

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

**EINE PET-AKTIVIERUNGSSTUDIE ZUR FUNKTIONELLEN
NEUROANATOMIE DER WILLENTLICHEN LIDMOTORIK**

Thilo van Eimeren

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. apl. Prof. Dr. A. O. Ceballos-Baumann
2. Univ.-Prof. Dr. Dr. R. Senekowitsch-Schmidtke

Die Dissertation wurde am 22.05.2003 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 09.07.2003 angenommen.

**EINE PET-AKTIVIERUNGSSTUDIE ZUR FUNKTIONELLEN
NEUROANATOMIE DER WILLENTLICHEN LIDMOTORIK**

Thilo van Eimeren

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	9
1.1. NEUROANATOMIE DER WILLENTLICHEN LIDMOTORIK.....	11
<i>1.1.1. Periphere Neuroanatomie.....</i>	<i>11</i>
<i>1.1.2. Zentrale Neuroanatomie</i>	<i>12</i>
1.2. GRUNDLAGEN DER POSITRONEN-EMISSIONS-TOMOGRAPHIE (PET) ...	15
<i>1.2.1. PET-Technik.....</i>	<i>16</i>
<i>1.2.2. Prinzip von Aktivierungsstudien</i>	<i>19</i>
2. PROBLEMSTELLUNG DER ARBEIT	21
3. MATERIAL UND METHODEN.....	23
3.1. PROBANDEN	23
3.2. PET-METHODIK.....	26
<i>3.2.1. PET-Kamera</i>	<i>26</i>
<i>3.2.2. Daten Akquisition.....</i>	<i>26</i>
<i>3.2.3. Bild-Transformation.....</i>	<i>27</i>
<i>3.2.4. Statistisches-parametrisches Mapping</i>	<i>28</i>
3.3. MOTORISCHES PARADIGMA.....	29
3.4. EMG-METHODIK	30

4. ERGEBNISSE	31
4.1. MOTORISCHE VERHALTENS DATEN	31
4.2. EFFEKTE AUF DEN REGIONALEN ZEREBRALEN BLUTFLUß (RCBF)....	35
4.2.1. <i>Selbst initiiert gegen Ruhe</i>	35
4.2.2. <i>Extern getriggert gegen Ruhe</i>	35
4.2.3. <i>Selbst initiiert gegen extern getriggert</i>	35
5. DISKUSSION	46
5.1. MOTORISCHE VERHALTENS DATEN	46
5.2. AKTIVIERUNGSMUSTER BEI WILLENTLICHER LIDMOTORIK.....	47
5.2.1. <i>Rechtshemisphärische Lateralisierung</i>	47
5.2.2. <i>Selbst initiierte gegen extern getriggerte Lidmotorik</i>	50
6. ZUSAMMENFASSUNG	50
7. LITERATURVERZEICHNIS	52
8. ANHANG	57
8.1. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	57
8.2. TABELLENVERZEICHNIS	58
8.3. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	59
8.4. ERHEBUNGSBÖGEN.....	60
7.4.1. <i>Datenerhebungsbogen der Probanden</i>	60
7.4.2. <i>Dokumentationsbogen der PET-Untersuchung</i>	61

1. Einleitung

„Manchmal muss man im Leben die Augen weit offen halten, manchmal nur halb offen und manchmal muss man sie schließen. Es kommt auf den richtigen Zeitpunkt an.“

Aus Domènico Cieri Estrada

Diese Einleitung soll dem Leser die Augen dafür öffnen, wie wichtig die ansonsten eher unscheinbaren Bewegungen der Augenlider sind.

Die Aufgabe der Augenlider ist es, maximalen Schutz des Augapfels zu gewährleisten, ohne das Sehen zu beeinträchtigen. Der Lidschluss hat zum einen eine mechanische Schutzfunktion und zwar vor chemischen und physikalischen Gefahren für den Bulbus oculi, erkennbar z. B. aus dem reflektorischen Zukneifen der Augen bei den Schreckreflexen. Zum anderen besitzt der spontane Lidschlag die wichtige Funktion, die reinigende und vor Austrocknung schützende Tränenflüssigkeit über das Auge zu verteilen.

Der Lidschluss ist eine bilaterale Bewegung, d. h. ein Augenlid kann nicht ohne eine gewisse Mitbeteiligung der Gegenseite bewegt werden. Entsprechend der Funktion kann man verschiedene Typen des Lidschlags unterscheiden:

- Spontaner Lidschluss: Hierbei handelt es sich um unbewusst ausgeführte Lidschläge, die in der Frequenz stark variieren. In Ruhe beträgt die Frequenz (jeweils im Mittel) 17 pro Minute, steigt bei Konversation auf 26 an und sinkt beim Lesen auf 4,5 pro Minute ab

(Bentivoglio et al. 1997). Die zentrale dopaminerge Aktivität scheint hier eine große Rolle zu spielen: bei unbehandelten Parkinson-Patienten und bei mit Dopamin-Antagonisten behandelten Schizophrenen wurde eine erniedrigte Frequenz, bei unbehandelten Schizophrenen und bei mit Dopamin-Agonisten behandelten Parkinson-Patienten eine erhöhte Frequenz nachgewiesen (Karson 1983; Karson 1988).

- Reflektorischer Lidschluss: Der reflektorische Lidschluss findet sich bei allen Säugetieren. Er lässt sich durch eine Vielzahl an Reizen auslösen und wird gerne in Konditionierungsexperimenten verwendet. Als Kornealreflex und Glabellareflex ist er Bestandteil der neurologischen Untersuchung. Im Elektromyogramm (EMG) des M. orbicularis oculi zeigen sich im Wesentlichen zwei aufeinanderfolgende Antworten (R1 und R2). Man geht davon aus, dass sie eine frühe monosynaptische und eine späte polysynaptische Aktivierung repräsentieren (Esteban 1999).

- Willentlicher Lidschluss: Die willentliche Lidbewegung besitzt große Bedeutung in der Mimik (z.B. „Augenaufreißen“ bei Verwunderung oder Verengen der Lidspalten bei Ärger). Hier gibt es keine allgemeingültige Kinetik, es ist aber festzuhalten, dass es auch hier keine reine Unilateralität gibt (Schmidtke und Büttner-Ennever 1992).

Die Lidmotorik ist bei vielen neurologischen Erkrankungen mitbetroffen. Bereits erwähnt wurden die negativen Folgen bei Änderungen des

zerebralen Dopaminstoffwechsels. Als zentrales Symptom tritt die Funktionsstörung der Lidmotorik beim Blepharospasmus respektive dem Meige-Syndrom - Krankheiten aus der Gruppe der Dystonien - auf. Diese Erkrankungen sind durch unwillkürliche tonische oder klonische Spasmen, hauptsächlich des M. orbicularis oculi gekennzeichnet (Ceballos-Baumann 1998).

Daneben sind Bewegungsstörungen der Augenlider bei verschiedenen Tic-Formen vom einfachen Blinzeltick bis zum Gilles-de-la-Tourette-Syndrom ein Hauptsymptom (Poeck und Hacke 1998).

1.1. Neuroanatomie der willentlichen Lidmotorik

1.1.1. Periphere Neuroanatomie

Das Öffnen und Schließen der Augen bedeutet eine Erweiterung bzw. Verengung des Lidspalts. Die Augenlider werden maßgeblich von 2 Muskeln bewegt. Zum einen der Lidöffner Musculus levator palpebrae und zum anderen der Lidschließer Musculus orbicularis oculi. Der M. levator palpebrae wird vom Ramus superior des Nervus oculomotorius (3. Hirnnerv) innerviert, hebt und hält das obere Lid und ist somit bestimmend für die vertikale Position der oberen Lidkante. Der M. orbicularis oculi wird von Rami temporales et zygomatici des Nervus facialis (7. Hirnnerv) innerviert und bewegt beide Lidkanten aufeinander zu, schließt den Lidspalt. Daneben existiert der sogenannte Müller

Muskel, ein kleines Bündel glatter Muskulatur, welches sympathisch innerviert ist und die Enge des Lidspalts moduliert.

Wie ist nun die Beteiligung der beiden Muskeln an der physiologischen Lidmotorik? Es scheint je nach Art des Lidschlusses unterschiedliche Bewegungsmuster zu geben.

Tonisch-gehaltene Lidpositionen (z. B. Blick nach unten, Augenschluss beim Schlaf) werden allein durch die Regulation der Anspannung des M. levator palpebrae gesteuert (Schmidtke und Büttner-Ennever 1992).

Bei schnellem periodischen oder festem Augenschließen aber kontrahiert der M. orbicularis oculi, während der M. levator palpebrae synchron inhibiert wird. Einige elektrophysiologische Studien zeigen, dass diese Inhibition um etwa 10 ms vor der Aktivierung des M. orbicularis oculi einsetzt und diese wiederum um 10 ms überdauert (Becker und Fuchs 1988; Evinger et al. 1991; Aramideh et al. 1994).

1.1.2. Zentrale Neuroanatomie

Die zentrale Steuerung der Lidmotorik umfasst kortikale, extrapyramidale und mesenzephalische Strukturen. Da die vorliegende Arbeit auf die kortikalen und extrapyramidalen Steuerungszentren fokussiert wird, wird auf eine ausgedehnte Beschreibung der mesenzephalischen Elemente verzichtet. Die beteiligten Hirnstammstrukturen sind von Schmidtke und Büttner-Ennever gut untersucht und in der entsprechenden Literatur nachzulesen (Schmidtke und Büttner-Ennever 1992).

Es wurde gezeigt, dass Bewegungen der Augenlider immer mit Bewegungen des Augapfels einher gehen, und dass diese Bewegungen nicht rein mechanischen Ursprungs sind (Evinger et al. 1984). Diese Beobachtung veranlasste zur Vermutung eines gemeinsamen Ursprungs im Hirnstamm, der von den Autoren „eye-blink generator“, also sinngemäß „Lidschlußgenerator“ genannt wurde (Bour et al. 2000). Seine Existenz ist jedoch bisher spekulativ.

Die bisherigen Vermutungen, welche kortikalen Hirnregionen an der Lidmotorik beteiligt sind stammen aus zwei Quellen:

Zum einen aus den Stimulationsstudien von Penfield (siehe unten) und zum anderen aus sogenannten Läsionsstudien, bei denen anhand der Läsion und der durch sie hervorgerufenen neurologischen Defizite Rückschlüsse auf die funktionelle Neuroanatomie gezogen werden.

Um etwas über die Funktion zentraler Hirnregionen zu erfahren, sind Beobachtungsstudien an Schlaganfallpatienten gut geeignet. In diesen Untersuchungen zeigte sich eine Vielzahl an kortikalen Bereichen an der willentlichen Lidmotorik beteiligt. Sie reichen von frontalen und parietalen Anteilen bis hin zu temporalen und okzipitalen Bereichen des zerebralen Kortex (Cogan 1974; Nutt 1977; Colombo et al. 1982; Kertesz et al. 1985; De Renzi et al. 1986; Lepore 1987).

Herausstechend sind jedoch zwei Beobachtungen:

Erstens kommt es immer wieder v. a. nach Läsionen mit Beteiligung der SMA zu dem Phänomen, dass die spontane sowie reflektorische Lidbewegung intakt bleibt, wohingegen die willentliche Lidbewegung

nicht mehr möglich ist. Erkennbar an der Unfähigkeit des Patienten auf Aufforderung die Augen zu schließen (Colombo et al. 1982). Dieses Phänomen wurde von einigen der genannten Autoren als Lidschlußapraxie respektive Lidöffnungsapraxie bezeichnet (nicht zu verwechseln mit dem Lidöffnungsinhibitionstyp des Blepharospasmus). Zweitens zeigte sich, dass unilaterale Läsionen des rechten Motorkortex weitaus häufiger die Lidmotorik beeinträchtigen als dies bei Läsionen der linken Hemisphäre der Fall ist. Daraus leitete sich die Hypothese einer rechtshemisphärischen Dominanz in bezug auf die Lidmotorik ab (Colombo et al. 1982; Kertesz et al. 1985; Schmidtke und Büttner-Ennever 1992).

