

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

**Repräsentationen interner Modelle zur prädiktiven Kontrolle
feinmotorischer Aktivität: Eine PET Aktivierungsstudie**

André Lee

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

Vorsitzender: Univ.- Prof. Dr. D. Neumeier
Prüfer der Dissertation: 1. Univ.- Prof. Dr. B. Hemmer
2. Priv.- Doz. Dr. K. Sander
3. Univ.- Prof. Dr. Dr. R. Senekowitsch-Schmidke

Die Dissertation wurde am 23.07.2008 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.03.2009
angenommen.

1. Einleitung	4
1.1 Thematik der Studie	4
1.1.1 Griffkraft – Lastkraft – Kopplung	4
1.1.2 Interne Modelle	10
1.1.2.1 Inverse Modelle und Vorwärtsmodelle	10
1.1.2.2 MOSAIC, HMOSAIC	17
1.1.3 Fragestellungen	27
1.1.4 Hypothesen	29
2. Material, Methodik, Probanden	31
2.1 Positronen - Emissions - Tomographie (PET)	31
2.2 PET – Kamera	33
2.3 Aktivierungsstudien	37
2.4 Versuchsaufbau und Materialien	39
2.5 Probandenauswahl	41
2.6 Paradigma	42
2.6.1 Experimentalbedingung (A), GF-LF-Kopplung (GF/LF)	43
2.6.2 Kontrollbedingung (B), Zugkraft (LF) isoliert	45
2.6.3 Kontrollbedingung (C), Griffkraft (GF) isoliert	46
2.6.4 Kontrollbedingung (D), keine Kraftproduktion (Ruhe)	47
2.7 Versuchsablauf und Datenerfassung	48
2.8 Bildtransformation	49
3. Datenverarbeitung	52
3.1 Verhaltensdaten: ANOVA, F-Test	52
3.2 PET – Daten	55
3.2.1 Präprozessierung der PET – Daten	55
3.2.2 Statistische Analysen der PET – Daten	58
3.2.2.1 Subtraktion	58
3.2.2.2 Interaktion	59
3.2.2.3 Konjunktion	61
3.2.2.4 Masking	61
4. Ergebnisse	62
4.1 Verhaltensdaten	62
4.2 PET – Daten	71
4.2.1 Subtraktionsanalyse	71
4.2.2 Interaktionsanalyse	77
4.2.3 Konjunktion	79
4.2.4 Masking	80
4.2.5 Regionaler Cerebraler Blutfluss (rCBF)	82
5. Diskussion	84
6. Zusammenfassung	103
7. Anhang	104
7.1 Abbildungen	104

7.2	Tabellen.....	107
7.3	Abkürzungen	108
8.	<i>Literaturverzeichnis</i>	110
9.	<i>Danksagung</i>	122

1. Einleitung

1.1 Thematik der Studie

1.1.1 Griffkraft – Lastkraft – Kopplung

Bei der Ausführung präziser motorischer Abläufe werden bestimmte Kräfte so genau aufeinander abgestimmt und antizipiert, dass sich ein koordinierter und flüssiger Handlungsablauf ergibt. Ein sehr gut untersuchtes Beispiel hierfür ist die Koordination der Griffkraft (grip force, GF) mit der Lastkraft (load force, LF), während der Manipulation von Objekten (im Folgenden „GF-LF-Kopplung“ genannt).

Hierbei ist die GF eine orthogonal zur Griffoberfläche gerichtete Kraft die aufgewendet wird, um ein Objekt zu halten oder zu bewegen. Die LF ist die Kraft tangential zur Griffoberfläche des Objektes und wirkt destabilisierend. Wird ein Gegenstand gehalten oder bewegt, so darf die GF nicht zu niedrig sein, um ein Abrutschen des Gegenstandes zu vermeiden; andererseits darf die GF wiederum nicht zu hoch sein, da dies einen unnötigen Kraft- bzw. Energieaufwand darstellen und zu einem unökonomischen Arbeitsablauf führen würde. Darüber hinaus bestünde gerade bei fragilen Objekten die Gefahr, diese zu zerbrechen.

Bei der GF-LF-Kopplung konnte gezeigt werden, dass das Verhältnis der zusätzlichen Kraft zu derjenigen Kraft, die mindestens notwendig ist, um ein Objekt zu heben bzw. ein Abrutschen zu vermeiden (*safety margin*) nahezu konstant für alle Objekte ist (Westling & Johansson 1984). Ferner konnte gezeigt werden, dass diese Ökonomisierung der Kräfte einem Lernprozess unterliegt, da bei Manipulation unbekannter Objekte der *safety margin* zunächst

unökonomisch erhöht ist, nach Repetition dann minimiert wird (Westling & Johansson 1984). Die antizipatorische GF-LF-Kopplung ist daher nicht angeboren, sondern entwickelt sich während der Ontogenese, so dass die Kraftkoordination nicht vor dem 8. Lebensjahr abgeschlossen ist (Forssberg et al. 1991, 1992).

Gesunde Probanden antizipieren die benötigte Griffkraft in Abhängigkeit vom Kontext, d.h. der Beschaffenheit des Gegenstands wie z.B. Form, Größe, Material, Oberfläche, geschätztes Gewicht etc. (Johansson & Westling 1984; Westling & Johansson 1984; Johansson & Edin 1993; Jenmalm & Johansson 1997, Hermsdörfer et al. 2000, Boecker et al. 2005). Ein Gegenstand mit rutschiger Oberfläche wie z.B. ein öliges Werkzeug muss mit einer größeren GF gehalten werden, um ein Abrutschen zu vermeiden, als z.B. ein trockenes Werkzeug mit rauer Oberfläche. Auch beim Bewegen oder beim Beschleunigen von Objekten (z.B. beim Hochheben) wird die Griffkraft zur Kompensation von zusätzlich auftretenden dynamischen Kräften antizipiert (Flanagan & Wing 1993; Flanagan & Tresilian 1994; Wing 1996; Flanagan & Lolley 2001). Es konnte sogar gezeigt werden, dass die Griffkraftamplitude mit der Beschleunigung des Objekts korreliert, wenn Probanden mit einem Objekt in der Hand oder zwischen den Zähnen springende Bewegungen ausführen (Flanagan & Tresilian 1994). Diese präzise Regulation zwischen Griffkraft und Lastkraft ermöglicht eine enorm flexible Manipulation von verschiedenen Objekten in verschiedenen Situationen.

Johansson & Westling (1984, 1988) beschrieben die Koordination von Griffkraft und Lastkraft beim Heben und Halten von Objekten und richteten dabei das Augenmerk auf drei Phasen während dieses Vorganges: „preload“, „loading“ und „hold“. Während der Preload-Phase, beim Ergreifen des Objektes, steigt demnach die Griffkraft, ohne eine Veränderung der Lastkraft. In der Loading-Phase steigen sowohl Griffkraft als auch Lastkraft gleichzeitig an, bis die Lastkraft das Eigengewicht des Objektes übersteigt und dieses hochgehoben

wird. Als letzte Phase folgt nun die Hold-Phase, in der das Objekt in der Luft gehalten wird.

