

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Kopf- und Neurozentrum, Klinik für Neurologie
Direktor: Prof. Dr. Christian Gerloff

Kortikale Aktivierung bei der Beobachtung biomechanisch ausführbarer und nicht-ausführbarer Bewegungen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Jonas Florian Westphal
aus Hamburg

Berlin 2016

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg am 17. Februar 2017.

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg.

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

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. C. Büchel

Inhaltsverzeichnis

1	Arbeitshypothese und Fragestellung	5
2	Einleitung	6
2.1	Das Konzept der Spiegelneuronen	6
2.2	Das Spiegelneuronensystem beim Menschen	8
2.3	Bedeutung und Funktion des Spiegelneuronensystems	11
2.4	Repräsentation von nicht ausführbaren Bewegungen im Spiegelneuronensystem	13
2.5	Fragestellung	15
2.6	Theoretische Grundlagen der experimentellen Methoden	17
2.6.1	Magnetresonanztomographie (MRT)	17
2.6.2	Funktionelle Magnetresonanztomographie	32
3	Material und Methoden	44
3.1	Ein- und Ausschlußkriterierien	44
3.2	Versuchsaufbau	45
3.3	Stimulusmaterial	45
3.4	Experimenteller Aufbau	49
3.4.1	Randomisierung der Videos im Event-Related-Design	50
3.4.2	Videopräsentation	53
3.5	MRT Messung	53
3.6	Auswertung der fMRI-Daten	54
3.6.1	Vorverarbeitung der fMRI-Daten	55
3.6.2	Analyse der funktionellen Daten	55
4	Ergebnisse	57
4.1	Versuchspersonen	57
4.2	Aufmerksamkeitsprüfung	57

4.3	Haupteffekte: Kortikale Aktivierung	58
4.3.1	Kortikale Aktivierung durch alle Videos	58
4.3.2	Kortikale Aktivierung durch mögliche Bewegungen	61
4.3.3	Kortikale Aktivierung durch unmögliche Bewegungen	63
4.3.4	Kontrast mögliche gegen unmögliche Bewegungen	65
4.3.5	Parameter Estimates der Clustermaxima	66
5	Diskussion	68
6	Zusammenfassung	74
7	Summary	75
	Literaturverzeichnis	76
	Abbildungsverzeichnis	83
	Danksagung	85
	Lebenslauf	86
	Eidesstattliche Versicherung	87
	Anhang	88

1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Bei der Beobachtung von Bewegungen werden bei Menschen Hirnareale aktiviert, die auch bei der Ausführung von Bewegungen aktiv sind. Es wurde postuliert, dass so beobachtete Bewegungen mit internen Modellen von Bewegungen abgeglichen werden und sich somit auf motorische Areale spiegeln. Dieses Spiegelneuronensystem könnte demnach eine wichtige Rolle bei der Imitation von Bewegungen spielen. Es liegen Hinweise dafür vor, dass möglicherweise nur Bewegungen und Handlungen, die zum individuellen motorischen Repertoire gehören — also bereits erlernt worden sind — im Spiegelneuronensystem repräsentiert sind. Im Widerspruch dazu stehen Daten, die zeigen, dass auch anatomisch unmögliche Bewegungen zu einer Aktivierung des Spiegelneuronensystems führen. Hieraus ergibt sich die Frage, ob der genaue muskuläre Ablauf der beobachteten Bewegungen oder vielmehr nur die Intention oder Bedeutung der Bewegung im Spiegelneuronensystem repräsentiert ist? In den bisher vorliegenden Studien zur Beobachtung von anatomisch unmöglichen Bewegungen wurden Bewegungen, deren Beginn anatomisch möglich ist, benutzt. So bleibt ungeklärt, ob der mögliche Bewegungsbeginn bereits zu einer Aktivierung des Spiegelneuronensystems geführt haben könnte.

Für die vorliegende Promotion wurden virtuelle Videos von anatomisch unmöglichen Bewegungen angefertigt, die von Anfang an anatomisch unmöglich sind. Außerdem wurden virtuelle Videos entsprechender möglicher Bewegungen erstellt. Mit Hilfe dieser Videos wurde die Hypothese untersucht, dass die Beobachtung anatomisch bzw. biomechanisch unmöglicher Bewegungen die dem Spiegelneuronensystem zugeordnete Areale nicht oder in geringerem Maße aktiviert als die Beobachtung anatomisch möglicher, dem motorischen Repertoire zugehöriger Bewegungen. Hierfür wurden 26 gesunde Probanden während der Beobachtung der virtuellen Videos mittels funktioneller Kernspintomographie untersucht.

2 Einleitung

In diesem Kapitel wird der wissenschaftliche Stand zum Spiegelneuronensystem und dessen Bedeutung und Funktion dargestellt. Zuerst wird das Konzept des Spiegelneuronensystems und die Entdeckung der Spiegelneuronen bei Affen beschrieben, um im Anschluss auf die Daten zum Spiegelneuronensystem bei Menschen und dessen mögliche Funktion und Bedeutung einzugehen. Im Folgenden werden die vorliegenden Erkenntnisse zur Repräsentation anatomisch unmöglicher Bewegungen im Spiegelneuronensystem analysiert. Schliesslich wird die Fragestellung dieser Arbeit vorgestellt und ihre Bedeutung in Forschung und Heilkunde dargelegt. Die theoretischen Grundlagen der experimentellen Methoden der vorliegenden Arbeit werden am Ende des Kapitels umrissen.

2.1 Das Konzept der Spiegelneuronen

Das Konzept des Spiegelneuronensystems wurde Anfang der 1990er Jahre postuliert. In neurophysiologischen Experimenten mit Affen (*Macaca nemestrina*) wurde das prämotorische Areal F5 untersucht (siehe Abbildung 2.1). In Einzelneuronen-ableitung bei der Ausführung von Greifbewegungen wurde zufällig festgestellt, dass die untersuchten Neuronen teilweise auf beobachtete Bewegung reagierten, ohne dass der Affe diese selbst ausführte. Interpretiert wurde dies als sensorische Spiegelung der beobachteten Bewegung auf prämotorische Neuronen, die Spiegelneuronen genannt wurden.

Bei dieser Studie wurde festgestellt, dass von 184 untersuchten F5-Neuronen ungefähr ein Viertel auf die Beobachtung von Objekten und ein weiteres Viertel auf Ausführung *und* Beobachtung von Bewegungen reagierten. Von Letzteren reagierten ein Teil auf Ausführung und Beobachtung, wenn die ausgeführten und beobachteten Bewegungen weitgehend übereinstimmten, ein Teil wenn die Bewegungen teilweise übereinstimmten, ein Teil wenn die Bewegungen logisch verbunden waren und ein Teil nur bei Beobachtung von Bewegungen (di Pellegrino et al., 1992). In einer

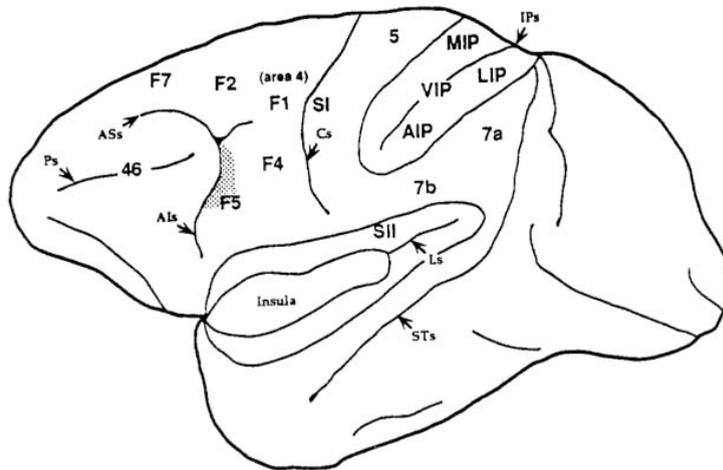


Abbildung 2.1: Spiegelneuronensystem: Area F5, seitliche Ansicht des Affengehirns (*Macaca nemestrina*), Area F5 grau schattiert (aus Rizzolatti et al. (1996a)).

zweiten Studie wurden 532 Neuronen des F5-Areals von zwei Affen untersucht. Von diesen zeigten ein knappes Fünftel eine Reaktion auf Bewegungsausführung und -beobachtung (Gallese et al., 1996). Von diesen reagierten wiederum 51 nur auf eine einzige Bewegung, 38 auf zwei oder drei verschiedene Bewegungen. Alle Bewegungen, die zu einer Aktivierung dieser Neuronen führten, waren objektbezogen (transitiv). Nicht objektbezogene (intransitive) Bewegungen wie pantomimische Gesten führten nicht zur Aktivierung. Auf dieser Grundlage erfolgte eine Einteilung in drei Gruppen: Strikt übereinstimmende ('strictly congruent'), weitgehend übereinstimmende ('broadly congruent') und nicht übereinstimmende ('non-congruent') Neuronen. Dabei wurden 29 und damit fünf Prozent der untersuchten Neuronen, als strikt kongruent klassifiziert und als Spiegelneuronen bezeichnet.

Ein Spiegelneuron ist demnach ein Neuron, das bei der Beobachtung einer bestimmten Bewegung und bei der Ausführung einer zumindest sehr ähnlichen Bewegung aktiv ist. Die Aktivität der prämotorischen Neuronen bei Beobachtung einer Bewegung wurde dabei als eine sensorische Spiegelung auf interne Modelle dieser Bewegung gedeutet. In einer weiteren Arbeit derselben Arbeitsgruppe wurden auch Neuronen, bei denen die ausgeführten und beobachteten Bewegungen, die zur Aktivierung führten, weniger übereinstimmten ('broadly congruent'), als Spiegelneuronen bezeichnet (Rizzolatti et al., 1996a). Es wurde angenommen, dass ein Drittel der Spiegelneuronen als 'strictly congruent' und zwei Drittel als 'broadly congruent' klassifizierbar sind (Rizzolatti und Craighero, 2004).

Spiegelneuronen bei Affen haben demnach folgende Eigenschaften: Sie sind aktiv bei Ausführung und Beobachtung zumindest ähnlicher Bewegungen. Sie reagieren nicht auf intransitive oder pantomimische Bewegungen und nicht auf Objekte allein. Es spielt für die Aktivierung keine Rolle, ob Bewegungen von einem Menschen oder Affen ausgeführt werden. Wird die Bewegung mittels eines Werkzeugs, wie z.B. einer Pinzette, ausgeführt, kommt es zu keiner Aktivierung. Die Bedeutung des Objekts scheint für die Aktivierung keine Rolle zu spielen. So führen Versuche mit essbaren und nicht essbaren Objekten zu ähnlichen Aktivierungen (Rizzolatti und Craighero, 2004). Einige Spiegelneuronen werden auch aktiviert, wenn das Ziel der Bewegung (z.B. das Ergreifen einer Kugel) durch einen Sichtschutz verdeckt ist, sofern dem Affen vorher gezeigt wurde, was sich hinter dem Sichtschutz befindet (Umiltà et al., 2001). Auch wurde gezeigt, dass ein Teil der Spiegelneuronen durch Geräusche von Bewegungen aktiviert werden (Kohler et al., 2002).

Auch in anderen Arealen als F5 gibt es Neuronen, die auf Bewegungen von Affen und Menschen reagieren. Zu diesen Arealen zählen der superiore temporale sulcus (STS) sowie das Areal 7b im inferioren parietalen Lappen. Beide Areale haben neuronale Verbindungen zum Areal F5. Doch nur frontal scheint es Neuronen mit Spiegeleigenschaften, also eine Aktivierung bei Beobachtung und bei Ausführung von Bewegung, zu geben (Rizzolatti und Craighero, 2004).

2.2 Das Spiegelneuronensystem beim Menschen

Bereits in den 50er Jahren erbrachten EEG-Experimente Hinweise für eine Übereinstimmung von Gehirnaktivität bei Bewegungsausführung mit der Gehirnaktivität bei Bewegungsbeobachtung. Sowohl bei der Beobachtung als auch bei der Ausführung von Bewegungen zeigte sich eine Blockierung bestimmter EEG-Wellen (mu-waves), was im Sinne der Spiegelneuronentheorie gedeutet werden kann (Gastaut und Bert, 1954; Pineda, 2005). Mittels EEG wurde außerdem gezeigt, dass die Beobachtung und Ausführung von Fingerbewegungen eine reduzierte Power der Alpha Wellen verursacht (Cochin et al., 1999).

Angeregt durch die Postulierung der Spiegelneuronen bei Affen wurden in den letzten Jahren viele Studien zum Nachweis eines Spiegelneuronensystems bei Menschen durchgeführt. Diese Studien gingen der Frage nach, ob es im menschlichen

Gehirn Netzwerke in sensomotorischen Arealen gibt, die beobachtete Bewegungen repräsentieren und gleichzeitig an der Bewegungsausführung beteiligt sind. Untersuchungen mit funktioneller Bildgebung (Grafton et al., 1996; Rizzolatti et al., 1996b; Decety, 1996; Grèzes et al., 2001, 2003; Gazzola und Keysers, 2009) und neurophysiologische Studien (Fadiga et al., 1995; Hari et al., 1998; Cochin et al., 1999; Gangitano et al., 2001; Baldissera et al., 2001) am Menschen weisen darauf hin, dass an der Bewegungsdurchführung beteiligte Strukturen auch bei der Bewegungsbeobachtung aktiv sind. Zum Beispiel zeigten Fadiga et al. mit transkranieller Magnetstimulation (TMS) über dem Fingerareal, dass die Beobachtung von Fingerbewegungen zu einer Fazilitierung (Erhöhung) motorisch evozierter Potentiale (MEP) führte.¹ Auch behaviorale Studien unterstützen die Existenz eines menschlichen Spiegelneuronensystems. So wurde in einer Studie die Ausführungsgeschwindigkeit einer Bewegungsaufgabe positiv durch die Beobachtung derselben und negativ durch die Beobachtung einer anderen Bewegung beeinflusst (Craighero et al., 2002).

Aus diesen indirekten Hinweisen auf ein Spiegelneuronensystem bei Menschen lässt sich aber nicht folgern, dass es tatsächlich Neuronen mit den bei Affen nachgewiesenen Spiegeleigenschaften gibt. Hierfür wäre eine Einzelneuronenableitung, wie die bei Affen durchgeführte erforderlich (vgl. Kapitel 2.1). Eine Einzelneuronenableitung erfordert eine Öffnung des Schädels und das Einführen von Mikroelektroden in die Hirnsubstanz. Dies ist bei Menschen aus ethischen Gründen nicht möglich.

Einen direkten Hinweis auf Neuronen mit Spiegeleigenschaften bei Menschen lieferte jedoch eine Studie mit Epilepsiepatienten. Untersucht wurden 21 Patienten mit pharmakologisch nicht behandelbarer Epilepsie, die einem chirurgischen Behandlungsversuch unterzogen werden sollen. Zur Lokalisierung von epileptogenen Foci wurden den Teilnehmern Elektroden im Gehirn implantiert. Während der mehrwöchigen Untersuchungszeit nahmen die Patienten an neurophysiologischen Experimenten teil. Dabei wurden im Supplementär-motorischen Areal (SMA), im Hippokampus und im mittleren temporalen Lappen (MTL) Neuronen mit Spiegeleigenschaften identifiziert. Außerdem wurden 'counter-mirror-neurons' entdeckt, die während der Be-

¹Bei der transkraniellen Magnetstimulation wird durch einen starken Strom, der durch eine Magnetspule fließt, ein starkes Magnetfeld erzeugt. Wenn die TMS-Spule auf den Schädel aufgelegt wird, erzeugt dieses Magnetfeld einen punktuellen Induktionsstrom im darunter liegenden Teil des Hirnes. So werden z.B. motorische Neuronen erregt, was wiederum zu einer muskulären Erregung führen kann. Diese wird durch Ableitung der elektrischen Potentiale am Muskel (motorisch evozierte Potentiale - MEP) quantifiziert (Pascual-Leone et al., 1998).

wegungsausführung aktiviert und während der Beobachtung inhibiert sind (Mukamel et al., 2010). Da die Ableitungsorte ausschließlich durch klinische Kriterien bestimmt waren, lässt diese Studie keine Aussage über die Existenz von Spiegelneuronen in anderen Hirnbereichen zu.

Laut einer Reihe von Studien gibt es bei Menschen im Vergleich zu den bei Affen gefundenen Spiegelneuronen wichtige Unterschiede. Auch nicht-objektorientierte (intransitive) Bewegungen sowie sinnlose pantomimische Bewegungen aktivieren motorische Areale. Dies wird dort als Zeichen für eine evolutionäre Weiterentwicklung des menschlichen Spiegelneuronensystems gewertet (Fadiga et al., 1995; Maeda et al., 2002; Rizzolatti und Craighero, 2004; Keysers und Fadiga, 2008). Andere Studien fanden hingegen, wie bei Affen, ausschliesslich bei transitiven Bewegungen eine Aktivierung motorischer Areale (Agnew et al., 2007; Enticott et al., 2010).

In oben genannten Bildgebungsstudien aktivierte die Beobachtung von Bewegungen verschiedene frontale, parietale, temporale und occipitale Areale. Davon könnten Areale, die vornehmlich motorisch sind, zum menschlichen Spiegelneuronensystem gehören. Genannt werden frontal der ventrale Prämotorkortex (PMV), der inferiore Frontalgyrus (IFG) mit dem dorsalen Prämotorkortex (PMD) und Teilen des Broca-Sprachzentrums sowie parietal der inferiore Parietallappen (IPL), der intraparietale Sulcus (IPS) und der superiore parietale Lappen (siehe Abbildung 2.2).

Auch der superiore temporale Sulcus (STS) wird oft im Zusammenhang mit dem Spiegelneuronensystem genannt. Dieser hat jedoch keine motorischen Eigenschaften und kann somit höchstens als assoziiert gelten (Rizzolatti und Craighero, 2004). Zusätzlich sprechen einige Autoren auch noch von einem limbischen Spiegelneuronensystem, das in der Insel und dem mesialen Frontalkortex lokalisiert sein soll (Cattaneo und Rizzolatti, 2009).

Zusammenfassend ergeben sich viele Hinweise, dass es auch bei Menschen Neuronen oder Neuronennetze gibt, die sowohl bei der Bewegungsbeobachtung als auch bei der Bewegungsausführung aktiv sind.

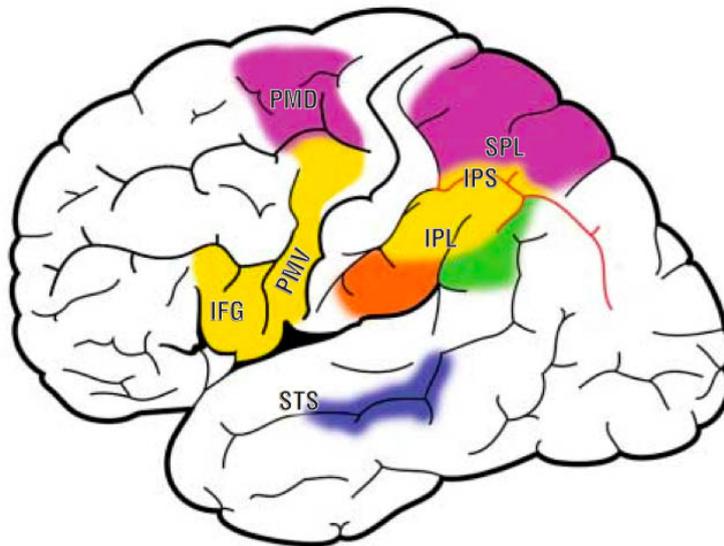


Abbildung 2.2: Menschliches Spiegelneuronensystem: Kortikale Areale die auf Beobachtung verschiedener Arten von Bewegungen reagieren. **Gelb:** transitive distale Bewegungen; **Lila:** Ausholbewegungen; **Orange:** Bewegungen mit Werkzeugen; **Grün:** intransitive Bewegungen; **Blau:** Teil des superioren temporalen sulcus (STS), der bei Bewegung der oberen Extremität aktiviert wird (aus Cattaneo und Rizzolatti (2009))

2.3 Bedeutung und Funktion des Spiegelneuronensystems

Sowohl bei Affen als auch bei Menschen wird viel über die Funktion und Bedeutung des Spiegelneuronensystems bzw. der Neuronen mit Spiegeleigenschaften spekuliert. Es werden vor allem zwei mögliche Bedeutungen dieser Neuronen diskutiert.

Zum einen könnte das Spiegelneuronensystem als *observation/execution matching system* eine Grundlage für die Fähigkeit zur Imitation von Bewegungen sein (Hari et al., 1998). Die beobachtete Bewegung führt demnach zu einer direkten Stimulation von einigen Neuronen, die auch eine Rolle bei der Bewegungskontrolle spielen. So kann die Bewegung direkt motorisch nachvollzogen, also imitiert werden.

Zum anderen könnte die Spiegelung der beobachteten Bewegung auf interne Modelle dazu dienen, die spezifische Bewegung als solche zu erkennen und im zweiten Schritt mit möglichen Absichten oder Zielen des Gegenübers zusammenzubringen (Rizzolatti und Craighero, 2004; Cattaneo und Rizzolatti, 2009; Lepage und Théoret,

2007). Des Weiteren sehen einige Autoren das Spiegelneuronensystem als wesentlich für die Entwicklung von Sprache an. Zugrunde liegt dem die Annahme, dass Geräusche von muskulärer Aktivität, wie beispielsweise beim Kauen, die entsprechenden Spiegelneuronen aktivieren und sich so Begriffe für die Tätigkeiten bilden konnten (Rizzolatti et al., 2001; Rizzolatti und Craighero, 2004). Es gibt auch Autoren, die vermuten, dass nicht muskuläre Bewegungsmuster durch das Spiegelneuronensystem repräsentiert werden, sondern Intentionen von Bewegungen (Gangitano et al., 2004).

Eine andere Erklärung der Eigenschaften und der Entstehung von Spiegelneuronen sieht diese als Nebenprodukt assoziativen Lernens. Grundlage dieser Annahme ist die Hebbsche Theorie, dass das gleichzeitige Feuern von Neuronen zu einer Verstärkung ihrer synaptischen Verbindung führt:

”The general idea is an old one, that any two cells or systems of cells that are repeatedly active at the same time will tend to become associated: so that activity in one facilitates activity in the other.” (Hebb (1949), Seite 70)

Laut Heyes (2010) und Hickok (2009) entstehen dementsprechend Verbindungen zwischen motorischen und sensorischen Neuronen dadurch, dass Bewegungen eines Säuglings von Bezugspersonen imitiert werden. Gleichzeitig mit den motorischen Neuronen des Säuglings feuern so auch sensorische Neuronen. Wenn der Säugling lacht und einen ebenfalls lachenden Erwachsenen sieht und hört, sind bei dem Säugling gleichzeitig die motorischen Neuronen für das Lachen als auch die Neuronen für das Beobachten und Hören des Lachens aktiv. Gemäß der Hebbschen Theorie könnte so eine Verstärkung der Verbindung von beim Lachen involvierten motorischen Neuronen mit bei der Beobachtung und dem Hören des Lachens involvierten sensorischen Neuronen entstehen. Auf diese Weise könnten sich motorische und sensorische Neuronen bezüglich der Bewegungsbeobachtung assoziieren und würden damit während der Reifung des kindlichen Gehirns Spiegeleigenschaften entwickeln.

Diese Assoziation von motorischen und sensorischen Neuronen entsteht demnach auch dadurch, dass Säuglinge ihre Hände beobachten, durch Selbstbeobachtung im Spiegel und durch Beobachtung gleicher Bewegungen anderer Kinder bei gemeinsamen Aktivitäten. Dabei betrifft dies nicht nur die Assoziation visueller, sondern

auch die auditiver und taktiler Neuronen mit motorischen.

Diese Theorie der Spiegelneuronen als Produkt des assoziativen Lernens erklärt laut Heyes (2010) die Eigenschaften der Spiegelneuronen besser als die Hypothese des *observation/execution matching systems*. Spiegelneuronen sind demnach nichts apriori (genetisch) Gegebenes, sondern ein Produkt der Auseinandersetzung des reifenden Gehirns mit der Umwelt.

2.4 Repräsentation von nicht ausführbaren Bewegungen im Spiegelneuronensystem

Das Spiegelneuronensystem und seine genaue Funktionsweise ist Gegenstand intensiver Forschung. Eine bisher nicht geklärte Frage ist, ob nur Bewegungen des individuellen motorischen Repertoires vom Spiegelneuronensystem repräsentiert werden. Offen ist also, ob die Beobachtung von Bewegungen, die nicht zum individuellen motorischen Repertoire gehören, die das Individuum also nicht ausführen kann, gleichwohl motorische Areale aktiviert. Gerade für die dem Spiegelneuronensystem zugeschriebene Rolle beim Erlernen bzw. Imitationslernen von Bewegungen ist von entscheidender Bedeutung, ob bzw. wie dieses System auf neue unbekannte Bewegungen reagiert. Die wenigen Arbeiten, die zu dieser Frage durchgeführt wurden, zeigen widersprüchliche Ergebnisse, die im Folgenden dargestellt werden sollen.

Romani et al. untersuchte mit transkranieller Magnetstimulation (TMS) bei gesunden Probanden die kortikale Erregbarkeit des primären Motorkortex (M1) während der Beobachtung von Fingerbewegungen, die biomechanisch möglich oder unmöglich sind (Romani et al., 2005). Die Fazilitierung des primären Motorkortex unterschied sich dabei während der Beobachtung der anatomisch möglichen Bewegungen nicht von der Fazilitierung bei der Beobachtung der anatomisch unmöglichen Bewegungen (Romani et al., 2005). Allerdings fand dieselbe Arbeitsgruppe bei der Untersuchung von Probanden mit funktioneller Kernspintomografie (im folgenden fMRI²) während der Beobachtung derselben Bewegungen bzw. desselben Stimulationsmaterials Unterschiede im Aktivierungsmuster sensomotorischer parietaler Areale. In motorischen Arealen fand sich entsprechend der TMS-Studie kein Unterschied (Costantini et al., 2005).

²Abkürzung der englischen Bezeichnung: Functional magnetic resonance imaging

2.4 Repräsentation von nicht ausführbaren Bewegungen im Spiegelneuronensystem



Abbildung 2.3: Mögliche und anatomisch unmögliche Bewegung: Costantini et al. (2005) benutzen unmögliche Bewegungen (rechts im Bild), die einen anatomisch möglichen Anfang haben.

Problematisch war dabei, dass die verwendeten anatomisch unmöglichen Bewegungen nicht von Beginn an unmöglich waren. Die Bewegungen gingen lediglich über das normale Maß hinaus und begannen demnach als mögliche Bewegungen (siehe Abbildung 2.3). Die Aktivierung liess sich also auch durch den möglichen Anteil erklären, worauf die Autoren selbstkritisch hinwiesen.

Im Gegensatz dazu steht das Ergebnis einer PET-Studie von Stevens et al. (2000). Den Probanden wurden nacheinander zwei Photos einer sitzenden Person, die ihren Arm vor oder hinter ihrem Bein hält, gezeigt. Je nachdem wie schnell die Photos hintereinander gezeigt wurden, entstand der Eindruck einer möglichen Bewegung um das Knie herum oder einer unmöglichen Bewegung durch das Bein hindurch. Dabei führte nur die Beobachtung der möglichen Bewegung zu einer Aktivierung motorischer Areale.

