Sprache (Loring et al., 1990). Kimura et al. stellen die Hypothese auf, dass sich die Sprache überwiegend auf der linken Seite entwickelt, da sich die dort lokalisierten motorischen Fertigkeiten gut zur Kommunikation eignen (Kimura, 1993). Michael Corballis hingegen geht davon aus, dass die Bevorzugung der rechten Hand eine Folge der linken Lokalisation des Sprachzentrums ist (Corballis, 2003).

1.1.4.2 Umweltfaktoren und Evolution

R. Collins geht davon aus, dass Händigkeit ausschließlich durch Umweltbedingungen bestimmt wird (Collins, 1975). Dies schloss er aus der Beobachtung von Mäusen, deren „Pfotenpräferenz“ davon abhing, ob eine futterzuführende Glasröhre besser mit der linken oder der rechten Pfote zu erreichen war. Die Hypothese, dass Händigkeit allein durch Umweltfaktoren bedingt ist, kann nicht erklären, warum sich in allen menschlichen Kulturen die Rechtshändigkeit bei unterschiedlichen Umweltbedingungen durchgesetzt hat. Eine Ultraschalluntersuchung während der Schwangerschaft zeigte, dass 28 von 32 Feten bevorzugt am rechten Daumen saugten (Hepper, Shahidullah, & White, 1991), was als frühe Manifestation eines präferentiellen Handgebrauchs gewertet wurde. Die Position, mit der die Feten in Utero lagen, spielte dabei keine Rolle, was „Umweltfaktoren“ als entscheidende Einflussgröße unwahrscheinlich macht.

1.1.4.3 Vorgeburtliche Entwicklung und der Einfluss des Testosterons

Hemisphärielle Asymmetrie lässt sich schon beim Fetus nachweisen. Die rechte Hemisphäre entwickelt sich zunächst schneller als die linke. Dann nimmt die Wachstumsgeschwindigkeit der linken Hemisphäre zu und schon ab der 24. Schwangerschaftswoche ist sie länger als die rechte. Eine Asymmetrie im Planum temporale und Unterschiede in der Fossa sylvii, der linken verglichen mit der rechten Hemisphäre, lassen sich ebenfalls schon beim Fetus beobachten (Geschwind & Galaburda, 1985). Nach dem Geschwind-Galaburda-Modell (Geschwind & Galaburda, 1985) verlangsamt Testosteron beim männlichen Fetus das Wachstum der linken Hemisphäre, was zu einer relativ schnelleren Entwicklung der rechten Hemisphäre führe. Daher komme es bei Männern zu einer stärkeren rechtshemisphärischen Beteiligung an Sprache und Händigkeit. Das sei der Grund, warum höherentwickelte rechtshemisphärische Fertigkeiten bei Männern stärkere Ausprägung zeigten, mehr Männer Linkshänder seien und häufiger entwicklungsbedingte Lernstörungen aufträten (Geschwind & Galaburda, 1985).

1.1.4.4 Geburtsstress und Händigkeit, der pathologische Linkshänder

Nach S. Coren (Coren, 1994) gibt es einen kausalen Zusammenhang von Geburtsstress und Händigkeit. Er untersuchte 298 Zwillinge in einer Kohortenstudie. Da bei Zwillingen die perinatale Enge zu einem höheren Geburtsstress führt und 15-18% der, in dieser Studie, untersuchten Zwillinge

Linkshänder waren, schloss er, dass Geburtsstress zu Linkshändigkeit führt. Zudem berichtet er von einer Häufung von neurologischen und anderen Störungen bei Zwillingen, die er ebenfalls auf den höheren Geburtsstress zurückführte. P. Bakan prägte den Begriff des pathologischen Linkshänders, er stellte ebenfalls einen kausalen Zusammenhang von Geburtsstress und Linkshändigkeit her (Bakan, Dibb, & Reed, 1973). Linkshändigkeit sei eine Folge von perinataler Hypoxie, somit sei Linkshändigkeit grundsätzlich pathologisch. Familiäre Häufung von Linkshändigkeit führt er auf genetisch und sozial vererbte geburtsstressbedingende Faktoren wie Beckenweite und sozioökonomischen Status der Familie zurück. Dieser Hypothese widersprechen die Ergebnisse der Studie von Hepper et al. (Hepper et al., 1991), die bereits bei einem Teil der Feten, während völlig unproblematischen Schwangerschaften, eine Präferenz des Saugens am linken Daumen und in Folge spätere Linkshändigkeit feststellten. Zudem konnte in einer großen multizentrischen Studie keine erhöhte Prävalenz von Linkshändigkeit bei Zwillingen festgestellt werden (Medland et al., 2009).

1.2 *Funktionelle Neuroanatomie der Handmotorik*

Die kortikale Kontrolle der Handmotorik erfolgt beim Menschen durch ein komplexes Zusammenspiel zwischen frontoparietalen Arealen des Neokortex und subkortikalen Strukturen wie den Basalganglien, dem Kleinhirn, Hirnstammkernen und dem Rückenmark. Es ermöglicht uns feinste Handbewegungen schnell und präzise durchzuführen (Bear 2007). Das Vorderhorn des Rückenmarks ist eine wichtige Struktur, da hier die Umschaltung der deszendierenden neuronalen Kommandos auf die peripheren alpha-Motorneurone erfolgt, welche die neuronalen Impulse an die Zielmuskeln weiterleiten. Auf Rückenmarksebene werden die verschiedenen deszendierenden und peripher-sensorischen Eingänge mit Hilfe von Interneuronen integriert (Kandel 2000). Selbst einfachste Bewegung wie beispielsweise die Flexion eines Fingers erfordert eine gleichzeitige Hemmung der Extensoren des gleichen Gelenkes (Bear 2007). Diese zeitlich-räumliche Abstimmung der Innervation von Agonisten und Antagonisten ist eine wesentliche Funktion des Rückenmarkes. Im Rückenmark werden außerdem Reflexantworten und rhythmische Automatismen

generiert, die zum Beispiel für die Tonuskontrolle und die Lokomotion eine Rolle spielen (Bear 2007).

Die deszendierenden motorischen Bahnen haben ihren Ursprung im Hirnstamm oder im Neokortex der Großhirnhemisphäre. Im Hirnstamm liegen eine Reihe wichtige Kerngebiete, wie der Nucleus ruber, die Vestibulariskerne oder die *Formatio reticularis*, von denen deszendierende Bahnen zum Rückenmark entspringen (Kandel et al., 2000). Im Neokortex sind es vor allem der primäre motorische Kortex und prämotorische sowie parietale Kortexareale, die über den kortikospinalen Trakt direkt auf das Rückenmark projizieren und für die feine Willkürmotorik eine wichtige Rolle spielen. Weitere wichtige anatomische Strukturen für die Handmotorik sind die Basalganglien und das Kleinhirn. Diese Strukturen haben aber keine direkten motorischen Ausgänge zu den motorischen Zentren im Rückenmark (Kandel et al., 2000).

Vier absteigende motorische Bahnen projizieren vom Gehirn zu motorischen Strukturen im Rückenmark. Sie werden grob in ein ventral-mediales und ein dorsal-laterales System unterteilt (Bear et al., 2007; Lemon, 2008). Das ventral-mediale System umfasst den vestibulospinalen und den reticulospinalen Trakt, die im Wesentlichen der posturalen Kontrolle dienen. Über dieses System werden vor allem axiale Muskeln und die proximalen Muskeln der Extremitäten angesteuert (Lawrence & Kuypers, 1968; Lemon, 2008). Das dorsal-laterale System umfasst den rubrospinalen und den kortikospinalen Trakt, dieses System unterstützt die feine Kontrolle von Willkürbewegungen (Bear et al., 2007). Über dieses System wird entsprechend vor allem die distale Extremitätenmuskulatur angesteuert. Der Verlauf des kortikospinalen Traktes wird im Folgenden genauer erläutert.

1.2.1 **Der kortikospinale Trakt**

Der kortikospinale Trakt (CST) –auch Pyramidenbahn genannt- ist die wichtigste Bahn für feinmotorische Bewegungen der Hand. Er entspringt zu zweit Dritteln in den Brodmann-Arealen 4 und 6, dem Gyrus präzentralis und den davor liegenden prämotorischen Arealen. Die restlichen Axone entspringen größtenteils somatosensorischen Arealen des Parietallappens (Bear 2007). Er ist die direkte Verbindung zwischen dem Neokortex und dem Rückenmark (Bear 2007). Die kortikospinalen Axone ziehen durch die *Capsula interna* und die *Pendunculi*

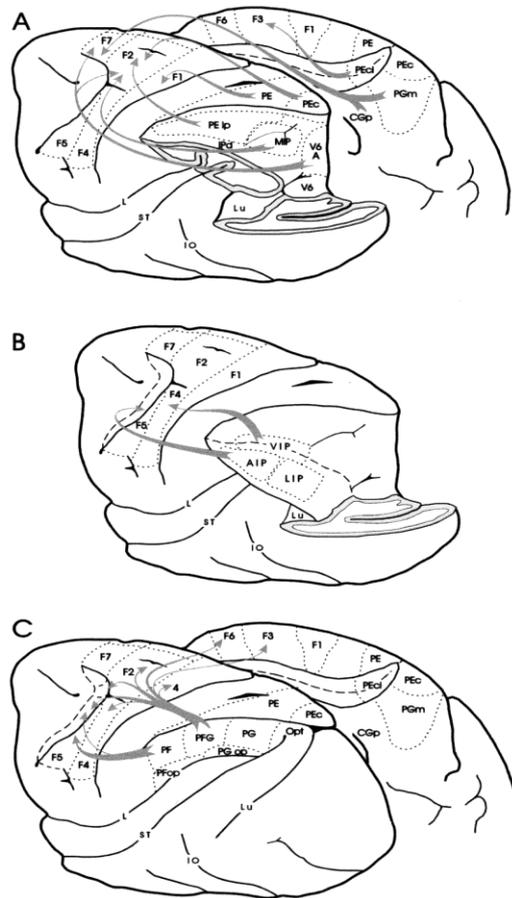
cerebri bis zur Medulla oblongata, wo 75% der Axone in der Pyramidenbahnkreuzung auf die Gegenseite kreuzen (Kandel 2000). Weitere 15% der Axone des CST kreuzen im Rückenmarks auf dem Level, auf das sie projizieren und die restlichen 10% der Axone kreuzen nicht (Kandel et al. 2000; Ralston & Ralston 1985). Im Rückenmark steigen die Fasern des kortikospinalen Traktes zusammen mit Axonen des rubrospinalen und des pontospinalen Traktes im dorsolateralen Funiculus des Rückenmarks ab (Kandel et al., 2000). Kortikospinale Axone des lateralen Bahnsystems enden an Interneuronen die Teile von Reflexwegen zu Motorneuronen sind oder bilden direkte monosynaptische Verbindungen (Lemon, 2008). Diese monosynaptischen Verbindungen (CM) sind beim Menschen sehr stark ausgeprägt und sorgen dafür, dass der Motorkortex Bewegungen der distalen Extremitäten fein abstimmen kann (Lemon, 2008). Diese gut myelinisierten kortikospinalen Axone haben einen großen Axondurchmesser und sind schnell leitend (Lemon, Kirkwood, Maier, Nakajima, & Nathan, 2004). Während einige Neurone des kortikospinalen Traktes während Lokomotion und feinen Bewegungen aktiv sind, sind die Neurone von monosynaptischen Verbindungen des kortikospinalen Traktes nur bei feinabgestimmten Bewegungen aktiv (Grillner & Wallen, 1994). Rathelot und Strick konnten 2006 mittels transneuraler Markierung (*engl.: ,transneuronal labelling‘*) mit dem Rabiesvirus zeigen, dass die CM Neurone ein erhebliches Areal im Handareal des primären Motorkortex einnehmen. Es wurden in dieser Studie keine CM Neurone in den sekundären motorischen Arealen gefunden (Rathelot & Strick, 2006).

1.2.2 Kortikale Kontrolle von feinen Handbewegungen

Es ist wichtig, einleitend festzuhalten, dass die kortikale Kontrolle von Handbewegungen nicht von einem einzelnen Kortexareal geleistet wird, sondern das Zusammenspiel mehrerer Kortexareale erfordert. Die Unterteilung von Motorarealen in primäre und sekundäre Areale hat vor allem historische Gründe (Bear et al., 2007; Kandel et al., 2000). Motorische Kortexareale können als ‚exekutive‘ oder ausführende Areale bezeichnet werden, wenn sie über die deszendierenden neuronalen „Bewegungskommandos“ direkt zur Bewegungsausführung beitragen (Rizzolatti, Luppino, & Umata, 2001). Diese

Areale sind eng mit Arealen des Parietallappen verbunden (*engl. : pariteo-dependent*) (Rizzolatti et al., 2001). Untersuchungen am Affen haben gezeigt, dass jedes frontale motorische Kortexareal mit spezifischen parietalen Arealen reziprok verbunden ist und funktionelle fronto-parietale Schleifen bilden (Rizzolatti, Luppino, & Matelli, 1998). Diese voneinander abgegrenzten fronto-parietalen Schleifen sind als separate Funktionseinheiten aufzufassen, welche jeweils spezifische Aspekte der Handmotorik wie zum Beispiel das Greifen oder die Bewegungsauswahl unterstützen (Rizzolatti et al., 1998, 2001). Das wichtigste exekutiv-motorische Areal ist das primär-motorische Handareal (Area 4 nach Brodmann), weitere exekutiv-motorische Areale sind der kaudale Anteil des supplementären motorischen Areals (SMA), das kaudale motorische Areal des

Abbildung 1. Fronto-parietale sensomotorische Schleifen (aus Rizzolatti et al., 1998, mit freundlicher Genehmigung des Verlages)



A Projektionen von Arealen im Lobulus parietalis superior. Für diese Ansicht ist der Occipitallappen und der inferior Teil des Parietallappen entfernt worden, so dass der mediale Anteil des intraparietalen Sulcus und der anteriore Anteil des Sulcus parietalis occipitalis sichtbar ist.

B Projektionen von Arealen im lateralen Anteil des intraparietalen Sulcus. Um diese Areale sichtbar zu machen ist der intraparietale Sulcus eröffnet und der Occipitallappen entfernt worden. Der Fundus der intraparietalen Sulcus ist mit einer gestrichelten Linie markiert worden.

C Projektionen von Arealen der Konvexität des Lobulus parietalis inferior.

Abkürzungen: FEF: Frontales Augenfeld (engl. Frontal eye field), AS: Sulcus arcuatus superioris, AI: Sulcus arcuatus inferioris, C: Sulcus centralis, Ca: Fissura calcarina, Cg Sulcus cingularis, AG: Gyrus annectantis, IO: Sulcus occipitalis inferioris, L: Fissura lateralis, Lu: Sulcus lunatus, OT: Sulcus occipitotemporalis, P: Sulcus principalis, PO: Sulcus parietooccipitalis, ST: Sulcus temporalis superioris.

anterioren zingulären Kortex, der kaudale Anteil des dorsalen prämotorischen Kortex (DPMK), sowie der kaudale Anteil des ventralen prämotorischen Kortex (Rizzolatti et al., 2001). Im Gegensatz zu den exekutiv-motorische Arealen liegen die non-exekutiv motorischen Motorareale weiter rostral im frontalen Kortex wie z.B. die rostrale SMA (rSMA), der rostrale DPMK, präfrontale Areale und haben keine direkten kortikospinalen Verbindungen (Rizzolatti et al., 2001). Sie sind eng mit präfrontalen Arealen vernetzt (*engl. prefronto-dependent*) (Rizzolatti et al., 2001) und werden konzeptionell als „höhere“ motorische Kortexareale oder auch als motorischer Assoziationskortex oder sekundärer motorischer Kortex bezeichnet (Rizzolatti et al., 2001). Diese sind an kognitiven Aspekten der Bewegungssteuerung beteiligt und integrieren die sensorische Information über die Umgebung und den eigenen Körper mit den eigenen Handlungszielen und dem Handlungskontext, um ein optimales Bewegungsmuster zu planen. Im Folgenden werden die motorischen Areale des frontalen Kortex des Primatengehirns beschreiben. Viel Wissen über den frontalen motorischen Kortex basiert auf invasiven Untersuchungen am Affenhirn. Allerdings haben Läsionsstudien und funktionelle bildgebende Untersuchungen am Menschen in den letzten Jahren gezeigt, dass eine erhebliche neuroanatomische und funktionelle Homologie besteht (Chouinard & Paus, 2006; Geyer, Matelli, Luppino, & Zilles, 2000).

1.2.3 **Das primär motorische Handareal (M1-HAND)**

Der primäre motorische Kortex (M1) entspricht Brodmann Areal 4 (F1 nach Economo) und kontrolliert wesentliche Bewegungsparameter wie die Kraft, Richtung und Geschwindigkeit einer Bewegung (Georgopoulos, Kalaska, Caminiti, & Massey, 1982). Aufgrund seiner starken und z.T. direkten kortikospinalen Projektionen zu den Motoneuronen ist der M1 von zentraler Bedeutung für die Generierung kortikospinaler Bewegungsprogramme und damit für die Generierung feiner Hand- und Fingerbewegungen (Dum & Strick, 1991). Wird der M1 elektrisch stimuliert, so benötigt man hier von allen motorischen Arealen die geringste elektrische Intensität, um eine Bewegung hervorzurufen. Areale, in denen nur eine stärkere elektrische Stimulation zu Bewegungen führt, wurden historisch als sekundär-motorische Areale bezeichnet (Fritsch & Hitzig, 1870; Grunbaum & Sherrington, 1903; Leyton & Sherrington, 1917). Wenn ein

bestimmter Finger bewegt wird, so feuern spezifische Neurone im kontralateralen primär-motorischen Handareal (Donoghue, Leibovic, & Sanes, 1992; Gould, Cusick, Pons, & Kaas, 1986; Huntley & Jones, 1991; Sanes, Wang, & Donoghue, 1992). Umschriebene Läsionen im primär-motorischen Handareal führen zur Schwäche kontralateraler Muskeln und insb. die Feinmotorik der Finger erholt sich im weiteren Verlauf besonders schlecht (Brooks & Geiger, 1987). Das primär-motorischen Handareal (M1-Hand) bildet eine funktionelle Schleife mit dem anterioren parietalen Kortexareal Area 5 (PE nach Economo, Abb.1), welches vor allem propriozeptive, somatosensorische Information über die Gelenkposition verarbeitet. Über die reziproken Verbindungen zwischen Area 5 und M1 können die propriozeptiven Informationen über die Stellung und Position der einzelnen Gelenke in die Bewegungsausführung integriert werden (Rizzolatti et al., 1998). Daneben haben auch der primäre somatosensorische Kortex im postzentralen Gyrus und der sekundäre somatosensorische Kortex im parietalen Operculum direkte Verbindungen mit dem M1 (Rizzolatti et al., 1998).

1.2.4 **Das supplementär-motorische Areal (SMA)**

Das SMA spielt, obgleich es als supplementär bezeichnet wird, eine wichtige Rolle für die Motorkontrolle. Schäden im SMA können zu einem weiten Spektrum an Störungen der Bewegungskontrolle führen, es kann beispielsweise zu einem akinetischen Mutismus kommen (Nachev, Kennard, & Husain, 2008). In anderen Fällen wurde der Verlust der Kontrolle über einen Arm (*engl.*: ‚alien limb syndrome‘) berichtet oder es kam zu einem Neglect des Arms obwohl die Funktion bezüglich Kraft, der Reflexe und der Sensibilität des Arms uneingeschränkt waren (Nachev et al. 2008). Vor einer geplanten Bewegung kann über dem SMA ein negatives Potential abgeleitet werden, welche dem Bewegungsbeginn um 1.5 bis 2 Millisekunden vorausgeht und das als Bereitschaftspotential bezeichnet wird. Das Bereitschaftspotential initialisiert durch neuronale Prozesse die Bewegung (Deecke & Kornhuber 1978). Das SMA ist somatotopisch aufgebaut: die untere Extremität ist im kaudalen Bereich und die obere Extremität und der Kopf/Halsbereich ist in den rostralen Anteilen des SMA repräsentiert (Nachev et al., 2008). Funktionell wird das supplementär-motorische Areal in ein kaudales (SMA-proper, 6aα nach Brodmann, F3 nach

Economo) und ein rostrales Areal (prä-SMA, 6aß nach Brodmann, F6 nach Economo) aufgeteilt (Nachev et al., 2008; Picard & Strick, 2001). Das kaudale SMA ist ein exekutives motorisches Areal mit kortikospinalen Verbindungen und kortiko-kortikalen Verbindungen zum M1 (Nachev et al., 2008; Picard & Strick, 2001). Das kaudale SMA bildet mit medialen Teilen des posterioren Parietalkortex eine funktionelle Schleife und ist hier insb. mit Area PEci (nach Economo) im kaudalen Anteil des zingulären Sulcus verbunden (Fig.1) (Rizzolatti et al., 1998). Das rostrale SMA hingegen projiziert nicht zum primären motorischen Areal und auch nicht direkt zum Rückenmark (Picard & Strick, 2001). Es hat enge Verbindungen zum präfrontalen Kortex und ist an kognitiven Aspekten der Bewegungskontrolle beteiligt. Das rostrale SMA spielt eine wichtige, modalitätsunabhängige Rolle beim Abrufen von sensorisch-motorischen Verknüpfungen und somit der Verarbeitung von handlungsrelevanter sensorischer Information (Picard & Strick, 2001). Wenn der kaudale SMA elektrisch stimuliert wird, so kann das diverse Bewegungen zur Folge haben (Fried et al., 1991; Nachev et al., 2008; Roland, Larsen, Lassen, & Skinhøj, 1980). Es wurden langsame Veränderungen in der Körperhaltung unter Verwendung diverser Muskelgruppen, sowie komplexe Bewegungsabläufe wie zum Beispiel Schreitbewegungen oder auch einfach nur der Drang, eine Bewegung auszuführen beschrieben (Nachev et al., 2008). In einigen Probanden kam es auch zur vorübergehenden Unfähigkeit zu sprechen (Nachev et al., 2008). Die Stimulation des supplementären Augenfeldes SEF (*engl.:supplementary eye Field*) generiert Sakkaden und kombinierte Augen-und Kopfbewegungen (Nachev et al., 2008). Während im kaudalen SMA bereits geringe elektrische Stimulierung zu Bewegung führt, benötigt man im rostralen SMA einen stärkeren Stimulus bzw. in einigen Anteilen des rostralen SMA lassen sich keine Bewegungen auslösen. Dies ist ein weiterer Hinweis darauf, dass diese beiden Areale funktionell voneinander abzugrenzen sind (Nachev et al., 2008). Jüngere fMRT Studien haben gezeigt das der ventrale SMA vor dem kaudalen SMA aktiviert wird, wenn es sich um intern generierte Bewegungen handelt (Cunnington, Windischberger, Deecke, & Moser, 2002). Auch weitere Studien zeigten eine stärkere Aktivierung des ventralen SMA bei intern generierten Bewegungen, jedoch merkten Nachev et al. an, dass dies an der damit

verbundenen Komplexitätssteigerung der Aufgabe liegen könnte (Nachev et al., 2008).