In Abb. 1-1 wird dieser zeitliche Zusammenhang zwischen LF und GF veranschaulicht: Ein Gegenstand wird mit den Fingern festgehalten und bewegt. Der linke Teil der Abbildung zeigt die bei der jeweiligen Bewegung entstehenden Kräfte (Loads). Bei der Aufwärtsbewegung (Acc) kommt zusätzlich zum Eigengewicht (LF_{weight} , orange) die durch die nach oben gerichtete Beschleunigung entstehende Last (LF_{inertia} , rot) hinzu und es ergibt sich die Gesamtlast (LF_{total} , lila). Im rechten Teil der Abbildung wird der zeitliche Zusammenhang zwischen LF und GF gezeigt. Mit der durch die Aufwärtsbewegung bedingten Lasterhöhung (Load Force) nimmt die Griffkraft (Grip Force) zu. Von besonderer Bedeutung ist hierbei, dass diese Adaptation annähernd zeitgleich geschieht, wie aus dem parallelen Kurvenverlauf deutlich wird. Bei maximaler Last ist die Griffkraft am größten: Die Kurvenmaxima liegen übereinander (senkrechte Linien). Gegen Ende der Aufwärtsbewegung kommt es zu einer negativen Beschleunigung, die Bewegung verlangsamt sich und die Gesamtlast nimmt wieder ab. Auch hier nimmt die GF zeitgleich ab und die Kurven verlaufen parallel.

Bei der Abwärtsbewegung geschieht das Gleiche in umgekehrter Reihenfolge: Durch die abwärtsgerichtete Beschleunigung nimmt die Gesamtlast (LF_{total}) ab. Gleichzeitig nimmt die GF am Anfang ab. Gegen Ende der Bewegung, also beim Abbremsen der nach unten gerichteten Bewegung, nimmt die Gesamtlast wieder zu und zeitgleich folgt die GF.

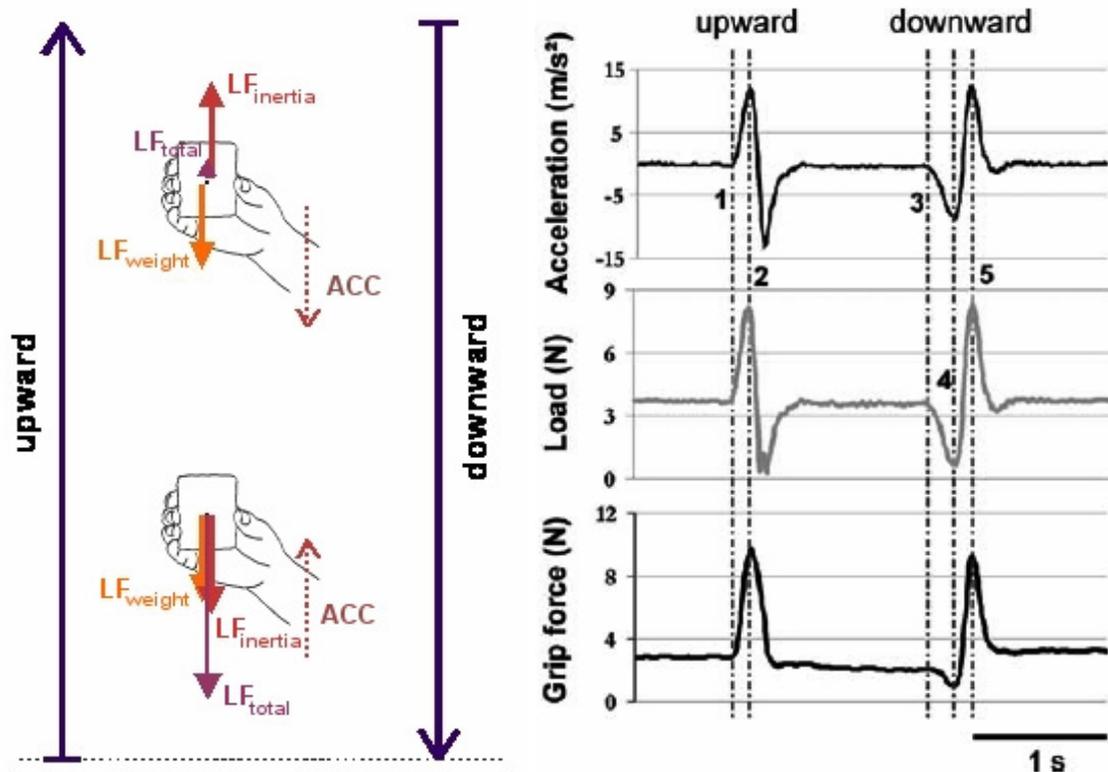


Abbildung 1-1:
 Zeitlicher Zusammenhang zwischen Lastkraft (LF) in Abhängigkeit von der Beschleunigung (Acc) und Griffkraft (GF). Erläuterung siehe Text, S 6. Gestrichelte Linie rot: Maximale Aufwärtsbeschleunigung. Die gestrichelten Linien schwarz bedeuten: 1 Start der Aufwärtsbewegung; 2 maximale Aufwärtsbeschleunigung; 3 Beginn der Abwärtsbewegung; 4 maximale Abwärtsbeschleunigung; 5 maximale Abwärtsdezelleration.
 Beschriftung: Upward: Aufwärtsbeschleunigung; Downward: Abwärtsbeschleunigung; Grip force: GF; Load: LF; Acceleration: Beschleunigung.
 Links: Courtesy of: Flanagan & Wing 1993. Rechts: Courtesy of Hermsdörfer et al. 2005.

Die GF-LF-Kopplung ist bei unterschiedlichen Gewichten des Objektes stabil nachweisbar, zumal bis zum Heben schwerer Objekte etwa gleich viel Zeit benötigt wird, wie zum Heben leichter Objekte. Dabei wird die benötigte Griffkraft prädictiv bereits vor dem Heben (und damit vor einem Feedback über die tatsächliche Last des Objektes) estimiert (Flanagan & Johansson 2002).

Diese synchrone Adaptation spricht dafür, dass die Griffkraftkontrolle nicht über Feedbackmechanismen via supraspinale sensomotorische Reflexschleifen gesteuert wird, da dies deutlich mehr Zeit in Anspruch nehmen würde und somit zu einem Zeitversatz der Kraftprofile (s. Abb. 1-2) führen würde. Durch

Impulsübermittlung im peripheren Nervensystem (PNS), Impulsverarbeitung im zentralen Nervensystem (ZNS) und schließlich die muskuläre Reaktion entstünde eine Verzögerung von etwa 100 ms, bevor eine adäquate motorische Reaktion erfolgen könnte (Johansson 1998). Für schnelle zyklische Bewegungen mit Frequenzen von mehr als 1 Hz wären solche Feedback-Mechanismen viel zu langsam und daher nicht geeignet. Unter physiologischen Bedingungen jedoch werden Bewegungsfrequenzen bis zu 5 Hz beobachtet (Flanagan, Johansson 2002, Hogan et al. 1987). Bei schnellen Armbewegungen mit Geschwindigkeiten von über 1 m/s hätte der Arm zudem bereits eine Strecke von ca. 10 cm zurückgelegt, bevor eine reflektorische Adaptation der Griffkraft auf das durch das Objekt verursachte Feedback erfolgt wäre.

Auch visuelles Feedback benötigt zur Verarbeitung ca. 100ms (Wolpert et al. 2003), so dass sich auch hier ein zu großer Zeitverlust ergäbe, welcher schnelle, präzise Ausführungen motorischer Befehle unmöglich machen würde. Daher wäre eine alleinige Feedback-Kontrolle als Steuerungsprinzip ungenügend.

