

Funktionelle Kernspinuntersuchung bei
Diadochokinese des Unterarmes mit
kinematischer Bewegungskontrolle

J. Florian Castrop

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. Förstl)

Funktionelle Kernspinuntersuchung bei Diadochokinese des Unterarmes mit kinematischer Bewegungskontrolle

J. Florian Castrop

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. Priv.-Doz. Dr. Th. Jahn
2. Univ.-Prof. Dr. B. Conrad

Die Dissertation wurde am 12.05.2004 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 29.09.2004
angenommen.

Meinem Bruder Hayo

Inhaltsverzeichnis:

1 Einleitung	8
1.1 Diadochokineseprüfung in der klinischen Untersuchung	10
1.2 Funktionelle Anatomie des Unterarmes	12
1.3 Zerebrale Kontrolle der Willkürmotorik	13
1.4 Grundlagen der funktionellen Kernspintomographie (fMRT)	15
1.4.1 Signalentstehung in der Kernspintomographie	16
1.4.2 Der BOLD-Effekt	21
1.4.3 Statistische Grundlagen der fMRT-Analyse	24
1.5 Zielsetzung der Arbeit	30
2 Methoden	32
2.1 Probanden	32
2.2 Paradigma	33
2.3 Datenakquisition	35
2.3.1 fMRT-Daten	35
2.3.2 Kinematische Daten	37
2.4 Versuchsablauf	41
2.5 Datenanalyse	42
2.5.1 Analyse der kinematischen Daten	42
2.5.2 Analyse der fMRT-Daten	47
3 Ergebnisse	53
3.1 Allgemeine Verhaltensdaten	53
3.1.1 Reaktionszeiten	53
3.1.2 Kopfbewegungen	54
3.2 Gruppenanalysen der fMRT-Daten	56
3.2.1 PS <i>rechts flüssig</i> / Ruhe	56
3.2.2 PS <i>links flüssig</i> / Ruhe	58
3.2.3 PS <i>schnell</i> / <i>flüssig</i>	59
3.2.4 PS <i>rechts</i> / <i>links</i> , parametrisch	60
3.2.5 PS Test-Retest	61
3.3 Kinematische Analyse der PS-Daten	61
3.3.1 Frequenz	62
3.3.2 Amplitude	62
3.3.3 Variationskoeffizient Geschwindigkeitsmaxima	62
4 Diskussion	64
4.1 Zerebrale Aktivierungsmuster	64
4.1.1 Primärsensomotorischer Kortex	64
4.1.2 Prämotorischer Kortex	65
4.1.3 Subkortikale motorische Zentren	66

4.1.4 Kategorischer Vergleich der Instruktionen und parametrische Analyse	68
4.1.5 Weitere kortikale Aktivierungen	70
4.1.6 Test-Retest-Effekte	71
4.2 Kinematische Analyse	72
4.2.1 Frequenz	72
4.2.2 Amplitude	72
4.2.3 Variationskoeffizient Geschwindigkeitsmaxima	73
5 Zusammenfassung	75
6 Literaturverzeichnis	78
7 Anhang	93
7.1 Abbildungen und Tabellen	93
7.1.1 Abbildungsverzeichnis	93
7.1.2 Tabellenverzeichnis	94
7.2 Probandenaufklärung und Einverständniserklärung	95
7.3 Quellcode der IDL-Routinen	102
7.3.1 ps2cs.pro	102
7.3.2 soas_covar.pro	116
7.3.3 ableit.pro	120
Danksagung	121

Abkürzungen

AC:	<i>Commissura anterior cerebri</i>
AC-PC:	Interkommissurenlinie – Verbindungslinie <i>commissura anterior / posterior cerebri</i>
ASCII:	<i>American Standard Code for Information Interchange</i>
ATP:	Adenosintriphosphat
BA:	Brodmann Area
B:	Magnetische Flussdichte (in Tesla)
BOLD:	<i>Blood oxygenation level-dependent</i>
CCZ:	Kaudale zinguläre motorische Area
EPI:	<i>Echoplanar imaging</i>
FDR:	<i>False discovery rate</i>
fMRI:	<i>Functional magnetic resonance imaging</i> (syn. fMRT)
fMRT:	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FWER:	<i>Familywise error rate</i>
FWHM:	<i>Full width at half maximum</i>
G:	Giga (10^9)
GPI/GPe:	<i>Globus pallidus internus/externus</i>
Hz:	Herz
J:	Joule
K ⁺ :	Kalium-Ionen
M:	kontextabhängig <i>musculus</i> , Mittelwert
M1:	Primärmotorischer Kortex
MNI:	<i>Montreal Neurological Institute</i>
ms:	Millisekunden
N:	<i>Nervus</i>
Na/K-ATPase:	ATP-verbrauchender 3-Natrium-2-Kalium-Antiporter
NSS:	<i>Neurological soft signs</i>
Nucl:	<i>Nucleus</i>
PET:	Positronen-Emissions-Tomographie
PMd:	Dorsolateraler prämotorischer Kortex

PMv:	Ventrolateraler prämotorischer Kortex
PS:	Pronation-Supinationsbewegung
PSD:	Pronation-Supinations-Device (-Messgerät)
rCBF:	<i>Regional cerebral blood flow</i>
RCZa:	Rostrale zinguläre motorische Area (anteriorer Teil)
RCZp:	Rostrale zinguläre motorische Area (posteriorer Teil)
RF:	<i>Radio frequency</i>
ROI:	<i>Region of interest</i>
s:	Sekunden
S1:	Primärsensorischer Kortex
SD:	Standardabweichung
SMA:	Supplementärmotorische Area
SNpr:	<i>Substantia nigra, pars reticularis</i>
SNR:	<i>Signal to noise ratio</i> , Signal-zu-Rausch-Verhältnis
SOA:	<i>Stimulus onset asynchrony</i>
SPECT:	<i>Single photon emission tomography</i>
SPM:	<i>Statistical parametric map / mapping</i>
T:	Tesla
T1/T2 (auch T ₁ /T ₂):	Zeitkonstante der longitudinalen/transversalen Relaxation
TR/TE:	<i>Time of repetition/echo</i> , Repetitions-/Echozeit
V:	Volt
VCA-Linie:	Lotrechte zur AC-PC-Linie durch die <i>commissura anterior</i>
VLpFC:	Ventrolateraler präfrontaler Kortex

(Anmerkung: Lateinische und Englische Termini sind hier und im Text kursiv gedruckt.)

1 Einleitung

Ein komplexes Gelenk mit seinem Bandapparat, zahlreiche Muskeln und ein mit präziser Leichtigkeit abgestimmtes System aus motorischer Steuerung und sensibler Kontrolle sind nötig, damit der gesunde Mensch eine scheinbar so einfache Bewegung wie die Diadochokinese des Unterarmes mit hohem Tempo und ohne nennenswerte *bewusste* Anstrengung ausführen kann.

Den beteiligten Strukturen entsprechend sind eine Vielzahl von neurologischen Erkrankungen bekannt, bei denen das flüssig alternierende Pro- und Supinieren der Hand beeinträchtigt ist (siehe 1.1, S. 10).

So ist es beispielsweise bekannt, dass hochautomatisierte Bewegungen bei an Schizophrenie erkrankten Patienten in ca. 70 Prozent der Fälle pathologisch gestört sind, und dies auch unabhängig von extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen antipsychotischer Medikation (43, 51, 67). Immerhin wurden bei Schizophreniepatienten zahlreiche unspezifische neurologische Defizite – zusammengefasst als *neurological soft signs* (NSS) – beschrieben; erste Berichte hierüber gehen auf den Anfang des letzten Jahrhunderts (62) bereits vor der Neuroleptika-Ära zurück. Bislang existieren nur Spekulationen über ein zugrundeliegendes neurophysiologisches Korrelat: So diskutieren Middleton und Strick (77), fast der gesamte psychiatrische Symptomenkomplex der Schizophrenie (inklusive NSS) ließe sich auf eine Störung der von der *pars reticularis substantiae nigrae* (SNpr) ausgehenden zahlreichen neuronalen Schleifen zurückführen; die Autoren betonen jedoch den spekulativen Charakter dieser These.

Es wurde eine Reihe standardisierter Untersuchungsinstrumente zur Erfassung von NSS entwickelt (51), die lediglich auf qualitativen

Einschätzungen basierten (13, 92, 95). Seitdem beschäftigten sich zahlreiche Studien mit der quantifizierenden Beschreibung von NSS (52, 53) und besonders mit der Suche nach Korrelaten im zerebralen Aktivierungsmuster bei Dysdiadochokinese, einem potentiellen Schizotaxie-Indikator (74), und dies mit z. T. widersprüchlichen Ergebnissen: Während in den Untersuchungen von Schröder et al. (94, 96) und Mattay et al. (70) bei uneinheitlich medizierten Patienten von zerebralen Minderaktivierungen im primärsensomotorischen Kortex (M1/S1) und in der supplementärmotorischen Area (SMA) im Vergleich zu gesunden Probanden berichtet wird, konnte dies in den Arbeiten von Buckley et al. und Braus et al. (9, 14) nicht bestätigt werden. Braus et al. differenzierten zwischen unmedizierten Patienten, „konventionell“ medizierten und solchen, die atypische Neuroleptika erhielten: Unterschiede zwischen Schizophreniepatienten und Gesunden ließen sich bei den medizierten, nicht jedoch bei den unmedizierten nachweisen.

In der Übersichtsarbeit von Hempel und Schröder (44) wird die Diskrepanz dieser Ergebnisse einerseits auf die Heterogenität der untersuchten Patientenkollektive zurückgeführt (bezüglich Krankheitsdauer, Schizophreniesubtyp, gegenwärtige und zurückliegende Medikation etc.), andererseits aber auch auf die Unterschiede im methodischen Ansatz. So wurde nur in einer der Studien (94) die Pronation-Supinationsbewegung (PS) kinematisch aufgezeichnet, um die Patienten auch im Hinblick auf die Verhaltensdaten evaluieren zu können. Andererseits kam in dieser Untersuchung lediglich Einzelschicht-fMRT zum Einsatz, wodurch die untersuchten Gehirnstrukturen subjektiver Auswahl unterlagen. Außerdem war die PS-Messapparatur so konstruiert, dass die Versuchsteilnehmer mit parallel zum Rumpf ausgestrecktem Arm rotierten und folglich keineswegs eine isolierte PS des Unterarmes, vielmehr eine Kombinationsbewegung mit Drehung im Schultergelenk durchführten. Eine solche Bewegung entspricht

nicht der klinischen Routineuntersuchung; außerdem können bei Rotationen im Schultergelenk Mitbewegungen des Kopfes nicht ausgeschlossen werden, die das fMRT-Signal stören und über stimuluskorrelierte Kopfbewegungen zu irrtümlich detektierten zerebralen Aktivierungen führen können (siehe 2.5.2.1, S. 48).

Die vorliegende Arbeit entwickelte sich ausgehend von dieser methodischen Problematik. Zum einen war es das Ziel, eine Methode zu entwickeln, die – übertragbar auf verschiedene neurologische und psychiatrische Fragestellungen – die PS in den beengten Bedingungen eines Kernspintomographen präzise erfasst und dabei mit einer schnellen Kernspinsequenz 3D-Datensätze des gesamten Gehirns (*whole brain fMRI*) aufzeichnet. Zum anderen sollte untersucht werden, welche Anteile des motorischen Netzwerkes beim Gesunden an der Durchführung einer so einfachen, kaum *bewusster* Kontrolle bedürftigen Bewegung beteiligt sind; anhand der kinematischen Analyse galt es zu belegen, dass trotz der räumlichen Limitierungen im Kernspintomographen und der durch eine mechanische Messanordnung zwangsläufig bedingten Bewegungseinschränkungen eine PS durchführbar ist, die die kinematischen Charakteristika hochautomatisierter Motorik erfüllt.

1.1 Diadochokineseprüfung in der klinischen Untersuchung

Um die Feinmotorik zu prüfen, wird in der neurologisch-klinischen Routineuntersuchung der Patient aufgefordert, mit rechtwinklig gebeugtem Ellenbogen ein- oder beidhändig möglichst schnell alternierend zu pro- und supinieren. Dabei wird die Bewegung im Hinblick auf Geschwindigkeit

(einzeln und im Seitenvergleich) und Rhythmisierung vom Untersucher subjektiv beurteilt. Der Normalbefund, die Fähigkeit zu rascher, flüssiger und rhythmischer Diadochokinese wird als Eudiadochokinese, Verlangsamung als Bradydiadochokinese und Beeinträchtigungen im Hinblick auf Flüssig- und Regelmäßigkeit als Dysdiadochokinese, oder im Extremfall als Adiadochokinese bezeichnet (69, 87).

Bei dieser im Vergleich zur skalierten klinischen Pallästhesie- oder Kraftprüfung groben und rein subjektiven Beurteilung der Feinmotorik treten Paresen, zerebelläre Läsionen (im Sinne einer zerebellären Ataxie) und extrapyramidale Hyper-/ und Hypokinesen zutage. Jedoch zeigten Diadochokineseuntersuchungen mit apparativer kinematischer Aufzeichnung an Schizophreniepatienten (53) und an Patienten mit (v. a. ischämischen) Läsionen der zur Bewegung ipsilateralen Hemisphäre (45), dass bei diesen Patienten erst differenziertere Bewegungsanalysen pathologische Befunde ergaben: Hinsichtlich Bewegungsamplitude und Frequenzmaximum – die beiden in der nicht-apparativen klinischen Untersuchung am ehesten erfassbaren Parameter – ergaben sich in beiden Patientengruppen keine relevanten Differenzen zwischen Patienten und Probanden im Sinne einer Verlangsamung oder Verminderung des Rotationsumfanges. Allerdings wiesen die Schizophreniepatienten im Gruppenvergleich signifikante Unterschiede in den Variationskoeffizienten der Geschwindigkeits- und Beschleunigungsmaxima und die Hemisphärenläsion-Patienten in den Variationskoeffizienten der Phasendauerwerte, Amplituden und Geschwindigkeitsmaxima auf. Diese Befunde deuten auf das Unvermögen der jeweiligen Patienten zur Durchführung einer automatisierten und entsprechend intraindividuell weitgehend konstanten Diadochokinese hin.

Der klinischen Routineuntersuchung können solche diskret pathologischen Befunde entgehen. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, eine präzise

apparative Diadochokineseaufzeichnung unter fMRT-Bedingungen zu etablieren.

1.2 Funktionelle Anatomie des Unterarmes

Die Pronation-Supinationsbewegung des Unterarmes wird proximal ausschließlich in der *articulatio cubiti* ausgeführt. In diesem Trochoginglymus¹ artikulieren die *trochlea humeri* mit der *incisura trochlearis ulnae* in der *articulatio humeroulnaris*, das *capitulum humeri* mit der *fovea articularis capitis radii* in der *articulatio humeroradialis* und die *circumferentia articularis capitis radii* mit der *incisura radialis ulnae* in der *articulatio radioulnaris proximalis* (1).

Die *articulatio humeroulnaris* ist ein knöchern geführtes Scharniergelenk mit einem Bewegungsumfang von ca. 0°-0°-150° (Extension-Flexion) nach der Neutral-Null-Methode. Pronation-Supinationsbewegungen dagegen werden durch die *articulatio humeroradialis* ermöglicht mit einem Bewegungsumfang von ca. 90°-0°-90°. Der knöchernen Form der beteiligten Strukturen nach, mit dem *capitulum humeri* als Gelenkkopf und der *fovea articularis radii* als Gelenkpfanne, handelt es sich um ein Kugelgelenk mit drei Freiheitsgraden; durch das *ligamentum anulare radii* und die *membrana interossea antebrachii* wird jedoch mit der Abduktion-Adduktion ein Bewegungsgrad unterbunden, so dass nur Flexion-Extension und Rotation möglich sind. Die ebenfalls proximal an der PS beteiligte *articulatio radioulnaris proximalis* ist ein durch das *ligamentum anulare radii* geführtes Drehgelenk: Bei Rotationsbewegungen dreht sich das Radiusköpfchen mit seiner Zirkumferenz in der *incisura radialis ulnae*, seiner Gelenkpfanne. Distal ist die *articulatio radioulnaris distalis* für die Rotationsbewegungen

¹ Drehscharniergelenk

verantwortlich: Die *incisura ulnaris radii* schwenkt dabei um die *circumferentia articularis capitis ulnae*.

In Supination stehen *radius* und *ulna* zueinander parallel, während in Pronation der *radius* die *ulna* überkreuzt. Nach neueren Erkenntnissen bleibt die *ulna* hierbei jedoch nicht vollständig in ihrer Position, sondern erfährt eine laterale Ausweichbewegung von ca. 7° (101).

Tabelle 1.1 fasst die an der PS beteiligten Muskeln mit Innervation zusammen (1).

Supination	Pronation
M. biceps brachii (MU)	M. pronator teres (ME)
M. supinator (RA)	M. pronator quadratus (ME)
M. brachioradialis (RA) (in Pronation)	M. brachioradialis (RA) (in Supination)
M. extensor indicis (RA)	M. flexor carpi radialis (ME)
M. extensor pollicis longus (RA)	M. palmaris longus (ME)
M. extensor pollicis brevis (RA)	M. extensor carpi radialis longus (RA)
M. abductor pollicis longus (RA)	

Tabelle 1.1: Übersicht über die agonistischen und antagonistischen Muskeln der PS. Innervation: (ME): N. medianus; (MU): N. musculocutaneus; (RA): N. radialis

1.3 Zerebrale Kontrolle der Willkürmotorik

Im folgenden Abschnitt soll eine knappe Übersicht gegeben werden über die kortikalen und subkortikalen zerebralen motorischen Kontrollzentren:

An der Kontrolle der Willkürmotorik können in Abhängigkeit von der motorischen Aufgabe eine Vielzahl hierarchisch gegliederter zerebraler Strukturen beteiligt sein, unter anderem der primärmotorische Kortex, Anteile des prämotorischen Kortex, der Basalganglien, des Zerebellums, und des präfrontalen Kortex:

Der primärmotorische Kortex (BA ²4, anteriore Bank des *sulcus centralis*, und damit nur ein geringer Teil des *gyrus praecentralis* (91)), nimmt die niedrigste hierarchische Stufe des kortikalen motorischen Systems ein (35); seine Axone projizieren direkt zu den α -Motoneuronen des Rückenmarks und der motorischen Hirnnervenkerne.

Der prämotorische Kortex gliedert sich in mediale, dem Interhemisphärenspalt zugewandte, und laterale Anteile der Großhirnkonvexität (86). Erstere werden unterteilt einerseits in die kaudale SMA proper³ und die durch die VCA-Linie⁴ abgegrenzte rostrale prä-SMA (jeweils Anteile der BA 6) und andererseits in die drei motorischen zingulären Anteile RCZa, RCZp und CCZ⁵ im *sulcus cinguli* (BA 24 und 32). Die lateralen Areae des prämotorischen Kortex wiederum werden in dorsale (BA 6) und ventrale Bezirke untergliedert (BA 6 und 44): Den dorsolateralen prämotorischen Kortex (PMd) mit einem funktionell zu differenzierenden rostralen und kaudalen Anteil, und den ventrolateralen prämotorischen Kortex (PMv) (61).

Keineswegs sind diese multiplen motorischen Areale funktionell gleichzusetzen; so wird beispielsweise die prä-SMA eher dem präfrontalen Kortex und höhergradigen Aspekten motorischer Kontrolle zugerechnet, wohingegen die SMA proper im Kontext der motorischen Exekutive und der Kontrolle „einfacher“ Aspekte einer motorischen Aufgabe gesehen wird (85, 86).

Von den eingangs erwähnten kortikalen Zentren gilt der präfrontale Kortex als die Spitze der motorischen Hierarchie und oberstes Zentrum der

² Brodmann Area (nach Korbinian Brodmann, 1868-1918)

³ Supplementär-motorische Area

⁴ Lotrechte zur AC-PC-Linie durch die *commissura anterior*

⁵ Anteriore und posteriore rostrale zinguläre motorische Area, kaudale zinguläre motorische Area

Exekutive (35, 84). Das Zerebellum und die Basalganglien (*putamen, nucleus caudatus, pallidum* mit *globus pallidus internus* und *externus* (GPI und GPe), *nucleus subthalamicus* und *substantia nigra*) stehen über mehrere Schleifen (60, 77) in reziproker Verbindung mit dem primärmotorischen und dem prämotorischen Kortex, dem Frontalen Augenfeld, dem präfrontalen Kortex und dem inferotemporalen Kortex. In Hinblick auf ihre motorische (und entsprechend den genannten Verbindungen keineswegs einzige) Funktion wird vermutet, die Basalganglien seien unter anderem an der Kontrolle automatisierter oder hochtrainierter Bewegungen in Beziehung zu relevanten sensorischen Inputs beteiligt (60). Das Zerebellum wiederum gilt als wichtiges Zentrum für motorische Kontrolle, Koordination und für motorisches Lernen und Timing (76).

1.4 Grundlagen der funktionellen Kernspintomographie (fMRT)

Die funktionelle Kernspintomographie ermöglicht es, mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung (3, 17, 22) regionale Gehirnaktivität zu visualisieren. Dabei wird im Gegensatz zur Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und *Single Photon Emission Tomography* (SPECT), die ihrerseits eine geringere örtlich-zeitliche Auflösung bieten, auf die Applikation eines Kontrastmittels verzichtet. Aus diesem Grunde können fMRT-Messungen beliebig oft wiederholt werden (z. B. bei einem motorischen Paradigma mit einer anderen Geschwindigkeitsinstruktion oder bei klinischen Untersuchungen vor und nach einer therapeutischen Maßnahme), und es lassen sich wegen der zeitlichen Auflösung auch zeitabhängige parametrische Aussagen bezüglich der beobachteten Gehirnaktivität machen.

Die der (funktionellen) Kernspintomographie zugrunde liegenden physikalischen Prinzipien sind überaus komplex; eine umfassende Abhandlung dieses Sujets kann daher nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit sein. Dennoch erscheint ein kurzer Überblick über die Signalentstehung in der Kernspintomographie und über den der fMRT zugrundeliegenden BOLD⁶-Effekt angebracht.

1.4.1 Signalentstehung in der Kernspintomographie

Ein im folgenden Abschnitt (42, 49) wesentliches Grundprinzip ist die elektromagnetische Wechselwirkung: Ändert sich ein elektrisches Feld, so induziert es stets ein magnetisches Feld, gleichzeitig verursacht auch ein sich änderndes magnetisches Feld immer ein elektrisches.

Betrachtet man den Spin von Wasserstoffkernen, die bei der Kernspintomographie in erster Linie involviert sind, als Bewegung (und somit zeitlich-örtliche Änderung) elektrischer Ladung, dann liegt es auf der Hand, dass gemäß der elektromagnetischen Wechselwirkung Wasserstoffkerne die Eigenschaft magnetischer Dipole aufweisen.

Werden nun Wasserstoffkerne in ein äußeres Magnetfeld \vec{B}_0 gebracht, dann nehmen sie zwei diskrete Energieniveaus ein: entlang oder entgegengesetzt zu \vec{B}_0 . Der Unterschied ΔE zwischen beiden Energieniveaus beträgt:

$$\Delta E = \frac{\gamma \cdot h \cdot B_0}{2\pi} \quad \{1\}$$

Hierbei ist γ die Larmor-Konstante (für Protonen 42,58 MHz/T) und h das Plancksche Wirkungsquantum ($6,626 \times 10^{-34}$ J s).

⁶ *Blood oxygen level dependent*

Da dieser Energieunterschied überaus klein ist und da die Wahrscheinlichkeit für einen Wechsel des Energieniveaus umso größer wird, je mehr Dipole sich in einem Niveau befinden, entsteht ein thermisches Gleichgewicht zwischen beiden Zuständen; so unterscheidet sich die Anzahl von Protonen, die sich entlang bzw. entgegengesetzt zum Magnetfeld ausrichten, nur geringfügig: Bei $B_0 = 1,5$ T und Raumtemperatur überwiegt die Anzahl der Wasserstoffkerne, die das energieärmere Niveau (d. h. entlang des äußeren Feldes ausgerichtet) einnehmen nur ca. um den Faktor $1/0,99999$. Allgemein formuliert lautet das Verhältnis mit N^- (Anzahl der antiparallel ausgerichteten Dipole), N^+ (Anzahl der parallel ausgerichteten Dipole), T (Temperatur) und der Boltzmann-Konstante k ($1,381 \times 10^{-23}$ J K⁻¹):

$$\frac{N^-}{N^+} = e^{-\Delta E/kT} \quad \{2\}$$

Aus diesem geringen Unterschied resultiert im Gleichgewichtszustand zwischen den beiden Zuständen eine leichte Magnetisierung mit dem Betrag M_0 parallel zum Vektor von B_0 .

1.4.1.1 Die longitudinale Relaxation

Wird ein Körper aus unmagnetisierter Umgebung⁷ in das magnetische Feld eines MRT-Scanners eingebracht, dann stellt sich der beschriebene Gleichgewichtszustand und damit die Magnetisierung M_0 ein.

Wird nun das Längsmagnetisierungsgleichgewicht gestört, indem die Protonendipole in Richtung der XY-Ebene ausgelenkt werden (siehe 1.4.1.3,

⁷ Das erdmagnetische Feld ist dabei vernachlässigbar klein: Das Feld (i. e. die magnetische Flussdichte) eines 1,5 T-Scanners zum Beispiel ist ca. 30.000 mal stärker.

S. 20) – im Falle einer Auslenkung um 90° gilt $M_0=0$ –, dann stellt sich mit einer definierten Latenz der Ausgangszustand wieder ein: Dieser Vorgang wird *Longitudinale Relaxation* genannt. Ihre Dauer, charakterisiert durch die Zeitkonstante T_1 , ist abhängig von der Temperatur und der chemischen Umgebung, in der sich die Protonen befinden. Sie ist zum Beispiel bei einem 1,5 T-Feld in Wasser in der Größenordnung von 2 s, im Fett dagegen im 1/100 s-Bereich. Die Longitudinale Relaxation, also die Annäherung der Gesamtmagnetisierung M_Z der Protonen in Richtung des äußeren Feldes an M_0 über die Zeit t wird beschrieben durch die Gleichung:

$$M_Z = M_0 \cdot \left(1 - e^{-t/T_1}\right) \quad \{3\}$$

(Z ist dabei die Richtung parallel zum äußeren Magnetfeld; des weiteren bezeichnet man mit X die zu Z rechtwinklige Achse in der Horizontalen und mit Y die zu Z und X rechtwinklige Achse in der Vertikalen.) Die unterschiedlichen T_1 -Werte in biologischen Geweben (z. B. im Gehirn zwischen grauer und weißer Substanz und Liquor) bestimmen den Kontrast in T_1 -gewichteten Sequenzen mit relativ zu T_2 -Sequenzen kurzen TR^8 - und TE^9 -Werten.

1.4.1.2 Die transversale Relaxation

Wegen ihres Spins verfügen Wasserstoffkerne über ein Drehimpulsmoment, das sie, wenn aus der ursprünglichen Position gebracht, wie ein angestoßener Kreisel um den Gravitationsvektor, um den Magnetfeldvektor mit einer bestimmten Frequenz *präzessieren* lässt; diese Frequenz ist die nur

⁸ *Time of repetition*: Repetitionszeit, Zeit zwischen zwei RF-Impulsen

⁹ *Time of echo*: Echozeit, Zeit zwischen RF-Puls und Signalmessung

von der angelegten magnetischen Feldstärke abhängige *Larmor*¹⁰-Frequenz f_L (mit der Larmor-Konstante γ , siehe 1.4.1, S. 16):

$$f_L = \gamma \cdot B_0 \quad \{4\}$$

Wenn die Protonen bei dieser Präzessionsbewegung sich in Phase (d. h. mit zueinander gleicher Winkelposition) befinden, dann entsteht ein mit der Larmorfrequenz in der XY-Ebene rotierendes magnetisches Feld M_{XY} als Summe der Einzeldipole (bzw. ihrer Vektorkomponente in XY-Richtung).

Dieses oszillierende Magnetfeld ist das im Kernspintomographen gemessene MRT-Signal.

Geraten die Protonen allerdings außer Phase – sogenannte *transversale Relaxation* mit der Zeitkonstante $T_{2\text{obs}}$ ¹¹ –, so wird M_{XY} null, da die stochastisch ausgerichteten Magnetfeldvektoren sich insgesamt gegenseitig auslöschen.

Analog zu Gleichung {3} lässt sich die T_2 -Relaxation beschreiben durch:

$$M_{XY} = M_0 \cdot e^{-t/T_2} \quad \{5\}$$

Zwei wesentliche Einflussgrößen tragen im biologischen Gewebe zur regional unterschiedlichen $T_{2\text{obs}}$ -Relaxation bei: Makroskopische und mikroskopischen Feldinhomogenitäten (d. h. regionale Unterschiede der magnetischen Suszeptibilität, siehe 1.4.2, S. 21) – T_2^* – und Interaktionen auf (sub-) atomarem (z. B. Interaktion zwischen Wasserstoffkernen) und molekularem Niveau im Sinne von Energietransfers – T_2 –. Die Dauer der

¹⁰ Benannt nach Sir Joseph Larmor, englischer Physiker des 19. Jahrhunderts

¹¹ *obs* für *observed* - beobachtet

transversalen Relaxation bewegt sich in der Größenordnung von Milli- bis Zehntelsekunden.

1.4.1.3 Signalerzeugung: Spin-Echo und Gradienten-Echo

Um ein MRT-Signal zu erzeugen, wird das Objekt mit einem elektromagnetischen Impuls (RF^{12} -Puls) bestrahlt, dessen magnetischer Vektor B_1 senkrecht zu Z steht und dessen Frequenz der Larmorfrequenz (im 1,5 T-Scanner ca. 63 MHz) entspricht. In Abhängigkeit von Dauer und Intensität der Resonanzanregung werden die Protonen-Dipole aus ihrer Z -parallelen Ausrichtung um einen *flip angle* (in der vorliegenden Arbeit 85°) ausgelenkt und präzessieren mit f_L um die Z -Achse.

Die zunächst in Phase rotierenden Dipole erzeugen ein messbares Signal in der Empfangsspule, das rasch durch die $T_{2\text{obs}}$ -Relaxation zerfällt. Dabei sind wie oben gezeigt statische T_2^* -Effekte beteiligt, die im Gegensatz zur T_2 -Relaxation weniger im Gewebe selbst (z. B. *in* grauer oder weißer Substanz) auftreten, als an Gewebsgrenzen mit unterschiedlicher magnetischer Suszeptibilität (z. B. *zwischen* grauer und weißer Substanz). Die Erfindung der Spin-Echo-Sequenz (40) widmete sich diesem Problem: Durch einen zweiten Anregungspuls, der die Protonen-Dipole um 180° kippt, werden die T_2^* -Effekte reduziert, indem die relative Phasenposition der Dipole vertauscht wird: Konstante Magnetfeldinhomogenitäten vorausgesetzt, kommen die Protonen nun wieder in Phase und es resultiert das Spin-Echo, das als MRT-Signal gemessen wird. Eine solche Spin-Echo-Sequenz liegt den in dieser Untersuchung aufgezeichneten hochaufgelösten anatomischen T1-gewichteten Bildern zugrunde.

¹² *radio frequency*. Die Frequenz des elektromagnetischen Resonanzimpulses bewegt sich im Radiowellenbereich.