Buccino et al. (2004) verglichen mittels fMRI Aktivierungsmuster bei der Beobachtung von Bewegungen verschiedener Spezies. Die Probanden sahen Videos eines Hundes, eines Affen und eines Menschen beim Beißen und bei jeweiligen speziesspezifischen kommunikativen Bewegungen des Mundes: den Hund beim Bellen, den Affen beim Schmatzen und einen Menschen beim lautlosen Sprechen. Die Beobachtung von Beißen aktivierte unabhängig von der Spezies vergleichbare Areale, wohingegen Bellen, eine motorische Aktion, die nicht zum motorischen Repertoire des Menschen gehört, zu keiner Aktivierung dieser Areale führte.

Calvo-Merino et al. untersuchten mittels fMRI, ob die Beobachtung von Bewegungen, die ein Individuum beherrscht, zu einer anderen Aktivierung des Gehirns führt als Bewegungen, die es nicht beherrscht. Dafür sahen die Probanden Videos mit Ballett- und Capoeirabewegungen³, die bezüglich der involvierten Muskelgruppen aufeinander abgestimmt waren. Untersucht wurden professionelle Capoeira- und Balletttänzer und Laien. Dabei war die bilaterale prämotorische Hirnaktivierung der Ballett- und Capoeiratänzer ausgeprägter bei der Beobachtung ihres eigenen Stils. Dies galt sowohl im Vergleich mit der Beobachtung des fremden Tanzstils, als auch im Vergleich mit den jeweils anderen beiden Probandengruppen (Calvo-Merino et al., 2005).

Die Frage der Repräsentation von Bewegungen, die nicht zum motorischen Repertoire gehören, kann anhand der genannten Studien nicht vollständig geklärt werden. Die Ergebnisse weisen jedoch darauf hin, dass lediglich die Beobachtung von Handlungs- und Bewegungsabläufen, die zum motorische Repertoire des Beobachters gehören, zu einer Aktivierung motorischer Areale führt bzw. nur diese im Spiegelneuronensystem repräsentiert sind. Hieraus ergibt sich die physiologisch interessante und klinisch relevante Frage, ob die Beobachtung normalerweise möglicher menschlicher Bewegungen, die ein Individuum nicht oder nicht mehr ausführen kann (z.B. nach einem Schlaganfall mit Paresen), im Spiegelneuronensystem noch repräsentiert ist oder sie keine Resonanz mehr in diesem System auslösen kann.

2.5 Fragestellung

Wie im vorangegangenen Unterkapitel dargelegt, liegen Hinweise dafür vor, dass möglicherweise nur die Beobachtung von Bewegungen und Handlungen, die zum individuellen motorischen Repertoire gehören, also bereits erlernt sind, im Spiegelneuronensystem repräsentiert sind. Im Widerspruch dazu stehen Daten, die zeigen, dass auch anatomisch unmögliche Bewegungen zu einer Aktivierung des Spiegelneuronensystems führen. Hieraus ergibt sich die Frage, ob der genaue muskuläre Ablauf der beobachteten Bewegungen oder vielmehr nur die Intention der Bewegung im Spiegelneuronensystem repräsentiert ist? Diese Frage ist zentral für das Verständnis des Spiegelneuronensystems und dessen möglicher Rolle beim Imitationslernen. In Kapitel 2.4 wurde dargestellt, dass in den bisher vorliegenden Studien zur Beobachtung

³Capoeira ist ein brasilianischer Tanzstil.

von anatomisch unmöglichen Bewegungen nur solche mit anatomisch möglichem Anfang benutzt wurden. Dementsprechend ist offen, ob der mögliche Bewegungsbeginn zu einer Aktivierung des Spiegelneuronensystems geführt hat. Damit ist die grundsätzliche Frage, ob unmögliche Bewegungen zu einer Aktivierung des Spiegelneuronensystems führen, nicht geklärt.

Für die vorliegende Promotion wurden virtuelle Videos von anatomisch unmöglichen Bewegungen angefertigt, die von Anfang anatomisch unmöglich sind. Außerdem wurden virtuelle Videos entsprechender möglicher Bewegungen erstellt. Mit Hilfe dieser Videos wurde die Hypothese untersucht, dass die Beobachtung anatomisch unmöglicher Bewegungen das Spiegelneuronensystem nicht oder in geringerem Maße aktiviert als die Beobachtung biomechanisch möglicher, dem motorischen Repertoire zugehöriger Bewegungen mit gleicher Intention bzw. gleichem Ziel. Hierfür wurden 26 gesunde Probanden während der Beobachtung der virtuellen Videos mittels funktioneller Kernspintomographie untersucht.

Die Ergebnisse könnten zur Klärung der Frage beitragen, ob das Spiegelneuronensystem genaue muskuläre Abläufe abbildet oder eher Intentionen von Bewegungen. Diese Frage betrifft die Rolle des Spiegelneuronensystems beim Erlernen von Bewegungen, aber auch beim Wiedererlernen von Bewegungen beispielsweise nach einem Schlaganfall.

Das menschliche Gehirn verändert seine Struktur und Organisation nicht nur während seiner Entwicklung. Vielmehr muss sich das Gehirn über die gesamte Lebenszeit an veränderte Umstände, also andere Umweltbedingungen, neu erworbene Fähigkeiten oder entstandene Behinderungen anpassen. Es gibt Hinweise darauf, dass nicht nur durch Training, sondern auch durch das Beobachten von Bewegungen das motorische Gedächtnis beeinflusst werden kann. Nach längerer Beobachtung einer Daumenbewegung in eine bestimmte Richtung veränderte sich bei den Probanden die Richtung der durch transkranielle Magnetstimulation evozierten Daumenbewegung entsprechend der beobachteten Richtung (Stefan et al., 2005). Weiter gibt es Hinweise, dass die Bewegungsbeobachtung motorisches Lernen bei Gesunden verbessern kann (Heyes und Foster, 2002)(Osman et al., 2005). Es gibt zudem Daten, die dafür sprechen, dass durch eine Kombination aus Bewegungsbeobachtung und motorischem Training Defizite alter Menschen beim motorischen Lernen kompensiert werden können (Celnik et al., 2006).

Diese Befunde sind von besonderem Interesse für die Frage, ob Bewegungsbeobachtung als interventionelle Strategie zur Therapie von Patienten mit motorischen Defiziten, wie z.B. nach einem Schlaganfall, beitragen kann. Es ist dabei zu klären, ob durch Bewegungsbeobachtung das Wiedererlernen einer motorischen Aktion unterstützt werden kann. Eine Bewegungsbeobachtungstherapie könnte eine neue Möglichkeit zur Rehabilitation von Patienten nach Hirnläsionen mit stark eingeschränkter motorischer Funktion und schlechter Erholung sein.

Die vorliegende Arbeit könnte zum Verständnis des Lernens von Bewegungen bei Gesunden und Patienten mit Hirnläsionen beitragen. Ferner könnten die gewonnenen Erkenntnisse für das weitere Verständnis der neurophysiologischen Prozesse bei der Bewegungsbeobachtung hilfreich sein. Dies könnte die Weiterentwicklung neuer Therapiestrategien, die auf Bewegungsbeobachtung basieren, unterstützen. Klassische neurorehabilitative Therapien könnten durch Bewegungsbeobachtung ergänzt werden.

2.6 Theoretische Grundlagen der experimentellen Methoden

2.6.1 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Magnetresonanztomographie (MRT) bzw. Kernspintomographie ist eine diagnostische Messmethode mit deren Hilfe Schnittbilder des menschlichen Körpers angefertigt werden können. Die Schnittbilder sind hierbei grafische Darstellungen der gemessenen magnetischen Eigenschaften verschiedener Materialien oder Gewebe. Jeder einzelne Bildpunkt (Pixel) repräsentiert dabei in Form eines Grauwerts den Messwert eines Messwürfels (Voxel) an einem bestimmten Ort im Messobjekt.

Ein Kernspintomograph besteht, wie in Abbildung 2.4 dargestellt, aus einem starken äußeren Magneten, drei Gradientenspulen, einem Hochfrequenzsender, einem Hochfrequenzempfänger sowie Computersystemen zur Steuerung der Messung und Verarbeitung der Messdaten. Der äußere Magnet besteht aus einer supraleitenden Spule die durch flüssiges Helium auf Werte nahe dem natürlichen Nullpunkt gekühlt wird. Die Spule umgibt das Messfeld kreisförmig und erzeugt dort ein sehr starkes konstantes Magnetfeld B_0 . Wasserstoffmoleküle im Messfeld richten sich entlang der

magnetischen Achse von B_0 aus. Je nach Gerät kann das äußere Magnetfeld bis zu 7 Tesla betragen, was dem 200.000 Fachen des Erdmagnetfeldes entspricht. Der Hochfrequenzsender (HF Puls Generator) erzeugt hochfrequent wechselnde elektromagnetische Wellen, durch die Energie in das Messobjekt bzw. dessen Wasserstoffmoleküle eingestrahlt wird. Hierdurch lenkt die Achse der Wasserstoffmoleküle aus ihrer Position entlang B_0 aus und schwingt in diese zurück. Die Rückkehr in die Position entlang B_0 führt zu einer Energieabstrahlung in Form elektromagnetischer Wellen aus dem Messobjekt. Diese wird vom Hochfrequenzempfänger (HF Empfänger) aufgenommen und kann so gemessen werden. Die drei Gradientenspulen erzeugen entlang der drei Raumachsen x, y und z schwache magnetische Felder, deren Intensität entlang ihrer Achsen abnimmt (Gradientenfelder). An jedem Raumpunkt wird so ein spezifisches, aus x-, y- und z-Magnetfeld Komponente zusammengesetztes Gradientenfeld zum HF-Signal 'addiert'. Die Gradientenfelder ermöglichen es, aus dem Messsignal Messwerte für jedes einzelne Voxel im Messfeld mittels mathematischer Transformationen zu berechnen. Die Messwerte für die einzelnen Voxel werden dann meist als zweidimensionale Schichtbildern des Messobjekts dargestellt, wobei jedem Messwert ein Grauwert zugeordnet wird (Jäncke, 2005).

In den folgenden Unterabschnitten werden die der Kernspintomographie zugrundeliegenden physikalischen Mechanismen und Messverfahren überblicksweise beschrieben.

2.6.1.1 Kernspins im äußeren Magnetischen Feld

Die magnetischen Eigenschaften der Wasserstoffatome, die als Teil von Wasser einen Großteil des menschlichen Körpers ausmachen, sind Grundlage der Kernspintomografie. Wasserstoff hat ein einziges Proton und Atomkerne mit einer ungeraden Anzahl von Protonen und dementsprechend einer ungeraden Ordnungszahl, haben einen Netto-Eigendrehimpuls um ihre Längsachse, den sogenannten Kernspin. Als elektrische Ladung erzeugt der Wasserstoffkern bei dieser Drehung ein kleines Magnetfeld und stellt somit einen magnetischen Dipol dar. Im äußeren magnetischen Feld wie dem konstanten Magnetfeld B_0 des Kernspintomographen richten die Wasserstoffatome bzw. deren Drehachsen sich entlang dessen Achse aus. Dabei drehen sich die Wasserstoffatome um ihre eigene Achse und diese dreht sich wie bei einem Kreisel zusätzlich um die Achse des äußeren magnetischen Feldes (B_0). Diese Drehung (Präzession) und die Drehungsgeschwindigkeit (Präzessionsfrequenz oder Larmorfrequenz) ist von den Eigenschaften des Kerns und dem angelegten äußeren

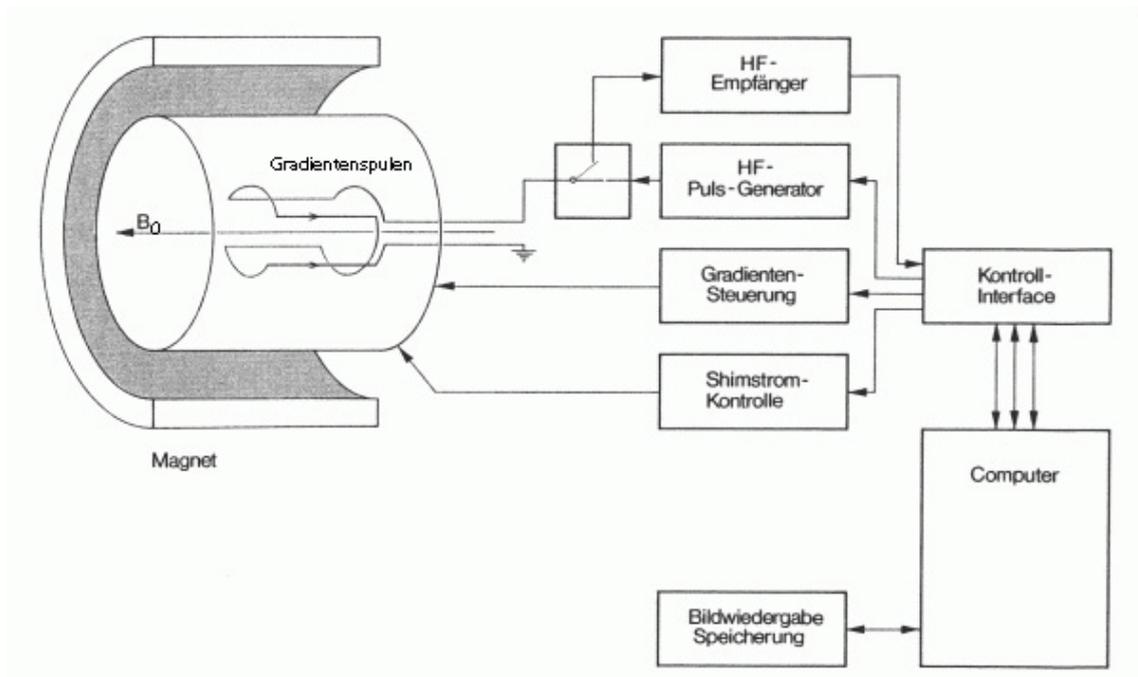


Abbildung 2.4: Aufbau MRT-Gerät: Der starke äußere Magnet erzeugt ein permanentes Magnetfeld B_0 . Im inneren des Aufbaus befinden sich drei Gradientenspulen, die der Ortskodierung dienen. Der HF Generator sendet elektromagnetische Impulse in das Messobjekt. Die dann wieder abgestrahlte Energie wird vom HF Empfänger gemessen. Das angeschlossene Computersystem steuert die Messung und verarbeitet die Messwerte zur Bildwiedergabe und Speicherung(modifiziert nach Institut für Telematik in der Medizin http://www.iftm.de/elearning/vmri/mr_einfuehrung/technik.htm).

Feld abhängig. Die Formel für die Larmorfrequenz ist:

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

Hierbei ist ω_0 die Larmorfrequenz, γ die Konstante für das gyromagnetische Verhältnis, das für jedes Element spezifisch ist (für Protonen 42,58 MHz/T und B_0 die Magnetfeldstärke in Tesla (Hornak, 2011).

Die Achse des äußeren Magnetfeldes wird als Z-Achse definiert, quer dazu wird eine Ebene durch X- und Y-Achse aufgespannt. Die Magnetisierungsvektoren der einzelnen Wasserstoffatome lassen sich mathematisch in eine Komponente quer (transversal) in der xy-Ebene und eine Komponente längs (longitudinal) entlang der Z-Achse, zum äußeren magnetischen Feld aufteilen. Die transversalen Komponenten der Wasserstoff-Magnetfelder heben sich in der Summe gegenseitig auf, da sie sich asynchron um ihre Z-Achse drehen. Asynchron heißt dabei, dass sie sich sowohl mit

unterschiedlicher Frequenz, also verschieden schnell, als auch mit unterschiedlicher Phase, d.h. von verschiedenen Startpunkten beginnend, um ihre Z-Achse drehen. Die Kernspins der einzelnen Wasserstoffatome (Einzelspins) sind also weder frequenz- noch phasengekoppelt. Einzig die longitudinalen Komponenten der vielen kleinen Magnetfelder der Wasserstoffkerne bilden in ihrer Summe den Netto-Magnet-Vektor (NMV) M_0 in Richtung der Z-Achse (siehe Abbildung 2.5)(Jäncke, 2005) . Dabei überwiegt die Summe der parallel zum Magnetfeld B_0 ausgerichteten Vektoren die der antiparallel ausgerichteten. Der physikalische Grund hierfür ist, dass eine antiparallele Ausrichtung instabiler ist (Carrington und McLachlan, 1967).



Abbildung 2.5: Netto-Magnet-Vektor: A: Einzelprotonenspins, B: Summe der Einzelprotonenspins. Transversale Komponenten heben sich in der Summe auf, longitudinale ergeben einen positiven Netto-Magnet-Vektor M_0 (modifiziert aus Siedentopf (2001)).

2.6.1.2 Anregung der Kernspins

Das im angelegten äußeren Magnetfeld relativ stabile System aus den Kernspins der Wasserstoffatome kann mit den elektromagnetischen Hochfrequenzimpulsen (HF-Impuls), die im Kernspintomographen durch den HF-Sender erzeugt werden, gestört werden. Wenn die Frequenz des HF-Impulses der o.g. Larmorfrequenz entspricht, kann sie den Kernspins der Protonen Energie zuführen. In dieser sogenannten Resonanzbedingung präzessieren die Protonen synchron, sie sind phasengekoppelt und klappen zu einem größeren Teil in die höherenergetische antiparallele Ausrichtung um. Dies wird als Anregung des Spin-Spin-Systems bezeichnet. Für den Netto-Magnet-Vektor heißt das, dass er nicht mehr längs der Z-Achse ausgerichtet ist, sondern sich aufgrund der Phasenkopplung je nach Stärke des HF-Impulses in bestimmten Maße in Richtung der xy-Ebene bewegt. Da die Protonen weiterhin um

die Z-Achse rotieren, erfolgt das Umklappen des NMV in die xy-Ebene spiralförmig (Abbildung 2.6). Der Winkel, um den der NMV gekippt wird (Flip-Winkel), lässt sich durch geeignete HF-Impulse sehr genau beeinflussen. Hierbei spielen vor allem die Dauer und Leistung des HF-Impulses eine große Rolle. Bei einem 90° HF-Impuls kippt der NMV in die xy-Ebene und genau die Hälfte aller Einzelprotonenspins sind in antiparallele Ausrichtung umgeklappt. Der NMV rotiert in diesem Fall also um die Z-Achse, die Quermagnetisierung M_{xy} ist maximal also gleich M_0 und die Längsmagnetisierung M_z ist gleich null. Die Einzelprotonenspins präzessieren nun sowohl in Phase als auch mit gleicher Frequenz, es kommt zur Frequenz- und Phasenkopplung (siehe Abbildung 2.7 B). Während der Drehung des NMV um die Z-Achse wird elektromagnetische Energie abgestrahlt, die in den Empfangsspulen eine Wechselspannung mit Larmorfrequenz induziert. Diese Wechselspannung wird gemessen und aus ihr werden die Messwerte für die einzelnen Voxel errechnet. Aus den Messwerten für die einzelnen Voxel können dann die Grauwerte für das Schichtbild berechnet werden (Jäncke, 2005).

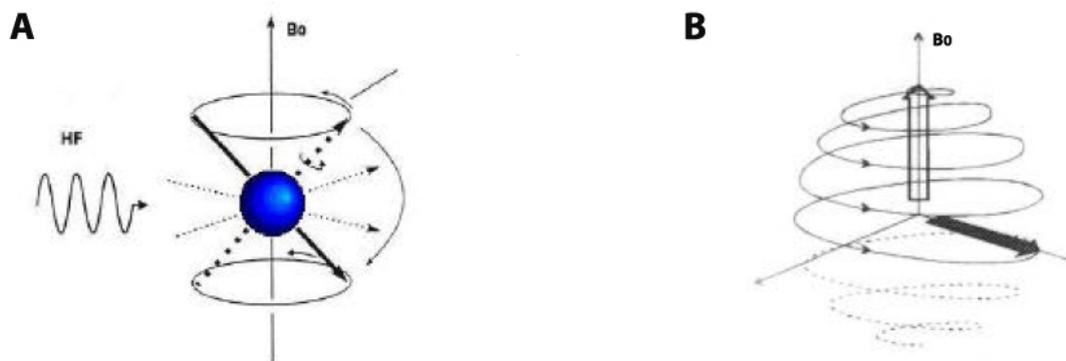


Abbildung 2.6: 90° HF-Impuls: A: Umklappen eines Einzelprotonenspins, B: Umklappen des Netto-Magnet-Vektors in einer Spiralbewegung (modifiziert aus Siedentopf (2001)).

Nach Ende des HF-Impulses kehren mit der Zeit immer mehr Einzelprotonenspins, die sich in energetisch instabiler antiparalleler Ausrichtung befinden, in die stabile, zum konstanten Magnetfeld B_0 parallele Ausrichtung zurück und es kommt zur Frequenz- und Phasenkopplung, wie in Abbildung 2.7 C dargestellt ist. In der Summe bedeutet dies, dass der NMV in die Z-Achse zurückklappt, also die Quermagnetisierung M_{xy} kleiner und die Längsmagnetisierung M_z wieder größer wird. Dabei fällt die ausgesendete elektromagnetische Energie und damit die gemessene Wechselspannung exponentiell ab, was als freier Induktionsabfall (free induction decay: FID)

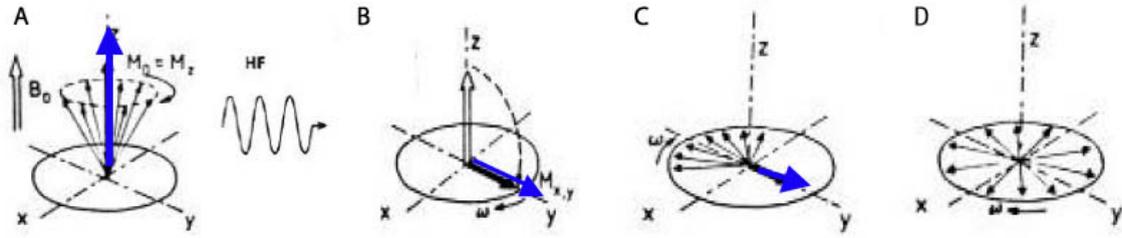


Abbildung 2.7: Auflösung der Frequenz und Phasenkopplung: A: Vor HF-Impuls besteht keine Nettoquermagnetisierung, B: Sofort nach HF-Impuls, alle Spins sind phasen- und frequenzgekoppelt, C und D: Die Phasen- und Frequenzkopplung löst sich auf (modifiziert aus Siedentopf (2001))

bezeichnet wird. Zwei im folgenden beschriebene physikalischen Vorgängen spielen bei diesem Vorgang eine Rolle.

Spin-Gitter-Wechselwirkung: Zusammenstöße der Atome führen dazu, dass die Einzelprotonenspins wieder in die energieärmere parallele Ausrichtung zurückklappen. Der Wiederanstieg der Längsmagnetisierung M_z zu ihrem Ausgangswert verläuft entsprechend folgender Exponentialfunktion:

$$M_z = M_0(1 - e^{-t/T_1}) \quad (2.2)$$

T_1 ist entsprechend dieser Funktion die Zeit, die M_z braucht um 63% seines Ausgangswertes zu erreichen und wird als T1-Relaxationszeit bezeichnet (Hornak, 2011). Grafisch ist dies in Abbildung 2.8 dargestellt. Bei biologischen Geweben liegt die T1-Relaxationszeit bei einer Magnetfeldstärke von 1,5 Tesla im Bereich von einer Sekunde. Zum Beispiel 260 ms für Fett und 1430ms für Blut (Jäncke, 2005).

Spin-Spin-Wechselwirkung: Durch die Magnetfelder der Einzelspins entstehen Magnetfeldinhomogenitäten, die dazu führen, dass die Einzelspins unterschiedlich schnell präzessieren, also ihre Frequenzkopplung verlieren, was dazu führt, dass sich auch ihre Phasenkopplung auflöst (Abbildung 2.7). Durch diese Phasenentkopplung heben sich nun die x und y Komponenten der Quermagnetisierung M_{xy} teilweise auf. Dieser Vorgang tritt wesentlich schneller ein als das Zurückklappen in die parallele Ausrichtung, die Summe der Quermagnetisierung M_{xy} nimmt demnach wesentlich schneller ab als die Längsmagnetisierung M_z zunimmt. Die Abnahme der Quermagnetisierung, die sogenannte T2-Relaxation, verläuft nach folgender Exponential-

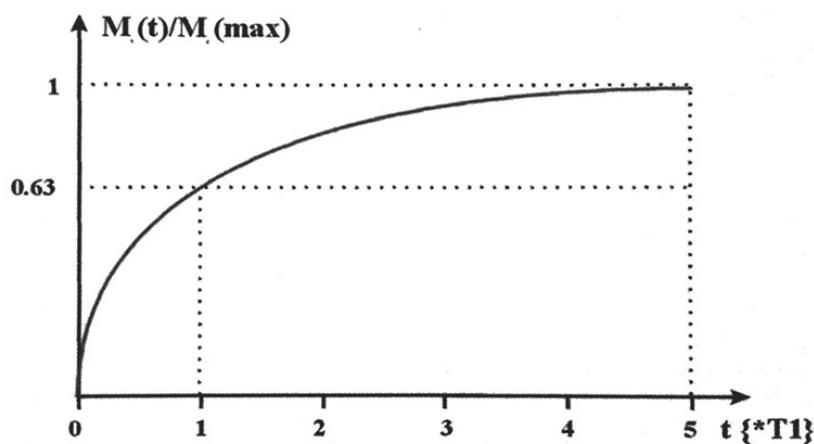


Abbildung 2.8: **T1-Relaxation:** Wiederanstieg von der Längsmagnetisierung M_z nach Ende des HF-Impulses (aus Jäncke (2005)).

funktion

$$M_{xy} = M_{xy_{max}} e^{-t/T_2} \quad (2.3)$$

T_2 ist dementsprechend die Zeit, die M_{xy} braucht um auf 37% seines Maximalwertes $M_{xy_{max}}$ abzufallen (Hornak, 2011). Grafisch ist dies in Abbildung 2.9 dargestellt. Die T2-Relaxationszeit beträgt bei biologischen Geweben ungefähr ein Zehntel der

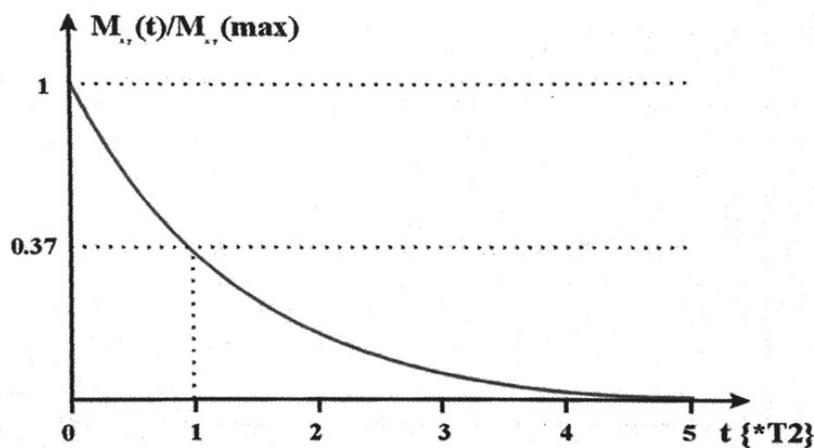


Abbildung 2.9: **T2-Relaxation:** Wiederabfall der Quermagnetisierung M_{xy} bis auf Null nach Ende des HF-Impulses (aus Jäncke (2005)).