Eine reflektorische Adaptation ist jedoch dann sinnvoll, wenn die antizipierte Lastkraft fehlerhaft, oder das Verhalten des Objektes nicht korrekt vorhersehbar war (s. Abb. 1-2), z.B. wenn man einen Drachen bei stürmischen Windverhältnissen steigen lässt oder beim Ausführen eines Hundes an der Leine. Dies kommt auch zum Tragen, wenn bei dem Versuch, ein Objekt zu heben, die Griffkraft nicht korrekt vorhergesagt wurde, so dass das Objekt real leichter war als antizipiert und sich die Griffkraft der neuen Gegebenheit anpassen muss (Flanagan & Beltzner 2000; Johansson & Westling 1988; Westling & Johansson 1987). Außerdem spielt die Feedback-Kontrolle beim Erlernen neuer motorischer Abläufe eine wichtige Rolle, wenn z.B. die Objekteigenschaften nicht richtig estimiert werden können, da sie noch unbekannt sind. Die Diskrepanz zwischen estimierter und tatsächlich benötigter Griffkraft (oder allgemeiner zwischen estimiertem und erforderlichem motorischen Output) dient also dazu, Feedforward-Mechanismen zu

aktualisieren, um so fehlerhafte Schätzungen zukünftig zu vermeiden (Flanagan & Johansson 2002).

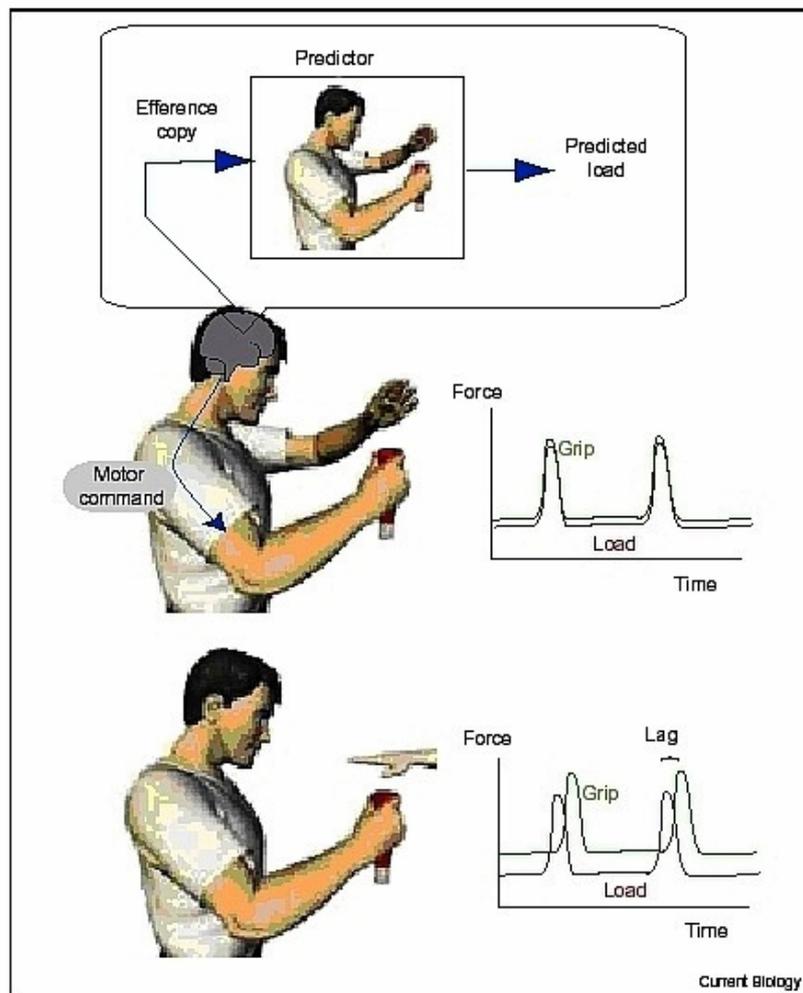


Abbildung 1-2:

Bei selbstgenerierter und somit vorhersagbarer Änderung der Lastkraft (LF) kommt es zu einer simultanen Erhöhung der Griffkraft (GF). Wird LF durch externe Einflüsse geändert kann dies nicht vorhergesagt werden, und die GF kann erst nach sensorischem Feedback adaptiert werden. Die Synchronizität der Kräfte ist dann aufgehoben und es entsteht eine zeitliche Versetzung der Kräfte.

Beschriftung: Efference copy: Efferenzkopie; Predictor: Prädiktor; Predicted load: Prädizierte LF; Motor command: Motorischer Befehl; Force: Kraft; Grip: GF; Load: LF; Lag: Zeitlicher Verschiebung; Time: Zeit.

Courtesy of: Wolpert & Flanagan 2001.

Während der Feedback-Mechanismus also wichtig für das Erlernen motorischer Abläufe in einer neuen bzw. „dynamischen“ Umgebung ist, würde eine alleinige Regulation der Kräfte auf diesem Wege zu einer starken Verlangsamung und Beeinträchtigung der Präzision bei alltäglichen Handlungen führen (Witney et al. 2004; Flanagan & Johansson 2002; Wolpert & Flanagan 2001; Johansson 1998; Johansson et al. 1992).

1.1.2 Interne Modelle

1.1.2.1 Inverse Modelle und Vorwärtsmodelle

Verschiedene Theorien, so z.B. der Korrelationsspeicher (Hein & Held 1962) wurden zu Erklärung der prädiktiven Kontrolle des Motorischen Systems entwickelt. Der Theorie des Korrelationsspeichers zufolge werden die Reafferenzen einer motorischen Tätigkeit im ZNS mit den ihr zugrunde liegenden neuronalen Befehlen (Efferenzen) assoziiert und in einem Speicher abgelegt. Mithilfe dieses Korrelationsspeichers kann dann die Konsequenz eines motorischen Befehls vorhergesagt werden und mit der tatsächlich erfolgten Reafferenz verglichen werden (s. Abb. 1-3).

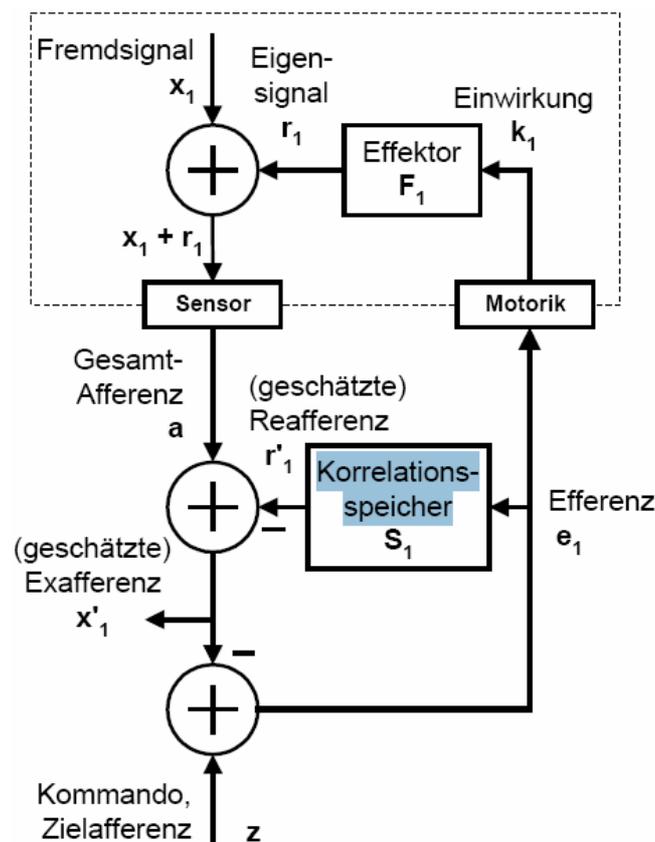


Abbildung 1-3:

Prinzip des Korrelationsspeichers: Aus einem (z.B. motorischen) Befehl (Efferenz, e_1) wird im Korrelationsspeicher die Konsequenz (geschätzte Reafferenz, r'_1) vorhergesagt. Diese wird dann mit der tatsächlich erfolgten Gesamt-Afferenz verglichen. Eventuell vorhandene Einwirkungen von außen, die zu einem Abweichen der Vorhersage von der tatsächlich erfolgten Konsequenz führen, werden auf diese Weise identifiziert.