1.2.5 Das dorsale prämotorische Areal (PMd)

Das PMd hat eine vorbereitende und exekutive Rolle für Bewegungen. Es wird beispielsweise aktiv, wenn ein Signal für eine bestimmte Bewegung gegeben wird. Das PMd beurteilt die Signifikanz von sensorischen Stimuli auf die motorische Antwort (Hoshi & Tanji, 2007). Der Informationswert des sensorischen Signals wird vom PMd zur Auswahl eines Motorprogramm verwendet (Hoshi & Tanji, 2007). R. Dum und P. Strick konnten mittels der Injektion von retrograden Tracersubstanzen zeigen, dass das PMd und das ventrale prämotorische Areal (PMv) die wichtigsten informationszuführenden Areale des Frontallappens für den M1 sind (Dum & Strick, 2005). Sie haben insbesondere einen direkten Einfluss auf die Fingerposition des M1 (Dum & Strick, 1991). Sie konnten in dieser Studie zudem zeigen, dass der PMd und der PMv auch eng mit dem SMA verknüpft sind (Dum & Strick, 2005). Das PMd lässt sich analog des SMA in zwei funktionell und neuroanatomisch unterschiedliche Areale aufteilen: das rostral gelegene Areal F2 und das dorsal gelegene Areal F7 (Nomenklatur nach Economo) (Rizzolatti et al., 1998). Während das exekutiv-motorische Area F2 sowohl auf den M1 als auch direkt auf das Rückenmark projiziert, ist das Area F7 eng mit dem präfrontalen Kortex verbunden und hat keine direkten Verbindungen zum M1 oder Rückenmark (Rizzolatti et al., 1998). Untersuchungen am Makaken haben gezeigt, dass Area F2 zwei frontoparietale Schleifen bildet (Rizzolatti et al., 1998): eine mehr dorsal gelegene Region (F2sp) mit dem parietalen Areal PEc/PEip und eine mehr ventrorostral gelegene Region (F2v) mit dem medialen intraparietalen Areal (MIP) (Fig.1). Die Schleife PEc/PEip-F2sp scheint hauptsächlich an der Planung und Kontrolle von Bewegungen der Extremitäten unter Einbeziehung von somatosensorischen Informationen beteiligt zu sein. Die MIP-F2v Schleife hingegen berechnet Bewegungspläne aufgrund von somatosensorischen und visuellen Informationen. Eine der Hauptaufgaben dieser funktionellen Schleife besteht in der Kontrolle der Armposition während der Ausstreckbewegung (*engl. reaching movement*) des Armes hin zu einem Objekt (Rizzolatti et al., 1998).

Die Area F7 lässt sich in einen medialen und einen lateralen Anteil aufteilen. Der mediale Anteil entspricht dem Supplementären Augenfeld (SEF, engl.: *supplementary eye field*). Wird SEF elektrisch stimuliert, so werden Sakkaden generiert (Schlag 1987). Der laterale Anteil der Area F7 hingegen ist mit der Area PGm eng verknüpft. Die genaue Funktion der Area PGm ist jedoch nicht hinreichend geklärt. Untersuchungen der Neurone der Area F7 legten nahe, dass sie an der räumlichen Lokalisation eines externen Stimulus bei Bewegungen zum Erreichen des selbigen (engl. *reaching movements*) beteiligt sind (Vaadia 1986). Zudem ist dieses Areal an der Auswahl der Bewegung basierend auf externen sensorischen Stimuli beteiligt (van Eimeren et al., 2006). Affen mit ablatierter Area F7 waren nicht mehr in der Lage auf vorher trainierte Stimuli mit der entsprechenden motorischen Antwort zu reagieren, obwohl sie sonst keine offensichtlichen motorischen Defizite zeigten (Rizzolatti 1998, Petrides 1985, Halsband 1990).

1.2.6 Das ventrale prämotorische Areal (PMv)

Das PMv hat, wie auch das PMd, eine Bewegungsvorbereitende und –einleitende Rolle (Hoshi & Tanji, 2007). Im Gegensatz zum PMd beurteilt das PMv jedoch insbesondere die visospazialen Informationen der sensorischen Stimuli (Hoshi & Tanji, 2007). Es berechnet dabei insbesondere die Position der Extremität im Raum im Verhältnis zum Ziel und sorgt für eine adäquate Richtung und Amplitude der Bewegung (Hoshi & Tanji, 2007). Im Makakenhirn, besteht der PMv aus Area F4 und Area F5 (Bezeichnung nach Economo), wobei Area F5 sich wiederum in zwei Sektoren, Area F5ab und Area F5c, unterteilen lässt (Rizzolatti et al., 1998). F5ab befindet sich im posterioren Bereich des inferioren Sulcus arcuatus und F5c befindet sich an der Konvexität, in unmittelbarer Nähe zum Sulcus arcuatus. F4, F5ab und F5c bilden jeweils eine frontoparietale Schleife und sind funktionell unterschiedlich (Rizzolatti et al., 1998). Area F5ab bildet mit einem Areal im lateralen Anteil des rostralen intraparietalen Sulcus (AIP) eine funktionelle Schleife, welche für das Ergreifen und Manipulieren von Objekten eine zentrale Rolle spielt (Andersen & Cui, 2009; Rizzolatti et al., 1998; Sakata, Taira, Kusunoki, Murata, & Tanaka, 1997). Die Aufgabe der frontoparietalen Schleife F5ab-AIP ist es, die Hand für die Form eines zu greifenden Objektes vorzuformen (Rizzolatti et al., 1998). Die Neurone des AIP

sind während Greifbewegungen und während der sensorischen Verarbeitung dreidimensionaler Objekte aktiv (Taira 1990). Das ventrale prämotorische Areal F5ab ist hier zentral für die Generierung von optimalen Greifbewegungen basierend auf den sensorischen Informationen aus Areal AIP (Rizzolatti et al. 1998; Rizzolatti et al. 1997). Area F5c enthält Neurone, welche sowohl aktiv sind, wenn ein Affe einen anderen Affen bei einer manipulativen Bewegung beobachtet und wenn der Affe diese manipulativen Bewegungen selber ausführt (Rizzolatti & Craighero 2004). Diese Neurone werden auch Spiegel-Neurone (engl. *mirror neurons*) genannt (Gallese 1996, Rizzolatti 1996). Die Area F5c bekommt hauptsächlich Informationen aus dem inferioren parietalen Kortex, der Area PF (Rizzolatti 1998). Diese Schleife wird als relevant für die Handlungsimitation und das beobachtungsgestützte Lernen von Handlungen angesehen (Fabbri-Destro & Rizzolatti, 2008; Iacoboni, 2005).

Die Area F4 bildet mit einem Areal im Fundus des intraparietalen Sulcus (VIP) eine funktionelle Schleife. Der VIP bekommt visuelle Informationen über den dorsalen Strom, außerdem wird er bei taktilen Stimuli aktiv. Die frontoparietale Schleife F4-VIP ist für die Codierung des peripersonalen Raumes und der Anpassung der Bewegung an diese Information zuständig (Rizzolatti 1998).

1.2.7 Zinguläre motorische Areale

Das zinguläre motorische Kortexareal (CMA) befindet sich im anterioren Anteil des zingulären Sulcus. Dieses Areal ist an diversen kognitiven Funktionen, wie Schmerzrepräsentation, Arbeitsgedächtnis und der Detektion von Neuigkeiten und Fehlern, beteiligt und hat zudem eine vorbereitende und ausführende Rolle bei der Bewegungssteuerung (Isomura & Takada, 2004). Es stellt ein übergeordnetes integratives Kontrollsystem für kognitive und motorische Funktion da (Isomura & Takada, 2004). Elektrische Stimulation in diesem Areal ruft sowohl einfache als auch komplexe Bewegungen hervor (Devinsky, Morrell, & Vogt, 1995). Das CMA kann in drei Areale unterteilt werden: einen rostralen Anteil (CMAr), einen ventralen (CMAv) und einen dorsalen Anteil (CMA_d) (Isomura & Takada, 2004). Stimulation des CMAr führt nur unter Verwendung sehr starker elektrischer Ströme zu Bewegungen (Isomura & Takada, 2004). Es ist eng mit dem prä-SMA verbunden und ist besonders dann aktiv, wenn gezielt die Aufmerksamkeit auf die Ausführung einer Bewegung gerichtet wird (Isomura

& Takada, 2004). Das CMAr ist insbesondere an der Auswahl der motorischen Antwort beteiligt und bezieht dabei insbesondere die Konsequenzen von Bewegungen (z.B. eine Belohnung) mit ein (Isomura & Takada, 2004). Im Gegensatz zum CMAr haben das CMAv und CMAd einen direkten Einfluss auf die Motoneurone des Rückenmarkes (Isomura & Takada, 2004). Sie haben sind insbesondere mit dem M1, aber auch mit dem PMd, dem PMv, dem SMA und den Basalganglien verbunden (Isomura & Takada, 2004). Das CMAv und CMAd sind zeitgleich mit dem SMA während der Bewegungsvorbereitung aktiv (Russo, Backus, Ye, & Crutcher, 2002). Russo et al. konnten mittels Einzelzellableitungen zeigen, dass das CMAd und CMAv im Vergleich mit dem SMA mehr Neurone hat, die nur während der eigentlichen Bewegungsausführung aktiv sind (Russo et al., 2002). Er schloss daraus, dass dem CMA eine mehr ausführende und bewegungseinleitende Rolle zukommt (Russo et al., 2002).

1.3 *Strukturelle und funktionelle Bildgebung des menschlichen Gehirns*

In den letzten 20 Jahren wurden die bildgebenden Verfahren des menschlichen Gehirns, mit denen die Struktur und Funktion des motorischen Systems nicht-invasiv dargestellt werden können, deutlich weiterentwickelt. Neben nicht-invasiven Verfahren, wie der Elektroenzephalographie (EEG) und der Magnetenzephalographie (MEG), welche die elektrische bzw. elektromagnetische regionale Hirnaktivität kartieren (Jäncke et al., 2005), kommt hier der funktionellen Magnetresonanztomographie eine zentrale Rolle zu.

1.3.1 **Magnetresonanztomography (MRT)**

Die MRT ist ein nicht-invasives bildgebendes Verfahren, dass zur Darstellung von Struktur und Funktion von Körpergeweben eingesetzt werden kann. Sie basiert auf dem Prinzip der Kernspinresonanz. Der Kernspin gibt den Gesamtdrehimpuls eines Atomkerns an. Kernspinresonanz resultiert aus der Interaktion des Kernspin von Atomkernen mit Magnetfeldern (Jezzard, Matthews, & Smith, 2001). In einem angelegten Magnetfeld verhalten sich die Atomkerne von beispielsweise Wasserstoff, Karbon und Phosphor wie einfache Dipole. Sie nehmen entweder einen energiereichen (entgegen dem Magnetfeld ausgerichtet) oder einen energiearmen Status (dem Magnetfeld entsprechend ausgerichtet) an (Jezzard et al., 2001). Der Übergang vom einem zum anderen

Energiestatus ist mit der Aufnahme bzw. Abgabe von Energie im Radiofrequenzbereich verbunden (Jezzard et al., 2001). Die Frequenz die ein angeregter Atomkern abgibt ist dabei proportional zu dem angelegten Magnetfeld und unterscheidet sich zwischen unterschiedlichen Atomkernen (Jezzard et al., 2001). In der MRT wird ein sehr starkes Magnetfeld angelegt und die Atomkerne dann mit zusätzlichen Wechselfeldern im Radiofrequenzbereich mittels einer Anregungsspule (*engl.: transistor coil*) angeregt. Durch die Wechselfelder kommt es zur zwischenzeitlichen Relaxation und zur messbaren Abgabe von Energie, die mit Hilfe einer Empfängerspule (*engl.: receiver coil*) bemessen werden kann. Aus diesen Signalen kann ein Schnittbild zusammengesetzt werden. Da Gewebe sich in ihrer atomaren Zusammensetzung, insbesondere in ihrem Gehalt an Wasserstoffatomen unterscheiden, können Gewebe mittels MRT voneinander abgegrenzt werden (Jezzard et al., 2001).

1.3.2 Funktionelle Magnetresonanztomography (fMRT)

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) nutzt die neurovaskuläre Kopplung als indirektes Maß für die regionale neuronale Aktivität (Logothetis, 2008). Der regionale zerebrale Blutfluss korreliert dabei eng mit der regionalen synaptischen Aktivität (Lassen & Ingvar, 1972; Raichle, Mountcastle, Plum, Geiger, & Bethesda, 1987; Roy & Sherrington, 1890). Synaptische Aktivität stimuliert den lokalen Blutfluss über Botenstoffe, so dass es in aktiven Gehirnarealen zu einem Anstieg des Blutflusses kommt. Unser Wissen über die Natur dieser neuronalen Aktivität (also ob es sich um Aktivierung, Inhibition oder Aktivität unterhalb der Aktionspotentialschwelle handelt) ist jedoch limitiert (Logothetis, 2008). Da der lokal vorhandene Sauerstoff in aktiven Hirnarealen den Sauerstoffbedarf übersteigt befindet sich in aktiven Hirnarealen mehr oxygeniertes Hämoglobin im Verhältnis zu deoxygeniertem Hämoglobin. Auf diese relative Steigerung des oxygenierten Hämoglobins (*engl.: Overshoot*) folgt eine kurze relative Verminderung des Anteils an oxygeniertem Hämoglobin (*engl.: undershoot*), bis dann das Basisniveau wieder erreicht wird.

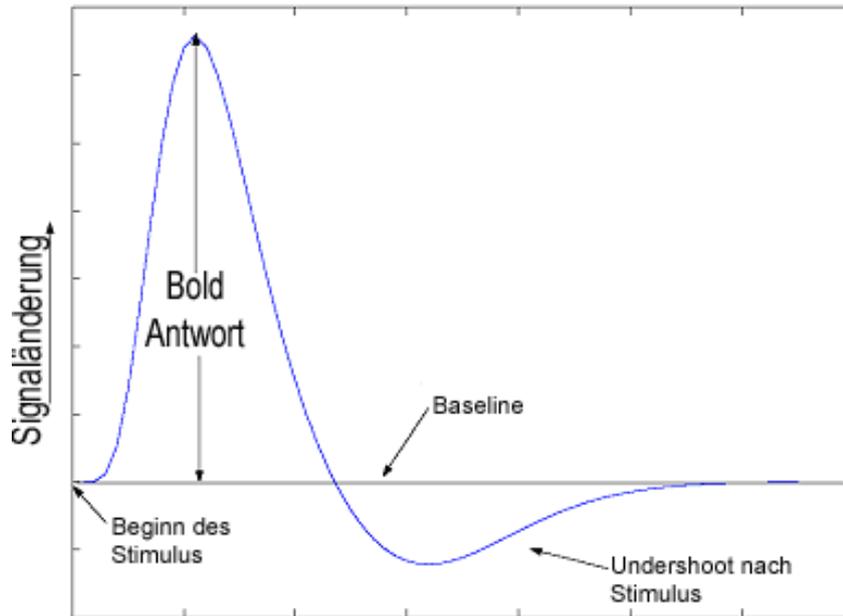


Abbildung 2 Hämodynamische Antwortfunktion, HRF (engl.: hemodynamic response function). Die hämodynamische Antwortfunktion beschreibt die fMRT-Signalstärke gegen die Zeit während einer kurzzeitigen Zunahme der neuronalen Aktivität in einem Areal.

Hämoglobin enthält vier eisenhaltige Häm-Gruppen, die jeweils ein Sauerstoffatom binden können. Dies ist für die magnetische Eigenschaft dieses Hämoglobins ausschlaggebend. Oxygeniertes und deoxygeniertes Hämoglobin haben unterschiedliche Effekte auf ein Magnetfeld und können zur Darstellung der neurovaskulären Kopplung verwendet werden. (Jezzard et al., 2001). Dieser Effekt wird in der Literatur allgemein als ‚BOLD‘-Effekt bezeichnet und basiert auf der englischen Beschreibung: ‚blood oxygen level dependent‘. Oxygeniertes Hämoglobin verhält sich aufgrund seiner niedrigen Eigendrehzahl ($S=0$) diamagnetisch, es schwächt das Magnetfeld lokal ab (Jezzard et al., 2001). Deoxygeniertes Hämoglobin hingegen verhält sich aufgrund seines hohen Spin ($S=2$) paramagnetisch, es verstärkt das Magnetfeld lokal. Dieser magnetische Suszeptibilitätsunterschied wurde von Ogawa et al. in 1990 als potentielles Kontrastmittel für funktionelle MRT-Aufnahmen vorgeschlagen (Ogawa, Lee, Kay, & Tank, 1990). In 1992 wurde es dann von Kwong et al., Bandettini et al. und Ogawa et al. erstmals für die funktionelle MRT angewendet (Bandettini, Wong, Hinks, Tikofsky, & Hyde, 1992; Kwong et al., 1992; Ogawa et al., 1992). Die fMRT hat sich in den letzten 17 Jahren als wichtigste Methode der zerebralen funktionellen Bildgebung etabliert (Bandettini, 2009). Sie hat die Vorteile, dass

sie nicht-invasiv ist, ereignisbezogene Messungen relativ leicht umgesetzt werden können, sie eine hohe räumliche und zeitliche Auflösung hat und das Signal zuverlässig ist (Bandettini, 2009). Um funktionelle MRT-Aufnahmen zu machen, kann man die Probanden während der Messung bestimmte Aufgaben durchführen lassen und gleichzeitig die regionalen Veränderungen im zerebralen Blutfluss messen.

1.4 *Hemisphärendominanz der menschlichen Handmotorik*

Die Handpräferenz des Menschen ist assoziiert mit einer Hemisphärendominanz des motorischen Systems. Hemisphärendominanz beschreibt die Lateralisierung bestimmter Zentren auf eine Hemisphäre. Während bei Rechtshändern die linke Großhirnhemisphäre funktionell dominiert, dominiert die rechte Großhirnhemisphäre bei Linkshändern. Die funktionelle Lateralisierung motorischer Zentren als Grundlage oder Folge des präferentiellen Handgebrauchs ist in zahlreichen Studien untersucht worden.

1.4.1 **Strukturelle Untersuchungen zur Hemisphärendominanz**

Frühe Läsionsstudien belegten bereits, dass die motorischen Areale der linken Hemisphäre dominieren bei den meisten Rechtshändern die Kontrolle von Bewegungen dominieren. Dies wurde erstmals von Hugo Liepmann (1863-1925) postuliert (Liepmann & Curschmann, 1925). Liepmann stellte fest, dass bei den von ihm untersuchten Patienten² die linke Hemisphäre nicht nur Armbewegungen des rechten Arms kontrolliert, sondern das Läsionen des ‚Armzentrums der linken Hemisphäre‘ nicht nur die Bewegungskontrolle den rechten Armes, sondern auch den ‚ideatorischen Entwurf‘ (den Handlungsplan) für Bewegungen des linken Arms beeinträchtigen. Diese Hypothese wurde in rechtshändigen Patienten, bei denen der Balken zur Behandlung von unkontrollierbarer Epilepsie durchtrennt wurde, weiter gestützt (Sperry, 1968). Diese Patienten hatten postoperativ Schwierigkeiten, willkürliche Bewegungen mit der linken Hand durchzuführen. Der linken Hand fehlt der transkallosale Informationstransfer von der motorisch dominanten linken zur ausführenden rechten Hemisphäre.

²Liepmann machte in der Beschreibung seiner Beobachtungen keine Angaben über die Händigkeit der von ihm untersuchten Personen. Aufgrund der Häufigkeitsverteilung von Links- und Rechtshändern in der Bevölkerung ist jedoch davon auszugehen, dass er überwiegend Rechtshänder untersuchte.