T1-Relaxationszeit. Beispielsweise werden bei einer Magnetfeldstärke von 1,5 Tesla

für graue Hirnsubstanz T1-Relaxationszeiten von um 900 ms und T2-Relaxationszeiten von um 100ms angegeben (siehe Tabelle 2.1).

Gewebe	T1 (ms)	T2 (ms)
Liquor	800 - 2000	110 - 2000
Weißer Substanz	860 - 920	70 - 110
Graue Substanz	760 - 1080	90 - 110
Hirnhäute	500 - 2200	50 - 165
Muskel	950 - 1820	20 - 67
Fett	200 - 750	53 - 94
Blut oxygeniert	160 - 200	1390 - 1480
Blut deoxygeniert	230 - 280	1390 - 1480

Tabelle 2.1: Relaxationszeiten unterschiedlicher biologischer Gewebe (aus Jäncke (2005)).

Die T_2 -Zeit ist auf ein praktisch nicht herstellbares homogenes äußeres Magnetfeld bezogen und damit ein theoretischer Wert. Das tatsächliche durch den Kernspintomographen erzeugte Magnetfeld B_0 weist technisch und physikalisch unvermeidbare Inhomogenitäten auf. Diese werden durch den Kernspintomographen selber und den Körper des Probanden verursacht. Diese Inhomogenitäten des Magnetfeldes führen zu zusätzlichen Dephasierungen. Die Quermagnetisierung nimmt also tatsächlich schneller ab als mit T_2 , nämlich mit der Zeit T_2^* (Jäncke, 2005).

2.6.1.3 Erstellung des MRT Schnittbildes

Gewebeeigenschaften

Für die Darstellung anatomischer Strukturen mittels Kernspintomographie ist entscheidend, dass unterschiedliche Gewebe zum Teil sehr verschiedene T_1 -, T_2 - und T_2^* -Zeiten bzw. -Konstanten haben. Zu einem bestimmten Messzeitpunkt erzeugen sie verschieden viel Wechsellspannung in der Empfangsspule. Die Stärke des Signals, das von einem Gewebe abgestrahlt wird, hängt von drei Faktoren ab, der Protonendichte und den gewebespezifischen T1- und T2-Relaxationszeiten. Je nach Einstellung der technischen Messparameter (Messsequenz) können diese Faktoren hervorgehoben werden. Dies wird als Wichtung der Messung bezeichnet. Gängige in der diagnostischen Nutzung der Kernspintomographie verwendete Messsequenzen ergeben protonendichtegewichtete (density-weighted: DW), T1- oder T2-gewichtete Bilder. Mit verschiedenen Messsequenzen können entsprechend der Fragestellung

Gewebekontraste betont werden (Jäncke, 2005). Im wesentlichen werden dabei die Parameter Repetitionszeit (TR) und Echozeit (TE) variiert, die im folgenden näher erläutert werden.

Repetitionszeit (TR)

Die Erstellung eines MR-Volumenbildes, beispielsweise des Gehirns, erfolgt schichtweise, wobei die Schichten nacheinander mehrmals mit Sequenzen aus HF-Impulsen angeregt und gemessen werden. Die Zeit, die zwischen aufeinander folgenden HF-Impulsen und Messungen derselben Schicht verstreicht, wird Repetitionszeit (TR) genannt. Während dieser Zeit, also nach Ende des HF-Impulses, baut sich die Längsmagnetisierung M_z der Kernspins der Schicht wieder auf. Dies geschieht gemäß der Gleichung 2.2 bis der nächste HF-Impuls den NMV wieder in die xy-Ebene zurückklappen lässt und damit M_z gegen Null geht. Je länger also die TR und je kürzer die gewebespezifische T1 Konstante ist, desto mehr Längsmagnetisierung kann sich bis zum nächsten HF-Impuls wieder aufbauen. Gewebe, deren T1-Konstanten nahe an der gewählten TR liegen, erzeugen demnach besonders viel Signal und werden im MR-Bild hell dargestellt. Bilder mit einer kurzen TR bezeichnet man als T1-gewichtete Bilder. Fett, weiße Substanz und graue Substanz haben in dieser Reihenfolge im Gegensatz zu Liquor relativ kurze T1-Konstanten, sie erscheinen auf einem T1-gewichteten Bild hell und Liquor dunkel (siehe Abbildung 2.12 A und Tabelle 2.1). Wird eine lange TR gewählt, kann die Längsmagnetisierung sich in allen Geweben wieder aufbauen (relaxieren), das Bild hat also eine geringe T1-Wichtung.

Echozeit (TE)

Neben der TR ist die Zeit, die zwischen Anregung durch den HF-Impuls und der Messung des MR-Signals verstreicht, die Echozeit (TE), eine entscheidende Größe. Wie in Kapitel 2.6.1.2 beschrieben, dephasieren die Kernspins nach Ende des HF-Impulses. Daher sollte die TE möglichst kurz sein, um möglichst viel Signal zu messen. Eine Methode, um die Kernspins wieder in Phase zu bringen und damit die Signalintensität wieder zu erhöhen, ist die sogenannte Spin-Echo-Sequenz. Hierbei wird zu einer bestimmten Zeit T nach dem 90° HF-Impuls, der den NMV in die xy-Ebene kippt, ein zweiter 180° Impuls ausgesendet. Dieser führt dazu, dass die Kernspins um 180° und damit auf die andere Seite der Z-Achse gekippt werden. Vor dem 180° Puls sind die Kernspins bereits dephasiert, sie präzisieren also unterschiedlich schnell. Dadurch, dass die Kernspins um 180° gekippt werden, sind nach dem

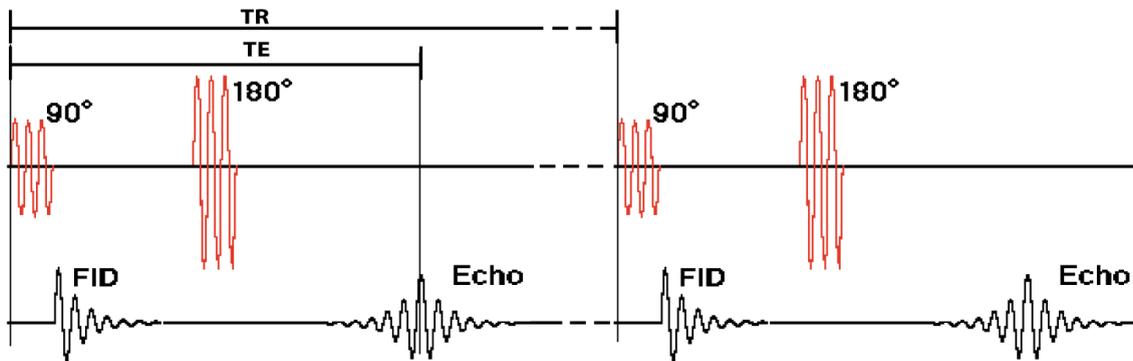


Abbildung 2.10: Spin-Echo-Sequenz: Eine bestimmte Zeit T nach dem 90° -HF-Impuls wird ein 180° -HF-Impuls gesendet, so dass nach der Zeit $2T$ das Signal wieder maximal ist (modifiziert aus Hornak (2011)).

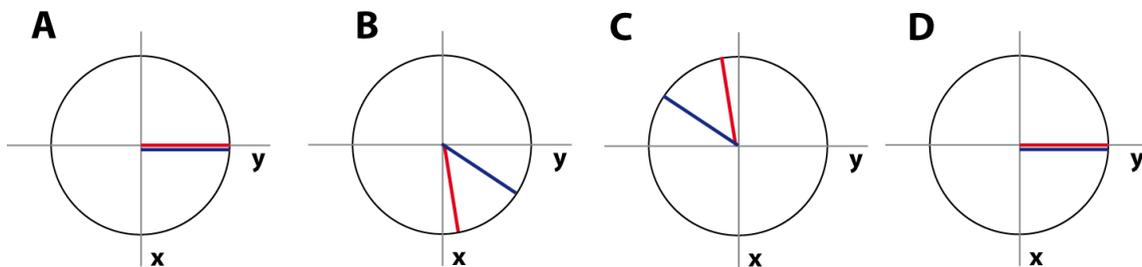


Abbildung 2.11: Prinzip des Spin-Echos A: Zum Zeitpunkt des 90° -HF-Impulses sind alle Spins in Phase, B: Kurz vor dem 180° -HF-Impuls sind die Spins dephasiert (rot präzessiert schneller als blau), C: Kurz nach dem 180° -HF-Impuls (Blau präzessiert vor rot) D: Zum Zeitpunkt $2T$: Rot hat Blau wieder eingeholt. Damit sind die Spins wieder in Phase (modifiziert aus Hornak (2011)).

180° Puls die langsameren Kernspins vor den schnelleren. Nach der gleichen Zeit T sind die Kernspins wieder in Phase und das Signal wieder maximal (siehe Abbildung 2.10 und 2.11).

Für den Einfluss der T_2 -Relaxation auf das MR-Bild ist die Echozeit entscheidend. Bei kurzer Echozeit ist die T_2 -Relaxation noch am Anfang ihres Abfalls und deshalb ihr Einfluss auf das Signal gering. Entsprechend vergrößert sich der Einfluss bei längeren Echozeiten, Bilder mit langer Echozeit haben eine starke T_2 -Wichtung. Auf T_2 -gewichteten Bildern sind Gewebe mit kurzen T_2 -Zeiten dunkel und mit langen hell. So stellt sich die graue und weiße Substanz in Abbildung 2.12 B dunkel dar, der Liquor dagegen hell (siehe Tabelle 2.1).

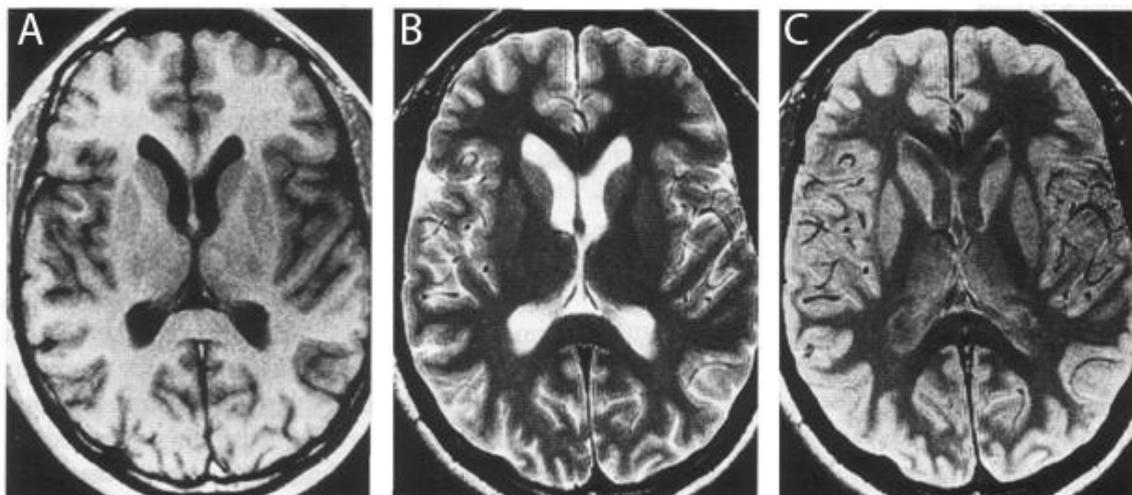


Abbildung 2.12: MRT-Schnittbilder A: T1-gewichtetes Bild, B: T2-gewichtetes Bild, C: DW-gewichtetes Bild (modifiziert aus Siedentopf (2001)).

Darstellung und Berechnung räumlicher Informationen

Bei einer MRT-Messung wird ein bestimmtes Messvolumen, in dem sich das Messobjekt bzw. ein Teil von ihm befindet, schichtweise gemessen. Dabei wird für jeden Voxel des Messvolumens ein Messwert bestimmt, wobei die Seitenlängen der Voxel von den Messeinstellungen abhängen. Dieser Messwert repräsentiert die von den im Voxel befindlichen Kernspins abgestrahlte elektromagnetische Energie. Die gesamten Messwerte der Voxel eines Messvolumens sind Werte einer dreidimensionalen Matrix. Das berechnete MRT-Schnittbild ist eine dreidimensionale Darstellung dieser Matrix, wobei die Messwerte als Grauwerte dargestellt sind. Dabei repräsentiert schwarz kein Signal und weiß maximales Signal, immer bezogen auf den definierten Messbereich.

Bei Messungen des Gehirns liegen die Schichten des MRT-Schnittbildes in der Transversalebene und liegen damit einer durch X- und Y-Achse aufgespannten Ebene orthogonal zur Z-Achse des Kernspintomographen. Per Definition wird jede Schicht in Spalten entlang der X-Achse und Zeilen entlang der Y-Achse unterteilt. Die genaue Position und Größe eines Voxels wird so über diskrete Abschnitte auf der X-, Y- und Z-Achse definiert. Die Voxelgröße entspricht der Auflösung des Messergebnisses. In der grafischen Ergebnisdarstellung, dem MRT Schnittbild, ist jeder Voxel ein homogener Quader mit einer bestimmten Graustufe und repräsentiert den durchschnittlichen Messwert in dem ihm entsprechenden Volumen.

Das in den Empfangsspulen empfangene FID-Signal ist gleich der Summe aller abklingenden Transversalmagnetisierungen des angeregten Gewebes. Um daraus ei-

ne dreidimensionale Messwertmatrix bzw. ein dreidimensionales Bild berechnen zu können, müssen also Verfahren zur Unterscheidung der einzelnen Voxel benutzt werden. Hierfür werden dem FID-Signal über zusätzlich angelegte Magnetfelder Ortsinformationen hinzugefügt. Für die Erzeugung dieser zusätzlichen Magnetfelder werden drei Paare von Gradientenspulen benutzt. Dabei verstärkt jeweils eine Gradientenspule das äußere Magnetfeld entlang einer Raumrichtung, während die andere es um den gleichen Betrag schwächt. Auf diese Weise entsteht zwischen ihnen entlang einer Raumrichtung ein linearer Gradient. Für alle drei Richtungen des Raumes gibt es ein Gradientenspulenpaar. Hierbei sorgen die Z-Gradientenspulen entlang der Longitudinalachse dafür, dass am Kopfende das Magnetfeld am größten ist und dann linear bis zum Hals abfällt. Die X-Gradientenspulen erzeugen einen Gradienten entlang der Horizontalachse vom linken zum rechten Ohr und die Y-Gradientenspulen einen entlang der Sagittalachse vom Hinterhaupt bis zur Nase.

Der Magnetfeldgradient entlang der Z-Achse kann, wie im folgenden genauer beschrieben, zur selektiven Anregung der Schichten entlang der Z-Achse benutzt werden. Dies wird als selektive Schichtanregung bezeichnet und ermöglicht die Bestimmung der Z-Koordinate der einzelnen Voxel. Die Magnetfeldgradienten entlang der X- und Y-Achse können bei der Datenverarbeitung über mathematische Verfahren zur Differenzierung der Voxel in einer bestimmten Schicht benutzt werden. Letzteres wird als Ortskodierung bezeichnet und ermöglicht mittels Frequenzkodierung die Bestimmung der X- und mittels Phasenkodierung der Y-Koordinaten der einzelnen Voxel.

Selektive Schichtanregung entlang der Z-Achse: Wie oben beschrieben, ist die Larmorfrequenz abhängig von der Stärke des Magnetfeldes und außerdem zur Anregung der Kernspins ein HF-Impuls mit entsprechender Larmorfrequenz nötig. Für die selektive Schichtanregung bedeutet dies, dass eine Schicht selektiv durch die Wahl der Frequenz des HF-Impulses entsprechend ihrer Z-Koordinate angeregt werden kann. So erzeugt der HF-Impuls nur in einer bestimmten Schicht Resonanz. Die Schichtdicke wird durch die Bandbreite der im HF-Impuls ausgesendeten Frequenzen bestimmt. Hierdurch kann also das zu messende Volumen schichtweise und orthogonal zum äußeren magnetischen Feld B_0 , also orthogonal zur Z-Achse, angeregt und damit nur eine Schicht zur Zeit gemessen werden. Dies ermöglicht die Differenzierung der einzelnen Schichten und so die mathematische Bestimmung der Position der gemessenen Voxel auf der Z-Achse.

Frequenzkodierung entlang der X-Achse: Der Magnetfeldgradient, der entlang der X-Achse angelegt wird, führt dazu, dass sich die Frequenzen, mit der die Kernspins präzessieren, entlang der X-Achse linear erhöhen. Dies wird als Frequenzkodierung bezeichnet und bewirkt, dass sich die Frequenzen der Kernspins mit verschiedener X-Koordinate voneinander unterscheiden. Da das FID-Signal mathematisch als zusammengesetzte Funktion betrachtet werden kann, kann es mittels Fourier-Transformation nach Frequenzen zerlegt werden. So kann anhand der jeweiligen Frequenz aus dem FID-Signal die Signalstärke bzw. die Transversalmagnetisierung an jedem Ort entsprechend seiner X-Koordinate berechnet werden.

Phasenkodierung entlang der Y-Achse: Der Magnetfeldgradient entlang der Y-Achse wird nur kurzzeitig angelegt. Dies sorgt dafür, dass die im höheren Bereich des Gradienten liegenden Kernspins kurzzeitig schneller präzessieren als diejenigen im schwächeren Bereich, so dass es zwischen den Kernspins eine von der Y-Koordinate abhängige Phasenverschiebung gibt. Dies wird als Phasenkodierung bezeichnet und ermöglicht, aus dem FID-Signal die unterschiedlichen Phasenlagen der Kernspins mit der Fourier-Transformation zu berechnen. Somit lässt sich nun auch die Höhe der Transversalmagnetisierung an einem Ort bestimmter Y-Koordinate berechnen.

2.6.1.4 Pulssequenzen

Eine bestimmte Pulssequenz setzt sich aus einer bestimmten Folge von HF- und Gradientenimpulsen zusammen. Je nach Art und Zweck der Messung können eine Vielzahl an Parametern der Pulssequenzen variiert werden. Im folgenden werden nur die für mein Experiment benutzten Sequenzen beschrieben.

Gradientecho-Sequenzen

Bei den Gradientecho-Sequenzen wird im Gegensatz zu den oben beschriebenen Spin-Echo-Sequenzen kein 180° -HF-Impuls verwendet, um ein Echo zu erzeugen, was eine erhebliche Zeitersparnis bedeutet. Zur Echoerzeugung wird vielmehr der Gradient zur Frequenzkodierung zuerst mit negativer Polarität eingeschaltet, wobei die Kernspins dephasieren, um ihn danach mit positiver Polarität zur Rephasierung der Kernspins und damit Echoerzeugung zu nutzen. Hiermit wird erreicht, dass das Echo weit in der TR liegt und so das Signal in seiner ganzen Breite gemessen werden kann (siehe Abbildung 2.13). Bei Gradientecho-Sequenzen kann der HF-Impuls so eingestellt werden, dass Flip-Winkel von 10° - 90° erreicht werden. Der Vorteil einer

geringeren Kippung als 90° besteht in einer möglichen Verkürzung der TR, da die Längsmagnetisierung schneller wieder hergestellt ist. Sequenzen, die niedrigere Flip-Winkel als 90° haben, werden Fast-Low-Angle-Shot-(FLASH-)Sequenzen genannt. Zusätzlich zu kürzerer Messdauer im Vergleich zu den Spin-Echo-Sequenzen ist bei den Gradient-Echo-Sequenzen das Signal-zu-Rauschen-Verhältnis besser und erlaubt starke T1- und T2-Wichtungen.

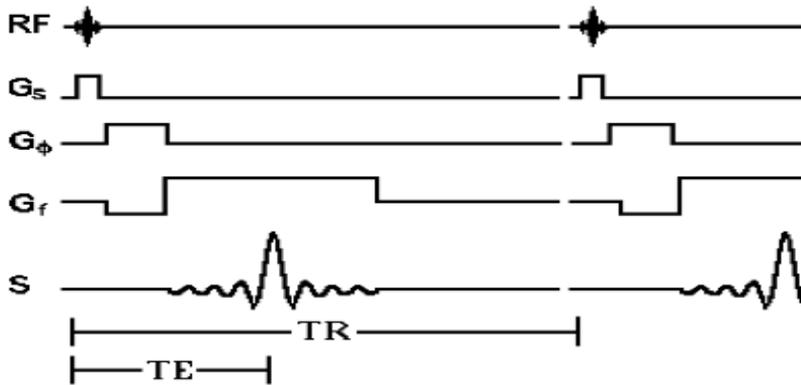


Abbildung 2.13: Gradient-Echo-Sequenz: RF = HF-Impuls, G_s = Gradient zur Schichtselektion, G_ϕ = Gradient zur Phasenkodierung, G_f = Gradient zur Frequenzkodierung, s = Signal (aus Hornak (2011)).

In dieser Arbeit werden zwei verschiedene Typen von Gradientecho-Sequenzen zur Datenerhebung genutzt und darum hier ausführlicher beschrieben:

3D MP RAGE: Zur Messung von hochauflösten anatomischen Bildern des Gehirns wurde die sogenannte 3D MP RAGE (dreidimensionale Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo Imaging) Technik angewendet. Diese Technik wurde von Mugler und Brookeman (1990) entwickelt und ist eine Weiterentwicklung der Snapshot-FLASH (fastlow-angleshot) Sequenz, die von Haase et al. (1989) entwickelt wurde. Typischerweise besteht eine 3D MP RAGE-Sequenz aus einer Wiederholung von drei Schritten (siehe Abbildung 2.14). Diese bestehen aus einer Vormagnetisierung, die dazu dient einen besseren Bildkontrast zu generieren, gefolgt von der Messung mit einer Gradient-Echo-Sequenz mit kurzer TR und zuletzt der Wiederherstellung der Magnetisierung zur weiteren Kontrastkontrolle. Die MPRAGE-Technik hat ein ähnlich hohes Signal-zu-Rausch-Verhältnis wie die konventionelle 3D-Bildgebung, ist aber wesentlich schneller. Für ein anatomisches 3D-Bild des Ge-

hirns mit einer Voxelgröße von 1 mm^3 werden ca. 7 Minuten benötigt (Mugler und Brookeman, 1991).

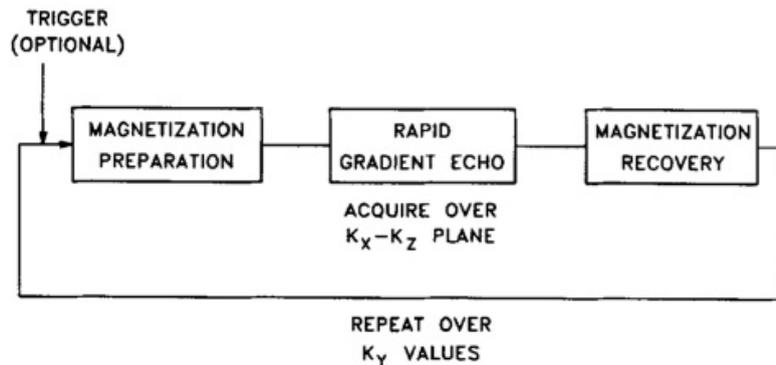


Abbildung 2.14: 3D MP RAGE: Nach dem Trigger wird das Messobjekt Vormagnetisiert, dann folgt ein schneller Gradient-Echo-Puls bevor die Längsmagnetisierung wieder hergestellt wird. Diese Abfolge wird wiederholt bis alle Schichten des Messobjektes gemessen sind (Schematische Darstellung aus Mugler und Brookeman (1990)).

Echoplanare Pulssequenz: Für die Messung der funktionellen Datensätze wurde eine echoplanare Pulssequenz, eine sogenannte EPI-Sequenz (Echoplanar Imaging) benutzt. Diese besonders schnellen Gradientenecho-Sequenzen generieren bis zu 128 Echos innerhalb einer TR. Damit kann ein komplettes 3D-Bild des Gehirns mit einer relativ hohen Auflösung (hier $2,5 \text{ mm}^3$) innerhalb einer TR gemessen werden. Nachteile dieser Messesequenz sind, dass Feldinhomogenitäten nicht ausgeglichen werden können und dass diese durch die wiederholte Gradientenschaltung zusätzlich begünstigt werden. Die schnelle Gradientenschaltung führt außerdem zu einer erheblichen Lärmentwicklung.

Eine echoplanare Pulssequenz startet mit einem 90° schichtselektiven HF-Puls und einem gleichzeitigen schichtselektiven Gradientenpuls, gefolgt von einem phasen- und einem frequenzkodierenden Gradientenpuls. Es folgt ein 180° HF-Puls, dem sich schnell alternierende schichtselektive, phasen- und frequenzkodierende Gradienten anschließen. So werden in einer Messung alle Voxel des Messvolumens kodiert (siehe Abbildung 2.15). So können mit einer Pulssequenz bzw. innerhalb einer TR alle Schichten des Messvolumens gemessen werden (für eine genauere mathematische Darstellung siehe Hornak (2011)). Derartige schnelle Messesequenzen bilden die technische Grundlage für die Messungen von funktionellen Daten des Gehirns.

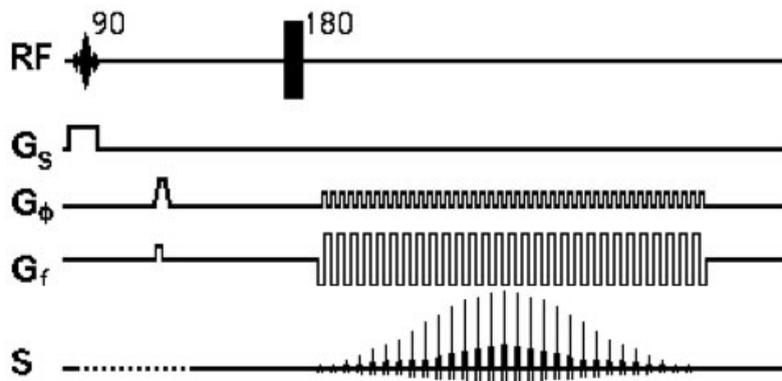


Abbildung 2.15: Echoplanare Puls-Sequenz: RF = HF-Impuls, G_s = Gradient zur Schichtselektion, G_ϕ = Gradient zur Phasenkodierung, G_f = Gradient zur Frequenzkodierung, s = Signal (aus Hornak (2011)).

2.6.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie

Die funktionelle Kernspintomographie ist eine bildgebende Methode zur indirekten Messung von Hirnaktivitäten. Die Veränderungen der Hirnaktivität während der experimentellen Aufgaben sollen mit den vermuteten Funktionen bestimmter Hirnareale in Zusammenhang gebracht werden. Dieses allgemeine Erkenntnisziel teilt die fMRI mit diversen anderen Messmethoden, wie Positronen Emissions Tomographie (PET), Magnetenzephalographie (MEG), Elektroenzephalographie (EEG), Transkranielle Magnetstimulation (TMS).

