

Neurologische Klinik und Poliklinik  
der Technischen Universität München  
Klinikum rechts der Isar  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. B. Conrad)

**Funktionelle Neuroanatomie automatisierter und kinästhetisch  
kontrollierter Schreibbewegungen:  
Eine zerebrale Aktivierungsstudie mit der  
H<sub>2</sub><sup>15</sup>O-Positronen-Emissions-Tomographie**

Claus-Peter Limmer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen  
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der  
Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. B. Conrad
2. Privatdozent Dr. N. Avril  
(schriftliche Beurteilung)
2. Privatdozent Dr. F. Bengel  
(mündliche Prüfung)

Die Dissertation wurde am 13.12.2001 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 08.05.2002 angenommen.

**Für Andrea,  
Helene  
und Paula.**

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Schreibbewegungen</b>	<b>1</b>
1.1.1	Operationale Definition von Schreibbewegungen	1
1.1.2	Funktionelle Neuroanatomie der manuellen Feinmotorik	4
<b>1.2</b>	<b>Positronen-Emissions-Tomographie (PET)</b>	<b>8</b>
1.2.1	Physikalische Grundlagen	8
1.2.2	Anwendungsmöglichkeiten der PET in der Neurologie	11
1.2.2.1	Erfassung des regionalen zerebralen Glukosemetabolismus	11
1.2.2.2	Erfassung des regionalen zerebralen Blutflusses	13
1.2.2.3	Darstellung von Rezeptorsystemen	14
<b>1.3</b>	<b>Fragestellung</b>	<b>14</b>
<b>2</b>	<b>Methodik</b>	<b>16</b>
<b>2.1</b>	<b>Probanden</b>	<b>16</b>
<b>2.2</b>	<b>Durchführung der Positronen-Emissions-Tomographie</b>	<b>17</b>
2.2.1	Lagerung der Probanden	17
2.2.2	Durchführung der PET-Untersuchung	18
2.2.3	Experimentelle Bedingungen	18
2.2.4	Bildrekonstruktion	19
<b>2.3</b>	<b>Durchführung der Schreibanalyse</b>	<b>20</b>
2.3.1	Aufzeichnung	20
2.3.2	Auswertung der Schreibspur	21
<b>2.4</b>	<b>Auswertung der PET-Daten</b>	<b>22</b>
2.4.1.	Statistical Parametric Mapping (SPM)	23
2.4.2	Einzelschritte zur Rekonstruktion und Analyse der PET-Aufnahmen	23
2.4.3	Kategorialer Vergleich der neuronalen Aktivierungsmuster bei unterschiedlichen Schreibaufgaben (Subtraktionsanalyse)	25
2.4.4	Kovarianzanalyse unter Verwendung der kinematischen Kennwerte als „covariate of interest“	26
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>27</b>
<b>3.1</b>	<b>Kinematische Analyse</b>	<b>27</b>
<b>3.2</b>	<b>Blutflussänderungen</b>	<b>28</b>

---

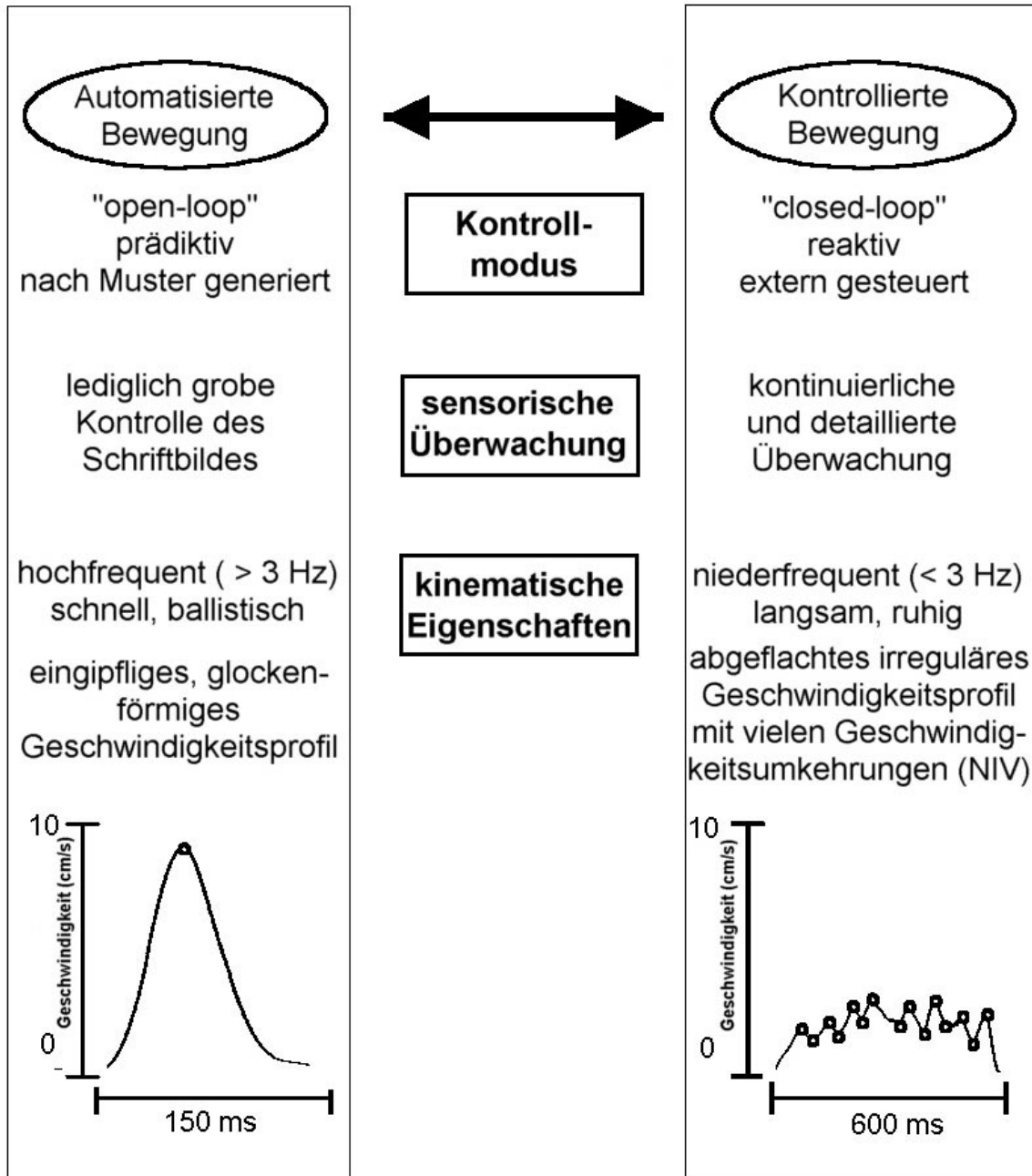
3.2.1	Kategorialer Vergleich zur Identifikation der am Schreiben beteiligten Hirnregionen	28
3.2.2	Blutflussänderungen in Abhängigkeit von der sensorischen Kontrolle während des Schreibens	31
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>35</b>
4.1	Methodische Aspekte	35
4.2	Aktivierungsmuster während des Schreibens unabhängig von der Schreibgeschwindigkeit (Exekutives Netzwerk für „Schreiben per se“)	37
4.3	Zerebrales Aktivierungsmuster beim kontrollierten Schreiben	39
4.4	Zerebrales Aktivierungsmuster beim automatisierten Schreiben	46
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>48</b>
<b>6</b>	<b>Anhang</b>	<b>50</b>
6.1	Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen	50
6.2	Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	51
6.3	Literaturverzeichnis	52

# 1 Einleitung

## 1.1 Schreibbewegungen

### 1.1.1 Operationale Definition von Schreibbewegungen

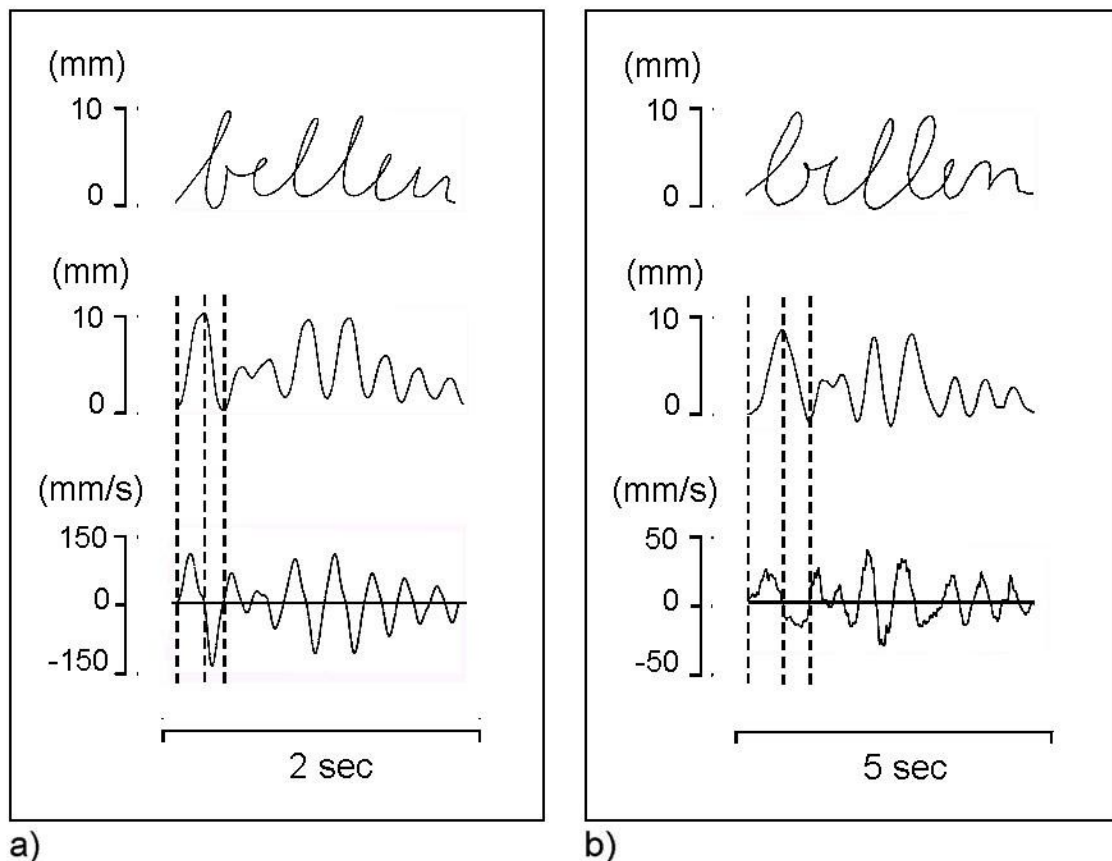
Schreibbewegungen sind hochgradig überlernte, komplexe Bewegungen der Hand, die ein präzises Zusammenspiel einer Vielzahl von Hand- und Fingermuskeln erfordern (Mai, 1992: 84-95 und Mai *et al.*, 1995: 20-27). In einem von Hollerbach (1981: 139-156) beschriebenen Modell resultieren Schreibbewegungen aus dem komplexen Zusammenwirken dreier voneinander unabhängiger zentraler Oszillatoren, die jeweils für Auf- und Abbewegungen, Vor- und Rückbewegungen und den Schreibdruck zuständig sind. Die wesentliche kinematische Komponente des Schreibens bilden die Auf- und Abbewegungen und Schreibbewegungen können operational als sequentielle Abfolge von Auf- und Abstrichen (engl. „vertical strokes“) aufgefasst werden (Mai, 1992: 84-95). Die Segmentierung von Schreibbewegungen in eine Sequenz von Auf- und Abstrichen ist daher ein gut validiertes Verfahren zur kinematischen Analyse von Schreibbewegungen (Marquardt *et al.*, 1996: 87-97). Betrachtet man das kinematische Profil von Auf- und Abstrichen, so zeigt jede Auf- und Abbewegung ein eingipfliges, glockenförmiges Geschwindigkeitsprofil. Dieses Geschwindigkeitsprofil ist charakteristisch für hochgradig überlernte Bewegungen, die einen stark automatisierten Bewegungsablauf aufweisen (Mai *et al.*, 1995: 20-27; Marquardt *et al.*, 1996: 87-97). Das Bewegungsmuster unterliegt nur einer prädiktiven Kontrolle (engl. „feed forward control“) und der Modus der sensomotorischen Kontrolle funktioniert im Sinne einer offenen Schleife (engl. „open-loop“; Abbildung 1). Die Schreibbewegungen unterliegen während ihrer Ausführung keiner kontinuierlichen sensomotorischen Kontrolle. So werden automatisierte Schreibbewegungen in ihrem Automatisierungsgrad und die Schriftspur in ihrer Leserlichkeit durch den Entzug der visuellen Rückkopplung nicht beeinträchtigt (Marquardt *et al.*, 1999: 224-228) und weisen eine hohe Wiederholungsgenauigkeit auf (Mai *et al.*, 1995: 20-27). Diese relative Unabhängigkeit des routinierten Schreibens von der sensorischen (propriozeptiven und visuellen) Kontrolle ist eine Grundvoraussetzung für die schnelle Durchführung von Schreibbewegungen, da hierdurch die Verarbeitungszeit sensibler Information auf ein Minimum reduziert wird (Freund *et al.*, 1985: 697-733; Mai *et al.*, 1995: 20-27).



**Abbildung 1.** Eigenschaften automatisierter und kontrollierter Handschrift.

Unter bestimmten Voraussetzungen kann ein automatisierter Schreibmodus in einen „kontrollierten“, d.h. in einen von sensiblem Feedback bestimmten Schreibmodus umschlagen. Wird die schreibende Person instruiert, sich auf einen bestimmten Aspekt des Schreibens zu konzentrieren, etwa indem sie eine konstante Schreibgeschwindigkeit oder eine exakte Schreibgröße einhalten soll, zeigt sich, dass die vorher glatten und symmetrischen Geschwindigkeitskurven nunmehr irregulär werden und eine höhere Zahl von Geschwindigkeitswechseln pro Auf-

oder Abstrich aufweisen (Abbildung 2). Die Bewegungen werden zudem aufgrund der zusätzlich erforderlichen sensomotorischen Verarbeitungszeit deutlich langsamer, das Geschwindigkeitsprofil flacht ab. Die Bewegung hat nun ihren automatisierten Ablauf verloren und unterliegt einer kontinuierlichen (visuellen und/oder kinästhetischen) Kontrolle.



**Abbildung 2.** Gegenüberstellung der Geschwindigkeitsprofile beim **a)** automatisierten sowie und **b)** kontrollierten Schreiben. Im oberen Teil ist die registrierte Schreibspur (x/y Koordinaten) dargestellt. Der mittlere Teil zeigt die vertikale Komponente der Schreibspur pro Zeitabschnitt (x/t). Im unteren Teil sind die Geschwindigkeitsprofile der vertikalen Schriftspur ( $v_y/t$ ) gezeigt. (Zu beachten ist die größere Anzahl der Geschwindigkeitswechsel (NIV) in **b)**).

Die Geschwindigkeitswechsel pro Auf- bzw. Abstrich (engl. „number of inversions in velocity“ – „**NIV**“) stellen einen geeigneten kinematischen Kennwert dar, um den Automatisierungsgrad des Schreibens oder das Ausmaß an sensomotorischer Kontrolle zu quantifizieren (Mai, 1992: 84-95). Liegt der NIV-Wert unterhalb 1,5, so ist der Bewegungsablauf gut automatisiert, während höhere Werte einen kontrollierten Schreibmodus anzeigen (Eichhorn *et al.*, 1996: 289-297).

Bei Patienten mit Bewegungsstörungen aufgrund von Erkrankungen der Basalganglien (z.B. Morbus Parkinson, Chorea Huntington) ist die automatisierte Durchführung feiner manueller Tätigkeiten frühzeitig beeinträchtigt. Eine vermehrte sensorische Kontrolle der Handbewegungen dient hier dazu, trotz motorischer Defizite eine korrekte Ausführung der Bewegungen sicherzustellen. (Phillips *et al.*, 1994: 521-530; Eichhorn *et al.*, 1996: 289-297; Siebner *et al.*, 1999a: 964-971). Die kinematische Analyse der Schriftspur der Patienten zeigt einen frühzeitigen Verlust des Automatisierungsgrades mit Zunahme der Geschwindigkeitswechsel pro Auf- bzw. Abstrich. Es ist davon auszugehen, dass die kompensatorische Zunahme an sensomotorischer Kontrolle das zerebrale Aktivierungsmuster im Rahmen funktioneller motorischer Aktivierungsstudien mit PET oder funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) wesentlich beeinflusst. Die stärkere Abhängigkeit von sensomotorischer Kontrolle könnte daher bei den Patienten eine Auswirkung auf das zerebrale Aktivierungsmuster bei motorischen Aktivierungsstudien haben (Weiller *et al.*, 1992: 463-472; Bartenstein *et al.*, 1997: 1553-1567). In diesem Zusammenhang kann ein besseres Verständnis der Neurophysiologie sensomotorischer Kontrollmechanismen bei gesunden Probanden einen wesentlichen Beitrag leisten, Reorganisationsprozesse in motorischen Kortexarealen bei Patienten mit motorischen Defiziten der Hand besser zu interpretieren (Weiller *et al.*, 1992: 463-472; Bartenstein *et al.*, 1997: 1553-1567).

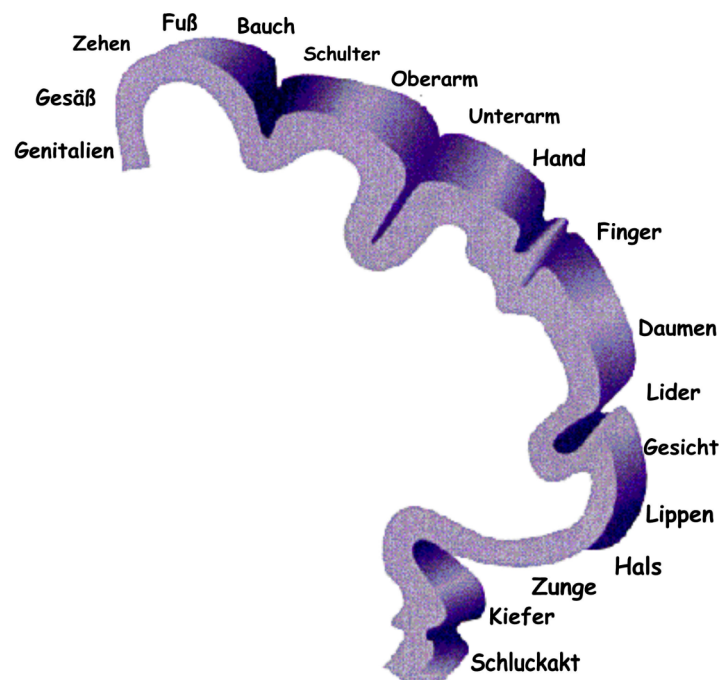
### 1.1.2 Funktionelle Neuroanatomie der manuellen Feinmotorik

An der Ausarbeitung und Durchführung zielgerichteter Handbewegungen sind zusätzlich zu subkortikalen Strukturen wie dem Kleinhirn und dem Thalamus eine Vielzahl frontoparietaler Kortexareale beteiligt, die sich in funktionelle frontoparietale Schleifen einteilen lassen:

- Primärer sensomotorischer Kortex (Brodmann Areale 1 und 4)
- Dorsaler und ventraler lateraler prämotorischer Cortex, im folgenden als **LPC** bezeichnet (Brodmann Areal 6)
- Medialer prämotorischer Kortex bzw. **supplementär-motorisches Kortexareal**, im folgenden als **SMA** bezeichnet (Brodmann Areal 6)
- Superiorer und inferiorer parietaler Kortex (Brodmann Areale 5 und 7)

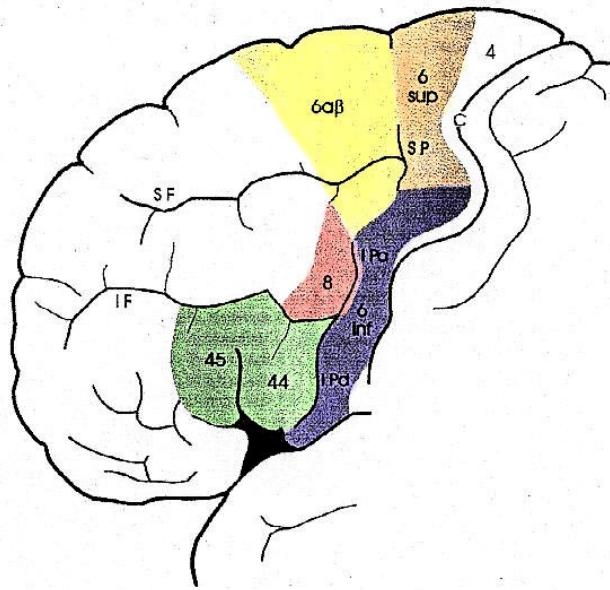


Bereits in der ersten Hälfte des vergangenen Jahrhunderts wurden die an den Sulcus centralis anschließenden Gebiete (Gyrus präcentralis, Gyrus postcentralis) als für das sensomotorische System wichtige Kortexareale abgegrenzt und als primärer motorischer (M1) und primärer sensorischer (S1) Kortex bezeichnet.