Jüngere bildgebende Untersuchungen nutzten hochauflösende strukturelle MRT, um strukturelle der menschlichen Handpräferenz zu identifizieren. Amunts et al. konnten mittels struktureller MRT-Untersuchungen zeigen, dass der Sulcus centralis kontralateral zur bevorzugten Hand tiefer und die intrasulcale Oberfläche somit größer ist als in der nicht-dominanten Hemisphäre (Amunts et al., 1996). Eine Asymmetrie der perisylvischen Region, insbesondere des Planum temporale ist bereits früh von diversen Autoren beschrieben worden (Bryden, McManus, & Bulman-Fleming, 1994; Economo & Horn, 1930; Geschwind & Levitsky, 1968). Dieses Areal ist Teil des Assoziationskortex und enthält bei Rechtshändern auf der linken Seite meist das Wernicke-Areal für Sprache. Frühere Arbeiten untersuchten dabei unselektierte postmortale Gehirne und fanden größere Volumina dieses Areales auf der linken, verglichen mit der rechten Hemisphäre (Economo & Horn, 1930; Flechsig, 1908). Das Planum temporale wurde von Steinmetz et al. mittels morphometrischer MRT untersucht und aufgrund seiner händigkeitabhängigen Asymmetrie in der Ausdehnung als Marker für Hemisphärendominanz vorgeschlagen (Steinmetz, 1996; Steinmetz et al., 1989). Eine händigkeitabhängige Asymmetrie im Planum temporale konnte von Hervé et al. mittels voxelbasierten morphometrischen Untersuchungen bestätigt werden (Hervé, Crivello, Perchey, Mazoyer, & Tzourio-Mazoyer, 2006). In einer rezenten Studie untersuchten Lyttelton et al. die Gehirne von 112 Rechtshändern mittels einer Oberflächenanalyse von MR-Daten (Lyttelton et al., 2009). Sie fanden eine besondere Asymmetrie in der Oberflächenausdehnung des supramarginalen Gyrus, die in der linken Hemisphäre deutlich größer als in der rechten war. Weitere Areale mit Oberflächenausdehnung links größer rechts umfassten superiore Anteile der temporalen Ebene, die den Heschl-Gyrus und das Planum temporale. Ferner hatten anteriore Anteile des Gyrus und Sulcus temporalis superior, sowie posteriore Anteile des orbitalen frontalen Kortex eine größere Oberfläche (Lyttelton et al., 2009). Good et al. fanden in einer großen morphometrischen MRT-Studie zwar Asymmetrien der Hirnvolumina bestimmter Areale, konnten jedoch keinen Effekt von Händigkeit nachweisen. Sie untersuchten in ihrer Studie 465 gesunde Patienten, wie auch andere Autoren fanden sie, von der Händigkeit unabhängige, Asymmetrien im rechten Frontallappen, linken Occipitallappen, und im Planum Temporale. Eine Korrelation der Arealasymmetrie mit der individuellen Ausprägung der

Händigkeit konnte diese Autorengruppe nicht nachweisen. Selbst für die Größe von sensomotorische Regionen konnte kein Haupteffekt für Händigkeit gezeigt werden (Good et al., 2001).

1.5 *Funktionelle Untersuchungen zur motorischen Hemisphärendominanz*

1.5.1 **Funktionelle Aktivierungsstudien an Rechtshändern.**

Es wurden diverse funktionelle Aktivierungsstudien durchgeführt, die Dominanz der linken Hemisphäre bei Rechtshändern zeigen. Eine dieser Arbeiten wurde von Kawashima et al. veröffentlicht (Kawashima et al., 1993). In dieser Studie wurden PET-Messungen des zerebralen Blutflusses durchgeführt, um die zerebrale Aktivierung von Rechtshändern bei einfachen Oppositionsbewegungen des Daumens zu den Fingern zu untersuchen. Die Forscher konnten zeigen, dass bei Bewegungen der non-dominanten linken Hand auch der ipsilaterale Prämotor- und der primäre Motorkortex aktiviert wird. Diese Areale wurden bei Verwendung der dominanten rechten Hand nur kontralateral aktiviert. Diese Asymmetrie in der Aktivierung des prämotorischen Kortex der dominanten Hemisphäre wurde auch von Haaland et al. gefunden, sie konnten jedoch keine Asymmetrie im primären Motorkortex von rechtshändigen Probanden nachweisen (Haaland, Elsinger, Mayer, Durgerian, & Rao, 2004). Sie verglichen die jeweiligen Volumina der aktivierten Areale während einfacher und komplexer Sequenzen von Bewegungen der rechten und der linken Hand und fanden eine Aktivierung in linken superior parietalen Arealen während linkshändigen verglichen mit rechtshändigen Bewegungen. Der komplexere Bewegungsablauf führte zu einer stärkeren Aktivierung im linken prämotorischen und parietalen Kortex, dem linken Thalamus sowie bilateralen Arealen im Kleinhirn. Haaland et al. erklärten die fehlende Asymmetrie im primären motorischen Kortex damit, dass dieser direkt exekutive Aufgaben habe und die kognitive Verarbeitung des komplexeren Bewegungsablaufes asymmetrisch in den höheren motorischen Arealen ablaufe (Haaland et al., 2004). Einen weiteren Beleg für die Wichtigkeit des prämotorischen Areals der dominanten Hemisphäre konnten Rijntjes et al. liefern (Rijntjes et al., 1999). Rechtshändige Probanden zeichneten im fMRT ihre Unterschrift mit ihrem rechten Zeigefinger und ihrer rechten Großzehe ohne

visuelle Input. Eine Co-Innervation des Armes während der Bewegung des Beines wurde mit gleichzeitigem EMG ausgeschlossen. Sobald das Bewegungsprogramm „Unterschrift“ abgerufen wurde, kam es zu einer Aktivierung im anterioren Anteil des linken dorsalen prämotorischen Kortex (F2 nach Economo), unabhängig davon, ob die Bewegung mit Zeigefinger oder Großzehe durchgeführt wurde (Rijntjes et al., 1999). Debaere et al. befassten sich mit der Fragestellung, wie das Gehirn bilaterale Bewegungsabläufe verarbeitet. Sie ließen ihre rechtshändigen Probanden bilaterale Bewegungsabläufe erlernen und erfassten die kortikale Aktivierung während der initialen und der gefestigten Lernphase. Sie konnten eine Abnahme in der Aktivierung des rechten prämotorischen Kortex und eine Zunahme der Aktivierung des linken prämotorischen Kortex zeigen (Debaere, Wenderoth, Sunaert, Van Hecke, & Swinnen, 2004). Auch Johansson et al. widmeten sich der Frage, wie ein lateralisiertes Gehirn bilaterale Aufgaben bewältigt (Johansson et al., 2006). Sie ließen ihre rechtshändigen Probanden einen frei schwingenden Apparat bedienen. Die Probanden sollten diesen Apparat in Richtungen bewegen, die auf einem Bildschirm angezeigt wurden. Die Verhaltensdaten dieser Studie zeigten, dass bei bimanuellen Aufgaben immer eine der beiden Hände die führende ist. Welche der beiden Hände als führende gewählt wurde hing jedoch von den räumlichen Anforderungen ab und nicht von der Händigkeit der Versuchsperson. Die Probanden dieser Studie führten die gleiche Aufgabe nun im fMRT durch. Johansson et al. konnten eine vermehrte Aktivierung im linken dorsalen prämotorischen Kortex nachweisen, die unabhängig von der leitenden Hand war. Aktivität im äquivalenten rechten dorsalen prämotorischen Kortex war nur nachweisbar, wenn die linke Hand leitend war (Johansson et al., 2006). Rushworth et al. untersuchten in einer PET-Studie einen spezifischen Aspekt der motorischen Kontrolle den sie motorische Aufmerksamkeit (engl. *motor attention*) nannten (Rushworth, Krams, & Passingham, 2001). „Motorische Aufmerksamkeit“ beschreibt den Prozess, der es Probanden ermöglicht, Reaktionszeiten auf einen Stimulus zu verkürzen, wenn sie die Möglichkeit haben sich mental auf die Durchführung der Bewegung vorzubereiten anstatt ihre Aufmerksamkeit auf einen erwarteten visuellen Stimulus zu richten. Diese Gruppe konnte zeigen, dass der linke supramarginale Gyrus ipsilateral zu linkshändigen Bewegungen aktiviert wurde, sobald die Probanden aufgefordert

waren Aufmerksamkeit auf die durchzuführende Bewegung zu richten (Rushworth et al., 2001).

1.5.2 Funktionelle Aktivierungsstudien an Rechts- und Linkshändern.

Wie unterscheiden sich nun die zerebralen Aktivierungsmuster von Linkshändern von denen der Rechtshänder? Mit dieser Frage haben sich mehrere Forschungsgruppen beschäftigt. Kawashima et al führten eine Fortsetzung ihrer Studie von 1993 mit dem gleichen Paradigma der einfachen Zeigefingerflexion und -extension mit linkshändigen Probanden durch. Sie konnten, spiegelbildlich zu ihren früheren Ergebnissen, Aktivierung im rechten prämotorischen Kortex während kontra- und ipsilateraler Bewegungen nachweisen. Der linke prämotorische Kortex, und die supplementär-motorischen Areale waren hingegen nur bei kontralateraler Bewegung aktiv (Kawashima, Inoue, Sato, & Fukuda, 1997). Im Gegensatz zur 1993 durchgeführten Studie konnte in dieser Studie von Kawashima et al. keine Asymmetrie in der Aktivierung des M1 bei Linkshändern gezeigt werden. Kim et al. hingegen beschrieben ein Asymmetrie in der Aktivierung des M1 (Kim et al., 1993). Sie zeigten mittels fMRT, dass der linke primäre motorische Kortex bei Rechtshändern während ipsilateraler einfachen Oppositionsbewegungen des Daumens mehr aktiviert wurde, während der rechte primäre motorischer Kortex hauptsächlich während kontralateralen Bewegungen aktiviert wurde. Dieser Effekt war bei Linkshändern deutlich weniger ausgeprägt (Kim et al., 1993). Dassonville et al. waren sogar in der Lage, die Asymmetrie in der Aktivierung des primären Motorcortex mit dem Ausprägungsgrad der Händigkeit zu korrelieren (Dassonville, Zhu, Urbil, Kim, & Ashe, 1997). Auch sie führten fMRT-Aufnahmen während einfacher Fingerbewegungen durch, zur Beschreibung des Händigkeitsgrades wurde der Edinburgh Score verwendet. Diese Gruppe beschrieb eine negative Korrelation des aktivierten Kortexvolumens im zur dominanten Hand ipsilateralen primären Motorkortex mit dem Ausprägungsgrad der Händigkeit (Dassonville et al., 1997). Die Ergebnisse dieser Studie werfen die spannende Frage auf, ob die Unterschiede im aktivierten Volumen des primären motorischen Areals Ursache oder Folge des Handgebrauchs und damit des Ausprägungsgrades der Händigkeit sind. Auch Volkmann et al. befassten sich mit der Asymmetrie im primären Motorkortex von Links- und Rechtshändern (Volkmann, Schnitzler, Witte, & Freund, 1998). Sie

bestimmten die kortikale Repräsentation von fünf verschiedenen Hand- und Fingerbewegungen im primären Motorareal mittels Magnetenzephalography (MEG). Die verschiedenen Bewegungen wurden von fünf spezifischen Dipolquellen repräsentiert. Zur Schätzung der Hand-Repräsentation wurde das kleinste Volumen, das alle fünf Quellpunkte einschloss herangezogen. Beim Vergleich dieser Volumina stellte er fest dass die kortikale Handrepräsentation kontralateral zur bevorzugten Hand ein deutlich größeres Volumen einnimmt. Er schloss daraus, dass in der dominanten Hemisphäre mehr Volumen für die Berechnung des komplizierteren Bewegungsrepertoires gebraucht wird (Volkman et al., 1998). Lutz et al. ließen ihre links- und rechtshändigen Probanden tippende Fingerbewegungen während der fMRT durchführen (Lutz, Koeneke, Wüstenberg, & Jäncke, 2005). Sie stellten fest, dass die Aktivierung im primären Motorcortex, in zerebellären und im zingulären Motorareal mit zunehmender Tipprate zunahm. Im non-dominanten primären Motorkortex war eine relativ größere Aktivierung nötig um vergleichbare Tippratzen zu erzeugen. Dies wurde als Ausdruck einer suboptimalen motorischen Kontrolle in der non-dominanten im Vergleich zur dominanten Hemisphäre gewertet (Lutz et al., 2005). Swinnen et al. untersuchten die Kontrolle bimanueller Bewegungen (Swinnen, Jardin, & Meulenbroek, 1996). Sie ließen ihre Probanden synchron Kreise mit beiden Händen zeichnen. Die Bewegungen wurden von einem digitalen Graphiktablett aufgezeichnet. Sie konnten beobachten, dass die Bewegungen nicht exakt zeitgleich, sondern mit einem kurzen Zeitabstand initiiert wurden. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Johansson et al. führte in dieser Studie die dominante Hand die non-dominante (Johansson et al., 2006; Swinnen et al., 1996). Dieser Effekt ließ sich bei der Mehrzahl der Rechtshänder – nicht aber der Linkshänder- feststellen. Wenn die Probanden aufgefordert wurden mehr Aufmerksamkeit auf die dominante oder non-dominante Hand zu richten, so ließ sich dieser Zeitabstand verlängern bzw. verkürzen (Swinnen et al., 1996). Auch Viviani et al. befassten sich mit der kortikalen Kontrolle bimanueller Bewegungen von Links- und Rechtshändern (Viviani, Perani, Grassi, Bettinardi, & Fazio, 1998). Sie führten PET-Messungen durch und ließen ihre Probanden beide Unterarme rhythmisch und symmetrisch rotieren. Die dominante Hand führte zeitlich vor der non-dominanten um 25 msec, unabhängig von der Bewegungsgeschwindigkeit. Die Rechtshänder zeigten mehr Aktivität im linken

primären motorischen Kortex sowie im linken prämotorischen Kortex als in den gleichen Arealen der rechten Hemisphäre. Die Linkshänder zeigten ein spiegelbildliches Aktivierungsmuster (Viviani et al., 1998).

1.5.3 **Das Henne-Ei-Problem der Studien zur Hemisphärendominanz der menschlichen Handmotorik**

Alle unter 1.4. beschriebenen funktionellen Studien zur Hemisphärendominanz der Handmotorik lassen die folgende Frage unbeantwortet: Sind die gefundenen kortikale Aktivierungsmuster Ursache oder Folge der Händigkeit? Diese Studien stellen eine Momentaufnahme der mit Handbewegung assoziierten kortikalen Aktivierung dar, sie machen aber keine Aussage darüber, ob diese Aktivierung ein Trainingseffekt von jahrzehntelangem bevorzugtem Gebrauch der dominanten Hand ist oder ob die angeborene Händigkeit zu diesem Bewegungsmuster geführt hat. Die Frage nach der Kausalität von kortikaler Aktivierung bleibt bislang ungelöst.

Hier bieten Studien an umgelernten Linkshändern eine Möglichkeit tiefere Einblicke in die neuronalen Korrelate menschlicher Handmotorik zu erhalten. Umgelernte Linkshänder sind Linkshänder, denen aufgrund gesellschaftlicher Normen von klein auf der Gebrauch der rechten Hand antrainiert wurde. Sie haben mit der rechten Hand schreiben gelernt und haben – je nach Ausmaß des sozialen Drucks- oft auch weitere unimanuelle Fertigkeiten mit der rechten anstatt mit ihrer dominanten linken Hand erlernt. Die Lateralitätsquotienten (nach Oldfield) von umgelernten Linkshändern weisen ein entsprechend weites Spektrum auf. Durch die jahrelange Übung gibt es keinen offensichtlichen Unterschied zwischen der Schreibleistung der umgelernten Linkshänder und Rechtshändern (Siebner et al. 2002). Während umgeschulte Linkshänder ihr Leben lang mit der rechten Hand schreiben, führen sie manuelle Tätigkeiten, die weniger der sozialen Kontrolle unterliegen, teilweise weiterhin mit der linken Hand aus. Diese, durch Umwelteinflüsse modifizierte aber nicht invertierte, Ausprägung der vorbestehenden Linkshändigkeit macht umgelernte Linkshänder zu einem sehr interessanten „Modell“ für die Händigkeitsforschung. In diesem „Modell“ entspricht die angeborene Handdominanz nicht der hauptsächlich verwendeten Hand. Der Vergleich von neuronal-funktioneller Repräsentation von

umgelernten Linkshändern mit der von konsistenten Linkshändern kann daher Aufschluss über die angeborenen und anerzogenen Aspekte von Händigkeit geben. Siebner et al. Setzten die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ein, um bei umgeschulten Linkshändern und konsistenten Rechtshändern den normalisierten regionalen zerebralen Blutfluss im Gehirn während einer mit der rechten Hand durchgeführten Schreibaufgabe mit linkshändigem Schreiben zu vergleichen. In dieser Studie zeigen umgeschulte Linkshänder eine relative Steigerung der schreibabhängigen Aktivität im lateralen prämotorischen Kortex, sowie im inferioren parietalen und temporalen Kortex der rechten dominanten Hemisphäre. Ein entsprechendes Muster fand sich bei den konsistenten

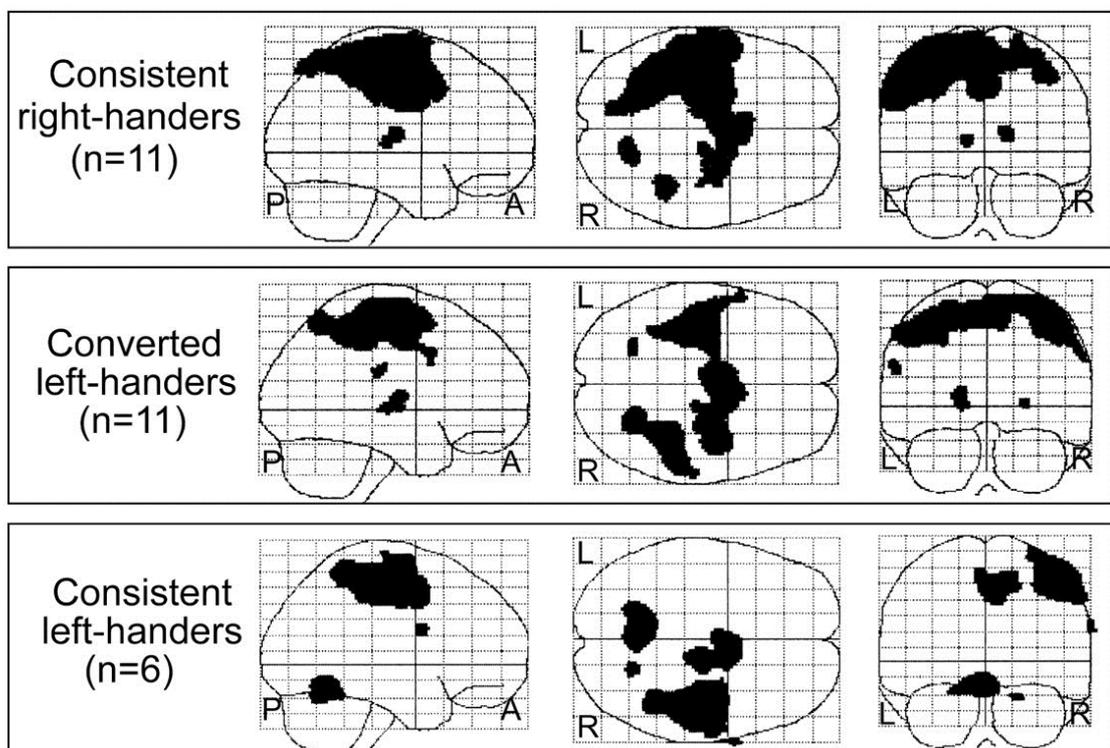


Abbildung 3 In dieser Abbildung sind Areale, die beim Vergleich zwischen den Gruppen einen signifikant ($p < 0.001$, unkorrigiert) erhöhten Blutfluss aufwiesen, als schwarze Areale auf einem Hirnschema in sagittaler, axialer und coronaler Ansicht abgebildet. In der oberen Reihe ist die relative Zunahme des normalisierten lokalen zerebralen Blutflusses von Rechtshändern während des Schreibens mit der rechten Hand abgebildet. Die mittlere Reihe bildet die relative Zunahme des lokalen zerebralen Blutflusses von umgelernten Linkshändern ab, die mit der rechten Hand schreiben und die untere Reihe zeigt uns die relative Zunahme des lokalen zerebralen Blutflusses von Linkshändern, die mit der linken Hand schreiben. Quelle: Siebner et al. 2002, mit freundlicher Genehmigung des Verlages.

Linkshändern in deren dominanter rechten Hemisphäre. Des Weiteren korreliert bei den umgelernten Linkshändern die schreibspezifische Aktivität im rechten rostralen SMA und dem rechten inferioren Parietallappen mit dem individuellen Grad der Linkshändigkeit (wie ihn der individuellen LQ repräsentiert) (Siebner et al., 2002). Obwohl diese Studie deutliche Unterschiede in den schreibspezifischen Aktivierungsmustern von umgeschulten Linkshändern und konsistenten Rechtshändern zeigt, lässt sie keine Rückschlüsse zu, in wie weit sich diese Veränderungen auch auf andere Tätigkeiten generalisieren lassen. Zudem können die konsistenten Rechtshänder, die konsistenten Linkshänder und die umgeschulten Linkshänder aufgrund des verwendeten Paradigmas (Schreiben während einer PET-Messung) nicht direkt verglichen werden.

1.6 *Fragestellung*

Die Ergebnisse der Studie von Siebner et al. (Siebner et al., 2002) motivierten die vorliegende Untersuchung. Sie führten uns zu der erweiterten Fragestellung, in wie weit die frühe Umschulung auf die rechte Hand eine allgemeine Veränderung der funktionellen neuronalen Repräsentation von Bewegungen, also eine Reorganisation des motorischen Systems, bewirkt. Wenn eine Reorganisation des motorischen Systems stattfindet, so sollte sich dies auch in anderen manuellen Tätigkeiten zeigen, die nicht Bestandteil der Umschulung waren. Daher wählten wir auch in dieser Studie als manuelle Tätigkeit einfache Tastendrucke, die in Reaktion auf visuelle Stimuli durchgeführt werden. In unserer Studie können so alle drei Händigkeitgruppen direkt miteinander verglichen werden.

Ausgehend von der bereits publizierten Studie von Siebner et al. (Siebner et al. 2002) wurde ein fMRT Experiment konzipiert, um zu untersuchen, in wie weit eine frühe Umschulung von Linkshändern auf die rechte Hand einen effektorunabhängigen Einfluss auf kortikale motorische Repräsentationen einfacher Fingerbewegungen im erwachsenen Gehirn hat. Wir prüften daher drei alternativ mögliche Hypothesen:

(1) Die kortikale Motorkontrolle kann durch Umschulung erfolgreich auf die ursprünglich non-dominante Hemisphäre verlagert werden, es gibt keine

signifikanten Unterschiede in der bewegungsspezifischen neuronalen Repräsentation von Rechtshändern und umgeschulten Linkshändern.