2.6.2.1 Signalentstehung: BOLD-Kontrast

Bei der fMRI soll die Hirnaktivität durch den Vergleich der Messwerte der räumlichen Einheiten (Voxel) zu verschiedenen Zeitpunkten des Experiments in Relation zu den experimentellen Variablen bestimmt werden. Die durchschnittlichen Werte vieler Messwiederholungen werden statistisch quantifiziert und mit den im Experiment untersuchten Funktionen bzw. Aufgaben korreliert. Verschiedene Faktoren führen zu einer Veränderung der magnetischen Eigenschaften eines Voxels des Gehirns und damit des MR-Bildkontrasts. Für den fMRI Bildkontrast sind dabei vor allem Veränderung des Blutvolumens, des Blutflusses und der lokalen Sauerstoffsättigung des Blutes wichtig. Letztgenannter Kontrastmechanismus, der als Blood-Oxygenation-Level-Dependent-Kontrast (BOLD-Kontrast) bezeichnet wird, wird am häufigsten verwendet (Haller und Bartsch, 2009).

Hierbei werden die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von mit Sauerstoff gesättigtem (oxygeniertem) und sauerstoffarmen (desoxygeniertem) Hämoglobin als Kontrastmittel genutzt. Hämoglobin mit gebundenem Sauerstoff (Oxyhämoglobin) ist diamagnetisch und hat damit eine ähnlich magnetische Suszeptibilität und ist ähnlich im äußeren Magnetfeld magnetisierbar wie sonstiges biologisches Gewebe. Hämoglobin ohne gebundenen Sauerstoff (Desoxyhämoglobin) hat hingegen eine höhere magnetische Suszeptibilität. Es ist paramagnetisch und verhält sich im magnetischen Feld wie ein kleiner Stabmagnet. Dadurch führt Desoxyhämoglobin zu Suszeptibilitätsartefakten im magnetischen Feld und letztendlich zu einer Signalabnahme, die den Bildkontrast verändert. Die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin waren schon lange bekannt (Pauling und Coryell, 1936) bevor sie für die funktionelle Kernspintomographie zunächst im Tierversuch (Ogawa et al., 1990a,b; Ogawa und Lee, 1990) dann auch bei Menschen nutzbar gemacht wurde (Ogawa et al., 1992; Logothetis, 2002). Je nach Feldstärke des benutzten Kernspintomographen kann dieser Signalunterschied 1-15% betragen (Jäncke, 2005).

Dem Konzept des BOLD-Kontrasts liegt die Hypothese zugrunde, dass aktive Hirnareale bzw. Neuronenverbände vermehrt Glukose- und Sauerstoff verbrauchen sowie Stoffwechselendprodukte und Kohlendioxid produzieren. Über die Autoregulation der zerebralen Blutversorgung und durch direkte vasodilatative Effekte der Stoffwechselendprodukte werden diese Hirnareale stärker durchblutet. Der Anstieg der Durchblutung übersteigt jedoch den Bedarf, so dass die Autoregulation zu einem lokalen Anstieg der Sauerstoffsättigung in den aktiven Hirnarealen führt (Ogawa et al., 1990a,b). Hinweise für diesen Mechanismus geben diverse Studien mit Methoden wie PET und optischen Messungen (Logothetis, 2002). Die lokale Erhöhung der Sauerstoffsättigung ist durch die oben beschriebenen unterschiedlichen Eigenschaften von Oxy- und Desoxyhämoglobin im T2*-Signal messbar (Forster et al., 1998).

Offen sind jedoch noch viele Fragen bezüglich anderer Mechanismen, die zur Entstehung des BOLD-Signals beitragen, und ob das BOLD-Signal in allen Hirnregionen vergleichbar ist. Der schnellen Vasodilatation (Erhöhung des BOLD-Signals) steht eine langsame Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs gegenüber, die abhängig ist von der Anzahl der aktiven Zellen (Abnahme des BOLD-Signals). Das bedeutet, dass sich die BOLD-Amplitude mit der Frequenz der Aktionspotentiale erhöht und mit der

Anzahl der aktivierten Zellen sinkt. Wie genau diese Mechanismen sich beeinflussen, ist bislang nicht eindeutig geklärt (Heeger und Ress, 2002). Unklar ist außerdem inwiefern das BOLD-Signal von Prozessen am Zellkörper der Neuronen oder vielmehr an Synapsen bestimmt wird (Villringer und Dirnagl, 1995; Logothetis et al., 2001; Logothetis, 2002; Logothetis und Wandell, 2004; Nair, 2005; Buxton, 2012). Auch ein Einfluss der Astrozyten auf das BOLD-Signal wird diskutiert (Heeger und Ress, 2002). Zusätzlich wird die Komplexität der Interpretation des BOLD-Signals dadurch erhöht, dass es Studien gibt, die neben positiven auch negative BOLD-Signale finden, was u.a. als Zeichen verminderter neuronale Aktivität bzw. Inhibierung interpretiert wird (Nair, 2005). Des Weiteren gibt es auch Autoren, die die Rückschlüsse vom BOLD-Signal auf die neuronale Aktivität in Zweifel ziehen (op de Beeck et al., 2001).

Auch die sogenannte BOLD-Antwort, die in dieser Arbeit zugrundegelegt wird, ist bis heute Gegenstand kontroverser Diskussion (Hu und Yacoub, 2012; Buxton, 2012). Angenommen wird, dass eine kurze, weniger als eine Sekunde dauernde neuronale Aktivität zur BOLD-Antwort führt, die ca. 16 s andauert. Die BOLD-Antwort beginnt mit einem initialen Abfall der Signalintensität (initial dip), da der Sauerstoffüberschuss sich erst ca. zwei Sekunden nach Aktivierung einstellt. Danach folgt ein starker Signalanstieg, der nach ca. vier bis zehn Sekunden sein Maximum erreicht und nach zehn Sekunden in einem Signalabfall endet (post stimulus undershoot). Es wird dabei weiterhin angenommen, dass mit ansteigender neuronaler Aktivität die BOLD-Signalintensität annähernd linear ansteigt. Als lineares System kann das BOLD-Signal mathematisch mit der hemodynamic response function (HRF) modelliert werden (siehe Abbildung 2.16 rechts). Dies zugrundegelegt kann für jedes neuronale Aktivierungsmuster eine hypothetische HRF berechnet werden. Es gibt Untersuchungen, die zeigen, dass die HRF individuell sehr verschieden sein kann, aber sich bei einem Individuum sehr stabil reproduzieren lässt. Eine weitere Schwierigkeit ist, dass die Formen der HRF je nach Hirnregion variieren können. Beides lässt sich auf unterschiedliche vaskuläre Formierungen zurückführen. Obwohl sich die neuronale Aktivität in Millisekunden abspielt, währen die BOLD-Antwort mehrere Sekunden lang andauert, kann zwischen Erregungen mit einem kleinerem zeitlichen Abstand als die Dauer der HRF unterschieden werden. Unter der Annahme, dass die BOLD-Antworten sich summieren, kann aus mehreren HRF die spezifischen HRF bzw. die convolved HRF modelliert werden, wie in Abbildung 2.16 rechte Spalte

dargestellt (Aguirre, 2010).

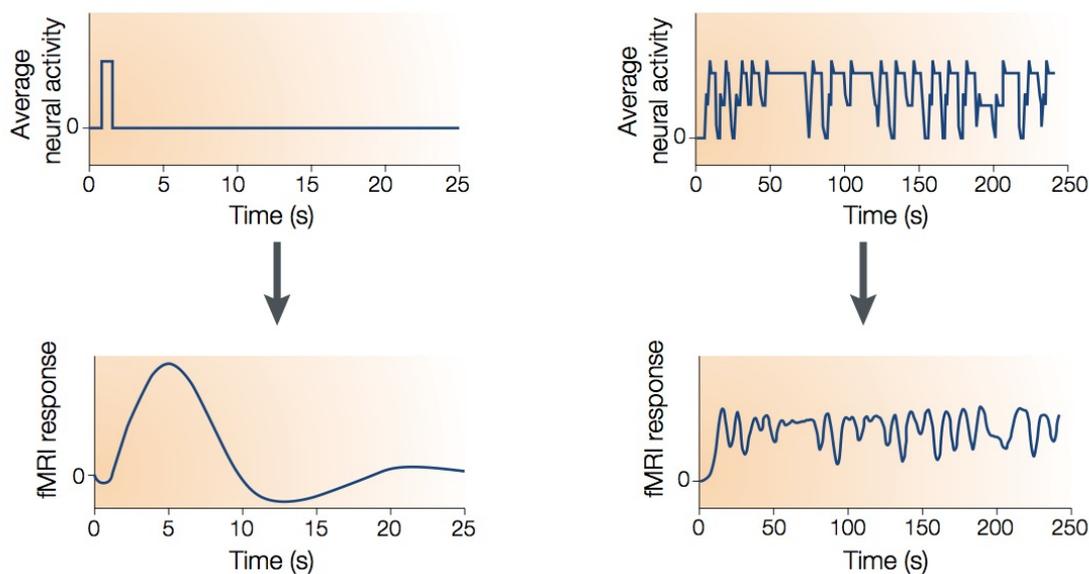


Abbildung 2.16: Hemodynamic response function: Oben sind Graphen neuronaler Aktivierungen in einem bestimmten Voxel dargestellt, unten die entsprechenden Modelle der HRF. Links ist dabei eine hypothetische einzelne Aktivierung dargestellt, die in einer HRF modelliert wird. Rechts mehrere Aktivierungen, die entsprechend als Summierung der einzelnen HRFs bzw. als convolved HRF modelliert wird (aus Heeger und Ress (2002)).

2.6.2.2 Experimentelles Design

Grob kann zwischen Block- und event-related-Designs unterschieden werden. Bei einem Block-Design wird je eine Versuchsbedingung über einen längeren Zeitraum präsentiert, bei einem event-related Design werden die Versuchsbedingungen vermischt gezeigt. Vorteil des event-related Designs ist, dass die Präsentation für die Versuchsperson abwechslungsreicher bzw. interessanter ist und so einer schnellen Ermüdung entgegengewirkt wird. Allerdings scheinen Block-Designs, bei denen die Bedingungen über längere Zeit am Stück präsentiert werden, zu einer besser messbaren Hirnaktivierung zu führen und damit eine größere statistische Power zu haben (Friston et al., 1999; Aguirre, 2010). Unter event-related-Designs gelten solche mit variablen Zeitabständen (interstimulus Intervalls, ISI) zwischen den Stimuli (stimulus onset asynchrony, SOA) und randomisierter Verteilung der Versuchsbedingungen als effektiver, da so eher eine gleichbleibende Grundaktivität angenähert (Friston

et al., 1999). Der Grund dafür ist, dass eine stimulus onset asynchrony verhindert, dass die Versuchsperson nach einigen Stimuli den Beginn des nächsten Stimulus antizipieren kann.

2.6.2.3 Vorverarbeitung der MRT-Daten

Vor der eigentlichen statistischen Analyse der funktionellen Bilddatensätze der Versuchspersonen eines fMRI Experiments müssen diverse Vorverarbeitungsschritte mit Hilfe der Analysesoftware (hier SPM5, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London) durchgeführt werden. Ziel der Vorverarbeitung ist es, einerseits die unvermeidlichen Bewegungen des Kopfes der Versuchsperson und andererseits die unterschiedlichen Aufnahmezeitpunkte der Schichten eines Gehirnvolumens rechnerisch zu korrigieren. Außerdem soll die Sensitivität und Spezifität dafür erhöht werden, größere Aktivierungscluster zu entdecken (Aguirre, 2010). Für eine genauere Darstellung der Vorverarbeitungsschritte wird auf Friston (2004) verwiesen.

Um eine Sättigung des T1 Signals bzw. ein Gleichgewicht der longitudinalen Magnetisierung zu ermöglichen, werden vor der eigentlichen Messung einige Messvolumina gemessen und später verworfen (dummy scans). Dies muss dementsprechend im experimentellen Ablauf berücksichtigt werden. Diese dummy scans werden verworfen und nicht in die statistische Analyse mit einbezogen (Aguirre, 2010).

Korrektur der Verzerrung (distortion correction)

Die für die funktionelle Kernspintomographie verwendeten schnellen Pulssequenzen, wie hier eine Echoplanare Pulssequenz, sind sehr anfällig für magnetische Feldinhomogenitäten. Magnetische Feldinhomogenitäten treten typischerweise beim Übergang zwischen verschiedenen Geweben auf, z.B. beim Übergang von Luft zu Knochen. Durch die Feldinhomogenitäten treten Verzerrungen der Messung auf, die sich in verzerrten Bilddaten äußern (Aguirre, 2010). Eine Möglichkeit, die Feldinhomogenitäten rechnerisch zu korrigieren, besteht darin, die magnetischen Feldinhomogenitäten im Kernspintomographen mit der Versuchsperson vor der Messung der funktionellen Daten zu messen (unwarping). Diese Messung wird als field map bezeichnet (Cusack und Papadakis, 2002; Hutton et al., 2002).

Slice time correction

Zwar werden bei echoplanaren Messungen alle Schichten eines Messvolumens innerhalb einer TR gemessen, jedoch innerhalb der TR zu verschiedenen Zeitpunkten.

Bei einer TR von 2 Sekunden und verschachtelt gemessenen 33 Schichten liegen dementsprechend zwischen der Messung der ersten und zweiten Schicht eine Sekunde. Die verschiedenen Schichten zeigen demnach unterschiedliche Zeitausschnitte des Geschehens im Gehirn. Neuronale Aktivität, die sich über mehrere Schichten verteilt, erscheint dementsprechend auf den unterschiedlichen Schichten als zeitversetzte BOLD-Antwort. Mit Hilfe in der Analysesoftware integrierten Algorithmen werden alle Schichten auf einen gemeinsamen Messzeitpunkt interpoliert (Aguirre, 2010).

Bewegungskorrektur

Bewegungen des Kopfes der Versuchsperson können bis zu mehreren Millimetern betragen, trotz Anweisung der Versuchsperson sich nicht zu bewegen und Fixierung des Kopfes mit Schaumstoffkeilen in der Kopfspule. Die Kopfbewegung führt zu einer erheblichen Verzerrung der Messung. Mit Hilfe von in der Analysesoftware integrierten Algorithmen sollen die Bewegungen des Probanden korrigiert werden. Dafür werden alle Messvolumen bzw. Schichtbilder des Gehirns nachträglich am ersten Messvolumen der Messreihe ausgerichtet (spatial realignment). Dafür wird das Gehirn als starrer Körper (rigid body) betrachtet und entlang der x-,y- und z-Achse (Translation) sowie um diese 3 Achsen als Drehachsen (Rotation) gemäß dem ersten Messvolumen ausgerichtet. Allerdings verändern die Bewegungen auch das Magnetfeld, so dass auf diese Weise keine vollständige Korrektur der Bewegungsartefakte möglich ist (Aguirre, 2010).

Koregistrierung und Normalisierung

Um bei einer einzelnen Versuchsperson von den funktionellen Datensätzen auf die anatomische Lokalisation eines aktivierten Areals schliessen zu können, müssen zunächst die funktionellen Messvolumen mit dem anatomischen Messvolumen in Übereinstimmung gebracht werden. Dafür werden die Voxel der funktionellen Daten den Voxeln des anatomischen Datensatzes zugeordnet bzw. koregistriert (coregistration). Um verschiedene Versuchspersonen und -gruppen vergleichen zu können bzw. die Gruppenergebnisse statistisch auszuwerten und um allgemeine Rückschlüsse auf Lokalisationen von Hirnfunktionen bzw. -aktivitäten machen zu können, werden die Datensätze auf ein Standardgehirn normalisiert (Aguirre, 2010). Dabei werden die Gehirnbilder anhand anatomischer Landmarken so verzerrt, dass sie auf das Standardgehirn passen. Gebräuchlich ist das Standardgehirn des Montreal Neurological Institute (MNI305-brain), das aus den Messungen von 305 gesunden Versuchsperso-

nen gemittelt wurde. Lokalisationen von Hirnaktivierungen können dann bezüglich der Tailarach Koordinaten dieses Gehirns bestimmt, verglichen und veröffentlicht werden (Poldrack et al., 2008). Begrenzt ist die Normalisierung einerseits dadurch, dass die Variabilität der Gehirne zweier Personen in bestimmten Bereichen zu groß sein kann. Andererseits könnten bei anatomisch identischen Gehirnen Hirnfunktionen an unterschiedlicher Stelle lokalisiert sein (Aguirre, 2010).

Räumliche Glättung

Meist werden funktionelle Daten räumlich geglättet (spatial smoothing). So wird die räumliche Auflösung der Daten reduziert und das Signal gemittelt. Dies dient zur Verbesserung des Verhältnisses von Signal zu Rauschen. Gründe hierfür sind, dass die hämodynamische Antwort sich über Bereiche zwischen 2 und 5 mm erstreckt. Es kommt zu einer Normalisierung der Fehler und damit zu einer Erhöhung der statistischen Aussagekraft. Kleine anatomische Unterschiede zwischen den Versuchspersonen fallen bei geglätteten Daten bei der Gruppenauswertung weniger ins Gewicht. Außerdem wird durch die Glättung die Anzahl unabhängiger t-Tests verkleinert und dementsprechend muss weniger für multiple Testung korrigiert werden. (Friston, 2004; Aguirre, 2010).

2.6.2.4 Statistische Analyse der Bilddaten

Mit der statistische Analyse der funktionellen Bilddaten soll die Hypothese getestet werden, ob die experimentell variierten Einflussfaktoren das gemessene MRT Signal beeinflussen. Die statistische Auswertung der funktionellen Bilddatensätze erfolgt mit Hilfe von speziellen Computerprogrammen, die unterschiedliche und meist parametrische statistische Verfahren verwenden. Für diese Arbeit wurde die Software SPM 5 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London), die den Ansatz des Statistical Parametric Mapping (SPM) verfolgt, verwendet. Im Gegensatz zu multivariaten Ansätzen ist der des Statistical Parametric Mapping Voxel basiert und univariat.

Statistical parametric maps

Statistical parametric mapping ist die theoretische Grundlage einer Form der statistischen Analyse von funktionellen Bilddaten. Statistical parametric maps (SPMs) sind die in diesem Rahmen erzeugten statistischen Bilder. SPM ist auch der Name der Software des Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, das diesen An-

satz beinhaltet (Kiebel und Holmes, 2003).

Unter der Nullhypothese sind statistical parametric maps Bilder bzw. Volumendatensätze, deren Voxel Werte entsprechend einer bekannten Wahrscheinlichkeitsverteilung (probability density function) haben. Auf diese Weise wird der Grundaktivität des Gehirns und Schwankungen der Messwerte Rechnung getragen. Meist werden dafür studentsche T- oder F-Verteilung zugrundegelegt (Friston, 2004, 2007). Die SPMs der Alternativhypothese sind statistische Karten, die für jeden Voxel Modelle bzw. Vorhersagen der hämodynamischen Antwortkurve (HRF) entsprechend der experimentellen Variabilität, der Störvariabilität und der Restvariabilität enthalten (Kiebel und Holmes, 2003). Dabei werden meist gemittelte Grundmodelle der hämodynamischen Antwortkurve zugrundegelegt. Es können aber auch individuelle HRF bestimmt werden. Das vorhergesagte Modell der HRF eines Voxels ist dabei Resultat der mathematischen Faltung der HRFs für die Einzelstimuli und bekannten Störvariablen. Theoretisch kann so jede Abfolge von Stimuli als Hirnaktivität in Form einer HRF modelliert werden (Aguirre, 2010). Bekannte Störvariablen können Atmung, Puls oder langsame Veränderungen der Durchblutung über die Zeit sein.

Aus den statistischen Modellen der einzelnen Voxel wird eine dreidimensionale Karte, die Statistical Parametric Map (SPM), erzeugt. Die SPM wird, stark vereinfacht gesprochen, für jeden Voxel mit den über die Zeit des Experiments tatsächlich gemessenen Werten verglichen und T- oder F-Statistik evaluiert, so dass jedem Voxel ein t-Wert zugeordnet werden kann und eine statistische Karte aus den t- bzw. F-Werten der einzelnen Voxel erzeugt werden kann (Aguirre, 2010).

Allgemeines Lineares Modell (ALM)

Das Allgemeine Lineare Modell (ALM, engl.: General Linear Model, GLM) ist ein statistisches Modell, das einen linearen Zusammenhang zwischen beobachteten Werten und bekannten Einflussfaktoren zugrundelegt. Das Allgemeine Lineare Modell erklärt die BOLD-Antwort eines einzelnen Voxels zu einem bestimmten Beobachtungszeitpunkt mit folgender linearen Kombination der bekannten Einflussfaktoren:

$$Y_j = x_{j1}\beta_1 + \dots + x_{ji}\beta_i + \dots + x_{jL}\beta_L + \varepsilon_j \quad (2.4)$$

Hierbei ist Y_j die BOLD-Antwort in einem Voxel zum Beobachtungszeitpunkt $j =$

$1, \dots, J$. Es gibt $l = 1, \dots, L$ erklärende Variablen x_{jl} und entsprechende unbekannte Parameter β_l . Die Fehler ε_j sind unabhängig und gleich verteilte zufällige Variablen mit einem Mittelwert von null. In Matrizenform stellt sich das allgemeine lineare Modell für einen Voxel und die Beobachtungszeitpunkte $j = 1, \dots, J$, folgendermaßen dar:

$$\begin{pmatrix} Y_1 \\ \vdots \\ Y_j \\ \vdots \\ Y_J \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} x_{11} & \dots & x_{1l} \dots & x_{1L} \\ \vdots & \ddots & \vdots & \ddots \\ x_{j1} & \dots & x_{jl} \dots & x_{jL} \\ \vdots & \ddots & \vdots & \ddots \\ x_{J1} & \dots & x_{Jl} \dots & x_{JL} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \beta_1 \\ \vdots \\ \beta_l \\ \vdots \\ \beta_L \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \varepsilon_1 \\ \vdots \\ \varepsilon_l \\ \vdots \\ \varepsilon_L \end{pmatrix} \quad (2.5)$$

was als folgende Matrixgleichung geschrieben werden kann:

$$Y = X\beta + \varepsilon \quad (2.6)$$

Hierbei ist Y der Spaltenvektor der beobachteten Werte bzw. der abhängigen Variablen, also hier der BOLD-Messwerte der einzelnen Voxel über die Zeit. ε entspricht dem Spaltenvektor der (zufälligen) Fehler bzw. dem Residuum und β dem Spaltenvektor der Parameter (Kiebel und Holmes, 2003). X ist die $J \times L$ Matrix der unabhängigen Variablen bzw. der bekannten Einflussfaktoren und wird design matrix genannt. Die design matrix X hat dementsprechend eine Zeile pro Beobachtungszeitpunkt und eine Spalte pro erklärende Variable, die auch als Kovariaten bezeichnet werden. Die Effekte der unabhängigen Variablen werden, wie oben beschrieben, als HRF modelliert (Friston, 2004; Kiebel und Holmes, 2007).

Meist können die Gleichungen des allgemeinen linearen Modells nicht aufgelöst werden, da mehr Beobachtungszeitpunkte $j = 1, \dots, J$ als Parameter (β_l) $l = 1, \dots, L$ vorliegen. Darum müssen die Parameter geschätzt werden. Diese werden als parameter estimates bezeichnet und mit der Methode der kleinsten Quadrate geschätzt. Ziel der Schätzung, ist den Fehler ε zu minimieren und so die beobachteten Werte möglichst gut zu beschreiben. Aus den parameter estimates $\tilde{\beta} = [\tilde{\beta}_1, \dots, \tilde{\beta}_L]^T$ ergeben sich angepasste Werte $\tilde{Y} = [\tilde{Y}_1, \dots, \tilde{Y}_J]^T = X\tilde{\beta}$ und die Fehler bzw. Residuen $e = e_1, \dots, e_L = Y - \tilde{Y} = Y - X\tilde{\beta}$. Wie gut das Modell mit diesen parameter estimates ist, wird mit der Quadratsumme der Residuen $S = \sum_{j=1}^J e_j^2 = e^T e$ gemessen. Diese ist die Summe der quadrierten Differenz zwischen den echten und den angepassten

Werten. Der Schätzer für die kleinsten Quadrate $\hat{\beta}$ (least squares estimates) sind die parameter estimates, die die Quadratsumme der Residuen also minimieren:

$$S = \sum_{j=1}^J (Y_j - x_{j1}\tilde{\beta}_1 - \dots - x_{jL}\tilde{\beta}_L)^2 \quad (2.7)$$

Um S zu minimieren, muss folgendes erfüllt sein:

$$\frac{\partial S}{\partial \tilde{\beta}_l} = 2 \sum_{j=1}^J (-x_{jl})(Y_j - x_{j1}\tilde{\beta}_1 - \dots - x_{jL}\tilde{\beta}_L)^2 = 0 \quad (2.8)$$

Dies ist die Spalte l der Matrixgleichung $X^T Y = (X^T X)\tilde{\beta}$. Daraus ergibt sich für die *least squares estimates*

$$\hat{\beta} = (X^T X)^{-1} X^T Y \quad (2.9)$$

Eine weitere Größe, die Varianz der Residuen σ^2 , wird mit der Quadratsumme der kleinsten Quadrate geteilt durch die Freiheitsgrade der design matrix geschätzt: $\hat{\sigma}^2 = \frac{e^T e}{J-p}$, wobei $p = \text{rang}(X)$ ist. $\hat{\beta}$ und $\hat{\sigma}^2$ sind unabhängig voneinander. Apriori Hypothesen, die mit linearen Anteile der Modelparameter $c^T \beta$ gebildet werden, können wie folgt geprüft werden:

$$\frac{c^T \hat{\beta} - c^T \beta}{\sqrt{\hat{\sigma}^2 c^T (X^T X)^{-1} c}} \sim t_{J-p} \quad (2.10)$$

Wobei t_{J-p} eine studentsche t-Verteilung mit J-p Freiheitsgraden ist. So kann die Hypothese $c^T \beta = d$ mit

$$T = \frac{c^T \hat{\beta} - d}{\sqrt{\hat{\sigma}^2 c^T (X^T X)^{-1} c}} \quad (2.11)$$

berechnet werden. Ein p-Wert ergibt sich dann aus dem Abgleich von T mit einer T-Verteilung von J-p Freiheitsgraden. In SPM werden die Nullhypothesen mit $c^T \beta = 0$ getestet (Kiebel und Holmes, 2007). Die p-Werte der einzelnen Voxel werden in SPM als statistical parametric maps (siehe Abbildung 2.17) dargestellt. Mit Hilfe verschiedener linearer Kombinationen der Spalten der *design matrix* können verschiedene Hypothesen bezüglich der experimentellen Stimuli bzw. der bekannten Einflussgrößen getestet werden. Dies kann mit Hilfe eines Kontrastvektors, der

mit der design matrix multipliziert wird, geschehen. Im einfachsten Fall besteht der Kontrastvektor aus den Werten eins und null. Zum Beispiel würde mit dem Kontrastvektor $[1 \ -1 \ 0 \ \dots \ 0]$ geprüft werden, ob BOLD-Antworten, die durch die in der ersten und zweiten Spalte der *design matrix* modellierten Stimuli bzw. Einflussgrößen beeinflusst wurden, sich signifikant unterscheiden. Es können aber auch Gewichtungen der verschiedenen Einflussgrößen durch andere Werte vorgenommen werden, wie z.B.: $[0,5 \ -0,5 \ 1,5 \ -1,5 \ \dots \ 0]$ (Friston, 2007). Für eine genauere Darstel-

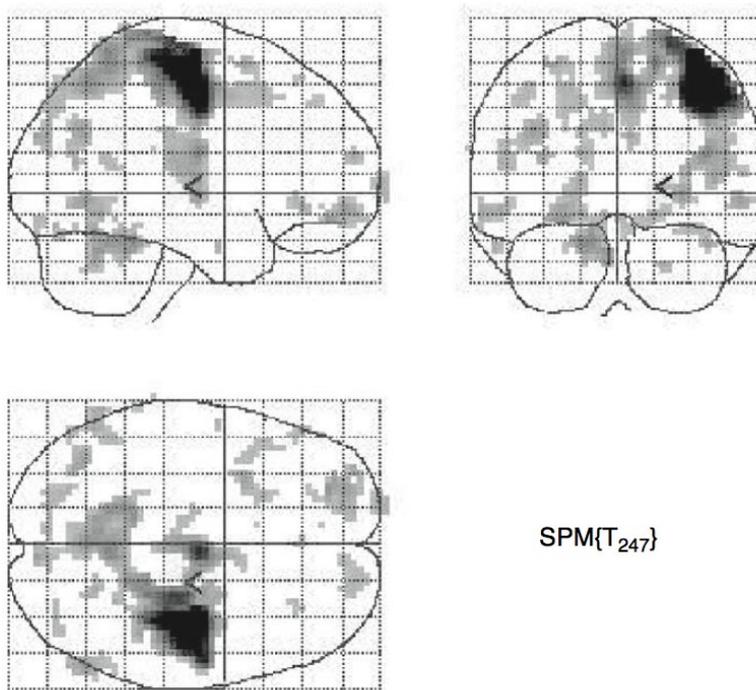


Abbildung 2.17: Statistical parametric map (SPM): Beispiel einer t-SPM mit signifikanten p-Werten im rechten Motorkortex (aus Poline et al. (2007)).

lung der statistischen Grundlagen von SPM wird auf Kiebel und Holmes (2007) und Poline et al. (2007) verwiesen.