**Abbildung 3.** Somatotopische Organisation der motorischen Großhirnrinde M1 (Homunculus). Einteilung nach Ergebnissen elektrischer Oberflächenstimulation durch Foerster (1936: 1-448). Der Ausschnitt zeigt den Gyrus präcentralis.

Die direkte elektrische Kortexstimulation dieser Areale zeigte eine somatotope Gliederung („Homunculus“) (Foerster, 1936: 1-448; Penfield und Welch, 1951: 289-317; Woolsey *et al.*, 1952: 238-264). Der Homunculus macht ersichtlich, welche funktionelle Muskelgruppen wo und in welcher Ausprägung kortikal repräsentiert sind (Abbildung 3). Neuere Daten zeigen jedoch eine große topographische Überlappung der einzelnen Muskelrepräsentationen eines Körperteils insbesondere für die Arm- und Handmuskeln im primär-motorischen Handareal (Indovina *et al.*, 2001: 968-974; Sanes *et al.*, 1995: 1775-1777; Stephan, 1995: 373-386).



**Abbildung 4.** Frontale motorische Rindenareale des menschlichen Gehirns (Lateralansicht) nach Rizzolatti et al., 1998. C = Sulcus centralis; SF = superiorer Sulcus frontalis; IF = inferiorer Sulcus frontalis; SP = superiorer Sulcus präcentralis; IPa = ascendierender Schenkel des inferioren Sulcus präcentralis; Ipd = descendierender Schenkel des inferioren Sulcus präcentralis; Mit Zahlen sind Areale nach Brodmann bezeichnet.

Neben dem primären motorischen Kortex im kaudalen lateralen Frontalhirn (Brodmann Areal 4), sind auch weiter rostral gelegene, frontale Kortexareale an der Planung und Durchführung von Handbewegungen beteiligt (Abbildung 4). Dies gilt insbesondere für den sogenannten agranulären prämotorischen Kortex, der dem Brodmann Areal 6 entspricht und sich funktionell in einen medialen Anteil im Interhemisphärenspalt (die SMA) und einen lateralen Anteil an der Hemisphärenoberfläche (den LPC) aufteilen lässt. (Übersicht in: Rizzolatti et al., 1998: 283-296; Wise et al., 1997: 25-42). Diese prämotorischen Areale sind jeweils in sich nicht homogen, sondern lassen sich sowohl zytoarchitektonisch als auch von ihrer funktionellen Spezialisierung her weiter in einen rostralen und einen kaudalen Anteil unterteilen (Übersicht in: Rizzolatti et al., 1998: 283-296; Wise et al., 1997: 25-42). Auch der präfrontale Kortex ist für Handbewegungen relevant. Allerdings beteiligt sich der präfrontale Kortex nur an sogenannten „höheren Aspekten“ motorischer Kontrolle wie z.B. an der Selektion und dem kognitiven Monitoring (Kurzzeitgedächtnis) von Bewegungen, nicht jedoch an deren konkreter Ausführung (Jueptner et al., 1997: 1325-1337).

Der posteriore parietale Kortex ist involviert bei der Verarbeitung sensorischer Informationen, die für die Generierung motorischer Aktionen im frontalen Kortex relevant sind und ist ähnlich wie der frontale motorische Kortex in kleinere relativ unabhängige funktionelle Einheiten gegliedert. Jede von ihnen bearbeitet spezielle Aspekte sensorischer Informationen (Caminiti *et al.*, 1996: 319-328; Rizzolatti *et al.*, 1997: 562-567; Wise *et al.*, 1997: 25-42).

In den letzten Jahren hat sich ein Konzept der Organisation des kortikalen motorischen Systems etabliert (Rizzolatti *et al.*, 1998: 283-296), welches vor allem auf Untersuchungsbefunde am Primaten basiert. Bildgebenden Studien legen jedoch nahe, dass sich dieses Modell im Wesentlichen auf das menschliche Gehirn übertragen lässt (Abbildung 4). Im Unterschied zu früheren Konzepten motorischer Organisation wird in diesem Modell nicht von einer hierarchischen Struktur der motorischen Zentren mit serieller Abfolge der einzelnen Verarbeitungsprozesse ausgegangen. Nach diesem Konzept besteht das kortikale motorische System aus vielen funktionellen Untereinheiten (Modulen), die alle über ein eigenes Körperschema verfügen und parallel zueinander arbeiten. Jede dieser funktionellen Untereinheiten weist eine relative funktionelle Spezialisierung auf, die sich aus dem jeweiligen Afferenz- und Efferenzmuster ergibt. Die Verteilung dieser Felder erstreckt sich weit in die rostroventraleren Anteile des frontoparietalen Kortex.

Für die Umwandlung von sensorischer Information in Handlungseffekte existieren eine Vielzahl von parallel arbeitenden parietofrontalen Schleifen (Rizzolatti *et al.* 1998: 283-296). Sie stellen die Grundelemente des kortikalen motorischen Systems dar. Jede motorische Untereinheit erhält Afferenzen von mehreren parietalen Arealen, davon eine Hauptafferenz von einem bestimmten Gebiet. Umgekehrt sendet jede motorische Untereinheit Efferenzen zu mehreren parietalen Gebieten, die Hauptefferenz jedoch geht wiederum nur zu einem bestimmten Gebiet. Demnach bildet das kortikale motorische System ein komplexes Netzwerk aus eigenständigen, hochspezialisierten parietofrontalen Schleifen, das für unterschiedliche Aspekte der Planung und Durchführung von motorischen Abläufen verantwortlich ist (Rizzolatti *et al.* 1997: 562-567). Hervorzuheben ist jedoch, dass die zentrale Integration motorischer Prozesse nicht nur direkt über kortikokortikale Bahnen abläuft, sondern ein wesentlicher Aspekt zentraler motorischer Verarbeitung auf Informationsaustausch über Schleifen zum Kleinhirn und den Basalganglien beruht (Weiller *et al.*, 1992: 463-472; Jueptner *et al.* 1997: 1325-1337).

## 1.2 Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) steht ein modernes nuklearmedizinisches Schnittbildverfahren zur Verfügung, welches erlaubt, regionale Stoffwechselfvorgänge im menschlichen Organismus nicht invasiv zu bestimmen (Ostertag, 1991: 1-10). Durch Messung der lokalen Aktivitätskonzentration von Positronen emittierenden Radioisotopen ist es möglich, regionale Parameter zu bestimmen, die Aufschluss geben über den lokalen Metabolismus oder Blutfluss im menschlichen Gehirn. Dazu werden dem Organismus geeignete radioaktiv markierte Tracersubstanzen zugeführt, deren Positronenzerfall nachher mit einem technisch aufwendigen ringförmig angeordneten Detektorsystem im Körper lokalisiert und quantifiziert werden kann.

### 1.2.1 Physikalische Grundlagen

#### Produktion von Radioisotopen und Radiopharmaka

Um mit der PET vaskuläre und metabolische Prozesse in vivo darzustellen, werden verschiedene Biomoleküle und Pharmaka mit radioaktiven Positronen emittierenden Isotopen markiert. Chemisches und physikalisches Verhalten dieser sogenannten Tracer werden im lebenden Organismus durch die Markierung nicht verändert. Die am häufigsten verwendeten Radioisotope sind Kohlenstoff-11 ( $^{11}\text{C}$ ), Stickstoff-13 ( $^{13}\text{N}$ ), Sauerstoff-15 ( $^{15}\text{O}$ ) und Fluor-18 ( $^{18}\text{F}$ ). Für die Produktion der genannten Radionuklide wird ein niedrigerenergetischer Teilchenbeschleuniger, ein sogenanntes Zyklotron benutzt. In einer in der Mitte des Zyklotrons angebrachten Ionenquelle werden geladene Teilchen (z.B. Protonen, Deuteronen oder negativ geladene Wasserstoffionen) erzeugt. Diese Teilchen werden durch ein Hochfrequenzfeld im Hochvakuum beschleunigt und durchlaufen eine Spiralbahn mit zunehmenden Radius. Sie gewinnen an Energie, bis sie am Rand der Vakuumkammer aus dem Magnetfeld gelenkt werden und über ein Strahlentransportsystem auf das für die entsprechende Kernreaktion benötigte Targetgas fokussiert werden (Wienhard et al., 1989: 68-85).

Für die vorliegende Arbeit wurde  $^{15}\text{O}$  hergestellt über die Kernreaktion:



Diese Reaktionsformel bedeutet, dass  $^{15}\text{O}$  durch Eindringen eines Protons und Herausschlagen eines Neutrons aus einem Stickstoffkern produziert wurde. Der

erzeugte Sauerstoff lag in Form von  $O_2\text{-}^{15}O$  vor. Dieses Gas wurde zusammen mit  $H_2$ -Gas über 200 Grad heißes Palladium geleitet. Durch die dadurch ausgelöste katalytische Knallgasreaktion entstand  $H_2\text{-}^{15}O$ , das über eine Rohrleitung zur direkten Applikation geleitet wurde.

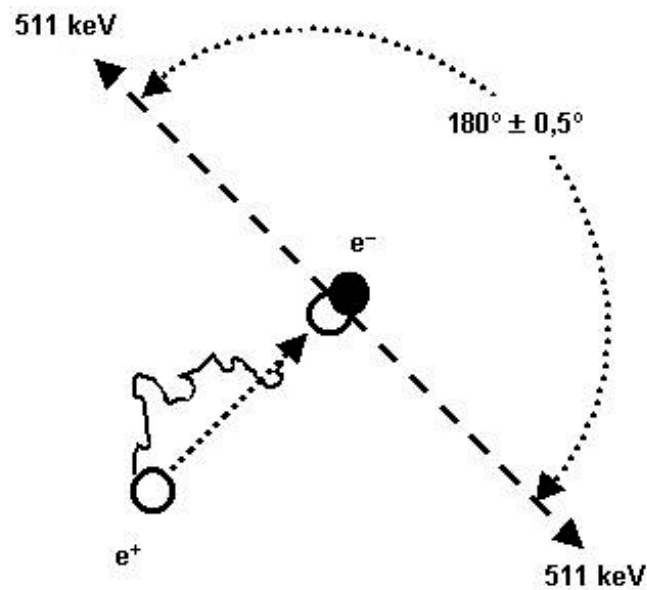
### **Positronenzerfall**

Die erzeugten Radioisotope haben neutronenarme und instabile Atomkerne. Diese gehen durch den sogenannten radioaktiven Beta-Zerfall (Umwandlung eines Protons in ein Neutron; Emission eines Positrons und eines Neutrinos) in einen stabileren Energiezustand über. Die Anzahl der Nukleonen im Kern bleibt dabei gleich, die Ordnungszahl verringert sich um eine Einheit. Die durch den Positronenzerfall freiwerdende Energie verteilt sich auf das Neutrino und das Positron. Das Neutrino geht als masseloses und elektrisch neutrales Teilchen mit der umgebenden Materie praktisch keine Wechselwirkung ein. Dagegen wird das elektrisch positiv geladene Positron durch die umgebenden Elektronen sehr schnell abgebremst und vereinigt sich schließlich mit einem Elektron. Die Massen der beiden Teilchen wandeln sich in elektromagnetische Strahlung um. Bei dieser Vernichtungsstrahlung werden zwei Photonen mit einer Energie von jeweils 511 keV unter einem Winkel von  $180^\circ$  zueinander emittiert. Die beiden Photonen werden dann von zwei ringförmig angebrachten Strahendetektoren in zeitlicher Koinzidenz registriert (siehe Abbildung 5).

### **Messverfahren**

Die Detektoren der in der vorliegenden Arbeit verwendeten PET-Kamera sind ringförmig angeordnet, wobei mehrere Ringe von Detektoren zusammengefasst werden, um größere Objekte gleichzeitig in mehreren Schichtebenen erfassen zu können.

Die Photonen treten mit Kristallatomen im Detektor in Wechselwirkung, wodurch Lichtblitze ausgelöst werden. Nur wenn beide Detektoren eines Detektorenpaares innerhalb eines kurzen Zeitintervalls je ein Photon registrieren, wird die Information, nämlich, dass an irgendeiner Stelle auf der Verbindungslinie zwischen den beiden Detektoren eine Positronenvernichtung stattgefunden hat, weiterverarbeitet.



**Abbildung 5.** Schema der Positronenvernichtung. Bei  $e^+$  liegt der Ort des Beta-Zerfalls, bei  $e^-$  liegt der Ort der Positronenvernichtung. Die durchgezogene Linie kennzeichnet die Bahn des Positrons im Gewebe.

Wie allerdings in Abbildung 5 ersichtlich, stimmt der Ort der Vernichtung nicht mit dem Ort des zerfallenden Nuklids überein. Dieser Ortungsfehler hängt ab von der Energie des Positrons und von der Dichte des abbremsenden Gewebes und stellt die physikalische Grenze für das räumliche Auflösungsvermögen der PET dar. Er beträgt im wasseräquivalenten Weichteilgewebe etwa 1-2 mm (Ostertag, 1992: 77-83). Insgesamt resultiert eine physikalische Grenze der Ortsauflösung von etwa 3 mm. Die durch die Größe der Detektoren bestimmte technisch realisierte Auflösung (Wienhard *et al.*, 1989: 68-85) des in der vorliegenden Arbeit verwendeten Gerätes ECAT 951 beträgt ca. 8mm.

### Korrekturen

Die gesamte gemessene Koinzidenzzählrate eines Detektorpaares setzt sich zusammen aus der Summe der echten und der zufälligen Koinzidenzereignisse und aus den Streukoinzidenzen. Zu Zählverlusten kommt es durch Abschwächung der Photonen und durch die Totzeit des Systems (Abbildung 6).

Zufällige Koinzidenzereignisse treten auf, wenn Photonen von zwei verschiedenen Positronenvernichtungsereignissen in zwei Detektoren innerhalb der Koinzidenzauflösezeit nachgewiesen werden. Streukoinzidenzen entstehen, wenn Photonen auf ihrem Weg durch den Comptoneffekt gestreut und als gleichzeitiges Ereignis in einem Detektorenpaar registriert werden. Die Summe dieser fälschlich als Koin-

zidenzen registrierten Ereignisse kann experimentell ermittelt und von der Gesamtzahl der Koinzidenzereignisse subtrahiert werden. Durch die Totzeit des Detektors, durch Mehrfachkoinzidenzen und durch die Systemtotzeit kommt es zu Totzeitverlusten. Diese Verluste werden bei der Bildrekonstruktion durch Korrekturformeln berücksichtigt, so dass auch bei hohen Zählraten eine absolute Quantifizierung gewährleistet ist (Ostertag, 1991: 1-10).

Ein weiterer Fehler der Zählrate wird hervorgerufen durch eine Abschwächung, die die Photonen auf dem Weg durch den Körper erfahren. Diese Abschwächung hängt ab vom Schwächungskoeffizienten und von der Dicke des absorbierenden Gewebes. Der Schwächungsfaktor kann durch eine individuelle, der eigentlichen Untersuchung vorgeschalteten Transmissionsmessung sehr exakt bestimmt werden (Ostertag, 1991: 1-10).

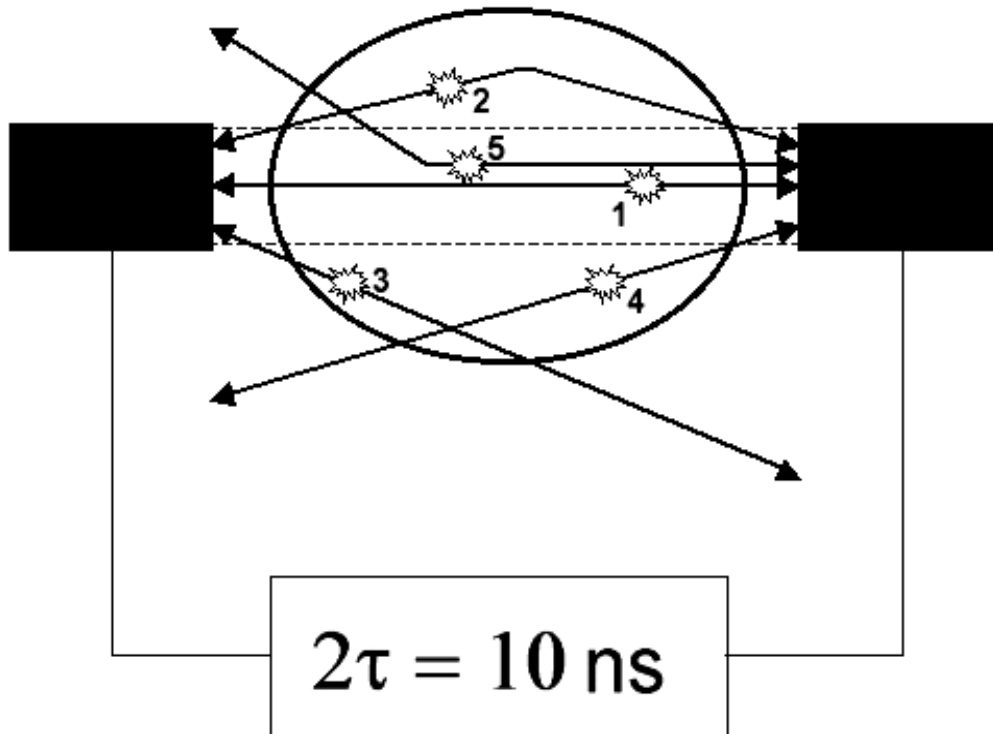
Zusammenfassend ermöglicht die PET durch eine exakte Schwächungskorrektur bei relativ geringer Streuempfindlichkeit eine absolut quantitative Messung der Verteilung der Aktivitätskonzentration im Gewebe. Die Anordnung multipler Detektorenpaare in Ringsystemen erlaubt die gleichzeitige und kontinuierliche Messung des Positronenzerfalls im gesamten Blickfeld, wodurch echte dynamische Studien ermöglicht werden (Ostertag, 1991: 1-10).

## **1.2.2 Anwendungsmöglichkeit der PET in der Neurologie**

Da die mithilfe der oben beschriebenen physikalisch-technischen Methode bestimmbaren metabolischen und vaskulären Prozesse eng mit der neuronalen Aktivität gekoppelt sind (neurovaskuläre bzw. neurometabolische Koppelung), können mit deren Auswertung biochemische und funktionelle Veränderungen des Gehirns weitreichend beurteilt werden.

### **1.2.2.1 Erfassung des regionalen zerebralen Glukosemetabolismus**

Da die Energieversorgung der Neurone im Gehirn nahezu ausschließlich von der Aufnahme von Glukose in die Astrozyten abhängt, ist die Quantifizierung des regionalen Glukoseverbrauchs im Gehirn eine sensitive Möglichkeit zur Markierung der Hirnfunktion (Sokoloff *et al.*, 1981: 159-210). Zur Erfassung des regionalen Glukoseverbrauchs wird ( $^{18}\text{F}$ )-2-Fluor-Deoxy-D-Glukose ( $^{18}\text{F}$ FDG) verwendet (Phelps *et al.*, 1981: 517-529).