Allerdings erweisen sich Hirninfarkte als äußerst uneinheitlich hinsichtlich der resultierenden funktionellen Defizite. Daher bleiben die Erkenntnisse über die exakte neuroanatomische Lokalisation der Lidmotorik unpräzise.

Das momentane Konzept der somatotopischen Gliederung des primären Motorkortex basiert zum größten Teil immer noch auf „Penfields Homunkulus“. Wilder G. Penfield, 1891-1976, amerikanischer Neurochirurg, führte in den 30er Jahren des vergangenen Jahrhunderts an dem von ihm gegründeten Montréal Neurological Institute elektrische Stimulationsstudien am offenen Gehirn von wachen Patienten durch. Neben Jackson und Foerster hat Penfield größte historische Bedeutung für die Erkenntnisse über die funktionelle Gliederung des menschlichen Kortex. Besieht man sich die übliche Abbildung aus der am häufigsten

zitierten Publikation zusammen mit Rasmussen (Penfield und Rasmussen 1952), scheint die Lidmotorik eine präzise, eng gefasste Lokalisation zu haben. In seinen grundlegenden Originalpublikationen jedoch, lösten punktuelle elektrische Stimulationen über rund 2/3 des Gyrus präzentralis Lidbewegungen aus. Darüber hinaus konnten die Autoren nicht beobachten, ob die jeweilige Stimulusantworten uni- oder bilateral waren, da das ipsilaterale Auge stets mit einem sterilen OP-Tuch bedeckt war (Penfield und Boldrey 1937).

1.2. Grundlagen der Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Die PET ist ein Schnittbildverfahren, das die lokale Aktivitätskonzentration von positronen-emittierenden Radioisotopen in vivo erfasst. Damit lassen sich die biochemischen und physiologischen Vorgänge im menschlichen Körper nichtinvasiv darstellen. Es kombiniert die Technik der Detektion von Isotopen mit Bild-Rekonstruktionsmethoden, die initial für die computerisierten Röntgenstrahltomographie (CT) entwickelt wurden (Hounsfield 1973). Es misst die regionale Konzentration von Positronen-emittierenden Radionukliden im Körper und kann damit Veränderungen von regionalem zerebralen Blutfluss (rCBF), Metabolismus und anderen biochemischen Parametern in vivo messen. Es entstehen axiale, coronare oder sagittale Schnittbilder, die mit Bildern der Computertomographie oder

Kernspintomographie vergleichbar sind. Bei der PET ist eine absolute quantitative Messung der Aktivitätskonzentration im Körper möglich.

Neben der Untersuchung der neuronalen Aktivität im Ruhezustand ist mit der PET durch Bestimmung des rCBF im Rahmen von Aktivierungsstudien auch die Beurteilung der Gehirnfunktion unter verschiedenen Aktivierungsbedingungen, beispielsweise bei Ausführung unterschiedlicher motorischer oder kognitiver Paradigmen, möglich (siehe 1.2.2.).

1.2.1. PET-Technik

Die Grundlage der PET ist entsprechend ihrer Bezeichnung die Emission von Positronen. Um mit der PET vaskuläre und metabolische Parameter in vivo darzustellen, werden verschiedene Biomoleküle und Pharmaka mit radioaktiven positronen-emittierenden Isotopen markiert. Dabei wird vorausgesetzt, dass sowohl das chemische, als auch das physikalische Verhalten dieser sogenannten Tracer im lebenden Organismus durch die Markierung nicht verändert werden. Der am häufigsten angewandte Tracer ist das Fluor-18 (^{18}F , Halbwertszeit 109,7 min). Weiterhin finden Kohlenstoff-11 (^{11}C), Stickstoff-13 (^{13}N) und Sauerstoff-15 (^{15}O) Verwendung, die aber aufgrund ihrer geringen Halbwertszeit [2,05 min (^{15}O), 10,1 min (^{13}N) und 20,4 min (^{11}C)] nur wenigen PET-Zentren vorbehalten sind. Diese Radioisotope werden an ein Trägermolekül gekoppelt und entweder intravenös oder inhalativ verabreicht. Diese Nuklide sind durch einen Überschuss an Protonen gekennzeichnet, was

sie instabil macht. Bei der Umwandlung eines Protons in ein Neutron wird ein Positron emittiert. Dieses verbindet sich mit einem Elektron der Umgebung unter Umwandlung beider Ruhemassen in Gammastrahlung. Bei dieser Annihilation werden zwei Gammaquanten mit der Energie von 511 keV in entgegengesetzter Richtung (180 Grad) ausgestrahlt. Dies ist eine für die PET wichtige charakteristische Eigenschaft des Positronenzerfalls. Die beiden Photonen werden dann in zwei der ringförmig angeordneten Strahldetektoren bei einem nahezu simultanen Eintreffen als Koinzidenz-Ereignis registriert. Dieses Verfahren der Koinzidenzmessung erlaubt eine indirekte Detektion des Positronenzerfalls und damit eine Lokalisation des Tracers im Körper. Eine zusätzliche Messung der Photonenabsorption mit um den Patienten rotierenden externen radioaktiven Quellen schafft die Voraussetzung für eine quantitative Bestimmung der regionalen Tracerkonzentration im Körper.

Mögliche Fehlerquellen sind folgende: Wenn sich die Annihilation außerhalb eines Feldes zwischen zwei Detektoren ereignet, dann wird das Ereignis nicht registriert. Falsch positiv registrierte Ereignisse sind Streu- und zufällige Koinzidenzen. Streukoinzidenzen treten auf, wenn Photonen auf ihrem Weg durch den Comptoneffekt gestreut und als gleichzeitiges Ereignis registriert werden.

Zufällige Koinzidenzereignisse entstehen, wenn Photonen von zwei verschiedenen Positronenvernichtungsereignissen in einem Detektorenpaar innerhalb der Koinzidenzauflösezeit nachgewiesen werden. Der Effekt der Streustrahlung kann durch Bleiabschirmungen

und Erhöhung der Energiediskriminationschwelle für Photonen in einem beschränktem Maße reduziert werden. In dieser Arbeit wurde auf Bleiabschirmungen verzichtet, um die dadurch bis zu sechsmal höhere Zählrate tatsächlicher Annihilationsereignisse für die Verbesserung der Aufnahmequalität im dreidimensionalen Verfahren zu nutzen. Eine weitere Fehlerquelle der Zählrate ist die Abschwächung der Photonen beim Weg durch den Körper. Die Abschwächung wird durch die Dicke des absorbierenden Gewebes und vom Schwächungskoeffizienten bestimmt. Der Schwächungsfaktor kann allerdings durch eine individuelle und der Untersuchung vorgeschaltete Transmissionsmessung sehr präzise bestimmt und später berücksichtigt werden. Zu erwähnen sei noch, dass die Genauigkeit der räumlichen Auflösung einer PET-Kamera zu einem großen Teil durch die Geometrie und Größe der Detektoren bestimmt wird. Die räumliche Auflösung einer PET-Kamera wird in der Regel als Halbwertsbreite (full width at half maximum) angegeben.

Die kurzen Halbwertzeiten von ^{15}O , ^{13}N und ^{11}C machen die direkte Produktion an einem Teilchenbeschleuniger in unmittelbarer Nähe der Anwendung erforderlich. Zur Erzeugung der benötigten intensiven, hochenergetischen Teilchenstrahlen wurden speziell für die Radionuklidproduktion für die PET kleine Zyklotronbeschleuniger entwickelt (Wienhard et al. 1989). In einem Zyklotron werden die geladenen Teilchen durch ein Hochfrequenzfeld im Hochvakuum in einer zirkulären Bahn beschleunigt. Der Ionenstrahl wird schließlich elektromagnetisch abgelenkt und für die Bombardierung eines Ziels zur Schaffung von Positronenstrahlern verwendet.

Die Erzeugung instabiler Kerne in der Nuklearmedizinischen Klinik der Technischen Universität München entsteht durch Beschuss hochenergetischer Protonen und dabei ist die Verwendung des hochangereicherten (99%) $^{15}\text{N}_2$ notwendig. Der erzeugte Sauerstoff liegt in Form von O_2 ^{15}O vor. Dieses Gas wird zusammen mit H_2 -Gas über 200 Grad heißes Palladium geleitet. Durch die dadurch ausgelöste katalytische Knallgasreaktion entsteht H_2 ^{15}O , das über eine Rohrleitung zur direkten Applikation geleitet wird.

1.2.2. Prinzip von Aktivierungsstudien

In PET-Aktivierungsstudien werden relative Veränderungen des rCBF quantitativ registriert und lokalisiert. Es wird davon ausgegangen, dass der rCBF sehr eng von der zugrundeliegenden neuronalen, insbesondere der synaptischen Aktivität abhängt. Zunächst unabhängig vom regionalen zerebralen Sauerstoff-Metabolismus steigt der rCBF - der neuronalen Aktivität folgend - schnell an. Die Aktivierungsstudien beruhen auf einem statistischen Vergleich des rCBF von definierten experimentellen Zuständen des Gehirns. Es werden normale und pathologische Hirnfunktionen während sensorischer, motorischer oder kognitiver Leistungen dargestellt und eine damit verbundene Änderung des rCBF wird als Zeichen für eine Änderung der synaptischen Aktivität angesehen. Frühere tierexperimentelle Arbeiten bestätigen die Annahme, dass Veränderungen des zerebralen Blutflusses v.a. afferente und interneuronale synaptische Aktivität widerspiegeln (Schwartz et al. 1979;

Kadekaro et al. 1985). Eine Unterscheidung in exzitatorische und inhibitorische Aktivität ist jedoch nicht möglich. Experimente und empirische Erfahrungen zeigen, dass die Hirndurchblutung nicht nur den Funktionszustand einer bestimmten Hirnregion wiedergibt (Colebatch et al. 1991), sondern auch eng mit dem Grad der Aktivierung korreliert (Jenkins et al. 1994; Dettmers et al. 1995).

Eine Serie von PET-Aufnahmen wird von jedem Patienten bzw. jeder Kontrollperson gemacht, während die Person bestimmte motorische, sensorische oder kognitive Leistungen vollzieht (siehe Abschnitt 2.3). Die Rahmenbedingungen bleiben gleich und nur die Aufgaben, die Gegenstand der wissenschaftlichen Fragestellung sind, werden verändert und entsprechen somit den Veränderungen des rCBF. Daher ist die Gestaltung der Aufgabe von großer Bedeutung für das Aktivierungsparadigma. Die Aufnahmesituation in der PET-Kamera und der Einsatz von Radioaktivität müssen dabei berücksichtigt werden. Aufgrund des Strahlenschutzes werden nur in Ausnahmefällen mehr als 18 Aufnahmen durchgeführt. Zudem wird zwischen den Aufnahmen in der Regel zehn Minuten (ca. 5 Halbwertszeiten) gewartet, um die Hintergrundaktivitäten abklingen zu lassen.

Gruppenuntersuchungen bieten statistische Vorteile. Das Signal-Rausch-Verhältnis bei der PET wird durch Gruppenuntersuchungen maximiert und die Validität verbessert. Bei Gruppenuntersuchungen treten jedoch auch verschiedene Probleme auf, wie z. B. durch individuelle Unterschiede in Hirngröße und -anatomie und unterschiedliche globale

Hirndurchblutung. Diese Differenzen müssen durch Korrekturen minimiert werden (siehe Abschnitt 2.2).

Um die Bilder einer statistischen Analyse des rCBF zu unterziehen, müssen sie miteinander vergleichbar sein. Zunächst wird dies durch Korrektur der Bewegungen zwischen den Aufnahmen und durch Normalisierung der Bilder in einem standardisierten stereotaktischen Raum erreicht. Ebenso ist es wichtig, unspezifische Veränderungen im globalen Hirnblutfluss, die den rCBF beeinflussen, zu berücksichtigen. Dieses Problem wurde erstmals von Fox und Kollegen in St. Louis, USA, angegangen (Fox et al. 1984), indem der rCBF auf die mittlere globale Hirndurchblutung unter jeder experimentellen Bedingung normalisiert wurde. Die mit der aktivierenden Bedingung verknüpften Änderungen im rCBF können in Subtraktionsbildern (aktivierende Bedingungen minus Kontrollzustand) dargestellt werden. Durch eine Kovarianzanalyse wird der Einfluss von Änderungen im globalen auf den regionalen zerebralen Blutfluss berücksichtigt (Friston et al. 1990). Intra- und interindividuelle Variationen des zerebralen Blutflusses können berechnet werden. Die dabei entstandenen Bilder waren anschließend einer statistisch-parametrischen Analyse zugänglich (siehe 2.2.4.).