In der fMRT, die mit dem BOLD-Effekt (siehe 1.4.2, S. 21) in erster Linie auf dem T_2^* -Kontrast beruht und bei der möglichst kurze Akquisitionszeiten angestrebt werden, kommen andere Sequenzen zum Einsatz, wie in der vorliegenden Arbeit die Gradienten-Echo-EPI¹³-Sequenz: Während bei den langsamen Spin-Echo-Sequenzen für die Messung einer Schicht zahlreiche RF-Pulse gegeben werden müssen, erfolgt bei den EPI-Sequenzen nach einem Anregungspuls die Akquisition einer ganzen Schicht. Das Gradienten-Echo beruht im Gegensatz zum Spin-Echo nicht auf einem zusätzlichen 180°-RF-Puls; vielmehr wird hier das zu messende MRT-Signal durch die Gradienten selbst refokussiert (18). (Unter Gradienten werden hier die zusätzlich erzeugten Magnetfeldgradienten subsummiert, die der dreidimensionalen Ortskodierung in der MRT dienen – ein Thema, das hier nicht weiter erörtert werden soll.)

1.4.2 Der BOLD-Effekt

Die funktionelle Kernspintomographie erfasst auf der Basis des BOLD-Effekts (81, 82) indirekt neuronale Aktivität in Form lokaler und transienter Änderungen des T_2^* -Kontrasts. Dieser mehrstufige Prozess – von Aktionspotentialen zum MRT-Signal – soll im Folgenden kurz zusammengefasst werden:

Neuronale Aktivität – ob exzitatorisch oder inhibitorisch (99) – verursacht in erster Linie auf synaptischer Ebene (24), und hier vor allem an der Präsynapse (59), einen gesteigerten Energiebedarf, der eine Zunahme des Glukosemetabolismus und des Sauerstoffverbrauchs nach sich zieht. Die an der Koppelung zwischen neuronaler Aktivität und rCBF¹⁴ (neurovaskuläre Koppelung) beteiligten Mechanismen sind zum Teil noch Gegenstand

¹³ *echo planar imaging*

¹⁴ *regional cerebral blood flow* (regionaler zerebraler Blutfluss)

kontroverser Diskussionen (63). Es werden zwei Faktoren differenziert, die indirekt auf den vasomotorischen Tonus der zuführenden Arterien / Arteriolen Einfluss nehmen: Neuronale Aktivität per se und Gehirnstoffwechsel. Erstere führt während der sich an ein Aktionspotential anschließenden Repolarisationsphase zu neuronalem K^+ -Ausstrom. ATP-verbrauchende Ionenpumpen (z. B. die Na^+/K^+ -ATPase) stellen das Ionengleichgewicht wieder her mit der Folge einer Stoffwechselzunahme; vermutlich wird hierbei Adenosin freigesetzt und der lokale pH-Wert fällt ab (63). Alle drei Faktoren – pH-Abfall, K^+ - und Adenosinfreisetzung – wirken vasodilatatorisch.

Der bei weitem größte Anteil der im Gehirn verstoffwechselten Glukose wird oxidativ metabolisiert. Eine Steigerung der glukose- und somit sauerstoffverbrauchenden Prozesse legt zunächst eine *Abnahme* der regionalen Sauerstoffsättigung (bzw. des $[oxy-Hb]^{15}/[deoxy-Hb]^{16}$ -Quotienten) nahe. In der Tat wurde dieser Effekt als früher Abfall des MRT-Signals beschrieben (50, 75). Ihm schließt sich jedoch mit einigen Sekunden Latenz (zur statistischen Berücksichtigung dieser zeitlichen Verzögerung siehe 2.5.2.2, S. 49) ein *Anstieg* der Sauerstoffsättigung im venösen Schenkel des Kapillarbettts an, der in zahlreichen Untersuchungen mit verschiedensten Paradigmen – auch motorischen (80) – bestätigt wurde. So betrug beispielsweise in einer Studie die Zeit bis zum Erreichen der Hälfte des maximalen Signals im primärmotorischen Kortex nach Beginn einer Fingerbewegungsaufgabe im Mittel 3,5 Sekunden (100). Allgemein wird von einer Latenz von ca. vier bis acht Sekunden bis zum Maximum des Signals berichtet (28).

¹⁵ Konzentration des oxygenierten Hämoglobins

¹⁶ Konzentration des deoxygenierten Hämoglobins

Wie gezeigt führt gesteigerte neuronale Aktivität über Vasodilatation zu einem rCBF-Anstieg; dabei überwiegt auf kapillarer Ebene eine Zunahme der Blutflussgeschwindigkeit gegenüber einer Erhöhung des Blutvolumens im Kapillarbett (d. h. durch Rekrutierung von Reservekapillaren oder Kapillardilatation) (7). Dadurch sinkt aber die Kontaktzeit des Blutes mit dem Gewebe und somit auch die Sauerstoffextraktionsfraktion (99): Der [oxy-Hb]/[deoxy-Hb]-Quotient steigt.

Die Magnetisierung M in ein Magnetfeld eingebrachter Materie steht mit der Feldstärke H (in $A\ m^{-1}$) des angelegten Feldes in einem proportionalen Zusammenhang:

$$M = \chi \cdot H \quad \{6\}$$

Der Proportionalitätsfaktor χ wird Magnetische Suszeptibilität genannt, eine temperaturabhängige Materialkonstante. Bei $\chi > 0$ spricht man von Paramagnetismus, bei $\chi < 0$ von Diamagnetismus; überwiegen paramagnetische Eigenschaften (z. B. deoxy-Hb), so führt dies innerhalb der Materie zu einer Verstärkung, dominiert dagegen Diamagnetismus (z. B. oxy-Hb, Gehirngewebe), so resultiert eine Abschwächung der äußeren Feldstärke. In ein Magnetfeld eingebrachte Erythrozyten mit deoxy-Hb verursachen folglich lokale Magnetfeldstörungen (siehe 1.4.1.2, S. 18) durch die Suszeptibilitätsunterschiede zwischen paramagnetischem deoxy-Hb und umgebendem vor allem diamagnetischem Hirngewebe; die T_2^* -Relaxationszeit fällt und der Grauwert im T_2^* -gewichteten EPI-Bild verringert sich. Umgekehrt *erhöht* ein deoxy-Hb-Abfall das Bildsignal: So können Änderungen im [oxy-Hb]/[deoxy-Hb]-Quotienten, die indirekt mit neuronaler Aktivität assoziiert sind, im T_2^* -gewichteten MRT-Signal gemessen werden (16), auch wenn die paradigmaassoziierten lokalen

Signaländerungen nur wenige Prozent betragen: Die in der Literatur beschriebenen Werte variieren in Abhängigkeit vom Paradigma und dem eingesetzten Scanner – z. B. bei Gati et al. ca. $1,9 \pm 0,7$ % (36), bei Bandettini et al. ca. 4,3% (4).

1.4.3 Statistische Grundlagen der fMRT-Analyse

Ein einfaches Beispiel eines fMRT-Experiments und seiner Statistik ist ein kategorisches Blockdesign: Da die Signalunterschiede von grauer Substanz zwischen zwei Bedingungen (z. B. motorische Aufgabe versus Ruhe) relativ zum Signalrauschen gering sind (siehe 1.4.2, S. 21), bedarf es statistischer Methoden, um diejenigen Hirnregionen zu visualisieren, die ein vom Paradigma abhängiges Signalverhalten zeigen und damit auf neuronale Aktivität schließen lassen.

1.4.3.1 Das Allgemeine Lineare Modell

Die in der vorliegenden Arbeit angewandte Statistik in SPM99 (siehe 2.5.2, S. 47) basiert auf dem Allgemeinen Linearen Modell (*general linear model*) (33); dabei wird jeder dreidimensionale Bildpunkt (Voxel) einzeln getestet. Zunächst wird anhand von Hypothesen und Messgrößen das experimentelle Design über beschreibende Regressoren g definiert, die einerseits gesuchte Effekte (z. B. die lineare Korrelation des Signalverhaltens einer hypothetischen Hirnstruktur mit der Geschwindigkeit einer ausgeführten Bewegungsaufgabe) – *effects of interest* – widerspiegeln und andererseits auch störende Effekte – *effects of no interest* – modellieren. Beide Typen können einerseits kategorischer Natur sein, also Abschnitte des Datenzeitverlaufs verschiedenen Bedingungen zuordnen (z. B. Bewegung und Ruhe) und nehmen dann willkürliche Platzhalterzahlenwerte (1 und 0) ein. Zusätzlich können andererseits diskrete oder stetige Regressoren beispielsweise die Geschwindigkeiten bei der Ausführung

motorischer Aufgaben widerspiegeln (parametrische Regressoren). Für jede dieser Variablen wird nun über die Bestimmung der niedrigsten mittleren Abweichungsquadrate des Modells von den gemessenen fMRT-Daten ein Parameter β geschätzt:

$$x_{ij} = g_{i1}\beta_{1j} + g_{i2}\beta_{2j} + \dots + g_{iK}\beta_{Kj} + e_{ij} \quad \{7\}$$

Dabei ist x_{ij} die abhängige Variable (der Voxelwert) des Voxels j im Scan i , die Koeffizienten g_{iK} sind die das Design beschreibenden Variablen und β_{Kj} die zum k -ten Koeffizienten gehörenden Parameter, die für jeden Bildpunkt j geschätzt werden. e_{ij} spiegelt den residuellen Fehler wider, also jenen Teil des Datenzeitverlaufs, der nicht durch die prädefinierten Regressoren beschrieben werden kann.

Reformuliert man Gleichung {7} in Matrizenform, so ergibt sich die allgemeine Formel des *general linear models*:

$$X = G\beta + e \quad \{8\}$$

X ist die Datenmatrize mit den Elementen x_{ij} . Die Matrize G – die *design matrix* – beinhaltet die Koeffizienten g_{iK} mit einer Spalte für jeden Effekt und einer Zeile für jeden Scan. β ist die Parametermatrize mit den geschätzten β_{Kj} und e schließlich die Fehlermatrize mit den residuellen Fehlern e_{ij} .

Jedem Voxel wird so für jede Spalte der *design matrix* ein Parameter zugewiesen, wodurch eine dreidimensionale „Karte“ geschätzter Parameter entsteht.

Um zu testen, ob es Gehirnregionen gibt, deren Verhalten (i. e. der Zeitverlauf der Voxelwerte innerhalb der Struktur) im Experiment durch eine oder mehrere Spalte(n) der *design matrix* in signifikanter Weise zu

erklären ist, wird ein Kontrastvektor c definiert, mit dessen Elementen die Parametermatrize β multipliziert wird.

Am Beispiel von Abbildung 1.1 könnte c sinnvoller Weise als der Kontrastvektor $[1\ 0\ 0\ 0\ 0\ 0\ 0]$ definiert werden; falls dagegen lediglich der Unterschied zweier Effekte (ohne *effects of no interest*) untersucht würde, wäre c zum Beispiel $[-1\ 1]$.

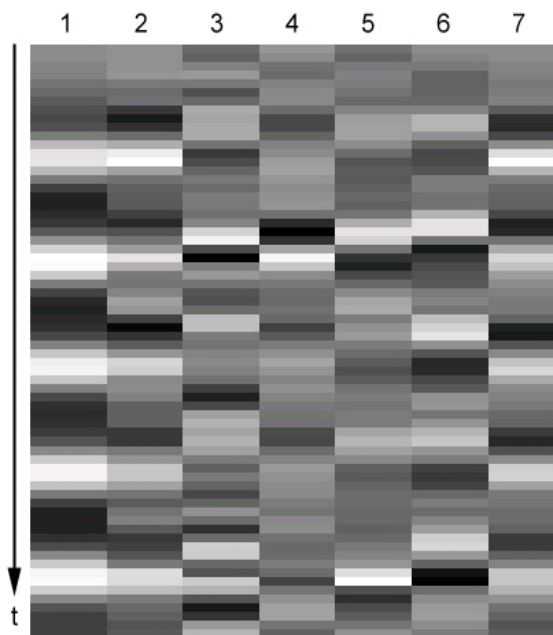


Abbildung 1.1: Beispiel einer design matrix aus den Daten der vorliegenden Arbeit: Spalte 1 beschreibt den zeitlichen Ablauf eines Messdurchganges (*effect of interest*): fünf Phasen mit motorischer Aufgabe (helle Werte) und 6 Ruhephasen (dunkle Werte). Jede Zeile entspricht einem Scan; die Übergänge zwischen den Phasen sind deshalb nicht scharf, da die Matrizenwerte mit der hämodynamischen Antwortfunktion „gefaltet“ werden (siehe 2.5.2.2, S. 49). Die Spalten 2 bis 7 enthalten die ersten zeitlichen Ableitungen der bei der Korrektur auf Kopfbewegungen ermittelten Translations- und Rotationswerte in jeweils drei Dimensionen (*effects of no interest*); t : Zeitachse.

Mit einer voxelweisen t-Statistik im Sinne von

$$t_j = c \cdot b_j / \varepsilon_j \quad \{9\}$$

wobei t_j der t-Wert des Voxels j , c der Kontrastvektor, b_j der Schätzwert für β_j und ε_j seine geschätzte Standardabweichung ist, entsteht eine SPM (*statistical parametric map*), eine dreidimensionale Darstellung statistischer Werte. Diese wiederum lassen sich farbcodiert auf eine anatomische

Gehirnaufnahme überlagern, wobei „aktivierte“ Gehirnregionen als *blobs* visualisiert werden.

1.4.3.2 Statistische Kontrolle multipler Tests

Bei der funktionellen Bildgebung mit voxelweiser statistischer Analyse verdient das „Problem der multiplen Testung“ Beachtung: Bei *einem* statistischen Test wird die Nullhypothese abgelehnt, wenn die Wahrscheinlichkeit für einen Fehler Erster Art (α -Fehler) kleiner als 5 % ist; ein solches Ergebnis wird der Konvention nach als signifikant betrachtet. Führt man allerdings viele Einzeltests durch – am Beispiel der vorliegenden Arbeit bei 114688 Voxel (64x64x28) – und ist bekannt, dass kein reales Aktivierungssignal existiert (z. B. in einem Datensatz mit Zufallswerten), so resultieren bei einem 5 %-Signifikanzniveau ca. 5700 erwartete *falsch positive* Voxel, also Bildpunkte, in denen irrtümlich Aktivierungen detektiert werden.

Zwei Möglichkeiten bestehen, dieses Problem zu lösen: Zum einen können explizite a-priori-Hypothesen aufgestellt werden, wodurch die Anzahl zu testender Voxel reduziert wird (beispielsweise bei einem motorischen Paradigma Aktivierungen im kontralateralen primärsensomotorischen Kortex). Explorative Studien, in denen Aktivierungen *irgendwo im Gehirn* gesucht sind, wären so aber unmöglich: Reale Aktivierungen außerhalb der vordefinierten ROIs¹⁷ würden der Untersuchung entgehen. Die alternative Option besteht daher in verschiedenen statistischen Kontrollmethoden; am bekanntesten ist die Bonferroni¹⁸-Korrektur, bei der das Signifikanzniveau α um die Anzahl k durchgeführter unabhängiger Tests korrigiert wird ($\alpha_{\text{korrigiert}} = \alpha/k$). Allerdings sind in der fMRT keineswegs alle Voxel

¹⁷ *Region of interest*: Definiertes Gebiet, das die zu untersuchende(n) Struktur(en) umspannt

¹⁸ Carlo Bonferroni (1892-1960)

voneinander statistisch unabhängig: Vor allem werden durch den Präprozessierungsschritt des *smoothings* (siehe 2.5.2.1, S. 48), bei dem ein Voxel durch eine mathematische Funktion seines Wertes und der Werte der umgebenden Voxel ersetzt wird, Korrelationen zwischen den Bildpunkten erzeugt (11). Dies berücksichtigt die in SPM99 standardmäßig integrierte, allerdings sehr konservative Methode der *random field theory* (103, 104). In der vorliegenden Arbeit wurde eine in der funktionellen Bildgebung neue und weniger konservative Kontrollmethode angewandt, die FDR¹⁹-Kontrolle (6, 37): Hierbei wird im Gegensatz zu konventionellen Methoden, die die FWER²⁰ (Falsch Positive/Anzahl der Tests) kontrollieren, die im Durchschnitt zu erwartende FDR (Falsch Positive/Anzahl der verworfenen Nullhypothesen) bestimmt. Während bei den FWER-Kontrollen ein korrigierter p-Wert willkürlich, bzw. konventionsgemäß definiert wird, legt man bei der FDR-Kontrolle einen q-Wert fest (wobei im Durchschnitt gelten soll: $FDR \leq q$), aus dem für jeden Datensatz mit seiner unterschiedlichen Signalintensität und variierendem SNR²¹ der p-Wert individuell determiniert wird, ab dem ein Signal für signifikant erklärt wird. Gemäß der Definition der FDR gilt:

Je größer das gemessene Signal ist, desto niedriger wird der threshold; und umgekehrt: je kleiner das Signal, desto höher der threshold.

Hierzu werden die p-Werte der Einzeltests (d. h. der getesteten Voxel) der Größe nach sortiert und in dieser Rangfolge mit einem Index versehen. All jene Voxel erreichen das Signifikanzniveau, für die gilt:

¹⁹ *False discovery rate*; diese Methode, noch als Toolbox in SPM99 verfügbar, ist in der aktualisierten Version SPM2 standardmäßig verfügbar.

²⁰ *Familywise error rate*

²¹ *Signal to noise ratio*: Signal-zu-Rausch-Verhältnis

$$p_i \leq \frac{i}{V} \frac{q}{c(V)} \quad \{10\}$$

Dabei ist i der Rangfolgenindex, V die Anzahl getesteter Voxel und $c(V)$ eine vordefinierte Konstante, in diesem Fall mit dem Wert „1“ (37). Abbildung 1.2 stellt dies anhand einer Datensimulation dar.

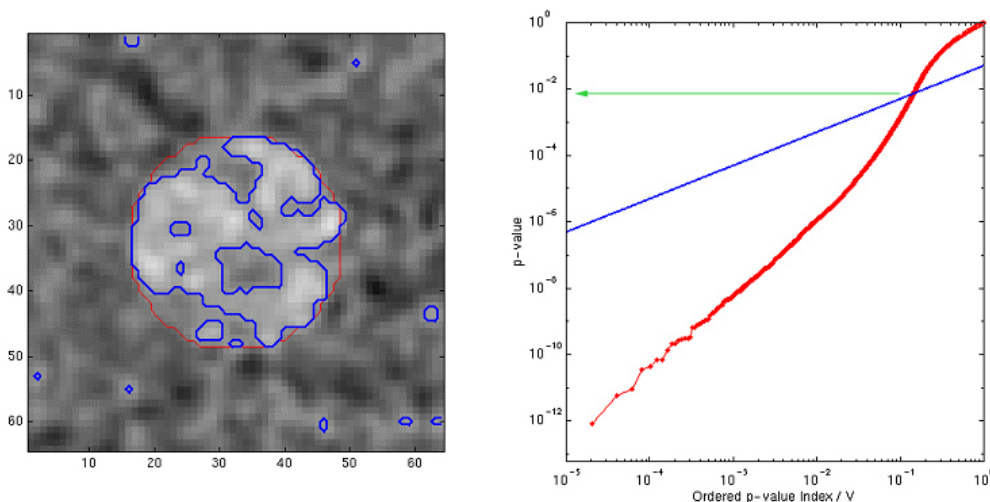


Abbildung 1.2: Demonstration der FDR-Kontrolle anhand einer Datensimulation (links) und des Graphs der mathematischen Beziehung zwischen p und q (rechts).

Links: Der rote Kreis markiert die Ausdehnung eines zu einem Zufallszahlenbild (Rauschen) addierten Signals. Die blauen Linien umranden diejenigen Voxel, die nach der FDR-Kontrolle ($q < 0.05$) Signifikanzniveau erreichen. Beachtenswert ist, dass auch bei dieser Methode nicht alle Signalpixel erkannt (Fehler Zweiter Art) und einige Pixel außerhalb des Signals detektiert werden (Fehler Erster Art).

Rechts: Abszisse (logarithmisch): Rangindex i /Anzahl V getesteter Pixel; Ordinate (logarithmisch): p -Werte; blaue Linie: Funktion $p(i/V) = i/V \cdot q/c(V)$; rote Punktlinie: nach p -Werten aufsteigend sortierte Pixel. Der Schnittpunkt zwischen blauer und roter Linie markiert den aus dem Datensatz und dem vordefinierten q -Wert bestimmten p -Grenzwert (grüner Pfeil).

Modifiziert nach Nichols (78).

Im Falle eines motorischen Paradigmas mit naturgemäß von Proband zu Proband abweichenden Kopfbewegungsartefakten und damit verschiedenen SNR und Signalstärken erscheint diese adaptive Methode in besonderer Weise geeignet.

1.5 Zielsetzung der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit sollte einerseits methodische Entwicklungsarbeit geleistet werden und andererseits eine Frage neurowissenschaftlicher Grundlagenforschung bearbeitet werden:

Das methodische Ziel bestand darin, eine Messanordnung zu etablieren, mit der mit *whole brain fMRI* die zerebralen Aktivierungsmuster einer hochautomatisierten Bewegung untersucht werden können; dies sollte anhand des Paradigmas der Unterarmdiadochokinese erfolgen in Annäherung an die in der klinischen Routineuntersuchung und in verschiedenen motorischen *rating scales* (z. B. dem UPDRS²² III beim Morbus Parkinson) durchgeführte Koordinationsprüfung. Im Gegensatz zu den wenigen bisherigen Arbeiten mit diesem Paradigma galt es, die kinematischen Parameter der Bewegungsausführung präzise zu erfassen, einerseits um bei Gesunden zu belegen, dass die Charakteristika der Automatisiertheit erfüllt waren, und andererseits um auch diskrete Defizite bei Patienten (in nachfolgenden klinischen Studien) analysieren zu können. Alterationen der Aktivierungsmuster bei Patienten (z. B. Schizophreniepatienten mit neurologischen *soft signs*) könnten so im Kontext des erfassten motorischen Defizits interpretiert und diskutiert werden.

Die neurowissenschaftliche Frage bestand darin, die an der Durchführung einer einfachen, in hohem Maße automatisierten motorischen Aufgabe beteiligten kortikalen und subkortikalen Anteile des motorischen Netzwerkes zu erfassen. Insbesondere stellte sich die Frage, in wie weit auch Kontrollzentren beteiligt sind, die in der Literatur in erster Linie

²² *Unified Parkinson Disease Rating Scale*

motorischen Paradigmen mit zunehmendem Komplexitätsgrad zugeordnet werden.

Da bei klinischen Fragestellungen wiederholte Messungen der Patienten notwendig sein können (beispielsweise vor und nach Medikation), sollten anhand von Messwiederholungen Test-Retest-Effekte unter möglichst identischen Versuchsbedingungen untersucht werden.

2 Methoden

2.1 Probanden

Es wurden sechzehn neurologisch und psychiatrisch gesunde Probanden (alle Studenten, neun weiblich, sieben männlich, mittleres Alter $M=25,2$ Jahre, $SD=1,4$ Jahre, siehe Tabelle 2.1) innerhalb eines Jahres per Annonce und aus dem persönlichen Bekanntenkreis rekrutiert.

Proband	PR01	PR02	PR03	PR04	PR05	PR06	PR07	PR08	PR09
Alter	25	29	24	25	25	24	25	23	25
Lateralitätsindex	90	90	80	80	80	80	80	90	100
Geschlecht	m	w	w	m	m	w	m	w	w

Proband	PR10	PR11	PR12	PR13	PR14	PR15	PR16
Alter	24	26	24	26	27	26	24
Lateralitätsindex	100	70	n.a.	90	100	80	100
Geschlecht	w	m	w	w	m	m	w

Proband (Retest)	PR01 ₂	PR03 ₂	PR04 ₂	PR06 ₂	PR08 ₂	PR10 ₂	PR11 ₂
Alter	25	24	25	24	23	24	26
Geschlecht	m	w	m	w	w	w	m

Tabelle 2.1: Übersicht der untersuchten Probanden. In den oberen beiden Tabellenblöcken sind die Erstmessungen aller 16 Probanden (PRXX) aufgelistet und im untersten Block die Wiederholungsmessungen (PRXX₂) an zufällig ausgewählten 7 der 16 Probanden.

Proband PR12 wurde wegen Aufzeichnungsfehler des Scanner-Pulssignals nachträglich von der Analyse ausgeschlossen.

Die Größe des untersuchten Kollektives mit $N=16$ gründete sich auf die Angaben von Friston et al. (32), wonach bei *random-effect*-Analysen (siehe

2.5.2.2, S. 49) ein N in der Größenordnung von acht bis sechzehn empfohlen wird.

Die Probanden wurden hinsichtlich relevanter Vorerkrankungen und weiterer Ausschlusskriterien (z. B. Implantate oder sonstige Fremdkörper aus Metall, Klaustrophobie) anamnestiziert und anhand der Richtlinien der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München aufgeklärt. Von jedem Probanden wurde eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Alle Personen waren gemäß des *Edinburgh Inventory* (83) rechtshändig (Lateralitätsindex $M=87,3$, $SD=9,3$).

Um eventuelle Lern- oder Gewöhnungseffekte zu überprüfen (Test-Retest-Effekte), wurden sieben der Probanden (vier weiblich, drei männlich) nach einem mittleren Intervall von 74 Tagen ($SD=55,3$) mit dem gleichen Versuchsablauf wie bei der ersten Messung erneut untersucht.

Wegen Datenakquisitionsfehlern wurden ein Proband und zwei der insgesamt 276 Runs²³ (16 Probanden und 7 Wiederholungsmessungen, 12 Runs pro Proband, siehe 2.2, S. 33) von der weiteren Analyse ausgeschlossen; bei einem Run waren die kinematischen Daten wegen Fehlern bei der PS-Aufzeichnung nicht auswertbar.

Die Studie wurde von der zuständigen Ethikkommission (s. o.) genehmigt²⁴. Die Versuchsteilnehmer erhielten eine Aufwandsentschädigung.

2.2 Paradigma

Um im Sinne der Diadochokineseprüfung eine hochgradig automatisierte Pronation-Supinationsbewegung (PS) zu erreichen, dennoch aber inter- und

²³ Messdurchgänge

²⁴ Eingereicht als Voruntersuchung für die Studie „fMRT-Analyse der kortikalen und subkortikalen Aktivierungsmuster unter repetitiven Pronation-Supinationsbewegungen und kinematischer Bewegungsanalyse bei schizophrenen Patienten“.

intraindividuell vergleichbare Bedingungen zu gewährleisten, wurde eine fremdinitiierte Bewegung mit zwei verschiedenen Geschwindigkeitskonditionen untersucht, die trotz Vorgaben von den Probanden selbstbestimmt waren – dies im Unterschied zu früheren Untersuchungen (5), bei denen mehrere Geschwindigkeitsstufen durch ein optisches Pulssignal den Probanden vorgegeben wurden.

Die erste Instruktion lautete, mit selbst gewähltem, subjektiv „angenehmem“ konstantem Tempo und im Rahmen der Versuchsanordnung möglichst großer Amplitude zu pro- und supinieren und dabei auf eine flüssige, unterbrechungsfreie Rotation zu achten (im weiteren Kondition *flüssig*). Im Vergleich mit verschiedenen Patientenkollektiven (z. B. Schizophreniepatienten mit NSS) könnten sich klinisch relevante Unterschiede bei der Wahl einer „angenehmen“ Bewegungsfrequenz ergeben. Bei der zweiten Kondition wurden die Probanden angewiesen, die Bewegung mit möglichst hoher, aber konstanter Frequenz (im weiteren Kondition *schnell*) und ebenfalls großer Amplitude auszuführen. Auch hier könnten klinisch relevante Unterschiede zu Patientenkollektiven bestehen. Ein Run setzte sich aus fünf jeweils zehn Sekunden dauernden PS-Perioden zusammen, die durch jeweils 20 Sekunden dauernde Ruheperioden unterbrochen wurden (siehe Abbildung 2.1, S. 36).

Jeder Run wurde dreimal wiederholt, so dass bei zwei Instruktionsbedingungen und zwei Seiten (PS mit rechter respektive linker Hand) jeder Proband insgesamt 12 Runs durchlief. Seite und Instruktion wurden interindividuell randomisiert; aus Gründen der Versuchsanordnung wurde erst nach sechs Runs die Seite gewechselt. Für einen einzelnen Probanden ergab sich also z. B. folgender Ablauf (siehe Tabelle 2.2).

Run 1	rechts flüssig	(Beginn immer mit <i>flüssig</i>)	Run 7	links flüssig
Run 2	rechts schnell	} randomisiert }	Run 8	links schnell
Run 3	rechts schnell		Run 9	links flüssig
Run 4	rechts schnell		Run 10	links flüssig
Run 5	rechts flüssig		Run 11	links schnell
Run 6	rechts flüssig		Run 12	links schnell

Tabelle 2.2: Exemplarischer Versuchsablauf (Proband PR15)

2.3 Datenakquisition

2.3.1 fMRT-Daten

Die Kernspin-Datenaufzeichnung erfolgte in einem Philips Gyroscan NT (Hamburg) 1,5 Tesla Kernspintomographen mit PT 6000 Erweiterung und einer Kopfspule (*circular polarized birdcage head coil*). Der Scannerraum wurde weitgehend verdunkelt, um visuelle Stimuli zu minimieren. Zunächst wurden T1-gewichtete sagittale, koronare und axiale Übersichtsbilder (*scouts*) aufgenommen und die Schichten parallel zur AC-PC²⁵-Linie ausgerichtet, so dass sie das gesamte Gehirn des Probanden erfassten.

Pro Run wurden 71 T_2^* -gewichtete *whole brain images* akquiriert (EPI-Sequenz, 28 Schichten, Schichtdicke 5mm, Matrix 64 x 64 pixels, FOV 23 x 14 x 17,25 cm, *gap* 0 mm, TR 2500 ms, TE 50 ms, *flip angle* 85°) entsprechend einer Gesamtdauer von 177,5 sec. Im Anschluss an die 12 Runs wurde bei jedem Probanden ein T1-gewichteter *spin-echo-whole-brain-*

²⁵ Verbindungslinie zwischen *commissura anterior* und *commissura posterior cerebri*

3D-Datensatz als anatomisches Referenzbild (ca. 80 Schichten, Schichtdicke 1 mm) aufgenommen.

Am Fußende des Scannertisches wurde eine semitransparente Leinwand platziert, auf die durch das Beobachtungsfenster des Steuerungsraumes hindurch über einen Philips-LC4341-Videobeamers eine Microsoft-PowerPoint2000-Präsentation projiziert wurde (entsprechend der 71 Scans 71 Bilder als Ampelsignal, siehe Abbildung 2.1).

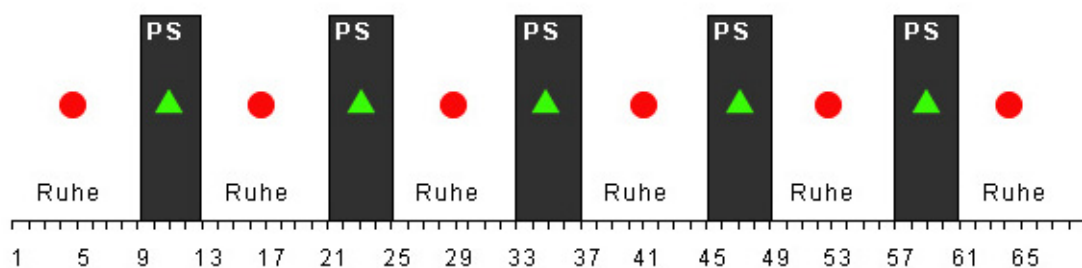


Abbildung 2.1: Zeitverlauf eines Runs mit Ruhe- und PS-Blöcken. Ampelsignal: Roter Kreis, Stoppsignal. Grünes Dreieck, Startsignal. Abszisse: Scans (Scan 1-8: Stoppsignal, Scan 9-12 Startsignal usw.). Die ersten drei Scans (s. Text) gingen nicht in die Auswertung ein und sind daher nicht dargestellt.