**Abbildung 6.** Schematisierter Koinzidenzdetektor - Zwischen den gestrichelten Linien liegt der empfindliche Bereich. (1) Koinzidentes Ereignis wird dem empfindlichen Bereich zugeordnet. (2) Streuereignis wird als gültiges Koinzidenzereignis registriert und fälschlich dem empfindlichen Bereich zugeordnet. (3) und (4) Zufälliges Koinzidenzereignis wird fälschlich registriert. (5) Streuerereignis wird fälschlich nicht registriert.

Dabei handelt es sich um ein Glukoseanalogon, das durch den Austausch der Hydroxylgruppe am zweiten Kohlenstoffatom durch  $^{18}\text{F}$  radioaktiv markiert ist.  $^{18}\text{FDG}$  wird zwar nach dem gleichen Mechanismus wie die Glukose in die Astrozyten aufgenommen und durch die Hexokinase phosphorylliert, danach aber nicht mehr weiter verstoffwechselt und somit in den Astrozyten angereichert (engl.: „trapping“). Die in der  $^{18}\text{FDG}$ -PET gemessenen Aktivitätswerte reflektieren eine klar definierte Reaktion, nämlich die durch die Hexokinase katalysierte Phosphoryllierung der Glukose. Damit ist die  $^{18}\text{FDG}$  ein gut definierter, indirekter Indikator der regionalen neuronalen Aktivität (Phelps *et al.*, 1979: 371-388).

Aufgrund der Halbwertszeit der  $^{18}\text{FDG}$  eignet sich die  $^{18}\text{FDG}$ -PET insbesondere zur Erfassung länger andauernder physiologischer und pathologischer zerebraler Aktivierungsmuster (Siebner *et al.*, 2000: 956-963).



### 1.2.2.2 Erfassung des regionalen zerebralen Blutflusses

Die Untersuchung des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) erfolgt nach Injektion inerter, frei diffusabler Tracer, wie z.B. dem mit  $^{15}\text{O}$  markierten Wasser. Zerebraler Blutfluss und neuronale Aktivität stehen aufgrund der neurovaskulären Kopplung in engem räumlichen und zeitlichem Zusammenhang (Roy und Sherington, 1980: 85-108; Raichle, 1987: 643-674). Durch den Einsatz von radioaktiv markiertem Wasser wird die regionale neuronale Aktivität also indirekt über eine Messung des rCBF erfasst.

Zur quantitativen Messung des rCBF ist die Kenntnis der arteriellen Tracerkonzentration Voraussetzung. Diese kann bestimmt werden durch kontinuierlich aus einem arteriellen Zugang entnommene Blutproben (Herscovitch *et al.*, 1983: 782-789; Raichle *et al.*, 1983: 790-808). Beschränkt man sich bei der Untersuchung der funktionellen Neuroanatomie allerdings auf die statistische Erfassung relativer Veränderungen des rCBF im Rahmen sogenannter „Aktivierungsstudien“, ist eine Bestimmung der absoluten Blutflusswerte und damit eine arterielle Blutentnahme nicht erforderlich.

Da zwischen der regionalen Radiotracerkonzentration und dem rCBF ein nahezu linearer Zusammenhang besteht, die Verteilung der Tracerkonzentration also eine Näherung des rCBF darstellt, kann die regionale Blutflussänderung aus der alleinigen Messung der regionalen Aktivitätswerte berechnet werden (Fox und Raichle, 1984: 1109-1120; Herscovitch *et al.*, 1983: 782-789). Um eine für diese Berechnung ausreichende Zählrate zu erhalten, ist eine Datenerhebungszeit von ein bis zwei Minuten erforderlich. Diese Zeitspanne ermöglicht die Annäherung an das Ideal eines homogenen Flusses über das gesamte Messintervall (Koeppel *et al.*, 1987: 1695-1703).

Mit 124 Sekunden besitzt  $^{15}\text{O}$  eine relativ kurze Halbwertszeit. Dies bedingt, neben einer für den Probanden geringen Strahlenbelastung, ein nur kurzes, zum Abklingen der Aktivität erforderliches Zeitintervall zwischen den einzelnen Blutflussmessungen von acht bis zehn Minuten. Da somit die Durchführung von mehreren Untersuchungen in einer Sitzung möglich ist, ist diese Methode geeignet, um Veränderungen des rCBF während unterschiedlichen Aktivierungsbedingungen zu untersuchen (Fox und Raichle, 1984: 1109-1120). In der vorliegenden Arbeit wurde diese Methode verwendet, um die Veränderung des rCBF als Indikator der regionalen neuronalen Aktivität bei der Durchführung verschiedener Schreibaufgaben bildgebend zu kartieren.

### 1.2.2.3 Darstellung von Rezeptorsystemen

Mithilfe der PET können auch Rezeptorsysteme im zentralen Nervensystem dargestellt werden. Mit solchen Liganden-Aktivierungsstudien werden z.B. die biochemischen Grundlagen des Verhaltens untersucht. So kann nach Provokation einer endogenen Neurotransmitterfreisetzung die Dynamik der Rezeptor-Liganden-Interaktion erfasst werden (Weiller, 1992: 463-472). In einer Studie mit dem unspezifischen Opioid-Liganden C-11-Diprenorphin zeigte sich eine Veränderung der Rezeptor-Liganden-Interaktion im Gehirn nach Induktion von Absencen. Dies ist wahrscheinlich auf eine Verdrängung des Liganden durch endogene Opioide zurückzuführen (Bartenstein *et al.*, 1993: 1295-1302).

Mittlerweile ist es mit D2-Rezeptorliganden beispielsweise möglich geworden, neben dem Nachweis einer pharmakologisch durch Amphetamin induzierten Dopaminfreisetzung auch die endogene Freisetzung von Dopamin in den Stammganglien bildgebend zu erfassen (Koepp *et al.*, 1998: 952-955).

## 1.3 Fragestellung

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Untersuchungen zur funktionellen Neuroanatomie des motorischen Systems mithilfe der PET unter Verwendung von radioaktivem Wasser ( $H_2^{15}O$ ) und der funktionellen Magnetresonanztomographie bei Normalpersonen und bei Patienten mit Bewegungsstörungen durchgeführt. In diesen Studien wurden die Aktivierungsmuster zerebraler Strukturen während der Durchführung einer motorischen Aufgabe verglichen. Diese Studien haben zu einem wesentlich besseren Verständnis der Physiologie und Pathophysiologie zerebraler Netzwerke, die an der sensomotorischen Integration beteiligt sind, beigetragen (Brooks *et al.*, 1993: 31-48).

Bei den meisten dieser  $H_2^{15}O$ -PET-Aktivierungsstudien zur Untersuchung motorischer Störungen werden von den untersuchten Personen Hand- oder Fingerbewegungen in einem vorgegebenen Zeitintervall nach externer Triggerung wiederholt durchgeführt, zum Beispiel Handbewegungen mit einem Joystick oder sequentielle Fingerbewegungen. Alltagsrelevante Bewegungen wie das Schreiben waren allerdings bislang nur vereinzelt Gegenstand der Untersuchung. Insbesondere bei Patienten mit Bewegungsstörungen der Hand, wie beim Morbus Parkin-

son, ist das Schreiben frühzeitig eingeschränkt. Diese Patienten sind aufgrund der eingeschränkten motorischen Kompetenz vermehrt auf sensorische Rückkopplungsmechanismen angewiesen, um einen korrekten Bewegungsablauf zu gewährleisten. Infolgedessen ist der Automatisationsgrad feiner Handbewegungen bei Parkinson-Patienten frühzeitig deutlich reduziert (Eichhorn *et al.*, 1996: 289-297). Die Erforschung der funktionellen Neuroanatomie von alltagsrelevanten motorischen Aufgaben wie dem Schreiben bei gesunden Personen kann deshalb einen wichtigen Beitrag leisten, die neurophysiologischen Ursachen gestörter Handmotorik bei Patienten besser zu verstehen.

Die vorliegende Arbeit verfolgte im Wesentlichen zwei Ziele. Zum ersten sollten diejenigen Hirnregionen identifiziert und abgegrenzt werden, die an der Generierung von Schreibbewegungen per se beteiligt sind. Zweitens sollte das zerebrale Aktivierungsmuster während „schnellem automatisierten Schreiben“ mit dem Aktivierungsmuster während „langsamem geschwindigkeitskontrollierten Schreiben“ verglichen werden. Insbesondere interessierte die Frage, welche Hirnregionen an der Geschwindigkeitskontrolle von Schreibbewegungen beteiligt sind. Schließlich sollte untersucht werden, ob sich im menschlichen Gehirn ein spezielles Zentrum abgrenzen lässt, welches automatisierte Bewegungsabläufe kodiert.

## 2 Methodik

In der vorliegenden Arbeit wurde mit Hilfe der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) der regionale zerebrale Blutfluss (rCBF) bei gesunden Probanden während zwei experimenteller Schreibbedingungen untersucht.

### 2.1 Probanden

Zehn gesunde rechtshändige Probanden im Alter von 25 bis 59 Jahren nahmen an der PET-Studie teil. Bei keinem der Probanden war eine schwere neurologische oder andere Erkrankung bekannt. Die Probanden wurden im Vorfeld durch Mitarbeiter der Neurologie und Nuklearmedizin über die Studie und deren Ablauf, sowie über Risiken der PET aufgeklärt und gaben entsprechend der Deklaration von Helsinki ihre schriftliche Zustimmung zur Teilnahme. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München genehmigt.

Vor der PET-Studie wurde mit dem Edinburgh-Händigkeitstest die Ausprägung der Handpräferenz für jeden Probanden bestimmt und als Index für den Grad der Händigkeit ein Lateralisationsquotient ermittelt (Oldfield R.C., 1971: 97-113). Vor Beginn der PET-Untersuchung wurden die verschiedenen Schreibaufgaben mit den Probanden für 20 Minuten eingeübt, bis die Aufzeichnung der Schriftspur die korrekte Durchführung der Schreibaufgaben belegte.

PROBAND (2 Frauen, 8 Männer)	ALTER (in Jahren)	HÄNDIGKEIT (L.Q. nach Edinburgh)
L. G.	53	100
L. E.	56	100
R. H.	50	100
L. A.	39	100
N. K.	37	90
F. K.-H.	42	100
G. C.	26	100
W. F.	25	90
Q. K.	50	100
B. C.	35	100
DURCHSCHNITT	41,3	98

**Tabelle 1.** Daten der in die Studie eingeschlossenen 10 Probanden. L.Q. = Lateralisationsquotient: Spannweite von 100 (voll rechtshändig) bis –100 (voll linkshändig) (Oldfield, 1971: 97-113).

## 2.2 Durchführung der Positronen-Emissions-Tomographie

### 2.2.1 Lagerung der Probanden

Die Probanden wurden in bequemer Position auf der Liege des Scanners gelagert (Abbildung 7). Die Knie wurden mit einer Rolle unterpolstert. Danach wurde ein großer Schaumstoffkeil auf die Oberschenkel gelegt und darauf das Graphiktablett platziert. Die Neigung der Schreibfläche zur Körperachse betrug etwa  $45^\circ$ . Das Tablett wurde nach der Positionierung über die Dauer der gesamten Untersuchung nicht mehr in seiner Lage verändert, um die Situation für die rechte Hand konstant gleich zu halten. Der Kopf befand sich in einer halbrunden, mit einem Kissen ausgepolsterten Plexiglasauflage und wurde mit einem Klettband fixiert, um Kopfbewegungen während der Untersuchung zu minimieren. Die konstante Kopfposition wurde vor jeder PET-Aufnahme mit einer Lasermarkierung überprüft. Der linke Arm wurde in waagrechter Position auf einem Polster gelagert. Der rechte Arm wurde mit mehreren Schaumstoffelementen so positioniert, dass das Schreiben auf dem Schreibttablett möglich war, ohne die Schulter oder den Arm mitzubewegen. Durch einen Klettgurt in Höhe des Brustkorbs wurde der rechte Arm am Oberkörper fixiert, um statische Haltearbeit im Oberarm zu vermeiden.



**Abbildung 7.** Lagerung einer Probandin in Schreibposition im PET-Scanner.

### 2.2.2 Durchführung der PET-Untersuchung

Die PET-Aufnahmen erfolgten mit einer SIEMENS 951 R/31 PET-Kamera (CTI Inc., Knoxville, Tenn., USA) im 3D-Modus. Das axiale Gesichtsfeld betrug 10,5 cm und erfasste das Gehirn vom Vertex bis zum oberen Cerebellum. Nachdem das Cerebellum, dem ebenfalls eine Beteiligung an Schreibbewegungen zugesprochen wird, nur ungenügend erfasst werden konnte, muss darauf hingewiesen werden, dass zur Beteiligung des Kleinhirns an der Generierung von Schreibbewegungen keine Aussage gemacht werden kann.

Zwischen den Schichten befand sich kein Totraum. Vor Beginn der eigentlichen Untersuchung wurde eine für die Schwächungskorrektur notwendige 20-minütige Transmissionsmessung mithilfe einer externen  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -Ringquelle durchgeführt. Anschließend erfolgte die Messung des relativen regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) mithilfe der  $\text{H}_2^{15}\text{O}$ -Bolusmethode (Fox und Raichle, 1989:1109-1120). Für jede PET-Messung wurde über eine Venenverweilkanüle in der linken Ellenbeuge mithilfe einer Infusionspumpe eine Semibolusinjektion von 7,5 mCi  $\text{H}_2^{15}\text{O}$  appliziert. Die PET begann ca. 30 Sekunden nach Starten der Injektion zeitgleich mit dem Anfluten des Tracer-Bolus im Gehirn und dauerte pro Einzelaufnahme etwa 50 Sekunden.

Die PET-Aufnahmen fanden unter standardisierten Bedingungen statt, d.h. die Probanden lagen mit geschlossenen Augen in einem ruhigen abgedunkeltem Raum. Zwischen den einzelnen PET-Aufnahmen lag eine Pause von ca. zehn Minuten, um ein ausreichendes Abklingen der Radioaktivität von Aufnahme zu Aufnahme zu gewährleisten.

### 2.2.3 Experimentelle Bedingungen

Pro Proband wurden drei experimentelle Bedingungen untersucht, eine Ruhebedingung (A) und zwei Schreibbedingungen (B und C), die insgesamt dreimal wiederholt wurden.

#### Bedingung A (Ruhebedingung): „Stift halten“

Die Probanden hielten den Stift in gewohnter Schreibhaltung in der rechten Hand und die Stiftspitze lag dem Graphiktablett ruhig auf. Die Versuchsteilnehmer verharrten mit der Hand in dieser konstanten Position ohne zu schreiben.

Bedingung B (Schreibbedingung): „flüssiges Schreiben“

Hier schrieben die Probanden das Wort „bellen“ flüssig in ihrer gewohnten Alltagshandschrift. Die Probanden wurden instruiert, weder besonders schön, noch besonders schnell zu schreiben, sondern dazu ermuntert, die Schreibaufgabe mit gewohnter Geschwindigkeit „wie im Alltag“ durchzuführen.

Bedingung C (Schreibbedingung): „langsames Schreiben“

In dieser Bedingung sollte das gleiche Wort doppelt so langsam (d.h. mit der Hälfte der üblichen Schreibgeschwindigkeit) und mit möglichst konstanter Geschwindigkeit geschrieben werden.

Die Durchführung der PET mit den neun Versuchsbedingungen und dem vorangestellten Transmissionsscan (T) lief nach folgendem Schema ab:



Um Gewöhnungseffekte zu vermeiden, wurde die Reihenfolge der Untersuchungsbedingungen zwischen den Probanden alterniert (z.B. ACB ACB ACB oder CBA CBA CBA). Um die Anzahl der Schreibbewegungen pro PET-Aufnahme konstant zu halten, wurde die Schreibuntersuchung alle sechs Sekunden durch einen Ton getriggert. Dieser Triggerton war auch während der Ruhebedingung (A) zu hören, um die akustische Stimulation zwischen den Bedingungen gleich zu halten. Die Probanden kehrten nach jedem geschriebenen Wort mit dem Stift in ihre ungefähre Ausgangsposition zurück. Hierdurch war gewährleistet, dass die Schreibhaltung und die Stiftposition während der PET-Aufnahmen konstant blieben. Im Durchschnitt schrieben die Probanden das Wort „bellen“ während einer Aufnahme acht bis zwölf mal.

#### **2.2.4 Bildrekonstruktion**

Für die Datenverarbeitung und -auswertung wurde ein SPARC 2 Rechner (Sun Microsystems Inc.) unter Nutzung kommerzieller interaktiver Bilddarstellungssoftware verwendet.

Im Anschluss an die Korrektur von Abschwächungen, zufälligen Koinzidenzen, Streukoinzidenzen und der Totzeit erfolgte die Bildrekonstruktion mit der gefilterten Rückprojektion: Die Messpunkte der Aktivitätsverteilung wurden dabei gleich-

mäßig über die Bildebene, d.h. entlang der Verbindungslinie zwischen einem Detektorenpaar zurückprojiziert, wobei die Intensität der Rückprojektionslinie proportional zur gemessenen Zählrate des Messpunktes war. Die einzelnen Bildpunkte entstanden durch additive Überlagerung der Rückprojektionen. Eine einfache Aufsummierung durch ungefilterte Rückprojektion führt jedoch zu Projektionsartefakten, da ein punktförmiges Objekt im Rückprojektionsbild zwar an der ursprünglichen Stelle ein Maximum hat, außerhalb des Punktes die Verteilung aber nicht abrupt abfällt. Durch eine geeignete Filterfunktion, wie durch den in der vorliegenden Arbeit verwendeten Hanning-Filter mit einer Abschneidefrequenz von 0,5 Zyklen pro Projektionselement, entstanden an den Flanken der Profile negative Werte, so dass sich bei Rückprojektion die Daten außerhalb des Objektpunktes gegenseitig aufhoben (Wienhard *et al.* 1989: 68-85).

Nach Bildrekonstruktion resultierten 31 Schichtaufnahmen mit einer 128 x 128 Pixelmatrix (Pixelgröße 2,0 x 2,0 x 4,0 mm) und einem Schichtabstand von 3,375 mm.

## **2.3 Durchführung der Schreibanalyse**

### **2.3.1 Aufzeichnung**

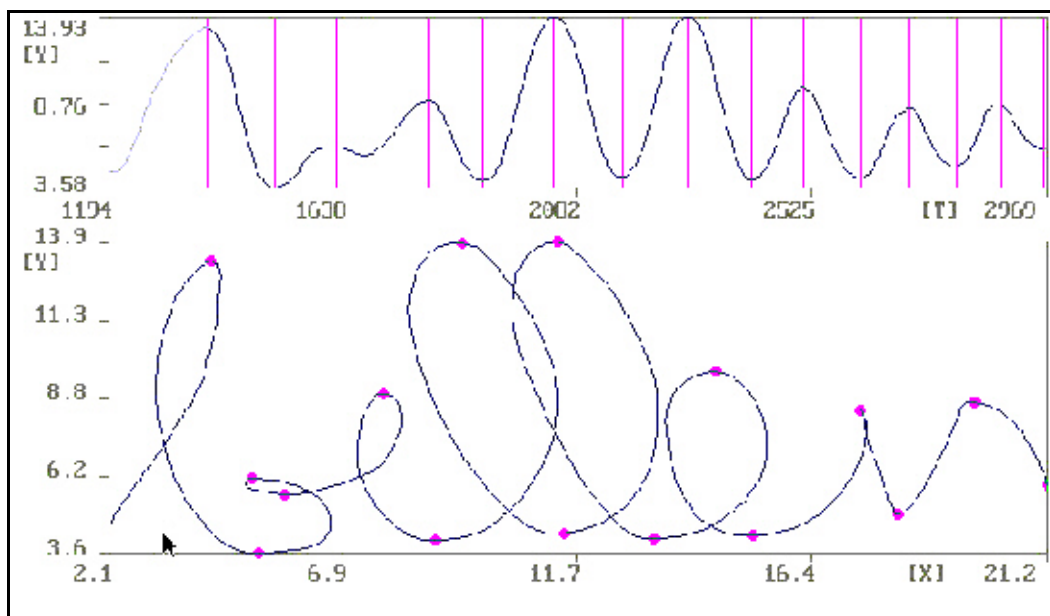
Die Schreibspur wurde mit einem kommerziell erhältlichen Digitalisiertablett (Modell UD-1212 der Firma WACOM Europe GmbH, Neuss) aufgezeichnet und mit Hilfe der CS-Software der Firma MedCom, München, auf einem Personalcomputer gespeichert. Die Positionsdaten des Stiftes auf der Schreiboberfläche wurden durch ein induktives Verfahren mit einer Auflösung von 0,05 mm und einer Genauigkeit von 0,025 mm registriert. Auf der Oberfläche des Graphiktablets wurde ein Blatt Papier befestigt, um die Konsistenz der Schreibfläche an die normalen Schreibbedingungen im Alltag (d.h. Schreiben auf einem Stück Papier) anzupassen.