2. Problemstellung der Arbeit

Diese Untersuchung mittels H_2^{15}O PET hatte zwei Ziele:

Zum einen die Untersuchung und Identifizierung der funktionellen kortikalen Neuroanatomie der willentlichen Lidmotorik.

Zum anderen die Bestätigung und Erweiterung der Rolle der rostralen supplementär motorischen Area (SMA) und des dorsolateralen prämotorischen Kortex (DLPFC) bei selbst initiierten verglichen mit extern getriggelter Motorik.

Ein für diese Fragestellung geeignetes motorisches Paradigma beinhaltet notwendigerweise 3 verschiedene experimentelle Konditionen. Eine Ruhekondition ist notwendig, um eine Vergleichsebene zu besitzen. Zudem ist eine Kondition mit selbst initiierten Lidbewegungen und eine Kondition mit extern getriggerten Lidbewegungen nötig. Beide motorisch aktiven Konditionen sollten ansonsten möglichst gleich sein, also die gleiche mittlere Frequenz an Lidbewegungen haben.

Diese Bedingungen vorausgesetzt postuliert die Hypothese dieser Arbeit, dass willentliche Lidbewegungen im Vergleich zur Ruhekondition v. a. die SMA und den rechten primär motorischen Kortex (M1) aktivieren, gemäß den klinischen Hinweisen bei supranukleären Lidbewegungsstörungen (Nutt 1977; Colombo et al. 1982; Kertesz et al. 1985; De Renzi et al. 1986; Lepore 1987). Zusammen mit Arealen, die in funktionellen Bildgebungsstudien mit vergleichbaren motorischen Paradigmen aktiviert wurden (Jenkins et al. 1994; Jahanshahi et al. 1995). Diese beinhalten den prämotorischen Kortex, die Basalganglien, das Kleinhirn und die Insel.

Des Weiteren wird postuliert, dass selbst initiierte Lidbewegungen im Vergleich zu extern getriggerten Lidbewegungen mit einer gesteigerten Aktivierung der rostralen SMA und des DLPFC assoziiert sind, wie dies

bei ähnlichen Paradigmen zur Handmotorik gefunden wurde (Jenkins et al. 1994).

3. Material und Methoden

3.1. Probanden

Es wurden 6 gesunde Probanden (3 weiblich, 3 männlich; mittleres Alter $57 \pm 5,6$; weitere Daten siehe Tabelle 1) untersucht. Bei einem anderen, hier nicht aufgeführten Probanden wurde nachträglich ein Restless-Legs-Syndrom diagnostiziert. Dieser Proband wurde aus diesem Grund nicht in diese Studie integriert.

Bei allen Probanden wurden mit H_2^{15}O PET untersucht. Die Lidbewegung wurde mittels Oberflächen-EMG überwacht. Alle Probanden mussten zur Ermittlung der Händigkeit einen modifizierten Edinburgh Handedness Inventory Test ausfüllen.

Es wurde vor der Untersuchung eine Einverständniserklärung des Teilnehmers nach erfolgter Aufklärung eingeholt. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Technischen Universität München genehmigt. Der Verabreichung von radioaktiven Substanzen wurde vom Bundesamt für Strahlenschutz und dem Bayerischen Landesamt für Umweltschutz zugestimmt.

Die Studie wurde vom März 1999 bis August 1999 an der Neurologischen Klinik und der Nuklearmedizinischen Klinik der Technischen Universität München durchgeführt.

Tabelle 1: Biologische Daten der Probanden

Nr.	Proband	Geburtsdatum	Zeitpunkt der Untersuchung	Geschlecht	Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung (Jahre)
1	A	06.10.40	02.03.99	M	58
2	B	01.08.26	13.04.99	M	72
3	C	27.06.46	20.04.99	M	52
4	D	17.01.46	09.08.99	W	53
5	E	29.12.44	16.08.99	W	54
6	F	24.11.47	17.08.99	W	51

M = männlich,
W = weiblich

Mittelwert = 57

3.2. PET-Methodik

3.2.1. PET-Kamera

Bei den durchgeführten Untersuchungen wurde mit einer Siemens-CTI-951R-31-PET Kamera (Knoxville, TA, USA) im 3D-Modus und einem axialen Gesichtsfeld von 10,5 cm sowie einer in der Längsachse lückenlosen Daten-Akquisition gearbeitet.

3.2.2. Daten Akquisition

Als Blutflußtracer wurde H_2^{15}O benutzt. Um den rCBF zu messen, wurden 7,5 mCi H_2^{15}O intravenös über 30 Sekunden als Semibolus mit Hilfe eines Infusomaten injiziert. Einzelne „frames“ wurden für 60 Sekunden akquiriert und mit dem Erscheinen des Tracers im Gehirn gestartet. Das Starten der Infusion wurde dem Probanden mitgeteilt und galt als Startsignal für die jeweilige motorische Aufgabe. Das Intervall zwischen den sukzessiven Messungen betrug in der Regel 10 Minuten. Eine 20 Minuten dauernde Transmissions-Aufnahme mit sich drehenden $^{68}\text{Germanium}/^{68}\text{Gallium}$ -Quellen wurde zur Ermittlung der Schwächungskorrektur mit ausgefahrenen Septen in 2D durchgeführt. Die in 2D akquirierten Leer- und Transmissions-Aufnahmen wurden zur Rekonstruktion der 3D-Schwächungskorrektur herangezogen. Schräge Koinzidenz-Linien, für die die Schwächungskorrektur nicht gemessen worden war, wurden durch Vorwärtsprojektionen durch die rekonstruiert

3D-Abschwächungskorrektur ermittelt (Townsend et al. 1991). Die schwächungskorrigierten Emissionsdaten wurden durch die gefilterte Rückprojektion mit einem Hanning-Filter von 0,4 Zyklen/Pixel rekonstruiert. Nach der Bildrekonstruktion resultierten 31 Schichtbilder mit einer 128 x 128 Pixelmatrix (Pixelgröße 0,2 mm) und einer Schichtdicke von 3,375 mm.

3.2.3. Bild-Transformation

Die Rechenoperationen wurden auf Sun SPARC 2 Computern (Sun Computers Europe Inc., Surrey, UK) und im PRO MATLAB (MathWorks, Inc., Natick, MA, USA) durchgeführt.

Zur Korrektur der Fehler durch Kopfbewegungen zwischen den einzelnen Aufnahmen wurden die rCBF-Aufnahmen jedes Probanden mit einem automatisierten dreidimensionalen Rekonstruktionsverfahren (AIR) bearbeitet (Friston et al. 1995).

Um die Gruppenanalysen durchführen zu können, wurde bei den Aufnahmen aller Patienten die intercommissurale (AC-PC) Linie automatisch identifiziert und anschließend das Bildmaterial in einem standardisierten stereotaktischen Raum transformiert (Friston et al. 1989). Als Referenz wurde das von Talairach und Tournoux entwickelte stereotaktische System verwendet (Talairach und Tournoux 1988). Die auf diese Art stereotaktisch normalisierten Bilder enthielten 26 Schichten mit 2x2x4 mm Voxel, die den horizontalen Schichten im Atlas von

Talairach und Tournoux entsprachen. Jede Aufnahme wurde mit einem Gauß-Filter von 12 mm gefiltert, um das Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern und um die Unterschiede in der funktionalen und gyralen Anatomie auszugleichen.

3.2.4. Statistisches-parametrisches Mapping

Zur Auswertung der PET-Daten wurde eine etablierte statistische parametrische Bildgebung (SPM99, statistical parametric mapping, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) angewendet (Friston und Frackowiak 1991; Friston et al. 1994; Friston et al. 1995; Friston 1997). Die Aufnahmen wurden nach einem globalen mittleren rCBF von 50ml/100ml/min skaliert. Normalisierte mittlere rCBF Werte und die assoziierte Varianz wurden für jedes Voxel in dem 3D-Daten-Set für die jeweiligen experimentellen Zustände ermittelt.

Zur Ermittlung der Voxel mit signifikanter rCBF-Änderung als Folge der motorischen Aufgabe wurde die t-Statistik innerhalb der Gruppe herangezogen. Die t-Statistik wurde auf die mittleren rCBF angewandt, die für jedes Voxel in den vier verschiedenen experimentellen Zuständen gemessen worden waren. Das Signifikanzniveau der aktivierten Areale wurde durch den höchsten Wert (Peak) innerhalb eines zusammenhängenden Gebiets (Focus) festgelegt, basierend auf der „Theory of Random Gaussian Fields“ (Friston 1997). Es wurde die relative Zunahme und Abnahme des rCBF bei kategorischen Vergleichen zwischen den experimentellen Konditionen untersucht. Die statistische Schwelle wurde dabei auf $p < 0,05$ (korrigiert) festgelegt. Für Areale, die nach der Hypothese eine stärkere Aktivierung aufweisen

sollten (siehe 2.), wurde die statistische Schwelle auf $p < 0,001$ (unkorrigiert) festgelegt.

3.3. Motorisches Paradigma

Die Scans wurden bei maximaler Verdunklung durchgeführt. Dazu wurden die Fensterverdunkler komplett heruntergefahren und der Scanner vorne und hinten mit Vorhängen versehen, die während des Scans geschlossen wurden. Die Umgebungsgeräusche (wie z. B. Ventilatoren) wurden maximal gedämpft.

Es wurden 3 verschiedene experimentelle Zustände untersucht:

Selbst initiierte Motorik (A): Die Probanden wurden aufgefordert, selbständig alle 1 bis 2 Sekunden rasche vollständige Lidschlüsse zu vollführen. Gleichzeitig mit dem Lidschluss erfolgte ein EMG-getriggelter Kontrollton, der den Triggerton im zweiten Zustand kontrolliert und den die Versuchspersonen ignorieren sollten.

Extern getriggerte Motorik (B): Die Probanden sollten rasche vollständige Lidschlüsse produzieren. Diesmal aber als Reaktion auf zeitlich randomisierte Triggertöne, deren gemittelttes Intervall jeweils auf das gemittelte Intervall im ersten Zustand abgestimmt war (Zeitabstand $B = \pm 20\%$ Zeitabstand A). Diese Randomisierung gewährleistet ein Minimum an Antizipierbarkeit der Töne seitens des Probanden.

Ruhe (C): Hier wurden die Probanden aufgefordert, mit geschlossenen Augen zu liegen, die Augen und die Lider nicht zu bewegen und die Kontrolltöne zu ignorieren. Auch in diesem Zustand waren die Kontrolltöne randomisiert und auf den ersten Zustand abgestimmt.

Da das mittlere Zeitintervall in B und C immer auf das mittlere Zeitintervall in A abgestimmt sein sollte, um Artefakte durch quantitative Unterschiede auszuschließen, war eine randomisierte Abfolge der einzelnen experimentellen Zustände nicht möglich. Es wurde daher ein Protokoll gewählt, das 4 aufeinanderfolgende Blöcke, mit jeweils gleicher Abfolge beinhaltet (ABCABCABCABC).

3.4. EMG-Methodik

Es wurden zwei Ableitungselektroden und eine Nullelektrode angebracht. Eine Ableitungselektrode lateral des Lidspalts und eine unterhalb der Lidspalts. Die Nullelektrode wurde an der Stirn befestigt. Das durch einen Biosignalverstärker verstärkte analoge EMG-Signal wurde durch ein CED-1401-Interface (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK) in 12-bit Auflösung digitalisiert und auf einem PC gespeichert. Diese Datenakquisition wurde mittels des SigAve Programm (version 6.33, Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK) kontrolliert und mit dem Spike2 Programm (version 4.07, Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK) ausgewertet.