Gaussian Random Field

Mit der Voxel-basierten statistischen Auswertung wird eine Vielzahl unabhängiger statistischer Tests auf einmal durchgeführt. Entsprechend sind viele falsch-positive Voxeln, die Resultat des Grundrauschens sind, zu erwarten. Da klassische Korrekturen wie die Bonferroni Korrektur für multiple Vergleiche zu sehr niedrigen Signifikanzschwellen führen würden, wurden für die Analyse von fMRI Daten verschie-

dene andere Korrekturansätze entwickelt. Bei SPM wird zur Korrektur für multiple Vergleiche u.a. der Ansatz der Gaussian Random Field Theory (GRF) bzw. continuous random field theory (RFT) angewendet, bei der einbezogen wird, dass Werte benachbarter Voxel nicht völlig unabhängig voneinander sind (Aguirre, 2010). Die GRF Korrektur ist bei geglätteten Daten weniger streng und so sensitiver als eine klassische Bonferroni Korrektur. Im Gegensatz zur Bonferroni Korrektur, die die Rate falsch positiver Voxel kontrolliert, kontrolliert die GFR Korrektur die Rate an falsch positiven Regionen. Regionen sind dabei eine bestimmte Anzahl räumlich verbundener Voxel. Eine Grundannahme der GFR Korrektur ist, dass das Feld der Fehler annähernd einem zugrundeliegenden zufälligen Feld mit einer multivariaten Gaußschen Verteilung entspricht (Friston, 2004, 2007). Für eine genauere Darstellung der Gaussian Random Field Theorie im Zusammenhang mit SPM wird auf Brett et al. (2007) verwiesen. In SPM5 ist die GFR-Korrektur, u.a. in der Form der in dieser Arbeit benutzten Family Wise Error Rate (FWE) implementiert.

Eine zusätzliche Möglichkeit, die Signifikanzschwelle zu erhöhen, ist eine Eingrenzung des anatomischen Bereichs (region of interest, ROI), der für die Hypothesentestung relevant ist. Dies reduziert die Anzahl der untersuchten Voxel, womit die Signifikanzschwelle erhöht und damit die Rate an falsch negativen Voxeln reduziert werden (Aguirre, 2010; Friston, 2004).

3 Material und Methoden

3.1 Ein- und Ausschlußkriterierien

Für die vorliegende Arbeit sollten 24 gesunde Versuchspersonen (zwölf weiblich und zwölf männlich) rekrutiert und untersucht werden. Die Probanden wurden über eine Anzeige in der Jobbörse des Allgemeinen Studierendenausschusses der Universität Hamburg rekrutiert, wobei eine Aufwandsentschädigung in Aussicht gestellt wurde. Die Versuchspersonen durften keine psychiatrischen oder neurologischen Vorerkrankungen aufweisen, was zuvor anamnestisch ausgeschlossen wurde. Weiterhin durften bei den Versuchspersonen keine Kontraindikationen gegen eine MRT-Untersuchung, wie Herzschrittmacher oder metallische Implantate, vorliegen. Am Experiment sollten ausschliesslich Rechtshänder teilnehmen. Um die Händigkeit zu überprüfen und zu quantifizieren, wurde das oldfield handeness score von (Oldfield, 1971) benutzt. Vor Beginn des Versuchs wurden die Versuchspersonen mündlich über die angewendete Messmethode sowie Risiken und Nebenwirkungen aufgeklärt und unterschrieben eine Einverständniserklärung. Vor Beginn des Experiments wurden sie schriftlich über den Versuchsablauf instruiert (siehe Anhang). Dies beinhaltete die zeitliche Struktur des Experiments mit vier Stimulationsblöcken a zehn Minuten, mit kurzen Zwischenpausen, sowie einer anatomischen Messung von ebenfalls zehn Minuten Dauer. Außerdem wurden die Probanden darauf hingewiesen, dass Bewegungswahrnehmung im Fokus der Untersuchung steht und sie während der dargebotenen Videos genau auf die Bewegungen achten und im Anschluss an die Untersuchung Fragen zu den Videos beantworten sollen. Sie wurden gebeten, sich über die gesamte Versuchszeit auf die Videos zu konzentrieren und sich möglichst nicht zu bewegen, um optimale Messergebnisse zu erzielen. Durch diese Instruktionen und die Ankündigung der Fragen sollte die Konzentration und Fokussierung der Probanden auf die Videos erhöht werden. Zusätzlich sollten die Fragen zur nachträglichen Kontrolle der Aufmerksamkeit der Probanden genutzt werden. Die schriftlichen Instruktionen und der Fragebogen befinden sich im Anhang dieser Arbeit.

Das Experiment wurde vom Ethikkomitee der Universität Hamburg zugelassen.

3.2 Versuchsaufbau

Die Untersuchungen wurden mit dem Kernspintomographen des NeuroImage Nord (NIN) der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf (UKE) und der Universitätsklinik Schleswig-Holstein (UKSH) durchgeführt. Hierbei handelt es sich um einen Kernspintomographen mit einer Feldstärke von 3 Tesla (MAGNETOM Trio, Siemens Erlangen). Für das Experiment wurden die Probanden auf der fahrbaren Liege des Kernspintomographen positioniert, wobei der Kopf mithilfe von Schaumstoffkeilen in einer Standardkopfspule fixiert wurde, um Bewegungsartefakte zu minimieren. Eine Notfallklingel für den Kontakt zum MRT-Bedienungspersonal wurde auf dem Brustkorb der Versuchsperson gelegt. Über eine Gegensprechanlage konnten die Probanden während der Versuchspausen oder nach Betätigung der Notfallklingel kontaktiert und über den Versuchsbeginn informiert werden. Vor Beginn der Messung und während der Messpausen wurden die Probanden nach ihrem Wohlbefinden gefragt.

Über einen außerhalb des MRT-Raumes befindlichen Videoprojektor wurde das Videostimulusmaterial auf eine hinter dem Kopfende positionierte Mattscheibe projiziert, die die Versuchsperson über einen an der Kopfspule befestigten 90° Spezialspiegel sehen konnte.

3.3 Stimulusmaterial

Um die Hirnaktivität bei der Beobachtung möglicher und anatomisch unmöglicher Bewegungen zu messen, wurden computeranimierte Videos virtueller Menschen (Avatare) erstellt. Die Videos zeigen realistische Computeranimationen verschiedener möglicher und unmöglicher Armbewegungen. Insgesamt wurden vier unmögliche Bewegungen und vier jeweils dazu passende mögliche Bewegungen erstellt. Die Bewegungen wurden konzeptionell vom Autor der vorliegenden Arbeit entwickelt. Die entsprechenden Computeranimationen wurden von dem Animationsfilmemacher Jörg Jung erstellt.

Im folgenden werden die möglichen und korrespondierenden unmöglichen Bewegungen im einzelnen beschrieben:

- Die erste mögliche Bewegung *Hammer* (Abbildung 3.1) ist ein Schlag mit dem Hammer. Die virtuelle Person bewegt einen Hammer aus der Normal-Null-Stellung so, als wolle sie einen Nagel in die Wand schlagen, und führt nach kurzem Verharren den Hammer zurück in die Ausgangsposition.

In der unmöglichen Variante wird der Arm aus der Normal-Null-Stellung in anatomisch unmöglicher Überstreckung des Ellbogen- und Schultergelenks retrovertiert und der Hammer schliesslich an die gleiche Position gebracht wie in der möglichen Variante und nach kurzem Verharren auf gleichem Weg in die Ausgangsposition zurückgeführt.

- Bei der zweiten Bewegung *Hantel* (Abbildung 3.2) besteht die Ausgangsstellung des Armes aus einer 90° Anteversion des gestreckten Armes in Pronationsstellung. Der Avatar hält dabei eine Hantel im Faustschluss umfasst. Aus dieser Stellung wird der Unterarm in der Transversalebene durch eine 90° Flexion im Ellbogengelenk in Richtung der kontralateralen Schulter bewegt, bleibt dort kurz stehen und wird zurückgeführt.

Die unmögliche Bewegung verläuft von derselben Ausgangsstellung in entgegengesetzter Richtung als 90° Hyperflexion des Ellbogen in der Transversalebene.

- Die dritte mögliche Bewegung *Kratzen* (Abbildung 3.3) beginnt aus Normal-Null-Stellung. Die Hand wird über eine Anteversion im Schultergelenk und Flexion im Ellbogengelenk zum Kopf geführt, dort führt der Zeigefinger der pronierten Hand im Scheitelbereich eine kurze Kratzbewegung durch und wird nach kurzer Pause zurückgeführt.

Bei der unmöglichen Bewegung wird der Arm in entgegengesetzter Richtung im Ellbogen- und Schultergelenk durch anatomisch unmögliche Überstreckung so bewegt, dass die pronierte Hand mit der Handfläche nach oben und den Fingerspitzen nach frontal zum Stehen kommt. Aus dieser Position führt der Zeigefinger die Kratzbewegung durch anatomisch unmögliche Dorsalflexion des Zeigefingers im Grund- und ersten Fingergelenk aus. Folglich besteht diese Bewegung aus zwei unmöglichen Bewegungen. Nach kurzer Pause wird der Arm auf gleichem Wege in die Ausgangsposition bewegt.

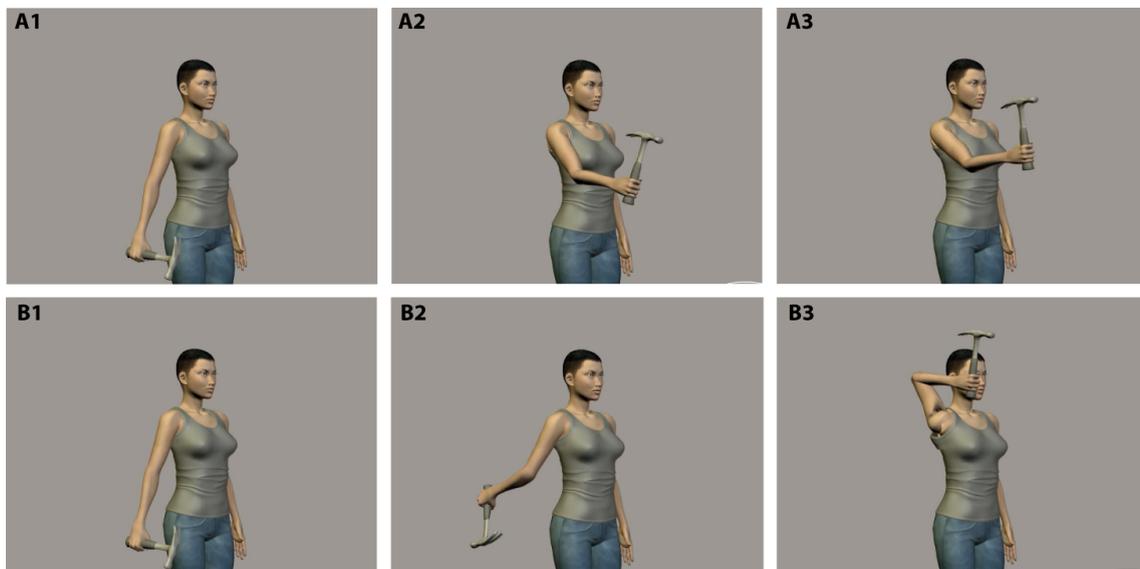


Abbildung 3.1: Bewegung Hammer: (A1-A3) Biomechanisch mögliche Bewegung, (B1-B3) Biomechanisch unmögliche Bewegung (Standbilder der benutzten Videos, eigene Darstellung).

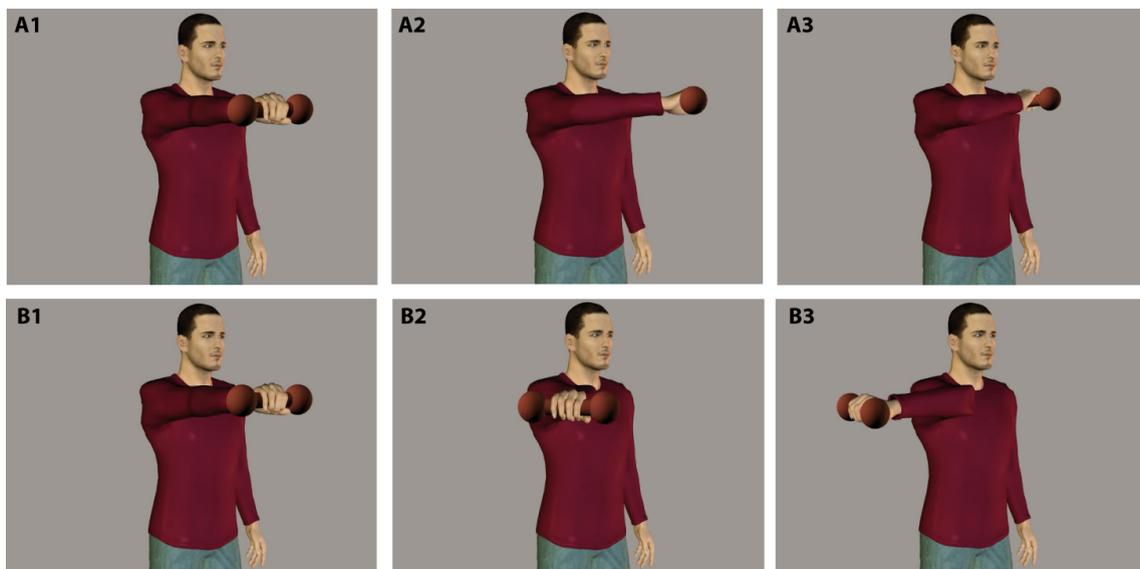


Abbildung 3.2: Bewegung Hantel: (A1-A3) Biomechanisch mögliche Bewegung, (B1-B3) Biomechanisch unmögliche Bewegung (Standbilder der benutzten Videos, eigene Darstellung).



Abbildung 3.3: Bewegung Kratzen: (A1-A3) Biomechanisch mögliche Bewegung, (B1-B3) Biomechanisch unmögliche Bewegung (Standbilder der benutzten Videos, eigene Darstellung).

- Der Ausgangspunkt des vierten Bewegungspaares *Zeigen* (Abbildung 3.4) ist ein im Ellbogengelenk in der Sagittalebene um 90° flektierter Arm mit in normal-null positionierter Hand. Die Hand ist zur Faust geschlossen, bis auf den grade nach vorne zeigenden Zeigefinger. Die mögliche Bewegung ist eine zweimalige Flexion des Zeigefingers im proximalen Fingergelenk um 90° . Die unmögliche eine anatomisch unmögliche zweimalige Hyperextension um 90° im gleichen Gelenk.

Experimente mit funktioneller Kernspintomographie benötigen aufgrund eines schlechten Signal-Rausch-Verhältnisses eine große Anzahl an Messwiederholungen. Dabei ergibt sich folgendes Problem: zu wenig Wiederholungen bedeuten ein zu geringes Signal, zu viele führen zur Konzentrationsabnahme oder sogar zum Einschlafen der Probanden. Es gilt also, ein Mittelmaß zwischen genügend Wiederholungen und der Belastbarkeit der Probanden zu finden. Insgesamt wurden 32 Variationen der Avatare angefertigt, um die Eintönigkeit des Experimentes zu verringern. Wobei Videos jeder möglichen und unmöglichen Bewegung, durchgeführt von jeder Variation der Avatare, erstellt wurden. So standen 32 Videos jeder unmöglichen und 32 Videos jeder möglichen Bewegung zur Verfügung. Insgesamt wurden also 256 verschiedene Videos ($2 \times 4 \times 32$) gezeigt. Im folgenden wird beschrieben, welche Merkmale der Avatare variiert wurden:

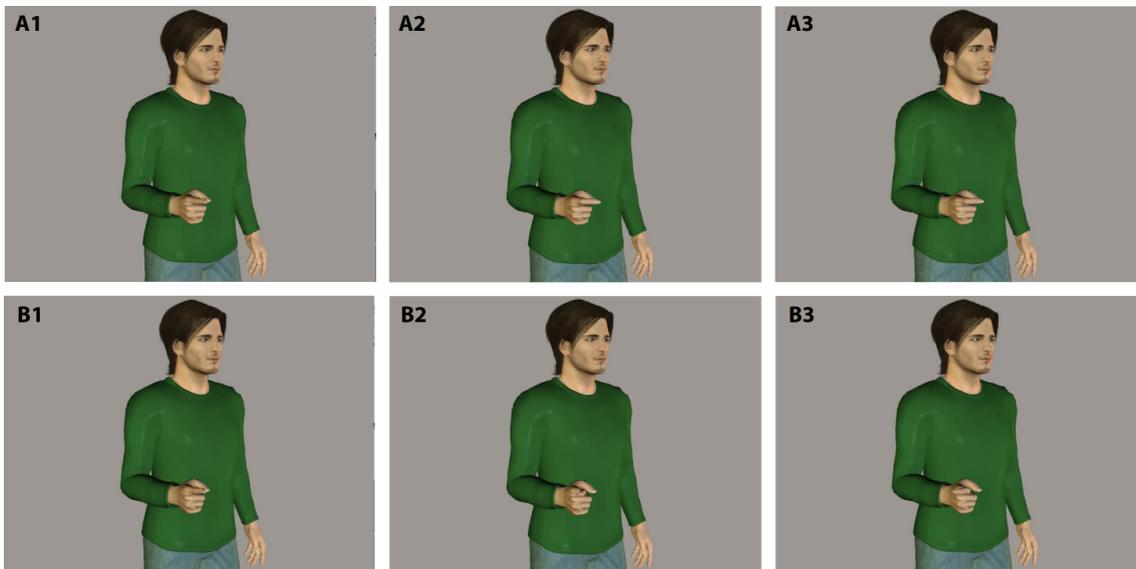


Abbildung 3.4: Bewegung **Zeigen**: (A1-A3) Biomechanisch mögliche Bewegung, (B1-B3) Biomechanisch unmögliche Bewegung (Standbilder der benutzten Videos, eigene Darstellung).

- **Geschlecht:** Männlicher (Abbildung 3.2) oder weiblicher (Abbildung 3.1) Avatar
- **Frisur:** Lange (Abbildung 3.3) oder kurze Haare (Abbildung 3.1).
- **Farbe des Hemdes:** Graues (Abbildung 3.1) , rotes (Abbildung 3.2), grünes (Abbildung 3.4) oder gelbes Hemd (Abbildung 3.3).
- **Betrachtungswinkel:** 45 (Abbildung 3.1) oder 90 Grad (Abbildung 3.3) zur Sagittalebene.

Alle Videos zeigten den Avatar in einer sogenannte amerikanische Einstellung, die virtuellen Personen waren vom Kopf bis zur Mitte der Oberschenkel zu sehen. Alle Videos waren 3410 ms lang, wobei am Anfang und Ende der Videos der jeweilige Avatar 500 ms in Ausgangsposition zu sehen war. Die Bewegungen dauerten jeweils 2410 ms, wobei die Hin- und Rückbewegungen bei allen Bewegungen gleich lang war.

3.4 Experimenteller Aufbau

Das Studiendesign war ein event-related-design. Die im Fokus der Untersuchung stehenden Bedingungen — die möglichen und unmöglichen Bewegungen — wur-

den nicht in getrennten Untersuchungsblöcken gezeigt (Block-Design), sondern in pseudorandomisierter Reihenfolge gebracht. Da das vorliegende Experiment so aufgebaut war, dass die Versuchsperson während des gesamten Versuchs ausschliesslich die präsentierten Videos beobachteten und dabei keine weiteren Aufgaben ausführen mussten, war eine möglichst wenig ermüdende Präsentationsform essentiell. Die Präsentation der einzelnen Stimuli wurden durch variable Pausen (interstimulus Intervalls, ISI bzw. stimulus onset asynchrony, SOA) unterbrochen, in denen der Bildschirm schwarz blieb.

3.4.1 Randomisierung der Videos im Event-Related-Design

Um den Probanden kurze Ruhepausen zu ermöglichen, wurden die Videos auf vier Blöcke verteilt. Jeder Block bestand aus 32 Videos möglicher und 32 Videos unmöglicher Bewegungen. Bei der Aufteilung der Videos auf die verschiedenen Blöcke wurde auf eine Balancierung der Verteilung geachtet, um so die Unterschiede zwischen den Blöcken möglichst gering zu halten. Die Videos der Blöcke unterschieden sich lediglich in der Variation der Farben der Hemden voneinander. Jede Farbe kam in einem Viertel der Videos vor. In jedem Block waren also von jeder möglichen und unmöglichen Bewegung acht Variationen vertreten: Vier weibliche und vier männliche Figuren mit jeweils langen und kurzen Haaren und jeweils in 45° und 90° Perspektive. Die Farben wurden so verteilt, dass ein Paar aus möglicher und unmöglicher Bewegung mit den gleichen Variationsmerkmalen die gleiche Farbe und dass die männlichen und weiblichen Paare gleicher Variationsmerkmale unterschiedliche Farben hatten. Die Gruppen aus gleichen Bewegungen hatten in jedem Block verschiedene Verteilungen der Farben nach obigen Muster. Es gab also insgesamt je Bewegung vier Gruppen bestehend aus acht Videopaaren mit verschiedene Kombinationen der Farbe, aber sonst gleichen Merkmalen. Für alle 4 Bewegungen gab es die gleichen Farbkombinationen, wobei diese so auf die Blöcke aufgeteilt waren, dass jede Bewegungsgruppe eine unterschiedliche Farbkombination hatte. In jedem Block waren folglich die Videos zu je einem Viertel grau, grün, gelb und rot. Durch diese sorgfältige Balancierung der Videoverteilung auf die Blöcke sollte gewährleistet werden, dass die Messvarianz möglichst wenig durch die Variationsmerkmale der Videos, sondern möglichst stark durch die Zielvariable *unmöglich* bzw. *möglich* beeinflusst wurde. Um dies zusätzlich zu verstärken, wurden zwei verschiedene pseudorandomisierte Farbverteilungen für je die Hälfte der Probanden erstellt (s.u.).

Die vier Blöcke bestanden aus den oben beschriebenen 64 verschiedenen Videos und verschiedenen langen Zwischenzeiten (Interstimulusintervalle, ISI), in denen der Bildschirm schwarz bleibt. Variable Interstimulusintervalle scheinen bei funktioneller Kernspintomographie zu einem besseren Signal-Rausch-Verhältnis zu führen (Friston et al., 1999). Deshalb wurden die Zeitabstände zwischen den 64 Videos eines Blockes wie folgt variiert: Ein Video und der zugehörige Zeitabstand bilden einen *Trial*. Jeder Trial wurde durch ein Signal des Kernspintomographen gestartet, so dass die Trials relativ zum Beginn der Messung der ersten Schicht eines Messvolumens begannen.¹ In diesem Experiment betrug die Dauer der Messung eines Messvolumens, die der Repetitionszeit (TR) entspricht, 2300ms. Jeder der 64 Trials wurde so aufgebaut, dass er mindestens drei TRs, also 6900ms lang war. 50% der Trials begannen zeitgleich mit dem Beginn der TR, die restlichen begannen um eine halbe Repetitionszeit verschoben, d.h. mit einer Verschiebung (Jitter) von 1150 ms. Dieser Jitter wurde eingefügt, da so die hämodynamische Antwortkurve genauer erfasst werden kann. Trials mit Jitter wurden immer von einem Trial ohne Jitter gefolgt. Die Hälfte der Blöcke begann mit einem Trial mit Jitter und umgekehrt. Um den Minimalabstand zwischen den Videos einzuhalten, musste in den Trials mit Jitter eine Pause von einer TR hinzugefügt werden. Um das Interstimulusintervall zu variieren, wurde in jeweils der Hälfte der Trials mit oder ohne Jitter eine zusätzliche Pause (Extrapause) eingefügt. Daraus ergaben sich zwei mögliche Interstimulusintervalle: 4640 ms für die Trials, nach denen keine Extrapause folgt, und 6940 ms für Trials, nach denen eine Extrapause folgt. Hieraus resultierte, dass 25% der Trials drei TRs (6900 ms), 50 % vier TRs (9200 ms) und 25% fünf TRs (11500 ms) lang waren. Eine Darstellung der möglichen Kombinationen der Trials ist in Abbildung 3.5 zu sehen.

Auch die Zuordnung der Jitter und Extrapausen wurde in den einzelnen Blöcken — wie die Verteilung der Farbvariationen — balanciert vorgenommen. So wurde jeweils die Hälfte der Videos mit männlicher bzw. mit weiblicher Figur mit einem Jitter versehen, wobei darauf geachtet wurde, dass jede Variationskombination (ohne Einbeziehung der Farben) in zwei Blöcken mit und in zwei Blöcken ohne Jitter war. Wie bei der Verteilung der Farben wurde eine zweite invertierte Version erstellt. Bei der Verteilung der Extrapausen wurde genauso vorgegangen, wobei diese permutiert

¹Bei der funktionellen Kernspintomographie wird innerhalb einer Relaxationszeit (engl. Repetition Time, TR) der gewünschte Ausschnitt des Gehirns einmal gemessen.