### 2.3.2 Auswertung der Schreibspur

Die Aufzeichnung der Schriftspur erfolgte mit dem Programm „CS“ (Firma MedCom, München) (Abbildung 8). Die kinematischen Variablen der Schriftspur wurden ebenfalls mit dem Programm CS „offline“, (d.h. zu einem späteren Zeitpunkt) analysiert.

Das Programm ermöglichte zwei voneinander unabhängige Analyseverfahren, welche beide in dieser Studie eingesetzt wurden. Einerseits wurden statistische Kennwerte für die jeweilige Schriftspur ermittelt, wie die benötigte Schreibdauer, die zurückgelegte Schreibstrecke, die mittlere Schreibgeschwindigkeit und den mittleren Schreibdruck. Andererseits erfolgte mit dem Programm eine Unterteilung der Schriftspur in konsekutive Auf- und Abstriche (engl.: „strokes“).



**Abbildung 8.** Die Abbildung zeigt die aufgezeichnete Schreibspur für das Wort „bellen“ (unten), sowie die Einteilung der Schriftspur in konsekutive Auf- und Abstriche mithilfe der CS-Software.

Hierdurch war eine statistische Analyse elementarer Schreibbewegungen (Hollerbach, 1981: 139-156), in diesem Fall der konsekutiven vertikalen Schreibbewegungen, möglich. Für jede PET-Aufnahme wurde die mittlere Schreibleistung ermittelt. Alle Worte, welche die Probanden 10 Sekunden vor Beginn der PET-Aufnahme und während derselben schrieben, wurden in die Schreibanalyse einbezogen (ca. 10 Worte). Die Daten wurden zur Eliminierung von Fehlern und zur Verbesserung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses vor der Auswertung mit einer

Kernschätzung der Ordnung ( $v+4$ ) gefiltert (Marquardt und Mai, 1994: 39-45). Unter nonparametrischer Kernschätzung versteht man eine Art gleitender Mittelung der Daten mit einer vorgegebenen und statistisch optimierten Schätzfunktion. Die Ortskoordinaten wurden mit einer Kernfunktion der Ordnung geglättet, die Geschwindigkeit, die Beschleunigung und der Druck direkt aus den ungefilterten Originaldaten mit Kernschätzungen der Ordnung berechnet. Die resultierenden Restfehler nach der Kernschätzung betragen bei einer Genauigkeit des Tablettts von  $\pm 0,25$  mm z.B. für die Geschwindigkeit  $\pm 4$  mm/s und für die Beschleunigung  $\pm 120$  mm/s<sup>2</sup>. Ein „Stroke“ (Auf- oder Abstrich) wurde als vertikale Schreibbewegung mit einer Amplitude von  $> 0,5$  mm und einer Mindestdauer von 50 ms definiert. Für jeden Stroke wurde eine Anzahl kinematischer Kennwerte errechnet, wie die mittlere vertikale Strokelänge, die mittlere vertikale Strokegeschwindigkeit, Anzahl der Umkehrungen der Geschwindigkeit (engl.: „number of inversions of velocity - NIV“; siehe Abbildung 2), mittlere Spitzengeschwindigkeit und mittlere Spitzenbeschleunigung (engl.: „peaks“) und das zeitliche Auftreten des Geschwindigkeitsgipfels in Bezug auf die mittlere Strokedauer (Marquardt und Mai, 1994: 39-45).

Je länger die Strokedauer und je größer die Anzahl der NIV, desto geringer wird der Grad an Automatisierung einer Schreibbewegung, d.h. der Einfluss von sensorischem Feedback aus der schreibenden Hand steigt (Eichhorn *et al.*, 1996: 289-297). Da das Programm kontinuierlich die Stiftposition während der vorgegebenen Zeit registrierte, wurden zu Anfang der individuellen Auswertung alle Worte interaktiv markiert, damit wirklich nur die eigentlichen Schreibbewegungen in die Analyse aufgenommen wurden (siehe Abbildung 2). Somit wurden bei allen Aufgaben lediglich die Schreibbewegungen bei aufgesetztem Stift für die Auswertung benutzt.

## 2.4 Auswertung der PET-Daten

Alle Berechnungen und Bildbearbeitungen wurden auf Sun SPARC 2 (Sun Computers Europe Inc., Surrey, UK) und Silicon Graphics O2 (Silicon Graphics Inc., California, USA) Arbeitsstationen unter Verwendung eines UNIX-Betriebssystems mit Hilfe der Software SPM96b (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) in MATLAB-Umgebung (MATLAB 5.3 der Firma Mathworks Inc., Natic, Massachusetts, USA) durchgeführt.

### 2.4.1 Statistical Parametric Mapping (SPM)

Für die Auswertung der PET-Daten wurde in der vorliegenden Arbeit ein voxel-basierter parametrischer Vergleich des normalisierten regionalen zerebralen Blutflusses nach dem „General Linear Model“ durchgeführt (Friston *et al.*, 1991b: 634-639; Worsley *et al.*, 1992: 900-918). Unter dem „General Linear Model“ versteht man eine durch eine mathematische Gleichung ausgedrückte Relation zwischen einer gemachten Beobachtung und der vorbestehenden Erwartung durch Darstellung der Beobachtungen (Antwort-Variable) als eine lineare Kombination aus Erwartungskomponenten (erklärende Variablen) und restlichem Fehler. Die aus dieser Analyse erhaltenen statistischen Parameter für jeden Voxel wurden graphisch als „statistisch parametrische Bilder“ (statistic parametric maps) dargestellt. Dabei bezieht sich die Verteilung der Voxel-Werte auf die Gauss'sche Feldtheorie. Im englischen Sprachraum bezeichnet man dieses Verfahren als „statistical parametric mapping“ (Friston *et al.*, 1991b: 634-639), welches auch als „SPM“ abgekürzt wird.

### 2.4.2 Einzelschritte zur Rekonstruktion und Analyse der PET-Aufnahmen

Zur Erstellung statistisch parametrischer Bilder existieren verschiedene Computerprogramme. Für die vorliegende Studie wurde, wie bereits vorher erwähnt, die Software SPM96b verwendet. Die Analyse gliederte sich in folgende Einzelschritte:

a) Korrektur für bewegungsabhängige Effekte (engl. „**Realignment**“)

Im Rahmen des Realignments wurden bewegungsabhängige Unterschiede der PET-Aufnahmen, die eine relevante Fehlerquelle in der Analyse bilden, weitgehend eliminiert. Um den Einfluss von Bewegungsartefakten in der weiteren Datenanalyse zu minimieren, mussten die einzelnen Aufnahmen eines Probanden räumlich aufeinander abgestimmt werden. Im Realignment wurden alle neun PET-Aufnahmen eines Probanden mit der ersten PET-Aufnahme verglichen, räumlich abgestimmt und neu berechnet. Moderate Lageveränderungen konnten somit erkannt und ausgeglichen werden.

b) Stereotaktische Normierung (engl. „**Spatial Normalisation**“)

Da im weiteren Verlauf Bilddatensätze mehrerer Probanden miteinander verglichen werden sollten, mussten diese zueinander räumlich normiert werden. Damit sollte gewährleistet sein, dass in der Probandengruppe Aktivierungen in gleichen Hirnarealen auch topographisch als gleich erkannt werden. Die Bilder mussten verformt, d.h. verschoben und gedehnt bzw. gestaucht werden, um sie auf die Struktur eines idealisierten Gehirns abzubilden. Durch diese anatomische Standardisierung, welche anatomische Abweichungen unter gleichzeitiger Erhaltung der regionalen Aktivitätswerte minimiert, wurde ein individuelles Gehirn in einen gemeinsamen stereotaktischen Raum transferiert (Minoshima *et al.*, 1994: 1528-1537; Friston *et al.*, 1991a: 690-699). Dieser standardisierte anatomische Raum entsprach dem dreidimensionalen Koordinatensystem des stereotaktischen Atlas von Talairach und Tournoux (1988). Bezugspunkt ist die vordere Kommissur mit den Koordinaten  $x = 0$ ,  $y = 0$ ,  $z = 0$ .

c) Glättung der Bilder mit einer Filterfunktion (engl. „**Spatial Smoothing**“)

Hier wurden nach anatomischer Standardisierung unter Umständen noch bestehende individuelle Differenzen in der gyralen Anatomie durch Bildglättung mit einem dreidimensionalen Gauss'schen Filter minimiert (Worsley *et al.*, 1992: 900-918) wodurch sich eine effektive Auflösung von 12 mm Halbwertsbreite ergab. Damit wurde erreicht, dass auch kleinere Aktivierungsherde, die in unterschiedlichen Subjekten eventuell an nicht exakt derselben Stelle lagen, in der statistischen Gruppenanalyse als einander entsprechende Gebiete erkannt wurden (Friston *et al.*, 1995a: 1-25). Darüberhinaus erhöhte das Smoothing relevante Blutfluss signale im Gegensatz zu nicht verwertbaren Zufallsaktivitäten („Rauschen“), führt also zu einem besseren „Signal-zu-Rausch-Verhältnis“. Alle Voxel der in dieser Form bearbeiteten Bilder hatten eine effektive Größe von  $2 \times 2 \times 4$  mm.

### 2.4.3 Kategorialer Vergleich der neuronalen Aktivierungsmuster bei unterschiedlichen Schreibaufgaben (Subtraktionsanalyse)

Zunächst war es für die Beantwortung der Fragestellung wichtig, Gehirnareale zu identifizieren, die signifikante Änderungen des rCBF beim Schreiben zeigten. Dafür wurde eine alle zehn Probanden einschließende Kovarianzanalyse durchgeführt, bei der jeweils die Schreibbedingungen mit der Ruhebedingung („Stift halten“) verglichen wurden. Dieses Verfahren wird als ANCOVA bezeichnet (*analysis of covariance*) Unter Verwendung linear gewichteter Kontraste wurde angenommen, dass sich die Haupteffekte der experimentellen Aufgaben für jeden einzelnen Bildvoxel entsprechend dem „General Linear Model“ und der Gauss’schen Feldtheorie verhalten (Friston *et al.*, 1995b: 189-210). Die durch Anwendung einer t-Statistik auf jedes einzelne Voxel innerhalb jedes Kontrastes erzeugten SPM[t]-maps wurden in Gauss’sche Felder bzw. SPM[Z]-maps umgewandelt (Friston *et al.*, 1995b: 189-210). Statistische Schlussfolgerungen konnten somit über das Ausmaß einer örtlichen Auslenkung der SPM[Z] bezogen auf einen bestimmten Schwellenwert erhoben werden. Die sich als Voxelhäufungen (engl. „cluster“) darstellenden regionalen Aktivierungen wurden charakterisiert durch ihren maximalen Wert („peak activation“) und ihrer räumlichen Ausdehnung (Frackowiak *et al.*, 1997: 25-41). So konnten durch Festlegung eines statistischen Schwellenwertes („p-Wert“) für die Mindestausdehnung und die Intensität der Voxel festgelegt werden und damit selektiv diejenigen Voxel als Karte („map“) dargestellt werden, welche die vergebenen Schwellenwerte überschritten. In der vorliegenden Arbeit wurde die Signifikanzschwelle nach Korrektur für multiple unabhängige Vergleiche auf einen p-Wert von 0,05 festgesetzt, was einem Z-Score von 4,26 entspricht. Hirnareale, die bei einem unkorrigierten p-Wert kleiner 0,001 einen Anstieg oder Abfall des rCBF zeigten, der Korrektur für multiple unabhängige Vergleiche jedoch nicht standhielten, wurden als Trendaktivierungen (oder -deaktivierungen) betrachtet. Für die nachfolgenden Analysen diente das bei diesem kategorialen Vergleich ermittelte Aktivierungsbild als „Maske“ und ermöglichte so eine Beschränkung der weiteren Analyse auf Hirnregionen, die während dem Vergleich der automatisierten und kontrollierten Schreibbedingungen mit der Ruhebedingung zumindest eine Trendaktivierung aufwiesen.

#### **2.4.4 Kovarianzanalyse unter Verwendung der kinematischen Kennwerte als „covariate of interest“**

In einem zweiten Analyseabschnitt wurden die Aktivierungsmuster bei beiden Schreibaufgaben direkt miteinander verglichen. Um herauszufinden, welche Areale während dem automatisierten oder dem kontrollierten Schreiben differentiell aktiviert wurden, wurde ein kategorialer Vergleich durchgeführt. Ein kategorialer Vergleich eignet sich dazu, Hirnareale zu bestimmen, welche ihre Aktivität innerhalb des neuronalen Netzwerkes zwischen zwei experimentellen Aufgaben stufenweise verändern (im Sinne eines „Ja-Nein-Prinzips“). Dies bedeutet, dass sowohl Regionen, die direkt der motorischen Kontrolle dienen, als auch Regionen, die an „supramotorischen“ Prozessen wie Aufmerksamkeit und Gedächtnis teilnehmen, bei diesem Vergleich erfasst werden. Daher ist es ohne spezifische Vorkenntnisse schwierig, aus dem kategorialen Vergleich Schlüsse über die spezifische Funktion der aktivierten Areale in Bezug auf die Schreibaufgabe zu ziehen.

In den letzten Jahren wurde deshalb bei der Datenanalyse von Aktivierungsstudien zunehmend ein korrelativer Ansatz verwendet. Hierbei wurde eine ANCOVA mit einem bestimmten Kennwert der „Performance“ als „covariate of interest“ durchgeführt. Dieser methodische Zugang erlaubte eine bessere Zuordnung aktivierter Hirnareale zu einer bestimmten Komponente der durchgeführten Aufgabe (Boecker *et al.*, 1998: 1070-1080; Turner *et al.*, 1998: 2162-2176; Van Mier *et al.*, 1998: 2177-2199). Um nun die durch sensorische Kontrolle hervorgerufene Hirnaktivierung von anderen kognitiven Prozessen, wie z.B. Kurzzeitgedächtnis oder räumliche Vorstellung, zu trennen, wurde eine ANCOVA mit den „NIV“ aus der Schriftspuranalyse als Kovariate durchgeführt. Dieser kinematische Kennwert spiegelt das Ausmaß sensorischer Kontrolle sehr gut wider, da dieser Wert die Anzahl an Geschwindigkeitskorrekturen während des Schreibens darstellt. Da die Analysedaten nur über Hirnregionen erhoben wurden, die bereits als für die Ausführung von Schreibbewegungen relevant identifiziert waren, wurde in diesem zweiten Analyseschritt ein unkorrigierter p-Wert von 0,001 als Signifikanzschwelle festgelegt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Kinematische Analyse

Tabelle 2 stellt die Gruppenwerte (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) der für beide Schreibbedingungen registrierten kinematischen Variablen dar. Eine ANOVA (*analysis of variance*) für Messwiederholungen mit den zwei Faktoren „Schreibbedingung“ (**zwei** Stufen: automatisiert und kontrolliert) und „Reihenfolge der Messungen“ (**drei** Stufen: Scan 1, Scan 2, Scan 3) zeigte einen hochsignifikanten Effekt der Schreibkondition auf die mittlere Dauer der Auf- und Abstriche und die mittleren NIV pro Auf-/ Abstrich.

Stroke-basierte kinematische Messwerte der Handschrift	Schnelles automatisiertes Schreiben	Langsames kontrolliertes Schreiben	p-Wert
Geschwindigkeitswechsel (NIV) pro Stroke	1,38 $\pm$ 0,36	3,62 $\pm$ 1,06	p < 0,01
Strokedauer (ms)	141 $\pm$ 25	265 $\pm$ 27	p < 0,01
Schreibdruck (N)	1,65 $\pm$ 0,60	1,59 $\pm$ 0,68	Nicht signifikant
Strokelänge (mm)	7,1 $\pm$ 3,2	8,4 $\pm$ 4,7	Nicht signifikant

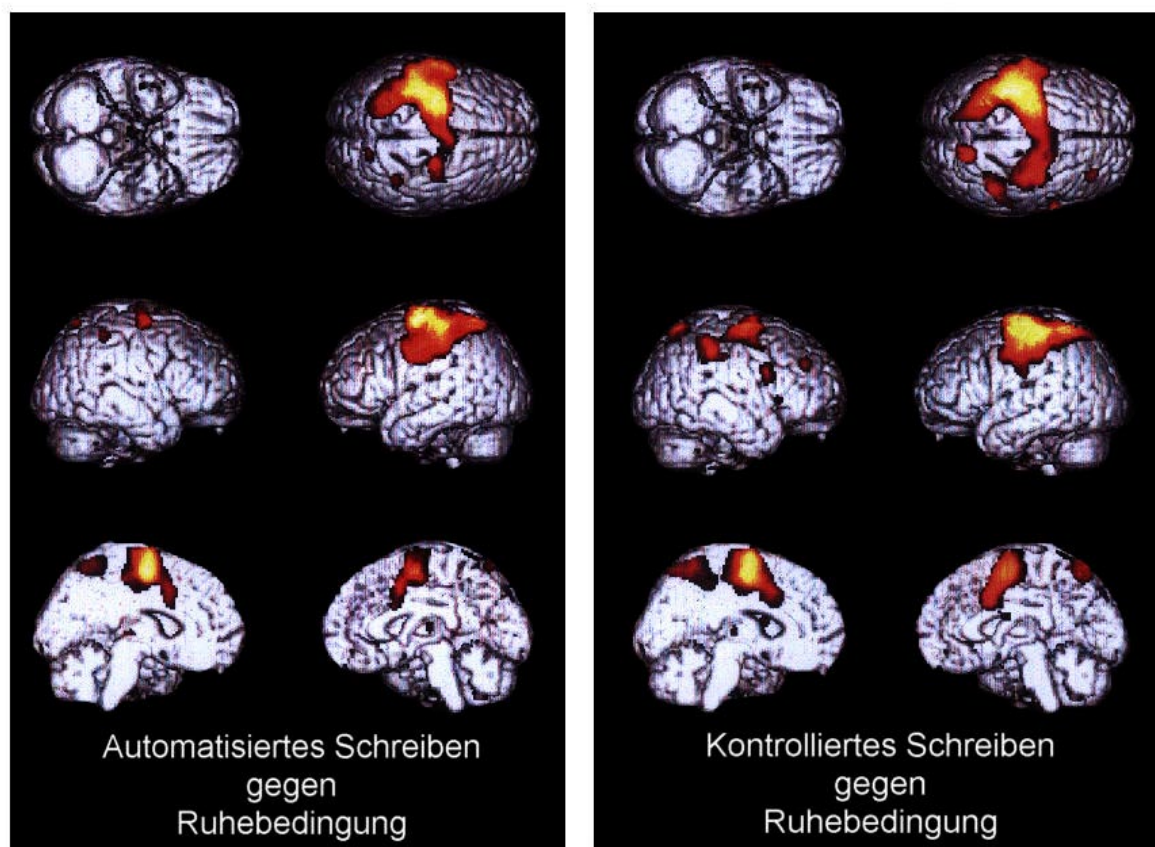
**Tabelle 2.** Gruppenwerte der registrierten kinematischen Variablen für die beiden Schreibbedingungen. Dargestellt sind die Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung.