Das EMG-Signal sollte genutzt werden, um einerseits die Motorik qualitativ und quantitativ objektivierbar zu machen und um andererseits einen Ton auszulösen, der die Triggertöne in A und B kontrolliert. Dazu wurde das Biosignal wie oben erwähnt verstärkt und über eine elektronische Schwelle an einen Impulsgenerator (Master 8) angeschlossen. Jedes überschwellige EMG-Signal erzeugte einen Impuls. Jeder dieser Impulse erzeugte einen Ton im Lautsprecher. Um allerdings Tonsalven zu vermeiden wurde im Master 8 ein Signalblock programmiert, der nach jedem eingehenden Signal 0,4 Sekunden lang keine weiteren Signale durchließ.

4. Ergebnisse

4.1. Motorische Verhaltensdaten

Die mittlere Lidschluss-Frequenz der gesamten Gruppe betrug 0,73 Hz. Die Standardabweichung betrug dabei 0,25 Hz. Das Minimum war 0,25 Hz, das Maximum 1,21 Hz. Die mittlere Frequenz in den Durchgängen mit selbst-initiierten Lidbewegungen betrug $0,74 \pm 0,26$ Hz; (0,25 - 1,21 Hz). In den Durchgängen mit extern getriggerten Lidbewegungen betrug die mittlere Frequenz $0,73 \pm 0,26$ Hz (0,30 - 1,16 Hz). Zwischen den Mittelwerten der aktiven Durchgänge (A und B, siehe Abschnitt 3.3.)

ergab sich eine Differenz von $5,8 \times 10^{-3}$ Hz, entsprechend einem Intervall von 171 Sekunden.

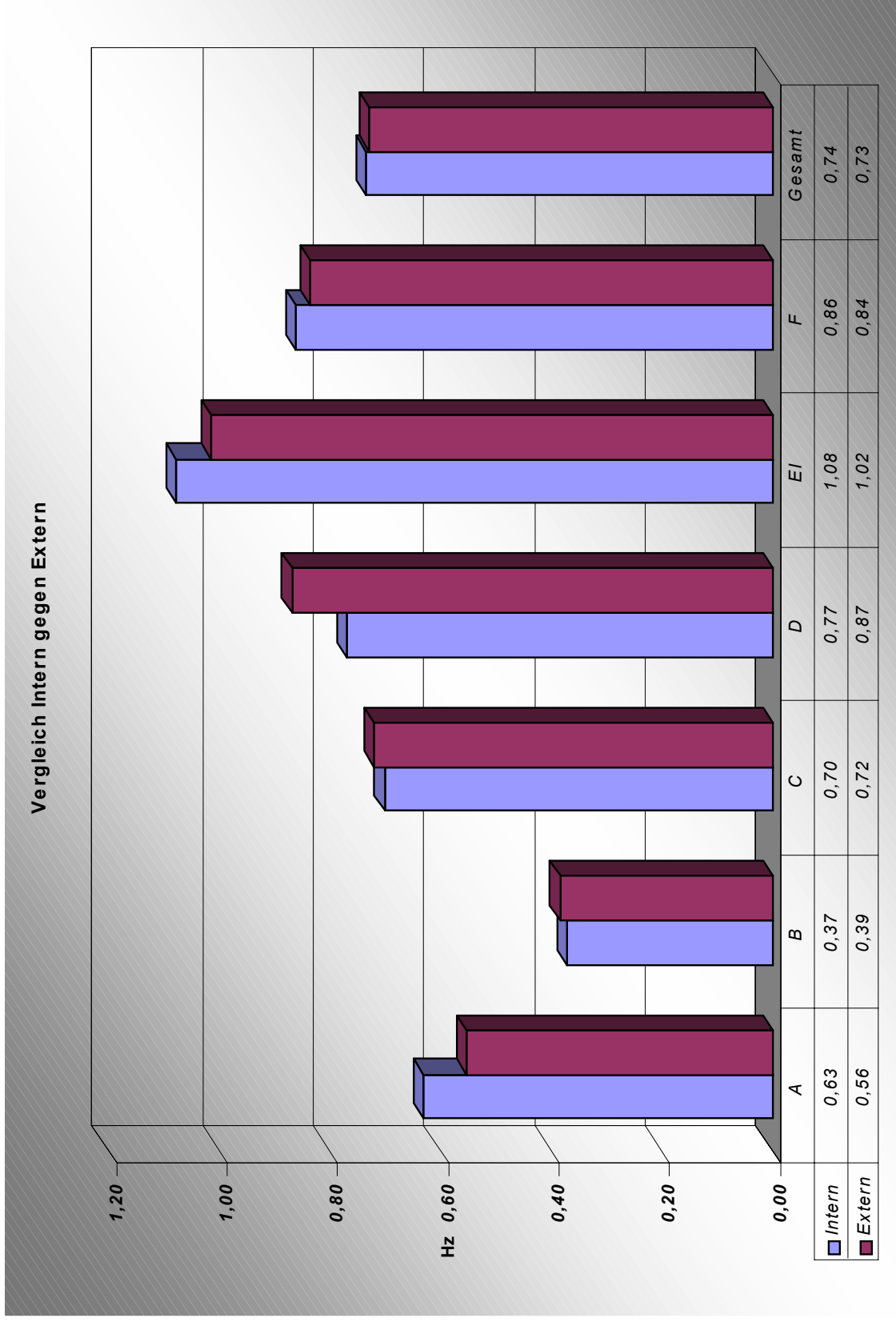
In der Tabelle 2 werden die Frequenzdaten der einzelnen Probanden aufgeführt. Abbildung 1 zeigt einen graphischen Vergleich der motorischen Daten zwischen selbst-initiierten und extern getriggerten Lidbewegungen.

Tabelle 2: Frequenzdaten der Probanden

Aufnahme	A		B		C		D		E		F	
	Hz	SD	Hz	SD	Hz	SD	Hz	SD	Hz	SD	Hz	SD
NR												
1	0,96	0,16	0,25	0,03	0,81	0,24	0,77	0,21	0,99	0,18	0,61	0,07
2	0,61	0,14	0,30	0,03	0,84	0,24	0,77	0,20	0,99	0,29	0,61	0,11
4	0,41	0,06	0,34	0,11	0,50	0,08	0,83	0,13	1,08	0,19	0,89	0,14
5	0,46	0,19	0,34	0,04	0,52	0,16	0,88	0,20	0,91	0,33	0,88	0,16
7	0,50	0,09	0,37	0,06	0,73	0,17	0,79	0,09	1,21	0,31	1,08	0,28
8	0,54	0,10	0,40	0,01	0,72	0,17	1,10	0,46	1,00	0,26	1,02	0,20
10	0,66	0,05	0,53	0,03	0,77	0,21	0,69	0,10	1,04	0,35	0,87	0,14
11	0,61	0,12	0,50	0,03	0,81	0,24	0,73	0,15	1,16	0,28	0,84	0,14
Mittelwert	0,59		0,38		0,71		0,82		1,05		0,85	
Standard- abweichung	0,16		0,09		0,12		0,12		0,09		0,16	

SD = Standardabweichung

Abbildung 1: Motorischen Daten im Vergleich Selbst initiierte gegen Extern getriggerte Lidbewegung



4.2. Effekte auf den regionalen zerebralen Blutfluß (rCBF)

Die Ergebnisse sind in den Tabellen und graphisch in den Abbildungen dargestellt.

4.2.1. Selbst initiiert gegen Ruhe

Dieser Vergleich war mit einem relativen rCBF Anstieg in folgenden Regionen assoziiert: SMA bilateral, M1 rechts, rechte Insel, Kleinhirnwurm. Die Aktivierung des Kleinhirnwurms wurde in dem Bereich des Kleinhirns beobachtet, der im axialen Gesichtsfeld lag. Über andere mögliche Aktivierungen im Bereich des Kleinhirns kann keine Aussage getroffen werden, da dieses weitestgehend außerhalb des axialen Gesichtsfeldes lag. (Siehe Tabelle 3, Abbildungen 2.1, 2.2)

4.2.2. Extern getriggert gegen Ruhe

Dieser Vergleich war mit einem relativen rCBF Anstieg in folgenden Regionen assoziiert:

SMA bilateral, rechter primär motorischer Kortex, rechte Insel, linkes Mesenzephalon. (Siehe Tabelle 4, Abbildungen 3.1, 3.2)

4.2.3. Selbst initiiert gegen extern getriggert

Die rostrale SMA und der linke DLPFC zeigten zwar einen Anstieg des rCBF (a priori Hypothese siehe Einleitung), jedoch wurde das gewählte Signifikanzniveau knapp verfehlt ($p=0.002$). (Siehe Tabelle 5, Abbildungen 4.1, 4.2)

Andere Kortexregionen, die das Signifikanzniveau erreicht haben, jedoch nicht in der a priori Hypothese erfasst wurden, sind in den Tabellen aufgelistet.

Tabelle 3: Regionen und Koordinaten der lokalen Maxima des rCBF-Anstiegs die mit dem Vergleich selbst initiierte Bewegung gegen Ruhe assoziiert sind

Aktivierte Region	x	y	z	Z score	Voxel pro Cluster
SMA	-4	-2	66	6.00	1682
Auditorischer Assoziationskortex	-64	-36	20	4.44	216
Visueller Assoziationskortex	-16	-90	36	4.39	471
Insel	40	8	8	4.34	547
Mesenzephalon	-14	-24	-8	4.09	563
Kleinhirnwurm	6	-72	-6	3.97	265
M1 (Rechts)	48	-4	48	3.60	76

x und z Koordinaten sind in Relation zur AC-PC-Linie angegeben (positive x Werte befinden sich rechts, positive z Werte oberhalb der Linie). y Koordinaten stehen in Relation zur anterioren Commissur (positive Werte rostral).