(2) Die kortikale Motorkontrolle kann nur teilweise verschoben werden, es findet daher nur eine partielle Verschiebung von rechtshemisphärischen Aktivierungsmustern in die nicht-dominante linke Hemisphäre statt.

(3) Die Handpräferenz ist bei Linkshändern fest in motorischen Kortexarealen der rechten dominanten Hemisphäre verankert. Der Versuch die Händigkeit umzuschulen bleibt daher auf kortikaler Ebene frustan: Die rechtshemisphärischen motorischen Repräsentationen bleiben dominant oder diese Dominanz wird sogar noch durch die „Herausforderung“ des Umschulens verstärkt.

Wenn eine sensomotorische Reorganisation bei umgeschulten Linkshändern die neuronale Repräsentation von einfachen Fingerbewegungen in die linke nicht-dominante Hemisphäre verschiebt, sollte das individuelle Ausmaß einer „erfolgreichen“ Umschulung bzw. der daraus resultierende Grad an Rechtshändigkeit mit der aufgabenspezifischen neuronalen Aktivität im motorischen Cortex der nicht-dominanten linken Großhirnhemisphäre korrelieren.

2 Material und Methoden

2.1 Probanden

Alle Probanden dieser Studie füllten einen Fragebogen zur motorischen Entwicklung und Handpräferenz aus (nach Dr. J. B. Sattler München (1999) und M. Annett (Annett, 1970)). In diesem Fragebogen waren auch die Parameter des Edinburgh-Händigkeitsfragebogen (Oldfield, 1971) enthalten, so konnte für jeden Probanden ein Lateralitätsquotient errechnet werden.

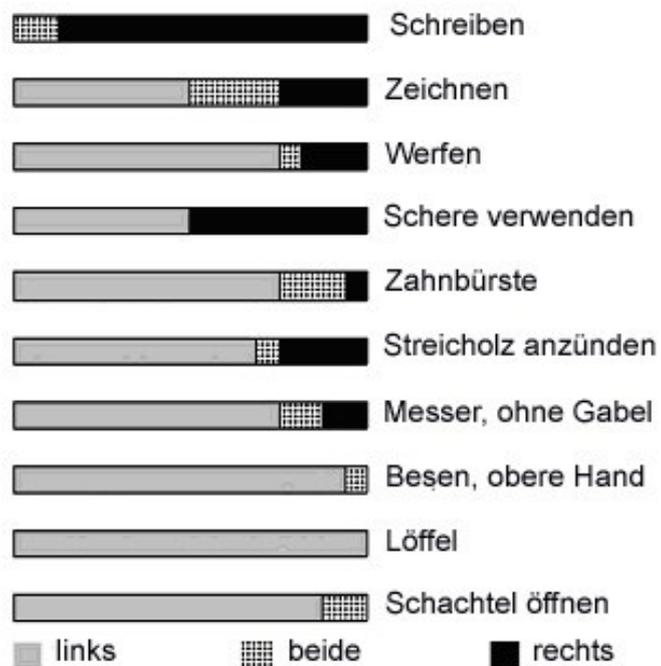


Abbildung 4 Ergebnisse aus den Fragebögen der 16 umgeschulten Linkshänder

Die Probanden wurden über Aushänge im Stadtteil Hamburg-Eppendorf, der Universität Hamburg und mit Hilfe des Vereins: Erste deutschen Beratungs- und Informationsstelle für Linkshänder und umgeschulte Linkshänder e.V. rekrutiert.

Die Einschlusskriterien für diese Studie waren folgende:

- Normale motorische Entwicklung im Kindesalter gesichert über den Fragebogen zur motorischen Entwicklung und Handpräferenz s.o.
- Keine längere Immobilisation (länger als 2 Wochen) des Armes in der Vorgeschichte.
- Keine Hinweise für das Vorliegen einer neurologischen Grunderkrankung insbesondere einer perinatalen hypoxischen Hirnschädigung.
- Keine Kontraindikationen für eine MR-Untersuchung
- Keine Einnahme zentralwirksamer Medikamente

Im Einzelnen setzten sich die Probandengruppen folgendermaßen zusammen:

- 16 umgeschulte Linkshänder (24-47 Jahre alt, 7 Frauen, 9 Männer).
- 16 konsistente Linkshänder mit einem Lateralitätsquotienten von <-60 , die ausschließlich mit der linken Hand schreiben (25-56 Jahre alt, 6 Frauen, 10 Männer).
- 16 konsistente Rechtshänder mit einem Lateralitätsquotienten von >60 (24-57 Jahre alt, 6 Frauen, 10 Männer).

Umgeschulte Linkshänder mussten sich klar daran erinnern, dass sie in der Schule und/oder von den Eltern, entgegen ihrer Neigung, zum Schreiben mit der rechten Hand angehalten wurden. Es wurden nur Probanden eingeschlossen, die in der zusätzlichen strukturellen Aufnahme ihres Gehirns, keine strukturellen Auffälligkeiten zeigten. Die Gruppen der Links- und Rechtshänder entsprachen sich in Alter und Geschlecht mit der Gruppe der umgeschulten Linkshänder.

2.2 *fMRT- technische Daten*

Für diese Studie wurde das 3-Tesla System TRIO der Firma Siemens aus Erlangen mit einer Standard-Kopfspule verwendet. Sequenz: transversale Epi-Sequenz, TR 2,12s, TE 25ms, 37 Schichten à 3mm ohne Lücke (*engl. Gap*), Flip Angle 70°. Während der Untersuchungen zur Darstellung der Symbole verwendete Präsentationssoftware: Presentation Software-Paket Version 9.20, verfügbar unter www.neurobs.com.

2.3 *Symbol-Wählaufgabe im MRT*

Die Versuchsteilnehmer sollten in Abhängigkeit von einem visuellen Stimulus entweder ein Tastendruck mit dem linken, dem rechten, beiden oder keinem der Zeigefinger durchführen. Die visuellen Stimuli wurden in randomisierter Folge für 1s gezeigt und durch variable Ruhepausen mit einer Dauer von 1-1,3s getrennt. Die Probanden sahen dazu eine Präsentation über einen Beamer auf einer Projektionsscheibe und es wurde ihnen eine Box mit Tasten in beide Hände gegeben. Es wurden symmetrische Stimuli gewählt, die im Zentrum des Blickfeldes gezeigt wurden, räumliche Aspekte sollten so reduziert werden. Zu

Beginn jeder Messung wurde eine Zuordnung bezüglich der Reaktion der Probanden auf vier festgelegte Symbole definiert (siehe Abb. 4). Es wurde für jeden Probanden eine individuelle Zuordnung des jeweiligen Symbols zu einem Tastendruck, mit dem rechten, linken, beiden oder mit keinem Zeigefingern, gewählt. Die Probanden bekamen dann die Möglichkeit die Reaktion auf diese Symbole 3-5 min an einem Demoprogramm außerhalb des MRT zu üben, bis sie die Stimulus-Antwort sicher beherrschten.

Diese Präsentation wurde synchron mit dem Start der Epi-Messung gestartet. Die Presentation Software gibt nach der Messung ein Logfile aus, das auflistet, welches Symbol zu welchem Zeitpunkt gezeigt wurde und wie der Proband bezüglich Reaktionszeit und Tastendruck darauf reagierte.

Das Design entsprach einem 'Event-Related Design', die gesamte Messung dauerte insgesamt 10 min.

Der Untersuchungsablauf sah folgendermaßen aus:

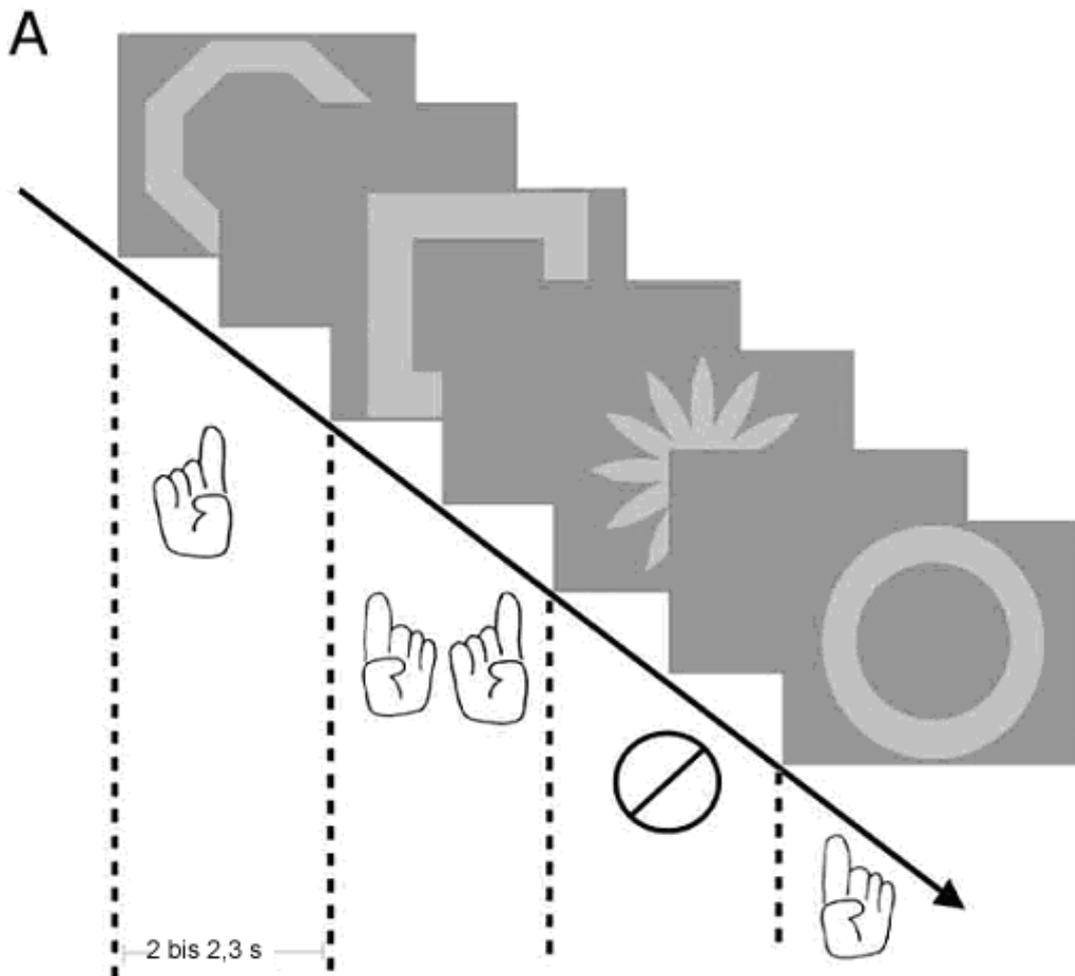


Abbildung 5 Beispiel des Untersuchungsablaufes: jeder Durchlauf begann mit dem Erscheinen eines der vier unterschiedlichen Symbole für 1 Sekunde, danach wurde der Bildschirm dunkelgrau. Jedes dieser Symbole wurde entweder mit einem Tastendruck des rechten, linken, beiden oder keinem Zeigefinger beantwortet. Die Probanden sollten so schnell wie möglich auf die Aktionsbedingungen reagieren und bei dem Symbol, das mit keinem der Zeigefinger beantwortet werden sollte, keine Bewegung durchführen. Die Zeit zwischen der Präsentation der einzelnen Symbole schwankte zwischen 2,0 und 2,3 s. Die Zuordnung von Symbol zu Reaktion wurde für jeden Probanden individuell festgelegt

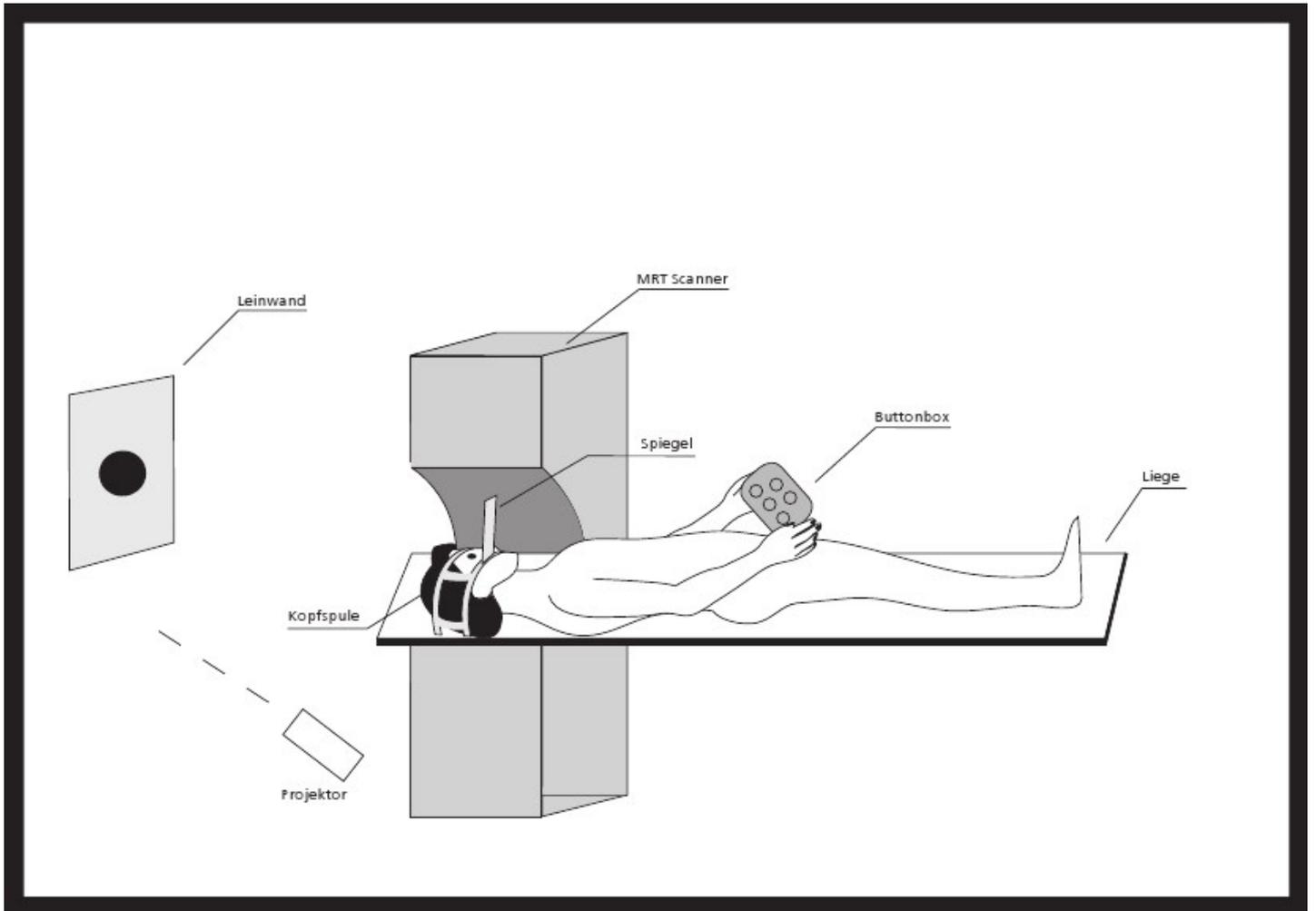


Abbildung 6 Versuchsaufbau. Der Proband liegt im MRT (hier aufgeschnitten dargestellt), sein Kopf ist in der Kopfspule. Er hat eine Buttonbox in der Hand. Auf der Kopfspule ist ein Spiegel montiert, der es dem Probanden erlaubt die Projektion auf der Leinwand hinter dem MRT zu sehen.

2.4 *Auswertung der fMRT-Aufnahmen mit SPM*

Die mit der fMRT erhobenen Daten können nun mit Hilfe von spezieller Software ausgewertet werden. Wir verwendeten hierfür SPM2 (Statistical Parametric Mapping, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>). SPM ist eine Software zur statistischen Auswertung von funktionellen Bildern des Gehirns (fMRT, PET und SPECT). Mit dieser Software können Hypothesen zur Aktivität des Gehirns bei verschiedenen Aufgaben überprüft werden (Friston, Frith, Liddle, & Frackowiak, 1991; Friston et al., 1990). Die funktionellen Bilddaten müssen zur weiteren statistischen Auswertung zuerst jedoch vorverarbeitet werden.

2.4.1 **Vorverarbeitung**

Bewegungskorrektur, Realignment

Das SPM-Modul zur Bewegungskorrektur gleichte Kopfbewegungen des Probanden aus. SPM verwendete die erste Aufnahme, um alle später gemessenen Volumina durch eine 6-Parameter Transformation (Translation und Rotation um die x, y, und z Achsen) in räumliche Deckung zu bringen. Der Algorithmus, welcher zur Bewegungskorrektur von SPM genutzt wurde, verwendete hierzu die Grauwerte der Bilder.

Räumliche Normalisierung

Um die Gehirne, trotz interindividueller Unterschiede, bezüglich der Volumina vergleichbar zu machen, wurde das individuelle Gehirn an ein vorgegebenes Normalgehirn angeglichen. Dazu wurden affine (Rotation, Translation, Zooms und Shears) und nicht-affine Transformationen verwendet. Dieses Normalgehirn wurde aus den Daten eines Normalkollektivs errechnet, das am Montreal Neurological Institute (MNI) gescannt wurde und aus gesunden erwachsenen Probanden bestand (A. Evans, Collins, Brown, Kelly, & Peters, 1993). Gleiche anatomische Areale der verschiedenen Probanden wurden so mit den gleichen stereotaktischen Koordinaten bezeichnet.

Glättung

Im Anschluss an Bewegungskorrektur und räumliche Normalisierung wurden die Datensätze geglättet. Dieser Prozess bewirkte (1) eine bessere Kontrastierung relevanter Blutfluss signale gegenüber zufälligem Rauschen, (2) eine weitere Verringerung interindividuelle anatomische Unterschiede, und (3) eine Normalverteilung der Bilddaten (Veltman, Hutton, Ashburner, & Henson, 2001).

2.4.2 Erstellen einer Designmatrix und Parameterschätzung

Nach der Vorverarbeitung wurde nach Unterschieden im regionalen bold-Signal während der Ruhephase vs. der Experimentalaufgabe gesucht. Hierzu wurde eine Designmatrix erstellt, welche die Veränderungen im Blutfluss modelliert. Bei der SPM Analyse handelt es sich um eine voxelbasierte Analyse. Das heißt für jeden Bilddatenpunkt (Voxel) wird der statistische Vergleich durchgeführt. Diese univariate Analyse geht somit mit multiplen Vergleichen einher, für die bei der Signifikanzsetzung korrigiert werden muss.

First Level und Second Level Analyse

Bei First Level Analysen können nur Aussagen zu den typischen Charakteristika der einzelnen betrachteten Probanden gemacht werden, es wird nur die Varianz **innerhalb** jeder einzelnen Person berücksichtigt (*engl.: within subject variance*). Es können Unterschiede im Blutfluss eines Probanden zwischen den Bedingungen festgestellt werden. First-Level Analysen mit SPM basieren auf der Annahme des allgemeinen linearen Modells und verwendet eine multiple Regressionsanalyse (Veltman et al., 2001). Das allgemeine lineare Modell bezeichnet ein Vorgehen, bei dem die Reaktionen bzw. Antworten eines Systems auf einen definierten Stimulus als linearer Zusammenhang modelliert wird. Man zieht also aus einem gegebenen Stimulus und der Stimulus-assozierten BOLD-Antwort Rückschlüsse auf die regionale funktionale Aktivierung des Gehirns.

Um nicht nur Schlüsse über den gemessenen Probanden, sondern die Gesamtpopulation welcher dieser entstammt zu ziehen, wurde eine Second Level Analyse bzw. Random Effekt Analyse durchgeführt. In diese Analyse wurden sowohl Faktoren innerhalb des Subjektes (*engl. within subject factors*) als auch Zwischen-Subjekt-Faktoren modelliert (*engl. between subject factors*). Die Random Effekts Analyse bediente sich der voxelspezifischen Regressionskoeffizienten der in der First-Level Analyse berechneten Kontraste

und verwendet diese in T-Tests oder Varianz Analysen (ANOVAs), um ihren Effekt über die Gruppe zu berechnen.