Über das Ausgangssignal des Kernspintomographen wurde eine Maus mit Digitaleingang²⁶ zu Beginn jedes EPI-Scans angesteuert, so dass die Ampelpräsentation jeweils um ein Bild weitergeschaltet wurde. Während der Ruhe-Epochen (jeweils acht Scans) sahen die Probanden das Stoppsignal, einen roten Kreis, und während der PS-Epochen (jeweils vier Scans) als Startsignal ein grünes Dreieck, das, wie das andere Zeichen auch, auf schwarzem Hintergrund präsentiert wurde, um die visuelle Stimulation zu minimieren. Hieraus ergaben sich insgesamt 68 „relevante“ Scans; die ersten drei der insgesamt 71 wurden verworfen (siehe 2.5.2, S. 47).

²⁶P. Erhard, Neurologische Klinik und Poliklinik, Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik, Klinikums rechts der Isar, Technische Universität München

2.3.2 Kinematische Daten

Für die exakte kinematische Erfassung der Pronation-Supinationsbewegung im Kernspintomographen wurde von Erhard²⁶, ausgehend von einem älteren Prototyp von Jahn und Mitarbeitern (94), ein Pronation-Supinations-Device (PSD) (siehe Abbildung 2.2) entwickelt (25, 26).

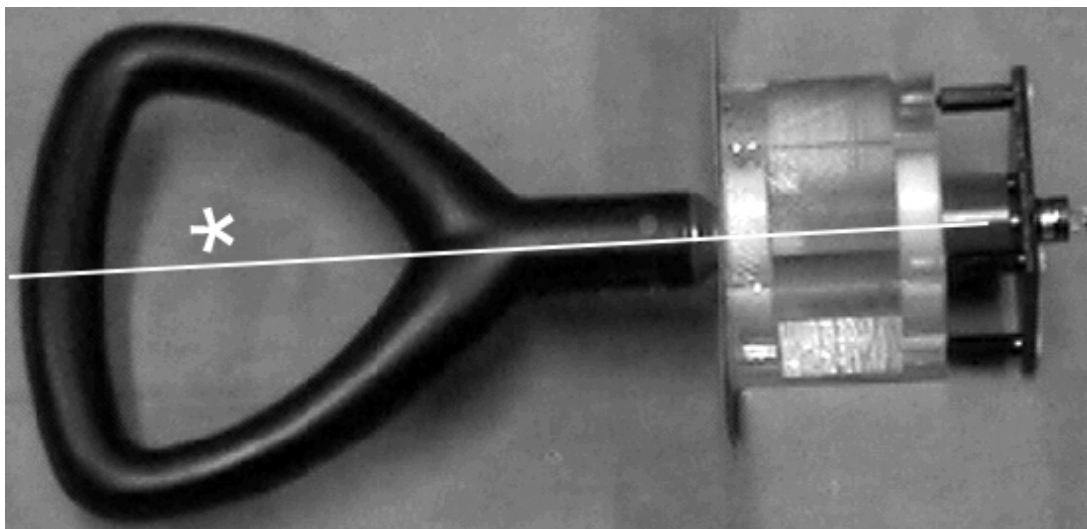


Abbildung 2.2: Das PSD (ohne Gehäuse). Stern: Rotationsachse.

Technische Basis des PSD ist ein Präzisionspotentiometer (ALPS, Düsseldorf), das mit 1000 Hz abgetastet zur Winkelposition weitgehend proportionale (s. u.) Spannungswerte (linearer Bereich ca. -4 bis $+4$ V, entsprechend ca. 0° bis 270°) liefert.

Abgesehen von den auf ein Minimum reduzierten elektronischen Bauteilen ist die gesamte Anordnung unmagnetisch. Alle an der Rotation beteiligten Elemente sind aus Materialien von geringem Eigengewicht und leichtgängig gelagert, um Störungen durch Trägheitseffekte und durch Reibungsverluste zu minimieren. Die Messeinheit wurde mit Kunststoffschrauben an einer Holzplanke fixiert und diese wiederum mit einer Messingschraube freidrehbar an einem mit Bleigewichten beschwerten Holzmasten befestigt, so

dass die Rotationsachse des PSD individuell in linearer Verlängerung des Unterarmes des Probanden ausgerichtet werden konnte (Konstruktion in Zusammenarbeit mit Erhard²⁶).

Im Vorfeld der Untersuchung musste das PSD kalibriert und hinsichtlich der Konstanz der Spannungswert-Winkelposition-Relation untersucht werden: Hierzu wurde in drei zeitlich voneinander getrennten Durchgängen das PSD in 5°-Schritten (anhand einer am Gehäuse fixierten Winkelscheibe und eines am Griff fixierten die Position repräsentierenden Zeigers) verstellt und die in jeder Winkelposition innerhalb von ca. fünf Sekunden abgetasteten Spannungswerte (d. h. ca. 5000 Werte bei einer Samplingrate von 1000 Hz) erfasst. Es zeigte sich, dass das Potentiometer mit vernachlässigbarem technischem Grundrauschen sehr konstante Spannungswerte, sowohl zwischen den einzelnen Durchgängen als auch während der mehrere Sekunden dauernden Abtastphasen lieferte. Zwischen Spannungswert und korrespondierender Winkelposition bestand im Bereich von -4 bis +4 Volt eine annähernd lineare, jedoch minimal gekrümmte Beziehung, so dass durch selbst entwickelte Programmroutinen (IDL 5.4, Research Systems Inc., 2000) eine Funktion 5. Grades berechnet wurde, die die Spannung-Winkel-Relation sehr präzise widerspiegelte (siehe Abbildung 2.3).

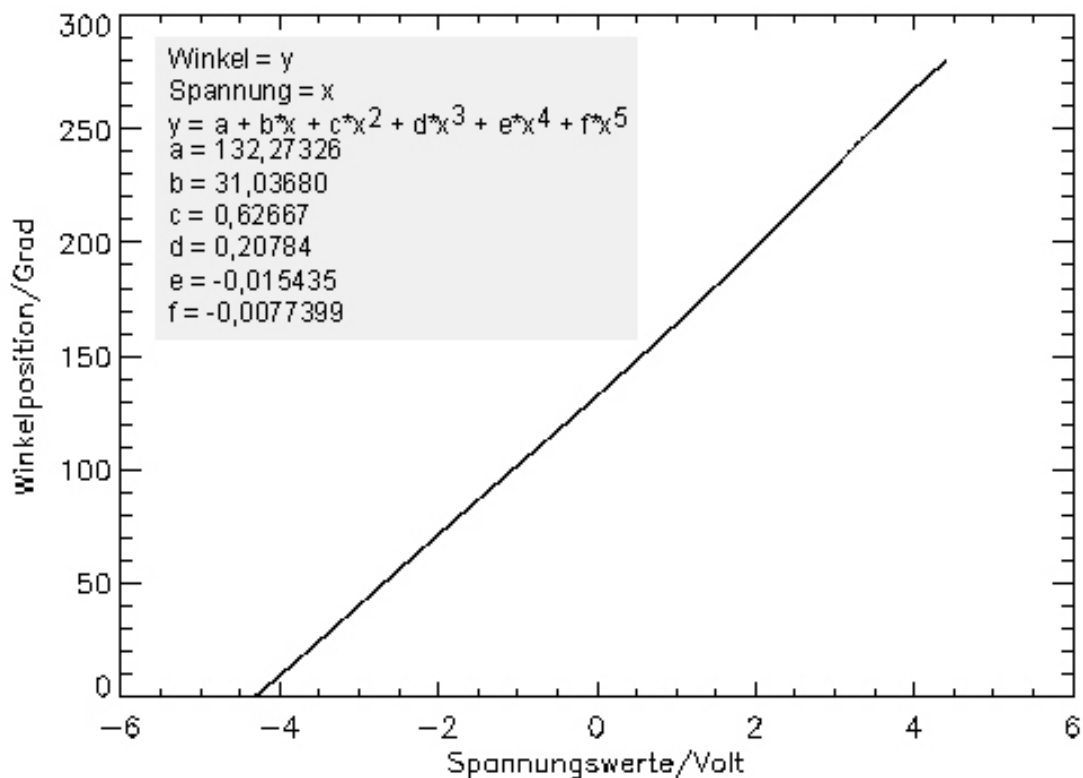


Abbildung 2.3: Die experimentell ermittelte Funktion PSD-Winkelposition (Spannung) zeigt einen annähernd linearen Verlauf.
(IDL-Plot)

Großes Augenmerk wurde darauf gerichtet, dass die Probanden ohne Hindernis oder Verkantung mit der Rotationsachse pro- und supinieren konnten, um der frei durchgeführten klinischen Diadochokineseprüfung möglichst nahe zu kommen. Hierzu wurde das an der PS praktisch nicht beteiligte Olecranon (siehe 1.2, S. 12) des Rotationsarmes individuell auf Sandbeuteln aufgestützt gelagert und die Achse des PSD als Verlängerung der Rotationsachse des Unterarmes ausgerichtet (siehe Abbildung 2.4). Der Griff des PSD wurde so eingestellt, dass sich die Probanden auch bei großamplitudigen PS stets im linearen Messbereich des PSD bewegten (s. o.).

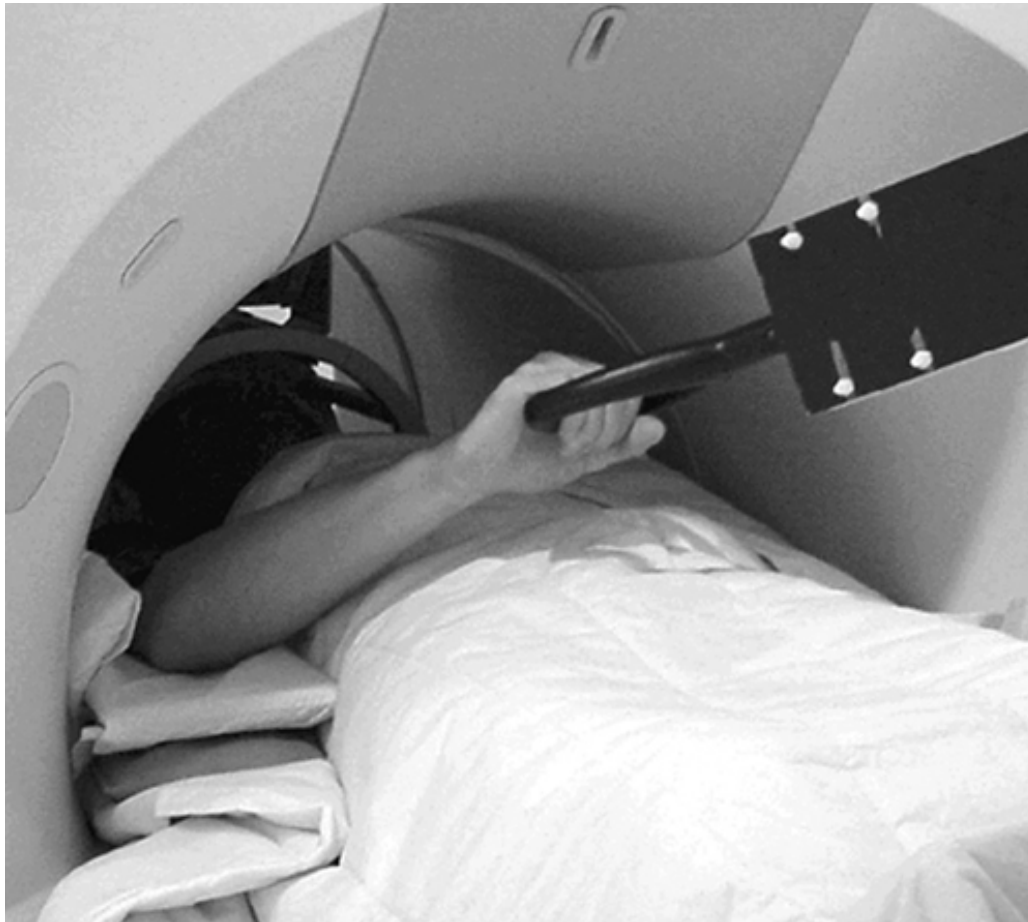


Abbildung 2.4: Position im Scanner. Die Rotationsachse des Unterarmes ist eine lineare Verlängerung der Achse des PSD (hier aus perspektivischen Gründen geringfügig verzerrt).

Die Bewegungsdaten gelangten über eine Filterplatte aus dem abgeschirmten Scannerraum zu einem PC (Windows 98SE, Microsoft 1998) und wurden mit einer in LabVIEW 5.0 (National Instruments) programmierten Software (Erhard²⁶) aufgezeichnet. Die PS konnte so in Echtzeit am Monitor mitverfolgt werden (siehe Abbildung 2.5). Ein Ausgangssignal des Scanners wurde auf einem zweiten Kanal aufgezeichnet (jeweils ein digitaler Puls mit 5 V Amplitude und 5 ms Dauer zu Beginn jedes EPI-Scans), um in der weiteren Auswertung die exakte zeitliche Relation zwischen fMRT-Scans und PS zu erfassen.

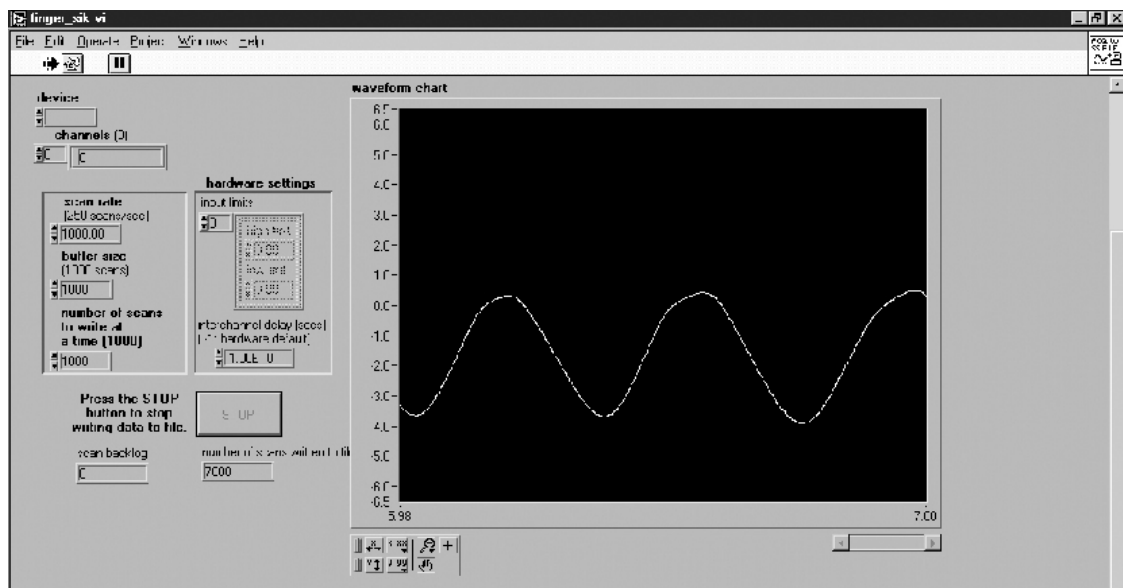


Abbildung 2.5: Bildschirmansicht der Online-Darstellung mit LabVIEW. Der sinusförmige Graph stellt die Winkelposition des PSD, bzw. des Unterarmes über die Zeit dar.

2.4 Versuchsablauf

Zu Beginn wurden den Probanden die verschiedenen experimentellen Konditionen erklärt, und sie wurden darauf hingewiesen, Kopfbewegungen zu vermeiden und die Rotationsbewegung ohne Beteiligung von Schulter und Rumpf durchzuführen.

Auf der Scannerliege sitzend konnten sich die Probanden vor dem Versuchsbeginn mit der Handhabung des PSD vertraut machen. Um Bewegungsartefakte zu minimieren, wurden die Probanden am Kopf mit Schaumstoffpolstern gelagert und mit einem Band über der Stirn leicht fixiert; alle Probanden wurden mit Gehörschutz versehen. Das auf die Leinwand projizierte Ampelsignal wurde so positioniert, dass es sich in der Mitte des Blickfeldes der Probanden befand, sie also ohne Augenbewegung oder Auslenkung von der Bulbusmittelposition über den Kopfspulenspiegel das Signal sehen konnten.

Unmittelbar vor jedem Run wurden die Probanden mündlich über die folgende Kondition instruiert (*flüssig* bzw. *schnell*); dabei wurde großes Augenmerk auf die kontinuierliche persönliche Betreuung der Versuchsteilnehmer in der ungewohnten Untersuchungssituation gelegt.

2.5 Datenanalyse

2.5.1 Analyse der kinematischen Daten

Die Bewegungsdaten wurden mit dem Schreibtablettprogramm CS 5.0 (C. Marquardt, N. Mai, 1999, auf Windows XP, Microsoft 2002) ausgewertet; so konnten kinematische Kennwerte berechnet und mit SPSS 11.0 (SPSS Inc., 2001) statistisch analysiert werden. Hierbei fungierte jede PS-Epoche eines Runs (d. h. fünf pro Run und 60 pro Proband) als einzelner Versuch einer Schreibtablettuntersuchung (bzw. als eine Bewegungsdimension aus einem „zweidimensionalen“ Schreibtablett Datensatz). Für den Import in CS 5.0 mussten die Daten zahlreichen Konvertierungsschritten unterzogen werden (auf Linux 6.4 (SuSE GmbH, Hamburg), Programmierumgebung IDL 5.4, Programmcode von *ps2cs.pro* siehe 7.3.1, S. 102). An dieser Stelle sollen nur die wesentlichen Rechenoperationen des selbst entwickelten Programms zusammengefasst werden: Die mit LabVIEW aufgezeichneten Daten beinhalteten bisweilen vom Scanner ausgesandte Störsignale, die ohne Datenverzerrung gefiltert werden konnten, da sie stets nur eine Dauer von 1 ms hatten. Die Abtastrate wurde durch „Nachbar-Mittelung“ von 1000 auf 200 Hz reduziert als Zugeständnis an die maximal in CS 5.0 verarbeitbare Datenmenge. Die Spannungswerte wurden in Winkelwerte transformiert (siehe 2.3.2, S. 37) und normalisiert (d. h. auf einen Minimalwinkelwert von 0° verschoben). Automatisiert und mit graphischer

Kontrolle wurden Startpunkte und Dauern der PS-Epochen ($SOAs^{27}$ und $durations^{28}$) ermittelt (siehe Abbildung 2.6) und somit auch die jeweiligen Reaktionszeiten auf die Ampelsignalwechsel.

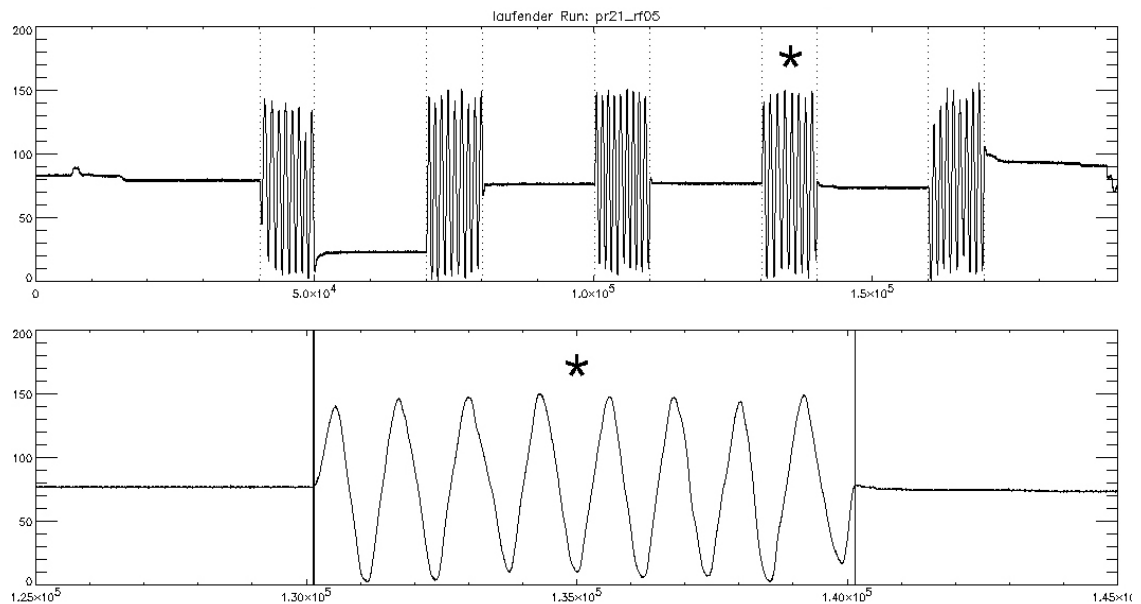


Abbildung 2.6: Graphische Kontrolle der automatisierten Bestimmung von Start- und Endpunkten in der IDL-Programmroutine *ps2cs.pro*.

Oben: Ganzer Run (Kondition flüssig).

Unten: Vergrößerte, mit Stern gekennzeichnete PS-Epoche.

Abszisse: Zeit/ms, Ordinate: Winkelposition/Grad.

(IDL-Plot)

In den nächsten Rechenschritten wurden innerhalb jeder PS-Epoche die positiven und negativen Umkehrpunkte automatisch ermittelt; dies diente der Bestimmung der Amplituden und Schwingungsdauern (bzw. Frequenzen) über die Zeit. Wie bei allen anderen von *ps2cs.pro* durchgeführten Konvertierungen und Berechnungen wurde auch hier jeder Auswertungsschritt graphisch überprüft (siehe Abbildung 2.7); außerdem bestand stets die Möglichkeit zu manuellen Modifikationen.

²⁷ SOA: Stimulus onset asynchrony – Startzeitpunkte (in Scans) der Aktivierungsbedingungen (hier PS-Epochen)

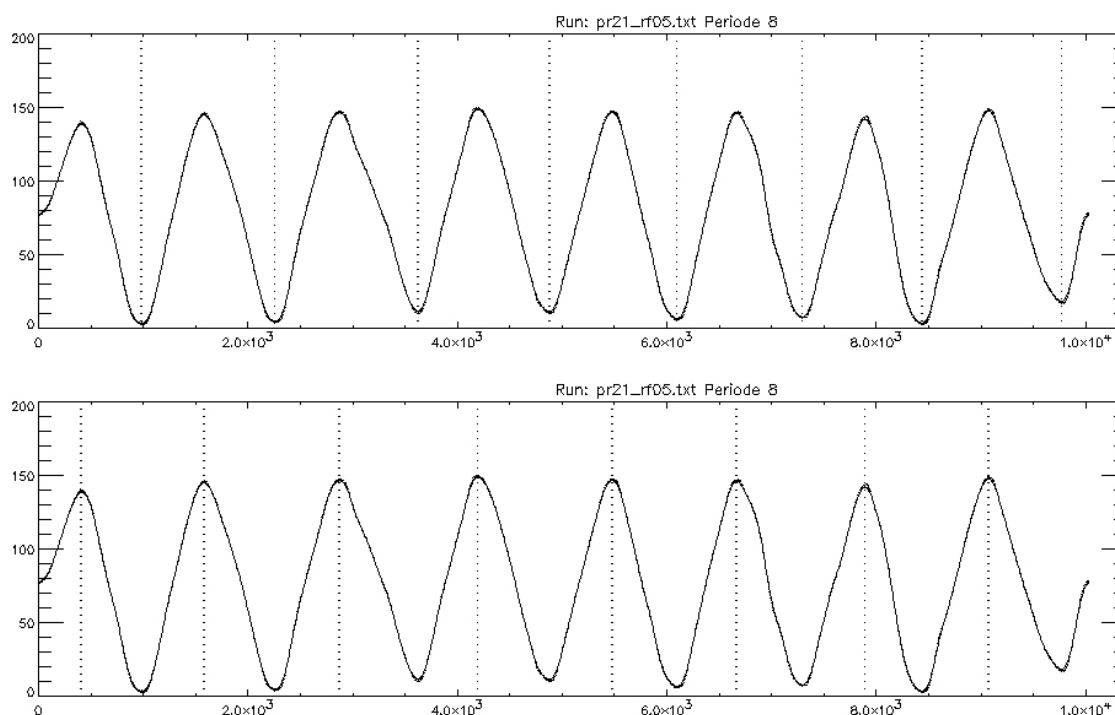


Abbildung 2.7: Bestimmung der Umkehrpunkte innerhalb einer PS-Epoche.
 Abszisse: Zeit/ms, Ordinate: Winkelposition/Grad.
 Dargestellt ist die PS-Epoche von Abbildung 2.6.
 (IDL-Plot)

Ps2cs.pro gab am Ende jedes Runs fünf PS-ASCII²⁹-Dateien aus, entsprechend den fünf PS-Epochen eines Runs. (Zusätzlich wurden Dateien angelegt, die von einer weiteren IDL-Programmroutine (*soas_covar.pro*) eingelesen wurden (s. u.) und die die Winkel-Zeit-Koordinaten der Umkehrpunkte dokumentierten.) Die PS-ASCII-Dateien entsprachen den Spezifikationen von mit elektronischen Schreibtabletten aufgezeichneten Daten und konnten so in CS 5.0 importiert werden. Bei der Analyse in CS 5.0 wurde in gleicher Weise vorgegangen, wie bei Schreibtablettuntersuchungen (66): Die automatische Segmentierung

²⁸ *Duration*: Dauer (in Scans) der jeweiligen Aktivierungsbedingung

²⁹ American Standard Code for Information Interchange

anhand der positiven und negativen Umkehrpunkte in Auf- und Abstrichbewegung (respektive Pronation- und Supinationsbewegung) wurde bei allen Probanden graphisch überprüft und gegebenenfalls manuell korrigiert. CS 5.0 berechnete aus den gegebenen Ortskurven (Y) (d. h. Winkelposition als Funktion der Zeit) die Geschwindigkeits- (VY) und Beschleunigungskurven (AY) als erstes, respektive zweites zeitliches Differential der Ortskurve (siehe Abbildung 2.8). Hierbei wurden Störsignale, die sich bei den Ableitungen potenziert hätten, durch nonparametrische Kernschätzungen (68) reduziert.

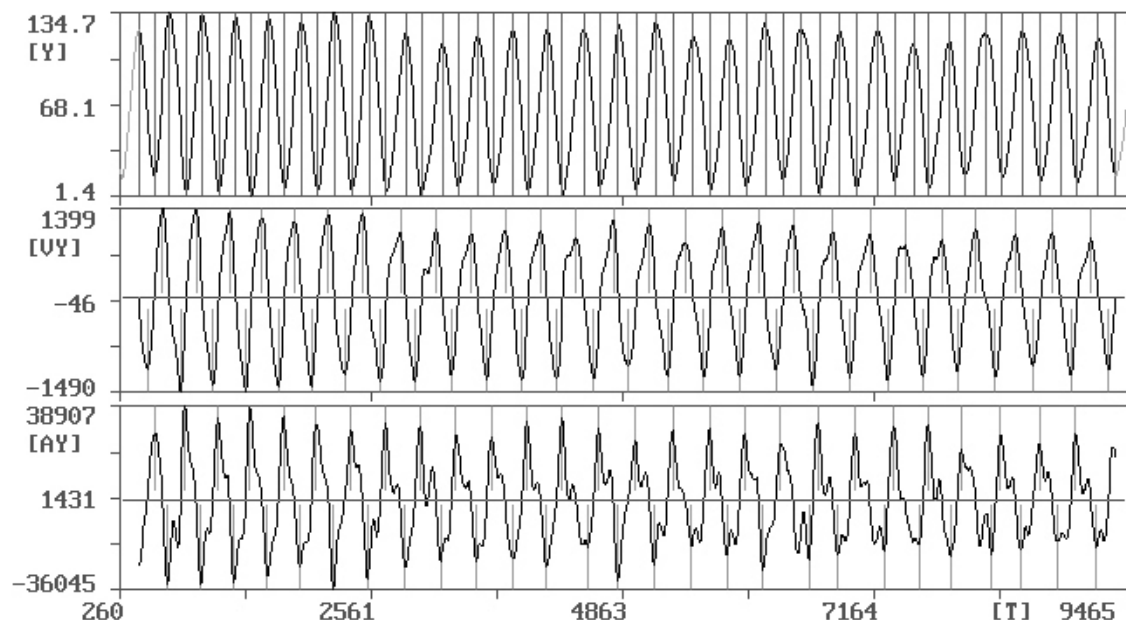


Abbildung 2.8: Ausschnitt aus der Bildschirmansicht in CS 5.0. mit dargestellten Segmentgrenzen.

Von oben nach unten:

[Y]: Ortskurve.

Ordinate: Winkelposition/Grad.

[VY]: Geschwindigkeitskurve.

Ordinate: Winkelgeschwindigkeit/Grad*s⁻¹.

[AY]: Beschleunigungskurve.

Ordinate: Winkelbeschleunigung/Grad*s⁻².

Abszisse: Zeit/ms. (Abbildung invertiert)

CS 5.0 speicherte anschließend die zu untersuchenden kinematischen Kennwerte im dBASE-Format (dBase Inc.) ab, die ihrerseits in SPSS 11.0 importiert wurden (inferenzstatistische Datenanalyse durch Jahn³⁰).

Um die grundlegenden kinematischen Parameter der PS (Amplitude und Frequenz) als statistische Kovariaten in die fMRT-Datenanalyse integrieren zu können (siehe 2.5.2.2, S. 49) wurde die IDL-Programmroutine *soas_covar.pro* (Programmcode siehe 7.3.2, S. 116) entwickelt, die die oben erwähnten Winkel-Zeit-Koordinaten-Dateien einlas und die Daten weiteren Umwandlungsschritten unterzog. Um der Variabilität der genannten kinematischen Größen auch *innerhalb* der Runs Rechnung tragen zu können, wurden die Aktivierungs-Epochen in aufeinanderfolgende Einzel-Ereignisse³¹ (Rücksprache mit Karl Friston, *SPM email discussion list*³²) von TR/16-Länge aufgeteilt. Das heißt einer PS-Epoche von ca. vier Scans Dauer (mit Schwankungen entsprechend der Reaktionszeiten auf die Ampelsignalwechsel) wurden ca. 64 mit 2,5/16 Sekunden Abstand aufeinanderfolgende Einzel-Ereignisse zugewiesen. Jedem dieser *events* konnte nun ein kinematischer Wert zugeordnet werden, der durch *soas_covar.pro* aus den Einzelwerten des Amplituden- oder Frequenzzeitverlaufs interpoliert wurde (siehe Abbildung 2.9).