Courtesy of: Kalveram „Der motorische Apparat“ 1998.

Es setzte sich jedoch die Meinung durch, dass dieses Modell eine zu große Anzahl an Verschaltungen voraussetzen würde, da mit steigenden Freiheitsgraden des motorischen Systems die Anzahl der Synapsen exponentiell zunimmt und bei der Komplexität der menschlichen Motorik die Kapazität des ZNS übersteigen würde (Konczak 1996; Mussa-Ivaldi 1999). Als Alternative wurden Vorwärtsmodelle bzw. so genannte „interne Modelle“ (s.u.) vorgeschlagen, welche die Input-Output-Eigenschaften des motorischen Systems vorhersagen können (Flanagan, Tresilian & Wing 1993; Flanagan & Wing 1997; Scarchilli & Vercher 1999; Blakemore, Wolpert & Frith 2000; Wolpert, Ghahramani & Jordan 1995b; Mussa-Ivaldi 1999).

Die meisten Untersuchungen zur GF-LF Kopplung erfolgten mit einer durch Trägheit erzeugten Lastkraft. Hierbei kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass die GF-LF-Kopplung auf diese Art der Lasterzeugung beschränkt ist, so dass die präzise Griffkrafterzeugung an die Befehle zur Erzeugung der Armbewegung gekoppelt wäre und von dieser bestimmt würde. In einer Studie von Flanagan & Wing (1997) konnte jedoch gezeigt werden, dass Versuchspersonen eine GF-LF-Kopplung auch dann reproduzierten, wenn zusätzlich zu einer durch Trägheit bedingten Laständerung auch eine Laständerung durch visköse oder elastische Bedingungen erfolgt (s. Abb. 1-4).

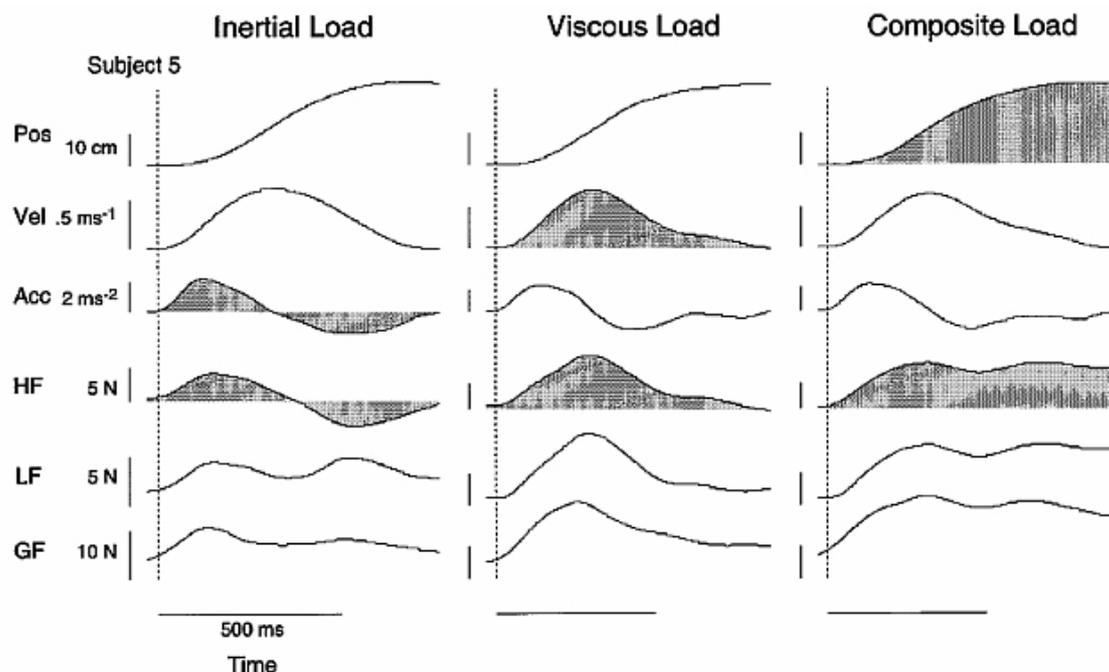


Abbildung 1-4:

Simultane GF-LF-Kopplung unter verschiedenen Bedingungen der Lastkraftänderung.

Beschriftung: Inertial Load: Trägheitskraft; Viscous Load: Visköse Last; Composite Load: Durch Trägheit bedingte Laständerung; Time: Zeit; Pos: Position; Vel: Geschwindigkeit; Acc: Beschleunigung; HF: Horizontale Lastkraft.

Courtesy of: Flanagan and Wing 1997

So konnte der Schluss gezogen werden, dass die Griffkraft nicht ausschließlich an die Armbewegung geknüpft ist.

Die zugrunde liegenden so genannten *internen Modelle* sind neuronale Mechanismen, welche die Input-Output-Eigenschaften motorischer Abläufe und deren inverse Eigenschaften imitieren können (Imamizu et al. 2003) und somit dazu dienen, den Zusammenhang zwischen den physikalischen Objekteigenschaften und der bei der Manipulation des Objektes benötigten (Griff-) Kraft herzustellen (Wolpert et al. 1995, 1998, 2001; Wing 1996; Flanagan & Wing 1997; Blakemore et al. 1998, Wolpert & Flanagan 2001). Außerdem integriert das interne Modell die Dynamik einer Last in das motorische System (Flanagan & Wing 1997).

Es gibt zwei Varianten interner Modelle (Kawato et al. 1987; Jordan & Rumelhart 1992): Das *Vorwärtsmodell*, (*forward internal model*), (Flanagan, Tresilian & Wing 1993; Flanagan & Wing 1997; Scarchilli & Vercher 1999; Blakemore, Wolpert & Frith 2000; Wolpert, Ghahramani & Jordan 1995b; Mussa-Ivaldi 1999), und das *inverse Modell*, (*inverse internal model*), (Wolpert & Kawato 1998; Flanagan & Wing 1997; Imamizu et al. 2003; Johanson 1998).

Das *Vorwärtsmodell* ist demnach ein neuronaler Mechanismus, in dem die Input-Output-Eigenschaften motorischer Abläufe gespeichert sind, so dass es in der Lage ist, aus Efferenzkopien motorischer Befehle (Efferenzen) die wahrscheinlichen sensorischen bzw. dynamischen Konsequenzen (Reafferenzen) zu berechnen bzw. vorherzusagen, bevor die Handlung ausgeführt wird (Jordan & Rumelhart 1992; Miall et al. 1993; Jordan et al. 1994; Wolpert et al. 1995; Kawato 1999; Wolpert & Flanagan 2001). Sie erfassen also den kausalen Zusammenhang zwischen Inputs in das (motorische) System (Efferenzen) und deren Outputs (Reafferenzen) (Ito 1970; Kawato et al. 1987; Jordan 1995). Bezogen auf die Armbewegungen hieße dies, dass aus dem aktuellen Zustand des Armes und einem motorischen Befehl (Efferenz) als Input der daraus resultierende Zustand des Armes wie Position und Geschwindigkeit als Output vorhergesagt werden kann. Solche Modelle dienen nicht nur der Kontrolle der Motorik (Ito 1984; Miall et al. 1993; Wolpert 1997),

sondern es wird vermutet, dass sie ebenso zum Erlernen motorischer Abläufe (Sutton & Barto 1981; Jordan & Rumelhart 1992) und zum Abschätzen des gegenwärtigen Zustandes bei motorischen Abläufen (Wolpert et al. 1995b) benötigt werden.