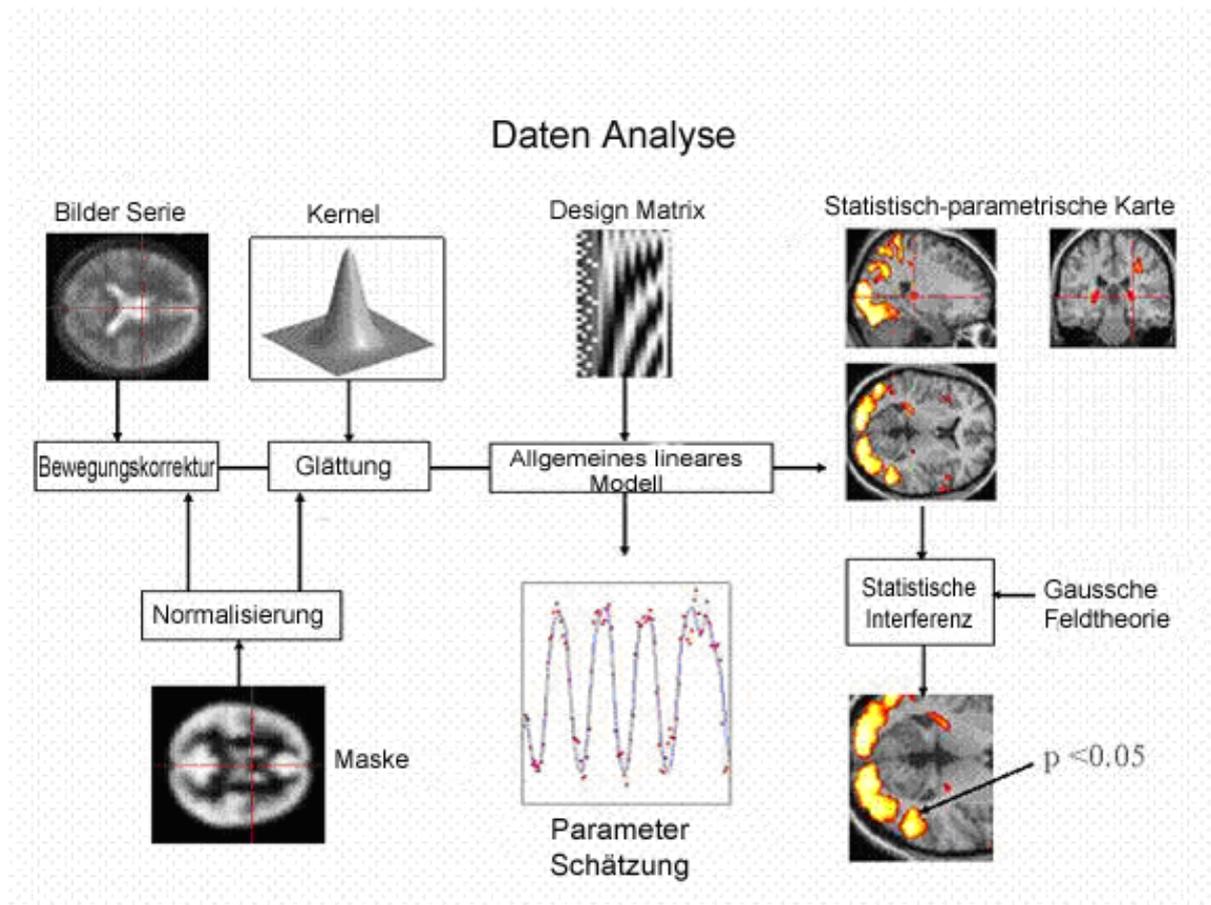


Abbildung 7 Schematische Darstellung der Vorgehensweise von SPM
(Abgeändert, Original unter <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/help>)

2.5 Schriftspuranalyse

Wir führten außerhalb des MR-Scanners eine Untersuchung der Handschrift der Probanden durch. Hierzu erfolgte die digitale Aufzeichnung der Schrift- und/oder Zeichenspur mit Hilfe des WACOM-Schreibtablett. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe der Software CS (MedCom, München). Das Programm zerlegte die aufgezeichnete Schreibspur in Auf- und Abstriche. Es reduzierte somit die Schreibspur also auf die vertikale Komponente der Schrift. Ein Segment wurde als Auf- bzw. Abstrich definiert, wenn die vertikale Geschwindigkeit am Anfang und am Ende Null war und es mindestens einen Geschwindigkeitspeak besaß. Die Mindestdauer eines Auf- oder Abstrichs wurde mit 50ms definiert, die

Amplitude musste größer als 0.5mm sein. Das Programm erfasste außerdem die Frequenz der Auf- und Abstriche. Für jeden Auf- und Abstrich wurden weitere kinematische Kennwerte, wie die mittlere vertikale Strichlänge oder die Anzahl der Umkehrungen im Geschwindigkeitsprofil (Numbers of Inversions in Velocity, NIV) errechnet. Der Grad der Automatisierung einer Schreibbewegung nimmt mit zunehmender Dauer eines Segmentes und steigenden Geschwindigkeitswechselzahlen ab, die Bedeutung des sensorischen Feedbacks aus der schreibenden Hand nimmt zu (Marquardt & Mai, 1994). Vergleicht man die kinematische Leistung, die mit den Händen bei Bewegungen erzielt wurden, so kann man aus ihnen Rückschlüsse ziehen welche Hand besser trainiert war, da die Schrift dieser mit einem höheren Automatisierungsgrad durchgeführt wurde. Die Frequenz der Auf- und Abstriche ist ein gut etablierter Marker für den Grad der Automatisierung der Schrift (Marquardt & Mai, 1994) und wurde in der vorliegenden Arbeit zur objektiven Einschätzung der Schreibleistung verwendet. Je besser die verwendete Hand trainiert ist desto höher die Frequenz der Auf- und Abstriche.

2.5.1 Schriftspuranalyse mit WACOM und CS - technische Daten und Einstellungen

Die Schriftspur wurde auf einem digitalen Schreibtablett (WACOM Digitizer UD-1212-R, Wacom, Wacom Co Ltd.) mit Hilfe der Software CS (Version 1.10, MedCom, München) binär digital aufgezeichnet. Die Schriftspur wurde mit der CS Software hinsichtlich der Schreibkinematik ausgewertet, zuvor führte das Programm CS eine Kernschätzung ($v+4$) durch. Dies verbesserte das Signal-zu-Rausch-Verhältnis. Resultierende Genauigkeiten nach der Glättung durch Kernschätzung waren, bei der durch das Gerät gegebenen Auflösung, ± 4 mm/s für die Geschwindigkeit und ± 120 mm/s für die Beschleunigung.

2.5.2 Durchführung des Schreibtablett-Experiments

Dieses Experiment wurde vor der fMRT Untersuchung durchgeführt und diente dem Nachweis, dass umgeschulte Linkshänder genauso automatisiert schreiben wie Rechtshänder. Zudem diente es der Erfassung der individuellen Schreibleistung. Wir ließen die Probanden 3 Sekunden lang „ll“ in Schreibschrift auf einem digitalisierten Schreibtablett schreiben und werteten aus diesen Aufnahmen die Frequenz der Auf- und Abwärtsbewegung aus. Diese Aufgabe

stellt einen gut etablierten Marker dar, der den Automatisierungsgrad und die motorische Geschicklichkeit bei einer Bewegung darstellt. Alle Probanden wurden gebeten diese Aufgabe zuerst mit der rechten und dann mit der linken Hand durchzuführen.

3 Statistische Analysen

3.1.1 Statistische Analyse der Schreibdaten

Die Schreibspuren wurden mit dem unter 2.5 erläuterten Softwareprogramm CS hinsichtlich der Frequenz der Auf- und Abstriche analysiert. Automatisiertes Schreiben zeichnet sich durch Frequenzen über 3 Hz aus, während sich kontrolliertes Schreiben durch Frequenzen < 3 Hz auszeichnet (Siebner et al. 2001). Wir errechneten zunächst einen Schreibquotienten aus der Frequenz der Auf- und Abstriche: $[\text{Frequenz rechts}]/[\text{Frequenz links}]$. Werte über 1 zeigen also schnelleres Schreiben mit rechts verglichen mit links an. Liegt der Wert um 1, so wird mit beiden Händen gleich schnell geschrieben, während Werte unter 1 schnelleres Schreiben mit der linken Hand verglichen mit der rechten Hand anzeigen. Dieser Rechts-Links-Quotient diente als abhängige Variable für die statistische Analyse der Schriftspur. Zur statistischen Auswertung der Auf- und Abstrichfrequenzen wurde eine zweifaktorielle Analyse der Varianz (ANOVA) durchgeführt. Die Frequenz der Auf- und Abstriche stellte die abhängige Variable dar, die unabhängigen Variablen waren die verwendete Hand (2 Stufen: rechts und links) und die Händigkeit (3 Stufen: Rechtshänder, Linkshänder und umgeschulte Linkshänder). Bei signifikanten F-Testergebnissen wurde der Scheffé -Test verwendet um post-hoc die Werte paarweise miteinander zu vergleichen. Für diese Berechnungen wurde das Programm SPSS 11.0 verwendet. Das Signifikanzniveau wurde auf $0 < 0.05$ festgelegt.

3.1.2 Statistische Analyse der Verhaltensdaten

Auch die Reaktionszeiten während der fMRT Messung wurden mit dem Programm SPSS 11.0 ausgewertet, wir führten auch hier eine zweifaktorielle Analyse der Varianz (ANOVA) durch. Dabei stellte die Reaktionszeit aus der Symbolwählaufgabe die abhängige Variable dar. Als unabhängige Variablen wurden die verwendete Hand (zwei Ebenen: rechts und links) und die Händigkeit eingesetzt (3 Ebenen: Rechtshänder, Linkshänder und umgeschulte Linkshänder). Bei signifikanten F-Testergebnissen wurden auch hier post-hoc paarweise Vergleiche unter Verwendung des Scheffé-Tests durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0.05$ festgelegt. Bezüglich der Symbolwählaufgabe werteten wir auch aus, wie oft die Probanden bei der

bilateralen Aufgabe zuerst mit dem rechten oder dem linken Finger reagierten. Bei der bilateralen Aufgabe wurde die Zeit bis zum ersten Fingerdruck als Reaktionszeit gewertet. In allen Analysen wurden nur richtige Reaktionen auf die Stimuli verwendet. Des Weiteren fanden non-parametrische Tests wie der Kruskal-Wallis-Test Verwendung, um das Geschlecht der Probanden, Anteile der korrekten Reaktionen und Anteil der früheren Reaktion mit der jeweils dominanten Hand bei der bilateralen Aufgabe zu vergleichen. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0.05$ festgelegt. Die parametrischen Daten aus den ANOVAs sind als Mittelwert und die Ergebnisse aus den non-parametrischen Daten (Geschlecht, Prozentanteil des richtigen Tastendrückens etc.) sind als Median angegeben.

3.1.3 Statistische Analyse der Bilddateien mit SPM

Zur Auswertung dieser Studie wurde SPM2 verwendet, es ist unter <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/> verfügbar. Die Aufnahmen wurden vorverarbeitet, es wurde eine Bewegungskorrektur, eine räumliche Normalisierung und eine Glättung durchgeführt (Beschreibung siehe 2.3).

3.1.3.1 Vergleich effektorunabhängiger Areale zwischen den Gruppen

First Level Analyse (Individuelle Analyse)

Für jeden Probanden wurde ein First-Level Modell erstellt. Die aufgabenabhängige Änderung des BOLD-Signals wurde in jedem Voxel geschätzt, indem der Beginn jedes Versuchs als „stick“-Funktion modelliert wurde. Diese wurde mit einer hämodynamische Antwortkurve gefaltet. Jede der Bewegungsaufgaben (rechte, linke, beide oder keine Taste) und inkorrekte Antworten wurde als separate Regressoren behandelt (siehe Abb. 8). Um durch Bewegungen der Probanden verursachte Signaländerungen zu modellieren und so die aufgabenspezifische Varianz genauer aufzuklären, wurden zusätzlich 6 Bewegungsparameter in die Analyse aufgenommen: Die Translationsbewegungen in drei Ebenen sowie Rotation um drei Achsen. Alle Effekte wurden anhand von linearen Kontrasten der Regressoren getestet (Multiple Regressionsanalyse). Basierend auf der Parameterschätzung für jeden

Regressor wurden über die definierten linearen Kontraste statistische parametrische Aktivitätskarten erstellt.

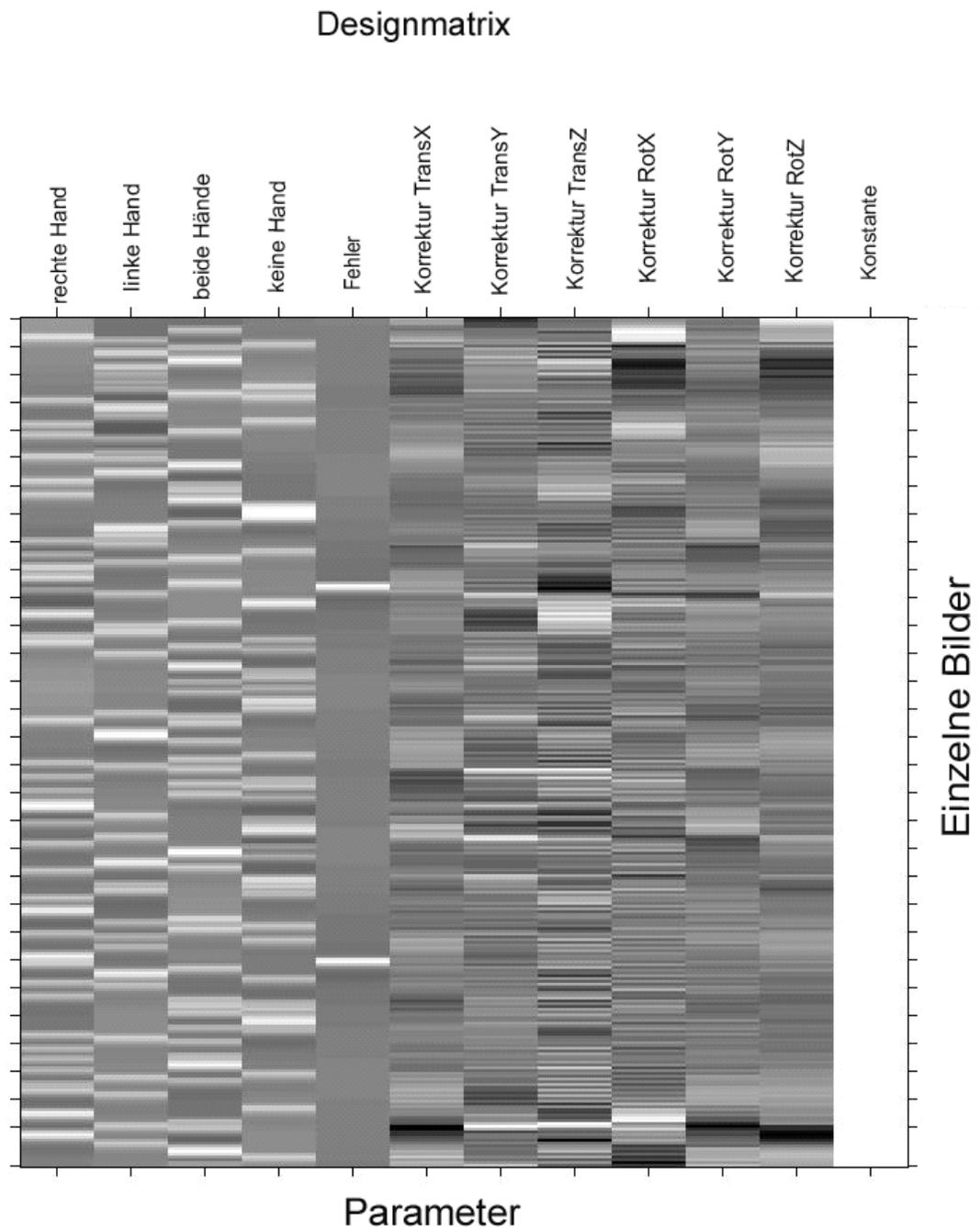


Abbildung 8 vereinfachte Designmatrix des multiplen Regressionsmodells für einen Probanden. Jede Spalte entspricht einer Bedingung (z.B. rechter Zeigefingerdruck) und jede Zeile einer kompletten Aufnahme des Gehirns.

Second Level Analyse (Gruppenanalyse)

Um die Varianz innerhalb und zwischen den Gruppen vergleichen zu können, wurde eine Second-Level-Analyse durchgeführt, bei der die Probanden als unabhängige Variable modelliert wurden.

Wir haben zunächst Areale definiert, die gruppenspezifisch während den einzelnen Bewegungen aktiv waren. Dazu haben wir jeweils eine einfaktorielle ANOVA für jede der drei Bewegungsaufgaben (also eine für rechten, linken und beidhändigen Druck) durchgeführt, um so die Regressionskoeffizienten (Betas) der einzelnen Probanden statistisch miteinander zu vergleichen. Die geschätzte Hirnaktivität aus der First-Level-Analyse stellte also die abhängige Variable dar und die unabhängige Variable war jeweils eine der drei Händigkeitgruppen (3 Ebenen: Rechtshänder, Linkshänder und umgeschulte Linkshänder). Diese ANOVAs wurden Voxel für Voxel durchgeführt. Wir konnten so die gruppenspezifisch aktiven Areale für jede der drei Bewegungstypen definieren.

Unser Hauptinteresse bestand darin, die Areale, die unabhängig vom Effektor (also von der ausführenden Hand) Aktivität zeigten, zwischen den Gruppen zu vergleichen. Zu diesem Zweck führten wir für jede der drei Bewegungsaufgaben eine schrittweise Maskierung durch. Diese Prozedur erlaubte es uns, nur Areale zu definieren, die konsistent bei jeder Schreibbewegung aktiv waren. Es wurden alle möglichen Reihenfolgen für die Maskierung ausprobiert und dann die Ergebnisse aus dem Maskierungsvorgang berichtet, der den niedrigsten T-Wert ergab. Wir haben also beispielsweise Areale, die sowohl während linker Fingerbewegung als auch während rechter Fingerbewegung aktiv waren, als Suchmaske für Aktivität während bilateraler Bewegung verwendet. Alle anderen Reihenfolgen (also Areale die während rechter und bilateraler Aktivität aktiv waren als Maske für die Aktivität der linken Bewegung etc.) wurden ebenfalls ausprobiert. Es wurde das false discovery rate (FDR) Korrektionsverfahren von SPM2 innerhalb der Maske verwendet, um für multiple Tests zu korrigieren. Die gefundenen, gruppenspezifisch effektorunabhängig aktiven Areale konnten dann zwischen den Gruppen verglichen werden.

Die stereotaktischen Koordinaten der Spitzenaktivierung in den gefundenen Arealen wurden im MNI System angegeben.

3.1.4 Korrelation der aktiven Areale mit dem Grad der Händigkeit

Wir führten weitere Analysen durch, um zu untersuchen in welchen, Arealen das Ausmaß der Aktivität mit dem Grad der Rechtshändigkeit korreliert. Im Fall der umgeschulten Linkshänder entspricht der Grad der Rechtshändigkeit dem Grad der Umschulung. Wir verwendeten sowohl den jeweiligen Punktwert aus dem Edinburgh Fragebogen als auch Schreibquotienten aus der Schriftspuranalyse (siehe 3.1). Hierzu wurde Voxel für Voxel eine in SPM integrierte Regressionsanalyse durchgeführt. Die jeweiligen Punktwerte aus dem Edinburgh Score und die Frequenzen aus dem Schreibversuch stellten die unabhängigen Variablen dar, die abhängige Variable war die jeweilige aufgabenspezifische Änderung des BOLD-Signals. Uns interessierten auch hier in erster Linie effektorunabhängige Areale, die in allen drei Bewegungen erhöhte Aktivität aufwiesen. Wir führten daher wieder eine schrittweise Maskierung durch. Zunächst wurde ein einfaches Modell für die Korrelation von Verhaltensparametern (also Edinburgh Punktwert und Schreibquotient) mit jeder Bewegung geschätzt. Voxel die sich in beiden unilateralen Bewegungen, unter der Verwendung eines Schwellenwertes von $p < 0.01$ (unkorrigiert), als aktiv gezeigt hatten, wurden in eine binäre Maske übernommen. Die in der Maske definierten Regionen definierten die zu untersuchenden Areale für die bilaterale Bewegung.

In der Gruppe der Links- und Rechtshänder zeigte die Verteilung des Linkshänderquotienten aus dem Edinburgh-Fragebogen (ED) einen starken Deckeneffekt, da fast alle Rechtshänder einen ED von +100 hatten.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse aus den Verhaltensdaten während der Reaktionsaufgabe

Es bestanden keine signifikanten Alters- oder Geschlechtsunterschiede zwischen den Gruppen. Die Rate der Falschantworten in der Symbolwählaufgabe lag unter 1% in allen Gruppen, der Versuch wurde subjektiv von allen Probanden als sehr einfach empfunden. Es gab weder Unterschiede bei den richtigen Antworten noch unterschieden sich die Gruppen darin, ob bei der bilateralen Aufgabe zuerst mit dem rechten oder linken Zeigefinger reagiert wurde.

Die ANOVA der Reaktionszeiten zeigte, dass bilaterale Reaktionen länger dauerten als rechtshändige, der Haupteffekt war also die Einflussgröße

„Bewegungsaufgabe“, $F(1.78, 80.13) = 13.97, p = <0.001$.
Zusätzlich zeigte sich, dass die aufgabenabhängigen mittleren

Reaktionszeiten sich je nach Händigkeit unterschieden; $F(3.56, 80.13) = 3.13, p = 0.02$. Dies war am ehesten durch kürzere Reaktionszeiten der Linkshänder mit der linken Hand bedingt. Die anschließenden post-hoc-Tests zeigten jedoch keine signifikanten Unterschiede der mittleren Reaktionszeiten zwischen umgeschulten Linkshändern und den konsistenten Links- oder Rechtshändern (siehe Abb. 9).

4.2 Ergebnisse aus den Schreibdaten

Die ANOVA, in der die Schreibfrequenz als abhängige Variable verwendet wurde, zeigte einen Haupteffekt für den Faktor Hand, $F(1,45) = 6.20, P = 0.017$. Wir fanden eine Abhängigkeit der Leistung der Hand von der Händigkeit der Testperson, $F(2,45) = 175.42, p = 0.001$. Der Scheffé-Test zeigte signifikante

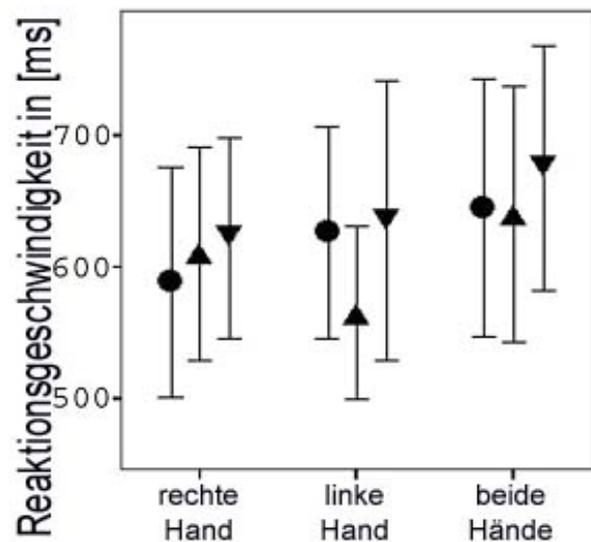


Abbildung 9 Reaktionsgeschwindigkeiten von Rechtshändern (Kreis), Linkshändern (aufrechtes Dreieck) und umgeschulten Linkshändern (umgekehrtes Dreieck) auf die gezeigten visuellen Stimuli.