³⁰ T. Jahn, klinische und experimentelle Neuropsychologie, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

³¹ *events* (Ereignisse)

³² <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/help>

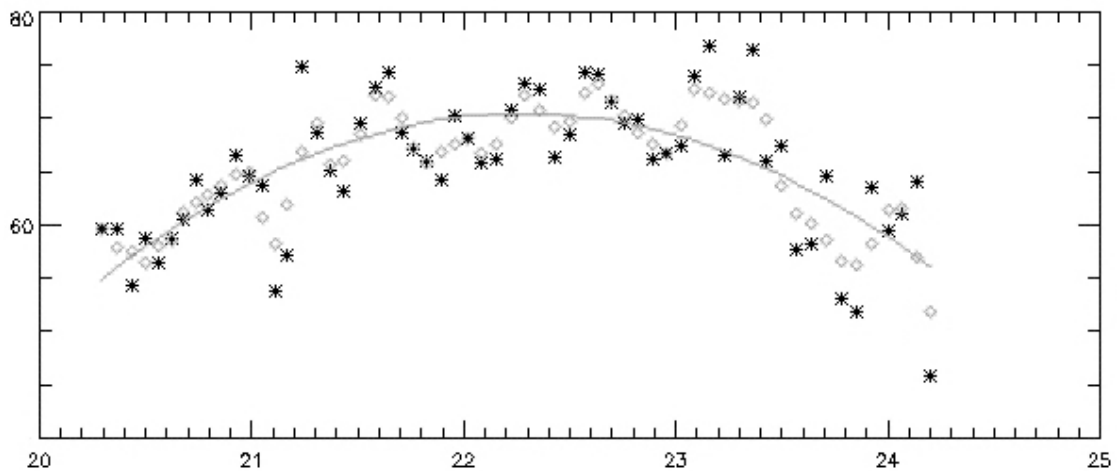


Abbildung 2.9: Amplitudenzeitverlauf bei Kondition rechts schnell (Proband PR16, zweite PS-Epoche im 10. Run).

Abszisse: Zeit/Scans, Ordinate: Winkelamplitude/Grad.

Sterne: Rohwerte.

Rauten: Mit IDL geglättete Werte.

Durchgezogene Linie: Mit `soas_covar4.pro` angenäherte Kurve zur Interpolation der geglätteten Amplitudenwerte.

(IDL-Plot)

2.5.2 Analyse der fMRT-Daten

Sämtliche Rechenoperationen erfolgten auf mit Linux 6.4 (SuSE GmbH, Hamburg) betriebenen Intel-Pentium 1-GHz-Rechnern.

Die Daten wurden mit *SPM99*³³ (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) ausgewertet, basierend auf dem *general linear model* (siehe 1.4.3.1, S. 24). Durch den Einsatz des *SPM-batch-modes*³⁴ waren die Schritte der Datenanalyse zwischen den Probanden zuverlässig reproduzier- und nachvollziehbar.

³³ Statistical parametric mapping

³⁴ Modus, bei dem im Sinne eines Skriptes eine zuvor spezifizierte Befehlsmatrize von SPM abgearbeitet wird.

2.5.2.1 Präprozessierungsschritte

Die folgenden Ausführungen dieses Kapitels beziehen sich auf die Datenauswertung jeweils *eines* Probanden:

Die ersten drei EPI-Scans jedes Runs wurden verworfen, um ein Fließgleichgewicht der T1- und T2*-Sättigung sicherzustellen.

Im zweiten Schritt wurden mit der *SPM99*-Funktion *checkreg* die Bilddaten der 12 Runs auf starke Verschiebungen oder Datenfehler hin überprüft. Alle EPI-Scans eines Runs wurden mit der *SPM99*-Funktion *realign* durch Verschiebungen und Rotationen entlang der bzw. um die drei Richtungsachsen (d. h. insgesamt sechs Bewegungsrichtungen) bewegungskorrigiert und zwar zunächst *innerhalb* eines Runs auf den jeweils ersten Scan (von 68) und anschließend *zwischen* den 12 Runs.

Durch Bewegungen des Kopfes im Scanner entstehen zusätzliche, durch starren Verschiebungs- und Rotationsausgleich nicht erfasste Messfehler (z. B. Bewegungen zwischen den Schichten eines *EPI-whole-brain*-Datensatzes, *spin-history*-Effekte, Fehler bei der Voxel-Interpolation beim *realigning* u.a.), die theoretisch bis zu 90% (29, 34) der Varianz in einem fMRT-Zeitverlauf verursachen können. Die zuletzt genannte Artefaktquelle soll durch die *SPM99*-Funktion *adjust sampling errors* (38) wirksam reduziert werden, wenngleich diese Prozedur bei mit der Aufgabe (hier PS) korrelierten Kopfbewegungen auch das Aktivierungssignal reduziert; sie wird dennoch empfohlen, um Fehler Erster Art zu minimieren (38). (Zur weiteren Korrektur von Bewegungsartefakten in der statistischen Analyse siehe 2.5.2.2, S. 49)

Im nächsten Schritt wurde im anatomischen Referenzbild die Position der *commissura anterior cerebri* (AC) bestimmt und als *origin* (Ursprungspunkt

für die Koregistrierungs- und Normalisierungstransformationen, s. u.) definiert. Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen geometrischen Kernspin-Akquisitionsparameter der EPI- und der anatomischen T1-Scans wurde die AC-Position in das Koordinatensystem der EPI-Bilder transformiert und entsprechend als *origin* definiert; das Ergebnis dieser Umwandlungen wurde mit der Funktion *checkreg* überprüft.

Alle funktionellen Scans wurden auf das anatomische Bild koregistriert, um räumliche Verschiebungen zwischen EPI-Scans und T1-Scan auszugleichen.

Das T1-gewichtete Bild wurde stereotaktisch normalisiert, angenähert auf die Koordinaten von Talairach und Tournoux (97), bzw. genauer auf das ICBM-152-Template des MNI³⁵ (72). Mit den so (neben dem normalisierten T1-Bild) gewonnenen Transformationsparametern der Normalisierung wurden die funktionellen Scans normalisiert.

Schließlich wurden die EPI-Scans mit einem Gauss-Kernel-Filter von $8 \times 8 \times 8$ mm FWHM³⁶ geglättet (*smoothing*), um das Signal-zu-Rausch-Verhältnis zu verbessern und um die anatomische Variabilität zwischen den Probanden auszugleichen (10, 29, 48).

2.5.2.2 Statistische Analyse

Wie bereits dargestellt, kam ein Blockdesign zur Anwendung, wobei jede Aktivierungsepoche in Einzelereignisse zerlegt wurde (siehe 2.5.1, S. 42). Dies wird einerseits empfohlen (57), um Signalfluktuationen innerhalb eines Blocks mit dem statistischen Modell erfassen zu können und andererseits,

³⁵ *Montreal Neurological Institute*

³⁶ *Full width at half maximum*: Breite der Gausskurve auf der Höhe der Hälfte des Maximums der Kurve.

um Korrelationsanalysen mit den Verhaltensdaten (z. B. Frequenzverlauf über die Zeit) durchführen zu können.

Zunächst wurden für jeden Probanden *first-level-* (sog. *fixed effects*) Analysen (29) durchgeführt, bei denen alle 12 Runs – entsprechend den 12 SOA-Vektoren – in einer Designmatrix zusammengefasst wurden.

Ein zeitlicher Hochpassfilter (47) wurde eingesetzt, um niederfrequentes Störuschen zu eliminieren (Grenze ca. 41 bis 44 Sekunden, von *SPM99* automatisch ermittelt), und ein zeitlicher Tiefpassfilter (*temporal smoothing*, mit einem der hämodynamischen Antwortfunktion entsprechenden *smoothing kernel*) in Berücksichtigung der zeitlichen Autokorrelation der Scans (31, 98).

Die beim *realignment* erhaltenen Bewegungsparameter (Rekonstruktion der Kopfbewegungen während eines Runs), bzw. deren angenäherte erste zeitliche Ableitung (Ableitung mit der selbst entwickelten IDL-Routine *ableit.pro*; Programmcode siehe 7.3.3, S. 120), wurden in der *design matrix* als nicht gewichtete Regressoren (*effects of no interest*, siehe 1.4.3.1, S. 24) eingegeben, um Bewegungsartefakte zu reduzieren (34).

Im letzten – parametrischen – Design (zur Gegenüberstellung parametrisches versus kategorisches Design: Friston (29)) wurden der extrapolierte Frequenz-, bzw. Amplitudenzeitverlauf als Kovariate definiert, um diejenigen Hirnstrukturen zu ermitteln, die mit diesen kinematischen Charakteristika der PS korreliert waren.

Die kategorische und die parametrische Säule der *design matrix* wurden „gefaltet“ mit der in *SPM99* integrierten kanonischen hämodynamischen Antwortfunktion (28, 30, 58) um der zeitlichen Verzögerung zwischen neuronaler Aktivität und *BOLD*-Effekt (siehe 1.4.2, S. 21) Rechnung zu tragen.

Ergebnis der *first-level*-Analysen waren Kontrastbilder für den kategorischen Vergleich PS versus Ruhe bei vier (*rechts flüssig / schnell* und *links flüssig / schnell*) Instruktionsbedingungen und für die parametrischen Analysen.

Die Kontrastbilder wurden in *second-level*- (sog. *random effects*) Gruppenanalysen (siehe Tabelle 2.3) weiteruntersucht; diese berücksichtigen die interindividuelle Variabilität der Daten und erlauben allgemeingültigere Rückschlüsse, als die *fixed-effects*-Analysen (57, 73).

Design	Kondition / Kontrast
kategorisch	rechts flüssig > Ruhe
kategorisch	links flüssig > Ruhe
kategorisch	rechts schnell > Ruhe
kategorisch	links schnell > Ruhe
kategorisch	rechts schnell > rechts flüssig
kategorisch	links schnell > links flüssig
parametrisch	rechts flüssig und schnell
parametrisch	links flüssig und schnell

Tabelle 2.3: Übersicht über die durchgeführten *second-level*-Analysen.

Alle Daten wurden mit der FDR-Methode (siehe 1.4.3.2, S. 27) für multiple Tests korrigiert, mit $q < 0.0005$ (entsprechend einer mittleren FDR von unter 0,05%) und einer Mindestgröße der Aktivierungsfokusse von 15 Voxel. (Prinzipiell wird empfohlen, den q -Wert in der Größenordnung des üblichen Signifikanzniveaus von $p < 0.05$ zu wählen (37); da jedoch in der vorliegenden Untersuchung mit zahlreichen Aktivierungsfokussen (bzw. einem starken Signal) zu rechnen war und die FDR-Methode den Anteil falsch positiver Voxel unter den positiv-deklarierten Voxel kontrolliert (und somit *liberaler* wird, je mehr „Aktivierung“ detektiert wird), fiel die Wahl auf einen restriktiven q -Wert, um Fehler Erster Art zu minimieren.)

Die so erhaltenen SPMs wurden dreidimensional in axialer, koronarer und sagittaler Schichtung dem in SPM99 integrierten T1-gewichteten

normalisierten Gehirn überlagert, um die Aktivierungsfokuse („Blobs“) mit Hilfe eines MRT-Atlas (21) anatomisch zuzuordnen. Außerdem wurden die MNI-Koordinaten der Blobs mit einer modifizierten Matlab-Routine³⁷ in das Talairach-Koordinatensystem transformiert und in das Programm Talairach Daemon Client³⁸ (Version 1.1, Research Imaging Center, University of Texas Health Science Center at San Antonio) importiert, eine validierte Software (64), die den eingegebenen Talairach-Koordinaten die korrespondierenden anatomischen Strukturen zuweist. In Kombination mit der manuell-visuellen Beurteilung der Daten konnte so größtmögliche Sicherheit bei der Interpretation der SPMs gewährleistet werden.

³⁷ Mathew Brett (erhältlich unter <http://www.mrc-cbu.cam.ac.uk/Imaging>)

³⁸ Erhältlich unter <http://biad02.uthscsa.edu/projects/registration/download.htm>

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Verhaltensdaten

3.1.1 Reaktionszeiten

Alle Probanden zeigten ähnliche Reaktionszeiten auf die Start-, bzw. Stoppsignalwechsel (siehe Abbildung 3.1), im Mittel 569 ms (SD=184 ms).

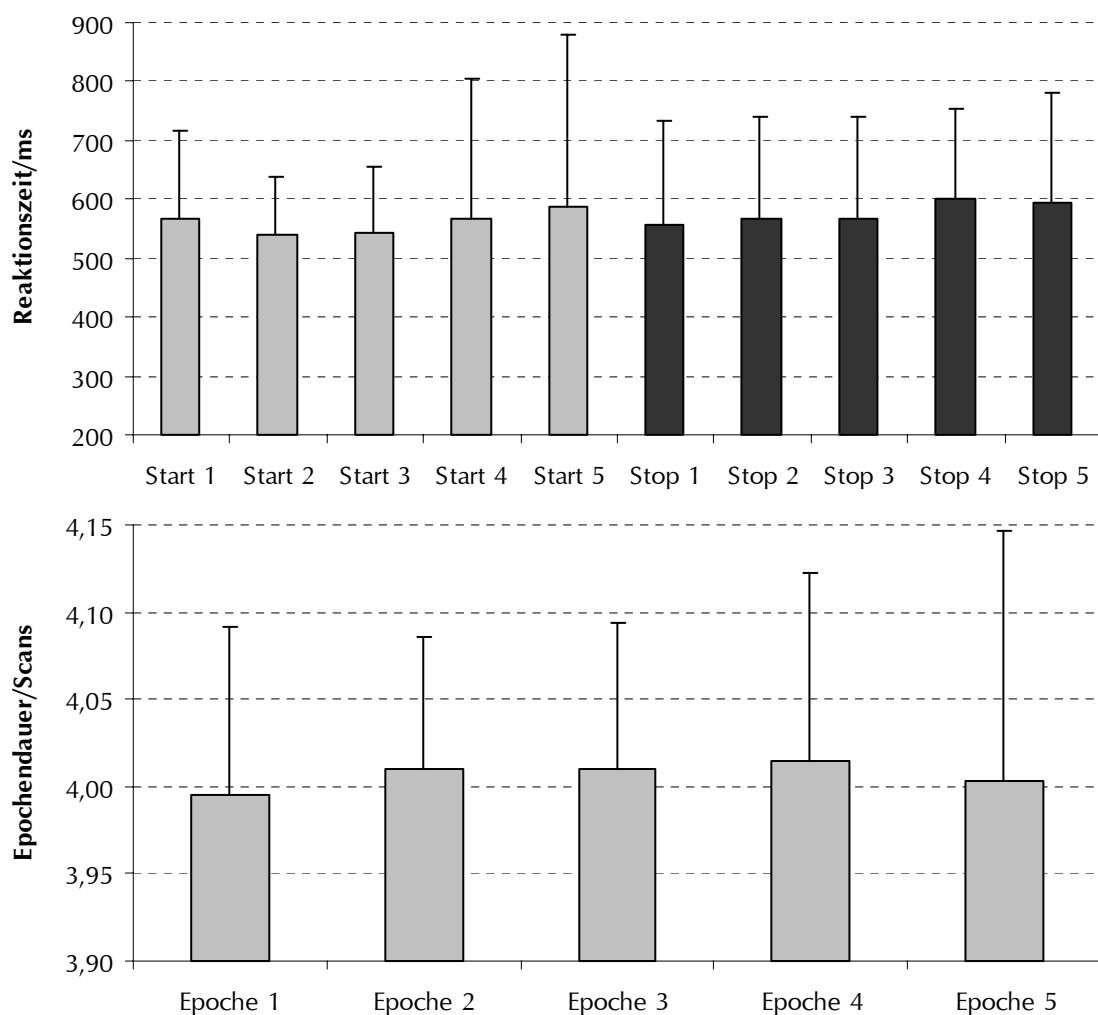


Abbildung 3.1:

Oben: Über alle vier Konditionen gemittelten Reaktionszeiten aller Probanden auf die Wechsel des Ampelsignals am Beginn (Start) und Ende (Stop) der jeweiligen PS-Epoche. Ordinate: Zeit/ms. Fehlerbalken: Standardabweichung.

Unten: Mittlere Dauer der PS-Epochen aller Probanden und Konditionen. Ordinate: Zeit/Scans; Fehlerbalken: Standardabweichung.

Die Dauer der PS-Phasen variierte insgesamt (über alle Runs und Probanden) nur minimal (mittlere Epochendauer 4,0065 Scans; $SD=0,104$ Scans; siehe Abbildung 3.1); vergleichbare Bedingungen zwischen den einzelnen Runs und Probanden waren somit gewährleistet.

3.1.2 Kopfbewegungen

Bei der Bewegungskorrektur der fMRT-Daten (siehe 2.5.2.1, S. 48) wurden die dreidimensionalen Translations- und Rotationsbewegungen des Gehirns, bzw. des Kopfes ermittelt und die Bilder um diese Parameter korrigiert. Bei allen Probanden wurden die Bewegungszeitverläufe graphisch kontrolliert (siehe Abbildung 3.2), um übermäßige Abweichungen auszuschließen.

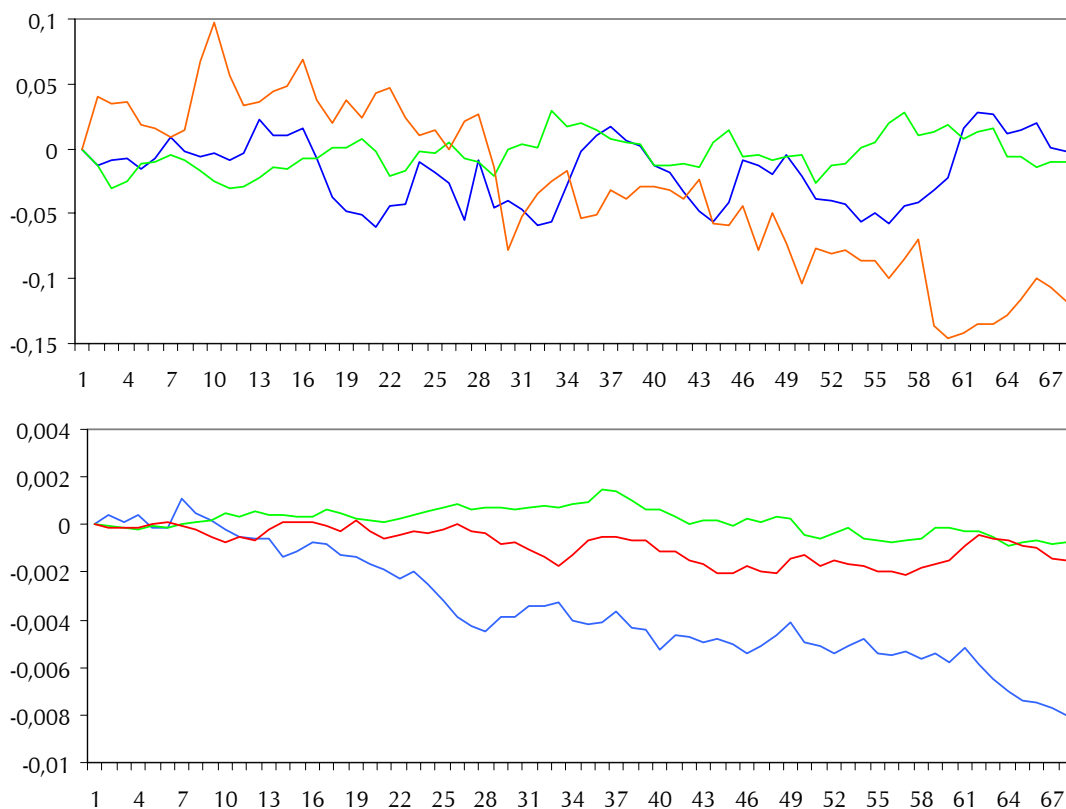


Abbildung 3.2: Exemplarische graphische Darstellung der Kopfbewegung eines Probanden während eines Runs. Abszisse: Scans.

Oben: Translationsbewegungen/cm.

Unten: Rotationsbewegungen/Grad*10¹.

Translationsbewegungen entlang, bzw. Rotationsbewegungen um die korrespondierenden Achsen: Blau: X-Achse, grün: Y-Achse, rot: Z-Achse.

Die Verschiebungen und Rotationen waren bei allen Versuchsteilnehmern so gering, dass keiner der Probanden von der Analyse ausgeschlossen werden musste. Die Messanordnung mit Pronation-Supination um den rechtwinklig gebeugten Ellenbogen gewährleistete also auf ein Minimum reduzierte Mitbewegungen des Kopfes.

Es liegt allerdings auf der Hand, dass (wenngleich nur minimale) Kopfbewegungen mit dem Paradigma insofern korrelieren, als die Bedingung *schnell* stärkere Verschiebungen nach sich zieht, als die Bedingung *flüssig*. Dieser für die weitere Analyse als systematischer Fehler relevante Zusammenhang wurde deshalb in SPSS 11.0 mit einem einseitigen gepaarten t-Test ($p < .05$) überprüft; in die Analyse gingen die gemittelten Bewegungsparameter der *realigning*-Prozedur ein (siehe 2.5.2.1, S. 48). In der Tat war in jeder Ortsrichtung der Wert der Kondition *schnell* größer als der korrespondierende der Bedingung *flüssig*; der Unterschied war bei acht von zwölf Wertepaaren signifikant.

Da nicht anzunehmen ist, dass die Kopfbewegungen während der Ruhephasen der Runs von der jeweiligen Kondition abhängen, lässt dieser Befund indirekt den Rückschluss auf stimuluskorrelierte Bewegungen zu. Bestätigt wurde dies mit einem einseitigen gepaarten t-Test, in dem die gemittelten Verschiebungs- und Rotationsparameter während der PS-Phasen mit denen der Ruhephasen verglichen wurden: Für Translationen entlang der Z-Achse und Rotationen um die Y- und Z-Achse (Kondition *rechts flüssig*), für Rotationen um die Y-Achse (*links flüssig*), Translationen um die X- und Y-Achse und Rotationen um die Y- und Z-Achse (*rechts schnell*) und schließlich für Rotationen um die Y- und Z-Achse (*links schnell*) bestand ein signifikanter Unterschied ($p < .05$) gemäß der Hypothese (zur Nomenklatur der Achsen siehe 1.4.1.1, S. 17).

Somit wurde in beiden Tests die Hypothese bestätigt, dass stimuluskorrelierte Kopfbewegungen existierten, ein Befund, der im weiteren noch zu diskutieren ist.

3.2 Gruppenanalysen der fMRT-Daten

3.2.1 PS rechts flüssig / Ruhe

PS rechts flüssig							
Tx	Ty	Tz	Seite			t-Wert	
-34	-28	53	L	Lobus frontalis	Gyrus praecentralis / M1	15,87	BA 4
			[L]	[Lobus frontalis]	[Gyrus postcentralis / S1]		[BA 3]
			[L]	[Lobus frontalis]	[Gyrus praecentralis / PMd]		[BA 6]
			[L]	[Lobus frontalis]	[Gyrus frontalis medius / PMd(v)]		[BA 6]
-2	6	42	L	Lobus frontalis	Cingulum / RCZ	12,94	BA 32
			[L]	[Lobus frontalis]	[Cingulum / CCZ]		[BA 24]
			[L]	[Lobus frontalis]	[Gyrus frontalis medialis / SMA]		[BA 6]
-51	-28	22	[L]	[Lobus parietalis]	[Lobulus parietalis inferior]		[BA 40]
-22	-61	-22	L	Zerebellum	Lobus posterior	14,10	
-28	-19	5	L	Nucl. lentiformis	Putamen / Globus pallidus	12,03	
			[L]	[Thalamus]	[Nucl. ventralis lateralis]		
			[L]	[Lobus insularis]	[Insula]		[BA 13]
-10	-22	-6	L	Mesencephalon	Substantia nigra	10,07	
Tx	Ty	Tz	Seite			t-Wert	
12	10	51	R	Lobus frontalis	Gyrus frontalis medialis / prä-SMA	12,10	BA 6
			[R]	[Lobus frontalis]	[Gyrus frontalis medialis / SMA]		[BA 6]
8	18	43	R	Lobus frontalis	Cingulum / RCZ	10,96	BA 32
61	11	20	R	Lobus frontalis	Gyrus frontalis inferior	9,44	BA 45
			[R]	[Lobus frontalis]	[Gyrus praecentralis / PMv]		[BA 44]
36	18	1	R	Lobus insularis	Insula	9,09	BA 13
65	-29	33	R	Lobus parietalis	Lobulus parietalis inferior	7,77	BA 40
8	-63	-9	R	Zerebellum	Lobus anterior	22,42	
14	-55	-19	R	Zerebellum	Lobus posterior	17,16	
			[R/L]	[Zerebellum]	[Vermis]		
20	6	0	R	Nucl. lentiformis	Putamen	11,46	

Tabelle 3.1: Aktivierungsfokuse bei rechts flüssig gegenüber Ruhe. Tx, Ty, Tz: Talairach-Koordinaten in X-, Y- und Z-Richtung (0, 0, 0: Commissura anterior).

Vierte bis sechste Spalte: Anatomische Struktur an der Stelle des Maximums eines Blobs. In eckigen Klammern: Zuvor benannter Blob reicht in die genannte anatomische Struktur hinein.

Vorletzte Spalte: t-Wert an der Stelle des Aktivierungsmaximums.

Letzte Spalte: Korrespondierende Area nach Brodmann.

Die Tabelle 3.1 gibt einen Überblick über die erwarteten kortikalen und subkortikalen Aktivierungsfokuse bei dem kategorischen Vergleich *rechts flüssig* gegenüber Ruhe in der *second-level*-Analyse aller 15 Probanden (FDR-Korrektur mit $q < .0005$, minimale Clustergröße 15 Voxel).

In Abbildung 3.3 sind die wichtigsten motorischen Aktivierungen dreidimensional überlagert auf das in SPM99 integrierte, im MNI-Koordinatensystem normalisierte Gehirn dargestellt.

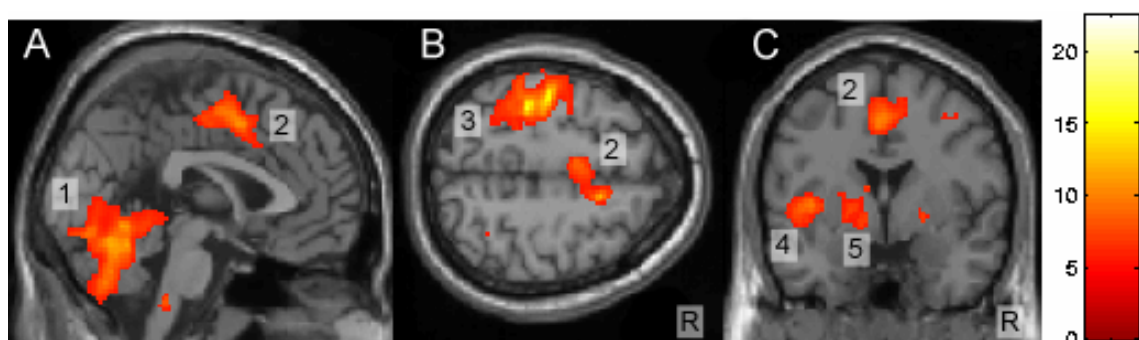


Abbildung 3.3: Aktivierungsmuster bei der Kondition *rechts flüssig*. Auf ein anatomisches MRT-Bild überlagerte Aktivierungsfokuse. Alle drei Schichten schneiden sich im Punkt $-1/0/56$ (x/y/z-MNI-Koordinaten). R: Rechte Seite.
 A: Links paramediane Sagittalschicht. B: Axiale Schicht. C: Koronare Schicht.
 1: Zerebellum (Hemisphäre und Vermis)
 2: RCZ, CCZ, SMA, prä-SMA
 3: M1, S1, PMd
 4: Insula
 5: Nucl. lentiformis / Putamen und Globus pallidus (korrespondierend auf der rechten Seite, nicht beschriftet: Putamen)
 (Farbcodierung in t-Werten)

Es fanden sich folgende Anteile des motorischen Systems: Der primärsensomotorische Kortex (M1, S1), der dorsolaterale prämotorische Kortex (PMd) – nach ventral bis in den ventrolateralen prämotorischen Kortex (PMv) reichend –, die supplementärmotorische und präsupplementärmotorische Area (SMA und prä-SMA), die rostralen und kaudalen zingulären motorischen Areae (RCZ und CCZ), die Insel, die Basalganglien (*putamen, globus pallidus*, fraglich die *substantia nigra*), Zerebellum (Hemisphärenanteile und *vermis*) und der motorische

Thalamuskern (*nucl. ventralis lateralis*). Außerdem konnte der ventrolaterale präfrontale Kortex (VLPFC) und Anteile des parietalen sensorischen Assoziationskortex detektiert werden.

3.2.2 PS links flüssig / Ruhe

Korrespondierend zu 3.2.1 sind in Tabelle 3.2 und Abbildung 3.4 die erwarteten Aktivierungsfokusse bei der Kondition *links flüssig* gegenüber Ruhe dargestellt.

PS links flüssig							
Tx	Ty	Tz	Seite			t-Wert	
46	-9	48	R	Lobus frontalis	Gyrus praecentralis / M1	14,56	BA 4
			[R]	[Lobus frontalis]	[Gyrus postcentralis / S1]		[BA 3]
			[R]	[Lobus frontalis]	[Gyrus praecentralis / PMd]		[BA 6]
			[R]	[Lobus frontalis]	[Gyrus frontalis medius / PMd(v)]		[BA 6]
6	-2	46	R	Lobus frontalis	Cingulum / CCZ	8,68	BA 24
			[R]	[Lobus frontalis]	[Cingulum / RCZ]		[BA 32]
4	6	49	R	Lobus frontalis	Gyrus frontalis superior (prä-SMA)	9,65	BA 6
			[R]	[Lobus frontalis]	[Gyrus frontalis medialis / SMA]		[BA 6]
			[L]	[Lobus frontalis]	[Gyrus frontalis superior / prä-SMA]		[BA 6]
57	10	12	R	Lobus frontalis	Gyrus praecentralis / PMv	7,9	BA 44
					[Gyrus frontalis inferior]		[BA 44, 45]
61	-30	22	R	Lobus parietalis	Lobulus parietalis inferior	14,47	BA 40
44	10	-2	R	Lobus insularis	Insula	10,5	BA 13
				[Nucl. lentiformis]	[Putamen]		
26	-71	-15	R	Zerebellum	Lobus posterior	9,36	
36	-14	-1	R	Nucl. lentiformis	Putamen / Globus pallidus	9,85	
10	-15	3	R	Thalamus	Nucl. ventralis lateralis	7,02	
10	-18	-6	R	Mesencephalon	Substantia nigra	8,62	
Tx	Ty	Tz	Seite			t-Wert	
-12	13	34	L	Lobus frontalis	Cingulum / RCZ	12,57	BA 32
-59	-22	20	L	Lobus parietalis	Gyrus postcentralis	7,64	BA 40
-50	-28	18	L	Lobus insularis	Insula	8,32	BA 13
-38	-38	52	L	Lobus parietalis	Lobulus parietalis inferior	6,31	BA 40
-6	-61	-10	L	Zerebellum	Lobus anterior	14,89	
-14	-53	-14	L	Zerebellum	Lobus posterior	14,38	
-4	-61	-17	R/L	Zerebellum	Vermis	13,77	
-16	-4	-7	L	Nucl. lentiformis	Globus pallidus / Putamen	9,29	
-18	-13	12	L	Thalamus	Nucl. ventralis lateralis	6,53	

Tabelle 3.2: Aktivierungsfokusse bei links flüssig gegenüber Ruhe. (Erläuterungen siehe Tabelle 3.1.)

Wie bei der Kondition *rechts flüssig* konnten auch hier wesentliche motorische Kontrollzentren erfasst werden: M1/S1, PMd, PMv, CCZ, RCZ, SMA, prä-SMA, Insel, Basalganglien, Thalamus, Zerebellum und außerdem VLPFC und Anteile des parietalen sensorischen Assoziationskortex.