Verglichen mit dem schnellen automatisierten Schreiben zeigte sich beim kontrollierten Schreiben, dass die Schreibgeschwindigkeit entsprechend der Instruktion auf etwa die Hälfte abnahm (Tabelle 2). Zusätzlich stiegen als Zeichen für eine stetige Geschwindigkeitsanpassung während des Schreibvorgangs die NIV pro Auf-/ Abstrich beim kontrollierten Schreiben kontinuierlich an (Tabelle 2). Im Gegensatz hierzu blieben die durchschnittliche Lage der Auf-/ Abstriche und der mittlere vertikale Schreibdruck bei den verschiedenen Aufgaben unverändert. Dies belegt eine selektive Anpassung der Geschwindigkeit ohne gleichzeitige Modulation der Buchstabengröße oder der aufgewendeten Kraft zwischen den beiden Konditionen. Während der PET-Messung war weder ein signifikanter Zeiteffekt auf die registrierten Variablen, noch eine Interaktion zwischen den Faktoren „Schreibbedingung“ und „Reihenfolge“ (ANOVA) festzustellen.

## 3.2 Blutflussänderungen

### 3.2.1 Kategorialer Vergleich zur Identifikation von am Schreiben beteiligten Hirnregionen

Der Vergleich der normalisierten regionalen Blutflussraten während automatisiertem und kontrolliertem Schreiben mit der Ruheaufgabe zeigte in beiden Bedingungen sehr ähnliche Aktivierungsmuster in den SPM[Z]-maps (Abbildung 9, Tabellen 3).



**Abbildung 9.** Oberflächendarstellung der statistischen parametrischen Karten projiziert auf ein standardisiertes Gehirn: Blutflussanstieg bei den verschiedenen Schreibbedingungen im Vergleich zur Ruhebedingung. Dargestellt sind die Voxel über einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$ , korrigiert für multiple Vergleiche.

Unabhängig von der Schreibgeschwindigkeit führte die Schreibaufgabe zu einem signifikanten Anstieg des normalisierten rCBF in einem großen bihemisphärischen, linksseitig betonten Cluster (Abbildung 9). Im primären sensomotorischen



Kortex (SM1) und dem angrenzenden lateralen prämotorischen Kortex (PMC) war der relative Anstieg des regionalen Blutflusses während des Schreibens am deutlichsten ausgeprägt. Der Cluster umfasste nahezu die gesamte Oberfläche des linken Parietallappens und reichte bis in die Tiefe des Interhemisphärenspalts, das supplementärmotorische Areal (SMA), den vorderen cingulären Kortex (ACC) und den linken Präcuneus einschliessend. Zusätzlich zeigte sich bei beiden Schreibaufgaben an der Grenze zwischen Präcuneus und rechtem superioren Parietallappen ein Areal mit erhöhter Aktivität. Subkortikal fiel eine beidseitige Aktivierung des Thalamus beim Schreiben auf.

Neben den bei beiden Schreibaufgaben gemeinsam aktivierten Hirnarealen konnten auch einige bemerkenswerte Unterschiede in den Blutflussraten zwischen den Schreibaufgaben registriert werden. Zunächst war beim langsamen kontrollierten Schreiben die Zahl der „aktivierten Voxel“ größer. Zeigten bei einem statistischen Schwellenwert von  $p < 0,001$  im Vergleich mit der Ruhebedingung ca. 15000 Voxel einen relativen Anstieg des normalisierten rCBF, so waren es beim schnellen nicht-kontrollierten Schreiben nur ca. 10000 (Tabellen 3). Ebenso war die Aktivierung beim geschwindigkeitskontrollierten Schreiben weniger seitenbetont, es zeigte sich im Vergleich zum automatisiertem Schreiben ein relativ größeres aktives Gebiet auf der rechten Hemisphärenoberfläche. Lediglich das kontrollierte Schreiben verursachte einen signifikanten relativen Blutflussanstieg im rechten lateralen präfrontalen Kortex und im rechten ventralen prämotorischen Kortex, sowie eine Trendaktivierung im linken anterioren Putamen. Kein Hirnareal war ausschließlich während des automatisierten Schreibens aktiv.

Die Tabellen 4 führen diejenigen Areale auf, die während automatisierter oder kontrollierter Handschrift im Vergleich zur Ruhebedingung eine relative Aktivitätsminderung zeigten. Auch bezüglich der Deaktivierungen zeigten beide Schreibaufgaben eine ähnliche räumliche Verteilung. In beiden Aufgaben traten Aktivitätsminderungen im lateralen okzipitalen Kortex, in medialen und linkslateralen präfrontalen Regionen, sowie im rechten Temporalkortex inklusive einem posterioren Anteil des insulären Kortex auf. Allerdings konnten auch leichte Unterschiede im Deaktivierungsmuster registriert werden: beim kontrollierten Schreiben wurde ein Gebiet im linken retrosplenialen Cingulum stark deaktiviert, wohingegen der linke Cuneus nur beim automatisierten Schreibvorgang einen Aktivitätsabfall zeigte.

Gehirnregion (Brodmann Areal)	Voxel	Z-Score	Koordinaten (in mm)		
			x	y	z
1 Linker dorsaler prämotor. Kortex (6)	9730	7,24	-22	-10	66
Linker primärer sensomotor. Kortex (3/4)		7,22	-38	-24	58
Linker ventrolateraler prämotor. Kortex (6)		5,97	-62	-12	38
Kaudales supplementärmotor. Areal (6)		5,87	-8	-8	5
Linker anteriorer inferiorer parietaler Kortex (2/40)		5,59	-54	-26	44
Rechter dorsaler prämotor. Kortex (6)		3,72	30	-10	62
2 Linker Thalamus	28	3,91	-12	-22	4
3 Rechter inferiorer parietaler Kortex (40)	93	3,85	38	-44	52
4 Rechter Präcuneus	77	3,66	16	-66	62
5 Rechter Thalamus	30	3,49	14	-16	10

**Tabelle 3a.** Areale mit relativem Anstieg des normalisierten rCBF bei automatisiertem Schreiben. Z-Scores und Koordinaten bezeichnen den Voxel mit maximaler Aktivierung.

Gehirnregion (Brodmann Areal)	Voxel	Z-Score	Koordinaten (in mm)		
			x	y	z
1 Linker primärer sensomotor. Kortex (3/4)	14005	7,83	-38	-22	60
Linker dorsolateraler prämotor. Kortex (6)		7,55	-26	-14	62
Linker lateraler superiorer parietaler Kortex (7)		6,87	-32	-52	60
Rechter dorsaler prämotor. Kortex (6)		5,86	30	-12	60
Kaudales supplementärmotor. Areal (6)		5,55	0	-4	56
2 Rechter Präcuneus (7)	440	5,40	14	-64	60
3 Rechter ventraler prämotor. Kortex (6/44)	198	4,49	62	10	24
4 Rechter lateraler präfrontaler Kortex (9)	177	4,29	34	38	34
5 Linker Thalamus	29	3,59	-10	-20	4
6 Rechter Thalamus	16	3,57	8	-2	22
7 Linkes anteriores Putamen	48	3,55	-24	6	16
8 Rechtes anteriores Claustrum / Putamen	43	3,51	32	16	2

**Tabelle 3b.** Areale mit relativem Anstieg des normalisierten rCBF bei kontrolliertem Schreiben. Z-Scores und Koordinaten bezeichnen den Voxel mit maximaler Aktivierung.

### 3.2.2 Blutflussänderungen in Abhängigkeit von der sensorischen Kontrolle während des Schreibens

Wie bereits oben erwähnt, wurde die weitere statistische Analyse auf diejenigen Gehirnareale beschränkt, die beim Vergleich des automatisierten oder kontrollierten Schreibens mit der Ruhebedingung zumindest eine Trendaktivierung aufweisen konnten. Hierbei ist zu bemerken, dass diese „Maske“ sämtliche Gebiete enthält, die in der Literatur als für Schreibebewegungen wichtig beschrieben wurden (Ceballos-Baumann *et al.*, 1997: 571-582; Ibañez *et al.*, 1999: 96-105; Seitz *et al.*, 1997: 278-289). Innerhalb der am Schreiben beteiligten Areale zeigten sich im kategorialen Vergleich der automatisierten mit der kontrollierten Schrift Unterschiede im rCBF (Tabellen 5). Die Z-scores waren allerdings deutlich niedriger als beim Vergleich des gesamten Schreibens mit der Ruheaufgabe.

Gehirnregion (Brodmann Areal)	Voxel	Z-Score	Koordinaten (in mm)		
			x	y	z
1 Linker lateraler präfrontaler Kortex	410	5,09	-26	16	56
2 Rechter lateraler okzipitaler Kortex (19)	476	4,47	28	-86	16
		3,90	42	-72	10
		3,68	14	-76	26
3 Linker Cuneus (18)	145	4,14	-8	-86	14
4 Medialer präfrontaler Kortex (9/10)	196	4,12	-10	46	34
		3,82	-10	62	24
5 Linker lateraler okzipitaler Kortex (19)	177	4,05	-28	-86	34
6 Rechter superiorer Gyrus temporalis (22) Rechter transversaler Gyrus temporalis (41) Rechter superiorer Gyrus temporalis (22)	310	3,97	40	-40	10
		3,78	50	-22	12
		3,57	42	-20	2
7 Kaudaler medialer präfrontaler Kortex	106	3,71	-2	26	60
		3,26	0	24	7
8 Rechter Gyrus angularis (39)	113	3,68	42	-66	34

**Tabelle 4a.** Areale mit relativem Abfall des normalisierten rCBF bei automatisiertem Schreiben. Z-Scores und Koordinaten bezeichnen den Voxel mit maximaler Aktivierung.

Gehirnregion (Brodmann Areal)	Voxel	Z-Score	Koordinaten (in mm)		
			x	y	z
1 Rechter lateraler okzipitaler Kortex (19)	621	4,98	34	-88	18
		3,95	20	-86	36
2 Medialer präfrontaler Kortex (9)	1514	4,81	-22	26	56
		4,63	-8	60	26
		4,37	18	32	62
3 Linkes retrospleniales Cingulum (31)	189	4,66	-22	-64	14
4 Rechte posteriore Insula	437	4,18	46	-10	10
		3,86	46	-18	12
		3,44	46	-28	22
5 Linker temporookzipitaler Kortex (19/39)	492	3,92	-46	-70	40
		3,88	-54	-66	20
		3,80	-32	-84	32
6 Rechtes anteriores Cingulum (32)	36	3,78	12	38	-2
7 Rechter Gyrus supramarginalis (40)	32	3,48	56	-54	34
		3,21	48	-58	22

**Tabelle 4b.** Areale mit relativem Abfall des normalisierten rCBF bei kontrolliertem Schreiben. Z-Scores und Koordinaten bezeichnen den Voxel mit maximaler Aktivierung.

Beim automatisierten Schreiben trat im Gegensatz zum kontrollierten Schreiben als einziges signifikant aktiviertes Gebiet ein Fokus in der rechten SM1 rostromedial zum primär sensomotorischen Handareal auf (Tabelle 5a). Beim kontrollierten Schreiben hingegen wurden bilaterale Foki im inferioren Parietallappen, sowie der rechte dorsale PMC und das linke anteriore rostrale Putamen stärker aktiviert (Tabelle 5b). Die Gebiete im linken präfrontalen dorsolateralen Kortex und der linke PMC, die im Vergleich mit der Ruhebedingung nur beim kontrollierten und nicht beim automatisierten Schreiben aktiviert wurden, zeigten im direkten Vergleich der beiden Schreibbedingungen keinen signifikanten Unterschied. Diese Abweichung lässt sich dadurch erklären, dass es auch beim automatisierten Schreiben zu diskreten, nicht signifikanten Blutflusssteigerungen in diesen Arealen kam, und somit der direkte statistische Vergleich der Schreibbedingungen in diesen Arealen keinen statistisch signifikanten Unterschied ergab.

Gehirnregion (Brodmann Areal)	Voxel	Z-Score	Koordinaten (in mm)		
			x	Y	z
Rechter primärer sensomotorischer Kortex (3/4)	21	3,56	22	-20	76

**Tabelle 5a.** Areale mit relativem Anstieg des normalisierten rCBF während des Vergleichs von automatisiertem mit kontrolliertem Schreiben. Z-Scores und Koordinaten bezeichnen den Voxel mit maximaler Aktivierung.

Gehirnregion (Brodmann Areal)	Voxel	Z-Score	Koordinaten (in mm)		
			x	Y	z
1 Linker inferiorer parietaler Kortex (40)	153	3,95	-36	-40	54
2 Linkes rostrales Putamen	55	3,80	-24	10	14
3 Rechter inferiorer parietaler Kortex (40)	93	3,74	38	-44	36
4 Rechter lateraler prämotor. Kortex (6)	84	3,73	28	0	48

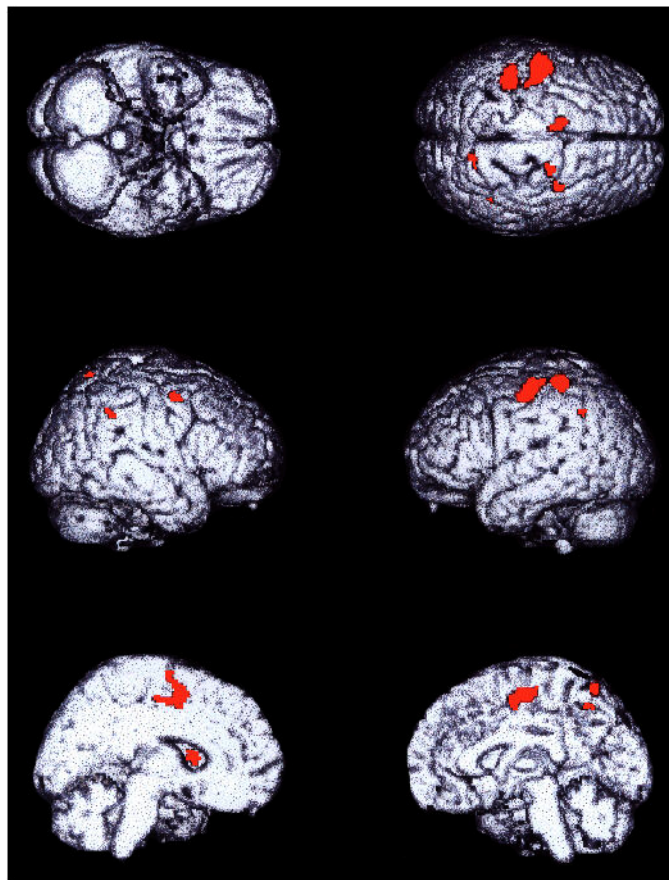
**Tabelle 5b.** Areale mit relativem Anstieg des normalisierten rCBF während des Vergleichs von kontrolliertem mit automatisiertem Schreiben. Z-Scores und Koordinaten bezeichnen den Voxel mit maximaler Aktivierung.

Die Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit den NIV-Werten als „covariate of interest“ lieferte folgendes Ergebnis:

Keine Hirnregion innerhalb des Blickfeldes der PET-Kamera zeigte eine negative lineare Beziehung zwischen NIV und rCBF, d.h. eine zunehmende regionale funktionelle Aktivierung mit steigendem Automatisierungsgrad der Schreibbewegungen. Dahingegen zeigten einige Gebiete im neuronalen Netzwerk mit Erhöhung der NIV-Werte eine Zunahme des Blutflusses. Dazu gehörten der linke SM1, der linke anterior-inferiore Parietalkortex, der rechte dorsale PMC, die linke rostrale SMA, der rechte superiore parietale Kortex, der rechte inferiore parietale Kortex und das linke anteriore Putamen (Abbildung 10, Tabelle 6).

Gehirnregion (Brodmann Areal)	Voxel	Z-Score	Koordinaten (in mm)		
			x	y	z
1 Linker primärer sensomotor. Kortex (3/4)	258	4,57	-56	-14	52
2 Rechter lateraler prämotor. Kortex (6)	208	4,34	16	-12	58
3 Linker inferiorer parietaler Kortex (5/40)	208	3,99	-44	-34	58
4 Linkes rostrales Putamen	43	3,55	-22	8	12
5 Linkes supplementärmotor. Areal (6)	33	3,37	-12	2	56
6 Rechter Präcuneus (7)	15	3,37	20	-56	50

**Tabelle 6.** Areale, die in der Kovarianzanalyse eine positive lineare Beziehung zwischen dem rCBF und den mittleren NIV pro Stroke während dem Schreiben zeigten. Areale mit negativer linearer Beziehung konnten nicht nachgewiesen werden. Z-Scores und Koordinaten bezeichnen den Voxel mit maximaler Aktivierung.



**Abbildung 10.** Statistische parametrische Karte für die Voxel, die eine positive Korrelation zwischen Blutflussanstieg und NIV pro Stroke zeigten.

## 4 Diskussion

Die wesentlichen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen sich wie folgt zusammenfassen: (1) Innerhalb der Gehirnregionen, die an der Ausführung von Schreibbewegungen beteiligt sind, liessen sich umschriebene kortikale und subkortikale Areale abgrenzen, die eine graduelle Zunahme des rCBF (als Indikator für die regionale neuronale Nettoaktivität) mit zunehmender Kontrolle der Schreibgeschwindigkeit zeigten. (2) Dagegen fand sich innerhalb des Gesichtsfeldes des PET-Scanners keine Hirnregion, die einen graduellen Blutflussanstieg mit zunehmender Automatisierung der Schreibbewegungen zeigte.

Zunächst wird auf einige methodische Aspekte der vorliegenden Studie eingegangen, die für die Beurteilung der Ergebnisse von Relevanz sind. Danach wird unter Würdigung der vorhandenen Literatur diskutiert, welche Hirnregionen an der Generierung hoch überlearnter Schreibbewegungen beteiligt sind. Im weiteren wird das Aktivierungsmuster in denjenigen motorischen Hirnregionen erörtert, die speziell an der sensomotorischen Kontrolle des Schreibens beteiligt sind.

### 4.1 Methodische Aspekte

Die menschliche Handschrift ist eine im Alltag bedeutsame Tätigkeit und durch jahrelange Übung hochgradig überlernt. Das zerebrale Aktivierungsmuster während rechtshändigen Schreibbewegungen spiegelt deshalb diejenigen Hirnregionen wider, die hochkomplexe „automatisierte“ Bewegungssequenzen generieren. Da die Probanden während einer 20-minütigen Trainingsphase die Schreibaufgaben einübten, bestätigte die kinematische Analyse einen hohen Automatisationsgrad der Schreibbewegungen während der ersten Schreibaufgabe (flüssiges Schreiben mit gewohnter Geschwindigkeit) trotz der ungewohnten Schreibsituation im Liegen und ohne visuelle Rückkopplung. Die kinematische Analyse der Schreibbewegungen erbrachte zudem eine gleichförmige Ausführung der Schreibaufgaben während des gesamten Experimentes.

Die stabile Ausführung der motorischen Aufgaben legt nahe, dass die während der Durchführung der Schreibaufgaben gemessenen zerebralen Aktivierungsmuster nicht durch verschiedene Stadien des Lernprozesses beeinflusst wurden. Um kognitive Komponenten bei dieser Aufgabe weitgehend niedrig zu halten, schrieben

die Probanden immer wieder das gleiche Wort. Dies erklärt, warum in klassischen Sprachzentren des Gehirns keine nennenswerten Aktivierungen registriert wurden. Die sensomotorische Kontrolle von Schreibbewegungen kann über verschiedene sensorische Systeme erfolgen (optische Kontrolle versus propriozeptive Kontrolle) und kann sich auf verschiedene Aspekte der Handschrift konzentrieren (z.B. die Schreibgeschwindigkeit, die Buchstabengröße und -form). Die vorliegende Arbeit konzentrierte sich ausschliesslich auf die kinästhetische Kontrolle der Geschwindigkeit des Schreibvorgangs. So mussten die Probanden während des kontrollierten Schreibens die Hälfte der gewohnten Schreibgeschwindigkeit benutzen und eine konstante Geschwindigkeit sicherstellen. Um diese Aufgabenstellung korrekt durchführen zu können, war das sensomotorische Kontrollsystem gefordert, die Schreibgeschwindigkeit laufend zu kontrollieren und die motorische Ausgangsinformation nach Maßgabe der eingehenden kinästhetischen Rückmeldung aus der Schreibhand zu gestalten. Um sicherzustellen, dass die Probanden ihre Schreibgeschwindigkeit tatsächlich nur über die kinästhetische Rückmeldung von der Schreibhand regulierten, wurde durch Verdunkelung des Raumes und Aufforderung, die Augen zu schließen, eine visuelle Kontrolle verwehrt.