Unterschiede in der Frequenz der Auf- und Abstriche zwischen den Linkshändern und den beiden anderen Gruppen. Die Schreibspuren der Rechtshänder und der umgeschulten Linkshänder hingegen zeigten keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Frequenz (siehe Abb. 10B). Die Linkshänder wiesen beim Schreiben mit ihrer dominanten Hand höhere Frequenzen auf, während die umgeschulten Linkshänder und Rechtshänder mit ihrer rechten Hand eine höhere Schreibfrequenz aufwiesen.

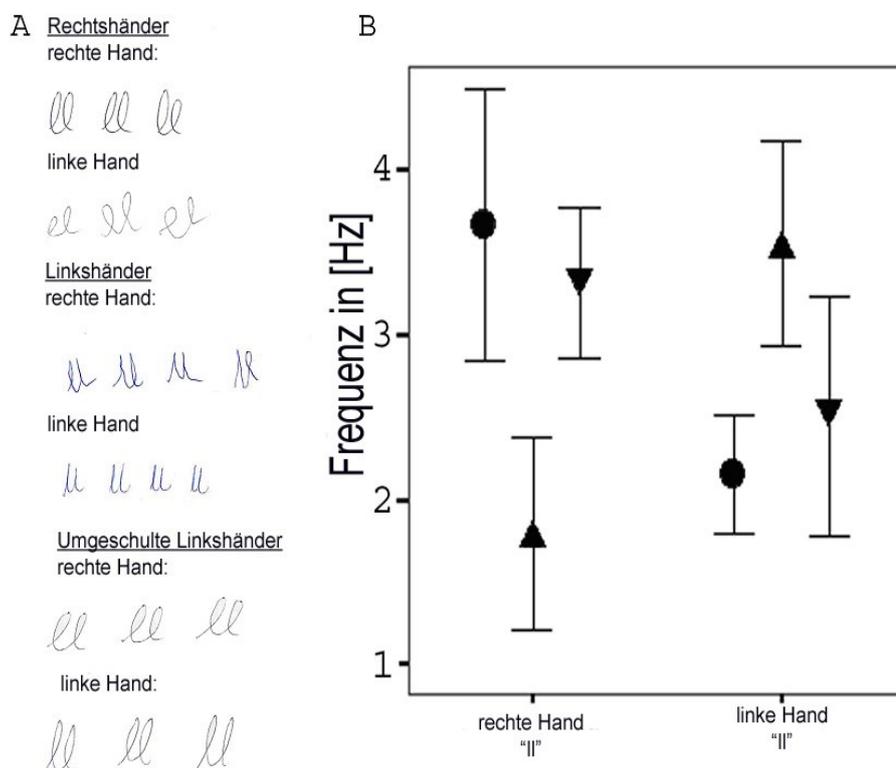


Abbildung 10: (A) Optische Unterschiede im Schriftbild der Rechtshänder, Linkshänder und umgeschulten Linkshänder. (B) Statistische Unterschiede in der Schreibfrequenz von Rechtshändern (Kreis), Linkshändern (aufrechtes Dreieck) und umgeschulten Linkshändern (umgekehrtes Dreieck). In ähnlicher Form veröffentlicht in Klöppel et al. 2007, reproduziert mit freundlicher Genehmigung des Verlages.

Entsprechend lag der Schreibquotient, den wir aus der $[\text{Frequenz rechts}]/[\text{Frequenz links}]$ errechneten, für die Rechtshänder zwischen 1,45 bis 2,16 (Mittelwert 1.73, $SD \pm 0.22$); für die Linkshänder zwischen 0.31 und 0.73

(Mittelwert 0.50; SD \pm 0.11) und für die Gruppe der umgeschulten Linkshänder zwischen 0.94 und 2.17 (Mittelwert 1.40; SD \pm 0.33).

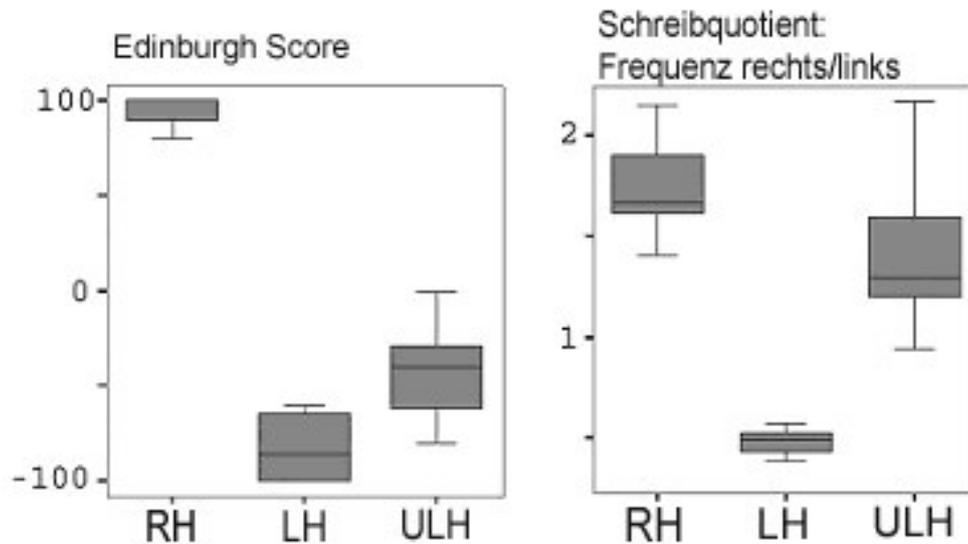


Abbildung 11: Verteilung des Edinburgh Punktwertes in den Gruppen (RH= Rechtshänder, LH= Linkshänder, ULH= umgeschulte Linkshänder).

4.3 Ergebnisse aus den Bilddaten

4.3.1 Ergebnisse aus dem Vergleich der aktiven Areale zwischen den Gruppen

Die umgeschulten Linkshänder zeigten im Vergleich zwischen den Gruppen keine vermehrte bewegungsabhängige Aktivität in der linken Hemisphäre. Stattdessen fanden wir vermehrte Aktivität in zwei fronto-parietalen Arealen ihrer rechten „dominanten“ Hemisphäre. Die Steigerung der Aktivität dieser Areale war unabhängig davon, ob es sich um unilaterale oder bilaterale Bewegungen handelte oder welche Hand verwendet wurde. Das eine Areal befand sich im supramarginalen Gyrus des rechten inferioren Parietallappens und die Spitzenaktivierung lag bei $x=63$, $y=-39$ und $z=30$ ($F = 10.4$; $p < 0.012$).

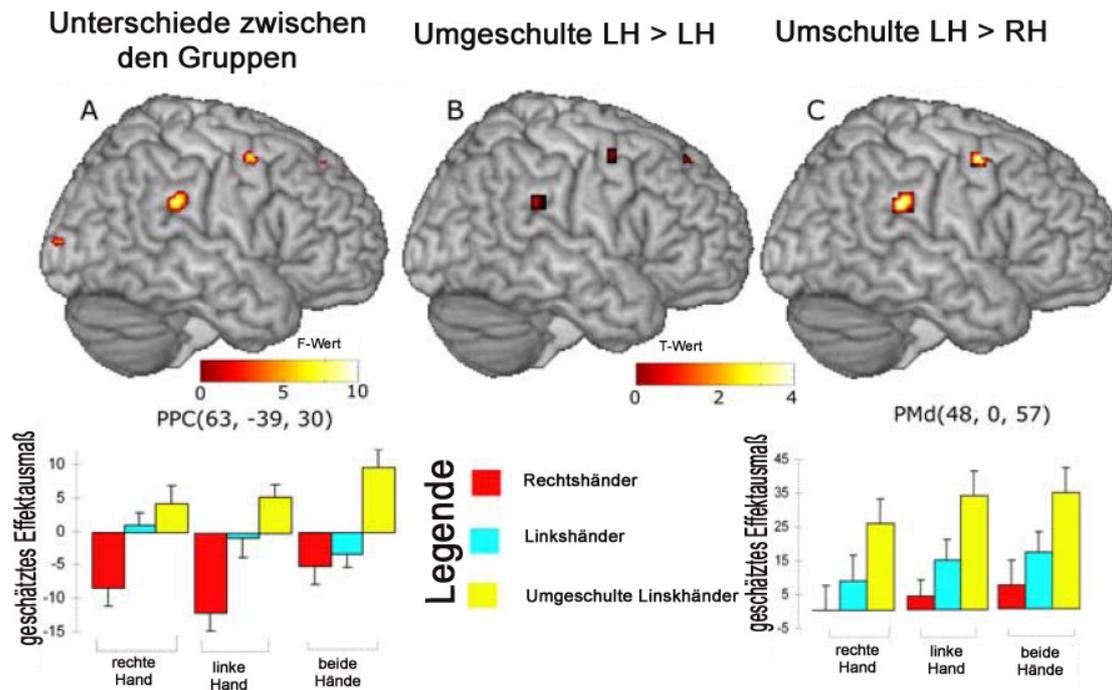


Abbildung 12: (A) Areale die über alle drei Bewegungsmodalitäten Unterschiede zwischen den drei Händigkeitgruppen zeigten. (B) Areale mit größerer Aktivierung bei umgeschulten Linkshändern im Vergleich mit konsistenten Linkshändern bei allen drei Bewegungstypen. (C) Areale mit größerer Aktivierung bei umgeschulten Linkshändern im Vergleich mit Rechtshändern. Die Aktivierungen sind auf dem Gehirn eines Probanden im MNI System dargestellt. ($p < 0.01$, unkorrigiert, dargestellt sind nur Aktivierungsareale mit mindestens fünf zusammenhängenden Voxeln). Die rechte und linke untere Balkengrafik stellt aufgabenabhängige BOLD-Signaländerungen dar. In ähnlicher Form veröffentlicht in Klöppel et al. 2007, reproduziert mit freundlicher Genehmigung des Verlages.

Das zweite Areal befand sich im lateralen Teil des rechten PMd. Die maximale Aktivierung entsprach dem Voxel mit den Koordinaten $x = 48$, $y = 0$, und $z = 57$ ($F = 7.57$; $p = 0.014$). Die hier aufgeführten Werte hatten bei der schrittweisen Maskierung den geringsten T-Wert, die komplette Wertetabelle ist unter 6.2 als Tabelle 3 angefügt.

In den genannten Kortexarealen der rechten Hemisphäre lag die bewegungsabhängige Aktivierung der konsistenten Linkshänder lag zwischen den Aktivierungslevels der beiden anderen Gruppen (siehe Abb. 12, in der unteren Balkengraphik). Post-hoc t-Tests zeigten, dass diese beiden Regionen bei den umgeschulten Linkshändern signifikant mehr Aktivität zeigten als dieselben Areale der konsistenten Links- und Rechtshänder (siehe Tabelle 3 im Anhang).

Alle weiteren Vergleiche zwischen den Gruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede.

4.3.2 Ergebnisse aus der Korrelation des Aktivitätsausmaßes der Areale mit dem Grad der Rechtshändigkeit

Die Korrelationsanalyse diente der Identifikation von Arealen, die eine graduelle Verschiebung der Händigkeit in den linken sensomotorischen Kortex repräsentierten und daher mit den Schreibparametern korrelierten. Abb. 13B zeigt eine Korrelation der aufgabenbezogenen Aktivierung mit dem Edinburgh Punktwert bei umgeschulten Linkshändern. Bei den beiden Gruppen mit konsistenter Händigkeit zeigten sich keine Korrelationen.

Wir fanden in der Gruppe der umgeschulten Linkshänder eine positive Korrelation der Aktivität im linken primär motorischen Handareal, mit dem Grad der „erworbenen“ Rechtshändigkeit, entsprechend dem Edinburgh Händigkeitsscore $T = 3.25$, $p = 0.029$, im Areal $x = -39$, $y = -30$, $z = 69$). Je „rechtshändiger“ die Probanden nach dem Edinburgh Fragebogen waren, desto mehr Aktivität zeigten sie im linken motorischen Handareal. Wenn wir den Schreibquotienten als Variable verwendeten, zeigte eine etwas mehr rostral gelegene Region im linken kaudalen PMd ($T = 3.18$, $p=0.042$, $x=-36$, $y=-12$, $z=66$) einen linearen Zusammenhang zwischen der regionalen neuronalen Aktivität und der rechts-Links-Asymmetrie in der Schreibleistung. Je rechtshändiger die Probanden waren, also je größer der Rechts-Links-Quotienten für die Schreibfrequenz war, desto höher die Aktivität während der Reaktionsaufgabe im präzentralen Gyrus. Dieser lineare Zusammenhang war für alle drei motorischen Antworten (Antwort mit dem rechten, dem linken Finger oder beiden Fingern) nachweisbar.

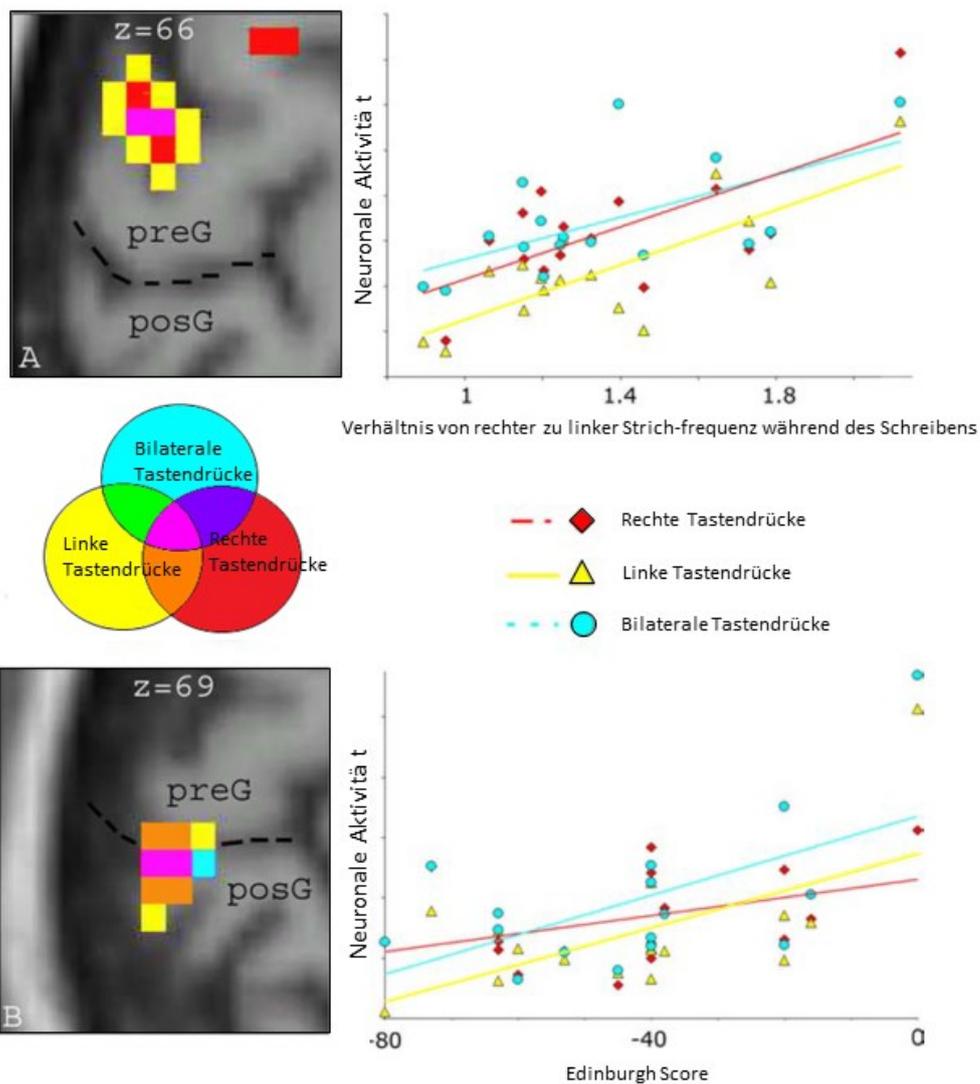


Abbildung 13: Korrelationsanalyse bei ULH für alle drei Bewegungen auf einem T1 gewichteten Bild ($p < 0.01$ unkorrigiert). Die Areale zeigen stärkere Aktivierung je rechtshändiger die umgeschulten Linkshänder waren. A: Korrelation mit Schreibquotienten. B: Korrelation mit dem Edinburgh Punktwert. Rot: rechte Hand; Gelb: linke Hand; Blau: beide Hände; preG: präzentraler Gyrus; posG: postzentraler Gyrus. In ähnlicher Form veröffentlicht in Klöppel et al. 2007, reproduziert mit freundlicher Genehmigung des Verlages.

Der Edinburgh Punktwert und der Schreibquotient korrelierten in keiner der Gruppen miteinander. In den Gruppen mit konsistenter Händigkeit ist das dem Deckeneffekt des Edinburgh-Punktwerts zuzuschreiben. Auch bei umgeschulten Linkshändern korrelieren der Edinburgh Punktwert und der Schreibquotient nicht signifikant miteinander.

5 Diskussion

In dieser Studie untersuchten wir mittels fMRT die regionale Hirnaktivierung, während einfacher Fingerbewegungen in umgeschulten Linkshändern sowie konsistenten Links- und Rechtshändern. Die Studie war darauf ausgelegt, angeborene und anerzogene funktionale Korrelate der Handpräferenz im motorischen System zu identifizieren. Die in dieser Studie untersuchten 16 umgeschulten Linkshänder qualifizierten sich als solche, wenn sie sich klar daran erinnern konnten, dass sie gezwungen wurden mit der rechten Hand das Schreiben zu erlernen. Als Vergleichsgruppen untersuchten wir jeweils 16 Links- und Rechtshänder, die nicht umgeschult wurden. Die kinematischen Untersuchungen bestätigten, dass die umgelernten Linkshänder bezüglich des Schreibens mit der rechten Hand genauso geschickt wie die Rechtshänder waren. Der Edinburgh Fragebogen beschrieb sie jedoch trotzdem als deutlich linkshändig. Fast die Hälfte der umgeschulten Linkshänder führte auch die im Annett-Fragebogen aufgeführten Tätigkeiten, vom Schreiben einmal abgesehen, mit der linken Hand durch. Diese Eigenschaften machen es sehr wahrscheinlich, dass es sich bei den umgeschulten Linkshändern in unserer Studie tatsächlich um Personen handelt, die ursprünglich Linkshänder waren. Beide Gruppen mit konsistenter Händigkeit zeigten schnellere Reaktionen mit ihrer jeweils dominanten Hand, während die umgeschulten Linkshänder keinen eindeutigen „Handvorteil“ bei irgendeiner der Reaktionsaufgaben zeigten, also weder mit der rechten Hand schneller waren als Linkshänder, noch mit der linken Hand schneller waren als Rechtshänder.

Mittels fMRT verglichen wir zum einen die Gruppen bezüglich der Gehirnareale, die unabhängig von der Art der Bewegung (also effektorunabhängig), während einfacher unilateraler oder bilateraler Fingerbewegungen, aktiv waren. Zum anderen suchten wir bei umgelernten Linkshändern nach Arealen deren effektorunabhängiges Aktivitätsausmaß mit dem Grad der erworbenen Rechtshändigkeit korrelierte. Wir haben in den einzelnen Vergleichen unterschiedliche Korrelate von Händigkeit im in frontoparietalen Kortexarealen gefunden, auf die ich im Weiteren im nachstehenden Text eingehen werde.