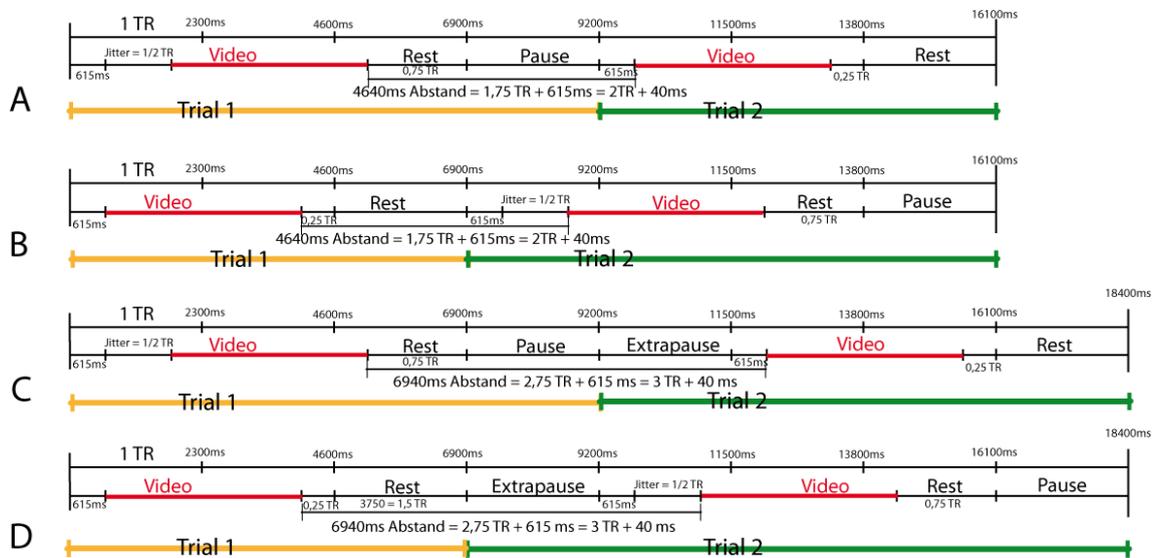


Abbildung 3.5: Zeitlinien für Trialabfolge: A: Trial mit Jitter gefolgt von einer Pause zur Einhaltung des Mindestabstands und von Trial ohne Jitter, B: Trial ohne Jitter gefolgt von Trial mit Jitter (keine Pause), C: Trial mit Jitter gefolgt von Pause und Extrapause zur Variation der Videoabstände, D: Trial ohne Jitter gefolgt von Extrapause und Trial mit Jitter (eigene Darstellung).

wurde. Aus den Verteilungen der Farben, der Jitter und der Extrapausen wurden vier verschiedene Versionen der Stimuluspräsentation erstellt:

- Version 1: Erste Farbverteilung;
- Version 2: Erste Farbverteilung mit invertierter Jitter-Verteilung;
- Version 3: Zweite Farbverteilung mit invertierter Jitter-Verteilung und invertierter Extrapause;
- Version 4: Zweite Farbverteilung mit invertierter Extrapause.

Einem Trial mit Jitter sollte immer ein Trial ohne Jitter folgen und umgekehrt. Deshalb wurde die Reihenfolge der Videos in den Blöcke für die Trials mit und ohne Jitter getrennt randomisiert. Diese wurden dann als gerade bzw. ungerade Elemente der Vidoereihenfolge zusammengefügt. Die Randomisierung wurde dahingehend eingeschränkt, dass immer acht verschiedenen Bewegungen hintereinander folgen mussten. Außerdem wurde die Vidoereihenfolge der Blöcke nach den vor genannten Schritten so verändert, dass die gleiche Bewegung frühestens nach zwei anderen Bewegungen erneut gezeigt wurde. Ferner, dass nicht mehr als drei mögliche bzw. unmögliche Bewegungen einander folgten und dass schliesslich nicht mehr als

fünf andere Variationsmerkmale (Geschlecht, Hemdfarbe, Frisur, Betrachtungswinkel) einander folgten. Die vier resultierenden pseudorandomisierten Videoreihenfolgen wurden den Probanden so zugeordnet, dass jede von drei männlichen und drei weiblichen Probanden gesehen wurde.

3.4.2 Videopräsentation

Die Stimuluspräsentationen wurden mittels der Software *Presentation 11.3* programmiert. *Presentation 11.3* ist eine Software für neurowissenschaftliche und psychologische Experimente, die eine Präsentation der Stimuli mit hoher zeitlicher Genauigkeit erlaubt. Nach der Präsentation wird ein Logfile ausgegeben, mit dessen Hilfe der genaue zeitliche Ablauf bzw. die Abweichungen vom geplanten zeitlichen Ablauf überprüft werden können. Da die Präsentation von Videos — wie vom Autor festgestellt wurde — höhere Ungenauigkeiten als die von Einzelbildern zu verzeichnen hat, wurden für jeden Probanden das individuelle Logfile als Grundlage für die Auswertung der Messungen benutzt. Hierdurch konnte sichergestellt werden, die Hirnaktivität genau während der Videodarstellung zu analysieren.

Zur Präsentation der Stimuli wurde ein PC (Stimulus-PC) im Kontrollraum des Kernspintomographen benutzt, der im Neuro Image Nord (NIN) ausschliesslich der Stimuluspräsentation dient. Auf diesem PC waren die Hintergrundprozesse reduziert, um eine optimale zeitliche Genauigkeit zu gewährleisten. Der Stimulus-PC ist mit einem Videoprojektor verbunden, der sich in einem Raum hinter dem magnetisch abgeschirmten Raum des Kernspintomographen befindet. Durch ein ca. 1 m langes offenes Rohr projiziert der Videoprojektor auf eine Mattscheibe, die sich am Kopfende des Probanden senkrecht zur Probandenliege in der Öffnung des Kernspintomographen befindet. Die Probanden sehen die Projektion auf der Mattscheibe über einen Spiegel (10 x 15 cm) der an der Kopfspule befestigt wurde.

3.5 MRT Messung

Nach Positionierung der Versuchsperson im MRT-Scanner wurde je ein Übersichtsbild der Sagital-, Transversal- und Coronarebene erstellt, um das Messvolumen und die Orientierung der Schichten für die folgenden funktionellen und anatomischen Messungen festzulegen. Die Schichten für die Messungen wurden von Hand an einer

Transversalebene durch die anteriore und posteriore Kommissur ausgerichtet. Das Messvolumen wurde so ausgerichtet, dass es den gesamten Kortex der Versuchsperson umfasste.

Vor Beginn jedes der vier Stimulusblöcke (Session 1-4) wurde zur Korrektur des Rausch-Signalverhältnisses bei der Analyse der funktionellen Bilddatensätze eine Fieldmap Messung (Fieldmap 1-4) mit folgenden der EPI Sequenz entsprechenden Parametern durchgeführt: 33 Schichten mit 2,5 mm Schichtdicke und 20% gap, einem Field of View (FOV) von 215 mm, einer TR von 344 ms sowie der ersten TE von 4,71 ms und der zweiten TE von 7,17 ms (33 slices, 2.5mm slice-thickness, gap 20 %, FOV 215mm, TR = 344 ms, TE1 = 4.71 ms, TE2= 7.17ms). Dementsprechend ergab sich ein Messvolumen mit einer Grundfläche von 215 mm mal 215 mm und einer Höhe von 99 mm. Die Messung einer Fieldmap dauerte 54 Sekunden.

Direkt nach der Messung der Fieldmap begann die Messung der funktionellen Datensätze. Die funktionellen Bilddaten wurden mit einer gradient echo EPI Sequenz mit 33 Schichten, 2,5mm Schichtdicke, einer Auflösung von 2,5 mm mal 2,5 mm in der Messebene durchgeführt und einem Schichtabstand (gap) von 20 %. Das Field of View betrug 215mm, die TR 2300 ms und die TE 30ms. Dementsprechend ergab sich ein Messvolumen mit einer Grundfläche von 215 mm mal 215 mm und einer Höhe von 99 mm. Die Voxelgröße der gemessenen Daten betrug folglich $2,5 \text{ mm}^3$ bei 2,5 mm Kantenlänge. Während jedes Stimulusblockes wurden in zehn Minuten und zehn Sekunden 265 Messvolumina gemessen. Um eine vollständige T1-Sättigung zu ermöglichen, begann die Stimuluspräsentation erst nach fünf TRs und die entsprechenden Messvolumina wurden nicht in die spätere Datenanalyse einbezogen (s.u.). Im Anschluss an die vier Stimulusblöcke folgte die Messung eines T1 gewichteten anatomische Bildes des Gehirns mit einer Gradient-Echo Sequenz (Siemens multiplanar rapid acquisition gradient echo sequence) mit Voxeln von 1 mm Kantenlänge und 160 sagitalen Schichten, einer TR von 11.4 ms und einer TE von 4.4 ms.

3.6 Auswertung der fMRI-Daten

Die funktionellen Bilddaten wurden mit Hilfe der fMRI Auswertungssoftware SPM 5 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, England) und mit einer Toolbox für die mathematische Software Matlab (MathWorks, Natick, USA) analysiert und statistisch ausgewertet.

Der Hauptkontrast für die fMRI-Untersuchung bestand in BOLD-Signal Änderungen während der Beobachtung von machbaren versus BOLD-Signal Änderungen während der Beobachtung von nicht-machbaren Bewegungen.

3.6.1 Vorverarbeitung der fMRI-Daten

Die ersten 5 Messvolumen jedes Stimulusblockes wurden durchgeführt, um eine Sättigung des T1 Signals zu ermöglichen. Sie wurden dementsprechend nicht in die Auswertung einbezogen und verworfen.

Vor der Analyse der funktionellen Daten wurden die in Kapitel 2.6.2.3 beschriebenen Vorverarbeitungsschritte mit Hilfe von in SPM5 implementierten Algorithmen durchgeführt. Verzerrungen der Messung, die durch unterschiedliche Messzeitpunkte der einzelnen Schichten (slice time correction) entstehen, wurden korrigiert, in dem alle Schichten auf einen gemeinsamen Messzeitpunkt interpoliert wurden. Bewegungen der Versuchsperson, die trotz Anweisung und Fixierung des Kopfes in der Kopfspule bis zu mehreren Millimetern betragen können, wurden entlang x-, y- und z-Richtung sowie um diese als Drehachsen (spatial realignment) näherungsweise korrigiert. Mit Hilfe der zuvor gemessenen Fielmap wurden Unregelmäßigkeiten des magnetischen Feldes (unwarping) korrigiert.

Im Anschluss wurden die funktionellen Daten mit dem anatomischen Bild der Versuchsperson in Übereinstimmung gebracht (coregistration), um die Messergebnisse später genau lokalisieren zu können. Es folgte die Normalisierung bezüglich eines Standardgehirns des Montreal Neurological Institute (MNI-brain), um die Messungen der verschiedenen Versuchspersonen vergleichen und gemeinsam bzw. gemittelt auswerten zu können. Dieses MNI-brain ist ein aus den Messungen von 305 gesunden Versuchspersonen gemittelttes Gehirn und soll als Standard funktionelle Daten vergleichbar machen. Schließlich wurden die Daten räumlich geglättet (spatial smoothing, Gaussian filter, full width at half maximum (FWHM) 8mm). Hierdurch nimmt die räumliche Auflösung zwar ab, die Signalintensität jedoch zu. Es folgt eine zeitliche Filterung (temporal filtering, high pass cut off period 128s).

3.6.2 Analyse der funktionellen Daten

Die Auswirkungen der experimentellen Stimuli auf die BOLD response function wurden mit einem Voxel-für-Voxel-Ansatz nach den Prinzipien des allgemeinen linearen

Modells (GLM) berechnet (Kiebel und Holmes, 2003). Dabei wurde die statistische Analyse zunächst ohne Spezifizierung einer region of interest (ROI) auf das gesamte Messvolumen erstreckt. Desweiteren wurde eine explorative region of interest Analyse durchgeführt.

Zunächst wurde die statistische Analyse für jede Versuchsperson einzeln durchgeführt. Dabei wurde für jede Versuchsperson eine *design matrix* modelliert, in der die Zeiträume jedes der 256 Videos als einzelne Ereignisse modelliert und mit einer kanonischen hämodynamischen Antwortkurve (canonical hemodynamic response function) zusammengebracht (gefaltet). Die Zeitpunkte des Videobeginns wurden, wie oben beschrieben, für jeden Probanden aus dem individuellen *Presentation* logfile entnommen. Im Anschluss wurden für jede Versuchsperson alle relevanten Kontraste bzw. die statistical parametric maps für die Kontraste berechnet: Videos gegen Baseline (all), mögliche Videos gegen Baseline (pos), unmögliche Videos gegen Baseline (imp) und der Kontrast mögliche gegen unmögliche (pos-imp) und unmögliche gegen mögliche (imp-pos). Baseline waren die Zeiträume ohne Videostimulus mit einem schwarzen Bildschirm.

Die aus den Kontrasten resultierenden statistical parametric maps der einzelnen Versuchspersonen wurden in der Gruppenanalyse in einseitigen t-Tests modelliert. Zunächst wurden Regionen identifiziert, die eine signifikante Aktivierung während aller Videostimuli (*all*), während Videos nur mit möglichen (*pos*) oder nur mit unmöglichen (*imp*) aufweisen. Außerdem wurde der Kontrast von unmöglichen gegen mögliche *imp-pos* und umgekehrt *pos-imp* berechnet. Für multiple Vergleiche wurde mit der Family Wise Error Rate (FWE) gemäß der Gaussian Random Field Theorie (siehe Kapitel 2.6.2.4) korrigiert. Mit Hilfe der Software Talairach-Client (Research Imaging Institute, University of California, Los Angeles) wurden die von SPM ausgegebenen Talairach-Koordinaten der Aktivierungsmaxima der statistisch signifikanten Regionen den anatomischen Strukturen und Brodmann-Arealen zugeordnet.

Zur genaueren Untersuchung des Signals während der unterschiedlichen Bedingungen (*all*, *pos*, *imp*, *pos-imp*, *imp-pos*) wurden die *parameter estimates* mit Standardabweichung an den Aktivierungsmaxima der Bedingungen *pos* und *imp* jeweils für beide Bedingungen ausgelesen. Diese wurden tabellarisch und grafisch dargestellt.

4 Ergebnisse

4.1 Versuchspersonen

Insgesamt wurden 26 (12 weibliche und 14 männliche) gesunde Versuchspersonen untersucht. Grund für die größere Anzahl an Probanden war, dass zwei der männlichen Versuchspersonen aus der Analyse ausgeschlossen werden mussten. Ein Proband wurde aufgrund von massiven Kopfbewegungen während der Messung, die den korrigierbaren Rahmen weit überschritten, von der Analyse ausgeschlossen. Ein weiterer Proband wurde von der Analyse ausgeschlossen, da sich erst nach der Messung herausstellte, dass er Linkshänder war. Die in der Analyse berücksichtigten 24 Probanden waren alle Rechtshänder mit einem durchschnittlichen oldfield handeness score von 0,87 (0,53 bis 1)(Oldfield, 1971). Im Durchschnitt waren die Probanden 25,5 (22 bis 32 Jahre) alt. Dabei waren die weiblichen Probanden durchschnittlich 25 Jahre (22 bis 30 Jahre) und die männlichen Probanden 26 Jahre (22 bis 32 Jahre) alt. Alle Probanden hatten normale oder korrigierte Sehfähigkeit. Die Probanden wurden über die angewendete Messmethode (fMRT) und den Studienablauf genau informiert und unterschrieben eine Einverständniserklärung (siehe Anhang). Vor Beginn des Versuchs lasen alle Versuchspersonen die schriftlichen Instruktionen bezüglich des Versuchsablaufs (siehe Anhang). Die Teilnahme erfolgte freiwillig und es wurde eine Aufwandsentschädigung von 8 Euro pro Stunde gezahlt. Die Probanden wurden nicht über das genaue Versuchsziel bzw. die Hypothese informiert. Nach Beendigung des Versuchs beantworteten alle Probanden schriftlich im Beisein des Versuchsleiters die Fragen des Fragebogens zur Aufmerksamkeitsprüfung (siehe Anhang).

4.2 Aufmerksamkeitsprüfung

Alle Versuchspersonen beschrieben das Experiment als sehr ermüdend und begründeten dies mit der häufigen Wiederholung der Videos. Alle Versuchspersonen beant-

worteten die Fragen des zur Aufmerksamkeitsprüfung ausgegebenen Fragebogens korrekt. Sie konnten die Bewegungen benennen, die Figuren äußerlich beschreiben und die vier verschiedenen Hemdfarben erinnern. 50% (12) der Versuchspersonen empfand die unmöglichen Bewegungen als unangenehm oder ekelig, die andere Hälfte (12) beschrieb keine dementsprechenden unangenehmen Gefühle.

4.3 Haupteffekte: Kortikale Aktivierung

Im folgenden werden die Ergebnisse der einseitigen t-Tests unter Einbezug der gesamten Stichprobe ($n=24$) dargestellt. Zunächst werden die unter allen Videos (*all*) auftretenden signifikanten Aktivierungen beschrieben, dann die jeweils unter den möglichen (*pos*) und unmöglichen (*imp*) Videos und schliesslich der Kontrast von möglichen und unmöglichen Videos (*pos-imp* und *imp-pos*). Es folgt die Darstellung der *parameter estimates* der Aktivierungsmaxima.

4.3.1 Kortikale Aktivierung durch alle Videos

Bei einem nach FWE (siehe Kapitel 2.6.2.4) korrigierten Signifikanzniveau von $p = 0,05$ und einer minimalen Clustergröße von $k > 10$ ergab die Gruppenanalyse der 24 Versuchspersonen mit dem Kontrast aller Videos (*all*) gegen die Baseline signifikante Voxelcluster in **acht** Hirnregionen (siehe Tabelle 4.1). In Abbildung 4.1 sind die Lokalisationen der signifikanten Cluster auf dem in SPM implementierten MNI Standardgehirn dargestellt. In Abbildung 4.1 (a) werden die signifikanten Cluster mit dem SPM-Glasbrain visualisiert in (b) als dreidimensionale Darstellung auf dem gerenderten MNI Standardgehirn. Anhand der durch SPM berechneten Talairach-Koordinaten der Aktivierungsmaxima wurden die aktivierten Areale mit der Software Talairach Client entsprechenden Hirnregionen und Brodmanarealen zugeordnet.

Frontal zeigten sich rechts im inferioren Frontalgyrus (IFG) Brodmann Areal 9 und links im präzentralen Gyrus Brodmann Areal 6 signifikante Cluster mit einer Ausdehnung von 97 und 34 Voxeln, einem korrigiertem p-Wert von 0,001 und einem T-Wert von 8,25 und 8,05. Temporal waren im rechten und linken mittleren temporalen Gyrus im Brodmann Areal 21 Cluster von 139 und 114 Voxeln mit einem korrigierten p-Wert von $< 0,001$ und 0,001 sowie T-Werten von 9,35 und 8,47

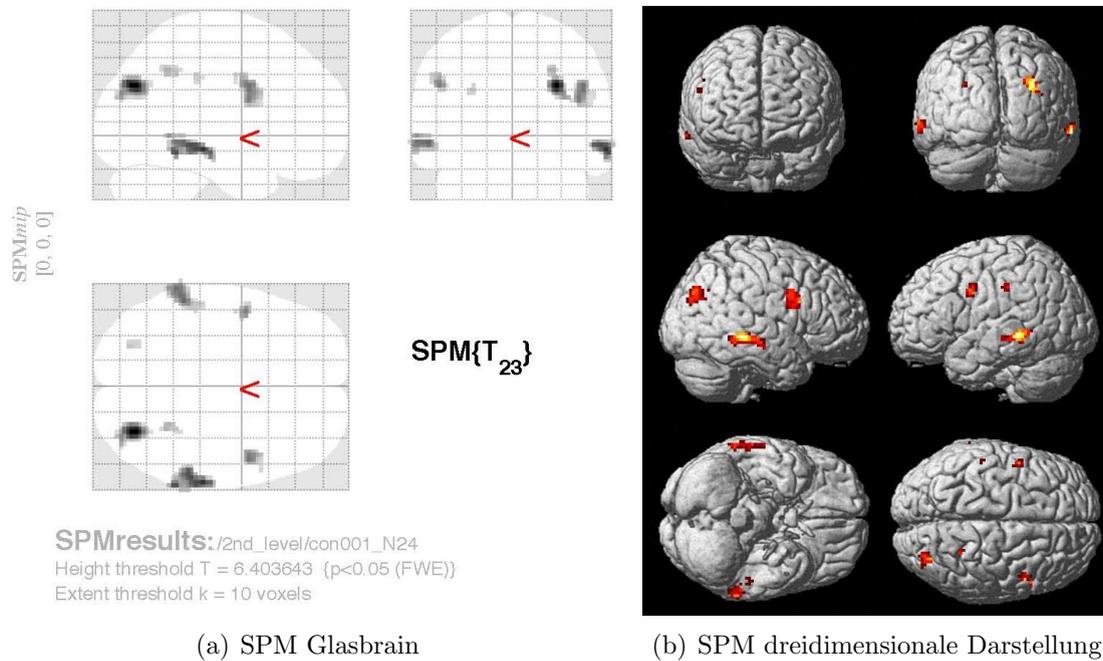


Abbildung 4.1: Signifikante Hirnaktivierung durch **mögliche und unmögliche** Videos (*all*): Statistical parametric map aus Gruppenanalyse mit einseitigem t-Test (n=24) mit nach FWE korrigiertem Signifikanzniveau $<0,05$ bzw. T-Grenzwert 6,40. Normalisiert auf MNI-brain (eigene Darstellung).

signifikant aktiviert. Parietal rechts im Precuneus Brodmann Areal 19 und 7 fanden sich **zwei** signifikante Cluster von 144 und 24 Voxeln, einem korrigierten p-Wert von $<0,001$ und $0,009$ sowie T-Werten von 10,35 und 7,21. Parietal links zeigte sich ein weiterer signifikanter Cluster von 13 Voxeln mit einem p-Wert von $0,024$ und T-Wert von 6,79. Auch occipital links fand sich ein signifikantes Cluster von 17 Voxeln im Bereich des Cuneus Brodmann Areal 7 mit p-Wert $0,02$ und T-Wert 6,86.

Tabelle 4.1: Aktivierungsmaxima bei möglichen und unmöglichen Bewegungen (*all*):

Kortexareal		BA	x	y	z	p (FWE)	T	Voxel
<i>Frontallappen:</i>								
Inferiorer Frontalgyrus (IFG)	R	9	48	5	32	0,001	8,25	97
Präzentraler Gyrus	L	6	-48	2	32	0,001	8,05	34
<i>Temporallappen:</i>								
Mittlerer temporaler Gyrus	R	21	62	-25	-8	<0,001	9,35	139
Mittlerer temporaler Gyrus	L	21	-55	-38	-2	0,001	8,47	114
<i>Parietallappen:</i>								
Precuneus	R	19	30	-70	32	<0,001	10,35	144
Precuneus	R	7	25	-48	42	0,009	7,21	24
Inferiorer parietaler Lobulus	L	40	-50	-30	40	0,024	6,79	13
<i>Occipitallappen</i>								
Cuneus	L	7	-25	-75	30	0,02	6,86	17

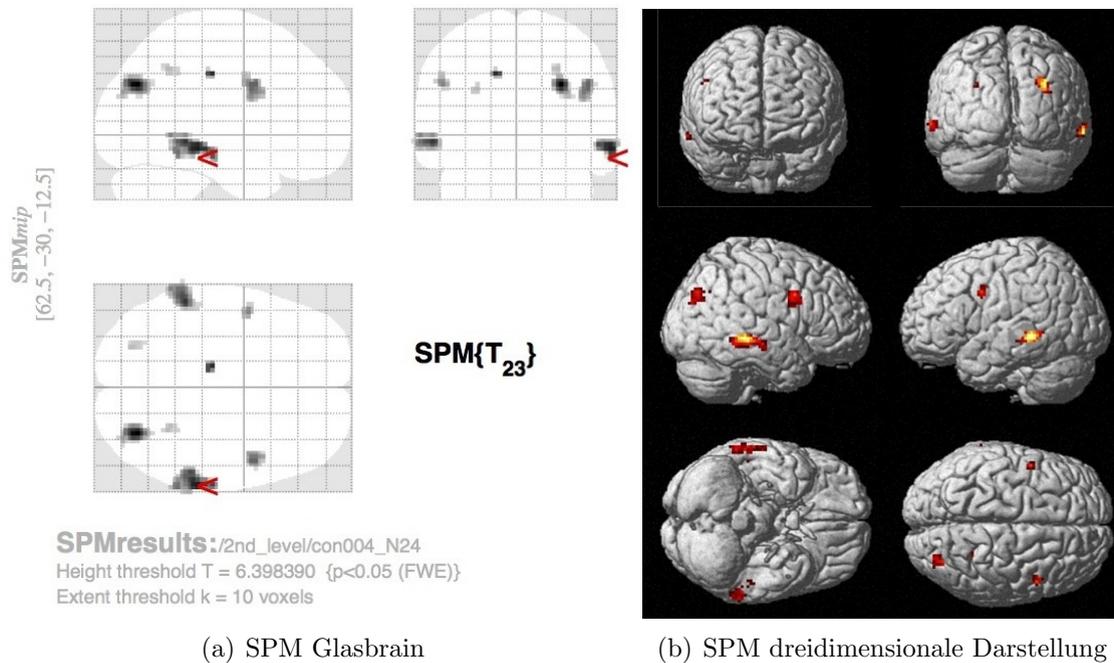


Abbildung 4.2: Signifikante Hirnaktivierung durch **mögliche** Videos (*pos*) bei nach FWE korrigiertem $p < 0,05$ bzw. T-Grenzwert 6,40 (eigene Darstellung).

4.3.2 Kortikale Aktivierung durch mögliche Bewegungen

Die Gruppenanalyse der 24 Versuchspersonen mit FWE-Korrektur und dem Kontrast nur möglicher Videos (*pos*) gegen die Baseline ergab signifikante Voxelcluster in den selben **acht** Hirnregionen (siehe Tabelle 4.2) wie alle Videos. In Abbildung 4.2 sind die Lokalisationen der signifikanten Cluster auf dem in SPM implementierten MNI Standardgehirn dargestellt. In Abbildung 4.2 (a) werden die signifikanten Cluster mit dem SPM-Glasbrain visualisiert in (b) als dreidimensionale Darstellung auf dem gerenderten MNI Standardgehirn. Mit Hilfe der durch SPM berechneten Tailarach-Koordinaten der Aktivierungsmaximie wurden die aktivierten Areale entsprechenden Hirnregionen und Brodmanarealen zugeordnet.

Frontal zeigten sich rechts im inferioren Frontalgyrus (IFG) Brodmann Areal 9 und links im präzentralen Gyrus Brodmann Areal 6 signifikante Cluster mit einer Ausdehnung von 76 und 27 Voxeln, einem korrigiertem p-Wert von 0,001 und einem T-Wert von 8,29 und 7,80. Temporal waren im rechten und linken mittleren temporalen Gyrus, Brodmann Areal 21, Cluster von 158 und 119 Voxeln mit einem korrigiertem p-Wert von $< 0,001$ und 0,001 sowie T-Werten von 9,46 und 9,01

signifikant aktiviert. Parietal rechts im Precuneus Brodmann Areal 19 und 7 fanden sich zwei signifikante Cluster von 127 und 24 Voxeln, einem korrigierten p-Wert von $<0,001$ und $0,009$ sowie T-Werten von $10,35$ und $7,21$. Parietal links zeigte sich kein signifikanter Cluster. Occipital links fand sich ein signifikantes Cluster von 18 Voxeln im Bereich des Cuneus Brodmann Areal 7 mit p-Wert $0,017$ und T-Wert $6,95$. Im Bereich des Limbischen Systems im Gyrus cinguli zeigte sich im Brodmann Areal 24/34 ein signifikantes Cluster von 18 Voxeln mit p-Wert von $0,017$ und T-Wert von $6,95$.