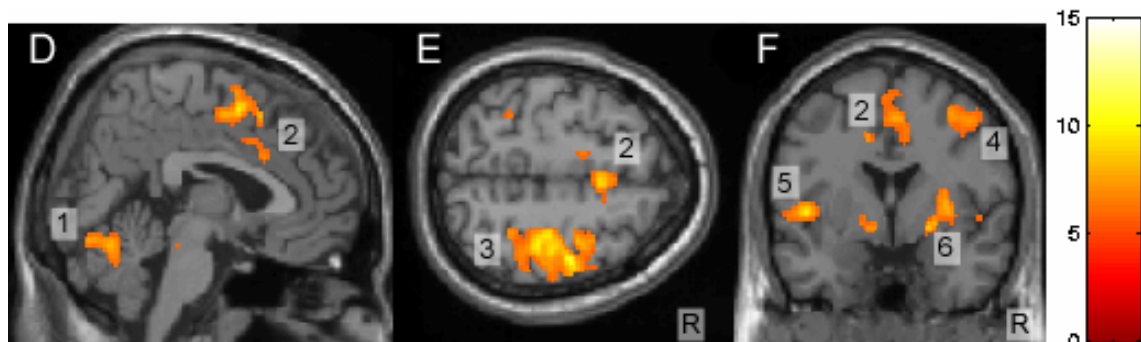


Abbildung 3.4: Aktivierungsmuster bei der Kondition *links flüssig*. Auf ein anatomisches MRT-Bild überlagerte Blobs. Alle drei Schichten schneiden sich im Punkt 4/0/56 (x/y/z-MNI-Koordinaten). R: Rechte Seite.
 D: Rechts paramediane Sagittalschicht. E: Axiale Schicht. F: Koronare Schicht.
 1: Zerebellum (Hemisphäre und Vermis)
 2: RCZ, CCZ, SMA, prä-SMA
 3: M1, S1, PMd
 4: PMv
 5: Insula
 6: Nucl. lentiformis / Putamen (korrespondierend auf der linken Seite, nicht beschriftet: Globus pallidus)
 (Farbcodierung in t-Werten)

3.2.3 PS *schnell* / *flüssig*

In der dritten kategorischen Gruppenanalyse wurden mit gepaarten t-Tests die Unterschiede zwischen der Kondition *rechts schnell* \gtrsim *rechts flüssig* und *links schnell* \gtrsim *links flüssig* untersucht: Für die rechte Seite erreichte keine Aktivierung Signifikanzniveau (FDR-Kontrolle mit $q < .05$). Unkorrigiert ($p < .0001$, minimale Clustergröße 15 Voxel) zeigte sich allerdings in der *vermis cerebelli* ein signifikanter Blob für den Kontrast *rechts schnell* $>$ *rechts flüssig*. (Dieser Kontrast erfasst diejenigen Strukturen, in denen während der Kondition *rechts schnell* mehr Aktivierung gemessen wurde als bei *rechts flüssig*.)

Bei der zweiten Analyse (*links schnell* \gtrsim *links flüssig*) erreichte bei dem Kontrast *links schnell* > *links flüssig* ein Blob ebenfalls in der *vermis cerebelli* (FDR-Kontrolle mit $q < .0005$, minimale Clustergröße 15 Voxel) Signifikanzniveau. Abbildung 3.5 stellt das bei den Konditionen *rechts* und *links* korrespondierende Aktivierungsmuster dar.

Da dies der einzige signifikante Unterschied zwischen den Bedingungen *flüssig* und *schnell* war, wird hier auf eine Darstellung der *random-effects*-Analysen der Bedingungen *rechts/links schnell* versus Ruhe verzichtet.

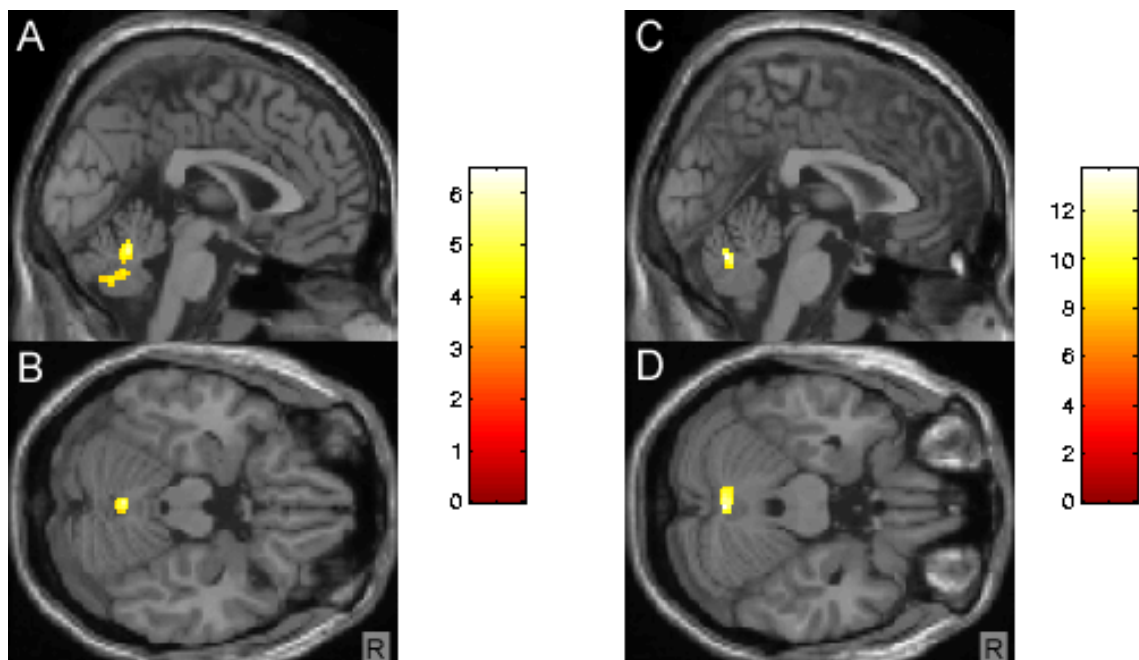


Abbildung 3.5: Auf anatomisches MRT-Bild überlagerte Blobs in der *vermis cerebelli*:
 A, B: Kontrast *rechts schnell* > *rechts flüssig*; unkorrigiert, $p < .0001$.
 Die Schichten schneiden sich im MNI-Koordinatenpunkt 0/-60/-21.
 C, D: Kontrast *links schnell* > *links flüssig*; FDR-Kontrolle, $q < .0005$.
 Die Schichten schneiden sich im MNI-Koordinatenpunkt 2/-66/-24.
 A, C: Sagittale Schichten. B, D: Axiale Schichten.
 (Farbcodierung in t-Werten)

3.2.4 PS *rechts* / *links*, parametrisch

In den parametrischen Designs wurde die Komponente der MRT-Signalvarianz untersucht, die entsprechend dem Allgemeinen Linearen

Modell durch den Zeitverlauf der kinematischen Größen Frequenz und Amplitude, aber *nicht* durch den kategorischen Vergleich PS versus Ruhe zu erklären war. Für beide Parameter wurde keine signifikante Aktivierung detektiert (FDR-korrigiert, $q < .05$, uneingeschränkte minimale Clustergröße).

3.2.5 PS Test-Retest

Um zu untersuchen, in welchen Gehirnregionen sich bedingt durch Lern-, Gewöhnungs- oder Adaptationsvorgänge bei einer zweiten Messung Unterschiede zwischen Erst- und Zweitmessung niederschlagen, wurden 7 der 15 Probanden jeweils mit identischem Versuchsablauf erneut untersucht:

Bei den gepaarten t-Test (*rechts flüssig und schnell* \gtrsim *rechts flüssig und schnell RETEST* und *links flüssig und schnell* \gtrsim *links flüssig und schnell RETEST*) konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (FDR-Korrektur mit $q < .05$, uneingeschränkte minimale Clustergröße), der auf Änderungen im Aktivierungsmuster hindeuten würde.

3.3 Kinematische Analyse der PS-Daten

Bei einer Analyse mit CS 5.0 können eine Vielzahl kinematischer Kennwerte berechnet werden. Es konnte allerdings gezeigt werden, dass die maßgeblichen, weil nicht korrelierten Größen zur Beschreibung einer repetitiven, automatisierten Bewegung die gemittelten Frequenzen, Amplituden und Variationskoeffizienten der Geschwindigkeitsmaxima sind (51, 52); diese Größen wurden entsprechend in der vorliegenden Arbeit statistisch analysiert.

3.3.1 Frequenz

Die mittlere Frequenz bei der Kondition *rechts flüssig* betrug 1,32 Hz (SD=0,534 Hz), bei *rechts schnell* 2,71 Hz (SD=0,88 Hz), bei *links flüssig* 1,24 Hz (SD=0,45 Hz) und bei *links schnell* 2,51 Hz (SD=0,83 Hz) (siehe Abbildung 3.6). In der 2x2-faktoriellen Varianzanalyse (ANOVA, nach Datenmittelung der drei Messwiederholungen und der jeweils fünf Aktivierungsepochen jedes Runs) mit den Faktoren *Seite* (rechts bzw. links) und *Instruktion* (flüssig bzw. schnell) zeigte sich ein signifikanter Effekt für beide Faktoren ($F_{1,14}=5,92$ / $p<.05$ für *Seite* und $F_{1,14}= 85,10$ / $p<.05$ für *Instruktion*).

3.3.2 Amplitude

Die mittleren Amplituden (gemessen am PS-Umfang) bei den Konditionen *rechts flüssig*, *rechts schnell*, *links flüssig* und *links schnell* betrug jeweils 129,3° (SD=27,2°), 118,3° (SD=32,8°), 127,9° (SD=28,9°) und 120,2° (SD=30,4°) (siehe Abbildung 3.7). Die 2x2-faktorielle Varianzanalyse (siehe 3.3.1, S. 62) ergab keinen signifikanten Effekt für beide Faktoren ($F_{1,14}=0,00$ / $p>.05$ bei *Seite* und $F_{1,14}=4,35$ / $p>.05$ bei *Instruktion*).

3.3.3 Variationskoeffizient Geschwindigkeitsmaxima

Die Untersuchung der mittleren Variationskoeffizienten der Winkelgeschwindigkeitsmaxima als Maß für die Variabilität, bzw. den Automatisierungsgrad der Bewegung ergab folgende Werte: Für die Kondition *rechts flüssig* 10,18% (SD=1,78%), *rechts schnell* 9,26% (SD=1,67%), *links flüssig* 11,75% (SD=2,34%) und *links schnell* 9,84% (SD=1,75%) (siehe Abbildung 3.8). In der 2x2-faktoriellen Varianzanalyse zeigte sich ein signifikanter Effekt für die Faktoren *Seite* ($F_{1,14}=9,59$ / $p<.05$) und *Instruktion* ($F_{1,14}=10,06$ / $p<.05$).

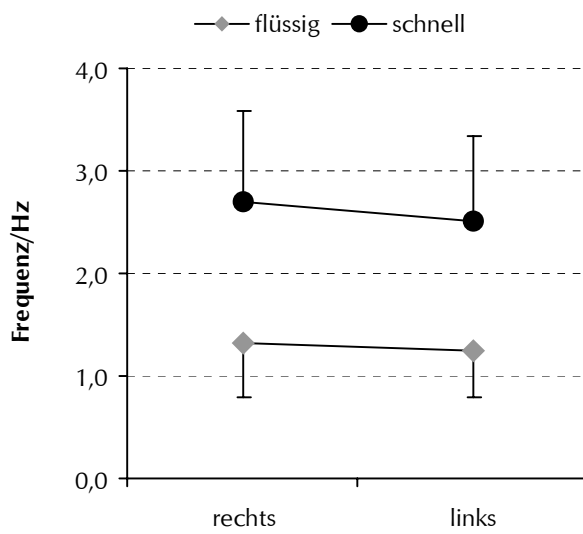


Abbildung 3.6: Mittlere Frequenzen mit Standardabweichungen bei den vier Instruktionsbedingungen.
Ordinate: Frequenz/Hz

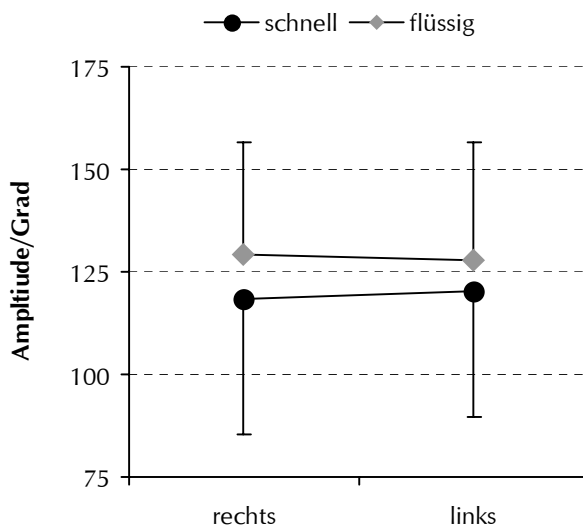


Abbildung 3.7: Mittlere Amplituden (gemessen am Rotationsumfang) mit Standardabweichungen bei den vier Instruktionsbedingungen.
Ordinate: Amplitude/Grad

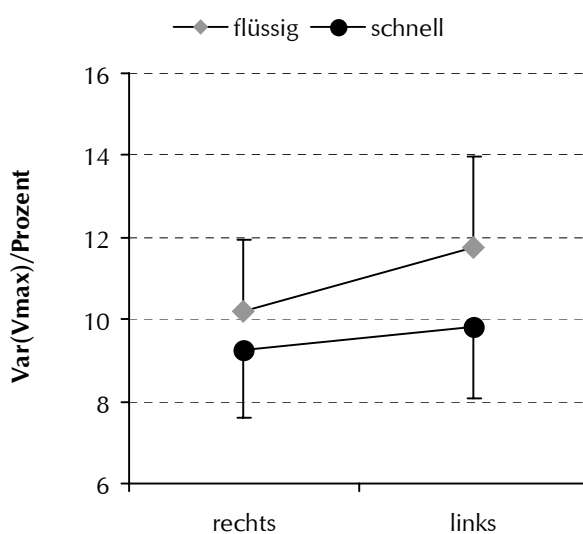


Abbildung 3.8: Mittlere Variationskoeffizienten (Var) der Geschwindigkeitsmaxima (V_{max}) mit Standardabweichungen bei den vier Instruktionsbedingungen.
Ordinate: Variationskoeffizient/Prozent

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Methode etabliert, die die Untersuchung einer hochautomatisierten Pronation-Supinationsbewegung mittels fMRT und präziser Bewegungsanalyse ermöglicht. Es wurden 15 gesunde Probanden im Hinblick auf ihre kinematischen Kennwerte und die PS-assoziierten zerebralen Aktivierungsmuster untersucht. Abgesehen von den geleisteten technischen Entwicklungsarbeiten konnte somit ein Normalprobanden-Vergleichsdatensatz für verschiedene klinische Fragestellungen gewonnen werden.

4.1 Zerebrale Aktivierungsmuster

Bisher gab es noch keine Untersuchung, die mit *whole brain fMRI* kortikal und subkortikal aktivierte Strukturen visualisiert und gleichzeitig eine präzise kinematische Aufzeichnung einer repetitiven Pronation-Supinationsbewegung ermöglicht hätte.

Es konnte belegt werden, dass selbst an dieser vergleichsweise einfachen, hochautomatisierten Bewegung auch höhere motorische Kontrollzentren beteiligt sind, die in der Literatur vor allem im Kontext komplexer Bewegungen gesehen werden.

4.1.1 Primärsensomotorischer Kortex

Erwartungsgemäß wurden bei allen Konditionen hochsignifikante Aktivierungen im kontralateralen primärsensomotorischen Kortex gefunden. In den Arbeiten von Schröder et al. (94) und Baudendistel et al. (5) wurden jedoch bei vergleichbaren Instruktionen auch ipsilaterale Aktivierungen in S1/M1 beschrieben, wie auch bei sequentiellen motorischen Aufgaben mit zunehmendem Komplexitätsgrad. Böcker et al. (8) diskutieren diesen

Befund in Rückschau auf die bestehende Literatur dorthin gehend, dass M1 der ipsilateralen Seite zwar bei komplexen, nicht jedoch bei rein ballistischen motorischen Paradigmen aktiviert sei. Die dazu und zur vorliegenden Arbeit im Widerspruch stehenden Ergebnisse der beiden oben genannten Studien könnten darauf zurückzuführen sein, dass hier bedingt durch die unergonomischere Messanordnung ein nur geringerer Automatisierungsgrad der PS erreichbar war (siehe 4.2.3, S. 73).

4.1.2 Prämotorischer Kortex

In der Übersichtsarbeit von Picard und Strick (86) wurden aus der bestehenden Literatur die Anteile des prämotorischen Kortex zusammengefasst: SMA, prä-SMA, PMd, PMv und die motorischen zingulären Anteile CCZ und RCZ; alle genannten Strukturen konnten mit Hilfe der vorliegenden Untersuchung identifiziert werden. Die Autoren rechnen die SMA, das kaudale motorische Zingulum (CCZ) und den kaudalen Anteil des PMd der motorischen Exekutive und der Ausführung einfacher motorischer Aufgaben zu; die rostraler gelegenen prämotorischen Regionen dagegen, prä-SMA, rostrale PMd (in dieser Arbeit nicht von der kaudalen PMd differenziert) und die RCZ werden von Picard und Strick im Kontext höherer motorischer Funktionen diskutiert. Als weniger klar wird hier die Datenlage bezüglich des PMv beschrieben; in anderen motorischen Untersuchungen (41, 90) wird jedoch diese prämotorische Area ebenfalls im Zusammenhang mit komplexeren motorischen Leistungen gesehen, so zum Beispiel in der Studie von Haslinger et al. (41) mit zunehmendem Komplexitätsgrad eines *finger-tapping*-Paradigmas.

Dass dennoch in den vorliegenden Daten jede dieser prämotorischen Strukturen nachzuweisen war, also nicht nur jene, die der Ausführung einfacher, automatisierter Bewegungen zugerechnet werden, steht im Einklang mit der Übersichtsarbeit von Kollias et al. (61): Hier wurden unter

Berücksichtigung anderer funktioneller Studien und anhand von zwei fMRT-Einzelanalysen die primär- und nicht-primärmotorischen kortikalen Aktivierungen bei einfachen Bewegungen (Fingerbeugung / -streckung und Fußplantarflexion / -dorsalextension) identifiziert; auch in dieser Untersuchung wurden trotz der Simplizität des Paradigmas alle oben genannten prämotorischen Regionen detektiert. Die Autoren folgern aus ihren Daten und den Befunden anderer Arbeiten mit komplexen motorischen Aufgaben, dass auch bei einfachen Bewegungen höhere Steuerungscentren aktiviert seien und dass die in Abhängigkeit vom Komplexitätsgrad der motorischen Aufgabe divergierenden Ergebnisse anderer Untersuchungen eher quantitativer denn qualitativer Natur seien.

4.1.3 Subkortikale motorische Zentren

Bei allen Instruktionsbedingungen konnte mit dem ipsi- und kontralateralen *putamen* (nicht immer sicher vom *globus pallidus* zu differenzieren) eine Beteiligung der Basalganglien nachgewiesen werden, wie es beispielsweise von Scholz et al. (93) ebenfalls bei PS beschrieben wurde.

Die vielfältigen Aufgaben des Basalgangliensystems wurden in der Übersichtsarbeit von Brooks (12) zusammengefasst: Demnach ist es unter anderem an der Geschwindigkeits- und Kraftdeterminierung einer Bewegung, an der Bewegungsvorbereitung, der Selektion motorischer Programme und der Förderung sequentieller Bewegungen beteiligt. In der Arbeit von Kaji (60) wird zusammengefasst, die Basalganglien kontrollierten automatisierte und hochtrainierte Bewegungen in Relation zu den relevanten sensorischen Inputs.

Eine Beteiligung der Basalganglien an der Ausführung einer Pronation-Supinationsbewegung steht daher im Einklang mit der gegenwärtigen Literatur; die etablierte Messanordnung stellt insofern auch eine

vielversprechende Methode zur Untersuchung verschiedener Basalganglienerkrankungen dar.

Im Gegensatz dazu muss der Nachweis einer Aktivierung der *substantia nigra* zumindest als fraglich, wenngleich neurophysiologisch stimmig interpretiert werden, da momentan noch keine motorische Studie existiert, die diesen Befund explizit bestätigt hätte³⁹; er könnte auf eine Kombination stimuluskorrelierter Kopfbewegungsartefakte (siehe 3.1.2, S. 54) mit gefäßpulssynchronen Hirnstambewegungen zurückzuführen sein. (Speziell für letzteres Problem wurden Methoden entwickelt, die die MRT-Akquisition mit dem Herzschlag des Probanden synchronisieren (z. B. Guimaraes et al. (39)).

Es fanden sich Aktivierungen in der ipsilateralen und kontralateralen Kleinhirnhemisphäre und im Kleinhirnwurm. In zahlreichen fMRT-Studien mit einfachen motorischen Paradigmen wurden ebenfalls im Zerebellum ipsilaterale (5, 15, 56) und bilaterale (19, 89) Aktivierungen beschrieben (in der letzten genannten Studie allerdings bei einer sequentiellen motorischen Aufgabe).

Der kategorische Vergleich *schnell > flüssig* zeigte bei der Bedingung *links* eine signifikante Aktivierung in der *vermis cerebelli* (bei der Kondition *rechts schnell > rechts flüssig* war dieses Ergebnis nur unkorrigiert signifikant). Dieser Befund wurde bereits in anderen funktionellen Bildgebungsstudien gezeigt, die den Einfluss von Bewegungsfrequenz (55) und Kraft (23) bei motorischen Paradigmen untersuchten und unter anderem ebenfalls Aktivierungen im Kleinhirnwurm fanden (siehe 4.1.4, S. 68).

³⁹ In manchen motorischen Arbeiten findet sich zwar der Hinweis auf Aktivierungen in der *substantia nigra*. Eine abschließende Wertung dieses Befundes steht aber bei der fMRT-Bildgebung noch aus.

4.1.4 Kategorischer Vergleich der Instruktionen und parametrische Analyse

In zahlreichen motorischen Studien wurde der Einfluss der Bewegungsfrequenz auf die motorischen Aktivierungsmuster untersucht: Jenkins et al. (55) berichten von Frequenzkorrelationen im kontralateralen sensomotorischen Kortex, im bilateralen prämotorischen Kortex, der SMA, der ipsilateralen Kleinhirnhemisphäre und im Kleinhirnwurm; dabei wurden die Frequenzen einer Joystickbewegung zwischen einer pro Sekunde bis zu einer pro 5,5 s variiert. In einer anderen Studie mit PS (5) konnten keine konsistenten Effekte der Ausführungsfrequenz (variiert zwischen 0,42 und 1,25 Hz) nachgewiesen werden, was die Autoren in erster Linie auf die Limitationen der Einzelschichttechnik zurückführen. Eine weitere Arbeit (54) mit *finger tapping* (Frequenzvariation von 0,5 bis 5 Hz) widmete sich der Frequenzabhängigkeit der Aktivierung im sensomotorischen Kortex: Dabei ergab sich zwischen 0,5 und 1,0 Hz ein steiler Signalanstieg, gefolgt von einem Abfall bis 1,5 Hz und schließlich einem linearen Anstieg bis 5 Hz: Die Autoren argumentieren, im unteren Frequenzbereich bestünde eine kontrollierte Bewegung; diese erfordere andere Steuerungsmechanismen, als Bewegungen mit höheren (d. h. über 1,0 Hz) Frequenzen, die durch Motorikprogramme bewerkstelligt würden und mit geringerem Kontrollaufwand verbunden seien. Bei weiter zunehmenden Frequenzen schlage sich die höhere Leistung dieser Programme in wieder zunehmender zerebraler Aktivierung nieder.

In der vorliegenden Arbeit führten die Probanden Rotationsbewegungen des Armes bei der Kondition *flüssig* mit ca. 1,28 Hz und bei *schnell* mit ca. 2,61 Hz (jeweils *rechts* und *links* zusammen gemittelt) durch. Allerdings ist kaum anzunehmen, dass die Bewegungsfrequenzen der zuletzt zitierten Studie unmittelbar auf die vorliegende Arbeit übertragbar sind: Es kam ein

anderes motorisches Paradigma (*finger tapping*) zum Einsatz und die Bewegungen waren extern stimuliert (visuelles Pulssignal). Allerdings könnten die Schlussfolgerungen der Autoren über die unterschiedlichen Prinzipien der Steuerung einer langsamen und einer schnellen und damit automatisierteren Bewegung auf diese Arbeit übertragbar sein: Durch die präzise kinematische PS-Analyse konnte anhand des Variationskoeffizienten der Geschwindigkeitsmaxima gezeigt werden, dass bei der Kondition *schnell* eine signifikant regelmäßigere und somit automatisiertere Bewegung vorlag. Dies deutet auf den von Jäncke et al. (54) beschriebenen Effekt hin, der zu einem bei zunehmenden Frequenzen zunächst ansteigenden, dann abfallenden und schließlich wieder ansteigenden Signalverlauf im sensomotorischen Kortex führt.

Dass in der kategorischen Analyse der vorliegenden Arbeit lediglich signifikante Aktivierungen des Kleinhirnwurmes gezeigt werden konnten, ist durch die interindividuelle Streuung der Frequenzwerte einerseits und die vorbeschriebene komplexe Beziehung zwischen Aktivierung und Bewegungsfrequenz andererseits zu erklären. Erschwerend kamen stimuluskorrelierte Kopfbewegungen hinzu, die vermutlich zu SNR-Unterschieden zwischen beiden Konditionen führten. Möglicherweise fielen derartige Bewegungsartefakte im medial gelegenen Kleinhirnwurm weniger ins Gewicht, in dem ein konditionsabhängiger Unterschied nachzuweisen war, und / oder das frequenzabhängige Aktivierungsverhalten divergiert zwischen den einzelnen motorischen Kontrollzentren – eine naheliegende Hypothese, die bisher in keiner Studie umfassend untersucht wurde.

Dass zwar im kategorischen Vergleich *schnell* > *flüssig* ein (für die linke Seite korrigiert und die rechte unkorrigiert) signifikantes Ergebnis nachzuweisen war, nicht aber in der parametrischen Analyse, könnte in der Anwendungsart des Allgemeinen Linearen Modells mit zwei *nicht orthogonalen* Faktoren begründet sein: Hier wurde die kategorische Säule

der *design matrix* als *effect of no interest* und die parametrische Säule als *effect of interest* definiert. Durch diesen Ansatz verbleibt nur noch geringe Signalvarianz in denjenigen Gehirnregionen, deren Signalverlauf in hohem Maße durch den kategorischen Teil der *design matrix* beschrieben wird (der Kleinhirnwurm beispielsweise war in den kategorischen Analysen hochsignifikant aktiviert); dies könnte erklären, warum in der parametrischen Untersuchung kein signifikantes Ergebnis zu detektieren war.

4.1.5 Weitere kortikale Aktivierungen

In allen Konditionen wurden bilaterale Aktivierungen der Insel (BA 13) erfasst – ein in zahlreichen anderen Studien belegter Befund (20, 27, 56). In der Übersichtsarbeit von Augustine (2) wird die Insel als somatosensorische Area mit facettenreichen Aufgaben und im Kontext der vorliegenden Arbeit als motorisches Assoziationsgebiet diskutiert.

Außerdem zeigten sich Aktivierungen im rechten *gyrus frontalis inferior* (BA 45) der dem ventrolateralen präfrontalen Kortex VLPFC zugeschrieben wird (84). Der präfrontale Kortex gilt als höchste Stufe der Exekutive mit mannigfachen Funktionen; beispielsweise wird der VLPFC in Verbindung mit Bewegungsunterdrückung gesehen – ein Effekt, der in dieser Studie sicherlich beteiligt war: So ließe sich postulieren, dass VLPFC-Aktivierungen unter anderem auf die – entsprechend der ausdrücklichen Probandeninstruktion – Unterdrückung von Mitbewegungen in Schulter und Rumpf zurückzuführen waren.

Eine motorische Aufgabe schlägt sich auch in Aktivierungen des sensorischen Systems nieder; bei PS konnten hier Beteiligungen des kontralateralen primärsensorischen Kortex und des bilateralen parietalen sensorischen Assoziationskortex (*lobulus parietalis inferior*, BA 40)

nachgewiesen werden; diese Befunde stehen wiederum im Einklang mit der Literatur (27, 41, 56).

4.1.6 Test-Retest-Effekte

Zahlreiche Studien widmeten sich der Frage nach intraindividuellen Unterschieden der Aktivierungsmuster zwischen einer Messung und ihrer möglichst präzisen Wiederholung. Die Ergebnisse sind unterschiedlich: In den meisten Arbeiten wird von hoher Reproduzierbarkeit der Daten berichtet (71, 79, 88, 102). Allerdings berichten Loubinoux et al. (65) bei einem einfachen motorischen Paradigma (Handflexion / -extension) und einer ersten Messwiederholung nach durchschnittlich 5 Stunden und einer zweiten nach im Mittel 49 Tagen von signifikanten Aktivierungsänderungen im kontralateralen primärsensomotorischen Kortex, im Zerebellum, in der SMA, im Zingulum und im parietalen Kortex.

Bei einem ebenfalls „einfachen“ Paradigma und mit einer Dauer von durchschnittlich 74 Tagen bis zur Messwiederholung sollten in der vorliegenden Arbeit die Aktivierungsmuster auf Test-Retest-Effekte hin untersucht werden; für kommende Patientenstudien mit dem PS-Paradigma könnten solche Effekte relevant werden, wenn eine zweite Messung der Patienten erforderlich wird, z. B. um die Effekte einer medikamentösen Therapie zu untersuchen. Im Einklang mit den eingangs zitierten Studien ließen sich keine signifikanten Unterschiede sowohl bei *Test>Retest* als auch *Test<Retest* nachweisen; dass die hier erhobenen Daten im Widerspruch zur Studie von Loubinoux et al. stehen, ließe sich dadurch erklären, dass die durchschnittliche Dauer bis zur Messwiederholung in der vorliegenden Arbeit deutlich länger war und etwaige reversible Adaptationsvorgänge abgeklungen waren. Bei klinischen Untersuchungen mit Messwiederholung wäre dies entsprechend zu berücksichtigen.

4.2 Kinematische Analyse

4.2.1 Frequenz

Anhand der Analyse der mittleren Frequenzen konnte gezeigt werden, dass die 15 Probanden einerseits mit der rechten Hand die Bewegung signifikant schneller ausführten und andererseits dass ein hochsignifikanter Zusammenhang mit der Kondition bestand, was als Beleg für eine erfolgreiche Instruktion der Probanden anzusehen ist. Das naheliegende Ergebnis, dass mit der dominanten Hand im Mittel höhere Frequenzen erzielt wurden, steht im Einklang mit einer Untersuchung von Hermsdorfer et al. (46), die diesen Zusammenhang bei PS mit dreidimensionaler Ultraschallanalyse nachwies.