PET-Untersuchungen, welche die Schreibgeschwindigkeit zum Gegenstand haben, stehen vor einem methodischen Dilemma: Untersucht man den Einfluss der Geschwindigkeit einer Bewegung auf die zerebrale Aktivierung, kann man entweder die Bewegungsdauer oder die Zahl der Bewegungen von Scan zu Scan konstant halten, aber nicht beides zusammen. Frühere Untersuchungen zur Geschwindigkeitskontrolle von Handbewegungen haben kontinuierliche Bewegungen untersucht, d.h. die Hand bewegte sich ohne Unterbrechung mit unterschiedlicher Geschwindigkeit während der PET-Aufnahme (Turner *et al.*, 1998: 2162-2176, Van Mier *et al.*, 1998: 2177-2199). Deshalb nahm mit zunehmender Geschwindigkeit die Zahl der Bewegungswechsel (Subbewegungen) und die mit der Hand zurückgelegte Strecke zu. Somit unterschieden sich die experimentellen Bedingungen nicht nur bezüglich der Geschwindigkeit sondern auch bezüglich der motorischen Gesamtleistung („motorischer Output“).

In der vorliegenden Arbeit wurde die Anzahl der Schreibbewegungen pro PET-Aufnahme durch Einsatz eines akustischen Taktgebers bei beiden Aufgaben gleich gehalten. Darüber hinaus zeigte die kinematische Analyse zwischen automatisiertem und kontrolliertem Schreiben keine Unterschiede bei Buchstabengrö-



ße und Schreibdruck. Folglich war die Zahl der während eines PET-Scans produzierten Schreibbewegungen (motorischer Output) während des schnellen automatisierten Schreibens und während des langsamen geschwindigkeitskontrollierten Schreibens identisch. Die Entscheidung, die Zahl der Schreibbewegungen zwischen den PET-Aufnahmen konstant zu halten, implizierte jedoch, dass sich die Schreibbedingungen bezüglich der Schreibdauer unterschieden; d.h. während des schnellen Schreibens benötigten die Probanden halb so viel Zeit zur Erledigung der Schreibaufgabe (ca. zwei Sekunden) als während der langsamen geschwindigkeitskontrollierten Schreibaufgabe (ca. vier Sekunden). Dies bedeutet, dass die motorischen Gehirnregionen, welche die Schreibbewegungen generieren, in der kontrollierten Bedingung „länger aktiv“ waren und der relative Anteil an präparatorischer Hirnaktivität in der schnellen automatisierten Schreibbedingung größer war. Diese Unterschiede in der totalen Schreibdauer pro PET-Scan sind bei der Beurteilung der beobachteten Aktivierungsunterschiede zu berücksichtigen.

Die vorliegende Studie ist nicht in der Lage, eine Aussage über die Beteiligung des Cerebellums bei der sensomotorischen Kontrolle von Schreibbewegungen zu treffen, da das Cerebellum nicht im Aufnahmefeld des PET-Scanners lag. Die Bedeutung cerebellärer Strukturen für die Automatisierung und die kinästhetische Kontrolle von Schreibbewegungen ist Gegenstand einer gesonderten Untersuchung.

#### **4.2 Aktivierungsmuster während des Schreibens unabhängig von der Schreibgeschwindigkeit (Exekutives Netzwerk für „Schreiben per se“)**

Im Vergleich zur Ruhebedingung (Halten eines Stiftes im Präzisionsgriff) führte sowohl das schnelle automatisierte Schreiben sowie das langsame kontrollierte Schreiben zu einem großflächigen weitgestreuten bilateralen Aktivitätsanstieg in frontalen und parietalen motorischen Kortexarealen. An der Hemisphärenoberfläche wurden der primär sensomotorische Kortex (SM1), der dorsale und ventrale laterale prämotorische Kortex (LPC), sowie anteriore und posteriore Anteile des parietalen Kortex aktiviert. Die Aktivierung war insgesamt linkshemisphärisch deutlich stärker ausgeprägt. Im Interhemisphärenspalt kam es zu einer Aktivierung des supplementär-motorischen Areals (SMA), des benachbarten anterioren Cin-

gulum (ACC) im Frontallappen, sowie des Präcuneus im Parietallappen. Subkortikal riefen Schreibbewegungen eine konsistente Aktivierung des Thalamus hervor. Das Verteilungsmuster der „deaktivierten“ Kortexareale während des Schreibens (gekennzeichnet durch Abfälle in der regionalen Blutflussrate) umfasste präfrontale und temporooccipitale Kortexareale und zeigte keine wesentlichen Unterschiede zwischen dem schnellen automatisierten Schreiben und dem langsamen kontrollierten Schreiben.

Das Aktivierungsmuster während des „Schreibens per se“ zeigt eine gute Übereinstimmung mit früheren funktionellen Aktivierungsstudien zur funktionellen Neuroanatomie des Schreibens in gesunden Probanden (Ceballos-Baumann *et al.*, 1997: 571-582; Ibanez *et al.*, 1999: 96-105; Seitz *et al.*, 1997: 278-289). Diese enge räumliche Übereinstimmung der während des Schreibens aktivierten Zonen ist in gewisser Hinsicht überraschend, wenn man bedenkt, dass sich die Schreibaufgaben in den bisher durchgeführten Studien z.T. deutlich unterschieden (Ceballos-Baumann *et al.*, 1997: 571-582; Ibanez *et al.*, 1999: 96-105; Seitz *et al.*, 1997: 278-289). In der Studie von Seitz *et al.* (1997: 278-289) mussten die Versuchsteilnehmer kontinuierlich Buchstaben und „nonsense“ Buchstaben schreiben und den Probanden wurde eine visuelle Rückkopplung ihrer Schreibleistung gegeben. Im Gegensatz dazu bestand in der Studie von Ceballos-Baumann *et al.* (1997: 571-582) die Schreibaufgabe darin, wiederholt ein einfaches Wort („dog“) zu schreiben, das durch ein akustisches Startsignal getriggert wurde. In der Untersuchung von Ibanez *et al.* (1999: 96-105) schrieben die Probanden kontinuierlich den englischen Satz „the book is on the desk“ und bestimmten die Schreibgeschwindigkeit selbst. In beiden Untersuchungen schrieben die Teilnehmer ohne visuelle Rückkopplung (Ceballos-Baumann *et al.*, 1997: 571-582; Ibanez *et al.*, 1999: 96-105). Mit Ausnahme der Studie von Ceballos-Baumann *et al.* (1997: 571-582), war die Anzahl an Schreibbewegungen zwischen den PET-Scans nicht identisch. Desweiteren bestehen erhebliche Unterschiede zwischen den bislang publizierten Studien bezuglich der Schreibinstruktion: In der Studie von Seitz *et al.* (1997: 278-289) wurden die Probanden instruiert, entweder so schnell wie möglich, oder (in Bezug auf die Buchstabengröße) so exakt wie möglich zu schreiben, was entweder einen automatisierten Schreibmodus während des schnellen Schreibens, oder einen kontrollierten Schreibmodus während des exakten Schreibens erforderlich machte. Es ist wichtig hervorzuheben, dass es sich in der Studie von Seitz *et al.*

(1997: 278-289) um eine visuomotorische Kontrolle der Schriftgröße (räumlicher Aspekt) handelte, während die vorliegende Studie die kinästhetische Kontrolle der Schreibgeschwindigkeit (zeitlicher Aspekt) untersuchte. In der Untersuchung von Ibañez *et al.* (1999: 96-105) wurden die Teilnehmer instruiert, „nicht schnell mit ihrer gewohnten Geschwindigkeit“ zu schreiben (entsprechend einem automatisierten Schreibmodus). Hingegen wurden die Teilnehmer in der Studie von Ceballos-Baumann *et al.* (1997: 571-582) aufgefordert, kontinuierlich zu schreiben und ihre Schreibgeschwindigkeit dem Interstimulusintervall des auditorischen Startsignals anzupassen. Dies erforderte einen geschwindigkeitskontrollierten Schreibmodus ähnlich der langsamen Schreibbedingung in der vorliegenden Studie.

Obwohl sich die Schreibaufgaben und der Schreibmodus in den bislang durchgeführten Aktivierungsstudien zum Teil deutlich unterschieden, gleichen sich die Aktivierungs-/Deaktivierungsmuster in den Studien weitgehend. Dieses hohe Maß an räumlicher Übereinstimmung in der schreibbedingten zerebralen Aktivierung lässt es zu, ein umschriebenes kortiko-subkortikales funktionelles Netzwerk abzugrenzen, welches an der Ausführung von Schreibbewegungen jeglicher Art („Schreiben per se“) beteiligt ist.

### **4.3 Zerebrales Aktivierungsmuster beim kontrollierten Schreiben**

Aufgrund der Auf-/Abstrich-basierten kinematischen Auswertung der während des PET-Scans durchgeführten Schreibbewegungen war es möglich, an Hand der Zahl der NIV pro Auf-/Abstrich das Ausmaß an kinästhetischer Kontrolle zu charakterisieren. Aus der Korrelationsanalyse wurde ersichtlich, dass bestimmte kortikale und subkortikale Regionen innerhalb des am Schreiben beteiligten funktionellen Netzwerkes einen graduellen Anstieg des rCBF mit zunehmender sensomotorischer Kontrolle zeigten. Diese Subset bestand aus Aktivierungsfoci im linken SM1, im rechten dorsalen LPC, dem linken anterioren superioren Parietallappen, dem linken anterioren Putamen, der linken rostralen SMA und dem rechten Präcuneus. Die lineare Zunahme der regionalen neuronalen Nettoaktivität (ausgedrückt durch den rCBF) mit steigender sensomotorischer Kontrolle legt nahe, dass

diese Areale primär wichtig für die „ON-LINE“-Integration kinästhetischer Information während der Ausführung hochkomplexer manueller Bewegungen sind.

Im folgenden Abschnitt der Diskussion werden diese Regionen und ihre potenzielle Bedeutung bei der kinästhetischen Kontrolle von Schreibbewegungen im Einzelnen besprochen.

### **Primärer sensomotorischer Kortex (SM1)**

Sowohl im kategorialen Vergleich mit dem schnellen, automatisierten Schreiben, als auch in der Korrelationsanalyse zeigte der linke SM1 beim langsamen, geschwindigkeitskontrollierten Schreiben eine relative Zunahme der fokalen neuronalen Aktivität. Verglichen mit der probabilistischen stereotaktischen Lokalisation des linken primär motorischen Handareals [ $x = -31$  mm,  $y = -22$  mm,  $z = 52$  mm] (Paus *et al.*, 1998: 37-47) lag der aktive Fokus in dieser Studie weiter rostralateral [ $x = -56$  mm,  $y = -14$  mm,  $z = 52$  mm]. Die vermehrte Aktivität in dieser (Sub-) Region des linken SM1 legt nahe, dass diese Region im Rahmen der Transformation von kinästhetischer Information aus der Schreibhand in ein adäquates motorisches Programm eine besondere Rolle spielt.

Das primäre motorische Handareal gilt als wichtiges exekutiv-motorisches Zentrum, welches eine wesentliche Rolle bei der Generierung der deszendierenden kortikospinalen Befehle zur Feinregulation der Fingerbewegungen spielt. Drei Faktoren lassen sich als Erklärung für die vermehrte Aktivierung des linken SM1 während der Ausführung langsamer, geschwindigkeitskontrollierter Bewegungen anführen:

(1) Die vermehrte Aktivierung kann verursacht sein durch die längere Bewegungsdauer während des langsamen Schreibens, da der SM1 pro PET-Scan doppelt so lange „aktiv sein“ musste, um die Schreibaufgabe durchzuführen.

(2) Meyer *et al.* haben gezeigt, dass die Aufmerksamkeit während vibrotakter Stimulation die neuronale Aktivität im primär sensorischen Kortex verstärkt (Meyer *et al.*, 1991: 440-443). Daraus folgt, dass die im Vergleich zum automatisierten Schreiben vermehrte Fokussierung der Aufmerksamkeit auf die Schreibbewegungen die Aktivität in dem SM1 während des langsamen Schreibens erhöht haben kann.

(3) Somatosensorische Informationen haben einen direkten Zugang zum primär sensorischen Handareal im Gyrus postcentralis und der primär sensorische und der primär motorische Kortex verfügen über ausgedehnte wechselseitige Verbindungen (DeFelipe *et al.*, 1986: 3749-3766).

Eine Studie von Geyer *et al.* (1996: 805-807) konnte zeigen, dass ein Teilbereich des primären motorischen Handareals besonders stark bei explorativen Fingerbewegungen aktiviert wurde. Unter Berücksichtigung dieser Befunde erscheint es plausibel, dass die erhöhte Aktivität des linken SM1 zumindest zum Teil durch eine verstärkte sensorische Verarbeitung kinästhetischer Rückmeldung aus der schreibenden Hand bedingt ist und somit einen aktiven sensomotorischen Integrationsprozess innerhalb des SM1 widerspiegelt. Diese Interpretation steht in Einklang mit einer Vielzahl von Untersuchungen, die nahelegen, dass das primär motorische Handareal nicht bloß eine reine Exekutivfunktion hat, sondern darüberhinaus einen Beitrag zu höheren motorischen Leistungen bringt, wie etwa die Kalkulation der Bewegungsrichtung, motorische Lernprozesse und die Kontrolle motorischer Sequenzen (Georgopoulos *et al.*, 1992: 1692-1695; Gerloff *et al.*, 1998: 502-513; Kakei *et al.*, 1999: 2136-2139; Maynard *et al.*, 1999: 8083-8093).

### **Frontaler prämotorischer Kortex**

Im frontalen prämotorischen Kortex zeigten zwei umschriebene Areale einen graduellen Anstieg des rCBF mit zunehmender sensomotorischer Kontrolle. Ein Areal lag im rechten dorsalen LPC, das andere in der linken rostralen SMA rostral der vertikalen anterioren Commissurenebene (engl.: **VAC**-plane). Bei früheren Studien zeigte sich innerhalb dieser prämotorischen Areale eine Zunahme des regionalen zerebralen Blutflusses mit steigender Komplexität der Bewegungen. Beispielsweise stieg die Aktivität im rechten dorsalen LPC mit zunehmender Länge der Fingersequenz und in der linken rostralen SMA mit zunehmender Komplexität der Sequenz linear an, wenn gesunde Probanden eine Sequenz akustisch gesteuerter Fingerbewegungen mit der dominanten rechten Hand durchführten (Boecker *et al.*, 1998:1070-1080; Catalan *et al.*, 1998: 253-264; Sadato *et al.*, 1996: 670-679). Daraus wurde auf eine Beteiligung dieser Areale bei der Kontrolle sequentieller Fingerbewegungen geschlossen. Da in der vorliegenden Studie während beider Schreibaufgaben das selbe Wort geschrieben wurde, lässt sich die stärkere Akti-

vierung während des langsamen kontrollierten Schreibens nicht durch Unterschiede in der Komplexität der Bewegungssequenz erklären.

Im Gegensatz zum schnellen automatisierten Schreiben erforderte die langsame Schreibbedingung ein kontinuierliches Monitoring und eine präzise Kontrolle der zeitlichen Bewegungsabfolge. Deshalb sprechen die vorliegenden Daten dafür, dass der dorsale LPC und die rostrale SMA neben ihrer Beteiligung an der Kontrolle des Bewegungsmusters (prä-SMA) oder der Länge der Bewegungssequenz (LPA), auch eine wesentliche Bedeutung bei der genauen Kontrolle des zeitlichen Ablaufs von überlernten Bewegungssequenzen haben (Kawashima *et al.*, 1999: 107-112). Diese Interpretation deckt sich mit einer Studie von Halsband *et al.* (1993: 243-266), die zeigte, dass der LPC und die SMA wichtige kortikale Areale für die Kontrolle von zeitlich präzisen sequentiellen Bewegungen sind.

Übereinstimmend mit den motorischen Aktivierungsstudien von Sadato *et al.* (1996: 670-679) und Catalan *et al.* (1998: 253-264), wurde im rechten dorsalen PMC ein erhöhter Blutfluss (ipsilateral zur schreibenden Hand) registriert. Dies ist am wahrscheinlichsten mit einer rechtshemisphärischen Dominanz für räumliche Aufmerksamkeit zu erklären (Petrides *et al.*, 1993b: 878-882; Gitelman *et al.*, 1996: 174-179; Winstein *et al.*, 1997: 1581-1594). Entsprechend der Subspezialisierung der SMA wird dem dorsalen LPC ebenfalls eine funktionelle Spezialisierung zugeschrieben: der rostrale Teil ist mehr verantwortlich für die Auswahl und Planung von Handbewegungen, während der kaudale Anteil an der „ON-LINE“-Korrektur während der Bewegungsausführung beteiligt ist (Wise *et al.*, 1997: 25-42; Grafton *et al.*, 1998: 1092-1097). Tatsächlich fand sich in der vorliegenden Studie ein mit der Intensität der sensorischen Kontrolle korrelierender Aktivierungspik im kaudalen Anteil des dorsalen LPC (Talairach-Koordinaten der maximalen Aktivierung: 16-12-58 in mm), so dass dieser Aktivierungsfokus mit der „ON-LINE“-Korrektur der Schreibgeschwindigkeit in Beziehung gebracht werden kann.

### **Parietaler Kortex**

Ein Areal im linken anterioren inferioren parietalen Kortex (Brodmann Area 5/40) zeigte eine stufenweise Zunahme des rCBF mit dem Ausmaß an sensomotorischer Kontrolle. Dieser vordere Anteil des Parietallappens zeigte in früheren PET-Studien ebenfalls eine lineare Beziehung mit der während Fingerbewegungen ausgeübten Kraft (Dettmers *et al.*, 1995: 802-815), jedoch nur während der Aus-

übung und nicht während der Vorstellung oder Vorbereitung von frei gewählten Joystickbewegungen (Stephan *et al.*, 1995: 373-386), was eine Rolle dieses parietalen Areals bei der aktuellen Verarbeitung sensomotorischer Information belegt.

Wahrscheinlich besteht eine funktionelle Analogie zwischen dieser parietalen Region und dem parietalen Areal PE (Area 5) im Affenhirn, welcher eine bedeutende Rolle bei der Verarbeitung propriozeptiver Informationen zugeschrieben wird (Rizzolatti *et al.*, 1998: 283-296). Das Areal PE erhält im Gegensatz zu anderen parietalen Kortexarealen keine Eingänge von occipitoparietalen visuellen Kortexarealen (Sakata *et al.*, 1973: 85-102, Mountcastle, 1975: 871-908). Große Teile der PE kodieren kinematische Information bei Bewegung der oberen Extremitäten (Kalaska *et al.*, 1990: 351-364), sowie die Stellung der Arme in einem körperzentrierten räumlichen Koordinatensystem (Lacquaniti *et al.*, 1995: 391-409). Beim Primaten ist die PE darüber hinaus stark mit dem primär motorischen Handareal (F1) verknüpft. Diese Eigenschaften der Regionen PE und die enge funktionelle Koppelung von PE und F1 begründen die Annahme, dass die Hauptaufgabe der funktionellen parietofrontalen Schleife „PE – F1“ darin besteht, das Gebiet F1 mit den für die Bewegungskontrolle erforderlichen Informationen über die räumliche Position bestimmter Körperteile zu versorgen (Rizzolatti *et al.*, 1998: 283-296). Da während der geschwindigkeitskontrollierten Schreibaufgabe die Bewegungsausführung kontinuierlich vom kinästhetischen Feedback der schreibenden Hand bestimmt war, schlussfolgern wir, dass der graduelle Anstieg der funktionellen Aktivierung im linken SM1 und im vorderen parietalen Kortex während des kontrollierten Schreibens die Aktivierung einer parietofrontalen Schleife widerspiegelt, die in die kinästhetische Kontrolle von komplexen Handbewegungen eingebunden ist. Wir stellen die Hypothese auf, dass dieses Aktivierungsmuster das humane Pendant zur „PE – F1 Schleife“ beim Affen ist.