A selbst initiiert

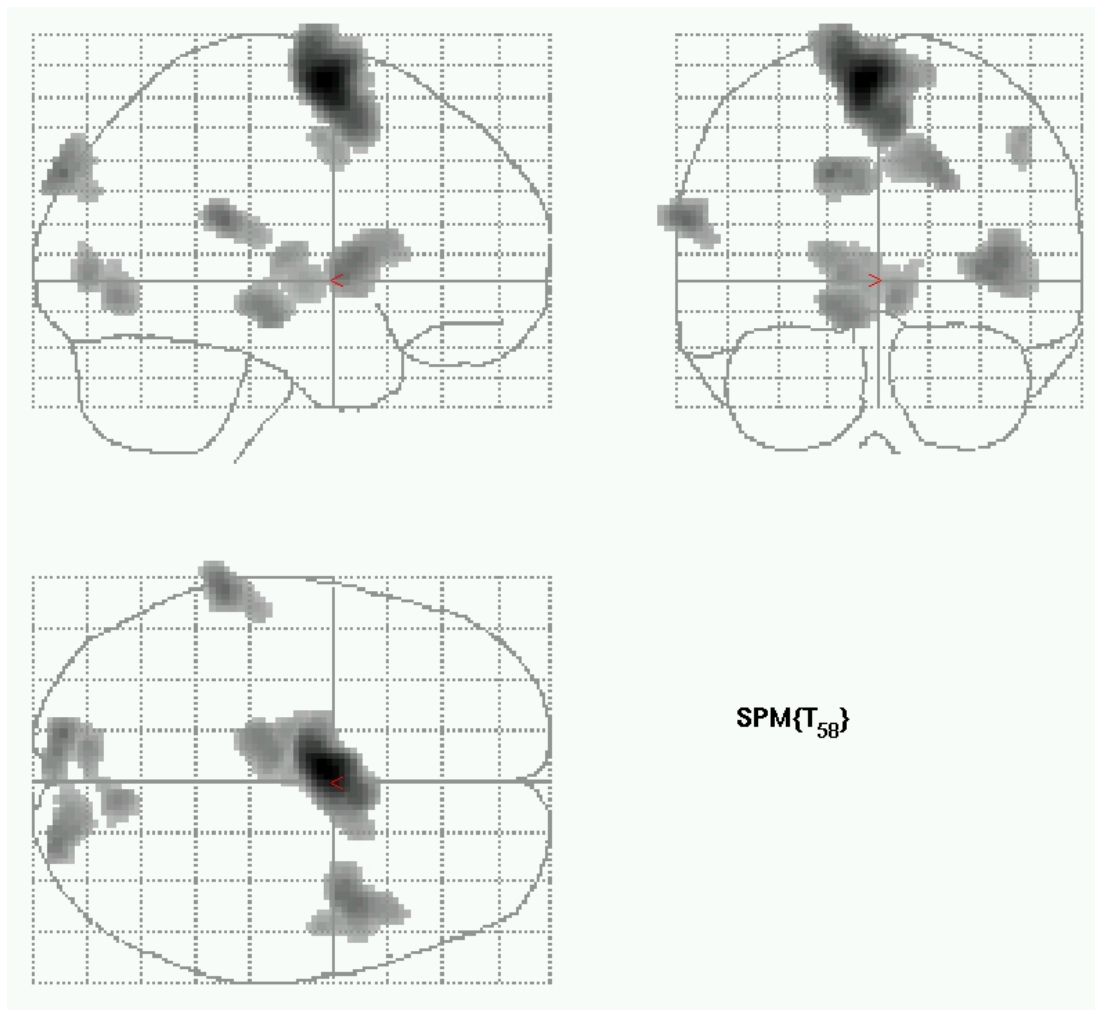


Abb. 2.1: Projektion eines statistisch parametrischen Bildes (SPM), das die Zunahme des rCBF bei den Patienten während selbst initiierten Lidbewegungen gegenüber Ruhe zeigt. Das Ergebnis ist in sagittaler, koronarer und transversaler Projektion dargestellt, entsprechend dem stereotaktischen Atlas von Talairach und Tournoux (Talairach und Tournoux 1988). Die schwarzen Regionen zeigen Voxel mit signifikant gesteigerter bewegungsabhängiger Aktivierung ($p < 0,001$ unkorrigiert). Regionen ohne signifikante Aktivierung stellen sich weiß dar. Es zeigt sich bei den Probanden eine vermehrte Aktivierung v. a. der SMA bilateral und der M1 rechts. Des weiteren visuelle Assoziationsareale bilateral und akustische Assoziationsareale bilateral..

A selbst initiiert

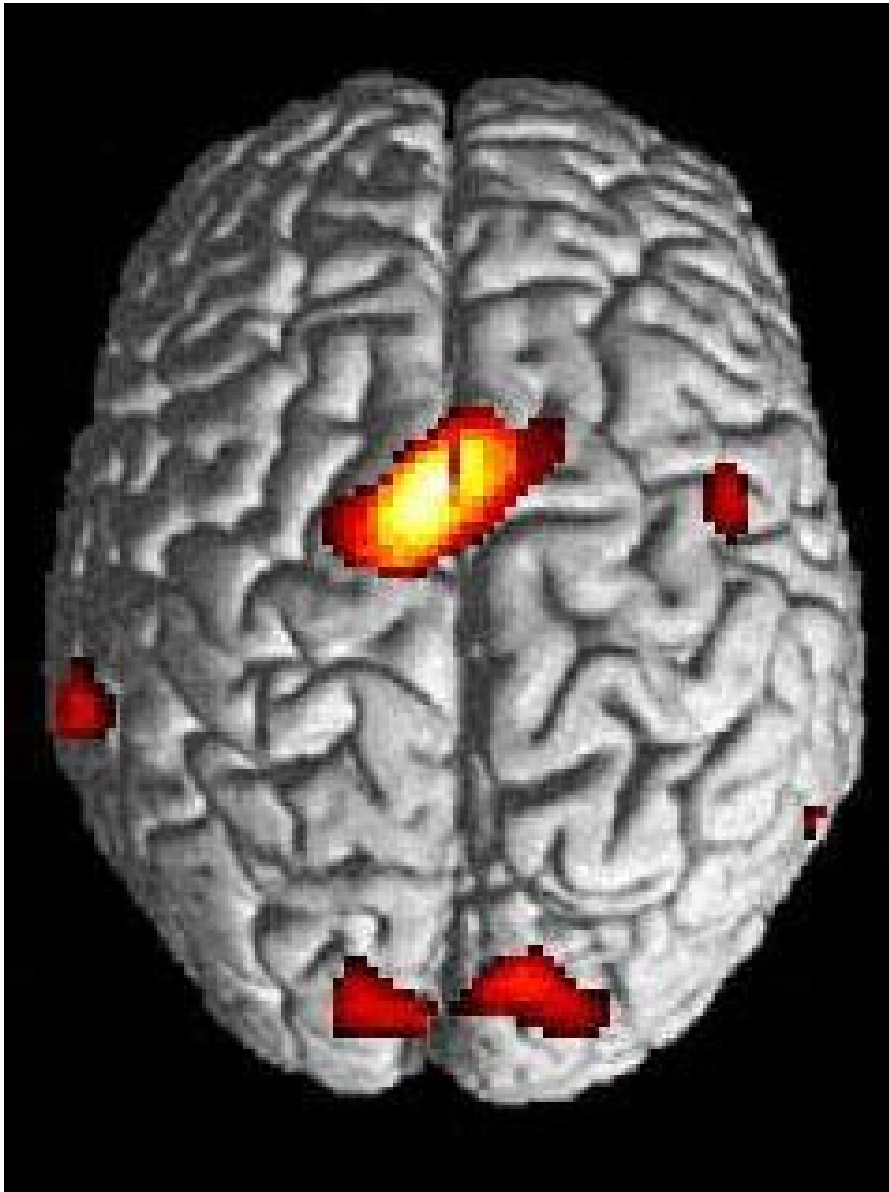


Abb. 2.2: 3D-rekonstruiertes PET-Aktivierungsbild in transversaler Aufsicht, welches die Zunahme des rCBF während der selbst initiierten Lidbewegung gegenüber Ruhe zeigt. Ein Anstieg an rCBF ist mit Falschfarben markiert. Die roten bis maximal gelben Regionen zeigen die Voxel mit signifikant gesteigerter Aktivierung bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,001$ unkorrigiert. Regionen ohne signifikante Aktivierung stellen sich grau dar. Es zeigt sich bei den Probanden eine vermehrte Aktivierung v. a. der SMA bilateral und der M1 rechts. Des weiteren visuelle Assoziationsareale bilateral und akustische Assoziationsareale bilateral.

Table 4: Regionen und Koordinaten der lokalen Maxima des rCBF-Anstiegs die mit dem Vergleich extern getriggerte Bewegung gegen Ruhe assoziiert sind

Aktivierte Region	x	y	z	Z score	Voxel pro Cluster
SMA	-4	-4	66	5.03	1264
M1 (Rechts)	46	-4	50	4.64	274
Insel	34	2	2	4.52	457
Mesenzephalon	-16	-30	-8	4.33	191
Visueller Assoziationskortex	-4	-82	16	4.01	342

x und z Koordinaten sind in Relation zur AC-PC-Linie angegeben (positive x Werte befinden sich rechts, positive z Werte oberhalb der Linie). y Koordinaten stehen in Relation zur anterioren Commissur (positive Werte rostral).

B extern getriggert

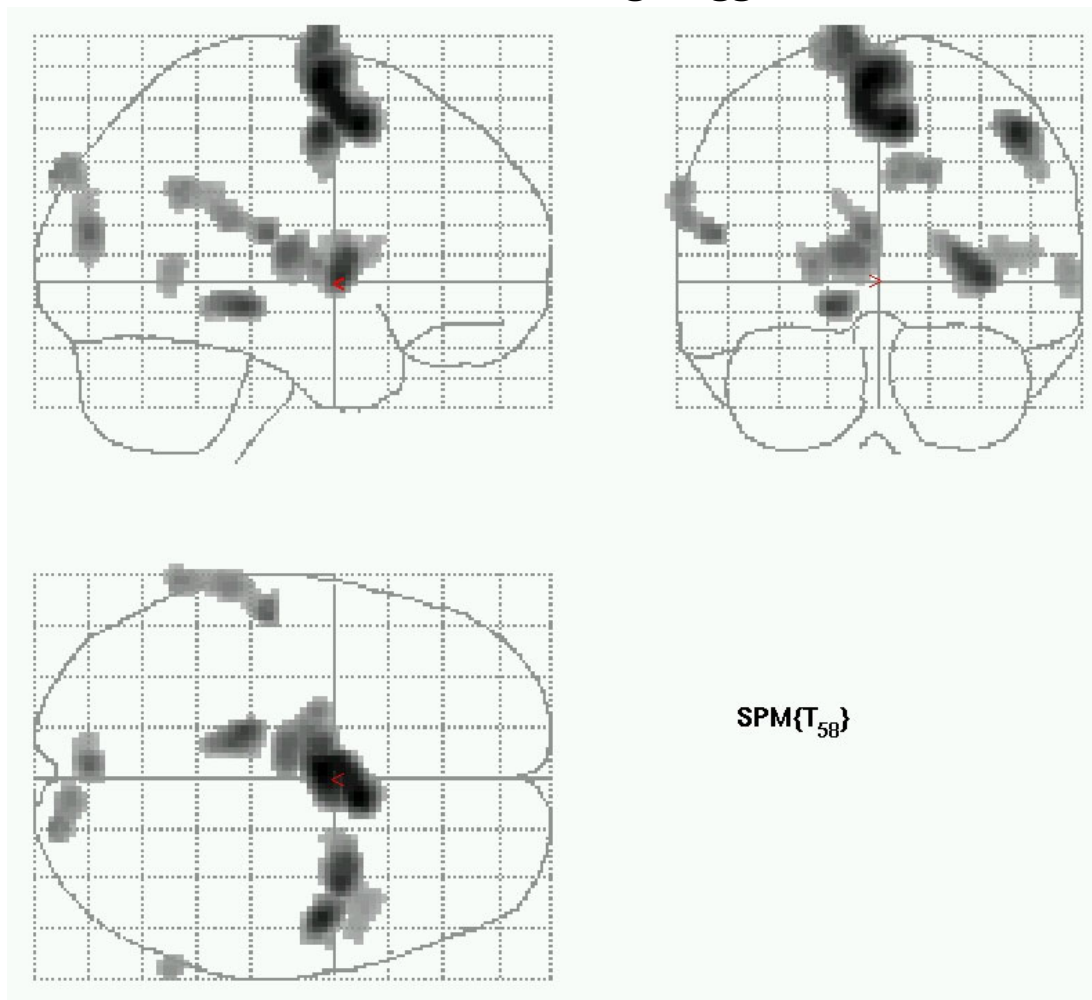


Abb. 3.1: Projektion eines statistisch parametrischen Bildes (SPM), das die Zunahme des rCBF bei den Patienten während extern getriggerten Lidbewegungen gegenüber Ruhe zeigt. Das Ergebnis ist in sagittaler, koronarer und transversaler Projektion dargestellt, entsprechend dem stereotaktischen Atlas von Talairach und Tournoux (Talairach und Tournoux 1988). Die schwarzen Regionen zeigen Voxel mit signifikant gesteigerter bewegungsabhängiger Aktivierung ($p < 0,001$ unkorrigiert). Regionen ohne signifikante Aktivierung stellen sich weiß dar. Es zeigt sich bei den Probanden eine vermehrte Aktivierung v. a. der SMA bilateral und der M1 rechts.