4.2.2 Amplitude

Die Untersuchung der mittleren Amplituden belegte, dass die Probanden die Anweisung befolgten, sowohl mit der linken und rechten Hand als auch bei den beiden Geschwindigkeitsinstruktionen mit möglichst großer und konstanter Amplitude zu pro- und supinieren, wenngleich sich ein nicht signifikanter Trend zeigte, die PS bei der Kondition *schnell* mit kleinerer Amplitude durchzuführen als bei *flüssig*. In der zuvor genannten Studie von Hermsdorfer et al. wurden die Probanden im Hinblick auf die PS-Amplitude *nicht* instruiert; die Autoren berichten von einer signifikanten negativen Korrelation von Amplitude und Frequenz. Dieser Effekt konnte in der vorliegenden Arbeit, wie auch schon von Baudendistel et al. (5) gezeigt, durch die Probandenanweisung auf einen nur geringen und nicht signifikanten Trend reduziert werden.

4.2.3 Variationskoeffizient Geschwindigkeitsmaxima

Ein wesentliches Ziel der vorliegenden Arbeit war es, eine Messanordnung zu etablieren, die es ermöglicht, den Automatisierungsgrad einer Bewegung zu erfassen, um diese Größe als Maß eines motorischen Defizits bei neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen heranzuziehen. Im Gegenschluss musste gewährleistet sein, dass *gesunde* Probanden in den beengten Verhältnissen des Kernspintomographen eine hochautomatisierte PS durchführen konnten.

Eine geeignete kinematische Kenngröße zur Beurteilung des Automatisierungsgrades einer Bewegung ist der Variationskoeffizient der Geschwindigkeitsmaxima (siehe 3.3, S. 61). Die varianzanalytischen Ergebnisse dieses Parameters zeigten eine erhöhte intraindividuelle Variabilität der Bewegungsausführung bei PS mit der subdominanten (linken) Hand gegenüber der dominanten (rechten) einerseits und bei der Kondition *flüssig* im Vergleich zu *schnell* andererseits. Auf den Zusammenhang zwischen Automatisierungsgrad und Frequenz wurde bereits von Baudendistel et al. (5) hingewiesen; der Effekt *Seite* ist dadurch zu erklären, dass eine Bewegung um so automatisierter ausgeführt werden kann, je weniger bewusster motorischer Kontrolle sie bedarf, was bei der dominanten eher als bei der subdominanten Hand der Fall ist.

In den einzigen beiden bisherigen funktionellen Bildgebungsstudien mit kinematisch erfasster PS (5, 94) kam ein PS-Aufzeichnungsgerät zum Einsatz, bei dem die Probanden mit entlang der Longitudinalachse gestrecktem Arm die Bewegung durchführten; diese Armhaltung entspricht einerseits nicht der in der klinischen Untersuchung durchgeführten Koordinationsprüfung, andererseits konnte diese Messanordnung bei vergleichbaren Probandeninstruktionen (*langsam, mittlere Geschwindigkeit, möglichst schnell*) lediglich einen geringeren Automatisierungsgrad der

Bewegung gewährleisten als das PSD der vorliegenden Arbeit: Über alle drei Instruktionen und beide Seiten gemittelt erreichten die Normalprobanden in der zweiten genannten Arbeit (in der ersten der beiden Studien werden keine diesbezüglichen Daten genannt) einen Variationskoeffizient der Geschwindigkeitsmaxima von 14,88% (SD=1,43%) gegenüber der vorliegenden Untersuchung mit einem über alle vier Instruktionsbedingungen gemittelten Wert von 10,26% (SD=0,92%).

Trotz des selbst für gesunde Probanden geringeren erreichbaren Automatisierungsgrades im Versuchsaufbau von Schröder et al. (94) konnten für diesen kinematischen Kennwert signifikante Unterschiede zu Schizophreniepatienten (im Sinne von NSS) nachgewiesen werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde also eine Messanordnung etabliert, die in hohem Maße für spätere klinische Untersuchungen die Automatisierung einer repetitiven Bewegung gewährleistet, wie es beispielsweise für die Untersuchung von NSS bei Schizophreniepatienten zu fordern ist.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit hatte zwei wesentliche Ziele:

Erstens sollte eine Messanordnung etabliert werden, mit der im Kernspintomographen eine hochautomatisierte Pronation-Supinationsbewegung durchgeführt werden kann, um mit *whole brain fMRI* das beteiligte kortikale und subkortikale Aktivierungsmuster zu untersuchen. Die Bewegungsausführung sollte exakt elektronisch aufgezeichnet werden, um im Anschluss an die Messung die kinematischen Kennwerte der durchgeführten PS analysieren zu können. Diese Methode soll klinische Studien ermöglichen über motorische Defizite bei hochautomatisierten Bewegungen, zum einen hinsichtlich ihres Korrelates in der zerebralen Aktivierung und zum anderen hinsichtlich ihrer kinematischen Charakteristika:

Es ist gelungen, die methodischen Schwierigkeiten zu bewältigen, die einerseits durch die beengten Verhältnisse im Kernspintomographen und andererseits durch die Artefaktanfälligkeit des MRT-Signals auf magnetische Gegenstände aller Art, also auch elektronische Messapparaturen bedingt sind. Es wurde eine Messeinrichtung (das PSD) entwickelt, die durch ihre flexible Ausrichtbarkeit und die auf ein Minimum reduzierten elektronischen Bauteile diesen Anforderungen gerecht wird⁴⁰. Die erforderlichen Computerprogramme wurden geschrieben, um einerseits den Zeitverlauf wesentlicher kinematischer Kennwerte für parametrische Analysen in SPM zu extrahieren und um andererseits die Pronation-Supinationsdaten dem in der Schreibtablettuntersuchung etablierten Analyseprogramm CS 5.0 zuzuführen. Anhand der kinematischen Analysen der untersuchten

⁴⁰ Entwicklung der elektronischen Bauteile durch Erhard.

Probanden konnte belegt werden, dass die Messanordnung – und dies mehr, als in bisherigen Bildgebungsstudien – in hohem Maße die Automatisiertheit der motorischen Aufgabe gewährleistet.

Zweitens sollte bei einem Kollektiv gesunder Probanden untersucht werden, welche motorischen Steuerungszentren an einer hochautomatisierten Bewegung beteiligt sind:

Es konnten kortikal und subkortikal Aktivierungen des motorischen Netzwerkes nachgewiesen werden – im Wesentlichen im primärsensomotorischen Kortex, in den Anteilen des prämotorischen Kortex (dorso- und ventrolateraler prämotorischer Kortex, supplementär- und präsupplementärmotorische Area), in der Insel, im ventrolateralen präfrontalen Kortex, in den Basalganglien und im Zerebellum. Es zeigte sich somit, dass selbst an einer einfachen, kaum bewusster Kontrolle bedürftigen und hochautomatisiert ausgeführten Bewegung auch höhere motorische Kontrollzentren beteiligt sind, die in der Literatur vor allem im Zusammenhang komplexer motorischer Aufgaben gesehen werden. Dennoch konnte anhand der gegenwärtigen funktionellen Bildgebungsliteratur die Validität der Ergebnisse und somit des methodischen Aufbaus belegt werden.

Die vorliegende Arbeit schafft somit die Grundlage für die Bearbeitung verschiedener neurologischer und psychiatrischer Fragestellungen durch Kombination von funktioneller Bildgebung und kinematischer Bewegungsanalyse. Es wurden nach einem mittleren Zeitintervall von ca. zwei Monaten keine Test-Retest-Unterschiede nachgewiesen; bei folgenden klinischen Untersuchungen, die beispielsweise Messungen vor und nach Therapie notwendig machen, ermöglicht dieses Ergebnis die Beurteilung von Therapieeffekten, ohne dass Wiederholungsmessungs-Effekte anzunehmen sind.

Eine erste Studie über neurologische *soft signs* bei Schizophreniepatienten wurde basierend auf der hier entwickelten Untersuchungsmethode und dem Referenzdatensatz des gesunden Probandenkollektivs durchgeführt⁴¹.

⁴¹ Diplomarbeit A. Höhler 2003. *Zentralnervöse Aktivierungsmuster und Kinematik der Diadochokinese schizophrener Patienten*

6 Literaturverzeichnis

1. Arnold,G., Beier,H.M., Herrmann,M., Kaufmann,P., Kretschmann,H.J., Kühnel,W., Schiebler,T.H., Schmidt,W., Steiniger,B., Winckler,J., van der Zypen,E., Zilles,K.: Rumpfwand und Extremitäten. In: *Anatomie* Schiebler,T.H., Schmidt,W., Zilles,K. (Hrsg.) Springer Heidelberg (1995) 6. Auflage 219-383
2. Augustine,J.R.: Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res.Brain Res.Rev.* 22 (1996) 229-244
3. Bandettini,P.A.: The Temporal Resolution of Functional MRI. In: *Functional MRI* Moonen,C.T.W., Bandettini,P.A. (Hrsg.) Springer Heidelberg (1999) 205-220
4. Bandettini,P.A., Wong,E.C., Hinks,R.S., Tikofsky,R.S., Hyde,J.S.: Time course EPI of human brain function during task activation. *Magn Reson.Med.* 25 (1992) 390-397
5. Baudendistel,K., Schad,L.R., Wenz,F., Essig,M., Schroder,J., Jahn,T., Knopp,M.V., Lorenz,W.J.: Monitoring of task performance during functional magnetic resonance imaging of sensorimotor cortex at 1.5 T. *Magn Reson.Imaging* 14 (1996) 51-58
6. Benjamini,Y., Hochberg,Y.: Controlling the False Discovery Rate: a Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *J.R.Statist.Soc.B* 57 (1995) 289-300

7. Bereczki,D., Wei,L., Otsuka,T., Hans,F.J. , Acuff,V., Patlak,C., Fenstermacher,J.: Hypercapnia slightly raises blood volume and sizably elevates flow velocity in brain microvessels. *Am.J.Physiol* 264 (1993) H1360-H1369
8. Boecker,H., Dagher,A., Ceballos-Baumann,A.O., Passingham,R.E., Samuel,M., Friston,K.J., Poline,J., Dettmers,C., Conrad,B., Brooks,D.J.: Role of the human rostral supplementary motor area and the basal ganglia in motor sequence control: investigations with H2 15O PET. *J.Neurophysiol.* 79 (1998) 1070-1080
9. Braus,D.F., Ende,G., Weber-Fahr,W., Sartorius,A., Krier,A., Hubrich-Ungureanu,P., Ruf,M., Stuck,S., Henn,F.A.: Antipsychotic drug effects on motor activation measured by functional magnetic resonance imaging in schizophrenic patients. *Schizophr.Res.* 39 (1999) 19-29
10. Brett,M.: An Introduction to Smoothing. Cambridge Imagers Home Page, MRC Cognition and Brain Sciences Unit 1999 <http://www.mrc-cbu.cam.ac.uk/Imaging/smoothing.html> (1999) (Webpage)
11. Brett,M.: Thresholding with Random Field Theory. Cambridge Imagers Home Page, MRC Cognition and Brain Sciences Unit 1999 <http://www.mrc-cbu.cam.ac.uk/Imaging/randomfields.html> (2002) (Webpage)
12. Brooks,D.J.: Imaging basal ganglia function. *J.Anat.* 196 (Pt 4) (2000) 543-554

13. Buchanan,R.W., Heinrichs,D.W.: The Neurological Evaluation Scale (NES): a structured instrument for the assessment of neurological signs in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 27 (1989) 335-350
14. Buckley,P.F., Friedman,L., Wu,D., Lai,S. , Meltzer,H.Y., Haacke,E.M., Miller,D., Lewin,J.S.: Functional magnetic resonance imaging in schizophrenia: initial methodology and evaluation of the motor cortex. *Psychiatry Res.* 74 (1997) 13-23
15. Catalan,M.J., Honda,M., Weeks,R.A., Cohen,L.G., Hallett,M.: The functional neuroanatomy of simple and complex sequential finger movements: a PET study. *Brain* 121 (Pt 2) (1998) 253-264
16. Chen,W., Ogawa,S.: Principles of BOLD Functional MRI. In: *Functional MRI* Moonen,C.T.W., Bandettini,P.A. (Hrsg.) Springer Heidelberg (1999) 103-113
17. Chen,W., Ugurbil,K.: High spatial resolution functional magnetic resonance imaging at very-high-magnetic field. *Top.Magn Reson.Imaging* 10 (1999) 63-78
18. Cohen,M.S.: Echo-Planar Imaging and Functional MRI. In: *Functional MRI* Moonen,C.T.W., Bandettini,P.A. (Hrsg.) Springer Heidelberg (1999) 137-148
19. Cui,S.Z., Li,E.Z., Zang,Y.F., Weng,X.C., Ivry,R., Wang,J.J.: Both sides of human cerebellum involved in preparation and execution of sequential movements. *Neuroreport* 11 (2000) 3849-3853

20. Cunnington,R., Windischberger,C., Deecke,L., Moser,E.: The preparation and execution of self-initiated and externally-triggered movement: a study of event-related fMRI. *Neuroimage*. 15 (2002) 373-385
21. Damasio,H.: *Human Brain Anatomy in Computerized Images*
Damasio, H. (Hrsg.) Oxford University Press New York; Oxford (1995)
22. Detre,J.A., Wang,J.: Technical aspects and utility of fMRI using BOLD and ASL. *Clin.Neurophysiol*. 113 (2002) 621-634
23. Dettmers,C., Fink,G.R., Lemon,R.N., Stephan,K.M., Passingham,R.E., Silbersweig,D., Holmes,A., Ridding,M.C., Brooks,D.J., Frackowiak,R.S.: Relation between cerebral activity and force in the motor areas of the human brain. *J.Neurophysiol*. 74 (1995) 802-815
24. Duncan,G.E., Stumpf,W.E.: Brain activity patterns: assessment by high resolution autoradiographic imaging of radiolabeled 2-deoxyglucose and glucose uptake. *Prog.Neurobiol*. 37 (1991) 365-382
25. Erhard,P., Castrop,F., Schwaiger,M., Förstl,H., Jahn,T.: Functional Magnetic Resonance Imaging of Pronation Supination Movements. *Annual Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM) - ESMRMB Ninth Scientific Meeting and Exhibition, Glasgow, UK (2001) 1305 (Abstract)*
26. Erhard,P., Castrop,F., Schwaiger,M., Förstl,H., Jahn,T.: Functional Magnetic Resonance Imaging of Pronation Supination

- Movements. *Conference of the Organization for Human Brain Mapping (HBM), Brighton, UK, NeuroImage Vol 13(6) Pt2* (2001) S1162 (Abstract)
27. Fink,G.R., Frackowiak,R.S., Pietrzyk,U., Passingham,R.E.: Multiple nonprimary motor areas in the human cortex. *J.Neurophysiol.* 77 (1997) 2164-2174
28. Friston,K., Jezzard,P.J., Turner,R.: Analysis of functional MRI time-series. *Hum.Brain Mapp.* 1 (1994) 153-171
29. Friston,K.J.: Statistical Parametric Mapping. to appear in *Human Brain Function II* (2002) 1-74 (unpublished)
30. Friston,K.J., Frith,C.D., Turner,R., Frackowiak,R.S.: Characterizing evoked hemodynamics with fMRI. *Neuroimage.* 2 (1995) 157-165
31. Friston,K.J., Holmes,A.P., Poline,J.B., Grasby,P.J., Williams,S.C., Frackowiak,R.S., Turner,R.: Analysis of fMRI time-series revisited. *Neuroimage.* 2 (1995) 45-53
32. Friston,K.J., Holmes,A.P., Worsley,K.J.: How many subjects constitute a study? *Neuroimage.* 10 (1999) 1-5
33. Friston,K.J., Holmes,A.P., Worsley,K.J., Poline,J.B., Frith,C.D., Frackowiak,R.S.: Statistical and Parametric Maps in Functional Imaging: A General Linear Approach. *Hum.Brain Mapp.* 2 (1995) 189-210

-
34. Friston,K.J., Williams,S., Howard,R., Frackowiak,R.S., Turner,R.: Movement-related effects in fMRI time-series. *Magn Reson.Med.* 35 (1996) 346-355
 35. Fuster,J.M.: Executive frontal functions. *Exp.Brain Res.* 133 (2000) 66-70
 36. Gati,J.S., Menon,R.S., Ugurbil,K., Rutt,B.K.: Experimental determination of the BOLD field strength dependence in vessels and tissue. *Magn Reson.Med.* 38 (1997) 296-302
 37. Genovese,C.R., Lazar,N.A., Nichols,T.: Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage.* 15 (2002) 870-878
 38. Grootenck,S., Hutton,C., Ashburner,J., Howseman,A.M., Josephs,O., Rees,G., Friston,K.J., Turner,R.: Characterization and correction of interpolation effects in the realignment of fMRI time series. *Neuroimage.* 11 (2000) 49-57
 39. Guimaraes,A.R., Melcher,J.R., Talavage,T.M., Baker,J.R., Ledden,P., Rosen,B.R., Kiang,N.Y., Fullerton,B.C., Weisskoff,R.M.: Imaging subcortical auditory activity in humans. *Hum.Brain Mapp.* 6 (1998) 33-41
 40. Hahn,E.: Spin Echoes. *Phys.Ref.* 80 (1950) 580-594
 41. Haslinger,B., Erhard,P., Weillke,F., Ceballos-Baumann,A.O., Bartenstein,P., Grafm,v.E., Schwaiger,M., Conrad,B., Boecker,H.: The role of lateral premotor-cerebellar-parietal circuits in motor sequence control: a parametric fMRI study. *Brain Res.Cogn Brain Res.* 13 (2002) 159-168

42. Hausser,K.H., Kalbitzer,H.R.: Grundlagen der Kernresonanz. In: *NMR für Mediziner und Biologen* Hausser,K.H., Kalbitzer,H.R. (Hrsg.) Springer Heidelberg (1989) 1-37
43. Heinrichs,D.W., Buchanan,R.W.: Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia. *Am.J.Psychiatry* 145 (1988) 11-18
44. Hempel,A., Schroder,J.: fMRT-Studien Zerebrale Aktivierungsstörungen unter repetitiven Bewegungen. *Psycho* 26 (2000) 102-106
45. Hermsdorfer,J., Goldenberg,G.: Ipsilesional deficits during fast diadochokinetic hand movements following unilateral brain damage. *Neuropsychologia* 40 (2002) 2100-2115
46. Hermsdorfer,J., Marquardt,C., Wack,S., Mai,N.: Comparative analysis of diadochokinetic movements . *J.Electromyogr.Kinesiol.* 9 (1999) 283-295
47. Holmes,A.P., Josephs,O., Buchel,C., Friston,K.J.: Statistical modelling of low frequency confounds in fMRI. *Neuroimage.* (1997) 5 (4 Pt 2): S480 (Abstract)
48. Hopfinger,J.B., Buchel,C., Holmes,A.P., Friston,K.J.: A study of analysis parameters that influence the sensitivity of event-related fMRI analyses. *Neuroimage.* 11 (2000) 326-333
49. Howseman,A.M., Bowtell,R.W.: Functional magnetic resonance imaging: imaging techniques and contrast mechanisms. *Philos.Trans.R.Soc.Lond B Biol.Sci.* 354 (1999) 1179-1194

50. Hu,X., Le,T.H., Ugurbil,K.: Evaluation of the early response in fMRI in individual subjects using short stimulus duration. *Magn Reson.Med.* 37 (1997) 877-884
51. Jahn,T.: Diskrete motorische Störungen als Teil neurologischer Soft Signs - eine systematische Literaturübersicht. In: *Diskrete motorische Störungen bei Schizophrenie* Bungard,W., Frey,D., Lantermann,E.-D., Silbereisen,R.K., Wittchen,H.-U. (Hrsg.) Psychologie Verlags Union Weinheim (1999) 26-107
52. Jahn,T., Cohen R: Kinematische Analysen motorischer Störungen in der Psychiatrie: Einige Prinzipien und Befunde. In: *Motorische Störungen bei schizophrenen Psychosen* Bräunig,P. (Hrsg.) Schattauer Stuttgart (1999) 17-40
53. Jahn,T., Cohen R, Mai,N., Ehrensberger,M., Marquardt,C., Nitsche,N., Schrader,S.: Untersuchung der fein- und grobmotorischen Dysdiadochokinese schizophrener Patienten: Methodenentwicklung und erste Ergebnisse einer computergestützten Mikoanalyse. *Zeitschrift für klinische Psychologie* 24 (1995) 300-315
54. Jancke,L., Specht,K., Mirzazade,S., Loose,R., Himmelbach,M., Lutz,K., Shah,N.J.: 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
55. Jenkins,I.H., Passingham,R.E., Brooks,D.J.: The effect of movement frequency on cerebral activation: a positron emission tomography study. *J.Neurol.Sci.* 151 (1997) 195-205

56. Joliot,M., Papathanassiou,D., Mellet,E., Quinton,O., Mazoyer,N., Courtheoux,P., Mazoyer,B.: FMRI and PET of self-paced finger movement: comparison of intersubject stereotaxic averaged data. *Neuroimage*. 10 (1999) 430-447
57. Josephs,O., Henson,R.N.: Event-related functional magnetic resonance imaging: modelling, inference and optimization. *Philos.Trans.R.Soc.Lond B Biol.Sci*. 354 (1999) 1215-1228
58. Josephs,O., Turner,R., Friston,K.J.: Event-related fMRI. *Hum.Brain Mapp*. 5 (1997) 243-248
59. Kadekaro,M., Crane,A.M., Sokoloff,L.: 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* 82 (1985) 6010-6013
60. Kaji,R.: Basal ganglia as a sensory gating devise for motor control. *J.Med.Invest* 48 (2001) 142-146
61. Kollias,S.S., Alkadhi,H., Jaermann,T., Crelier,G., Hepp-Reymond,M.C.: Identification of multiple nonprimary motor cortical areas with simple movements. *Brain Res.Brain Res.Rev*. 36 (2001) 185-195
62. Kraepelin,E.: *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. Kraepelin, E. (Hrsg.) Barth Leipzig (1909) 8. Auflage
63. Kuschinsky,W.: Regulation of Cerebral Blood Flow. In: *Functional MRI* Moonen,C.T.W., Bandettini,P.A. (Hrsg.) Springer Heidelberg (1999) 15-24

64. Lancaster,J.L., Woldorff,M.G., Parsons,L.M., Liotti,M., Freitas,C.S., Rainey,L., Kochunov,P.V., Nickerson,D., Mikiten,S.A., Fox,P.T.: Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Hum.Brain Mapp.* 10 (2000) 120-131
65. Loubinoux,I., Carel,C., Alary,F., Boulanouar,K., Viallard,G., Manelfe,C., Rascol,O., Celsis,P., Chollet,F.: Within-session and between-session reproducibility of cerebral sensorimotor activation: a test-retest effect evidenced with functional magnetic resonance imaging. *J.Cereb.Blood Flow Metab* 21 (2001) 592-607
66. Mai,N., Marquardt,C.: *CS - Computerunterstützte Analyse der Bewegungsabläufe beim Schreiben. Bedienungshandbuch der Version 4.2.* Verlag MedCom München (1994)
67. Manschreck,T.C.: Motor abnormalities in Schizophrenia. In: *Handbook of Schizophrenia, Vol.1: The Neurology of Schizophrenia* Nasrallah,H.A., Weinberger,D.R. (Hrsg.) Elsevier Science Publishers B.V. (1986) 65-96
68. Marquardt,C., Mai,N.: A computational procedure for movement analysis in handwriting. *J.Neurosci.Methods* 52 (1994) 39-45
69. Masuhr,K.F., Neumann,M.: Die neurologische Untersuchung. In: *Neurologie* Bob,A., Bob,K. (Hrsg.) Hippokrates Stuttgart (1998) 25-126
70. Mattay,V.S., Callicott,J.H., Bertolino,A., Santha,A.K., Tallent,K.A., Goldberg,T.E., Frank,J.A., Weinberger,D.R.: Abnormal functional lateralization of the sensorimotor cortex in patients with schizophrenia. *Neuroreport* 8 (1997) 2977-2984

71. Mattay,V.S., Frank,J.A., Santha,A.K., Pekar,J.J., Duyn,J.H., McLaughlin,A.C., Weinberger,D.R.: Whole-brain functional mapping with isotropic MR imaging. *Radiology* 201 (1996) 399-404
72. Mazziotta,J.C., Toga,A.W., Evans,A., Fox,P., Lancaster,J.: A probabilistic atlas of the human brain: theory and rationale for its development. The International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Neuroimage*. 2 (1995) 89-101
73. McGonigle,D.J., Howseman,A.M., Athwal,B.S., Friston,K.J., Frackowiak,R.S., Holmes,A.P.: Variability in fMRI: an examination of intersession differences. *Neuroimage*. 11 (2000) 708-734
74. Meehl,P.E.: Toward an integrated theory of schizotaxia, schizotypy, and schizophrenia. *J.Personal.Disord*. 4 (1990) 1-99
75. Menon,R.S., Ogawa,S., Hu,X., Strupp,J.P. , Anderson,P., Ugurbil,K.: BOLD based functional MRI at 4 Tesla includes a capillary bed contribution: echo-planar imaging correlates with previous optical imaging using intrinsic signals. *Magn Reson.Med*. 33 (1995) 453-459
76. Miall,R.C., Reckess,G.Z.: The cerebellum and the timing of coordinated eye and hand tracking. *Brain Cogn* 48 (2002) 212-226
77. Middleton,F.A., Strick,P.L.: Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res.Brain Res.Rev*. 31 (2000) 236-250

78. Nichols,T.: False Discovery Rate Methods for Functional Neuroimaging - slides from a talk at the Department of Statistical Science at Southern Methodist University, Dallas, TX. <http://www.sph.umich.edu/~nichols/FDR/SMU2004.ppt> (2004) (Webpage)
79. Noll,D.C., Genovese,C.R., Nystrom,L.E., Vazquez,A.L., Forman,S.D., Eddy,W.F., Cohen,J.D.: Estimating test-retest reliability in functional MR imaging. II: Application to motor and cognitive activation studies. *Magn Reson.Med.* 38 (1997) 508-517
80. Obrig,H., Hirth,C., Junge-Hulsing,J.G., Doge,C., Wolf,T., Dirnagl,U., Villringer,A.: Cerebral oxygenation changes in response to motor stimulation. *J.Appl.Physiol* 81 (1996) 1174-1183
81. Ogawa,S., Lee,T.M., Kay,A.R., Tank,D.W.: Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 87 (1990) 9868-9872
82. Ogawa,S., Tank,D.W., Menon,R., Ellermann,J.M., Kim,S.G., Merkle,H., Ugurbil,K.: Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 89 (1992) 5951-5955
83. Oldfield,R.C.: The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9 (1971) 97-113
84. Paik,E.: Functions of the prefrontal cortex in the human brain. *J.Korean Med.Sci.* 13 (1998) 569-581

85. Picard,N., Strick,P.L.: Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation. *Cereb.Cortex* 6 (1996) 342-353
86. Picard,N., Strick,P.L.: Imaging the premotor areas. *Curr.Opin.Neurobiol.* 11 (2001) 663-672
87. Poeck,K., Hacke,W.: Die wichtigsten neurologischen Syndrome. In: *Neurologie* Poeck,K., Hacke,W. (Hrsg.) Springer Heidelberg (2001) 87-158
88. Ramsey,N.F., Tallent,K.A., van Gelderen,P., Frank,J.A., Moonen,C.T.W., Weinberger,D.R.: Reproducibility of human 3D fMRI brain maps acquired during a motor task. *Hum.Brain Mapp.* 4 (1996) 113-121
89. Reichenbach,J.R., Feiwell,R., Kuppusamy,K., Bahn,M., Haacke,E.M.: Functional magnetic resonance imaging of the basal ganglia and cerebellum using a simple motor paradigm. *Magn Reson.Imaging* 16 (1998) 281-287
90. Rizzolatti,G., Fogassi,L., Gallese,V.: Motor and cognitive functions of the ventral premotor cortex. *Curr.Opin.Neurobiol.* 12 (2002) 149-154
91. Rizzolatti,G., Luppino,G., Matelli,M.: The organization of the cortical motor system: new concepts. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 106 (1998) 283-296
92. Rossi,A., De Cataldo,S., Di,M., V, Manna,V., Ceccoli,S., Stratta,P., Casacchia,M.: Neurological soft signs in schizophrenia [see comments]. *Br.J.Psychiatry* 157:735-9 (1990) 735-739

93. Scholz,V.H., Flaherty,A.W., Kraft,E., Keltner,J.R., Kwong,K.K., Chen,Y.I., Rosen,B.R., Jenkins,B.G.: Laterality, somatotopy and reproducibility of the basal ganglia and motor cortex during motor tasks. *Brain Res.* 879 (2000) 204-215
94. Schroder,J., Essig,M., Baudendistel,K., Jahn,T., Gerdson,I., Stockert,A., Schad,L.R., Knopp,M.V.: Motor dysfunction and sensorimotor cortex activation changes in schizophrenia: A study with functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage.* 9 (1999) 81-87
95. Schroder,J., Richter,P., Geider,F.J., Niethammer,R., Binkert,M., Reitz,C., Sauer,H.: [Discrete motor and sensory disorders (neurologic soft signs) in the acute course of endogenous psychoses]. *Z.Klin.Psychol.Psychopathol.Psychother.* 41 (1993) 190-206
96. Schroder,J., Wenz,F., Schad,L.R., Baudendistel,K., Knopp,M.V.: Sensorimotor cortex and supplementary motor area changes in schizophrenia. A study with functional magnetic resonance imaging. *Br.J.Psychiatry* 167 (1995) 197-201
97. Talairach J, Tournoux P: *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain* Thieme Medical Publishers (Hrsg.) Thieme Verlag Stuttgart (1988)
98. Turner,R., Howseman,A., Rees,G.E., Josephs,O., Friston,K.: Functional magnetic resonance imaging of the human brain: data acquisition and analysis. *Exp.Brain Res.* 123 (1998) 5-12

99. Villringer,A.: Physiological Changes during Brain Activation. In:
Functional MRI Moonen,C.T.W., Bandettini,P.A. (Hrsg.)
Springer Heidelberg (1999) 3-13
100. Weilke,F., Spiegel,S., Boecker,H., von Einsiedel,H.G., Conrad,B.,
Schwaiger,M., Erhard,P.: Time-resolved fMRI of activation
patterns in M1 and SMA during complex voluntary movement.
J.Neurophysiol. 85 (2001) 1858-1863
101. Weinberg,A.M., Pietsch,I.T., Kreffft,M., Pape,H.C., van Griensven,M.,
Helm,M.B., Reilmann,H., Tscherne,H.: [Pronation and
supination of the forearm. With special reference to the
humero-ulnar articulation]. *Unfallchirurg* 104 (2001) 404-409
102. Wexler,B.E., Fulbright,R.K., Lacadie,C.M., Skudlarski,P., Kelz,M.B.,
Constable,R.T., Gore,J.C.: An fMRI study of the human cortical
motor system response to increasing functional demands.
Magn Reson.Imaging 15 (1997) 385-396
103. Worsley,K.J., Evans,A.C., 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
104. Worsley,K.J., Marrett,S., Neelin,P., Vandal,A.C., Friston,K.J.,
Evans,A.C.: A unified statistical approach for determining
significant signals in images of cerebral activation. *Hum.Brain
Mapp.* 4 (1996) 58-73

7 Anhang

7.1 Abbildungen und Tabellen

7.1.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: Beispiel einer design matrix	26
Abbildung 1.2: Demonstration der FDR-Kontrolle	29
Abbildung 2.1: Zeitverlauf eines Runs	36
Abbildung 2.2: Das PSD	37
Abbildung 2.3: Funktion Winkelposition (Spannung) des PSD	39
Abbildung 2.4: Position des PSD im Scanner	40
Abbildung 2.5: Online-Darstellung der Bewegungsdaten	41
Abbildung 2.6: Graphische Ausgabe von ps2cs.pro, Start-/Endpunkte	43
Abbildung 2.7: Graphische Ausgabe von ps2cs.pro, Umkehrpunkte	44
Abbildung 2.8: Bildschirmansicht CS 5.0	45
Abbildung 2.9: Amplitudenverlauf	47
Abbildung 3.1: Mittlere Reaktionszeiten, mittlere Dauer der PS-Phasen	53
Abbildung 3.2: Graphische Darstellung von Kopfbewegungen	54
Abbildung 3.3: Aktivierungsmuster bei <i>rechts flüssig</i>	57
Abbildung 3.4: Aktivierungsmuster bei <i>links flüssig</i>	59
Abbildung 3.5: Aktivierungsmuster bei <i>schnell > flüssig</i>	60
Abbildung 3.6: Mittlere PS-Frequenzen	63
Abbildung 3.7: Mittlere PS-Amplituden	63
Abbildung 3.8: Mittlere Variationskoeffizienten der PS-Geschwindigkeitsmaxima	63

7.1.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1: An der PS beteiligte Muskulatur	13
Tabelle 2.1: Übersicht der untersuchten Probanden	32
Tabelle 2.2: Exemplarischer Versuchsablauf	35
Tabelle 2.3: Übersicht über die durchgeführten second-level-Analysen	51
Tabelle 3.1: Aktivierungsfokuse bei <i>rechts flüssig</i> gegenüber Ruhe	56
Tabelle 3.2: Aktivierungsfokuse bei <i>links flüssig</i> gegenüber Ruhe	58

7.2 Probandenaufklärung und Einverständniserklärung



**Klinik und Poliklinik für
Psychiatrie und Psychotherapie
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar**

Ismaninger Str. 22
81675 München

Direktor: Prof. Dr. H. Förstl

Tel. (089) 4140-4200
Fax (089) 4140-4837

Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband,

auf diesem Wege möchten wir Sie über eine Untersuchung aufklären, die von der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie und Nuklearmedizinischen Klinik der TU München durchgeführt wird.