Das *inverse Modell* hat die inversen Input-Output-Eigenschaften des motorischen Systems gespeichert und dient dazu, aus dem aktuellen Zustand (z.B. des Armes) und den Informationen für eine intendierte Bewegung bzw. sensorische Konsequenz als Input den notwendigen motorischen Befehl (Efferenz oder feedforward motor command) als Output zu berechnen (Saltzman 1979; Atkeson 1989; Uno et al. 1989; Hollerbach 1990; Neilson et al. 1997). Das inverse Modell kann daher als Kontrollinstanz dienen, indem es den motorischen Befehl für eine geplante Änderung eines Zustandes berechnet.

Eine mögliche Erklärung für die Simultanität der Griffkraft mit der Lastkraft ist die Annahme der zeitgleichen Planung beider Kräfte mit einem Programm für beide Kräfte gleichzeitig oder mit je einem unabhängigen Programm pro Kraft. (Kawato et al. 2003).

Eine dritte Möglichkeit besteht in der Annahme, dass die Griffkraft aus dem Programm für die Armbewegung vorhergesagt wird (Kawato et al. 2003).

Diese drei möglichen Modelle sollen im Folgenden vorgestellt werden (s. Abb. 1-5):

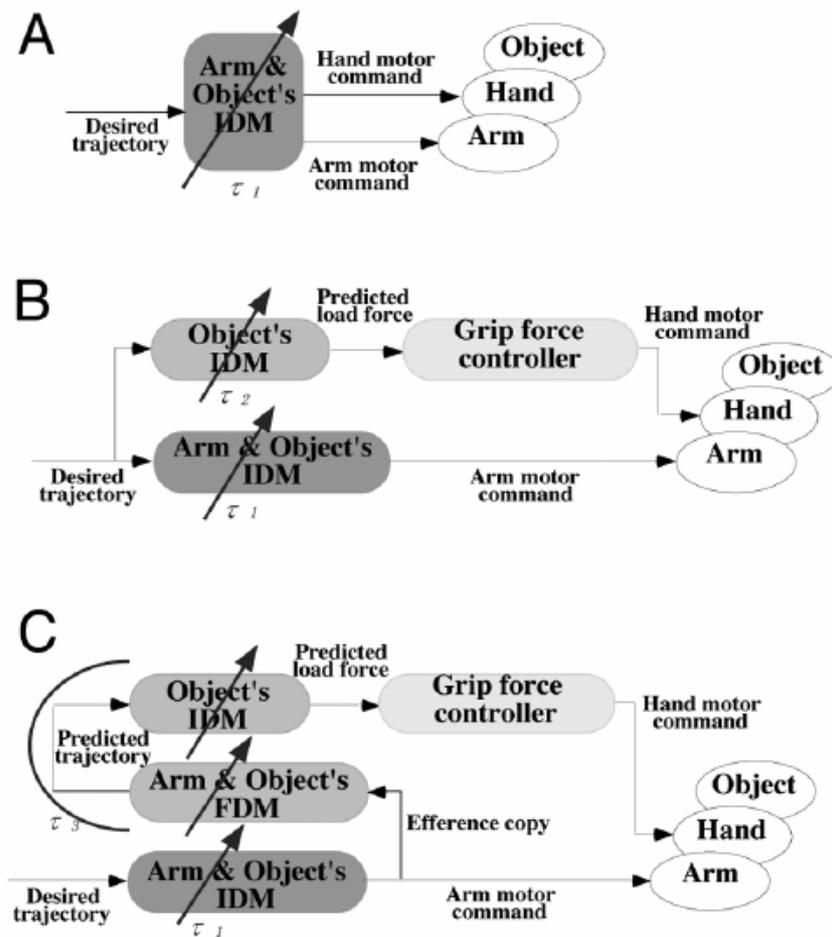


Abbildung 1-5:
 Drei Modelle zur GF-LF Kopplung. Nur im Letzten Modell C wird das Vorwärtsmodell benutzt.
 Erläuterungen siehe Text.
 Beschriftung: Desired trajectory: Geplante Bewegung; Hand motor command: Motorischer Befehl für die Hand; Arm motor command: Motorischer Befehl für Armbewegung; Predicted trajectory: Prädizierte Bewegung; Predicted load force: Prädizierte LF; Efference copy: Efferenzkopie; IDM: Inverses Modell; FDM: Vorwärtsmodell.
 Courtesy of: Kawato 2003.

Das erste Modell (A) benutzt ein inverses Modell, das aus der intendierten Bewegung die Befehle für die Arm- und Handbewegung steuert, sowie die Objekteigenschaften (z.B. Größe, Form etc.) in die Berechnung einbezieht. Da bei diesem Modell der Bewegungsablauf (Arm- und Handbewegung) für jede neue Bewegung oder für jedes Objekt (Objekteigenschaften) neu erlernt

werden muss, ist es am wenigsten flexibel und hat die geringste Modularität mit Bezug auf diese Eigenschaften. Unter Modularität ist hierbei die Fähigkeit des Systems zu verstehen, komplexe motorische Befehle in verschiedene grundlegende und ähnlich ablaufende motorische Befehle zu unterteilen, die dann einem entsprechenden Modul zugeordnet werden. Komplexe motorische Befehle müssten auf diese Weise nicht mehr für jede Situation als ganzes neu erlernt werden, da Module für bereits erlerntes motorisches Verhalten, für neue aber ähnliche Situationen bereits zur Verfügung stünden.

Das zweite Modell (B) benutzt zwei inverse Modelle: Eines für die Armbewegung und Objekteigenschaften und ein weiteres für die Objekteigenschaften, welches aus dem intendierten Bewegungsablauf und den Objekteigenschaften die Lastkraft estimiert. Anschließend wird der Befehl für die Handmotorik an einen Griffkraft-Kontroller gesendet, der die voraussichtlich benötigte Kraft an die Hand weiterleitet.

Das dritte Modell (C) benutzt ein inverses Modell für Arm- und Handbewegung sowie Objekteigenschaften. Dieses berechnet die notwendige Armbewegung für die intendierte Bewegung. Gleichzeitig wird von der estimierten Armbewegung eine Efferenzkopie an das Vorwärtsmodell für Arm- und Handbewegung sowie Objekteigenschaften gesendet (Kawato 2003, Flanagan und Wing 1997), welches die Armbewegung 50 – 100 ms in der Zukunft estimiert. Diese estimierte Armbewegung wird nun weitergeleitet an ein weiteres inverses Modell für die Objekteigenschaften, das aus der vom Vorwärtsmodell estimierten Armbewegung einen motorischen Befehl generiert und diesen an den Griffkraft-Kontroller weiterleitet.

1.1.2.2 MOSAIC, HMOSAIC

Ein Modell zur Integration von Vorwärts- und inversen Modellen beim Erlernen und Ausführen motorischer Handlungen ist das MOSAIC (MODular Selection and Identification for Control) (Wolpert & Kawato 1998, Wolpert et al. 1998; Wolpert & Ghahramani 2000, Haruno et al. 2003). Eine Erweiterung dieses Modells ist das hierarchisch angeordnete MOSAIC, das HMOSAIC (Hierarchical MOSAIC) (Haruno et al. 2004, Wolpert et al. 2003). Im Folgenden soll zuerst das MOSAIC-Modell mit einem Beispiel erläutert und anschließend das darauf aufbauende HMOSAIC-Modell vorgestellt werden.

MOSAIC:

Beim MOSAIC-Modell handelt es sich um eine Kombination multipler Vorwärts- und inverser Modelle, die als Module für die Kontrolle motorischer Abläufe, wie z. B. der antizipatorischen GF-LF-Kopplung, verantwortlich sind. Mehrere Vorteile sprechen für diesen Ansatz der Modularität, im Gegensatz zur Hypothese, dass ein einziges Modul für die Bewegung verantwortlich ist (Wolpert & Kawato 1998).