Als zweite parietale Region zeigte der rechte Präcuneus einen abgestuften Aktivierungsanstieg mit dem Ausmaß an sensomotorischer Kontrolle. Abgesehen von seiner Bedeutung für die räumliche Aufmerksamkeit (Corbetta *et al.*, 1993: 1202-1226), wird der Präcuneus als ein integratives Kortexareal angesehen, das eine sensorische multimodale Repräsentation des extrapersonellen Raumes vermittelt (Übersicht in Mesulam, 1998: 1013-1052). In gesunden Probanden wird der Präcuneus sowohl während der Vorstellung als auch während der Durchführung

eines Bewegungsablaufs aktiviert (Stephan *et al.*, 1995: 373-386) und die neuronale Nettoaktivität nimmt schrittweise mit dem Schwierigkeitsgrad einer motorischen Aufgabe zu (Boecker *et al.*, 1998: 1070-1080; Catalan *et al.*, 1998: 253-264; Grafton *et al.*, 1995: 497-510). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind gut mit der Vorstellung vereinbar, dass der Präcuneus dem exekutiven motorischen System eine mentale Repräsentation von Handbewegungen im Raum zur Verfügung stellt. Zudem legen die vorliegenden Daten nahe, dass der Präcuneus, indem er vermutlich nicht nur räumliche (Seitz *et al.*, 1997: 278-289), sondern auch kinästhetische Repräsentationen von Bewegungen speichert, eine sinnvolle Interpretation kinästhetischer Feedback-Information für die Bewegungsausführung und -planung erlaubt. In Übereinstimmung mit einer Studie von Sirigu *et al.* (1996: 1564-1568), die zeigte, dass Patienten mit parietalen Hirnläsionen Schwierigkeiten haben, die für verschiedene Fingerbewegungen benötigte Zeitdauer richtig einzuschätzen, lässt sich schlussfolgern, dass der parietale Kortex eine große Rolle für die zeitlichen Überwachung von Bewegungen spielt.

Ein drittes begrenztes Areal im rechten inferioren Parietallappen zeigte während des kontrollierten Schreibens nur einen schrittweisen Anstieg des rCBF, nicht jedoch einen linearen rCBF-Anstieg in Abhängigkeit von der somatosensorischen Kontrolle. Dieses Aktivierungsprofil spricht dafür, dass diese Region während des Schreibens nicht spezifisch am sensomotorischen Integrationsprozess beteiligt war. Im Rahmen früherer Bildgebungsstudien wurde dieses Areal im rechten inferioren parietalen Kortex während der Durchführung von Aufgaben aktiviert, welche die räumliche Aufmerksamkeit und das Kurzzeitgedächtnis beanspruchten (Corbetta *et al.*, 1993: 1202-1226; Petrides *et al.*, 1993a: 873-877; Nobre *et al.*, 1997: 515-533). Deshalb lässt sich diese Aktivierung während des kontrollierten Schreibens durch allgemeine kognitive Komponenten der Aufgabe erklären, wie z.B. eine vermehrte räumliche Aufmerksamkeit und eine Aktivierung des Kurzzeitgedächtnisses zur Aufrechterhaltung einer konstanten motorischen Performance während des kontrollierten Schreibens. Unspezifische kognitive Prozesse, wie z.B. das Überwachen oder Zurückhalten aufgabenabhängiger Informationen, sind wahrscheinlich auch verantwortlich für den Blutflussanstieg im rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex während geschwindigkeitskontrollierten Schreibens (Jueptner *et al.*, 1997: 1325-1337).



## Basalganglien

Subkortikal war die kontrollierte Handschrift mit einer linearen Zunahme des rCBF im linken rostralen Putamen rostral der VAC-Ebene assoziiert. Das rostrale Putamen wird dem „assoziativen striatalen Territorium“ zugeordnet, einem Gebiet, das von verschiedenen präfrontalen (nicht jedoch von den motorischen und prämotorischen Arealen), temporalen und parietalen Arealen Projektionen erhält. Im Gegensatz dazu liegt das „sensomotorische striatale Territorium“ im postkommissuralen Abschnitt des Putamens, welches Projektionen aus den somatosensorischen, motorischen und prämotorischen Zentren erhält (Kunzle, 1975: 175-209; Parent *et al.*, 1995: 91-127). Es wurde bereits früher gezeigt, dass der rostrale Anteil des Putamens sowohl während des Lernens als auch während der Durchführung einer frei gewählten Fingersequenz aktiviert wird (Jenkins *et al.*, 1994: 3775-3790; Jueptner *et al.*, 1997: 1325-1337). Die rostralen Anteile der Basalganglien werden während einer extern getriggerten Bewegungssequenz aktiviert, nicht jedoch wenn die Bewegungen von den Probanden selbst initialisiert wurden (Menon *et al.*, 1998: 1567-1573). Die graduelle Aktivierung des vorderen Putamens während kontrollierter Handschrift zeigt, dass die Basalganglienaktivität sehr vom Kontext beeinflusst wird und dass im Rahmen komplexer Handbewegungen die Basalganglien „unter Verwendung des sensorischen Feedbacks das muskuläre Aktivierungsmuster optimieren“ (Brooks, 1997: 31-48). Desweiteren stützt die vorliegende Arbeit die Hypothese, dass die vorderen Anteile des Putamens während motorischer Aufgaben mit höheren kognitiven Anforderungen aktiviert werden (Jueptner, 1997: 1325-1337), während die hinteren Regionen wesentlich enger mit rein exekutiven Aspekten der motorischen Aufgabe in Zusammenhang stehen (Lehéricy *et al.*, 1998: 389-404).

#### 4.4 Zerebrales Aktivierungsmuster beim automatisierten Schreiben

Im Gegensatz zu langsamen geschwindigkeitskontrollierten Schreibbewegungen war das flüssige automatisierte Schreiben, das eine geringe sensomotorische Kontrolle erforderte, mit einer stärkeren Lateralisierung der Hirnaktivierung verbunden. Es fand sich eine deutliche linkshemisphärische Betonung des Aktivierungsmusters. Der kategoriale Vergleich beider Schreibaufgaben zeigte lediglich ein Areal innerhalb des rechten SM1, welches im Vergleich zum langsamen geschwindigkeitskontrollierten Schreiben einen vermehrten rCBF aufwies (Tabelle 5a). Die räumliche Anordnung dieses Areals ( $x = 22$ ,  $y = -20$ ,  $z = 76$ ) korrespondiert mit dem approximalen Schulterareal im rechten Gyrus präcentralis (Colebatch, 1991: 1392-1401). Es ist durchaus möglich, dass im Vergleich zum langsamen kontrollierten Schreiben das schnelle automatisierte Schreiben mit einer stärkeren reflektorischen Anspannung proximaler Schultermuskeln verknüpft war, um die Position der Schreibhand zu stabilisieren. Die bilaterale Aktivierung des „Schulterareals“ im SM1 während unilateralen Schulterbewegungen in einer früheren PET-Studie stützt diese Annahme (Colebatch, 1991: 1392-1401).

Die Korrelationsanalyse zeigte in den beim Schreiben aktivierten Gehirnarealen keine Zone, die mit zunehmender Automatisierung der Schreibbewegungen den rCBF graduell steigert. Besonders erwähnenswert ist die Tatsache, dass auch in den Basalganglien kein Aktivitätsanstieg mit zunehmender Automatisierung verzeichnet werden konnte. Dieser Sachverhalt bestätigt die Ergebnisse früherer PET-Studien von Seitz *et al.* (1997: 278-289) und Ibañez *et al.* (1999: 96-105), in welchen keine Aktivierung der Basalganglien beim flüssigen Schreiben gesunder Probanden beobachtet wurde. Lediglich die Studie von Ceballos-Baumann *et al.* (1997: 571-582), die eine geschwindigkeitskontrollierte Schriftaufgabe untersuchte, konnte hier eine Aktivierung nachweisen. Aus diesem Aktivierungsmuster der Basalganglien lässt sich schließen, dass die Aktivierung der Kortex-Basalganglien-Thalamus-Kortex-Schleife für die automatisierte Ausführung komplexer motorischer Programme nicht erforderlich ist, sofern diese hochgradig überlernt sind (Brooks, 1997: 31-48).

Der fehlende Nachweis einer spezifischen Hirnregion, die mit zunehmender Automatisierung vermehrt aktiviert wird, spricht dafür, dass es keine spezialisierte Subregion für „Automatisierung“ gibt. Die reduzierte Hirnaktivität während des

schnellen automatisierten Schreibens ist gut mit der Hypothese vereinbar, dass die Automatisierung der Handschrift durch eine optimale Zusammenarbeit der motorischen Areale am Ende eines jahrelangen motorischen Lernprozesses gewährleistet wird, als von einer bestimmten motorischen Region, die während der Ausführung solcher Bewegungen aktiv würde. Eines der grundlegenden Ziele des motorischen Lernens ist also die Minimierung der für eine motorische Handlung benötigten neuronalen Arbeit. Dadurch wird es dem Gehirn ermöglicht, während automatisierter Bewegungen weitgehend störungsfrei andere kognitive Aufgaben (zum Beispiel Sprechen) durchzuführen. Die uneingeschränkte Durchführung einer kognitiven Aufgabe während hochgradig überlernter Bewegungen wird deshalb auch als Beleg für eine erfolgreiche Automatisierung herangezogen (Passingham, 1996: 1473-1480).

Der automatische Ablauf von komplexen, überlernten Handbewegungen ist bei Patienten mit Bewegungsstörungen oft frühzeitig im Krankheitsverlauf beeinträchtigt (Phillips *et al.*, 1994: 521-530; Eichhorn *et al.*, 1996: 289-297; Siebner *et al.*, 1998: 943-948). Aufgrund der krankheitsbedingten Bewegungsverlangsamung und der defizitären Generierung komplexer Bewegungsmuster sind die Patienten häufig auf eine vermehrte sensomotorische Kontrolle angewiesen, um eine adäquate Bewegungskontrolle aufrecht zu erhalten. Patienten zeigen deshalb häufig in der kinematischen Analyse einen Verlust an Automatisierung mit Bewegungsverlangsamung und abgeflachten und irregulären Geschwindigkeitsprofilen. Daher sollte in motorischen Aktivierungsstudien an Patienten der Verlust der Automatisierung bei der Interpretation des regionalen Aktivierungsmusters berücksichtigt werden. Insbesondere eine vermehrte Aktivierung von ipsilateralen prämotorischen oder parietalen Regionen muss mit Vorsicht interpretiert werden, da dieser Anstieg nicht unbedingt kortikale Plastizität reflektiert. Vielmehr könnte lediglich eine Änderung der motorischen Strategie, d. h. ein „kontrollierter“ Bewegungsmodus die Ursache sein.

## 5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit versuchte mithilfe der  $H_2^{15}O$ -Positronen-Emissions-Tomographie Gehirnregionen zu identifizieren, welche für die kinästhetische Kontrolle der Geschwindigkeit von Schreibbewegungen bedeutsam sind. Dazu wurde bei zehn rechtshändigen Probanden der regionale zerebrale Blutfluss (rCBF) bestimmt, während sie wiederholt ohne visuelle Rückkopplung das Wort „bellen“ mit der rechten Hand schrieben. Es wurden zwei verschiedene Schreibbedingungen untersucht, die sich im Grad der kinästhetischen Kontrolle der Schreibgeschwindigkeit unterschieden. Bei der ersten Aufgabe sollten die Probanden flüssig in ihrer normalen Handschrift unter geringer sensorischer Kontrolle schreiben (automatisiertes Schreiben). Während der zweiten Aufgabe wurden die Probanden gebeten, ungefähr halb so schnell und mit möglichst konstanter Schreibgeschwindigkeit zu schreiben. Dies erforderte eine ständige Kontrolle der Handschrift mithilfe sensorischer Information aus der schreibenden Hand (geschwindigkeitskontrollierte Handschrift). Die Schreibbewegungen des Stiftes auf der Unterlage wurden während der PET-Scans mit einem sensorischen Schreibtablett registriert und danach mit einem geeigneten Computerprogramm analysiert. Die durchschnittliche Anzahl der Umkehrung der Schreibgeschwindigkeit pro Auf- oder Abschwung (im folgenden mit der englischen Übersetzung „Stroke“ bezeichnet) innerhalb der Schreibbewegungen (number of inversions of velocity – NIV pro Stroke) wurde für jeden PET-Scan bestimmt und dazu benutzt, die sensomotorische Kontrolle des Schreibenden während jedem PET-Scan zu quantifizieren. Hierbei steht ein NIV-Wert von Eins für einen automatisierten Vorgang, während eine NIV-Erhöhung einen Wechsel zu einem sensomotorisch kontrollierten Bewegungsmodus hin anzeigt. Insgesamt zeigte sich während beiden Schreibbedingungen ein breites Netzwerk funktionell aktiviert, das für seine Beteiligung an manualmotorischen Kontrollmechanismen bereits bekannt ist. Beteiligt waren in der linken Hemisphäre der primär sensomotorische Kortex (SM1), der laterale und mediale prämotorische Kortex und der inferiore und superiore parietale Kortex. In der rechten Hemisphäre zeigten sich der inferiore parietale Kortex und der Präcuneus aktiviert. Weiterhin waren der Kleinhirnwurm und der linke Thalamus aktiv. Das linke anteriore Putamen war nur während des kontrollierten Schreibens aktiviert. Von den beim Schreiben aktivierten Gehirnregionen zeigten einige Areale eine positive Kovarianz zwischen dem regionalen zerebralen Blutfluss und der Intensität sensomotori-

scher Kontrolle (ausgedrückt durch die NIV pro Stroke) während des Schreibens. Dazu gehörten der linke SM1, der rechte laterale prämotorische Kortex, der linke anterior-inferiore parietale Kortex, das linke anteriore Putamen, das linke supplementär-motorische Areal (SMA) und der rechte Präguncus. Möglicherweise sind diese Areale Bestandteile von Kreisläufen, deren Bedeutung in der Integration somatosensorischen Feedbacks während der Ausführung komplexer manueller Bewegungen liegen.

Im Gegensatz dazu zeigte keines der beim Schreiben aktivierten Areale eine negative Kovarianz zwischen dem Blutfluss und den NIV per Stroke, es wurde also kein Gebiet bei steigendem Automatisierungsgrad stärker aktiviert. Diese Beobachtung führt zu der Annahme, dass nicht die selektive Aktivierung eines bestimmten motorischen Kreislaufs, sondern vielmehr eine optimierte Aktivierung des gesamten zerebralen motorischen Netzwerkes als Endstadium motorischer Lernvorgänge die Grundlage für die automatisierte Ausführung hochgradig überlerner manueller Bewegungen darstellt.

## 6 Anhang

### 6.1 Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

#### Abbildungen

- Abbildung 1: Eigenschaften automatisierter und kontrollierter Handschrift.
- Abbildung 2: Gegenüberstellung der Geschwindigkeitsprofile beim Schreiben.
- Abbildung 3: Somatotopische Organisation der motorischen Großhirnrinde.
- Abbildung 4: Frontale motorische Rindenareale des menschlichen Gehirns.
- Abbildung 5: Schema der Positronenvernichtung.
- Abbildung 6: Schematisierter Koinzidenzdetektor.
- Abbildung 7: Lagerung einer Probandin in Schreibposition im PET-Scanner.
- Abbildung 8: Aufgezeichnete Schriftspur für das Wort „bellen“.
- Abbildung 9: Oberflächendarstellung der statistischen parametrischen Karten projiziert auf ein standardisiertes Gehirn.
- Abbildung 10: Statistische parametrische Karte für die Voxel, die eine positive Korrelation zwischen Blutflussanstieg und NIV pro Stroke zeigten.

#### Tabellen

- Tabelle 1: Angaben zu den in die Studie eingeschlossenen 10 Probanden.
- Tabelle 2: Gruppenwerte der registrierten kinematischen Variablen für die beiden Schreibbedingungen.
- Tabelle 3a: Areale mit relativem Anstieg des normalisierten rCBF bei automatisiertem Schreiben.
- Tabelle 3b: Areale mit relativem Anstieg des normalisierten rCBF bei kontrolliertem Schreiben.
- Tabelle 4a: Areale mit relativem Abfall des normalisierten rCBF bei automatisiertem Schreiben.
- Tabelle 4b: Areale mit relativem Abfall des normalisierten rCBF bei kontrolliertem Schreiben.

- Tabelle 5a: Areale mit relativem Anstieg des normalisierten rCBF während dem Vergleich von automatisiertem mit kontrolliertem Schreiben.
- Tabelle 5b: Areale mit relativem Anstieg des normalisierten rCBF während dem Vergleich von kontrolliertem mit automatisiertem Schreiben.
- Tabelle 6: Areale, die in der Kovarianzanalyse eine positive lineare Beziehung zwischen dem rCBF und den mittleren NIV pro Stroke während dem Schreiben zeigten.

## 6.2 Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

ACC	vorderer cingulärer Kortex
ANCOVA	analysis of covariance
ANOVA	analysis of variance
BA	Brodman Areal
CBF	zerebraler Blutfluss
FDG	(18F)-2-Fluor-Deoxy-D-Glukose
fMRT	funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie
LPC	lateraler prämotorischer Kortex
NIV	number of inversions of velocity
M1	primärer motorischer Kortex
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PMC	prämotorischer Kortex
rCBF	regionaler zerebraler Blutfluss
S1	primärer sensorischer Kortex
SD	Standardabweichung
SM1	primärer sensomotorischer Kortex
SMA	supplementär-motorisches Areal
F1	primäres motorisches Handareal
VAC	vertikale anteriore Kommissurenebene

### 6.3 Literaturverzeichnis

„CS – Computational analysis of handwriting movements“ der Firma MedCom, München.

Bartenstein PA, Duncan JS, Prevett MC, Cunningham VJ, Fish DR, Jones AK, Luthra SK, Sawle GV, Brooks DJ. Investigation of the opioid system in absence seizures with positron emission tomography.

J Neurol Neurosurg Psychiatry 56 (1993): 1295-1302.

Bartenstein P, Weindl A, Spiegel S, Boecker H, Wenzel R, Ceballos-Baumann AO, Minoshima S, Conrad B. Central motor processing in Huntington's disease.

Brain 120 (1997): 1553-1567.

Blinkenberg M, Bonde C, Holm S, Svarer C, Andersen J, Paulson OB, Law I. Rate dependence of regional cerebral activation during performance of a repetitive motor task: a PET study.

J Cereb Blood Flow Metab 16 (1996): 794-803.

Boecker H, Dagher A, Ceballos-Baumann AO, Passingham RE, Samuel M, Friston KJ. Role of human rostral supplementary motor area and the basal ganglia in motor sequence control: investigations with H<sub>2</sub><sup>15</sup>O-PET.

J Neurophysiol 79 (1998): 1070-1080.

Brooks, DJ. Neuroimaging of movement disorders.

In: Watts RL, Koller WC (Hrsg.). Movement disorders: Neurologic principles and practice.

McGraw-Hill: New York (1997): 31-48.

Burchfiel JL, Duffy FH. Muscle afferent input to single cells in primate somatosensory cortex.

Brain Res 45 (1972): 241-246.



Catalan MJ, Honda M, Weeks RA, Cohen LG, Hallett M. The functional neuroanatomy of simple and complex sequential finger movements: a PET study.

Brain 121 (1998): 253-264.

Catalan MJ, Ishii K, Honda M, Samii A, Hallett M. A PET study of sequential finger movements of varying length in patients with Parkinson's disease.

Brain 122 (1999): 483-495.

Caminiti R, Ferraina S, Johnson PB. The sources of visual information to the primate frontal lobe: a novel role for the superior parietal lobule.

Cereb Cortex 6 (1996): 319-328.

Ceballos-Baumann AO, Sheehan G, Passingham, RE, Marsden CD, Brooks DJ. Botulinum toxin does not reverse the cortical dysfunction associated with writer's cramp. A PET study.

Brain 120 (1997): 571-582.

Colebatch JG, Deiber MP, Passingham RE, Friston KJ, Frackowiak RS. Regional cerebral blood flow during voluntary arm and hand movements in human subjects. J Neurophysiol. 65 (1991): 1392-1401.