Gruppenspezifisch aktivierte Areale

Durch den Vergleich zwischen den Gruppen konnten wir zwei assoziativ motorische Areale in der rechten fronto-parietalen Hemisphäre identifizieren, die bei umgeschulten Linkshändern im Gegensatz zu Links- und Rechtshändern während einfacher Fingerbewegungen effektorunabhängig vermehrt aktiv waren. Das eine Areal lag im supramarginalen Gyrus und das andere im lateralen Anteil des dorsalen prämotorischen Cortex, PMd. Auch Siebner et al. identifizierten bei umgeschulten Linkshändern Areale im rechten inferioren Parietalcortex und im rechten lateralen PMd als bewegungsabhängig aktiv (Siebner et al., 2001). In der Studie von Siebner et al. schrieben umgeschulte Linkshänder während einer PET-Blutflussmessung und zeigten mit unseren Ergebnissen vergleichbare Aktivierungsmuster. Siebner et al. fanden bei umgeschulten Linkshändern im Gegensatz zu konsistenten Rechtshändern stärkere Aktivierungen in rechtshemisphärischen fronto-parietalen Arealen, während die Rechtshänder mehr Aktivierungen im linken inferioren Parietallappen und lateralen Prämotorkortex zeigten. In der Studie von Siebner et al. wurde die Schreibleistung hinsichtlich kinematischer Parameter untersucht und wurde als vergleichbar zwischen umgeschulten Linkshändern und Rechtshändern eingestuft. Die Unterschiede in der Aktivierung während des Schreibens konnten daher nicht etwa mit unterschiedlicher Schreibleistung erklärt werden. Als mögliche Erklärung wurde vorgeschlagen, dass die gesteigerte Aktivierung in den rechten fronto-parietalen Arealen, während des Schreibens mit der rechten Hand eine verbleibende kortikale Repräsentation von Linkshändigkeit darstellt, die trotz des jahrelangen Trainings vom Schreiben mit der rechten Hand bestehen blieben. Diese Aussage konnten wir mit unserer Studie bestätigen und insofern erweitern, dass der Versuch Linkshänder ‚rechtshändiger‘ zu machen, nicht nur die rechtshemisphärische Repräsentation von Schreibbewegungen im frontoparietalen Kortex stärkt, sondern dort auch die funktionelle Repräsentation von einfachen Fingerbewegungen verstärkt. Die Veränderungen beschränken sich also keineswegs nur auf das umgeschulte Schreiben. Selbst wenn nur einfache uni- und bilaterale Fingerbewegungen durchgeführt werden, wird die vermehrte Aktivität im rechten PMd und supramarginalen Gyrus sichtbar, dabei spielt die verwendete Hand keine Rolle. Der rostrale PMd und der supramarginale Gyrus sind in Studien mit Rechtshändern der Bewegungsvorbereitung, der

Bewegungsauswahl sowie der motorischen Aufmerksamkeit zugeordnet worden, in diesen Studien waren sie präferenziell in der linken Hemisphäre aktiv (Deiber et al. 1996; Krams et al. 1998; Picard & Strick 2001b; Schluter et al. 2001; Rushworth et al. 2001; Rushworth et al. 2003). Interessanterweise fand Rushworth et al. die Aktivität im supramarginalen Gyrus ausschließlich in der linken Hemisphäre der Rechtshänder, unabhängig davon, ob die rechte oder die linke Hand verwendet wurde (Rushworth et al. 2003). Der linke supramarginale Gyrus ist bei Rechtshändern aktiv, wenn eigene oder fremde Bewegungen beurteilt werden sollen. Buccino et al. ließen rechtshändige Probanden beurteilen, ob eine beobachtete Bewegung beabsichtigt war oder unabsichtlich gemacht wurde und fanden ereignisbezogene Aktivität im linken supramarginalen Gyrus (Buccino et al., 2007). Bei Läsionen im supramarginalen Gyrus haben die Betroffenen Schwierigkeiten zu beurteilen, ob sie eine Bewegung korrekt oder inkorrekt durchführen (Buxbaum, Kyle, & Menon, 2005; Heilman, Rothi, & Valenstein, 1982). Rushworth et al. beschrieben bei Läsionen in diesem Areal Schwierigkeiten bei der Bewegungseinleitung (Rushworth et al. 2001). Während gezeigt werden konnte, dass der rostrale PMd von Linkshändern bei Bewegungen effektorunabhängig auf der rechten Hemisphäre aktiv ist (Kawashima et al., 1997), ist die Bedeutung des supramarginalen Gyrus bei Linkshändern bislang nicht weiter untersucht worden. Wir gehen jedoch davon aus, dass der supramarginale Gyrus der dominanten „dominanten“ Hemisphäre bei Linkshändern eine ähnliche Rolle wie bei Rechtshändern spielt. Die gesteigerte Aktivität des PMd und des supramarginalen Gyrus fand sich in der rechten Hemisphäre der umgeschulten Linkshänder. Dies zeigt, dass man Händigkeit nicht einfach umerziehen kann. Die signifikante Steigerung der Aktivität des rechten PMd und des supramarginalen Gyrus spricht dafür, dass umgeschulte Linkshänder einen erhöhten Bedarf an übergeordneten Aspekten von Bewegungskontrolle, wie Aufmerksamkeit und Vorbereitung auf Bewegung, haben und hierzu vermehrt fronto-parietale Assoziationsareale in ihrer „dominanten“ rechten Großhirnhemisphäre rekrutieren. Die verlangsamten Reaktionszeiten von umgeschulten Linkshändern stützen diese Interpretation weiter. Umgeschulten Linkshändern fehlt eine ‚Standardhand‘ bei der Durchführung von Bewegungen, so dass es nahe liegend erscheint, dass sie einen erhöhten Bedarf an Aufmerksamkeit und Vorbereitung, selbst noch auf einfachste

Bewegungen haben. Allerdings war unser Paradigma nicht primär auf die Untersuchung des Ausmaßes der Motorkontrolle ausgelegt. Dies müsste man daher mit einem anderen Paradigma untersuchen, um konkrete Aussagen über das Ausmaß der Motorkontrolle treffen zu können. Hierzu wäre beispielsweise ein motorisches Paradigma geeignet, bei dem der Schwierigkeitsgrad der durchzuführenden Aufgabe schrittweise steigt. Ein weiterer noch zu untersuchender Aspekt wäre, in wie weit dieser, von uns vermutete, erhöhte Bedarf an Motorkontrolle einen Einfluss auf die motorische Leistungsfähigkeit hat. So könnte beispielsweise die Leistungsfähigkeit von umgeschulten Linkshändern beim Erlernen neuer motorischer Aufgaben unterschiedlichen Schwierigkeitsgrades untersucht werden. Wir konnten keine Hirnregion finden, in der Linkshänder mehr Aktivität zeigen als umgeschulte Linkshänder. Dies und die erhöhte Aktivität im rechten lateralen fronto-parietalen Kortex sind Hinweise darauf, dass der Versuch Linkshänder ‚rechtshändiger‘ zu machen das funktionelle Korrelat der Linkshändigkeit in übergeordneten Motor-Arealen der dominanten, rechten Hemisphäre keineswegs schwächt, sondern es im Gegenteil sogar steigert. Bei diesen Arealen handelt es sich daher um einen angeborenes Korrelat von Händigkeit, das sich durch Training mit der non-dominanten Hand nicht in die andere „nicht-dominante“ Hemisphäre verlagern lässt.

Areale deren Aktivitätsausmaß mit der Händigkeit korreliert

Wir konnten zwei motorische Areale im linken M1 und kaudalen PMd identifizieren, deren Aktivitätsausmaß in einem linearen Zusammenhang mit dem Grad der Rechtshändigkeit der umgelernten linkshändigen Probanden stand. Je ‚rechtshändiger‘ bzw. je ‚umgeschulter‘ die umgeschulten Linkshänder waren, desto mehr Aktivität ließ sich in diesen Arealen ihrer non-dominanten linken Hemisphäre messen. Es lag also eine positive lineare Beziehung vor. Dabei ließen sich die Aktivität des M1 mit dem Lateralitätsquotienten des Edinburgh-Fragebogens und die Aktivität des kaudalen PMd mit dem Schreibquotienten korrelieren. Die Diskrepanz zwischen diesen Werten ist gut erklärlich, wenn man bedenkt, dass diese Parameter unterschiedliche Aspekte der Händigkeit beschreiben. Während der Schreibquotient nur die Schreibleistung der einzelnen Hände beschreibt, gibt der Punktwert aus dem Edinburgh Fragebogen Aufschluss über die bevorzugte Hand bei einer Vielzahl von Tätigkeiten.

Eine Korrelation des Grads der Händigkeit mit regionaler Aktivität im M1 wurden bereits von Dassonville et al. und Singh et al. bei Individuen mit konsistenter Händigkeit gezeigt (Dassonville et al., 1997; Singh et al., 1998). Bewegungen mit der dominanten Hand von Rechtshändern führten in diesen Studien zu größerer neuronaler Aktivierung im linken M1. Dassonville et al. konnten eine negative Korrelation für die ipsilaterale Aktivierung während Bewegungen mit der dominanten Hand, herstellen (Dassonville et al., 1997). Eine Korrelation des Händigkeitsgrades mit der Aktivierung der kontralateralen Seite zur dominanten Hand konnte er nicht herstellen. Er berechnete jedoch einen Lateralitätsquotienten, mit welchem er eine positive Korrelation der Lateralisierung der Aktivierungen mit der Rechtshändigkeit der Probanden aufzeigen konnte. Wir sind bei der Korrelation von Aktivität im M1 und Händigkeit anders verfahren. Unsere Korrelationen sind für alle drei Bewegungen berechnet worden, also unabhängig davon ob es sich um ipsi- oder kontralaterale Bewegungen handelt. Sowohl der M1 als auch der kaudale PMd können als exekutive Motorareale betrachtet werden, die an Bewegungsvorbereitung und -durchführung beteiligt sind (Toni et al. 1999; Picard & Strick 2001b). Während der M1 eher mit den kinematischen Basisparametern von Bewegung in Verbindung gebracht wurde (Blinkenberg et al., 1996; Jäncke et al., 2000; Sadato, Yonekura, Waki, Yamada, & Ishii, 1997), wurde der kaudale PMd eher bei Bewegungsvorbereitung als aktiv beschrieben (Boussaoud 2001; Picard & Strick 2001b). Diese Areale stellen also Korrelate der Händigkeit dar, die auch von anderen Autoren, in Studien mit konsistenter Händigkeit, beschrieben wurden (Kim et al., 1993; Volkmann et al., 1998). Aufgrund unserer Ergebnisse nehmen wir an, dass diese Korrelate von Händigkeit durch den jahrelangen präferentiellen Gebrauch einer bestimmten Hand zu erklären sind. Wenn man von dieser Hypothese ausgeht, so spiegelt die Korrelation zwischen aufgabenspezifischer Aktivität und Händigkeitsparametern, die langfristige Konsequenz der täglichen Verwendung der ursprünglich nicht-dominanten rechten Hand wieder. Die Korrelation der Hirnaktivität in diesen Arealen stellt also einen anerzogenen Aspekt von Händigkeit dar. Die umgeschulten Linkshänder konnten also einen (umweltbedingten) Anteil ihrer Händigkeit auf die linke Seite verschieben. Mit Hilfe dieser Korrelationsanalyse konnten wir neuronale Korrelate von Händigkeit während einfacher motorischer

Aufgaben zeigen, im Verhalten hingegen wird Händigkeit erst bei schwierigeren Aufgaben sichtbar. Gut vereinbar mit dieser Hypothese sind Ergebnisse aus anderen Studien, die eine Korrelation zwischen dem Grad der Händigkeit und funktioneller neuronaler Aktivierung, bei unilateralen visuell angeleiteten Bewegungsaufgaben, belegten (Dassonville et al., 1997; Singh et al., 1998). Ein weiterer Schluss aus unseren Ergebnissen ist daher, dass der Versuch Händigkeit umzutrainieren Einfluss auf die funktionelle Neuroanatomie des manuellen motorischen Systems hat, selbst wenn einfachste Bewegungen wie Tastendrucke durchgeführt werden. Dies zeigt sich sowohl hier wie auch oben erwähnt im Vergleich der aktiven Areale zwischen den Gruppen.

6 Zusammenfassung

Linkshänder mussten in Deutschland noch vor wenigen Jahrzehnten das Schreiben mit der „richtigen“, sprich der „rechten“ Hand erlernen. Wie sich das Umlernen auf die rechte Hand langfristig auf die Gehirnfunktion auswirkt, ist wissenschaftlich nicht vollständig geklärt. Um dieser Frage nachzugehen nutzten wir die funktionelle Kernspintomographie zur Messung der aufgabenassoziierten regionalen Hirnaktivität. Wir verglichen die Hirnaktivierung von „umgelernten“ Linkshändern mit den Aktivierungsmustern konsistenter Rechts- und Linkshänder, die niemals umlernen mussten. Während der Untersuchung im Kernspintomographen mussten die Probanden so schnell wie möglich mit dem rechten, linken oder beiden Zeigefingern eine Taste drücken, sobald ein bestimmtes Symbol präsentiert wurde. Trotz der simplen Bewegung zeigten sich konsistente Gruppenunterschiede in der Gehirnaktivierung. Bei den von uns ebenfalls untersuchten Parametern des Schreibens mit der rechten Hand glichen die „umgelernten“ Linkshänder hingegen den reinen Rechtshändern. Wir betrachteten zunächst „exekutive“ Gehirnareale, die direkt an der Bewegungssteuerung beteiligt sind. Dabei fanden wir eine Verlagerung der neuronalen Aktivität bei den umgeschulten Linkshändern, weg von der bei reinen Linkshändern eigentlich „dominanten“ rechten Hemisphäre, hin zu der linken Hemisphäre. Interessanterweise korrelierte diese funktionelle Verlagerung der Hirnaktivität mit dem ‚Erfolg‘ des Umlernens. Des Weiteren untersuchten wir die Gehirnareale, die an der Planung und Kontrolle von Bewegungen teilnehmen. Diese sind funktionell den bei der Bewegungskontrolle verantwortlichen Gehirngebieten übergeordnet und zeigten ein anderes Muster. Trotz der ‚Umschulung‘ zeigten die Linkshänder eine bevorzugte Aktivierung ihrer rechten „dominanten“ Hirnhälfte, egal ob die Taste mit der rechten, der linken oder mit beiden Händen gedrückt wurde. Interessanterweise waren diese rechtshemisphärischen Areale bei umgeschulten Linkshändern sogar stärker aktiv als bei Linkshändern, die nie umgeschult worden waren. Wir folgern daraus, dass bei sogenannten „umgelernten“ Linkshändern selbst einfache Handbewegungen zeitlebens über kortikale Assoziationsareale der dominanten rechten Großhirnhemisphäre gesteuert werden. Versuche des Umlernens können zwar die ausführenden „exekutiven“ Areale der anderen Hemisphäre trainieren, nicht jedoch die Aktivität in übergeordneten motorischen Arealen in die nicht-dominante Hemisphäre verlagern. Hier wird durch das Umlernen die Aktivität in der dominanten Hirnhälfte sogar noch verstärkt. Diese Ergebnisse zeigen, dass Linkshänder – trotz intensivsten Trainings - nicht zu Rechtshändern werden können.

7 Anhang

7.1 Ergebnistabellen

Aufgabe	F-Wert	p-Wert	MNI-Koordinaten		
			x	y	z
<i>Rechter supramarginaler Gyrus</i>					
Rechter Finger	10.4	0.012	63	-39	30
Linker Finger	12.14	0.004	66	-42	33
Beide Finger	12.57	0.007	66	-42	33
<i>Ventrolateraler Teil des rechten dorsalen Prämotor-Kortex</i>					
Rechter Finger	7.87	0.014	48	-3	57
Linker Finger	8.42	0.005	48	0	58
Beide Finger	7.57	0.014	48	0	57

Tabelle 1: Dargestellt sind die Resultate aus den Bilddaten des Vergleichs zwischen den Gruppen, es wurden unterschiedliche Reihenfolgen in der Maskierung verwendet, um auf Unterschiede zwischen den Gruppen mit einem F-Test zu suchen. Die Tabelle enthält die Ergebnisse für einen bestimmten Kontrast, wenn die beiden anderen Vergleiche als Maske verwendet wurden. Die p-Werte sind mit FDR innerhalb der resultierenden Maske korrigiert.

Aufgabe	T-Wert	p-Wert	MNI Koordinaten		
			x	y	z
umgeschulte Linkshänder > konsistente Rechtshänder					
<i>Supramarginaler Gyrus</i>					
Rechter Finger	4.30	p<0.001	63	-39	30
Linker Finger	4.86	p<0.001	66	-42	33
Beide Finger	4.59	p<0.001	66	-42	33
<i>Ventrolateraler Teil des dorsalen Prämotor-Kortex</i>					
Rechter Finger	3.93	p<0.001	48	-3	57
Linker Finger	4.01	p<0.001	48	0	58
Beide Finger	3.88	p<0.001	48	0	57
umgeschulte Linkshänder > konsistente Linkshänder					
<i>Supramarginaler Gyrus</i>					
Rechter Finger	1.79	p=0.043	63	-39	30
Linker Finger	1.73	p=0.044	66	-42	33
Beide Finger	4.04	p<0.001	66	-42	33
<i>Ventrolateraler Teil des dorsalen Prämotor-Kortex</i>					
Rechter Finger	2.51	p=0.008	48	-3	57
Linker Finger	2.21	p=0.013	48	0	58
Beide Finger	2.17	p=0.018	48	0	57

konsistente Linkshänder > konsistente Rechtshänder					
<i>supramarginaler Gyrus</i>					
Rechter Finger	3.46	p<0.001	63	-39	30
Linker Finger	3.13	p=0.001	66	-42	33
Beide Finger	2.57	p=0.007	66	-42	33
<i>Ventrolateraler Teil des dorsalen Prämotor-Kortex</i>					
Rechter Finger	1.40	p>0.05	48	-3	57
Linker Finger	1.79	p=0.043	48	0	58
Beide Finger	1.71	p=0.046	48	0	57

Tabelle 2: Aufgabenabhängige Unterschiede in den post-hoc T-Tests zwischen jeweils zwei der Gruppen, in den Arealen die im F-Test gefunden wurde. Die beschriebenen Areale wurden mit einer Maskierung gefunden.

7.2 Händigkeitfragebogen nach Annett

Übersetzung aus: Annett 1970 (British journal of psychology)

Bitte zeigen Sie, wie Sie ...

	Links	rechts
1. einen Brief schreiben		
2. einen Ball ins Ziel werfen		
3. einen Tennisschläger halten		
4. ein Streichholz beim Anzünden halten		
5. einen Hammer halten		
6. eine Zahnbürste benutzen		
7. eine Schere benutzen		
8. einen Faden durchs Nadelöhr führen		
9. einen Besenstiel beim Fegen oben anfassen		
10. Spielkarten austeilen		
11. einen Schaufelstiel oben anfassen		
12. den Deckel einer Dose aufschrauben		

1-6 rechts → konsistente Rechtshänder

1-6 links → konsistente Linkshänder

Alle anderen → Gemischt-Händige

7.3 Fragebogen nach Oldfield (Oldfield 1971)

Mit welcher Hand...	links	rechts
schreiben Sie?		
malen Sie?		
werfen Sie?		
schneiden Sie mit einer Schere?		
benutzen Sie eine Zahnbürste?		
benutzen Sie ein Messer (ohne Gabel)?		
fassen Sie einen Löffel?		
greifen Sie oben am Besen?		
halten Sie ein Streichholz beim Anzünden?		
öffnen Sie eine Schachtel (obere Lasche)?		

8 Literatur

- Amunts, K., Schlaug, G., Schleicher, A., Steinmetz, H., Dabringhaus, A., Roland, P. E., & Zilles, K. (1996). Asymmetry in the human motor cortex and handedness. *NeuroImage*, 4(3 Pt 1), 216-222. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9345512>
- Andersen, R., & Cui, H. (2009). Intention, action planning, and decision making in parietal-frontal circuits. *Neuron*, 63(5), 568-83. Elsevier Ltd. doi:10.1016/j.neuron.2009.08.028
- Annett, M. (1964). A model of the Inheritance of Handedness and Cerebral Dominance. *Nature*, 204, 59-60.
- Annett, M. (1970). A classification of hand preference by association analysis. *British journal of psychology London England 1953*, 61(3), 303-321. Wiley Online Library. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5457503>
- Bakan, P., Dibb, G., & Reed, P. (1973). Handedness and Birth Stress. *Neuropsychologia*, 11, 363-366.
- Bandettini, P. (2009). What's new in neuroimaging methods? *Annals Of The New York Academy Of Sciences*, 1156(The Year in Cognitive Neuroscience 2009), 260-293. Wiley Online Library. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2716071&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Bandettini, P., Wong, E. C., Hinks, R. S., Tikofsky, R. S., & Hyde, J. S. (1992). Time course EPI of human brain function during task activation. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*, 25(2), 390-7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1614324>
- Bear, M. F., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (2007). *Neuroscience: exploring the brain* (p. 857). Lippincott Williams & Wilkins. Retrieved from <http://books.google.com/books?id=DbahEn-y6AoC&pgis=1>
- Berger, S. E., Friedman, R., & Polis, M. C. (2011). The role of locomotor posture and experience on handedness and footedness in infancy. *Infant behavior & development*, 34(3), 472-80. Elsevier Inc. doi:10.1016/j.infbeh.2011.05.003
- Blinkenberg, M., Bonde, C., Holm, S., Svarer, C., Andersen, J., Paulson, O. B., & Law, I. (1996). Rate dependence of regional cerebral activation during performance of a repetitive motor task: a PET study. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 16(5), 794-803. doi:10.1097/00004647-199609000-00004
- Boussaoud, D. (2001). Attention versus intention in the primate premotor cortex. *NeuroImage*, 14(1 Pt 2), S40-S45. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11373131>

- Brooks, V. B., & Geiger, S. R. (1987). *Motor control* (p. 1480). American Physiological Society. Retrieved from <http://books.google.com/books?id=S5QTAQAAMAAJ&pgis=1>
- Bryden, M. P., McManus, I., & Bulman-Fleming, M. (1994). Evaluating the empirical Support for the Geschwind-Behan-Galaburda Model of Cerebral Lateralization. *Brain and Cognition*, 26, 103-167.
- Buccino, G., Baumgaertner, A., Colle, L., Büchel, C., Rizzolatti, G., Binkofski, F., & Buechel, C. (2007). The neural basis for understanding non-intended actions. *NeuroImage*, 36(Supplement 2), T119-T127. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.03.036
- Buxbaum, L. J., Kyle, K. M., & Menon, R. (2005). On beyond mirror neurons: internal representations subserving imitation and recognition of skilled object-related actions in humans. *Brain research. Cognitive brain research*, 25(1), 226-39. doi:10.1016/j.cogbrainres.2005.05.014
- Chouinard, P. A., & Paus, T. (2006). The primary motor and premotor areas of the human cerebral cortex. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 12(2), 143-52. doi:10.1177/1073858405284255
- Cole, J. (1955). Paw preference in cats related to hand preference in animals and man. *Journal of comparative and physiological psychology*, 48(2), 137-140.
- Collins, R. L. (1975). When left-handed mice live in right-handed worlds. *Science*, 187(4172), 181-184. American Association for the Advancement of Science. Retrieved from <http://doi.apa.org/?uid=1975-10988-001>
- Corballis, M. C. (2003). From mouth to hand: gesture, speech, and the evolution of right-handedness. *The Behavioral and brain sciences*, 26(2), 199-208; discussion 208-60. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14621511>
- Corbetta, D., & Thelen, E. (1999). Lateral biases and fluctuations in infants' spontaneous arm movements and reaching. *Developmental psychobiology*, 34(4), 237-55. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10331149>
- Coren, S. (1994). Twinning is associated with an increased risk of left-handedness and inverted writing hand posture. *Early human development*, 40(1), 23-7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7712958>
- Cunnington, R., Windischberger, C., Deecke, L., & Moser, E. (2002). The preparation and execution of self-initiated and externally-triggered movement: a study of event-related fMRI. *NeuroImage*, 15(2), 373-85. doi:10.1006/nimg.2001.0976
- Dassonville, P., Zhu, X. H., Uurbil, K., Kim, S. G., & Ashe, J. (1997). Functional activation in motor cortex reflects the direction and the degree of handedness. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(25), 14015-8. Retrieved from

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=28424&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

- Debaere, F., Wenderoth, N., Sunaert, S., Van Hecke, P., & Swinnen, S. P. (2004). Changes in brain activation during the acquisition of a new bimanual coordination task. *Neuropsychologia*, *42*(7), 855-67. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2003.12.010
- Deecke, L., & Kornhuber, H. H. (1978). An electrical sign of participation of the mesial "supplementary" motor cortex in human voluntary finger movement. *Brain Research*, *159*(2), 473-476. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/728816>
- Deiber, M. P., Ibañez, V., Sadato, N., & Hallett, M. (1996). Cerebral structures participating in motor preparation in humans: a positron emission tomography study. *Journal of neurophysiology*, *75*(1), 233-47. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8822554>
- Devinsky, O., Morrell, M. J., & Vogt, B. A. (1995). REVIEW Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *New York*, 279-306.
- Donoghue, J. P., Leibovic, S., & Sanes, J. N. (1992). Organization of the forelimb area in squirrel monkey motor cortex: representation of digit, wrist, and elbow muscles. *Experimental Brain Research*, *89*(1), 1-19. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1601087>
- Dum, R. P., & Strick, P. L. (1991). The Origin of Corticospinal the Frontal Lobe Projections from the Premotor Areas in. *The Journal of general physiology*, *7*(March), 667-689.
- Dum, R. P., & Strick, P. L. (2005). Frontal lobe inputs to the digit representations of the motor areas on the lateral surface of the hemisphere. *The Journal of neuroscience*, *25*(6), 1375-86. doi:10.1523/JNEUROSCI.3902-04.2005
- Economo, C., & Horn, L. (1930). ber Windungsrelief, Maße und Rindenarchitektonik der Supratemporalfläche, ihre individuellen und ihre Seitenunterschiede. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, *130*(1), 678-757. doi:10.1007/BF02865945
- Evans, A., Collins, D., Brown, E., Kelly, R., & Peters, T. (1993). 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. *ieeexplore*, *3*, 1813 - 1817.
- Fabbri-Destro, M., & Rizzolatti, G. (2008). Mirror neurons and mirror systems in monkeys and humans. *Physiology (Bethesda, Md.)*, *23*, 171-9. doi:10.1152/physiol.00004.2008
- Flechsig, P. (1908). Bemerkungen über die Hörsphäre des menschlichen Gehirns. *Neurologisches Zentralblatt*, *27*, 2-7.