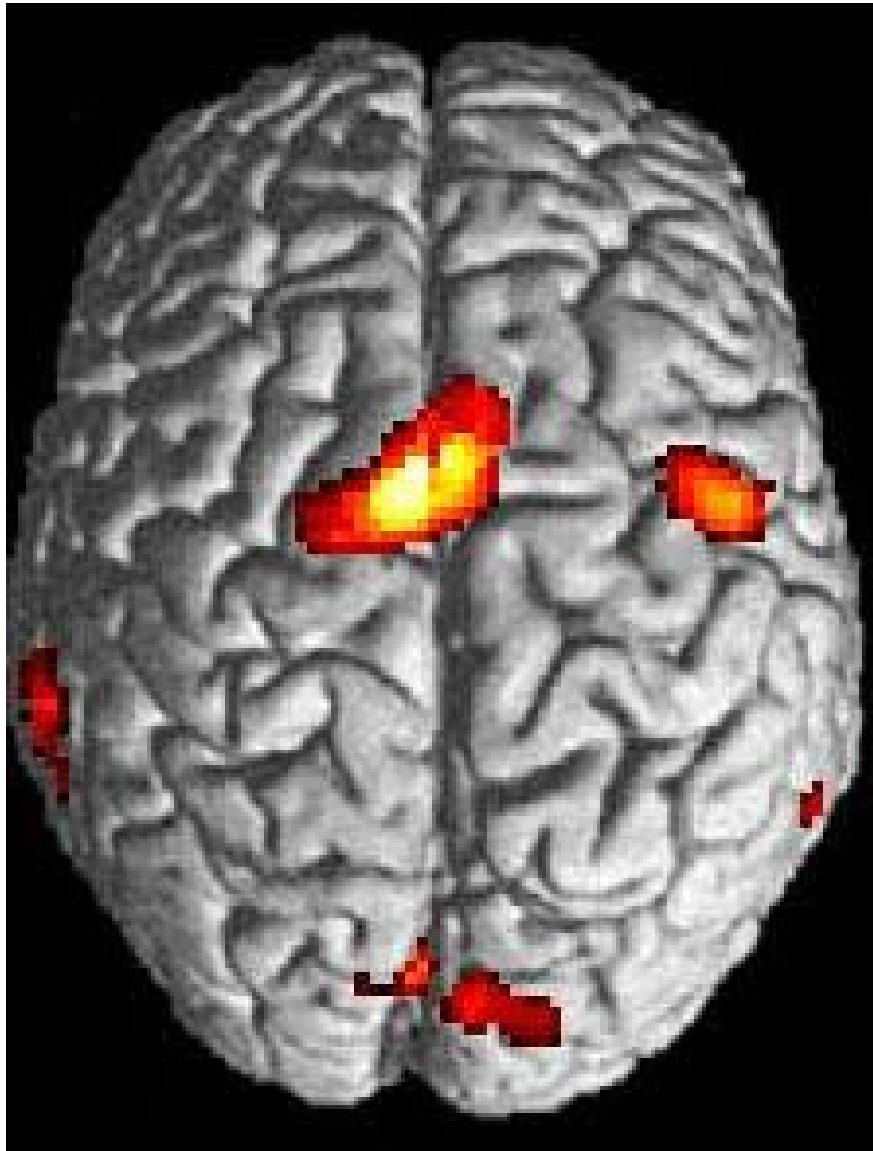
B extern getriggert

Abb. 3.2: 3D-rekonstruiertes PET-Aktivierungsbild in transversaler Aufsicht, welches die Zunahme des rCBF während der extern getriggerten Lidbewegung gegenüber Ruhe zeigt. Ein Anstieg an rCBF ist mit Falschfarben markiert. Die roten bis maximal gelben Regionen zeigen die Voxel mit signifikant gesteigerter Aktivierung bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,001$ unkorrigiert. Regionen ohne signifikante Aktivierung stellen sich grau dar. Es zeigt sich bei den Probanden eine vermehrte Aktivierung v. a. der SMA bilateral und der M1 rechts.

Table 5: Regionen und Koordinaten der lokalen Maxima des rCBF-Anstiegs die mit dem Vergleich selbst initiierte gegen extern getriggerte Bewegung assoziiert sind

Aktiviere Region	x	y	z	Z score	Voxel pro Cluster
visual association cortex	8	-78	-6	3.87	956
lateral premotor cortex (L)	-62	6	14	3.15	355
DLPFC (L)	-38	42	26	3.00	362
rostral SMA	-4	4	70	2.94	472

x und z Koordinaten sind in Relation zur AC-PC-Linie angegeben (positive x Werte befinden sich rechts, positive z Werte oberhalb der Linie). y Koordinaten stehen in Relation zur anterioren Commissur (positive Werte rostral).

selbst initiiert gegen extern getriggert

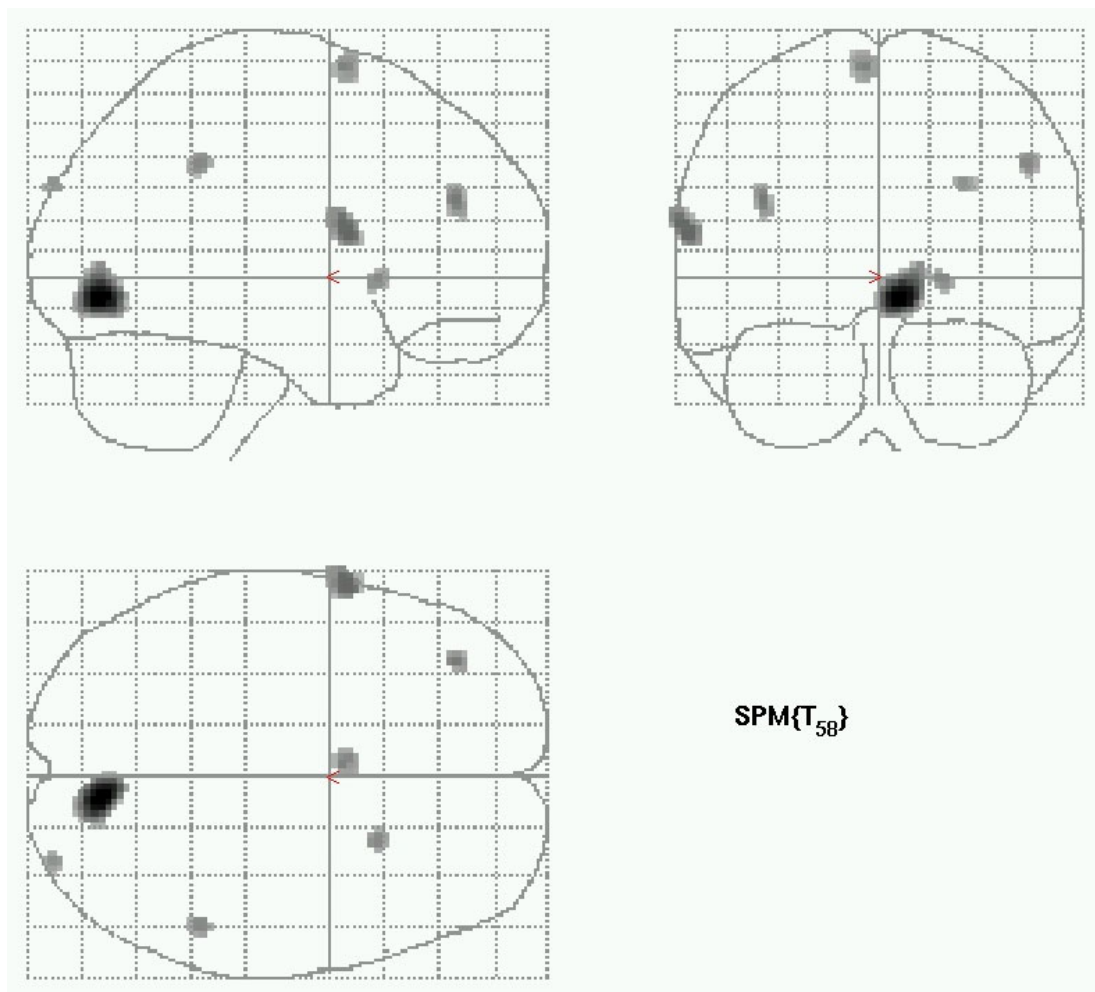


Abb. 4.1: Projektion eines statistisch parametrischen Bildes (SPM), das die Zunahme des rCBF bei den Patienten während extern getriggerten Lidbewegungen gegenüber Ruhe zeigt. Das Ergebnis ist in sagittaler, koronarer und transversaler Projektion dargestellt, entsprechend dem stereotaktischen Atlas von Talairach und Tournoux (Talairach und Tournoux 1988). Die schwarzen Regionen zeigen Voxel mit signifikant gesteigerter bewegungsabhängiger Aktivierung ($p < 0,001$ unkorrigiert). Regionen ohne signifikante Aktivierung stellen sich weiß dar. Es zeigt sich bei den Probanden eine vermehrte Aktivierung v. a. der SMA bilateral und der M1 rechts.

selbst initiiert gegen extern getriggert

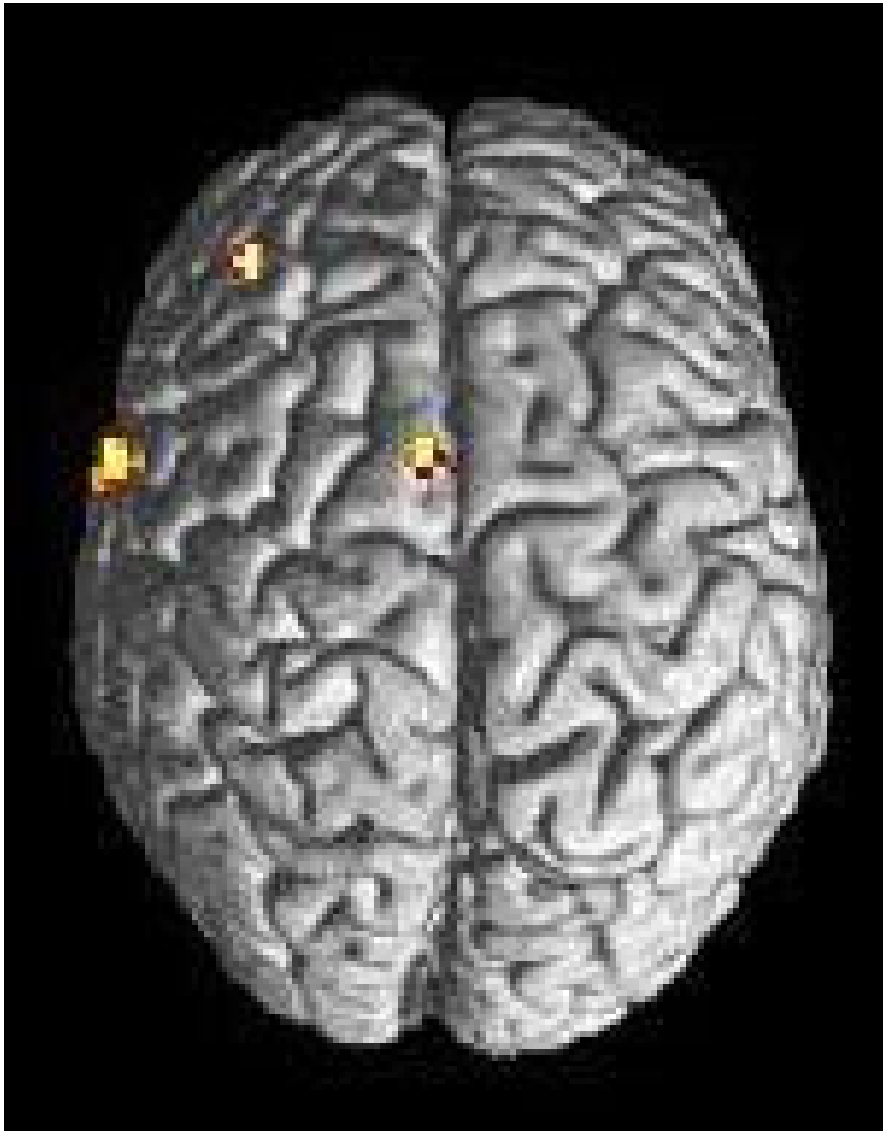


Abb. 4.2: 3D-rekonstruiertes PET-Aktivierungsbild in transversaler Aufsicht, welches die Zunahme des rCBF während der selbst initiierten Lidbewegung gegenüber der extern getriggerten Lidbewegung zeigt. Ein Anstieg an rCBF ist mit Falschfarben markiert. Die roten bis maximal gelben Regionen zeigen die Voxel mit gesteigerter Aktivierung bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,002$ unkorrigiert. Regionen ohne signifikante Aktivierung stellen sich grau dar. Es zeigt sich bei den Probanden eine vermehrte Aktivierung v. a. der rostralen SMA links und des DLPFC links. Des weiteren der laterale prämotorische Kortex links.

5. Diskussion

5.1. Motorische Verhaltensdaten

Die motorischen Daten sind insofern für die Aussagen dieser Studie relevant, da experimentelle und empirische Erfahrungen zeigen, dass die Hirndurchblutung nicht nur den generellen Funktionszustand einer bestimmten Hirnregion wiedergibt (Colebatch et al. 1991), sondern auch eng mit dem Grad der Aktivierung korreliert (Jenkins et al. 1994; Dettmers et al. 1995). Dies bedeutet, dass ein signifikanter Unterschied der durchschnittlichen Frequenz zwischen den zu vergleichenden experimentellen Zuständen zu einer Einschränkung in der Aussagekraft der resultierenden Aktivierungsmuster führen würde.