Wäre nur ein einziges Modul vorhanden, müsste dieses für jede neue Tätigkeit neu erlernt und angepasst werden. Dies würde bei einer komplexen Umwelt in einem relativ großen Vorhersagefehler resultieren und schließlich dazu führen, dass motorische Tätigkeiten nur äußerst unpräzise verrichtet werden könnten. Ein modular organisiertes System jedoch schafft Module für verschiedene Situationen, die einzeln erlernt und gespeichert werden. Bereits erlernte Module bleiben beim Erlernen neuer motorischer Abläufe dabei unbeeinflusst, da sie unabhängig voneinander funktionieren. Außerdem können einzelne Module sich ändernden Umweltbedingungen individuell anpassen, so dass der Lernprozess beschleunigt wird. Durch die Kombination bereits erlernter Module zum Erreichen einer gewünschten Handlung kann eine Vielzahl von Handlungen generiert werden. Bei nur 32 Modulen, die zum Erreichen bzw. Nicht-Erreichen einer gewünschten Handlung vorhanden wären, gäbe es eine

Kombinationsmöglichkeit von 2^{32} verschiedenen Verhaltensmustern; genügend für ein neues Verhalten in jeder Sekunde des Lebens.

Inverse und Vorwärtsmodelle sind dabei vernetzt als funktionelle Einheit. Die Vorwärtsmodelle agieren als *Prädiktoren* (im Folgenden *Prädiktormodelle* genannt) und estimieren, wie bereits gesagt, die motorische Konsequenz aus einem motorischen Befehl (s.o). Als Input dienen hier der aktuelle Zustand und der motorische Befehl aus denen das Prädiktormodell als Output die Prädiktion des daraus folgenden Zustandes liefert. Die Vielzahl von Vorwärtsmodellen teilt sich das erlernte Wissen, indem sie den estimierten Zustand und den eintretenden tatsächlichen Zustand miteinander vergleicht. Die sich aus diesem Vergleich ergebenden Vorhersagefehler werden in Wahrscheinlichkeiten (Likelihood) umgerechnet, aus denen wiederum der Verantwortlichkeitsestimator (Responsibility Estimator) ein Verantwortlichkeitssignal λ_t (responsibility signal = *posterior probability*) berechnet (s. Abb. 1-5), dessen Wert zwischen 0 und 1 liegt, nachdem es mit den a priori Wahrscheinlichkeiten (*prior probability*) normalisiert wurde, so dass der Wert aller Module 1 ergibt. Je kleiner der Vorhersagefehler (prediction error) ist, desto besser stimmen estimierter und tatsächlicher Zustand überein, desto größer ist das Verantwortlichkeitssignal λ_t und desto größer ist schließlich die Verantwortlichkeit (Responsibility) dieses Vorwärtsmodells. Die zusätzliche a priori Verantwortlichkeit ermöglicht es dem System zwischen Controllern zu wechseln, bevor eine motorische Aktion initiiert wurde und bestimmt, welches Modul in einer bestimmten Situation zur Anwendung kommt. Sie wird von Verantwortlichkeitsprädiktoren (Responsibility Predictors) aus dem Kontext der intendierten motorischen Leistung bzw. deren Umweltbedingungen errechnet und kann aus visuellen, akustischen, taktilen, instruktiven Reizen oder Befehlen höher gelegener motorischer Zentren resultieren (s. Abb. 1-6).

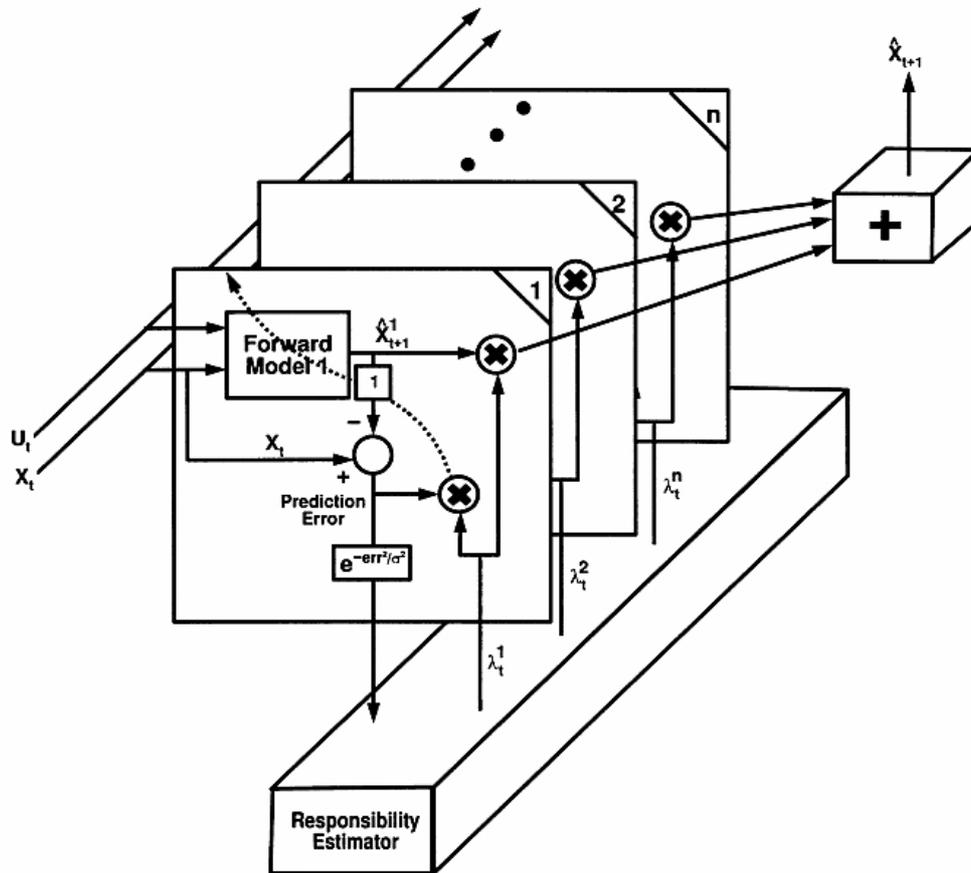


Abbildung 1-6:
 Multiple Prädiktormodelle (Vorwärtsmodelle) als Teil des MOSAIC-Modells. Diese sagen den Folgezustand voraus, der mit dem tatsächlich eingetretenen Folgezustand verglichen wird. Der Vorhersagefehler dient dazu, dem jeweiligen Modell Verantwortlichkeit zuzuschreiben und bestimmt den Lernprozess (gestrichelte Linie), sowie den Anteil des Moduls an der letztendlichen Prädiktion. λ_t ist das Verantwortlichkeitssignal, das vom Verantwortlichkeitsestimator aus dem Vorhersagefehler bestimmt wird.
 Beschriftung: Forward model: Prädiktivmodell; Prediction Error: Vorhersagefehler; Responsibility estimator: Verantwortlichkeitsestimator.
 Courtesy of: Wolpert & Kawato 1998.