- Fried, I., Katz, A., McCarthy, G., Sass, K., Williamson, P., Spencer, S., & Spencer, D. (1991). Functional Organization of Human Supplementary Studied by Electrical Stimulation Motor Cortex, (November).
- Friston, K. J., Frith, C. D., Liddle, P. F., & Frackowiak, R. S. (1991). Comparing functional (PET) images: the assessment of significant change. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, *11*(4), 690-9. doi:10.1038/jcbfm.1991.122
- Friston, K. J., Frith, C. D., Liddle, P. F., Dolan, R. J., Lammertsma, a a, & Frackowiak, R. S. (1990). The relationship between global and local changes in PET scans. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, *10*(4), 458-66. doi:10.1038/jcbfm.1990.88
- Fritsch, G., & Hitzig, E. (1870). Ueber die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns. *ArchAnatPhysiol Lpz*, *37*, 300-332.
- Geerts, W. (2003). Development of manipulative hand movements during the second year of life. *Early Human Development*, *75*(1-2), 91-103. doi:10.1016/j.earlhumdev.2003.09.006
- Georgopoulos, A. P., Kalaska, J. F., Caminiti, R., & Massey, J. T. (1982). On the relations between the direction of two-dimensional arm movements and cell discharge in primate motor cortex. *Journal of Neuroscience*, *2*(11), 1527-37. Soc Neuroscience. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7143039>
- Geschwind, N., & Galaburda, A. M. (1985). Cerebral lateralization. Biological mechanisms, associations, and pathology: III. A hypothesis and a program for research. *Archives of Neurology*, *42*(7), 634-654. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3874617>
- Geschwind, N., & Levitsky, W. (1968). Human brain: left-right asymmetries in temporal speech region. *Science*, *161*(837), 186-187. Retrieved from <http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/161/3837/186>
- Geyer, S., Matelli, M., Luppino, G., & Zilles, K. (2000). Functional neuroanatomy of the primate isocortical motor system. *Anatomy and embryology*, *202*(6), 443-74. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11131014>
- Good, C. D., Johnsrude, I., Ashburner, J., Henson, R. N., Friston, K. J., & Frackowiak, R. S. (2001). Cerebral asymmetry and the effects of sex and handedness on brain structure: a voxel-based morphometric analysis of 465 normal adult human brains. *NeuroImage*, *14*(3), 685-700. doi:10.1006/nimg.2001.0857
- Gould, H. J., Cusick, C. G., Pons, T. P., & Kaas, J. H. (1986). The relationship of corpus callosum connections to electrical stimulation maps of motor, supplementary motor, and the frontal eye fields in owl monkeys. *Journal of Comparative Neurology*, *247*(3), 297-325. Wiley Online Library. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3722441>

- Grillner, S., & Wallen, P. (1994). Innate versus learned movements - a false dichotomy? *Progress in Brain Research*, 143, 3-12.
- Grunbaum, A. S. F., & Sherrington, C. S. (1903). Observations on the physiology of the cerebral cortex of anthropoid apes. *ProcRoySoc*, 72, 152-155.
- Güven, M., Elalmış, D. D., Binokay, S., & Tan, U. (2003). Population-level right-paw preference in rats assessed by a new computerized food-reaching test. *The International journal of neuroscience*, 113(12), 1675-1689.
- Haaland, K. Y., Elsinger, C. L., Mayer, A. R., Durgerian, S., & Rao, S. M. (2004). Motor sequence complexity and performing hand produce differential patterns of hemispheric lateralization. *Journal of cognitive neuroscience*, 16(4), 621-36. doi:10.1162/089892904323057344
- Heilman, K. M., Rothi, L. J., & Valenstein, E. (1982). Two forms of ideomotor apraxia. *Neurology*, 32(4), 342-346. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7199656
- Hepper, P., Shahidullah, S., & White, R. (1991). Handedness in the human fetus. *Neuropsychologia*, 29(11), 1107-11. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1775228>
- Hepper, P., Wells, D. L., & Lynch, C. (2005). Prenatal thumb sucking is related to postnatal handedness. *Neuropsychologia*, 43(3), 313-5. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2004.08.009
- Hervé, P.-Y., Crivello, F., Perchey, G., Mazoyer, B., & Tzourio-Mazoyer, N. (2006). Handedness and cerebral anatomical asymmetries in young adult males. *NeuroImage*, 29(4), 1066-79. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.08.031
- Hoshi, E., & Tanji, J. (2007). Distinctions between dorsal and ventral premotor areas: anatomical connectivity and functional properties. *Current opinion in neurobiology*, 17(2), 234-42. doi:10.1016/j.conb.2007.02.003
- Huntley, G. W., & Jones, E. G. (1991). Relationship of intrinsic connections to forelimb movement representations in monkey motor cortex: a correlative anatomic and physiological study. *Journal of Neurophysiology*, 66(2), 390-413. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1723093>
- Iacoboni, M. (2005). Neural mechanisms of imitation. *Current opinion in neurobiology*, 15(6), 632-7. doi:10.1016/j.conb.2005.10.010
- Isomura, Y., & Takada, M. (2004). Neural mechanisms of versatile functions in primate anterior cingulate cortex. *Reviews in the neurosciences*, 15(4), 279-91. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15526552>
- Jezzard, P., Matthews, P. M., & Smith, S. M. (2001). *Functional MRI: an introduction to methods* (p. 390). Oxford University Press. Retrieved from <http://books.google.com/books?id=zwtpQgAACAAJ&pgis=1>

- Johansson, R. S., Theorin, A., Westling, G., Andersson, M., Ohki, Y., & Nyberg, L. (2006). How a lateralized brain supports symmetrical bimanual tasks. *PLoS biology*, 4(6), e158. doi:10.1371/journal.pbio.0040158
- Jäncke, L., Heuer, H., Rösler, F., Tack, W. H., Herrmann, T. W., & Weinert, F. E. (2005). *Methoden der Bildgebung in der Psychologie und den kognitiven Neurowissenschaften*. Kohlhammer W. Retrieved from <http://www.amazon.com/Methoden-Bildgebung-Psychologie-kognitiven-Neurowissenschaften/dp/3170184695>
- Jäncke, L., Peters, M., Himmelback, M., Nosselt, T., Shah, J., & Steinmetz, H. (2000). fMRI study of bimanual coordination. *Neuropsychologia*, 38, 164-174.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., & Jessell, T. M. (2000). *Principles of neural science* (p. 1414). McGraw-Hill, Health Professions Division. Retrieved from <http://books.google.com/books?id=yMtpAAAAMAAJ&pgis=1>
- Kawashima, R., Inoue, K., Sato, K., & Fukuda, H. (1997). Functional asymmetry of cortical motor control in left-handed subjects. *Neuroreport*, 8(7), 1729-32. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9189922>
- Kawashima, R., Yamada, K., Kinomura, S., Yamaguchi, T., Matsui, H., Yoshioka, S., & Fukuda, H. (1993). Regional cerebral blood flow changes of cortical motor areas and prefrontal areas in humans related to ipsilateral and contralateral hand movement. *Brain research*, 623(1), 33-40. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8221091>
- Kim, S. G., Ashe, J., Hendrich, K., Ellermann, J. M., Merkle, H., Ugurbil, K., & Georgopoulos, A. P. (1993). Functional magnetic resonance imaging of motor cortex: hemispheric asymmetry and handedness. *Science*, 261(5121), 615-617. American Association for the Advancement of Science. Retrieved from <http://www.sciencemag.org/content/261/5121/615.short>
- Kimura, D. (1993). Neuromotor mechanisms in the evolution of human communication. In H. D. Steklis & M. J. Raleigh (Eds.), *Neurobiology of social communication in Primates an evolutionary perspective*. Academic Press. Retrieved from http://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=zTqvqdkcu_QC&oi=fnd&pg=PA3&dq=Neuromotor+mechanisms+in+human+communication&ots=tuQ6QGG2v_&sig=HYmAvYiBRJSM1F1QazDVUo4pOIE
- Krams, M., Rushworth, M. F., Deiber, M. P., Frackowiak, R. S., & Passingham, R. E. (1998). The preparation, execution and suppression of copied movements in the human brain. *Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation cérébrale*, 120(3), 386-98. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9628425>
- Kwong, K. K., Belliveau, J. W., Chesler, D. A., Goldberg, I. E., Weisskoff, R. M., Poncelet, B. P., Kennedy, D. N., et al. (1992). Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 89(12), 5675-5679. Retrieved from

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1608978

- Lassen, N., & Ingvar, D. H. (1972). Radioisotopic assessment of regional cerebral blood flow. *Progress in nuclear medicine*, 1, 376-409. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4567822>
- Lawrence, D. G., & Kuypers, H. G. (1968). The functional organization of the motor system in the monkey. I. The effects of bilateral pyramidal lesions. *Brain : a journal of neurology*, 91(1), 1-14. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4966862>
- Lemon, R. N. (2008). Descending pathways in motor control. *Annual review of neuroscience*, 31(Cm), 195-218. doi:10.1146/annurev.neuro.31.060407.125547
- Lemon, R. N., Kirkwood, P. A., Maier, M. A., Nakajima, K., & Nathan, P. (2004). Direct and indirect pathways for corticospinal control of upper limb motoneurons in the primate. *Progress in Brain Research*, 143(0079-6123 (Print) LA - eng PT - Journal Article PT - Review SB - IM), 263-279. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14653171>
- Leyton, A., & Sherrington, C. S. (1917). Observation on the excitable cortex of the chimpanzee, orangutan and gorilla. *Q J Exp Physiol*, 11, 11135-222.
- Liepmann, & Curschmann. (1925). *Lehrbuch der Nervenkrankheiten* (p. 952). Springer. Retrieved from <http://books.google.com/books?id=qMHMGwAACAAJ&pgis=1>
- Logothetis, N. K. (2008). What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature*, 453(7197), 869-78. doi:10.1038/nature06976
- Lonsdorf, E. V., & Hopkins, W. D. (2005). Wild chimpanzees show population-level handedness for tool use. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(35), 12634-8. doi:10.1073/pnas.0505806102
- Loring, D. W., Meador, K. J., Lee, G. P., Murro, a M., Smith, J. R., Flanigin, H. F., Gallagher, B. B., et al. (1990). Cerebral language lateralization: evidence from intracarotid amobarbital testing. *Neuropsychologia*, 28(8), 831-8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2247209>
- Lutz, K., Koeneke, S., Wüstenberg, T., & Jäncke, L. (2005). Asymmetry of cortical activation during maximum and convenient tapping speed. *Neuroscience letters*, 373(1), 61-6. doi:10.1016/j.neulet.2004.09.058
- Lytelton, O. C., Karama, S., Ad-Dab'bagh, Y., Zatorre, R. J., Carbonell, F., Worsley, K., & Evans, A. C. (2009). Positional and surface area asymmetry of the human cerebral cortex. *NeuroImage*, 46(4), 895-903. Elsevier Inc. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.03.063
- Marquardt, C., & Mai, N. (1994). A computational procedure for movement analysis in handwriting. *Journal of Neuroscience Methods*, 52(1), 39-45.

- Medland, S. E., Duffy, D. L., Wright, M. J., Geffen, G. M., Hay, D. A., Levy, F., Van-Beijsterveldt, C., et al. (2009). Genetic influences on handedness: data from 25,732 Australian and Dutch twin families. *Neuropsychologia*, 47(2), 330-337. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2755095&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Nachev, P., Kennard, C., & Husain, M. (2008). Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. *Nature reviews. Neuroscience*, 9(11), 856-69. doi:10.1038/nrn2478
- Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, a R., & Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87(24), 9868-72. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1262394&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Ogawa, S., Tank, D. W., Menon, R., Ellermann, J. M., Kim, S. G., Merkle, H., & Ugurbil, K. (1992). Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89(13), 5951-5. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=402116&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97-113. Elsevier. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5146491>
- Picard, N., & Strick, P. L. (2001). Imaging the premotor areas. *Current opinion in neurobiology*, 11(6), 663-72. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11741015>
- Provins, K. A., & Cunliffe, P. (1972). The reliability of some motor performance tests of handedness. *Neuropsychologia*, 10(2), 199-206.
- Raichle, M. E., Mountcastle, V., Plum, F., Geiger, S., & Bethesda, M. (1987). *Handbook of Physiology: Circulatory and metabolic correlates of brain function in normal humans*. (pp. 643-74). American Physiological Society.
- Ralston, D. D., & Ralston, H. J. (1985). The terminations of corticospinal tract axons in the macaque monkey. *The Journal of comparative neurology*, 242(3), 325-37. doi:10.1002/cne.902420303
- Rathelot, J.-A., & Strick, P. L. (2006). Muscle representation in the macaque motor cortex: an anatomical perspective. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(21), 8257-62. doi:10.1073/pnas.0602933103
- Rijntjes, M., Dettmers, C., Büchel, C., Kiebel, S., Frackowiak, R. S., & Weiller, C. (1999). A blueprint for movement: functional and anatomical representations in the

- human motor system. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 19(18), 8043-8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10479704>
- Rizzolatti, G., & Craighero, L. (2004). The mirror-neuron system. *Annual review of neuroscience*, 27, 169-92. doi:10.1146/annurev.neuro.27.070203.144230
- Rizzolatti, G., Fogassi, L., & Gallese, V. (1997). Parietal cortex: from sight to action. *Current opinion in neurobiology*, 7(4), 562-7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9287198>
- Rizzolatti, G., Luppino, G., & Matelli, M. (1998). The organization of the cortical motor system: new concepts. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 106(4), 283-96. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9741757>
- Rizzolatti, G., Luppino, G., & Umata, F. (2001). The Cortical Motor System. *Neuron*, 31, 889-901.
- Roland, P. E., Larsen, B., Lassen, N., & Skinhøj, E. (1980). Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man. *Journal of neurophysiology*, 43(1), 118-36. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7351547>
- Roy, C., & Sherrington, C. S. (1890). On the regulation of the blood supply of the brain. *Journal of Physiology*, 11, 85-108.
- Rushworth, M. F., Johansen-Berg, H., Gobel, S., & Devlin, J. (2003). The left parietal and premotor cortices: motor attention and selection. *NeuroImage*, 20 Suppl 1(20), S89-S100. Elsevier. Retrieved from <http://discovery.ucl.ac.uk/82182/>
- Rushworth, M. F., Krams, M., & Passingham, R. E. (2001). The attentional role of the left parietal cortex: the distinct lateralization and localization of motor attention in the human brain. *Journal of cognitive neuroscience*, 13(5), 698-710. doi:10.1162/089892901750363244
- Russo, G. S., Backus, D., Ye, S., & Crutcher, M. D. (2002). Neural activity in monkey dorsal and ventral cingulate motor areas: comparison with the supplementary motor area. *Journal of neurophysiology*, 88(5), 2612-29. doi:10.1152/jn.00306.2002
- Sadato, N., Yonekura, Y., Waki, a, Yamada, H., & Ishii, Y. (1997). Role of the supplementary motor area and the right premotor cortex in the coordination of bimanual finger movements. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 17(24), 9667-74. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9391021>
- Sakata, H., Taira, M., Kusunoki, M., Murata, A., & Tanaka, Y. (1997). The parietal association cortex in depth perception and visual control of hand action, 2236(97).
- Sanes, J. N., Wang, J., & Donoghue, J. P. (1992). Immediate and delayed changes of rat motor cortical output representation with new forelimb configurations. *Cerebral*

- Cortex*, 2(2), 141-152. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1633412>
- Schluter, N. D., Krams, M., Rushworth, M. F., & Passingham, R. E. (2001). Cerebral dominance for action in the human brain: the selection of actions. *Neuropsychologia*, 39(2), 105-13. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11163368>
- Siebner, H. R., Limmer, C., Peinemann, A., Bartenstein, P., Drzezga, A., & Conrad, B. (2001). Brain correlates of fast and slow handwriting in humans: a PET-performance correlation analysis. *The European journal of neuroscience*, 14(4), 726-36. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11556897>
- Siebner, H. R., Limmer, C., Peinemann, A., Drzezga, A., Bloem, B. R., Schwaiger, M., & Conrad, B. (2002). Long-term consequences of switching handedness: a positron emission tomography study on handwriting in “converted” left-handers. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 22(7), 2816-25. doi:20026179
- Singh, L. N., Higano, S., Takahashi, S., Kurihara, N., Furuta, S., Tamura, H., Shimanuki, Y., et al. (1998). Comparison of ipsilateral activation between right and left handers: a functional MR imaging study. *Neuroreport*, 9(8), 1861-6. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9665616>
- Sperry, R. W. (1968). Mental unity following surgical disconnection of the cerebral hemispheres. *Harvey Lectures*, 62, 293-323. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4969963>
- Stein, J. F., & Stoodley, C. (2006). *Neuroscience: An Introduction* (p. 482). Wiley-Blackwell. Retrieved from <http://www.amazon.co.uk/Neuroscience-Introduction-J-F-Stein/dp/1861563892>
- Steinmetz, H. (1996). Structure, function and cerebral asymmetry: In vivo morphometry of the planum temporale. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, 20(4), 587-591. doi:10.1016/0149-7634(95)00071-2
- Steinmetz, H., Rademacher, J., Huang, Y., Hefter, H., Zilles, K., Thron, A., & Freund, H. J. (1989). Cerebral Asymmetry: MR Planimetry of the Human Planum Temporale, 13(6), 996-1005.
- Swinnen, S. P., Jardin, K., & Meulenbroek, R. (1996). Between-limb asynchronies during bimanual coordination: effects of manual dominance and attentional cueing. *Neuropsychologia*, 34(12), 1203-13. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8951832>
- Tapley, S. M., & Bryden, M. P. (1985). A group test for the assessment of performance between the hands. *Neuropsychologia*, 23(2), 215-21. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4000456>

- Toni, I., Schluter, N. D., Josephs, O., Friston, K. J., & Passingham, R. E. (1999). Signal-, Set- and Movement-related Activity in the Human Brain: An Event-related fMRI Study. *Cerebral Cortex*, 35-49.
- Toth, N. (1985). Archaeological evidence for preferential right-handedness in the lower and middle pleistocene, and its possible implications. *Journal of Human Evolution*, 14(6), 607-614. doi:10.1016/S0047-2484(85)80087-7
- Veltman, D., Hutton, C., Ashburner, J., & Henson, R. (2001). SPM99 Manual - May 2001. Retrieved from <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/doc/manual/manual.pdf>
- Viviani, P., Perani, D., Grassi, F., Bettinardi, V., & Fazio, F. (1998). Hemispheric asymmetries and bimanual asynchrony in left- and right-handers. *Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation cérébrale*, 120(4), 531-6. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9655240>
- Volkman, J., Schnitzler, A., Witte, O. W., & Freund, H. J. (1998). *Handedness and asymmetry of hand representation in human motor cortex. Journal of Neurophysiology* (Vol. 79, pp. 2149-2154). Am Physiological Soc. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9535974>
- van Eimeren, T., Wolbers, T., Münchau, A., Büchel, C., Weiller, C., & Siebner, H. R. (2006). Implementation of visuospatial cues in response selection. *NeuroImage*, 29(1), 286-94. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.07.014

9 Danksagung

Ich möchte mich herzlichst bei Dr. med. Stefan Klöppel, sowie bei Prof. Dr. med. Hartwig R. Siebner für die gute Betreuung und Unterstützung bedanken.

Ich danke meinen Eltern für die vielen Jahre der finanziellen und moralischen Unterstützung.

10 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig 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. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

.....

(Anna Vongerichten)