Die Analyse der motorischen Daten ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den mittleren Frequenzen während der beiden aktiven Durchgänge (siehe 4.1.). Daher kann von einer Äquivalenz der motorischen Leistung zwischen den Zuständen selbst initiiertes Lidmotorik respektive extern getriggertes Lidmotorik ausgegangen werden.

5.2. Aktivierungsmuster bei willentlicher Lidmotorik

In dieser Studie sind zwei wesentliche Ergebnisse hervorzuheben:

1. Die Bestätigung der Hypothese der rechtshemisphärischen Lateralisierung der willentlichen Lidmotorik.
2. Die Unterstreichung der wichtigen Rolle der rostralen SMA und des DLPFC für selbst initiierte Bewegung und die Ausweitung dieser Rolle auf bilaterale und axiale Bewegungen.

5.2.1. Rechtshemisphärische Lateralisierung

In dieser Studie konnte zum erstenmal mit bildgebenden Methoden nachgewiesen werden, dass die kortikale Aktivierung durch willentliche Lidmotorik eine Lateralisierung zum rechten Motorkortex aufweist. Dieses Ergebnis bestätigt die These der Lateralisierung nach rechts, wie sie in mehreren Studien an Schlaganfallpatienten formuliert wurde (Nutt 1977; Colombo et al. 1982; Kertesz et al. 1985; De Renzi et al. 1986; Lepore 1987). Colombo et al. beschreibt in einer Studie von 1982 im Speziellen die Unfähigkeit der Patienten mit rechtsseitigen Infarkten, auf Aufforderung die Augen zu schließen. Das Erstaunliche dabei ist, dass bei diesen Patienten aber der reflektorische und der spontane Lidschluss erhalten war (Colombo et al. 1982). 1987 beschreibt Lepore in ähnlicher Weise die Unfähigkeit des willentlichen Augenöffnens bei einem Patienten mit rechtsseitigem Hirninfarkt (Lepore 1987).

Zald und Pardo untersuchten 1999 eine andere axiale Bewegungsform mit PET und zwar das Schlucken. Hier wurde im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit eine bilaterale Aktivierung inferiorer Abschnitte des Gyrus präzentralis gefunden (Zald und Pardo 1999). Auch in einer von Colebatch et al. durchgeführten PET-Studie von 1991 zum willentlichen Atmen zeigte sich eine Aktivierung des primären Motorkortex. Auch hier bilateral, allerdings im Vergleich zur Lidmotorik superior gelegen (Colebatch et al. 1991).

Im Vergleich zu den frühen Experimenten zur somatotopischen Gliederung, ist der in dieser Studie beobachtete Aktivierungsherd fokaler. In Penfield und Boldreys 1937 publizierte Arbeit zur elektrischen Kortexstimulation konnten elektrische Stimuli an etwa 2/3 des Gyrus präzentralis Lidbewegungen auslösen (Penfield und Boldrey 1937). Das Aktivitätsmaximum liegt fast auf gleicher Höhe im Bezug auf die AC-PC-Linie wie die Aktivierungsmaxima für Finger- und Handbewegungen in vorausgehenden PET-Studien (Colebatch et al. 1991; Grafton et al. 1993). Dies entspricht der Lokalisation in der häufig „Homunkulus“ genannten Abbildung aus der Publikation von Penfield und Rasmussen (Penfield und Rasmussen 1952). Auch spätere Somatotopie-Studien weisen eine ähnliche Topographie aus (Cogan 1974).

Andere funktionelle Bildgebungsstudien die Lidmotorik ins Paradigma mit einschlossen berichteten keine Aktivierung des primär motorischen Kortex oder der SMA. Gründe hierfür sind Unterschiede in der Aufnahmetechnik, im Gesichtsfeld und im Paradigma. Bodis-Wollner et al. untersuchten mit funktioneller Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRI) die Frage, ob die gleichen, oder verschiedene kortikale Areale an

willentlicher Lidmotorik und willentlichen Sakkaden beteiligt sind (Bodis-Wollner et al. 1999). Der Fragestellung zugrundeliegend ist die Tatsache, dass die Augenlider und Augäpfel hinsichtlich ihrer Bewegung interagieren. Die Untersucher betrachteten lediglich 5 schräge Transversal-Schnitte und beschrieben eine parallele Aktivierung sowohl des frontalen, supplementären und parietalen „Augenfelds“, als auch des visuellen Kortex.

Die Autoren einer weiteren fMRI-Studie schließen aus ihren Ergebnissen, daß die Lidmotorik „scheinbar im orbitofrontalen Kortex kontrolliert wird“ (Tsubota et al. 1999). Die Autoren kommentieren nicht, warum die Lidmotorik nicht Regionen aktivieren sollte, die klassischerweise mit dem motorischen System assoziiert sind. Zudem ist zu erwähnen, dass diese Studie nur an einem einzigen Probanden durchgeführt wurde. Blaxton et al. und Schreurs et al. untersuchten die Konditionierung des Lidschlusses, was den Vergleich mit ihren Studien sehr erschwert (Blaxton et al. 1996; Schreurs et al. 1997). Zudem schloß das Gesichtsfeld ihrer PET-Kamera die oberen Anteile des Parietallappens nicht mit ein.

Ein Anstieg des rCBF in der anterioren Insel ist bereits in mehreren Aktivierungsstudien beschrieben worden, v. a. wenn ein Paradigma mit automatisierten Tätigkeiten untersucht wurde (Raichle et al. 1994).

Eine Aktivierung der SMA wurde v. a. für die selbst initiierte Motorik vorausgesagt, wobei die Stärke der Aktivierung bemerkenswert ist,

speziell für eine so simple Bewegung und die extern getriggerte Kondition.

5.2.2. Selbst initiierte gegen extern getriggerte Lidmotorik

Das momentane Konzept der prämotorischen Funktionen schreibt der SMA eine besondere Rolle in der Kontrolle selbst initiiertes Bewegung zu, wohingegen extern getriggerte Bewegung von lateralen prämotorischen Arealen kontrolliert zu werden scheint (Passingham 1993). Selbst initiierte gegenüber extern getriggerte Lidbewegung war mit einem relativen Anstieg der Aktivierung in der rostralen SMA und im linken DLPFC verbunden. Dies zeigt, dass die diesbezüglichen Ergebnisse in Studien mit einfachen Fingerbewegungen (Jenkins et al. 2000) auch auf andere Bewegungsformen übertragbar sind.

6. Zusammenfassung

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) stellt trotz der Erfolge auf dem Gebiet der funktionellen Magnet-Resonanz-Tomographie noch immer eine herausragende Methode dar, Kenntnisse zur physiologischen und pathophysiologischen Hirnfunktion zu akquirieren. Der regionale zerebrale Blutfluß (rCBF) gilt dabei als Index für synaptische Aktivität und kann in einer einzigen Sitzung wiederholt unter definierten Bedingungen (allgemein als Paradigmen bezeichnet) gemessen werden.

Es wurden 6 gesunde Probanden (3 weiblich, 3 männlich; mittleres Alter $57 \pm 5,6$) mit der PET untersucht. Bei jedem Probanden wurden 12 sequentielle $H_2^{15}O$ rCBF Scans durchgeführt. Die Lidbewegungen wurden mittels eines Oberflächen-Elektromyogramms überwacht.

Ziel der Untersuchung war zum einen die Untersuchung der funktionellen kortikalen Neuroanatomie der willentlichen Lidmotorik, zum anderen die Bestätigung und Erweiterung der Rolle der rostralen SMA und des DLPFC bei selbst initiiertem verglichen mit extern getriggertem Motorik.

Es wurden 3 verschiedene experimentelle Zustände untersucht:

Selbst initiierte Motorik (A): Die Probanden wurden aufgefordert, selbständig alle 1 bis 2 Sekunden rasche vollständige Lidschlüsse zu vollführen. Gleichzeitig mit dem Lidschluß erfolgte ein EMG-getriggertes Kontrollton, der den Triggerton im zweiten Zustand kontrolliert und den die Versuchspersonen ignorieren sollten.

Extern getriggerte Motorik (B): Die Probanden sollten rasche vollständige Lidschlüsse produzieren. Diesmal aber als Reaktion auf zeitlich randomisierte Triggertöne, deren gemittelttes Intervall jeweils auf das gemittelte Intervall im ersten Zustand abgestimmt war.

Ruhe (C): Hier wurden die Probanden aufgefordert, mit geschlossenen Augen zu liegen, die Augen und die Lider nicht zu bewegen und die Kontrolltöne zu ignorieren. Auch in diesem Zustand waren die Kontrolltöne randomisiert und auf den ersten Zustand abgestimmt.

Da das mittlere Zeitintervall in B und C immer auf das mittlere Zeitintervall in A abgestimmt sein sollte, um Artefakte durch quantitative Unterschiede auszuschließen, war eine randomisierte Abfolge der einzelnen experimentellen Zustände nicht möglich. Es wurde daher ein Protokoll gewählt, das 4 aufeinanderfolgende Blöcke, mit jeweils gleicher Abfolge beinhaltet (ABCABCABCABC).

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass selbst initiierte und extern getriggerte Lidbewegungen sowohl die rechte M1, als auch die SMA aktivieren. Die rostrale SMA sowie der DLPFC zeigten eine stärkere Aktivierung im selbst initiierten Paradigma verglichen mit dem extern getriggerten Paradigma.

Diese Arbeit bestätigt die Hypothese der rechtshemisphärischen Lateralisierung der willentlichen Lidmotorik, die aus Beobachtungen an Schlaganfallpatienten entstand. Des Weiteren unterstreichen die Ergebnisse dieser Studie die Rolle des DLPFC und der rostralen SMA bei selbst initiierten Bewegungen, wie dies schon bei ähnlichen Experimenten mit Handbewegungen gezeigt wurde.

7. Literaturverzeichnis

Aramideh, M, B W Ongerboer de Visser, P P Devriese, L J Bour und J D Speelman.
Electromyographic features of levator palpebrae superioris and orbicularis oculi muscles in blepharospasm. Brain 1994, 117 (Pt 1): 27-38.

- Becker, W und A F Fuchs. *Lid-eye coordination during vertical gaze changes in man and monkey*. J Neurophysiol 1988, 60: 1227-52.
- Bentivoglio, A R, S B Bressman, E Cassetta, D Carretta, P Tonali und A Albanese. *Analysis of blink rate patterns in normal subjects*. Mov Disord 1997, 12: 1028-34.
- Blaxton, T A, T A Zeffiro, J D E Gabrieli, S Y Bookheimer, M C Carillo, W H Theodore und J F Disterhoft. *Functional mapping of human learning: a position emission tomography activation study of eyeblink conditioning*. J Neurosci 1996, 16: 4032-4040.
- Bodis-Wollner, I, S F Bucher und K C Seelos. *Cortical activation patterns during voluntary blinks and voluntary saccades*. Neurology 1999, 53: 1800-1805.
- Bour, L J, M Aramideh und B W de Visser. *Neurophysiological aspects of eye and eyelid movements during blinking in humans*. J Neurophysiol 2000, 83: 166-76.
- Ceballos-Baumann, A O (1998). Dystonien. Bewegungsstörungen in der Neurologie. A. O. C.-B. Bastian Conrad. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- Cogan, D G (1974). Supranuclear connections of the ocular motor system: lid movements. Neurology of the ocular muscles. D. G. Cogan. Springfield, Charles C. Thomas: 139-148.
- Colebatch, J G, L Adams, K Murphy, A J Martin, A A Lammertsma, H J Tochon-Danguy, J C Clark, K J Friston und A Guz. *Regional cerebral blood flow during volitional breathing in man*. J Physiol 1991, 443: 91-103.
- Colebatch, J G, M P Deiber, R E Passingham, K J Friston und R S J Frackowiak. *Regional cerebral blood flow during voluntary arm and hand movements in human subjects*. J Neurophysiol 1991, 65: 1392-1401.
- Colombo, A, E De Renzi und M Gilbertoni. *Eyelid movement disorders following unilateral hemispheric stroke*. Ital J Neurol Sci 1982, 1: 25-30.
- De Renzi, E, M Gentilini und C Bazolli. *Eyelid movement disorders and motor impersistence in acute hemisphere disease*. Neurology 1986, 36: 414-418.
- Dettmers, C, G R Fink, R N Lemon, K M Stephan, R E Passingham, D Silbersweig, A Holmes, M C Ridding, D J Brooks und R S Frackowiak. *Relation between cerebral activity and force in the motor areas of the human brain*. J Neurophysiol 1995, 74: 802-15.
- Esteban, A. *A neurophysiological approach to brainstem reflexes. Blink reflex*. Neurophysiol Clin 1999, 29: 7-38.