Zu jedem Prädiktormodell (Vorwärtsmodell) gibt es ein inverses Modell, das als *Controller* (im Folgenden *Kontrollmodell* genannt) agiert, indem es lernt einen (kontrollierten) motorischen Feedforwardbefehl für den intendierten Zustand zu generieren, wofür ihm die Prädiktion des zugehörigen Vorwärtsmodells als Grundlage dient. Den Input stellen hier der aktuelle Zustand und der gewünschte Folgezustand dar, aus denen das Kontrollmodell als Output einen feedforward motorischen Befehl generiert. Das Verantwortlichkeitssignal λ_t dient auch hier dem Lernprozess, so dass sichergestellt ist, dass die Kontrollmodelle

nur dann lernen, wenn das dazugehörige Prädiktormodell die richtige Vorhersage getroffen hat. Außerdem bestimmt es über den Anteil dieses Kontrollmodells am gesamten motorischen Output (s. Abb. 1-7).

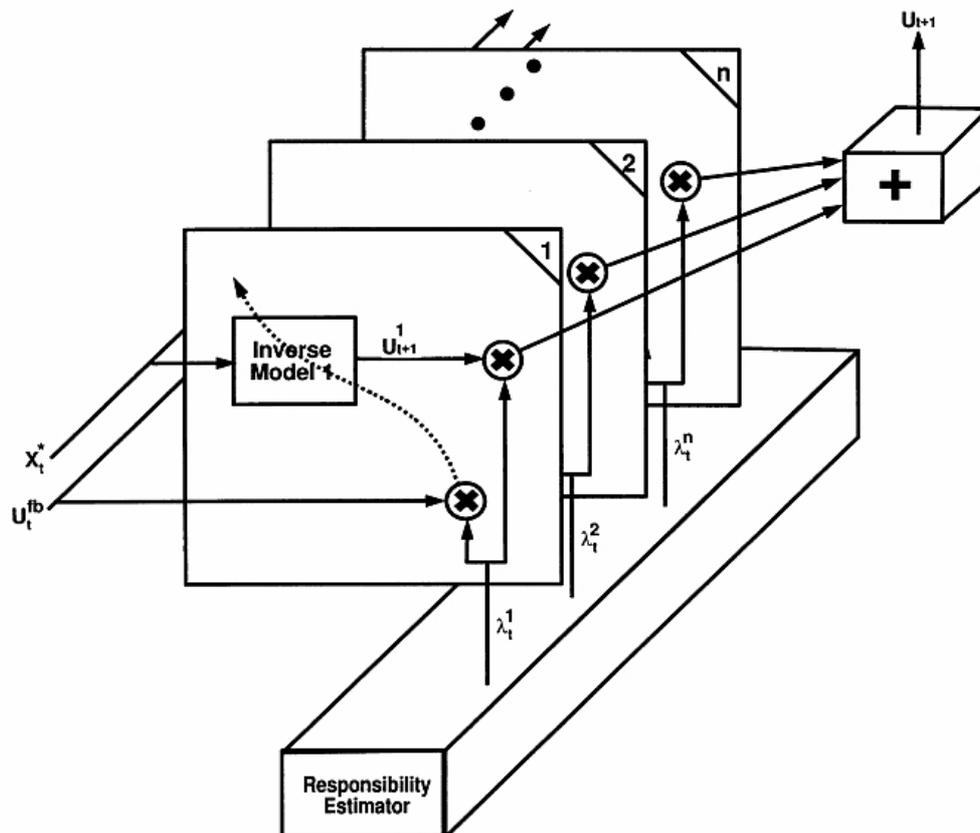


Abbildung 1-7: Multiple Kontrollmodelle (inverse Modelle) als Teil des MOSAIC-Modells. Jedes Modell generiert einen Feedforward motorischen Befehl und erhält als Fehlersignal den Feedback motorischen Befehl, der mit der Vorhersage des dazugehörigen Prädiktormodells gewichtet wird. Die gestrichelte Linie zeigt den Lernprozess an, der sich aus dem Verantwortlichkeitssignal λ_t ergibt.
 Beschriftung: Inverse model: Kontrollmodell; Responsibility estimator: Verantwortlichkeitsestimator.
 Courtesy of: Wolpert & Kawato 1998.

Je besser also die Prädiktion des Vorwärtsmodells ist, desto kleiner ist der Vorhersagefehler und desto größer ist der Anteil des dazugehörigen inversen Modells am motorischen Befehl. Gleichzeitig wurde durch den Lernprozess das entsprechende Kontrollmodell dem vorangegangenen Prädiktormodell zugeordnet. Beim Auftreten der gleichen Situation wird also von allen vorhandenen Modulen wieder das gleiche Prädiktormodell und das gleiche ihm zugeordnete Kontrollmodell aktiviert werden, da sie gelernt haben, mit größter Wahrscheinlichkeit die richtige Vorhersage zu treffen, so dass eben diese Vorhersage mit der tatsächlichen Aktion im optimalen Fall genau übereinstimmt.

Die folgende Abbildung (1-8) gibt ein Modul des MOSAIC-Modells mit seinen Komponenten wieder. Abbildung (1-9) erläutert das Prinzip anhand eines Beispiels.

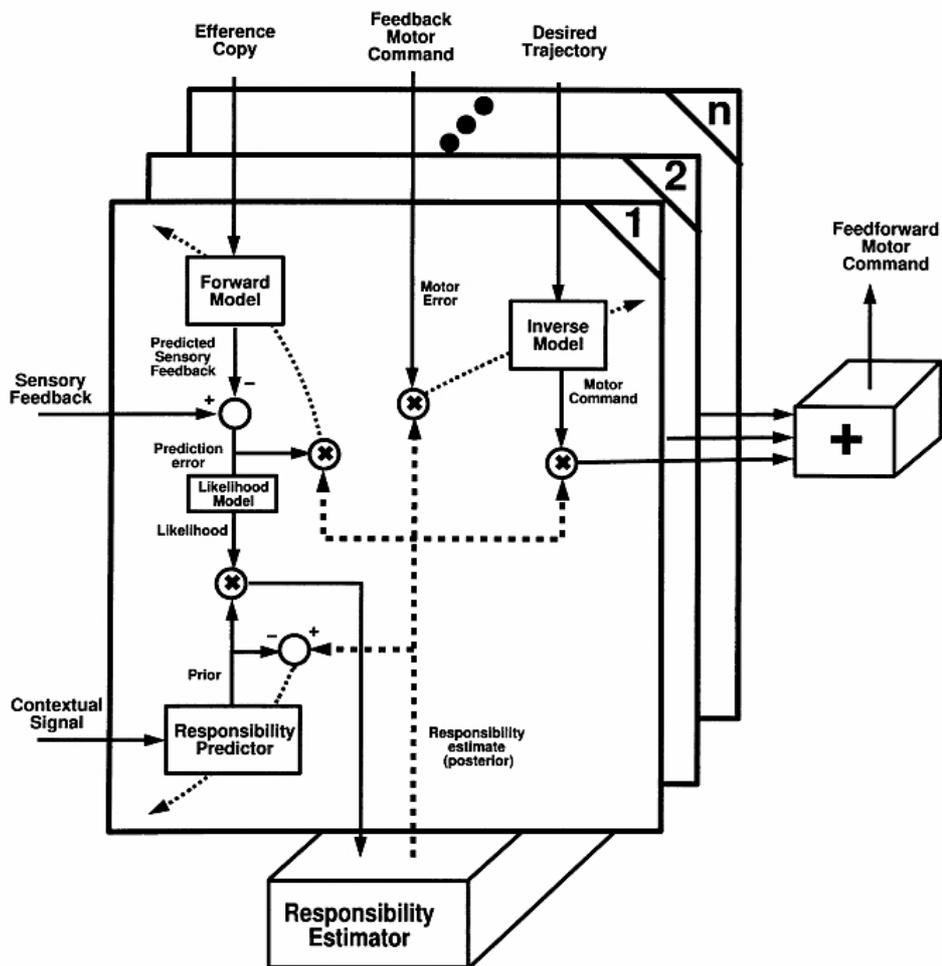


Abbildung 1-8:
 Ein Modul des MOSAIC-Modells mit seinen Komponenten, einem Prädiktiven Modell (Forward Model), einem Kontrollmodell (Inverse Model) und einem Verantwortlichkeitsprädiktor (Responsibility Predictor). Die Verantwortlichkeitssignale (posterior) des Verantwortlichkeitsestimator (Responsibility Estimator) dienen dem Lernprozess (gepunktete Linien).
 Beschriftung: Sensory Feedback: Sensorisches Feedback; Efference Copy: Efferenzkopie; Feedback Motor Command: Motorischer Befehl nach Feedback; Desired Trajectory: Geplante Bewegung; Contextual Signal: Signale aus dem Kontext des Gegenstandes (z.B. Größe, Form).
 Courtesy of: Wolpert & Kawato 1998.