Die Untersuchung

fMRT-Analyse der corticalen und subcorticalen Aktivierungsmuster unter repetitiven Pronation-Supinationsbewegungen und kinematischer Bewegungsanalyse bei schizophrenen Patienten

beschäftigt sich mit Bewegungsstörungen bei an Schizophrenie erkrankten Patienten. Wir hoffen, dass sie dazu beitragen wird, die Entstehung dieser Krankheit und ihrer Symptome besser zu verstehen.

Nähere Informationen zu rechtlichen und inhaltlichen Fragen sowie zum Ablauf der Untersuchung entnehmen Sie bitte den beigefügten Informationsblättern.

Wir suchen für das gesunde Vergleichskollektiv Teilnehmer/innen, bei denen keine psychiatrischen oder neurologischen Erkrankungen bekannt sind.

Sollten Sie sich zur Teilnahme an der ca. einstündigen Untersuchung entscheiden, erstatten wir Ihnen gerne die Reisekosten.

Bei weiteren Fragen stehen wir Ihnen unter der Telefonnummer 089/ 4140 4278 (PD Dr. Thomas Jahn) oder 4140 4201 (Dr. med. Rentrop) zur Verfügung.

Für Ihr Interesse möchten wir uns herzlich bedanken.

Aufklärungsbogen - Information

für

.....

Name, Vorname

.....

Geburtsdatum

Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband,

Mit Hilfe dieses Aufklärungsbogens möchten wir Sie über den Ablauf und die Hintergründe der Studie

fMRT-Analyse der corticalen und subcorticalen Aktivierungsmuster unter repetitiven Pronation-Supinationsbewegungen und kinematischer Bewegungsanalyse bei schizophrenen Patienten

informieren.

Die nachfolgende Information beschreibt Ihre Aufgaben und Rechte als Studienteilnehmer. Lesen Sie bitte diese Information sorgfältig und zögern Sie nicht, Fragen zu diesem Text zu stellen. Wir geben Ihnen gerne Antwort auf alle Fragen.

Ziele der Untersuchung

Es ist bekannt, dass an Schizophrenie erkrankte Patienten häufig leichte Bewegungsstörungen zeigen. Jedoch sind deren Ursachen und Verbindungen zu dieser Krankheit noch weitgehend unbekannt. Ziel unserer Studie ist es daher, einer Klärung dieser Fragen näher zu kommen und zu zeigen, welche Bereiche des Gehirns an der Entstehung der genannten Bewegungsstörungen beteiligt sind.

Ablauf der Untersuchung

Zunächst machen Sie sich zusammen mit den Versuchsleitern mit dem sogenannten Scanner von außen vertraut: Bei dem Scanner handelt es sich um ein großes röhrenförmiges Gebilde, in das Sie auf einem speziellen gepolsterten

Tisch mit dem Kopf voran hineingefahren werden. Dabei liegen Sie auf dem Rücken und sehen über einen Spiegel aus dem Scanner hinaus. Durch ein Mikrofon und eine Alarmklingel stehen Sie in ständiger Verbindung mit den Versuchsleitern, die Sie außerdem über eine Videokamera permanent im Auge haben.

Bevor die eigentliche Untersuchung beginnt, setzen Sie sich zunächst auf den Scannertisch wie auf eine Bettkante. Nun erklären die Versuchsleiter Ihnen genau, welche Bewegungsaufgabe Sie im Scanner ausführen werden: Sie blicken aus dem Scanner über einen Spiegel auf eine große Leinwand, auf der Sie zunächst das STOP-Signal (einen roten Kreis) und später mehrmals für einige Sekunden das START-Signal (ein grünes Dreieck) sehen. In einer Hand halten Sie einen speziellen Kunststoffgriff und führen mit ihm immer dann eine gleichmäßige Drehbewegung des Unterarmes aus, solange Sie das START-Signal sehen.

Der Versuch gliedert sich insgesamt in 12 Teilversuche – sechs mit der linken und sechs mit der rechten Hand –, die jeweils ca. drei Minuten dauern: Vor jedem dieser Versuche kommt einer der Versuchsleiter zu Ihnen und teilt Ihnen die nächste Aufgabe mit: Entweder sollen Sie mit einer Ihnen persönlich angenehmen Geschwindigkeit oder möglichst schnell Ihren Unterarm drehen. In jedem Fall sollten Sie darauf achten, eine gleichmäßige und flüssige Bewegung auszuführen und den Kopf dabei ruhig zu halten.

Ehe Sie in den Scanner hineingefahren werden, wird Ihnen diese Drehbewegung des Unterarmes genau gezeigt und Sie können sie schon einmal ausprobieren.

Während eines Aufenthalts im Scanner, der ca. eine Stunde dauern wird, werden sowohl anatomische Bilder Ihres Gehirns aufgenommen, als auch funktionelle Studien durchgeführt: Die anatomischen Bildern kann man sich wie Fotos vorstellen, die Aufschluss darüber liefern, wie Ihr Gehirn aussieht. Bei den funktionellen Studien, möchten wir dagegen herausfinden, was in Ihrem Gehirn passiert, wenn Sie die besprochenen Bewegungsaufgaben ausführen.

Mögliche Belastungen

Diese Untersuchungen sind nicht invasiv und beeinträchtigen Sie nach heutigem Wissen nicht.

Teilnahmevoraussetzung für die fMRT-Untersuchung

Die (funktionelle) Kernspintomographie (fMRT) beruht auf der Erzeugung starker magnetischer Felder. Aus diesem Grund dürfen Sie keine metallischen Implantate oder Fremdkörper (Prothesen, Metallplatten, feste Zahnspangen etc.) im Körper haben, da diese wandern können und dadurch zu innerlichen Verletzungen führen könnten. Außerdem dürfen Sie keinen Herzschrittmacher tragen, da dieser durch das starke Magnetfeld außer Kraft gesetzt wird. Da das fMRT-Gerät sehr eng ist, sollten Sie auf keinen Fall unter Platzangst leiden.

Damit Sie sich und andere nicht gefährden, werden alle Metallteile (Schlüssel, Geldbörse, Uhren, Schmuck, herausnehmbare Zahnspangen etc.) sowie Scheck- und Kreditkarten (die durch das Magnetfeld unlesbar werden können), die Sie mit sich tragen, aus der Nähe des fMRT-Scanners entfernt und in ein dafür vorgesehenes Kästchen eingeschlossen.

Um eine hohe Bildqualität bei der fMRT-Untersuchung zu gewährleisten, sollten Sie während der fMRT-Untersuchung keine Kleidung mit Metallstücken (z. B. Reißverschlüsse und Metallknöpfe an Blusen und Hemden, Metallteile bei BH's, Metall an Gürteln oder Schuhen) tragen.

Hinweise auf das Recht, die Einwilligung zur Teilnahme an der Untersuchung jederzeit zurückziehen zu können.

Die Regeln wissenschaftlicher Untersuchung schreiben vor, dass Sie Ihre freiwillige Bereitschaft, an dieser Untersuchung teilzunehmen, schriftlich bestätigen.

Sie haben ausreichend Bedenkzeit, um Ihre Entscheidung zu treffen. Auch wenn Sie sich zunächst für die Teilnahme entschieden haben, kann diese Einwilligung jederzeit und ohne Angabe von Gründen zurückgenommen werden, ohne dass irgendwelche Nachteile entstehen.

Vertraulichkeit der Unterlagen

Ihre Untersuchungsergebnisse werden auf einem Prüfbogen festgehalten, der anonymisiert in eine Computerdatei aufgenommen wird. Alle Informationen werden streng vertraulich gehandhabt, eine Weitergabe an Dritte findet nicht statt. Die Belange des Datenschutzes werden voll gewahrt.

Gesetzliche und ethische Verpflichtungen

Das Anliegen und die Durchführungsbestimmungen dieser Untersuchung wurden von einer unabhängigen Ethikkommission der Technischen Universität München in Hinblick auf die ethischen und rechtlichen Aspekte des Forschungsvorhabens geprüft.

Die Leiter der Untersuchung

Checkliste für die fMRT-Untersuchung

Name:.....

Alter:.....

Geschlecht:.....

	Ja	Nein
Ich bin Schrittmacherträger	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich wurde am Kopf operiert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich habe Metallteile in mir (z. B. Prothesen, Metallplatten oder feste Zahnspangen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich leide unter Klaustrophobie (Platzangst)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich hatte schon einmal epileptische Anfälle (gegebenenfalls wann und wie häufig)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich nehme derzeit Medikamente (gegebenenfalls bitte auflisten mit Dosierung)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Datum:.....

Unterschrift.....:



**Klinik und Poliklinik für
Psychiatrie und Psychotherapie
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar**

Ismaninger Str. 22
81675 München

Direktor: Prof. Dr. H. Förstl

Tel. (089) 4140-4200
Fax (089) 4140-4837

Einverständniserklärung

Ich,, geb.:

wurde über Wesen und Ablauf sowie die Bedeutung der fMRT-Studie
*„fMRT-Analyse der corticalen und subcorticalen Aktivierungsmuster unter
repetitiven Pronation-Supinationsbewegungen und kinematischer
Bewegungsanalyse bei schizophrenen Patienten“*

aufgeklärt; die schriftliche Teilnahmeinformation wurde mir ausgehändigt. Ich
hatte ausreichend Zeit, diese zu lesen. Den Inhalt habe ich verstanden. Ich weiß,
dass ich weitere Informationen jederzeit bei den Versuchsleitern erfragen kann.

Zusätzlich wurde ich über die Voraussetzungen und Risiken der geplanten fMRT-
Untersuchung aufgeklärt. Ich habe die *„Checkliste zur fMRT-Untersuchung“*
sorgfältig gelesen und ausgefüllt und die Untersuchungsleiter über etwaige in
meinem Körper befindliche Metallteile, informiert.

**Ich erkläre mich mit einer Teilnahme an dieser Studie einverstanden, behalte
mir jedoch vor, dieses Einverständnis jederzeit zurückziehen zu können.**

Datenschutzrechtliche Einwilligung

Die bei mir gemessenen Ergebnisse werden auf einem Prüfbogen festgehalten,
der anschließend in eine anonymisierte Computerdatei aufgenommen wird.
Außer den zur Verschwiegenheit verpflichteten Versuchsleitern wird niemand
meine Personalien erfahren. Die Belange des Datenschutzes sind gewährleistet.

.....

Ort

.....

Datum

.....

Unterschrift

7.3 Quellcode der IDL-Routinen

(Die folgenden IDL-Routinen wurden alle selbst entwickelt.)

7.3.1 ps2cs.pro

```

;-----
PRO peaksplotten,abszisse,data,smoothdata,pnpeaks,fenster,filename,per
wset,fenster & plot,abszisse,data, psym=3, TITLE='Run: '+filename+
' Periode '+strcompress(string(per), / remove_all)
oplot,abszisse,smoothdata
oplot,abszisse,pnpeaks, linestyle=1 ;color=15
END
;-----
PRO peakedit,arr
read,killpeak,PROMPT='Den wievielten Peak (mit 1 beginnend) loeschen?'
dummy=where(arr ne -1000.)
arr(dummy(killpeak-1))=-1000.
END
;-----
PRO ampfreqlist,werte,kuerzel,filen
if strlen(filen) le 8 then dummy=1 else dummy=2
openw,lun,strcompress(strmid(filen,0,4)+'_'+strmid(filen,7,dummy)+kuerzel+'.txt',/remove_all) ,/get_lun
printf,lun,werte
close,lun
free_lun,lun
print,'***** geschrieben: ',strcompress(strmid(filen,0,4)+'_'+strmid(filen,7,dummy)+kuerzel+'.txt',/remove_all)
END
;-----

print, '..... konvertiert ins CS-Format,
print, '..... schneidet in REALE BASELINE / AKTIVIERUNG'
print, '..... ermittelt SOAs und Durations und schreibt Ergebnisse'
print, '..... in *sp.txt-file'
print, '..... ermittelt die Schwingungsdauern (bzw. Einzelfrequenzen)'
print, '..... und schreibt sie in *freq.txt-files.          FC'
print, "
loadct=15

; 00. Alle files spezifizieren
spawn, 'ls p*.txt'
read,nruns,PROMPT='Wie viele (gleichartige) Runs umwandeln?'
nfilens=strarr(nruns)
read,nfilens,PROMPT='Filename eingeben (ohne Erweiterung):'
for i=0,nruns-1 do begin
    if strlen(nfilens(i)) ne 9 then begin
        print,'Die Filenames muessen 9 Zeichen lang sein (z. B. pr01_rf01)!'
        stop
    endif
endfor
print,"
read,actives,PROMPT='Wie viele Aktivierungsperioden pro run?'
read,actscans,PROMPT='Wie viele Scans pro Aktivierungsperiode?'
read,basescans,PROMPT='Wie viele Scans pro Baselineperiode?'
read,dummyscans,PROMPT='Wie viele Dummyscans zu Beginn?'
print,'Bewegungsdaten auf welchem Kanal (0 oder 1) aufgezeichnet?'
kanal=get_kbrd(1)
case kanal of
    '0': print,'Kanal 0: ProSup, Kanal 1: Scannersignal'
    '1': print,'Kanal 1: ProSup, Kanal 0: Scannersignal'
endcase
print,"
if dummyscans eq 0 then read,killscans,PROMPT='Wie viele der ersten Baselinescans loeschen?' else
killscans=0

```

```

gw=0.15
print,'Der Smoothing-Grenzwert pro ms ist ',gw
choice=""
read,choice,PROMPT='PS-files und Spezifizierungsfiles anlegen ? (Y/N) , (Y/N)'
choice=strcompress(choice, /remove_all)
choice=str_sep(choice,',')
choice0=strcompress(choice(0), /remove_all)
choice1=strcompress(choice(1), /remove_all)

window,1,xsize=1100,y size=300, title='Tolle Plots 1' ; macht ein Fenster fuer die Plots auf
window,2,xsize=1100,y size=300, title='Tolle Plots 2' ; macht ein Fenster fuer die Plots auf

for run=0,nruns-1 do begin

; 0. File bzw. Run spezifizieren
filen=nfilens(run)
filename=strcompress(filen+'.txt',/remove_all)
print,"
print,"
print,'Los gehts mit Run ',filename
print,'PLEASE WAIT...'

; 1. Zeilen zaehlen, Ergebnis ist 'count'

count01=""
count02=""
dummy=string('wc -l ',filename)
spawn, dummy, count01
count02=strcompress(count01, /remove_all)
anfangsbuchst=strmid(filename,0,1)
count03=str_sep(count02(0),anfangsbuchst)
count04=count03(0)
count=long(count04)-1 ; wandelt string in integer um
; -1, da Spalten im Ursprungsfile unterschiedl. lang
; und dann letzter Wert gecancel wird
; 2a. File oeffnen

openr,luny,filename, /get_lun
data01=fltarr(2,count) ; data01 beinhaltet in row0 noch trigger-Signal
readf,luny,data01
; count05=count-1 ; hinfuellig, da 1000,0 in row1 steht
count05=count

kanal0=fltarr(count)
kanal0=data01(1,*) ; unlogischer Weise liest IDL die nullte Zeile (tatsaechlich Kanal 0) des
; ProSup-txt-files in erste Spalte und die erste Zeile (tatsaechlich Kanal 1) in die
; nullte Spalte des Arrays. In jedem Fall loescht IDL den letzten Wert der nullten Spalte,
; verschiebt die nullte Spalte um einen Platz nach unten und setzt an die freigewordene
; nullte Stelle (also data01(0,0) ) die Samplingrate ( 1000 ).
; Zeitlich korrespondieren also data01(0,1) und data01(1,0),
; data01(0,2) und data01(1,1) etc. Dies findet hier Berueck-
; sichtigung, obwohl 10exp-3 Sekunden vernachlaessigbar waeren.

kanal1=fltarr(count)
kanal1(0:count-2)=data01(0,1:count-1)
kanal1(count-1)=kanal1(count-2)
; fuellt letzte abgeschnittene Stelle der nullten Zahlenkolonne mit vorletztem Wert auf

data02=fltarr(count)
if kanal eq '0' then data02=kanal0 else data02=kanal1 ; data02 sind nur noch die Spannungswerte

close,luny
free_lun,luny

; 2.b Smoothing, glaettet Stoersignale vom Scanner heraus, sofern sie genau 1ms dauern

```

```

data02smooth=fltarr(count05)
smooth=0
data02smooth(*)=data02(*)
for i=2L,count05-2 do begin

if (data02(i)-data02(i-1)) ge gw and (data02(i)-data02(i+1)) ge gw then begin
  data02smooth(i)=(data02(i-1)+data02(i+1))/2
  smooth=smooth+1
  i=i+2
endif
else
if (data02(i)-data02(i-1)) le -gw and (data02(i)-data02(i+1)) le -gw then begin
  data02smooth(i)=(data02(i-1)+data02(i+1))/2
  smooth=smooth+1
  i=i+2
endif

endifor

print,'Es wurde ', smooth, ' mal gesmootht'

if smooth gt 1 then begin

  smoothtime=fltarr(smooth)
  smooth=0
  for i=2L,count05-2 do begin

if (data02(i)-data02(i-1)) ge gw and (data02(i)-data02(i+1)) ge gw then begin
  smoothtime(smooth)=i
  smooth=smooth+1
  i=i+2
endif
else
if (data02(i)-data02(i-1)) le -gw and (data02(i)-data02(i+1)) le -gw then begin
  smoothtime(smooth)=i
  smooth=smooth+1
  i=i+2
endif
endifor

  smoothtimediff=fltarr(smooth-1)

  for i=0,smooth-2 do begin
    smoothtimediff(i)=smoothtime(i+1)-smoothtime(i)
  endfor

endif

data02back=fltarr(count05) ; liefert nicht-gesmoothte Kopie
data02back(*)=data02(*)
data02(*)=data02smooth(*) ; realisiert die gesmoothten Werte, andernfalls deaktivieren
; liefert Fehlermeldung, wenn ausserhalb linearem Bereich

if max(data02(*)) gt 4.22 then goto,FEHLER
if min(data02(*)) le -4.28 then goto,FEHLER

goto,KEINFEHLER

FEHLER:
print, "
print,'-----'
print, 'Achtung, Spannungswerte ausserhalb linearem Bereich!!'
print, 'Maximalwert: ',max(data02(*))
print, 'Minimalwert: ',min(data02(*))
print,'-----'
stop

KEINFEHLER:

```



```

; 3. Samplingrate reduzieren
count06=count05/5*5 ; hierdurch auf ganzzahl Vielf. von 5 reduziert
data03a=fltarr(count06)
data03a=data02(0:(count06-1))
count07=count06/5
data03=rebin(data03a,count07) ; data03 ist auf 200Hz runtergesampelt
; count07 ist definitive Anzahl der WErte

; 4. Transformation in Winkel: a(n)g(v)l(t) als Referenz
; .....
; Berechnung der Spannungs-Winkelfunktion, Werte unten eingetragen
;
; openr,luny,'avlin.txt', /get_lun (av_lin.txt als REferenz)
; avlin=fltarr(2,56)
; readf,luny,avlin
; close,luny
; free_lun,luny
;
;
; formel=poly_fit(avlin(1,*),avlin(0,*),5)
; print,"
; print,'Zur Berechnung des Winkels:'
; print, 'angle=a+b*voltage+c*voltage^2+d*voltage^3+e*voltage^4+f*voltage^5)
; print,'a:'
; print, formel(0)
; a=formel(0)
; print,'b:'
; print, formel(1)
; b=formel(1)
; print,'c:'
; print, formel(2)
; c=formel(2)
; print,'d:'
; print, formel(3)
; d=formel(3)
; print,'e:'
; print, formel(4)
; e=formel(4)
; print,'f:'
; print, formel(5)
; f=formel(5)
; print, '..... Berechnung mit Funktion 5. Grades'
;
;
; avlin_calc=fltarr(3,56)
; avlin_calc(0,*)=avlin(0,*)
;
; for ii=0,55 do begin
;   volt=avlin(1,ii)
;   avlin_calc(1,ii)=(a+b*volt+c*volt^2+d*volt^3+e*volt^4+f*volt^5)
;   avlin_calc(2,ii)=avlin_calc(1,ii)-avlin_calc(0,ii)
; endfor
;
;
; print,avlin_calc ; 0.Zeile: tatsaechliche spannwerte, 1.Zeile: berechnete
; und 3.Zeile Differenzen
; print,"
; print,"
; print,'Berechnung der Voltage-Angle-Funktion abgeschlossen'
; print,"
;
; .....

a=132.27326
b=31.036801
c=0.62666485
d=0.20784271
e=-0.015434954

```

```
f=0.0077399273
data04=fltarr(count07) ; data04 sind die Spannungswerte in Winkel umberechnet
```

```
for u=0L,(count07-1) do begin
  junk=check_math(trap=0) ; schaltet die underflow-Fehlermeldung ab
  voltage=data03(u)
  data04(u)=a+b*voltage+c*voltage^2+d*voltage^3+e*voltage^4+f*voltage^5
  ; y=check_math()
  ; if y ne 0 then print,data03(u)
endfor
```

; 5. Verschiebung der Winkel auf 0Grad Minimalwinkel und Angabe der Millisekunden: data05

```
data05=fltarr(2,count07)
min_angle=min(data04(*))
```

```
for i=0L,(count07-1) do begin
  data05(1,i)=data04(i)-min_angle
  data05(0,i)=i*5
endfor
```

; 6. Ermitteln der Perioden innerhalb eines runs

```
trigger01=fltarr(count)
if kanal eq '0' then trigger01=kanal1 else trigger01=kanal0
scans=(actives*actscans+(actives+1)*basescans)+dummyscans
triggertime=fltarr(scans)
```

```
y=-1
for w=1L,count-2 do begin

  if (trigger01(w) - trigger01(w-1)) gt 2 and trigger01(w-1) le 0.4 then begin
    y=y+1
    if y gt scans-1 then goto,TRIGGERFEHLER
    triggertime(y)=w
  endif

endfor
if scans ne y+1 then goto,TRIGGERFEHLER else goto,KEINTRIGGERFEHLER
```

```
TRIGGERFEHLER:
  print, '!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!'
  print, ' Fehler beim Triggersignal!!'
  print, '!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!'
  stop
KEINTRIGGERFEHLER:
```

TR=triggertime(10)-triggertime(9) ; Da keinerlei Schwankungen Werte 10 u. 9 beispielhaft

```
print,'errechnete TR: ',TR
```

```
triggertime200=fltarr(scans) ;ermittelt den Triggerzeitpunkt in 5ms-Abstaenden
for k=0,scans-1 do begin
  triggertime200(k)=(round(triggertime(k)/5))*5
endfor
```

periods=fix(2*actives+1) ; Anzahl der Perioden als Integer

; 6b. Ermitteln der tatsaechlichen Beginne und Dauer der Aktivierungsperioden; ACHTUNG hier wird data02smooth untersucht!

```

; Prinzip: ab dem Triggersignal, das den Beginn einer Aktivierungsperiode
; kennzeichnet wird nach einer Zunahme um 'cutoff' Volt pro zq ms gesucht
data02smooth_temp=fltarr(count05) ; dieser array wird i.A.v. idlsmoothwert0 geglaettet zur Onsetbestimmung
idlsmoothwert0=15 ; standardmaessig geringes smoothing
cutoff=0.05
timecutoff=20
OK='n'

while OK ne 'y' do begin ; diese Routine endet erst in 6b2

data02smooth_temp(*)=smooth(data02smooth(*),idlsmoothwert0)
realacts=fltarr(4,actives) ; Row0: Reaktionszeit
; Row1: Startwert fuer SPM in 1/TR
; Row2: Reaktionszeit beim Stop
; Row3: Periodendauer in 1/TR
boarders=fltarr(count07) ;graphischer Hilfsarray um die Anfaenge und Enden der Aktperioden mit data05 zu plotten
boarders(*)=-500
subs=1
for trg=basescans+dummyscans,(basescans+(actives-1)*(basescans+actscans))+dummyscans,(basescans+actscans) do
begin
; trg ist jeweils erster Scan (erstes Triggersignal) am Beginn einer Aktivitaetsperiode

subs=subs+1
dattrggmean=moment(data02smooth_temp(triggertime(trg)-10:triggertime(trg)))
dattrggmean=dattrggmean(0) ; gibt den Mittleren Spannungswert im Bereich
; des Triggersignals bis timecutoff Werte davor an

rktzeit=0 ;datonsmean gibt mittleren Wert vom onset + 30ms an
;dh. Onset ist definiert zu dem Zeitpunkt, bei dem das Mittel
;aus den Werten timecutoff ms danach um cutoff V groesser ist
;als der mittlere Ausgangswert zum Zeitpunkt des Triggersignals
;und timecutoff ms davor
; neu dabei: dattrggmean wird auch verschoben
datonsmean=dattrggmean
while abs(datonsmean-dattrggmean) le cutoff do begin
rktzeit=rktzeit+1
datonsmean=moment(data02smooth_temp(triggertime(trg)+rktzeit:triggertime(trg)+rktzeit+timecutoff))
datonsmean=datonsmean(0)
dattrggmean=moment(data02smooth_temp(triggertime(trg)-timecutoff+rktzeit:triggertime(trg)+rktzeit))
dattrggmean=dattrggmean(0)
endwhile
rktzeit=rktzeit-timecutoff

onset=triggertime(trg)+rktzeit
; Berechnung des Aktivierungsende und der Aktivierungsdauer:

dattrendmean=moment(data02smooth_temp(triggertime(trg)+actscans)+2000:triggertime(trg)+actscans)+2000+timecutoff))
dattrendmean=dattrendmean(0) ;gibt den mittleren Spannungswert im Bereich des
;von 2sec nach erstem Triggersignals der Ruheperiode
;bis timecutoff ms danach an
rktend=7000
datendmean=dattrendmean
while abs(datendmean-dattrendmean) le cutoff do begin
rktend=rktend-1
datendmean=moment(data02smooth_temp(triggertime(trg)+actscans)+rktend-
timecutoff:triggertime(trg)+actscans)+rktend))
junk=check_math(trap=0)
datendmean=datendmean(0)

dattrendmean=moment(data02smooth_temp(triggertime(trg)+actscans)+rktend:triggertime(trg)+actscans)+rktend+timecutoff)
)
dattrendmean=dattrendmean(0)
; diese while-Routine laeuft im Gegensatz zur obigen
endwhile ; den Datensatz rueckwaerts ab, dabei ist davon auszugehen,
rktend=rktend+timecutoff ; dass die Reaktionszeit am Ende der Aktivierung geringer als
; 5 sec ist
if rktend lt 0. then print,'Achtung,Reaktionszeit beim stop ueberschritten!'

```

```

boarders(round(onset/5))=500
boarders(round((triggertime(trg+actscans)+rktend)/5))=500
actdauer=triggertime(trg+actscans)-triggertime(trg)-rktzeit+rktend

```

```

realacts(0,subs)=rktzeit
realacts(1,subs)=((onset-triggertime(0))/TR)-killscans-dummyscans
realacts(2,subs)=rktend
realacts(3,subs)=actdauer/TR

```

```

endfor
print, '[Reaktionszeit ; Start/TR ; Reaktionszeit Stop ; Dauer/TR] '
print,realacts

```

; 6b2 Plot des data05 (letzte Stufe vor Perioden-getrennter Untersuchung) mit Grenzmarkierungen
; und Schreiben des Spezifizierungsfiles

plotagain1:

```

plotbegin=0
plotbegin=long(plotbegin)
plotende=count07-1

```

plotagain2:

```

wset,1 & plot,data05(0,plotbegin:plotende),data05(1,plotbegin:plotende), title='laufender Run: '+filen, xstyle=1
oplot,data05(0,plotbegin:plotende),boarders(plotbegin:plotende), linestyle=1

```

```

print, 'OK [y,n]? Unterbrechen [q]? Manuellen Bereich plotten [m]?'

```

```

print, 'Urspruenglichen Bereich nochmal? [w] Automatisch durchmustern [a]? Ganz neu von Hand setzen? [h].

```

```

.....Variable OK '

```

```

print, ' ->>>'

```

```

OK=get_kbrd(1)

```

```

print,OK

```

```

case OK of

```

```

'w': goto,plotagain1

```

```

'q': stop

```

```

'n': begin

```

```

    read,cutoff,PROMPT='Neuen Cutoff fuer Aktivierungsbeginn /-ende eingeben. (default=0.05 V):'

```

```

    ; read,idlsmoothwert0,PROMPT='Neuen Smoothwert eingeben (default=2) [2-200]:'

```

```

    read,timecutoff,PROMPT='Neuen zeitlichen Cutoff eingeben. (default=20):'

```

```

end

```

```

'a': begin

```

```

    plotbegin=0L

```

```

    plotende=2000L

```

```

    dummy='w'

```

```

    print,'Mit [w] weiter, alle anderen Tasten zum stoppen'

```

```

    while ((plotende lt n_elements(data05(1,*))-2001) and (dummy eq 'w')) do begin

```

```

        wset,2 & plot,data05(0,plotbegin:plotende),data05(1,plotbegin:plotende)

```

```

        oplot,data05(0,plotbegin:plotende),boarders(plotbegin:plotende)

```

```

        plotbegin=plotende

```

```

        plotende=plotende+2000

```

```

        dummy=get_kbrd(1)

```

```

    endwhile

```

```

    goto,plotagain1

```

```

end

```

```

'm': begin

```

```

    print,'Auf Xmin klicken'

```

```

    wset,1 & cursor,x,y,3,/data

```

```

    print,x

```

```

    print,'Auf Xmax klicken'

```

```

    cursor,x2,y,3,/data

```

```

    print,x2

```

```

    wset,2 & plot,data05(0,*),data05(1,*),xrange=[x,x2]

```

```

    oplot,data05(0,*),boarders

```

```

end

```

```

'h': begin

```

```

    realacts(*,*)=0.