- Evinger, C, K A Manning und P A Sibony. *Eyelid movements. Mechanisms and normal data*. Invest Ophthalmol Vis Sci 1991, 32: 387-400.
- Evinger, C, M D Shaw, C K Peck, K A Manning und K Baker. *Blinking and associated eye movements in human, guinea pigs and rabbits*. J. Neurophysiol. 1984, 52: 323-339.
- Fox, P T, M A Mintun, M E Raichle und P Herscovitch. *A noninvasive approach to quantitative functional brain mapping with H₂ (15)O and positron emission tomography*. J Cereb Blood Flow Metab 1984, 4: 329-33.
- Friston, K (1997). Analysis of brain images: principles and overview. Human brain function. J. Mazziotta. San Diego, Academic Press: 22-41.
- Friston, K, J Ashburner, C Frith, J Poline, J Heather und R Frackowiak. *Spatial registration and normalization of images*. Hum Brain Mapping 1995, 2: 165-189.
- Friston, K und R Frackowiak (1991). Imaging functional anatomy. Brain work and mental activity. F. L. Copenhagen, Munksgaard: 267-277.
- Friston, K, K Worsely, R Frackowiak, J Mazziotta und A Evans. *Assessing the significance of focal activations using their spatial extent*. Hum Brain Mapping 1994, 1: 214-220.
- Friston, K J, C D Frith, P F Liddle, R J Dolan, A A Lammertsma und R S Frackowiak. *The relationship between global and local changes in PET scans*. J Cereb Blood Flow Metab 1990, 10: 458-66.
- Friston, K J, R E Passingham, J G Nutt, J D Heather, G V Sawle und R S Frackowiak. *Localisation in PET images: direct fitting of the intercommissural (AC-PC) line*. J Cereb Blood Flow Metab 1989, 9: 690-5.
- Grafton, S T, R P Woods und J C Mazziotta. *Within-arm somatotopy in human motor areas determined by position emission tomography imaging of cerebral blood flow*. Exp Brain Res 1993, 95: 172-176.
- Hounsfield, G N. *Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system*. Br J Radiol 1973, 46: 1016-22.
- Jahanshahi, M, I H Jenkins, R G Brown, C D Marsden, R E Passingham und D J Brooks. *Self-initiated versus externally triggered movements I. An investigation using measurement of regional cerebral blood flow with PET and movement-related potentials in normal and Parkinson's disease subjects*. Brain 1995, 118: 913-933.

- Jenkins, I H, M Jahanshahi, M Jueptner, R E Passingham und D J Brooks. *Self-initiated versus externally triggered movements II. The effect of movement predictability on regional cerebral blood flow*. Brain 2000, 123: 1216-1228.
- Jenkins, I H, R E Passingham, R S J Frackowiak und D J Brooks. *The effect of movement rate on cerebral activation: a study with positron emission tomography*. Mov Disord 1994, 9 Suppl 1: 118.
- Kadekaro, M, A M Crane und L Sokoloff. *Differential effects of electrical stimulation of sciatic nerve on metabolic activity in spinal cord and dorsal root ganglion in the rat*. Proc Natl Acad Sci U S A 1985, 82: 6010-3.
- Karson, C N. *Spontaneous eye-blink rates and dopaminergic systems*. Brain 1983, 106 (Pt 3): 643-53.
- Karson, C N. *Physiology of normal and abnormal blinking*. Adv Neurol 1988, 49: 25-37.
- Kertesz, A, I Nicholson, A Cancelliere, K Kassa und S E Black. *Motor impersistence: A right-hemisphere syndrome*. Neurology 1985, 35: 662-666.
- Lepore, F E. *Bilateral cerebral ptosis*. Neurology 1987, 37: 1043-1046.
- Nutt, J G. *Lid abnormalities secondary to cerebral hemisphere lesions*. Ann Neurol 1977, 1: 149-151.
- Passingham, R E (1993). The frontal lobes and voluntary action. Oxford, Oxford University Press.
- Penfield, W und E Boldrey. *Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation*. Brain 1937, 60: 398-443.
- Penfield, W und T Rasmussen (1952). The cerebral cortex of man. New York, Macmillan.
- Poeck, K und W Hacke (1998). Neurologie. Berlin-Heidelberg-New York, Springer-Verlag.
- Raichle, M E, J A Fiez, T O Videen, A M MacLeod, J V Pardo, P T Fox und S E Peterson. *Practice-related changes in human brain functional anatomy during nonmotor learning*. Cereb Cortex 1994, 4: 8-26.
- Schmidtke, K und J A Büttner-Ennever. *Nervous control of eyelid function*. Brain 1992, 115: 227-247.
- Schreurs, B G, A R McIntosh, M Bahro, P Herscovitch, T Sunderland und S E Molchan. *Lateralisation and behavioral correlation of changes in regional*

cerebral blood flow with classical conditioning of the human eyeblink response. J Neurophysiol 1997, 77: 2153-2163.

Schwartz, W J, C B Smith, L Davidsen, H Savaki, L Sokoloff, M Mata, D J Fink und H Gainer. *Metabolic mapping of functional activity in the hypothalamo-neurohypophysial system of the rat.* Science 1979, 205: 723-5.

Talairach, J und P Tournoux (1988). A co-planar stereotaxic atlas of the human brain. Stuttgart, Thieme.

Townsend, D, A Geissbuhler, M Defrise, E Hoffman, T Spinks, D Bailey, M Gilardi und T Jones. *Fully three-dimensional reconstruction for a PET camera with retractable septa.* IEEE Trans Med Imaging 1991, 10: 505-512.

Tsubota, K, K K Kwong, T Lee, J Nakamura und H Cheng. *Functional MRI of brain activation by eye blinking.* Exp Eye Res 1999, 1-7.

Wienhard, K, R Wagner und W D Heiss (1989). Physikalische Grundlagen. PET Grundlagen und Anwendung der Positronen-Emissions-Tomographie. W. D. Heiss. Berlin-Heidelberg-New York, Springer Verlag: 1-29.

Zald, D H und J V Pardo. *The functional neuroanatomy of voluntary swallowing.* Ann Neurol 1999, 46: 281-286.

8. Anhang

8.1. Abkürzungsverzeichnis

AC	anteriore Commissur
CT	Computertomographie
DLPFC	dorsolateraler prämotorischer Kortex
EMG	Elektromyogramm
fMRI	funktionelle Magnetresonanztomographie
M1	primär motorischer Kortex
PC	posteriore Commissur
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
rCBF	regionaler zerebraler Blutfluss
SD	Standardabweichung
SMA	supplemetär motorische Area
SPM	statistisches parametrisches Mapping

8.2. Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Biologische Daten der Probanden	18
Tabelle 2: Frequenzdaten der Probanden	27
Tabelle 3: Regionen und Koordinaten der lokalen Maxima des rCBF-Anstiegs die mit dem Vergleich selbst-initiierte Bewegung gegen Ruhe assoziiert sind	31
Tabelle 4: Regionen und Koordinaten der lokalen Maxima des rCBF-Anstiegs die mit dem Vergleich extern getriggerte Bewegung gegen Ruhe assoziiert sind	34
Tabelle 5: Regionen und Koordinaten der lokalen Maxima des rCBF-Anstiegs die mit dem Vergleich selbst initiierte gegen extern getriggerte Bewegung assoziiert sind	37

8.3. Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Motorischen Daten im Vergleich Selbst initiierte gegen Extern getriggerte Lidbewegung	28
Abbildung 2.1: Graphische Darstellung (SPM): Zunahme des rCBF während selbst initiierten Lidbewegungen gegenüber Ruhe	32
Abbildung 2.2: 3D-rekonstruiertes PET-Aktivierungsbild in transversaler Aufsicht: Zunahme des rCBF während selbst initiierten Lidbewegungen gegenüber Ruhe	33
Abbildung 3.1: Graphische Darstellung (SPM): Zunahme des rCBF während extern getriggerten Lidbewegungen gegenüber Ruhe	35
Abbildung 3.2: 3D-rekonstruiertes PET-Aktivierungsbild in transversaler Aufsicht: Zunahme des rCBF während extern getriggerten Lidbewegungen gegenüber Ruhe	36
Abbildung 4.1: Graphische Darstellung (SPM): Zunahme des rCBF während selbst initiierten gegenüber extern getriggerten Lidbewegungen	38
Abbildung 4.2: 3D-rekonstruiertes PET-Aktivierungsbild in transversaler Aufsicht: Zunahme des rCBF während selbst initiierten gegenüber extern getriggerten Lidbewegungen	39

8.4. Erhebungsbögen

7.4.1. Datenerhebungsbogen der Probanden

ERFASSUNGSBOGEN PROBANDEN

Personalien

1. Lfd. Nr.:
2. Scannr:
3. Datum:
4. Name:
5. Vorname:
6. Geb. Dat.:
7. Geschlecht:
8. Alter:

Status:

9. Händigkeit:
10. Medikation:
11. neurol. Anamnese:

7.4.2. Dokumentationsbogen der PET-Untersuchung

SCANNUMMER: _____	Datum: _____
<input type="checkbox"/> Proband NAME: _____	Geburtsdatum: _____
<input type="checkbox"/> Patient VORNAME: _____	Nummer: _____

Experimentelle Zustände:

A	Selbst initiierte Motorik	<i>„Blinzeln sie alle ein bis zwei Sekunden. Der Lidschluss soll ein schneller, vollständiger Schluss des Lidspalts sein. Ignorieren Sie den Folgeton.“</i>
B	Extern getriggerte Motorik	<i>„Blinzeln Sie sofort nach jedem Ton und nur dann. Antizipieren Sie die Töne nicht.“</i>
C	Ruhe	<i>„Liegen Sie mit geschlossenen Augen. Bewegen Sie die Augen und das Lid nicht. Ignorieren Sie den Tongeber.“</i>

Nr.	Abk.	Intervall (ms)	Frequenz (Hz)	falsch +	falsch -	Anmerkungen
1	A					
2	B					
3	C					
4	A					
5	B					
6	C					
7	A					
8	B					
9	C					
10	A					
11	B					
12	C					

Danksagung

An dieser Stelle danke ich allen sehr herzlich, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Priv. Doz. Dr. med. A.O. Ceballos-Baumann für die Überlassung des Themas meiner Dissertation, die ausgezeichnete Betreuung und die inspirierenden Diskussionen sowie die wertvollen Hinweise und Ratschläge bei der Erstellung dieser Arbeit.

Weiterhin danke ich Herrn Univ.-Prof. Dr. med. B. Conrad, Direktor der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München, für die Möglichkeit, diese Arbeit an der Neurologischen Klinik durchführen zu können sowie die vortrefflichen Arbeitsbedingungen.

Ich danke Herrn Univ.-Prof. Dr. med. M. Schwaiger, Direktor der Nuklearmedizinischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München, für die Ermöglichung der Durchführung der Untersuchungen.

Außerdem danke ich den Mitarbeitern der Nuklearmedizin für die hervorragende Zusammenarbeit bei den Untersuchungen im Positronen-Emissions-Tomographen.

Ebenfalls danke ich Herrn Dipl.-Ing. H. Riescher für die tatkräftige Unterstützung bei der technischen Durchführung der Auswertung.

Meiner Familie und meinen Freunden möchte ich ganz besonders herzlich danken für ihre Unterstützung und Geduld während der Fertigstellung meiner Dissertationsarbeit.