Tabelle 4.2: Aktivierungsmaxima bei möglichen Bewegungen (*pos*):

Kortexareal		BA	x	y	z	p (FWE)	T	Voxel
<i>Frontallappen:</i>								
Inferiorer Frontalgyrus (IFG)	R	9	48	5	32	0,001	8,29	76
Präzentraler Gyrus	L	6	-48	2	32	0,003	7,8	27
<i>Temporallappen:</i>								
Mittlerer temporaler Gyrus	R	21	62	-30	-8	$<0,001$	9,46	158
Mittlerer temporaler Gyrus	L	21	-55	-38	-2	0,001	9,01	119
<i>Parietallappen:</i>								
Precuneus	R	19	30	-70	32	$<0,001$	9,92	127
Precuneus	R	7	28	-50	42	0,009	7,21	24
<i>Occipitallappen:</i>								
Cuneus	L	7	-25	-75	30	0,017	6,95	18
<i>Limbisches System:</i>								
Gyrus cinguli	L	24/31	-12	-20	40	0,017	6,95	18

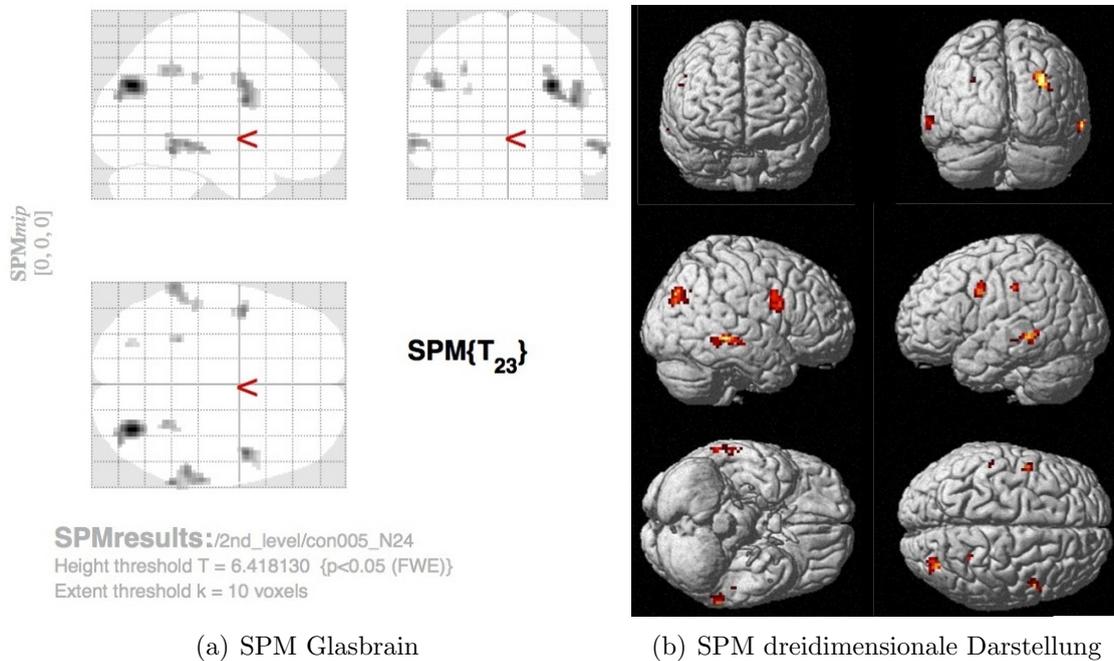


Abbildung 4.3: Signifikante Hirnaktivierung durch **unmögliche** Videos (*imp*) bei nach FWE korrigiertem $p < 0,05$ bzw. T-Grenzwert 6,41 (eigene Darstellung)..

4.3.3 Kortikale Aktivierung durch unmögliche Bewegungen

Die Gruppenanalyse der 24 Versuchspersonen bezüglich des Kontrasts für nur unmögliche Videos (*imp*) gegen die Baseline ergab mit FWE-Korrektur signifikante Voxelcluster in **neun** Hirnregionen (siehe Tabelle 4.3). Wobei acht Regionen davon den Kontrasten für alle bzw. nur mögliche Videos exakt entsprachen. Wie für die möglichen Bewegungen werden in Abbildung 4.3 die Lokalisationen der signifikanten Cluster auf dem in SPM implementierten MNI Standardgehirn dargestellt. In Abbildung 4.3 (a) werden die signifikanten Cluster mit dem SPM-Glasbrain visualisiert in (b) als dreidimensionale Darstellung auf dem gerenderten MNI Standardgehirn. Mit Hilfe der durch SPM berechneten Tailarach-Koordinaten der Aktivierungsmaximie wurden die aktivierten Areale Hirnregionen und Brodmanarealen zugeordnet.

Frontal zeigten sich rechts im inferioren Frontalgyrus (IFG) Brodmann Areal 9 und links im präzentralen Gyrus Brodmann Areal 6 signifikante Cluster mit einer Ausdehnung von 92 und 45 Voxeln, einem korrigiertem p-Wert von 0,001 und einem T-Wert von 8,72 und 8,21. Temporal waren im rechten und linken mittleren temporalen Gyrus, Brodmann Areal 21, Cluster von 87 und 56 Voxeln mit einem korrigierten p-Wert von $< 0,001$ und 0,001 sowie T-Werten von 9,24 und 9,01 si-

gnifikant aktiviert. Parietal rechts im Precuneus Brodmann Areal 19 und 7 fanden sich **zwei** signifikante Cluster von 152 und 27 Voxeln, einem korrigierten p-Wert von $<0,001$ und $0,009$ sowie T-Werten von $10,35$ und $7,21$. Parietal links zeigte sich ein signifikanter Cluster mit 17 Voxeln im inferioren parietalen Lobulus Brodmann Areal 40 mit p-Wert von $0,014$ und T-Wert von $7,02$. Occipital links fand sich ein signifikantes Cluster von 10 Voxeln im Bereich des Cuneus Brodmann Areal 7 mit p-Wert $0,027$ und T-Wert $6,73$. Außerdem links im Cerebellum im posterioren Lobulus ein weiteres signifikantes Cluster von 16 Voxeln im Bereich des Cuneus Brodmann Areal 7 mit p-Wert $0,001$ und T-Wert $7,42$.

Tabelle 4.3: Aktivierungsmaxima bei unmöglichen Bewegungen (*imp*):

Kortexareal		BA	x	y	z	p (FWE)	T	Voxel
<i>Frontallappen:</i>								
Inferiorer Frontalgyrus (IFG)	R	9	45	5	22	0,001	8,72	92
Präzentraler Gyrus	L	6	-48	2	32	0,001	8,21	45
<i>Temporallappen:</i>								
Mittlerer temporaler Gyrus	R	21	65	-45	-10	$<0,001$	8,24	87
Mittlerer temporaler Gyrus	L	21	-62	-42	-2	0,002	9,01	56
<i>Parietallappen:</i>								
Precuneus	R	19	30	-70	32	$<0,001$	10,71	152
Precuneus	R	7	25	-48	42	0,006	7,41	27
Inferiorer parietaler Lobulus	L	40	-52	-28	38	0,014	7,02	17
<i>Occipitallappen</i>								
Cuneus	L	7	-25	-75	30	0,027	6,73	10
<i>Cerebellum</i>								
Posterior Lobulus	L		-28	-40	42	0,001	7,42	16

4.3.4 Kontrast mögliche gegen unmögliche Bewegungen

Die Gruppenanalyse der 24 Versuchspersonen mit dem Kontrast nur möglicher gegen unmöglicher Videos (*pos-imp*) und umgekehrt (*imp-pos*) ergab bei selbiger Korrektur keinerlei signifikante Cluster. Auch eine region of interest Analyse mit Einschränkung des analysierten Bereichs auf die bei allen Videos signifikanten Cluster erbrachte keine signifikant aktivierten Areale.

Tabelle 4.4: Parameter estimates:

Kortexareal	pos	SD	imp	SD
<i>Frontallappen:</i>				
Inferiorer Frontalgyrus (IFG) BA 9 R (1)	0,71	0,37	0,76	0,42
Inferiorer Frontalgyrus (IFG) BA 9 R (2)	0,59	0,37	0,63	0,34
Präzentraler Gyrus BA 6 L	0,76	0,49	0,81	0,49
<i>Temporallappen:</i>				
Mittlerer temporaler Gyrus BA 21 R (1)	0,55	0,26	0,56	0,34
Mittlerer temporaler Gyrus BA 21 R (2)	0,64	0,38	0,67	0,43
Mittlerer temporaler Gyrus BA 21 L (1)	0,54	0,30	0,52	0,37
Mittlerer temporaler Gyrus BA 21 L (2)	0,58	0,34	0,55	0,34
<i>Parietallappen:</i>				
Precuneus BA 19 R	1,42	0,72	1,50	0,70
Precuneus BA 7 R (1)	0,70	0,50	0,72	0,49
Precuneus BA 7 R (2)	0,54	0,38	0,56	0,36
<i>Occipitallappen:</i>				
Cuneus BA 7 R	1,13	1,09	0,81	0,79
<i>Limbisches System:</i>				
Gyrus cinguli L	0,31	0,21	0,29	0,21
<i>Cerebellum:</i>				
Posterior Lobulus L	0,47	0,35	0,48	0,32

4.3.5 Parameter Estimates der Clustermaxima

Die *parameter estimates* für die Clustermaxima der Kontraste für mögliche (*pos*) und unmögliche Bedingung (*imp*) sind in Tabelle 4.4 und dem Diagramm 4.4 dargestellt. Dargestellt sind die *parameter estimates* für die mögliche (*pos*) und unmögliche Bedingung (*imp*) in den in den Tabellen 4.2 und 4.3 angegebenen Talairach-Koordinaten mit der jeweiligen Standardabweichung. Diese wurden aus den entsprechenden statistical parametric maps extrahiert. Da sich die exakten Koordinaten der Clustermaxima der Kontraste für mögliche (*pos*) und unmögliche Bedingung (*imp*) zum Teil geringfügig unterscheiden, wurden in diesem Fall die *parameter estimates* beider Koordinaten extrahiert und mit (1) für *pos* und (2) für *imp* gekennzeichnet.

In Tabelle 4.4 und dem Diagramm 4.4 ist zu sehen, dass die Werte der *parameter estimates* für die Kontraste mögliche und unmögliche Bewegungen an fast allen Clustermaxima der signifikanten Cluster um weniger als 5% voneinander abweichen.

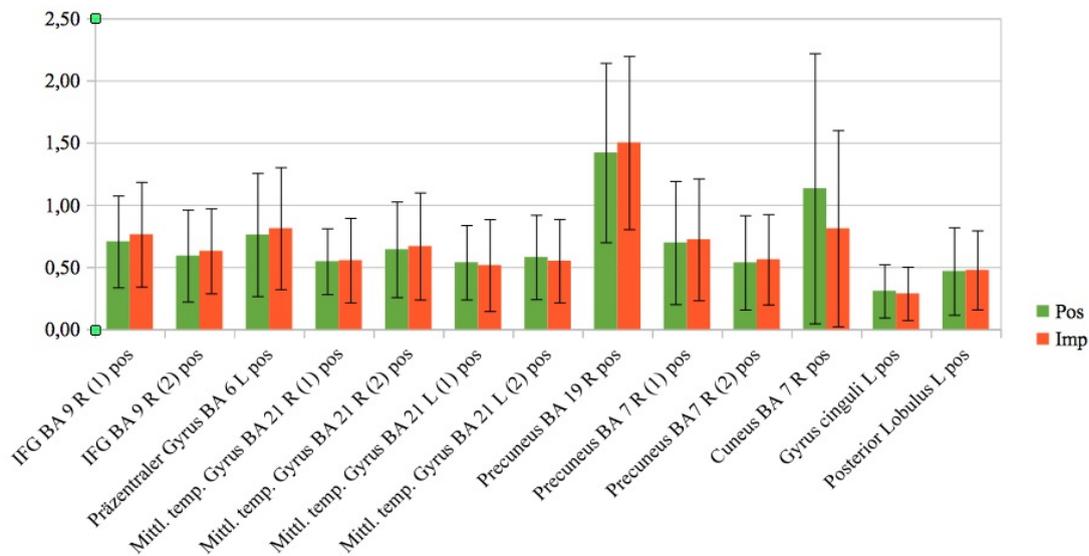


Abbildung 4.4: Parameter estimates: Grafische Darstellung der Werte aus Tabelle 4.4 für mögliche (grün) und unmögliche (rot) Bedingung in den verschiedenen Clustermaxima (eigene Darstellung).

Eine Ausnahme hiervon findet sich im rechten Cuneus. In allen Fällen ist die Abweichung, wie in Kapitel 4.3.4 dargestellt, nicht statistisch signifikant. Frontal rechts im inferioren frontalen Gyrus Brodmann Areal 9 und frontal links im präzentralen Gyrus Brodmann Areal 6 sind die Werte für die unmöglichen Bedingungen etwas höher. Temporal im mittleren temporalen Gyrus Brodmann Areal 21 sind die Werte rechts etwas höher für die unmögliche Bedingung als für die mögliche. Im rechten Precuneus Brodmann Areal 19 und 7 rechts sind die Werte höher für die unmögliche Bedingung. Im rechten Cuneus Brodmann Areal 7 ist der Wert für die mögliche Bedingung bei deutlich größerer Standardabweichung um 28 % höher.

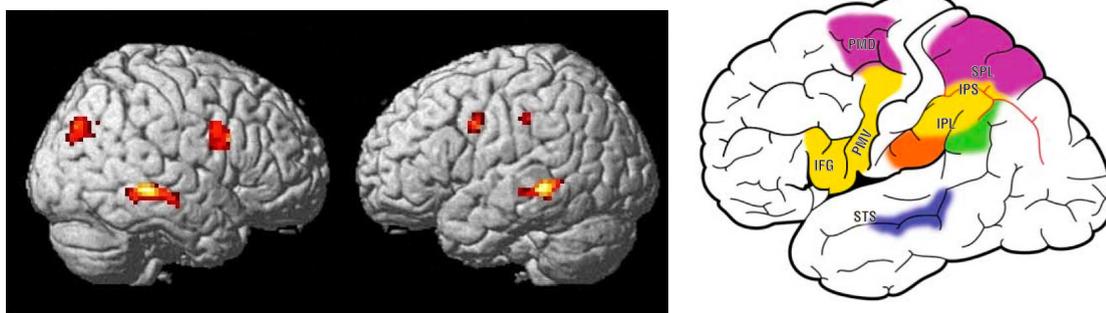
5 Diskussion

Gegenstand dieser Arbeit war die kortikale Aktivierung durch die Beobachtung anatomisch bzw. biomechanisch möglicher und unmöglicher Bewegungen. Von besonderem Interesse war dabei die Aktivierung von Regionen, die dem Spiegelneuronensystem zugerechnet werden. Es wurde die Hypothese untersucht, dass anatomisch unmögliche Bewegungen zu keiner oder einer geringeren Aktivierung von dem Spiegelneuronensystem zugerechneten Arealen führen als anatomisch mögliche. Zur Untersuchung dieser Hypothese wurden computeranimierte Videos mit vier unmöglichen und mit vier dazu passenden möglichen Arm- bzw. Handbewegungen entwickelt. Dabei wurden die unmöglichen Bewegungen so erstellt, dass sie von Beginn an und durchgehend anatomisch unmöglich waren, um eine Aktivierung durch eine anatomisch mögliche Teilbewegung auszuschliessen. Die Untersuchung der Hirnaktivität von 26 gesunden Versuchspersonen wurde mittels funktioneller Kernspintomographie (fMRI) durchgeführt.¹ Im Rahmen eines event-related fMRI Designs wurden den Versuchspersonen die erstellten Videos mit Variationen der jeweils vier möglichen und unmöglichen Bewegungen gezeigt.

Das Hauptergebnis dieser Arbeit besteht darin, dass durch die gezeigten Videos möglicher und unmöglicher Bewegungen Hirnregionen aktiviert wurden, die im Zusammenhang mit dem Spiegelneuronensystem beschrieben werden. Dabei haben sich weder in diesen, noch in anderen Hirnregionen signifikante Unterschiede zwischen den möglichen und unmöglichen Videos feststellen lassen. Folglich muss die untersuchte Hypothese, dass die gezeigten virtuellen unmöglichen Bewegungen zu einer geringeren Hirnaktivierung in dem Spiegelneuronensystem zugerechneten Arealen führen als die möglichen, zugunsten der Nullhypothese verworfen werden. Darüber hinaus weisen die Daten sogar darauf hin, dass es einen solchen Unterschied auch nicht in anderen Hirnarealen gibt.

¹Nur 24 Versuchspersonen wurden in die statistische Analyse einbezogen. Zwei wurden von dieser ausgeschlossen (siehe Kapitel 4.1).

Die gezeigten möglichen und unmöglichen Videos führten — nach *family wise error* (FWE) Korrektur für multiple Vergleiche — zu signifikanten Aktivierungen bilateral im Frontal-, Temporal-, Parietal- und Occipitallappen sowie unilateral im limbischen System. Signifikante Voxelcluster fanden sich im Frontallappen rechtsseitig im Inferioren Frontalgyrus (IFG) Brodmann Areal 9 und linksseitig im präzentralen Gyrus Brodmann Areal 6. Im Temporallappen waren bilateral signifikante Aktivierungen im mittleren temporalen Gyrus Brodmann Areal 21 zu verzeichnen. Parietal gab es zwei Aktivierungscluster rechtsseitig im Precuneus Brodmann Areal 19 und 7 sowie linksseitig im inferioren parietalen Lobulus. Im Occipitallappen war ein weiterer Aktivierungscluster linksseitig im Cuneus Brodmann Areal 7 signifikant. Bei der Auswertung für den Kontrast mit nur möglichen Videos war zusätzlich eine signifikante Aktivierung im Gyrus cinguli, der dem limbischen System zugerechnet wird, zu verzeichnen.



(a) Signifikante Cluster bei der Beobachtung möglicher und unmöglicher Videos (*all*) (eigene Darstellung). (b) Menschliches Spiegelneuronensystem (aus Cattaneo und Rizzolatti (2009)).

Abbildung 5.1: Vergleich der eigenen Daten mit dem Spiegelneuronensystem zugerechneten Arealen: Signifikante Hirnaktivierung durch mögliche und unmögliche Videos (*all*) überschneiden sich frontal, temporal und links parietal mit den Hirnarealen, die dem Spiegelneuronensystem zugerechnet werden.

Die gefundenen Aktivierungen im Inferioren Frontalgyrus (IFG) rechts, präzentralen Gyrus links, mittleren temporalen Gyrus, linksseitig, Precuneus rechts und inferioren parietalen Lobulus überlappen sich weitgehend mit Hirnarealen, die in Studien zur Bewegungsbeobachtung publiziert worden sind (u.a.: Rizzolatti et al. (1996a); Hari et al. (1998); Iacoboni et al. (1999); Buccino et al. (2001); Cattaneo und Rizzolatti (2009)) und entsprechen damit den mit dem Spiegelneuronensystem

tem in Zusammenhang gebrachten Arealen (siehe Abbildung 5.1). Die für den Kontrast mit nur möglichen Videos gefundene signifikante Aktivierung im Gyrus cinguli könnte mit den von einigen Autoren vermuteten limbischen Spiegelneuronensystem in Zusammenhang gebracht werden (Cattaneo und Rizzolatti, 2009).

Die Auswertung der erhobenen Daten zeigt deutlich, dass die Beobachtung der hier verwendeten virtuellen Videos *unmöglicher* Bewegungen prämotorische sowie temporale und parietale dem Spiegelneuronensystem zugerechnete Hirnareale aktiviert. Diese Areale wurden im gleichen Maße aktiviert wie durch die Beobachtung der verwendeten virtuellen Videos *möglicher* Bewegungen, so dass sich kein signifikanter Unterschied im BOLD Kontrast der beiden Hauptbedingungen findet. Auch die genauere Betrachtung der parameter estimates zeigt deutlich, dass mögliche und unmögliche Bewegungen zu fast gleichen Veränderungen des BOLD-Levels führen. Anhand der vorliegenden Daten muss die Hypothese, dass die Videos unmöglicher Bewegungen zu einer geringeren Aktivierung des Spiegelneuronensystems führen als die möglicher, also zugunsten der Nullhypothese, dass es keinen solchen Unterschied in der Aktivierung gibt, verworfen werden.

Auf den ersten Blick ist dieses Ergebnis überraschend. Denn Bewegungen, die nicht Teil des individuellen motorischen Repertoires sind, führten im Vergleich zu Bewegungen, die Teil des motorischen Repertoires sind, in mehreren Studien zu deutlich geringeren Aktivierungen (Buccino et al., 2004; Calvo-Merino et al., 2005, 2006). Hierbei waren die untersuchten Bewegungen zwar anatomisch durch den Beobachter ausführbar, jedoch von diesem nicht erlernt bzw. trainiert oder es handelte sich um Bewegungen wie Bellen, die nicht zum menschlichen motorischen Repertoire gehören.

Bei den in dieser Arbeit verwendeten virtuellen unmöglichen Bewegungen handelt es sich um Bewegungen, die die anatomischen Schranken überschreiten und prinzipiell nicht ausführbar sind. Allerdings sind die Intentionen der gezeigten unmöglichen Bewegungen nachvollziehbar. Dies könnte bedeuten, dass das Spiegelneuronensystem bei der Beobachtung von Bewegungen nicht exakt auf die muskulären Bewegungsmuster reagiert, sondern vielmehr auf das Ziel der gezeigten Bewegung. Dies wurde bereits von anderen Autoren vermutet (Gangitano et al., 2004).

Die in dieser Arbeit gezeigten unmöglichen Bewegungen sind zwar von Beginn an und durchgängig anatomisch unmöglich, haben aber ein sinnvolles *mögliches*

Bewegungsziel. Dieses Ziel wird durch Bewegungen erreicht, die prinzipiell nicht ausführbar sind, könnte aber auf anderem Wege durchaus erreicht werden. Zudem wurde den Probanden im Experiment — durch die Gegenüberstellung der möglichen und unmöglichen Bewegungspaare — der mögliche Weg zum Ziel der Bewegung fortlaufend gezeigt. Die festgestellte Aktivierung des Spiegelneuronensystem durch die anatomisch unmöglichen Bewegungen könnte also durch das mögliche Handlungsziel ausgelöst worden sein.

Damit unterstützt diese Arbeit die Hypothese, dass das Spiegelneuronensystem Ziele und Bedeutungen von Bewegungen repräsentiert, ohne die diesen Bewegungen entsprechenden muskulären Aktivitäten genauer zu spiegeln. Dies könnte erklären, warum die hier gezeigten unmöglichen Bewegungen zu einer Aktivierung des Spiegelneuronensystems der Probanden führten, obwohl sie diese unmöglich selber ausführen könnten. Dazu passend führten Bewegungen, die für den Probanden keine motorische Bedeutung haben, wie Bellen (Buccino et al., 2004) oder sehr komplexe Tanzbewegungen (Calvo-Merino et al., 2005, 2006) nicht zu einer Aktivierung des Spiegelneuronensystems.

Da in dieser Arbeit ein event-related Design verwendet wurde, wurden mögliche und unmögliche Videos in zufälliger Reihenfolge direkt hintereinander gezeigt. Dies könnte dazu geführt haben, das Ansprechen des Spiegelneuronensystems auf das mögliche Ziel der unmöglichen Bewegung zusätzlich zu verstärken. Ein weiterer verstärkender Faktor könnte die aufgrund der gewählten Methode unvermeidbar hohe Anzahl an Messwiederholungen sein. Die Variation der nicht relevanten Videomerkmale Geschlecht, Haarlänge, Hemdfarbe und Perspektive konnte dabei wahrscheinlich die Gewöhnung an die vier möglichen und unmöglichen Bewegungen nicht verhindern. Die direkte Verbindung der unmöglichen mit der entsprechenden möglichen Bewegung und die Anzahl der vielen Messwiederholungen könnte also dazu geführt haben, dass der motorische Weg zum Ziel der Bewegung nach sehr kurzer Zeit für die kortikale Repräsentation nicht mehr abgebildet wurde. Nach einer kurzen Adaptationszeit könnte also nur noch das Handlungsziel kodiert worden sein. Alle Probanden berichteten, dass es ihnen aufgrund der Monotonie des Gezeigten schwer fiel, sich über das gesamte Experiment auf die Videos zu konzentrieren. Auch die genannte Variation der nicht relevanten Videomerkmale konnte dies nur abmildern. Der Aspekt der Monotonie und der daraus resultierenden abfallenden Konzentration der Probanden ist ein grundsätzliches Problem der funktionellen Kernspintomogra-

phie und anderer neurophysiologischer Messverfahren.

Im Gegensatz zu Costantini et al. (2005) konnten in dieser Arbeit auch keine signifikanten Unterschiede in parietalen Arealen gefunden werden. Die Autoren vermuten, dass die gefundenen Unterschiede auf Ekelgefühlen, die durch die unmöglichen Videos hervorgerufen wurden, beruhen könnten. In diesem Sinne könnte es sein, dass die dort benutzten Videos realer Handbewegungen einen stärkeren Ekelreiz bewirken als die in dieser Arbeit verwendeten virtuellen Videos. Nur die Hälfte der hier untersuchten Probanden berichtete von Ekelgefühlen bei Betrachtung der unmöglichen Videos.

Wenn das Spiegelneuronensystem bei der Beobachtung von Bewegungen nicht exakt auf die muskulären Bewegungsmuster reagiert, sondern vielmehr auf das Ziel der gezeigten Bewegung, spricht dies auch gegen die Interpretation des Spiegelneuronensystems als observation/execution matching system und stellt dessen Bedeutung für das Imitationslernen (Hari et al., 1998) in Frage. Denn um die Imitation einer bislang nicht erlernten Bewegung zu ermöglichen, müsste das Spiegelneuronensystem die an der Bewegung beteiligten Muskeln ansprechen.

Entgegen einer Studie (Järveläinen et al., 2001), die für Videos virtueller Bewegungen nur eine sehr geringe Aktivierung des Spiegelneuronensystems fand, zeigte sich mit den in dieser Arbeit verwendeten Videos virtueller Bewegungen eine signifikante Aktivierung von prämotorischen und anderen dem Spiegelneuronensystem zugerechneten Arealen.

Für die Verwendung von Bewegungsbeobachtung als Therapie beispielsweise in der Rehabilitation nach Schlaganfall sind die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit uneindeutig.

Dem Konzept der Bewegungsbeobachtungstherapie liegt die Annahme zugrunde, dass die Beobachtung von Bewegungen, die der Patient nicht mehr ausführen kann, zu einer Aktivierung des Spiegelneuronensystems bzw. kortikaler Repräsentationen dieser Bewegung führt. So könnten diese nicht mehr ausführbaren Bewegungen auf kortikaler Ebene trainiert bzw. für das Training gebahnt werden. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass Bewegungen, die durch den Beobachter nicht ausgeführt werden können, zu einer Aktivierung des Spiegelneuronensystems und damit motorischer Areale führen. Aber diese Bewegungen sind prinzipiell nicht ausführbar.

Folglich ist also offen, ob die hier erreichte prämotorische Hirnaktivierung funktionelle Relevanz haben könnte.

Es könnte aber durchaus sein, dass eine prämotorische Aktivierung durch Beobachtung anatomisch möglicher, aber nicht mehr ausführbarer Bewegungen zu einer Aktivierung motorischer Areale führt, die ein Wiedererlernen der Bewegungen erleichtert. Inwiefern die Aktivierung des Spiegelneuronensystems für das Wiedererlernen von Bewegungen nützlich ist, kann mit dieser Arbeit deshalb nicht geklärt werden.