```

```

    subs=-1

```

```

    for trg=basescans+dummyscans,(basescans+(actives-1)*(basescans+actscans))+dummyscans,(basescans+actscans)
do begin
    subs=subs+1
    wset,2 & plot,data02(triggertime(trg):triggertime(trg+2)) ; plottet willkuerlich weit
    print,'Manuell auf Start und Ende klicken'
    cursor,x,y,/data
    xyouts,x,y,'l',/data
    rktzeit=x
    onset=triggertime(trg)+rktzeit
    wset,1 & plot,data02(triggertime(trg+actscans):triggertime(trg+actscans+3))
    cursor,x,y,/data
    xyouts,x,y,'l',/data
    rktend=x
    actdauer=triggertime(trg+actscans)-triggertime(trg)-rktzeit+rktend

    realacts(0,subs)=rktzeit
    realacts(1,subs)=((onset-triggertime(0))/TR)-killscans-dummyscans
    realacts(2,subs)=rktend
    realacts(3,subs)=actdauer/TR
endfor
print, '[Reaktionszeit ; Start/TR ; Reaktionszeit Stop ; Dauer/TR] MANUELL EINGEGEBEN '
print,realacts

    OK='y' ;sorgt dafuer dass dieser leidige while-loop aufhoert
end
'y':

endcase

endwhile

; Schreiben der Spezifizierungsfiles

if (choice0 eq 'y') then begin
if strlen(file) le 8 then dummy=1 else dummy=2
openw,lupsi,strcompress(strmid(file,0,4)+'_'+strmid(file,7,dummy)+'sp.txt',/remove_all) ./get_lun
print,'***** geschrieben: ',strcompress(strmid(file,0,4)+'_'+strmid(file,7,dummy)+'sp.txt',/remove_all)
printf,lupsi,realacts
printf,lupsi,"

fuerSPM=strarr(actives,2)
for you=0,actives-1 do begin
    fuerSPM(you,0)=strmid(strcompress(string(round(realacts(1,you)*100)/100.),/remove_all),0,
        strpos(strcompress(string(round(realacts(1,you)*100)/100.),/remove_all),'.')+3)
    fuerSPM(you,1)=strmid(strcompress(string(round(realacts(3,you)*100)/100.),/remove_all),0,
        strpos(strcompress(string(round(realacts(3,you)*100)/100.),/remove_all),'.')+3)
endfor
SOAs=strjoin(strcompress(fuerspm(*,0),/remove_all),' ')
DURATIONS=strjoin(strcompress(fuerspm(*,1),/remove_all),' ')

printf,lupsi,'Werte fuer die SPM-Designmatrix:'
printf,lupsi,'SOAs:'
printf,lupsi,SOAs

printf,lupsi,'DURATIONS:'
printf,lupsi,DURATIONS
close,lupsi
free_lun,lupsi
endif

; 6c. Beginn der periodenspezifischen Auswertung
;
; Ermitteln der Schwingungsdauern (bzw. "Einzelfrequenzen")in den TATSAECHLICHEN Perioden
; Prinzip: positive Umkehrpunkte werden ermittelt

```

```

start=0+dummyscans
ende=basescans+dummyscans
ps_per=0 ; Variable (siehe 9per.)
acts=1 ; zaehlt die Aktivierungsphasen mit
peaklist=fltarr(activess,50,2)
negpeaklist=fltarr(activess,50,2)
allpeaklist=fltarr(activess,100,3) ; 0:Zeitwerte, 1: Winkelwerte, 2:Absolutzeitwerte
allpeaklist(*,*,*)=999999.
peaklist(*,*,*)=999999.
negpeaklist(*,*,*)=999999.
frequenzlist=fltarr(activess,100)
amplitudenlist=fltarr(activess,100)
idlsmoothwert=20
; §§§ noch zu implementieren!! winkelgrenze=30 ; legt fest, dass nur grossere Drehung als solche interpretiert wird

for per=1,periods do begin

, *****
, ***** ab hier getrennt fuer einzelne REALEN periods (per)
, ***** entsprechend data05REALper

if (per/2*2) ne per then begin
  nperscans=actscans
endif else begin
  nperscans=basescans
  acts=acts+1
endelse
; nperscans:Anzahl der Scans in NAECHSTER Periode

if per eq 1 then begin
  REALperbegin=triggertime200(start)
  REALperend=triggertime200(ende)+round(realacts(0,0)/5)*5
endif else begin
  if (per/2*2) eq per then begin
    REALperbegin=triggertime200(start)+round(realacts(0,acts)/5)*5
    REALperend=triggertime200(ende)+round(realacts(2,acts)/5)*5 ; dieser Zeitwert zaehlt schon zur naechster per
  endif else begin
    REALperbegin=triggertime200(start)+round(realacts(2,acts)/5)*5
    if per lt periods then REALperend=triggertime200(ende)+round(realacts(0,acts+1)/5)*5 else
      REALperend=triggertime200(ende)
  endif
endif else
endelse

REALpervalues=n_elements(data05(1,REALperbegin/5:REALperend/5))-1 ; Anzahl der Werte, dh Laenge des data05-fltarrs
data05REALper=fltarr(2,REALpervalues)

subscript=-1 ; Position im data05REALper-fltarr
for h=0L,count07-1 do begin
  if data05(0,h) ge REALperbegin and data05(0,h) lt REALperend then begin
    subscript=subscript+1
    data05REALper(1,subscript)=data05(1,h)
    data05REALper(0,subscript)=subscript*5
  endif
endifor ; data05REALper fertig

; 6c2 Peakbestimmung, Amplitudenbestimmung und Plot der data05REALper
;

if (per/2*2) eq per then begin ; legt fest, dass Aktivierungsperiode
zurueck:
OK='n'

```

```

NOCALC='n'
;idlsmoothwert=40
while OK ne 'y' do begin

  if NOCALC eq 'n' then begin ; Zuruecksetzen und neu berechnen!!
    REALpermark=fltarr(REALpvalues)
    REALpernegmark=fltarr(REALpvalues)
    REALpermark(*)=-1000
    REALpernegmark(*)=-1000

    data05REALper_smooth=fltarr(REALpvalues)
    data05REALper_smooth(*)=smooth(data05REALper(1,*),idlsmoothwert,/,edge_truncate)
  endif
  peaklist(acts,*)=999999. ; stellt die Werte zurueck bei wiederholten Durchgaengen
  negpeaklist(acts,*)=999999.
  allpeaklist(acts,*)=999999.
  amplitudenlist(acts,*)=0.
  frequenzlist(acts,*)=0.

  if NOCALC eq 'n' then begin

; *** positive Peaks ermitteln:
    phase=1 ; Phase0 bedeutet Abstrich, Phase1 bedeutet Aufstrich, Phase-1 nicht def.

    for bb=0,REALpvalues-7,3 do begin
      if max(data05REALper_smooth((bb+3):(bb+5))) gt max(data05REALper_smooth(bb:(bb+2))) then begin
        phase=1
      endif else begin
        if phase eq 1 then begin
          peakposit=where(round(data05REALper_smooth(bb:bb+2)*1000)/1000. eq
            round(max(data05REALper_smooth(bb:bb+2)*1000)/1000.) +bb
          peakposit=peakposit(0)
          REALpermark(peakposit)=500
          phase=0
          bb=bb+20 ;springt um 10*5=50ms nach vorne, wenn Peak gefunden
        endif else phase=0 ;setzt also voraus, dass Maximalfrequenz
        endelse ;unter 10Hz
        ;verhindert,dass doppelgipflige Peaks fehlgedeutet
        ; werden.
      endif
    endfor

  endif ;NOCALC-if

  tmppeaklist=where(REALpermark(*) ne -1000.,cnt) ;Achtung! Sind noch 5ms-Spruenge!!
  peaklist(acts,0:cnt-1,0)=tmppeaklist(*)*5
  peaklist(acts,0:cnt-1,1)=data05REALper(1,tmppeaklist(*))

; *** negative Peaks ermitteln:

  if NOCALC eq 'n' then begin

    phase=-1 ; Phase0 bedeutet Abstrich, Phase1 bedeutet Aufstrich, Phase-1 nicht def.

    for bb=0,REALpvalues-7,3 do begin
      if max(data05REALper_smooth((bb+3):(bb+5))) lt max(data05REALper_smooth(bb:(bb+2))) then begin
        phase=0
      endif else begin
        if phase eq 0 then begin
          negpeakposit=where(round(data05REALper_smooth(bb:bb+2)*1000)/1000. eq
            round(min(data05REALper_smooth(bb:bb+2)*1000)/1000.) +bb
          negpeakposit=negpeakposit(0)
          REALpernegmark(negpeakposit)=500
          phase=1
          bb=bb+20 ;springt um 10*5=50ms nach vorne, wenn Peak gefunden
        endif else phase=1 ;setzt also voraus, dass Maximalfrequenz
        endelse ;unter 10Hz
        ;verhindert,dass doppelgipflige Peaks fehlgedeutet
        ; werden.
      endif
    endfor

  endif ;NOCALC-while

```

```

tmpnegpeaklist=where(REALpernegmark(*) ne -1000.,negcnt)      ;Achtung! Sind noch 5ms-Spruenge!!
negpeaklist(acts,0:negcnt-1,0)=tmpnegpeaklist(*)*5
negpeaklist(acts,0:negcnt-1,1)=data05REALper(1,tmpnegpeaklist(*))

; *** alle Peaks: (Rows:Perioden,Zeilen:Peaks,dritte Dimension:Zeitwert und Winkelwert)
allpeaklist(acts,0:cnt-1,0:1)=peaklist(acts,0:cnt-1,*)
allpeaklist(acts,cnt:negcnt-1,0:1)=negpeaklist(acts,0:negcnt-1,*)
allpeaklist(acts,0:cnt+negcnt-1,2)=allpeaklist(acts,0:cnt+negcnt-1,0)+triggertime(start)+realacts(0,acts)
    ;gibt die Zeitpunkte der Peaks bezogen auf die Absolutzeit an (ab Versuchsbeginn)
allpeaklist(acts,*,*)=allpeaklist(acts,sort(allpeaklist(acts,*,0)),*)

; *** Frequenzen
bb=0
while (allpeaklist(acts,bb,0) ne 999999.) and (allpeaklist(acts,bb+1,0) ne 999999.) do begin
    frequenzlist(acts,bb)=500/(allpeaklist(acts,bb+1,0)-allpeaklist(acts,bb,0))
    bb=bb+1
endwhile          ; 500=1000/2 weil halbe Schwingungsdauern

; *** Amplituden
bb=0
while (allpeaklist(acts,bb,1) ne 999999.) and (allpeaklist(acts,bb+1,1) ne 999999.) do begin
    amplitudenlist(acts,bb)=abs(allpeaklist(acts,bb+1,1)-allpeaklist(acts,bb,1))/2
    bb=bb+1
endwhile

PEAKSPLOTTEN,data05REALper(0,*),data05REALper(1,*),data05REALper_smooth(*),REALpermark(*),1,filename,per
print,strcompress(string(cnt), /remove_all),' Positive Peaks gefunden.
PEAKSPLOTTEN,data05REALper(0,*),data05REALper(1,*),data05REALper_smooth(*),REALpernegmark(*),2,filename,per
print,strcompress(string(negcnt), /remove_all),' Negative Peaks gefunden.

print,'Ergebnis OK? [y,n]. Unterbrechen? [q]. Einzelne Peaks entfernen? [t, wie toll]. .....Variable OK '
print,' -->>>'
OK=get_kbrd(1)
print,OK

case OK of
'q': begin
    stop
    print,'fertig [y] oder alles nochmal von vorn [n]? .....Variable OK '
    print,' -->>>'
    OK=get_kbrd(1) & print,OK
end
'n': read,idlsmoothwert,PROMPT='Anderen Smoothingwert fuer IDL eingeben (default=20; 2 < x < 200):'
't': begin
    again:
    print,'Positive [p] oder negative [n] Peaks loeschen? ..... Variable PN '
    print,' -->>>'
    PN=get_kbrd(1) & print,PN
    case PN of
    'p': begin
        PEAKEDIT,realpermark
        dumm=where(realpermark ne -1000., cnt)
        end
    'n': begin
        PEAKEDIT,realpernegmark
        dumm=where(realpernegmark ne -1000., negcnt)
        end
    endcase
    print,'Weitere Peaks loeschen [w] neu plotten [y] oder ganz von vorne [n]? .....Variable NOCALC '
    print,' -->>>'
    NOCALC=get_kbrd(1) & print,NOCALC
    if NOCALC eq 'w' then goto,again
end
'y':
endcase
endwhile

```



```

wset,1 & plot,amplitudenlist(acts,0:(cnt+negcnt-2)),psym=2,title='AMPLITUDEN'
  oplot,amplitudenlist(acts,0:(cnt+negcnt-2)),linestyle=0
wset,2 & plot,frequenzlist(acts,0:(cnt+negcnt-2)),psym=2,title='FREQUENZEN'
  oplot,frequenzlist(acts,0:(cnt+negcnt-2)),linestyle=0
print,'Weiter [y], nochmal Peaks bestimmen lassen [n] oder unterbrechen [q]? .....Variable OK '
print,'-->>>'
OK=get_kbrd(1) & print,OK
case OK of
  'q': stop
  'n': goto,zurueck
  'y':
endcase

endif else begin
  wset,1 & plot,data05REALper(0,*),data05REALper(1,*), TITLE='Run: '+filename+
    ' Periode '+strcompress(string(per), / remove_all)
  wset,2 & plot,data05REALper(0,*),data05REALper(1,*), TITLE='Run: '+filename+
    ' Periode '+strcompress(string(per), / remove_all)
endelse

; 7-per. Schreiben des HEADERS, data_ps0 wird vorlaeufiger strarr des ps-files
;   countps ist Zeilenzahl des fertigen ps-files

countps=REALpvalues+4
data_ps0=strarr(5,countps)

; Zeile 0
data_ps0(0,0)='255,'
data_ps0(0,1)='255,'
data_ps0(0,2)='255,'
data_ps0(0,3)='255,'
data_ps0(0,4:(countps-1))=' 0,'

; SPALTE 1
maxtime1=max(data05REALper(0,*))
maxtime2=string(maxtime1)
maxtime3=str_sep(maxtime2,',')
maxtime4=maxtime3(0)+','
maxtime=strcompress(maxtime4 ,/remove_all)
strlen1=strlen(maxtime)
if (strlen1 gt 3) and (strlen1 le 4) then data_ps0(1,0)=' '+maxtime else
if (strlen1 gt 4) and (strlen1 le 5) then data_ps0(1,0)=' '+maxtime else
if (strlen1 gt 5) and (strlen1 le 6) then data_ps0(1,0)=maxtime

data_ps0(1,1)=' 0,'
data_ps0(1,2)=' 0,'
data_ps0(1,3)=' 0,'

for i=0,(REALpvalues-1) do begin
  time1=data05REALper(0,i)
  time2=string(time1)
  time3=str_sep(time2,',')
  time4=time3(0)+','
  time=strcompress(time4 ,/remove_all)
  strlen=strlen(time)

  if (strlen gt 1) and (strlen le 2) then data_ps0(1,(i+4))=' '+time else
  if (strlen gt 2) and (strlen le 3) then data_ps0(1,(i+4))=' '+time else
  if (strlen gt 3) and (strlen le 4) then data_ps0(1,(i+4))=' '+time else
  if (strlen gt 4) and (strlen le 5) then data_ps0(1,(i+4))=' '+time else
  if (strlen gt 5) and (strlen le 6) then data_ps0(1,(i+4))=time
endfor

```

```

; SPALTE 2
; data_ps0(2,0:(countps-1))=' 0.00'      siehe unten
; SPALTE 3
maxang1=(max(data05REALper(1,*))-min(data05REALper(1,*))) ; Maximalwert der Relativwerte
maxang2=string(maxang1)
maxang3=strcompress(maxang2 ,/remove_all)
pos=strpos(maxang3,',') ; liefert die Position des dots
maxang4=strmid(maxang3,0,(pos+3)) ; loescht alle ausser zwei Stellen hinter Komma
maxang=maxang4+', '
strlen0=strlen(maxang)
  if (strlen0 gt 3) and (strlen0 le 4) then data_ps0(3,0)=' '+maxang else
  if (strlen0 gt 4) and (strlen0 le 5) then data_ps0(3,0)=' '+maxang else
  if (strlen0 gt 5) and (strlen0 le 6) then data_ps0(3,0)=' '+maxang else
  if (strlen0 gt 6) and (strlen0 le 7) then data_ps0(3,0)=' '+maxang else
  if (strlen0 gt 7) and (strlen0 le 8) then data_ps0(3,0)=maxang

minang1=min(data05REALper(1,*))
minang2=string(minang1)
minang3=strcompress(minang2 ,/remove_all)
pos1=strpos(minang3,',') ; liefert die Position des dots
minang4=strmid(minang3,0,(pos1+3)) ; loescht alle ausser zwei Stellen hinter Komma
minang=minang4+', '
strlen01=strlen(minang)
  if (strlen01 gt 3) and (strlen01 le 4) then data_ps0(3,1)=' '+minang else
  if (strlen01 gt 4) and (strlen01 le 5) then data_ps0(3,1)=' '+minang else
  if (strlen01 gt 5) and (strlen01 le 6) then data_ps0(3,1)=' '+minang else
  if (strlen01 gt 6) and (strlen01 le 7) then data_ps0(3,1)=' '+minang else
  if (strlen01 gt 7) and (strlen01 le 8) then data_ps0(3,1)=minang

data_ps0(3,2:3)=' 0.00,'

for i=0,(REALpvalues-1) do begin
  angle1=data05REALper(1,i)-min(data05REALper(1,*)) ; angle1 ist Relativwert bez. auf Minang
  angle2=string(angle1)
  angle3=strcompress(angle2 ,/remove_all)
  pos2=strpos(angle3,',')
  angle4=strmid(angle3,0,(pos2+3)) ; loescht alle ausser zwei Stellen hinter Komma
  angle=angle4+', '
  strlen0=strlen(angle)

  if (strlen0 gt 3) and (strlen0 le 4) then data_ps0(3,(i+4))=' '+angle else
  if (strlen0 gt 4) and (strlen0 le 5) then data_ps0(3,(i+4))=' '+angle else
  if (strlen0 gt 5) and (strlen0 le 6) then data_ps0(3,(i+4))=' '+angle else
  if (strlen0 gt 6) and (strlen0 le 7) then data_ps0(3,(i+4))=' '+angle else
  if (strlen0 gt 7) and (strlen0 le 8) then data_ps0(3,(i+4))=angle
endfor

; SPALTE 2

data_ps0(2,*) = data_ps0(3,*)

; SPALTE 4
data_ps0(4,0)=' 1.00'
data_ps0(4,1:3)=' 0.00'
data_ps0(4,4:(countps-1))=' 1.00'

; 8-per. Umwandeln des data_ps0 strarr in den eindimensionalen data_ps ohne
;   Leerzeichen zwischen den Elementen

data_ps=strarr(1,countps)

```

```

for z=0,(countps-1) do begin      ; Loop, der Zeilen wechselt

data_ps(0,z)=data_ps0(0,z)+data_ps0(1,z)+data_ps0(2,z)+data_ps0(3,z)+data_ps0(4,z)
endfor

; 9-per. ps_files schreiben (nur wenn Aktivierungsperiode)
;

if (choice0 eq 'y') and (per/2*2 eq per) then begin
psdatname=" ; Standardname:  rp/rs 01 rf 01 .txt
          ;Bloেকে:  b 1 2 3 4 5

ps_per=ps_per+1

case strmid(filen,0,2) of
'pr': b1='rp'
'pt': b1='rs'
endcase

b2=strmid(filen,2,2)

case strmid(filen,5,2) of
'rf': b3='11'
'rs': b3='12'
'rf': b3='21'
'rs': b3='22'
endcase

case strmid(filen,7,1) of
'0': b4=strmid(filen,8,1)+string(ps_per)
'1': if ps_per eq 1 then begin
read,_b4,Prompt='CS-Problem wegen Filenamelaenge! Nummer (z. B. 16) eingeben, die Runs heissen dann z.B
16 bis 20)'
_b4=fix(_b4)
b4=strcompress(string(_b4) ,/remove_all)
endif else begin
_b4=_b4+1
b4=strcompress(string(_b4) ,/remove_all)
endelse
endcase

b5='.txt'

psdatname=strcompress((b1+b2+b3+b4+b5) ,/remove_all)

dummy=findfile(psdatname,count=dummy1) ; testet ob ein File mit diesem Namen im Verzeichnis schon existiert
if dummy1 ne 0 then begin
print, '.....'
print, 'Achtung, file mit diesem Namen existiert bereits: ',psdatname
read,psdatname, PROMPT='Anderen filename eingeben (mit Erweiterung):'
psdatname=strcompress(psdatname, /remove_all)
endif

openw,1,psdatname
printf,1,data_ps
close,1
print, '***** Das CS-File heisst: ', psdatname, ' entsprechend ', strmid(filen,5,2)

endif

start=ende
if per eq periods-1 then ende=start+nperscans-1 else ende=start+nperscans
; ende ist Nummer des ersten Triggersignals der NAECHSTEN Periode,
; bei letzter (ohnehin uninteressanter) Periode geht das natuerlich nicht\
; entsprechend wird eben letzter Datenbereich (zwischen letztem Triggersignal

```

```

; und Ende gecancel. Per -1 da diese Operation noch waehrend der vorigen
; Periode gemacht wird

endfor ; Ende des Perioden-for

; 10. Schreiben der Peak-, Frequenz- und Amplitudenfiles fuer den Run

if (choice1 eq 'y') and (per/2*2 eq per) then begin
  AMPLFREQLIST,amplitudenlist,'amp!',filen ; ruft AMPLFREQ-Procedure
  AMPLFREQLIST,frequenzlist,'freq',filen
  AMPLFREQLIST,allpeaklist,'peaks',filen
endif

print,'.....fertig mit Run ',filename
endfor ; Ende des Run-for

print,"
print,'%%%%%%%%%%'
print,'% '
print,'% Damit die CS-Files in CS importiert werden %'
print,'% koennen, noch mit unix2dos.exe %'
print,'% umwandeln! %'
print,'% &'
print,'%%%%%%%%%%'

end

```

7.3.2 soas_covar.pro

```

PRO do_it,spfile,n,spvalues,soas_tmp,soas,run

; Einlesen der *sp.txt-files
dummy=fltarr(4)
openr,1,spfile
for i=0,n-1 do begin
  readf,1,dummy
  print,dummy
  spvalues(*,i)=dummy(*)
endfor
close,1

print,"
; Splitten der Aktivierungsphasen in 1/16 TR-Blocke

soas_tmp=fltarr(n,16*(max(spvalues(3,*))+20) ; provisorisch groesser als noetig
duration=0.06250 ; =1/16

ii=0
for i=0,n-1 do begin
  soas_tmp(i,ii)=spvalues(1,i)
  while soas_tmp(i,ii) le (spvalues(3,i)+spvalues(1,i)) do begin
    ii=ii+1
    soas_tmp(i,ii)=soas_tmp(i,ii-1)+duration
  endwhile
  print,soas_tmp(i,ii),' Endpunkt davor: ',spvalues(3,i)+spvalues(1,i)
  ii=0
endfor

junk=where(soas_tmp(*,*) ne 0.,cnt)
soas=fltarr(1,cnt)

```

```

ii=0
for i=0,n-1 do begin
  junk=where(soas_tmp(i,*) ne 0.,cnt)
  soas(0,ii:ii+cnt-1)=soas_tmp(i,0:cnt-1)
  ii=ii+cnt
endfor
openw,1,strcompress('soas'+run+'.txt',/remove_all)
printf,1,soas
close,1

print,'%%%%%%%%%%'
print,' Geschrieben: ', strcompress('soas'+run+'.txt',/remove_all)
print,'%%%%%%%%%%'
END
;%%%%%%%%%
PRO fit_it,time,i,dat,win,soas_tmp,kov_tmp
smoothvalue=3
ready='x'
while ready ne " do begin
  junk=where(time(i,*) ne 0.,cnt)
  junk=where(dat(i,*) ne 0., cnt2)
  if cnt ne cnt2 then print,'Schwerer Fehler!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!'
  x=fltarr(cnt)
  x(*)=time(i,0:cnt-1)

  y=fltarr(cnt)
  y2=fltarr(cnt)
  y(*)=dat(i,0:cnt-1)
  y2=smooth(y,smoothvalue,/edge_truncate)
  y_testcalc=fltarr(cnt)
  formel=svdfit(x,y2,3,yfit=y_testcalc)

  wset,win & plot,x,y,psym=3
  oplot,x,y2,psym=4,color=250
  oplot,x,y_testcalc,color=250

  junk=where(soas_tmp(i,*) ne 0.,cnt)
  kov_tmp(i,0:cnt-1)=formel(0) + formel(1) * (soas_tmp(i,0:cnt-1))+
    formel(2) * (soas_tmp(i,0:cnt-1))^2
  print,'.....hau ne Taste zum Stoppen!'
  wait,0.5
  ready=get_kbrd(0)
  if ready ne " then stop
endwhile
END
;%%%%%%%%%

print,'.....Diese tolle IDL-Routine liest Prosup-Spezifizierungsfiles ein (alle files im Arbeitsverzeichnis!)'
print,'.....und erstellt soasX.txt, wobei jede Aktivierungsphase'
print,'.....in 1/16 TR-Blöcke unterteilt wird. Die Durations sind entsprechend dann'
print,'.....konstant, (0.06250 Scans) um ein Einlesen von Performance-Kovariaten in SPM zu ermöglichen.'
print,'
FC'
loadct=39
read,nruns,prompt='Wie viele Runs?'
spawn,'ls *sp*'
runs=strarr(nruns) & read,runs,prompt='Namen fuer Runs eingeben (zB. pr99_99): '

zaehlrn=0
TR=2500
print,'TR ist 2500ms'
n=5
print,'5 Aktivierungsphasen'

window,1, title='Frequenzverlauf'
window,2, title='Amplitudenverlauf'
;window,3,title='Frequenz * Amplitude; Gesamtkovariate'

for nrun=0,nruns-1 do begin

  run=runs(nrun)

```



```

; Amplituden- und Frequenzkovariate basteln

amplkov_tmp=fltarr(n,n_elements(soas_tmp(0,*))+20) ; temporaer groesser
freqkov_tmp=fltarr(n,n_elements(soas_tmp(0,*))+20)

for i=0,n-1 do begin

;.....
;Mittelwerte von Amplituden und Frequenzen innerhalb einer Aktivierungsperiode:
    print,'mittl. Amplitude:', moment(amplst(i,0:cnt-1))
    print,'mittl. Frequenz:', moment(freqlist(i,0:cnt-1))
;.....

    fit_it,time_ampl_tr,i,amplst,2,soas_tmp,amplkov_tmp

    fit_it,time_freq_tr,i,freqlist,1,soas_tmp,freqkov_tmp

    wait,2

endfor

amplkov=fltarr(1,n_elements(soas))
freqkov=fltarr(1,n_elements(soas))

ii=0
for i=0,n-1 do begin
    junk=where(amplkov_tmp(i,*) ne 0.,cnt)
    amplkov(0,ii:ii+cnt-1)=amplkov_tmp(i,0:cnt-1)
    freqkov(0,ii:ii+cnt-1)=freqkov_tmp(i,0:cnt-1)
    ii=ii+cnt
endfor

kovariate=fltarr(1,n_elements(soas))
kovariate(0,*)=amplkov(0,*) * freqkov(0,*)

wset,1 & plot,soas,freqkov,psym=3
wset,2 & plot,soas,amplkov,psym=3
wait,1.5
;wset,3 & plot,soas,kovariate,psym=3

openw,1,strcompress(run+'freqkov.txt',/remove_all)
printf,1,freqkov
close,1

openw,1,strcompress(run+'amplkov.txt',/remove_all)
printf,1,amplkov
close,1

openw,1,strcompress(run+'kovariate.txt',/remove_all)
printf,1,kovariate
close,1

print,'%%%%%%%%%%'
print,' geschriebene Files:'
print,' ',strcompress(run+'freqkov.txt',/remove_all)
print,' ',strcompress(run+'amplkov.txt',/remove_all)
print,' ',strcompress(run+'kovariate.txt',/remove_all)
print,'%%%%%%%%%%'

endfor

end

```

7.3.3 ableit.pro

```

print,'Diese IDL-Routine liest vom Probanden-/Patienten-'
print,'hauptverzeichnis gestartet alle realignmentparameter'
print,'ein, leitet sie ab und schreibt sie unter gleichem Namen'
print,'mit einem fst_diff davor ab.'
print,"
spawn,'ls */SPM/*/R*/realignment_params_* ',ws

for i=0, n_elements(ws)-1 do begin
  print,strcmp(string(i)+'/'+string(n_elements(ws)-1))
  spawn,'wc '+ws(i),n
  n=strmid(strcmp(n,/remove_all),0,2)
  nn=""
  nn=n(0,0)
  if nn ne '68' then begin
    print,strcmp('nur '+n+' statt 68 Scans!')
    stop
  endif
  reali=fltarr(6,68)
  openr,1,ws(i)
  readf,1,reali
  close,1

  reali2=fltarr(6,68)
  reali3=fltarr(6,68)

  for ii=0,5 do begin
    reali2(ii,*)=shift(reali(ii,*), -1)
  endfor

  reali3(*,*)=reali2(*,*)-reali(*,*)
  reali3(*,67)=0.

  for ii=0,5 do begin
    reali3(ii,*)=shift(reali3(ii,*), 1)
  endfor
  nam=strmid(ws(i),0,strpos(ws(i),'/reali')+1)+'fd_'+strmid(ws(i),strpos(ws(i),'/reali')+1,strlen(ws(i))-1)
  openw,1,nam
  printf,1,reali3
  close,1
  print,nam

endfor

end

```

Danksagung

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

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Priv.-Doz. Dr. phil. et habil. Thomas Jahn für die Überlassung des Themas meiner Dissertation, für die konstruktive Betreuung und stete Unterstützung.

Weiterhin danke ich Herrn Peter Erhard (Ph. D.) für seinen unermüdlichen Einsatz bei der Lösung technischer, methodischer und inhaltlicher Fragen.

Außerdem gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Hans Förstl, Direktor der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der TU München, Herrn Prof. Dr. med. Bastian Conrad, Direktor der Neurologischen Klinik und Poliklinik der TU München und Herrn Prof. Dr. med. Markus Schwaiger, Direktor der Nuklearmedizinischen Klinik und Poliklinik der TU München für die Ermöglichung der Arbeit und die hervorragenden Arbeitsbedingungen.

Außerdem gilt mein Dank Frau Dr. Dipl. Psych. Ulrike Schröder und Herrn Dipl. Psych. Andreas Hennenlotter für ihre Unterstützung insbesondere bei statistischen Problemen und Herrn Dr. med. Robert Stahl für die maßgebliche Hilfe beim *SPM-batch-mode*. Herrn Dr. med. Rainer Haseneder danke ich für das Bereitstellen seiner Dissertations-Dokumentvorlage und zahlreiche konstruktive Ratschläge.

Nicht zuletzt gebührt meinen Eltern und Freunden großer Dank für ihre stete Unterstützung und Geduld.