Corbetta M, Miezin FM, Shulman GL, Petersen SE. A PET study of visuospatial attention.

J Neurosci 13 (1993): 1202-1226.

DeFelipe J, Conley M, Jones EG. Long-range focal collateralization of axons arising from corticocortical cells in monkey sensory-motor cortex.

J Neurosci 6 (1986): 3749-3766.

Dettmers C, Fink GR, Lemon RN, Stephan KM, Passingham RE, Silberzweig D, Holmes A, Ridgway MC, Brooks DJ, Frackowiak RS. Relation between cerebral activity and force in motor areas of human brain.

J Neurophysiol 74 (1995): 802-815.

Eichhorn TE, Gasser T, Mai N, Marquardt C, Arnold G, Schwarz J, Oertel WH. Computational analysis of open loop handwriting movements in Parkinson's disease: a rapid method to detect dopamimetic effects.

Mov Disord 11 (1996): 289-297.

Foerster O. Motorische Felder und Bahnen.

In: Bumke O, Foerster O (Hrsg.). Handbuch der Neurologie.

Springer: Berlin (1936): 1-448.

Fox PT, Raichle ME. Stimulus rate dependence of regional cerebral blood flow in human striate cortex, demonstrated by positron emission tomography.

J Neurophysiol 54 (1984): 1109-1120.

Fox PT. Functional brain mapping with positron emission tomography.

Semin Neurol 9 (1989): 323-329.

Fox PT, Mintun MA. Noninvasive functional brain mapping by change-distribution analysis of averaged PET images of  $H_2^{15}O$  tissue activity.

J Nuclear Med 30 (1989): 141-149.

Frackowiak R, Friston KJ, Frith CD, Dolan R. (Hrsg.). Human Brain Function

Academic Press: London (1997): 25-41.

Freund HJ, Hummelsheim H. Lesions of premotor cortex in man.

Brain 108 (1985): 697-733.

Freund HJ. Time control of hand movements.

Prog Brain Res 64 (1986): 287-294.

Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Dolan RJ, Lammertsma AA, Frackowiak RS. The relationship between global and local changes in PET scans.

J Cereb Blood Flow Metab. 10 (1990): 458-466.

Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Frackowiak RS. Comparing functional (PET) images: the assessment of significant change.

J Cereb Blood Flow Metab 11 (1991a): 690-699.

Friston KJ, Frith CD, Liddle PF Frackowiak RS. Plastic transformation of PET images.

J Comput Assist Tomogr 15 (1991b): 634-639.

Friston KJ, Ashburner J, Poline JB et al. Spatial registration and normalization of images.

Hum Brain Mapp 2 (1995a): 1-25.

Friston KJ, Holmes A, Worsley KJ et al. Statistical parametric maps in functional imaging: general linear approach.

Hum Brain Mapp 2 (1995b): 189-210.

Georgopoulos AP, Ashe J, Smyrnis N, Taira M. The motor cortex and the coding of force.

Science 256 (1992): 1692-1695.

Gerloff C, Corwell B, Chen R, et al. The role of the human motor cortex in the control of complex and simple finger movement sequences.

Brain 121 (1998): 1695-1709.

Gerloff C, Uenishi N, Hallett M. Cortical activation during fast repetitive finger movements in humans: dipole sources of steady-state movement-related cortical potentials.

J Clin Neurophysiol 15 (1998): 502-513.

Geyer S, Lecberg A, Schleichter A, Kinokura S, Schormann T, Burgel U, Klingberg T, Larsson J, Zilles K, Roland PE. Two different areas within the primary motor cortex of man.

Nature 382 (1996): 805-807.

Gitelman DR, Alpert NM, Kosslyn S, Daffner K, Scinto L, Thompson W, Mesulam MM. Functional imaging of human right hemispheric activation for exploratory movements.

Ann Neurol 39 (1996): 174-179.

Grafton ST, Hazeltine E, Ivry R. Functional mapping of sequence learning in normal humans.

J Cogn Neurosci 7 (1995): 497-510.

Grafton ST, Fagg AH, Arbib MA. Dorsal premotor cortex and conditional movement selection: A PET functional mapping study.

J Neurophysiol 79 (1998): 1092-1097.

Halsband U, Ito N, Tanji J, Freund HJ. The role of the premotor cortex and the supplementary motor area in the temporal control of movement in man.

Brain 116 (1993): 243-266.

Herscovitch P, Markham J, Raichle ME. Brain blood flow measured with intravenous H<sub>2</sub>(15)O. I. Theory and error analysis.

J Nucl Med 24 (1983): 782-789.

Hollerbach JM. An oscillation theory of handwriting.

Biol Cybern 39 (1981): 139-156.

Ibañez V, Sadato N, Karp B, Deiber MP, Hallett M. Deficient activation of the motor cortical network in patients with writer's cramp.

Neurology 53 (1999): 96-105.

Indovina I, Sanes JN. On somatotopic representation centers for finger movements in human primary motor cortex and supplementary motor area.

Neuroimage 13 (2001): 968-974.

Jahanshahi M, Jenkins IH, Brown RG, Marsden CD, Passingham RE, Brooks DJ. Self-initiated versus externally triggered movements. An investigation using measurement of regional cerebral blood flow with PET and movement-related potentials in normals and Parkinson's disease subjects.

Brain 118 (1995): 913-933.

Jancke L, Specht K, Mirazade S, Loose R, Himmelbach M, Lutz K, Shah NJ. A parametric analysis of the "rate effect" in the sensorimotor cortex: a functional magnetic resonance imaging analysis in human subjects.

Neurosci Lett 252 (1998): 37-40.

Jenkins IH, Brooks DJ, Nixon PD, Frackowiak RS, Passingham RE. Motor sequence learning: a study with positron emission tomography.

J Neurosci 14 (1994): 3775-3790.

Jueptner M, Weiller C. Review: does measurement of regional cerebral blood flow reflect synaptic activity? Implications for PET and fMRI.

Neuroimage 2 (1995a): 148-156.

Jueptner M, Rijntjes M, Weiller C, Faiss JH, Timmann D, Mueller SP, Diener HC. Localization of a cerebellar timing process using PET.

Neurology 45 (1995b): 1540-1545.

Jueptner M, Frith CD, Brooks DJ, Frackowiak RS, Passingham RE. Anatomy of motor learning. Subcortical structures and learning by trial and error.

J Neurophysiol 77 (1997): 1325-1337.

Takei S, Hoffman DS, Strick PL. Muscle and movement representations in the primary motor cortex.

Science 285 (1999): 2136-2139.

Kalaska JF, Cohen DAD, Prud'Homme M, Hyde ML. Parietal area 5 neuronal activity encodes movement kinematics, not movement dynamics.

Exp Brain Res 80 (1990): 351-364.

Kawashima R, Inoue K, Sugiura M, Okada K, Ogawa A, Fukuda H. A positron emission tomography study of self-paced finger movements at different frequencies.

Neuroscience 92 (1999): 107-112.

Kety SS. Measurement of local blood flow by the exchange of an inert diffusable substance.

Methods Med Res 8 (1960): 228-236.

Koepp MJ, Richardson MP, Brooks DJ, Duncan JS. Focal cortical release of endogenous opioids during reading-induced seizures.

Lancet 352 (1998): 952-955.

Koepp RA, Hutchins GD, Rothley JM, Hichwa RD. Examination of assumptions for local cerebral blood flow studies in PET.

J Nucl Med 28 (1987): 1695-1703.

Kunesch E, Binkofski F, Freund HJ. Invariant temporal characteristics of manipulative hand movements.

Exp Brain Res 78 (1989): 539-546.

Kunzle H. Bilateral projections from the precentral motor cortex to the putamen and other parts of the basal ganglia. An autoradiographic study in macaca fascicularis.

Brain Res 88 (1975): 195-209.

Laquaniti F, Guigon E, Bianchi L, Ferraina S, Caminiti R. Representing spatial information for limb movement: role of area 5 in the monkey.

Cereb Cortex 5 (1995): 391-409.

Lehéricy S, Van de Moortele PF, Lobel L, Paradis AL, Vidalhet M, Frouin V, Neveu P, Marsault C, Le Bihan D. Somatotopical organization of striatal activation during finger and toe movement: a 3-T functional magnetic resonance imaging study.

Ann Neurol 44 (1998): 389-404.

Mai N. Differentielle Ansätze zur Behandlung zerebraler Schreibstörungen.  
praxis ergotherapie 5 (1992): 84-95.

Mai N, Marquardt C. Schreibtraining in der neurologischen Rehabilitation.  
EKN–Materialien für die Rehabilitation 8 (1995): 20-27.

Marquardt C, Mai N. Computational procedures for movement analysis in hand-  
writing.  
J Neurosci Meth 52 (1994): 39-45.

Marquardt C, Gentz W, Mai N. On the role of vision in skilled handwriting.  
In: Simner ML, Leedham G, Thomaassen AJWM (Hrsg.). Handwriting and drawing  
research.  
IOS Press: Amsterdam (1996): 87-97.

Marquardt C, Gentz W, Mai N. Visual control of automated handwriting move-  
ments.  
Exp Brain Res 128 (1999): 224-228.

Maynard EM, Hatsopoulos NG, Ojakangas CL, et al. Neuronal interactions im-  
prove cortical population coding of movement direction.  
J Neurosci 19 (1999): 8083-8093.

Menon V, Glover GH, Pfefferbaum A. Differential activation of dorsal basal ganglia  
during externally paced and self paced sequences of arm movements.  
Neuroreport 9 (1998): 1567-1573.

Mesulam MM. From sensation to cognition.  
Brain 121 (1998): 1013-1052.

Meyer E, Ferguson SS, Zatorre RJ, Alivisatos B, Marrett S, Evans AC, Hakim AM.  
Attention modulates somatosensory cerebral blood flow response to vibrotactile  
stimulation as measured by positron emission tomography.  
Ann Neurol 29 (1991): 440-443.

Minoshima S, Koeppe RA, Frey KA, Kuhl DE. Anatomic standardization: linear scaling and nonlinear warping of functional brain images.

J Nucl Med 35 (1994): 1528-1537.

Morasso P, Mussa Ivaldi FA. Trajectory formation and handwriting.

Biol Cybern 45 (1982): 131-142.

Mountcastle VB, Lynch JC, Georgopoulos A, Sakata H, Acuna C. Posterior association cortex of the monkey: Command functions for operations in extrapersonal space.

J Neurophysiol 38 (1975): 871-908.

Nobre AC, Sebestyen GN, Gitelman DR, Mesulam MM, Frackowiak RS, Frith CD. Functional localization of the system for visuospatial attention using positron emission tomography.

Brain 120 (1997): 515-533.

Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh Inventory.

Neuropsychologia 9 (1971): 97-113.

Ostertag H. PET Instrumentation. Technologists Sessions German I  
EANM Congress, Wien (1991): 1-10.

Ostertag H. Positronen-Emissions-Tomographie. Ein diagnostisches Verfahren zur in vivo Stoffwechseluntersuchung mit Positronenstrahlern.

Phys Bl 48 (1992): 77-83.

Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The corticobasal ganglia-thalamo-cortical loop.

Brain Res Rev 20 (1995): 91-127.



Paus T, Koski L, Caramanos Z, Westbury C. Regional differences in the effects of task difficulty and motor output on blood flow response in the human anterior cingulate cortex: a review of 107 PET activation studies.

Neuroreport 9 (1998): 37-47.

Passingham RE. Attention to action.

Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 351 (1996): 1473-1480.

Penfield W, Welch K. The supplementary motor area of the cerebral cortex.

Arch Neurol Psychiatry 66 (1951): 289-317.

Petrides M, Alivisatos B, Evans AC, Meyer E. Dissociation of human mid-dorsolateral from posterior dorsolateral frontal cortex in memory processing.

Proc Natl Acad Sci USA 90 (1993a): 873-877.

Petrides M, Alivisatos B, Meyer E, Evans AC. Functional activation of the human frontal cortex during the performance of verbal working memory tasks.

Proc Natl Acad Sci USA 90 (1993b): 878-882.

Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, Selin C, Sokoloff L, Kuhl DE. Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose: Validation of method.

Ann Neurol 6 (1979): 371-388.

Phelps ME, Mazziotta JC, Kuhl DE, Nuwer M, Packwood J, Metter J, Engel JJ. Tomographic mapping of human cerebral metabolism visual stimulation and deprivation.

Neurology 31 (1981): 517-529.

Phillips JG, Bradshaw JL, Chiu E, Bradshaw A. Characteristics of handwriting of patients with Huntington's disease.

Mov Disord 9 (1994): 521-530.

Plamondon R. A kinematic theory of rapid human movements, part I. Movement representation and generation.

Biol Cybern 72 (1995): 295-307.

Raichle ME, Martin WR, Herscovitch P, Mintun MA, Markham J. Brain blood flow measured with intravenous H<sub>2</sub>(15)O. II. Implementation and validation.

J Nucl Med 24 (1983): 790-808.

Raichle ME. Circulatory and metabolic correlates of brain function in normal humans. In: Mountcastle VB, Plum F, Geiger SR, Bethesda MD (Hrsg.). Handbook of Physiology, The nervous system V.

American Physiological Society (1987): 643-674.

Rintjes M, Dettmers C, Büchel C, Kiebel S, Frackowiak RS, Weiller CA. Blueprint for movement: functional and anatomical representations in the human motor system.

J Neurosci 15 (1999): 8043-8048.

Rizzolatti G, Fogassi L, Gallese V. Parietal cortex: from sight to action.

Curr Opin Neurobiol 7 (1997): 562-567.

Rizzolatti G, Luppino G, Matelli M. The organization of the cortical motor system: new concepts [Review]

Electroencephal Clin Neurophysiol 106 (1998): 283-296.

Roy C, Sherrington C. On the regulation of the blood supply of the brain.

J Physiol 11 (1980): 85-108.

Sadato N, Campbell G, Ibañez V, Deiber M, Hallett M. Complexity affects regional cerebral blood flow change during sequential finger movements.

J Neurosci 16 (1996): 2691-2700.

Sadato N, Ibañez V, Campbell G, Deiber MP, Le Bihan D, Hallett M. Frequency-dependent changes of regional cerebral blood flow during finger movements: functional MR compared to PET.

J Cereb Blood Flow Metab 17 (1997): 670-679.

Sakata H, Takaoka Y, Kawarasaki, A, Shibutani, H. Somatosensory properties of neurons in the superior parietal cortex (area 5) of the rhesus monkey.

Brain Res 64 (1973): 85-102.

Samuel M, Ceballos-Baumann AO, Blin J, Uema T, Boecker H, Passingham RE, Brooks DJ. Evidence for lateral premotor and parietal overactivity in Parkinson's disease during sequential and bimanual movements.

Brain 120 (1997): 963-976.

Sanes JN, Donoghue JP, Thangaraj V, Edelman RR, Warach S. Shared neural substrates controlling hand movements in human motor cortex.

Science 268 (1995): 1775-1777.

Seitz R, Canavan AG, Yaguez L, Herzog H, Tellmann L, Knorr U, Huang Y, Homberg V. Representations of graphomotor trajectories in the human parietal cortex: evidence for controlled processing and automatic performance.

Eur J Neurosci 9 (1997): 278-289.

Siebner HR, Willoch F, Peller M, Auer C, Boecker H, Conrad B, Bartenstein P.

Imaging brain activation induced by long trains of repetitive transcranial magnetic stimulation.

Neuroreport 9 (1998): 943-948.

Siebner HR, Ceballos-Baumann A, Standhardt H, Auer C, Conrad B, Alesch F. Changes in handwriting due to bilateral high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease.

Mov Disord 14 (1999a): 964-971.

Siebner HR, Tormos JM, Ceballos-Baumann AO, Auer C, Catala MD, Conrad B, Pascual-Leone A. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in writer's cramp.  
Neurology 52 (1999b): 529-537.

Siebner HR, Peller M, Willoch F, Minoshima S, Boecker H, Auer C, Drzezga A, Conrad B, Bartenstein P. Lasting cortical activation after repetitive TMS of the motor cortex: a glucose metabolic study.  
Neurology 54 (2000): 956-963.

Sirigu A, Duhamel JR, Cohen L, Pillon B, Dubois B, Agid Y. The mental representation of hand movements after parietal cortex damage.  
Science 273 (1996): 1564-1568.

Sokoloff L. The relationship between function and energy metabolism: its use in the localization of functional activity in the nervous system.  
Neurosci Res Program Bull 19 (1981): 159-210.

Stephan KM, Fink GR, Passingham RE, Silbersweig D, Ceballos-Baumann AO, Frith CD, Frackowiak RS. Functional anatomy of the mental representation of upper extremity movements in healthy subjects.  
J Neurophysiol 73 (1995): 373-386.

Talairach J, Tournoux P. Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain.  
Stuttgart, Germany: Thieme (1988).

Turner RS, Grafton ST, Votaw JR, DeLong MR, Hoffmann JM. Motor subcircuits mediating the control of movement velocity: a PET study.  
J Neurophysiol 80 (1998): 2162-2176.

Van Mier H, Tempel LW, Perlmutter JS, Raichle ME, Petersen SE. Changes in brain activity during motor learning measured with PET: Effects of hand performance and practice.  
J Neurophysiol 80 (1998): 2177-2199.

Weiller C, Chollet F, Friston KJ, Wise RJ, Frackowiak RS. Functional reorganization of the brain in recovery from striatocapsular infarction in man.

Ann Neurol 31 (1992): 463-472.

Winstein CJ, Grafton ST, Pohl PS. Motor task difficulty and brain activity: investigation of goal-directed reciprocal aiming using positron emission tomography.

J Neurophysiol 77 (1997): 1581-1594.

Wienhard K, Wagner R, Heiss WD. PET. Grundlagen und Anwendungen der Positronen-Emissions-Tomographie.

Springer-Verlag: Berlin (1989): 68-85.

Wise SP, Boussaoud D, Johnson PB, Caminiti R. Premotor and parietal cortex: corticocortical connectivity and combinatorial computations.

Annu Rev Neurosci 20 (1997): 25-42.

Woolsey CN, Settlage PH, Meyer DR, Sencer W, Pinto Hamuy T, Travis AM. Patterns of localization in precentral and „supplementary“ motor areas and their relation to the concept of a premotor area.

Res Publ Assoc Nerv Ment Dis 30 (1952): 238-264.

Worsley KL, Evans AC, Marrett S, Neelin P. A three-dimensional statistical analysis for CBF activation studies in human brain.

J Cereb Blood Flow Metab 12 (1992): 900-918.

## Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle sehr herzlich bei den Mitarbeitern der Neurologischen Klinik und Poliklinik und der Nuklearmedizinischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar bedanken, die mit Ihrer engagierten Mithilfe sehr zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen haben. Ich danke Herrn Prof. Dr. B. Conrad für die Überlassung des Themas und ihm und Herrn Prof. Dr. M. Schwaiger für die Möglichkeit, die Studie an ihren Kliniken durchführen zu können.

Danke an Frau Dipl.-Inf. E. Dickmann, Herrn Dipl.-Inf. F. Munz und Herrn Dipl.-Inf. A. Enterottacher für die kompetente Betreuung bei der statistischen Auswertung.

Ein herzliches Dankeschön an die RTA's aus dem PET-Labor, vor allem Frau C. Kruschke und Frau B. Dzewas für die Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchungen.

Danke an meine Mitdoktorand(inn)en Martin Peller und Bea Takano, die trotz einer Menge eigener Arbeit immer mit Rat und Tat zur Seite standen.

Vielen Dank auch an Herrn Dr. Matthias Weber und Herrn Priv.-Doz. Dr. E. Entholzner für die freundliche Durchsicht des Manuskripts.

Großer Dank gebührt meinen Probanden, die sich uneigennützig und sehr geduldig für die „gute Sache“ zur Verfügung stellten.

Zu guter Letzt möchte ich mich ganz besonders bei meinem Betreuer Herrn Dr. Hartwig Siebner bedanken. Er war immer und jederzeit für mich erreichbar und half mir mit aussergewöhnlichem Engagement aus so mancher Sackgasse heraus. Einen besseren Anleiter hätte ich mir nicht wünschen können.

Vielen Dank.