Zum weiteren Verständnis der klinischen Bedeutung von Bewegungsbeobachtung wären beispielsweise Schlaganfallpatienten bei der Beobachtung von Bewegungen, welche sie nicht mehr ausführen können, zu untersuchen. Hierbei wäre der Effekt der Bewegungsbeobachtungstherapie auf das Wiedererlernen von Bewegungen zu quantifizieren. bzw. von Bewegungen, die neu erlernt wurden.

6 Zusammenfassung

Nach Postulierung der Spiegelneuronen haben zahlreiche Studien gezeigt, dass es bei Menschen Hirnareale gibt, die sowohl bei der Beobachtung als auch der Ausführung von Bewegungen aktiv sind. Zur Frage, ob dieses Spiegelneuronensystem auch auf Bewegungen reagiert, die nicht oder nicht mehr Teil des individuellen motorischen Repertoires sind, gibt es bislang nur wenige und widersprüchliche Daten. Bisher vorliegende Studien zu anatomisch unmöglichen Bewegungen zeigten keinen Unterschied in frontalen bzw. motorischen Hirnarealen. Als anatomisch unmögliche Bewegungen wurden dabei über die anatomischen Grenzen hinausgehende Bewegungen, deren Beginn und Ende anatomisch möglich war, verwendet. Entsprechend bleibt unklar, ob der anatomisch mögliche Beginn bzw. das Ende der Bewegung für die Hirnaktivierungen verantwortlich war.

Für die vorliegende Arbeit wurden virtuelle Videos transitiver Bewegungen erstellt, die von Anfang bis Ende anatomisch unmöglich waren. Mit diesen und entsprechenden Videos möglicher Bewegungen wurde die Hypothese untersucht, dass die Beobachtung von anatomisch unmöglichen im Vergleich zu anatomisch möglichen Bewegungen zu einer geringeren oder zu keiner Aktivierung des Spiegelneuronensystems führt. Hierfür wurden mit funktioneller Kernspintomografie 26 gesunde Probanden während der Beobachtung der Videos mit einem event-related Studiendesign untersucht.

Das Hauptergebnis dieser Arbeit ist, dass die Beobachtung der verwendeten Videos unmöglicher im Vergleich zu den Videos möglicher Bewegungen jeweils zu einer deutlichen Aktivierung von dem Spiegelneuronensystem zugerechneten Hirnregionen führten. Ein signifikanter Unterschied der Hirnaktivierung durch Videos möglicher im Vergleich zu Videos unmöglicher Bewegungen konnte dabei nicht gefunden werden. Dies kann als Hinweis dafür gewertet werden, dass das Spiegelneuronensystem Handlungsziele bzw. Bedeutungen von Bewegungen repräsentiert, ohne die diesen Bewegungen entsprechenden muskulären Bewegungsmuster genau zu spiegeln.

7 Summary

After the concept of mirror neurons was postulated, many studies showed areas in the human brain reacting both while action observation and execution. There is little or conflicting data concerning the question if this so called mirror neuron system is also reacting on movements which aren't or aren't anymore part of the individuals motor repertoire. Existing studies of anatomically impossible movements show no difference in frontal or motorical brain areas. The used impossible movements were movements exaggerating the movement over the anatomical border, beginning and ending in a anatomically possible manner. Hence it is unclear if the anatomically possible beginning of the movement is responsible for the shown brain activation.

For the present work virtual reality videos of transitive movements that were anatomically impossible from start to end and matching videos of anatomically possible movements were created. These were used to test the hypothesis, that the observation of anatomically impossible movements would lead to less or no activation of the mirror neuron system compared to anatomically possible movements. With functional magnetic resonance imaging and a event related study design 26 healthy subjects observing the videos were studied.

The main result of this study is, that observation of the used videos of anatomically impossible movements lead to a significant activation of brain areas ascribed to the mirror neuron system. Compared to the used videos of anatomically possible movements there was no significant difference. This can be interpreted in favor of the hypothesis that the mirror neuron system represents rather goals or meanings of movements than mirroring the exact muscular patterns.

Literaturverzeichnis

- Agnew, Z. K., Bhakoo, K. K., und Puri, B. K. (2007). The human mirror system: a motor resonance theory of mind-reading. *Brain research reviews*, 54(2):286–293.
- Aguirre, G. K. (2010). Experimental Design and Data Analysis for fMRI. In Faro, S. H. und Mohamed, F. B., Herausgeber, *BOLD fMRI A Guide to Functional Imaging for Neuroscientists*, Seiten 55–69. Springer, New York.
- Baldissera, F., Cavallari, P., Craighero, L., und Fadiga, L. (2001). Modulation of spinal excitability during observation of hand actions in humans. *Eur J Neurosci*, 13(1):190–194.
- Brett, M., Penny, W., und Kiebel, S. (2007). Parametric procedures. In Friston, K. J., Ashburner, J., Kiebel, S., Nichols, T., und Penny, W., Herausgeber, *Statistical Parametric Mapping The Analysis of Functional Brain Images*. Academic Press, New York.
- Buccino, G., Binkofski, F., Fink, G., Fadiga, L., Fogassi, L., Gallese, V., Seitz, R., Zilles, K., Rizzolatti, G., und Freund, H. (2001). Action observation activates premotor and parietal areas in a somatotopic manner: an fMRI study. *Eur J Neurosci*, 13(2):400–404.
- Buccino, G., Lui, F., Canessa, N., Patteri, I., Lagravinese, G., Benuzzi, F., Porro, C., und Rizzolatti, G. (2004). Neural circuits involved in the recognition of actions performed by nonconspecifics: An fMRI study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16(1):114–126.
- Buxton, R. B. (2012). Dynamic models of BOLD contrast. *Neuroimage*, 62(2):953–961.
- Calvo-Merino, B., Glaser, D. E., Grèzes, J., Passingham, R. E., und Haggard, P. (2005). Action observation and acquired motor skills: an FMRI study with expert dancers. *Cereb Cortex*, 15(8):1243–1249.
- Calvo-Merino, B., Grèzes, J., Glaser, D. E., Passingham, R. E., und Haggard, P. (2006). Seeing or doing? Influence of visual and motor familiarity in action observation. *Current biology : CB*, 16(19):1905–1910.
- Carrington, A. und McLachlan, A. D. (1967). *Introduction To Magnetic Resonance*. Chapman and Hall, London.

- Cattaneo, L. und Rizzolatti, G. (2009). The mirror neuron system. *Archives of neurology*, 66(5):557–560.
- Celnik, P., Stefan, K., Hummel, F., Duque, J., Classen, J., und Cohen, L. G. (2006). Encoding a motor memory in the older adult by action observation. *Neuroimage*, 29(2):677–684.
- Cochin, S., Barthelemy, C., Roux, S., und Martineau, J. (1999). Observation and execution of movement: similarities demonstrated by quantified electroencephalography. *Eur J Neurosci*, 11(5):1839–1842.
- Costantini, M., Galati, G., Ferretti, A., Caulo, M., Tartaro, A., Romani, G. L., und Aglioti, S. M. (2005). Neural systems underlying observation of humanly impossible movements: an fMRI study. *Cereb Cortex*, 15(11):1761–1767.
- Craighero, L., Bello, A., Fadiga, L., und Rizzolatti, G. (2002). Hand action preparation influences the responses to hand pictures. *Neuropsychologia*, 40(5):492–502.
- Cusack, R. und Papadakis, N. (2002). New robust 3-D phase unwrapping algorithms: application to magnetic field mapping and undistorting echoplanar images. *Neuroimage*, 16(3 Pt 1):754–764.
- Decety, J. (1996). The neurophysiological basis of motor imagery. *Behavioural brain research*, 77(1-2):45–52.
- di Pellegrino, G., Fadiga, L., Fogassi, L., Gallese, V., und Rizzolatti, G. (1992). Understanding motor events: a neurophysiological study. *Exp Brain Res*, 91(1):176–180.
- Enticott, P. G., Kennedy, H. A., Bradshaw, J. L., Rinehart, N. J., und Fitzgerald, P. B. (2010). Understanding mirror neurons: Evidence for enhanced corticospinal excitability during the observation of transitive but not intransitive hand gestures. *Neuropsychologia*, 48(9):2675–2680.
- Fadiga, L., Fogassi, L., Pavesi, G., und Rizzolatti, G. (1995). Motor facilitation during action observation: a magnetic stimulation study. *J Neurophysiol*, 73(6):2608–2611.
- Forster, B. B., MacKay, A. L., Whittall, K. P., Kiehl, K. A., Smith, A. M., Hare, R. D., und Liddle, P. F. (1998). Functional magnetic resonance imaging: the basics of blood-oxygen-level dependent (BOLD) imaging. *Can Assoc Radiol J*, 49:320–329.
- Friston, K. (2004). Experimental design and Statistical Parametric Mapping. In Frackowiak, R. S., Friston, K. J., Frith, C. D., Dolan, R. J., Price, C. J., Zeki, S., Ashburner, J., und Penny, W., Herausgeber, *Human Brain Function.*, Seiten 599–632. Elsevier Press, London.

- Friston, K. (2007). Statistical parametric mapping. In Friston, K. J., Ashburner, J., Kiebel, S., Nichols, T., und Penny, W., Herausgeber, *Statistical Parametric Mapping The Analysis of Functional Brain Images*, Seiten 10–32. Academic Press.
- Friston, K. J., Zarahn, E., Josephs, O., Henson, R. N., und Dale, A. M. (1999). Stochastic designs in event-related fMRI. *Neuroimage*, 10(5):607–619.
- Gallese, V., Fadiga, L., Fogassi, L., und Rizzolatti, G. (1996). Action recognition in the premotor cortex. *Brain*, 119 (Pt 2):593–609.
- Gangitano, M., Mottaghy, F. M., und Pascual-Leone, A. (2001). Phase-specific modulation of cortical motor output during movement observation. *Neuroreport*, 12(7):1489–1492.
- Gangitano, M., Mottaghy, F. M., und Pascual-Leone, A. (2004). Modulation of premotor mirror neuron activity during observation of unpredictable grasping movements. *Eur J Neurosci*, 20(8):2193–2202.
- Gastaut, H. und Bert, J. (1954). EEG changes during cinematographic presentation; moving picture activation of the EEG. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 6(3):433–444.
- Gazzola, V. und Keysers, C. (2009). The Observation and Execution of Actions Share Motor and Somatosensory Voxels in all Tested Subjects: Single-Subject Analyses of Unsmoothed fMRI Data. *Cerebral Cortex*, 19(6):1239–1255.
- Grafton, S. T., Arbib, M. A., Fadiga, L., und Rizzolatti, G. (1996). Localization of grasp representations in humans by positron emission tomography. 2. Observation compared with imagination. *Exp Brain Res*, 112(1):103–111.
- Grèzes, J., Armony, J. L., Rowe, J., und Passingham, R. E. (2003). Activations related to "mirror" and "canonical" neurones in the human brain: an fMRI study. *Neuroimage*, 18(4):928–937.
- Grèzes, J., Fonlupt, P., Bertenthal, B., Delon-Martin, C., Segebarth, C., und Decety, J. (2001). Does Perception of Biological Motion Rely on Specific Brain Regions? *Neuroimage*, 13(5):775–785.
- Haase, A., Matthaei, D., Bartkowski, R., Dühmke, E., und Leibfritz, D. (1989). Inversion recovery snapshot FLASH MR imaging. *Journal of computer assisted tomography*, 13(6):1036–1040.
- Haller, S. und Bartsch, A. J. (2009). Pitfalls in fMRI. *Eur Radiol*, 19(11):2689–2706.
- Hari, R., Forss, N., Avikainen, S., Kirveskari, E., Salenius, S., und Rizzolatti, G. (1998). Activation of human primary motor cortex during action observation: a neuromagnetic study. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(25):15061–15065.

- Hebb, D. O. (1949). *The Organization of Behavior*. John Wiley & Sons, New York.
- Heeger, D. J. und Ress, D. (2002). What does fMRI tell us about neuronal activity? *Nat Rev Neurosci*, 3(2):142–151.
- Heyes, C. (2010). Where do mirror neurons come from? *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 34(4):575–583.
- Heyes, C. M. und Foster, C. L. (2002). Motor learning by observation: evidence from a serial reaction time task. *Q J Exp Psychol A*, 55(2):593–607.
- Hickok, G. (2009). Eight problems for the mirror neuron theory of action understanding in monkeys and humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 21(7):1229–1243.
- Hornak, J. P. (2011). *The Basics of MRI*. Interactive Learning Software, Henrietta, NY.
- Hu, X. und Yacoub, E. (2012). The story of the initial dip in fMRI. *Neuroimage*, 62(2):1103–1108.
- Hutton, C., Bork, A., Josephs, O., Deichmann, R., Ashburner, J., und Turner, R. (2002). Image distortion correction in fMRI: A quantitative evaluation. *Neuroimage*, 16(1):217–240.
- Iacoboni, M., Woods, R. P., Brass, M., Bekkering, H., Mazziotta, J. C., und Rizzolatti, G. (1999). Cortical mechanisms of human imitation. *Science*, 286(5449):2526–2528.
- Jäncke, L. (2005). *Methoden der Bildgebung in der Psychologie und den kognitiven Neurowissenschaften*. Kohlhammer, Stuttgart.
- Järveläinen, J., Schürmann, M., Avikainen, S., und Hari, R. (2001). Stronger reactivity of the human primary motor cortex during observation of live rather than video motor acts. *Neuroreport*, 12(16):3493–3495.
- Keysers, C. und Fadiga, L. (2008). The mirror neuron system: New frontiers. *Social Neuroscience*, 3(3-4):193–198.
- Kiebel, S. und Holmes, A. P. (2003). The general linear model. In Frackowiak, R. S., Friston, K. J., Frith, C. D., Dolan, R. J., Price, C. J., Zeki, S., und Ashburner, J., Herausgeber, *Human brain function*, Seiten 725–760. Academic Press, New York.
- Kiebel, S. J. und Holmes, A. P. (2007). The General Linear Model. In Friston, K. J., Ashburner, J., Kiebel, S., Nichols, T., und Penny, W., Herausgeber, *Statistical Parametric Mapping The Analysis of Functional Brain Images*, Seiten 101–125. Academic Press, New York.

- Kohler, E., Keysers, C., Umiltà, M. A., Fogassi, L., Gallese, V., und Rizzolatti, G. (2002). Hearing sounds, understanding actions: action representation in mirror neurons. *Science*, 297(5582):846–848.
- Lepage, J.-F. und Théoret, H. (2007). The mirror neuron system: grasping others' actions from birth? *Developmental Science*, 10(5):513–523.
- Logothetis, N. K. (2002). The neural basis of the blood-oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging signal. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 357(1424):1003–1037.
- Logothetis, N. K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., und Oeltermann, A. (2001). Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, 412:150–157.
- Logothetis, N. K. und Wandell, B. A. (2004). Interpreting the BOLD Signal. *Annu. Rev. Physiol.*, 66(1):735–769.
- Maeda, F., Kleiner-Fisman, G., und Pascual-Leone, A. (2002). Motor facilitation while observing hand actions: specificity of the effect and role of observer's orientation. *J Neurophysiol*, 87(3):1329–1335.
- Mugler, J. P. und Brookeman, J. R. (1990). Three-dimensional magnetization-prepared rapid gradient-echo imaging (3D MP RAGE). *Magn Reson Med*, 15(1):152–157.
- Mugler, J. P. und Brookeman, J. R. (1991). Rapid three-dimensional T1-weighted MR imaging with the MP-RAGE sequence. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, 1(5):561–567.
- Mukamel, R., Ekstrom, A. D., Kaplan, J., Iacoboni, M., und Fried, I. (2010). Single-Neuron Responses in Humans during Execution and Observation of Actions. *Current biology : CB*, 20(8):750–756.
- Nair, D. G. (2005). About being BOLD. *Brain research reviews*, 50(2):229–243.
- Ogawa, S. und Lee, T. M. (1990). Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: in vivo and in vitro measurements and image simulation. *Magn Reson Med*, 16(1):9–18.
- Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., und Tank, D. W. (1990a). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 87(24):9868–9872.
- Ogawa, S., Lee, T. M., Nayak, A. S., und Glynn, P. (1990b). Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med*, 14:68–78.

- Ogawa, S., Tank, D. W., Menon, R., Ellermann, J. M., Kim, S. G., Merkle, H., und Ugurbil, K. (1992). Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 89(13):5951–5955.
- Oldfield (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1):97–113.
- op de Beeck, H., Wagemans, J., und Vogels, R. (2001). Can neuroimaging really tell us what the human brain is doing? The relevance of indirect measures of population activity. *Acta Psychol (Amst)*, 107:323–351.
- Osman, M., Bird, G., und Heyes, C. (2005). Action observation supports effector-dependent learning of finger movement sequences. *Exp Brain Res*, 165(1):19–27.
- Pascual-Leone, A., Tormos, J. M., Keenan, J., Tarazona, F., Cañete, C., und Catalá, M. D. (1998). Study and Modulation of Human Cortical Excitability With Transcranial Magnetic Stimulation. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*, 15(4):333.
- Pauling, L. und Coryell, C. (1936). The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin. *PNAS*, 22:210–216.
- Pineda, J. A. (2005). The functional significance of mu rhythms: translating β -eingänd "hearinginto "doing". *Brain research. Brain research reviews*, 50(1):57–68.
- Poldrack, R. A., Fletcher, P. C., Henson, R. N., Worsley, K. J., Brett, M., und Nichols, T. E. (2008). Guidelines for reporting an fMRI study. *Neuroimage*, 40(2):409–414.
- Poline, J. B., Kherif, F., Pallier, C., und Penny, W. (2007). Contrasts and classical inference. In Friston, K. J., Ashburner, J., Kiebel, S., Nichols, T., und Penny, W., Herausgeber, *Statistical Parametric Mapping The Analysis of Functional Brain Images*. Academic Press, New York.
- Rizzolatti, G. und Craighero, L. (2004). THE MIRROR-NEURON SYSTEM. *Annu Rev Neurosci*, 27(1):169–192.
- Rizzolatti, G., Fadiga, L., und Gallese, V. (1996a). Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Cognitive Brain Research*.
- Rizzolatti, G., Fadiga, L., Matelli, M., Bettinardi, V., Paulesu, E., Perani, D., und Fazio, F. (1996b). Localization of grasp representations in humans by PET: 1. Observation versus execution. *Exp Brain Res*, 111(2):246–252.

- Rizzolatti, G., Fogassi, L., und Gallese, V. (2001). Neurophysiological mechanisms underlying the understanding and imitation of action. *Nat Rev Neurosci*, 2(9):661–670.
- Romani, M., Cesari, P., Urgesi, C., Facchini, S., und Aglioti, S. M. (2005). Motor facilitation of the human cortico-spinal system during observation of bio-mechanically impossible movements. *Neuroimage*, 26(3):755–763.
- Siedentopf, C. (2001). *Das funktionelle MRI zur Untersuchung cerebraler Reaktionen auf die Stimulation des Akupunkturpunktes BL-67 mit dem Akupunkturlaser*. PhD thesis, Universität Innsbruck, Innsbruck.
- Stefan, K., Cohen, L. G., Duque, J., Mazzocchio, R., Celnik, P., Sawaki, L., Ungerleider, L., und Classen, J. (2005). Formation of a Motor Memory by Action Observation. *Journal of Neuroscience*, 25(41):9339–9346.
- Stevens, J. A., Fonlupt, P., Shiffrar, M., und Decety, J. (2000). New aspects of motion perception: selective neural encoding of apparent human movements. *Neuroreport*, 11(1):109–115.
- Umiltà, M., Kohler, E., Gallese, V., Fogassi, L., Fadiga, L., Keysers, C., und Rizzolatti, G. (2001). I know what you are doing: A neurophysiological study. *Neuron*, 31(1):155–165.
- Villringer, A. und Dirnagl, U. (1995). Coupling of brain activity and cerebral blood flow: basis of functional neuroimaging. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*, 7:240–276.

Abbildungsverzeichnis

2.1	Spiegelneuronensystem: Area F5 im Cortex eines Affen (<i>Macaca nemestrina</i>), aus Rizzolatti et al. (1996a)	7
2.2	Menschliches Spiegelneuronensystem , aus Cattaneo und Rizzolatti (2009)	11
2.3	Mögliche und anatomisch unmögliche Bewegung, aus Costantini et al. (2005)	14
2.4	Aufbau MRT-Gerät , modifiziert nach Institut für Telematik in der Medizin http://www.iftm.de/elearning/vmri/mr_einfuehrung/technik.htm	19
2.5	Netto-Magnet-Vektor , modifiziert aus Siedentopf (2001)	20
2.6	90° HF-Impuls: , modifiziert aus Siedentopf (2001)	21
2.7	Auflösung der Frequenz und Phasenkopplung , modifiziert aus Siedentopf (2001)	22
2.8	T1-Relaxation , aus Jäncke (2005)	23
2.9	T2-Relaxation , aus Jäncke (2005)	23
2.10	Spin-Echo-Sequenz , modifiziert aus Hornak (2011)	26
2.11	Prinzip des Spin-Echos , modifiziert aus Hornak (2011)	26
2.12	MRT-Schnittbilder , modifiziert aus Siedentopf (2001)	27
2.13	Gradient-Echo-Sequenz , aus Hornak (2011)	30
2.14	3D MP RAGE: Schematische Darstellung, aus Mugler und Brookeman (1990)	31
2.15	Echoplanare Puls-Sequenz , aus Hornak (2011)	32
2.16	Hemodynamic response function , aus Heeger und Ress (2002)	35
2.17	Statistical parametric map (SPM) , aus Poline et al. (2007)	42
3.1	Bewegung Hammer , eigene Darstellung.	47
3.2	Bewegung Hantel , eigene Darstellung.	47
3.3	Bewegung Kratzen , eigene Darstellung.	48
3.4	Bewegung Zeigen , eigene Darstellung.	49
3.5	Zeitlinien für Trialabfolge , eigene Darstellung.	52
4.1	Signifikante Hirnaktivierung durch mögliche und unmögliche Videos (<i>all</i>) , eigene Darstellung	59
4.2	Signifikante Hirnaktivierung durch mögliche Videos (<i>pos</i>) , eigene Darstellung.	61
4.3	Signifikante Hirnaktivierung durch unmögliche Videos (<i>imp</i>) , eigene Darstellung	63
4.4	Parameter estimates , eigene Darstellung	67

5.1 **Vergleich der eigene Daten mit dem Spiegelneuronensystem zugerechneten Arealen**, (a) aus Cattaneo und Rizzolatti (2009), (b) aus eigener SPM-Auswertung 69

Danksagung

Bei der Erstellung dieser Arbeit habe ich viel Unterstützung erfahren. Ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Christian Gerloff und meinem Betreuer Dr. Friedhelm Hummel, die mir besonders zu Beginn meiner Promotion mit Rat und Tat zur Seite standen. Ohne ihre wissenschaftliche Unterstützung und Ideen wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Bei der Durchführung der Experimente und späteren Analyse der Daten war mir Frau Prof. Silke Anders stets eine große Hilfe. Ihr möchte ich ganz besonders danken. Für die Erstellung der Stimulationsvideos danke ich Herrn Jörg Jung.

Ebenso danke ich meiner Arbeitsgruppe Labor für Funktionelle Bildgebung und Neurostimulation für die gute Zusammenarbeit und gegenseitige Unterstützung.

Mein Dank gilt auch Prof. Christian Büchel und den Mitarbeitern des Instituts für Systemische Neurowissenschaften, die mich bei der Bedienung des Kernspintomographen sowie der konkreten Umsetzung des Experiments maßgeblich unterstützten. Insbesondere Dr. Jürgen Finsterbusch war bei der Erstellung physikalischen Messparameter des Kernspintomographen unersetzlich.

Auch den Probanden, die an meinem Experiment teilgenommen haben, möchte ich für ihr Vertrauen und ihre Zeit danken.

Ich danke meinen Eltern für die Unterstützung insbesondere auch in der Abschlussphase. Außerdem danke ich noch Johannes, Nickel und ganz besonders Marijke.

Ganz besonders danke ich auch der Werner Otto Stiftung für die zweijährige Förderung meines Forschungsvorhabens.

Lebenslauf

Jonas Florian Westphal,
geboren am 18. Mai 1980 in Hamburg,

Schulbildung:

Grundschule Kielortallee in Hamburg, 1986 bis 1990
Kaiser-Friedrich-Ufer-Gymnasium in Hamburg, 1990 bis 1999
Abitur 1999

Zivildienst:

„Anderer Dienst im Ausland“ im Gesundheitszentrum Guarjila, El Salvador, 1999
bis 2000

Hochschulstudium:

Mathematik, Universität Hamburg, 2000 bis 2001
General Engineering Science, Technische Universität Hamburg-Harburg, 2001 bis
2002
Physik, Universität Hamburg, 2002 bis 2003
Humanmedizin, Universität Hamburg, 2003 bis 2011
Stipendiat der Werner-Otto-Stiftung, 2007 bis 2009
Approbation als Arzt, 2011

bisherige Tätigkeiten:

Assistenzarzt in der Abteilung für Innere Medizin, Helios Mariahilf Klinik Hamburg,
Oktober 2011 bis April 2012
Assistenzarzt in der Abteilung für Innere Medizin, Asklepios Westklinikum Ham-
burg, Mai 2012 bis Oktober 2012
Redakteur des Arznei-Telegramm, A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH, Ja-
nuar bis Juli 2013
Assistenzarzt Allgemeinmedizin, Zentrum für ganzheitliche Medizin, Berlin, seit Ok-
tober 2013

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe. Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Ort, Datum:

Unterschrift:

Anhang

Schriftliche Instruktion

Instruktionen

Vielen Dank, dass Sie sich bereiterklärt haben an unserer Untersuchung teilzunehmen.

Voraussichtlich werden Sie eine Stunde im Kernspintomographen liegen. Während Sie im Kernspintomographen liegen, werden wir Ihnen verschiedene kurze Videos zeigen. Alle Videos zeigen virtuelle Personen, die Bewegungen ausführen. Die Videos werden Ihnen in vier Blöcken á 10 Minuten gezeigt, zwischen diesen werde ich Sie über die Sprechanlage nach Ihrem Befinden fragen, Sie können kurz die Augen schließen und dann werden wir fortfahren.

Folgende Punkte sind für die Analyse der Messung von sehr großer Bedeutung.

1. In diesem Versuch geht es um Bewegungswahrnehmung, deshalb ist es wichtig, dass Sie **genau auf die Bewegungen** der Ihnen dargebotenen Videos achten. Im Anschluss an den Versuch werde ich Sie bitten einen Fragebogen auszufüllen, in dem Sie das Gesehene möglichst genau beschreiben sollen.
2. Es ist wichtig, dass Sie versuchen sich die gesamte Versuchszeit über auf die Ihnen gezeigten Videos **zu konzentrieren**. Selbstverständlich können Sie blinzeln.
3. Für die Qualität der Messung ist es wichtig, dass Sie sich **möglichst wenig bewegen**. Auch zwischen den Blöcken, sollten Sie sich nicht bewegen, sondern nur kurz die Augen schließen.

Im Anschluss an die Videodarbietung, werden wir noch ein anatomisches MRT des Kopfes machen. Dies wird weitere 10 Minuten dauern.