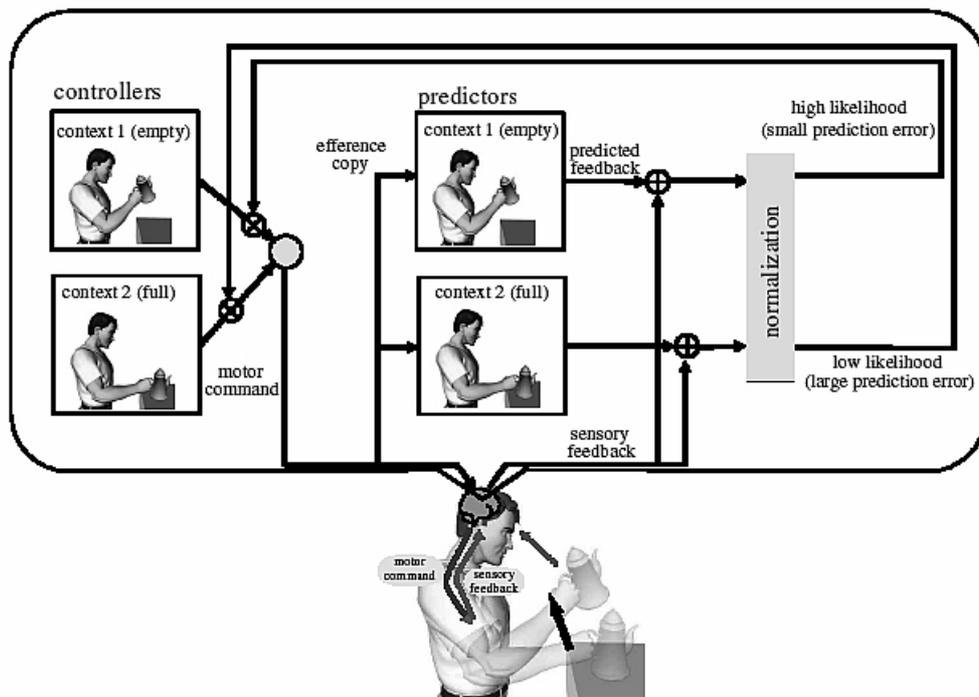


Abbildung 1-9:

MOSAIC mit zwei möglichen Resultaten: Die Kanne ist voll oder leer. Die Verantwortlichkeit wird dem Modul übertragen, dessen vorhergesagter Zustand am besten mit dem tatsächlichen Zustand übereinstimmt. Eine Efferenzkopie des motorischen Befehls (motor command) des jeweiligen Kontrollmodells (controllers) wird an diejenigen prädiktiven Modelle (predictors), welche die motorischen Konsequenzen des motorischen Befehls vorhersagen (predicted feedback). Diese Vorhersage wird mittels Feedback (sensory feedback) mit der tatsächlichen Konsequenz verglichen. Der sich daraus ergebende Vorhersagefehler wird normalisiert (normalization), dann in Wahrscheinlichkeiten (likelihoods) und letztendlich in Verantwortlichkeiten (responsibilities) umgerechnet. Diejenige Vorhersage mit dem kleineren Fehler (small prediction error) erhält die höhere Verantwortlichkeit (high likelihood), die dazu führt, dass das dazugehörige Kontrollmodell den passenden motorischen Befehl generiert.

Beschriftung: Low likelihood: niedrigere Verantwortlichkeit; High prediction error: Hoher Vorhersagefehler.

Courtesy of: Wolpert et al. 2003.

HMOSAIC:

Das HMOSAIC-Modell setzt sich aus einer hierarchischen Anordnung verschiedener MOSAIC-Module zusammen, die dem System eine hierarchische und bidirektionale (bottom up und top down) Kontrolle erlaubt. Hierbei werden höhere (higher level modules) und untergeordnete Module (subordinate modules) voneinander unterschieden (Haruno et al. 2004, Wolpert et al. 2003).

Die höheren Module besitzen ebenfalls Prädiktiv-Modelle und Kontroll-Modelle, die als Ziel jedoch keinen motorischen Befehl, sondern vielmehr den Einfluss auf untergeordnete Module haben. Als Input dienen den höheren Modulen die

Verantwortlichkeitssignale bzw. (bottom up) posteriore Wahrscheinlichkeiten untergeordneter Module, welche die aktuell aktivierten Module unter den gegebenen Bedingungen repräsentieren. Als Output erhält man (top down) a priori Wahrscheinlichkeiten für die untergeordneten Module, welche der Auswahl der Module dienen.

Das Prädiktive Modell des höheren Moduls estimiert hierbei den Betrag der posterioren Wahrscheinlichkeit des untergeordneten Moduls, wobei ihm der aktuelle Zustand und der motorische Befehl als Input dienen. Der estimierte und der tatsächliche Zustand werden verglichen, woraus sich als Output, mithilfe des Vorhersagefehlers und einer a priori Wahrscheinlichkeit des wiederum nächst höheren Moduls, ein Verantwortlichkeitssignal bzw. eine posteriore Wahrscheinlichkeit des höheren Moduls ergibt. Dies gibt den aktuellen Beitrag des Moduls am Verhalten der untergeordneten Module an.

Zu jedem Prädiktormodell gibt es ein Kontrollmodell, dessen Input aus der aktuellen und der gewünschten posterioren Wahrscheinlichkeit des untergeordneten Moduls besteht. Die posteriore Wahrscheinlichkeit ist hierbei als abstrahierte Repräsentation der gewünschten Bewegung anzusehen, die beinhaltet, wann und wie welche untergeordneten Module aktiviert werden. Als Output erhält man einen motorischen Befehl, der als a priori Wahrscheinlichkeit der untergeordneten Module anzusehen ist.

Der Lernprozess des höheren Moduls besteht darin, die posteriore Wahrscheinlichkeit untergeordneter Module zu antizipieren und für solche a priori Wahrscheinlichkeiten für einen jeweiligen Kontext zu generieren. Die Präzision der Vorhersage dient wieder sowohl der Bestimmung des passenden Kontrollmodells, als auch dem Lernprozess. Auf diese Weise kommunizieren die verschiedenen Module bidirektional miteinander. Des Weiteren können so elementare Bewegungen von untergeordneten Modulen erlernt werden („lower-level chunking“), während die Höheren die zeitliche Koordination erlernen („higher-level sequencing“). Je höher die hierarchische Stufe dabei ist, desto abstrakter werden die Handlungen repräsentiert, so dass auf noch höheren Ebenen Ziele oder Intentionen repräsentiert werden (Wolpert et al. 2003). Die

folgende Abbildung (1-10) zeigt schematisch den Aufbau des HMOSAIC-Modells, Abbildung 1-11 gibt ein Beispiel für eine hierarchische Repräsentation beim Ausführen einer motorischen Aufgabe.

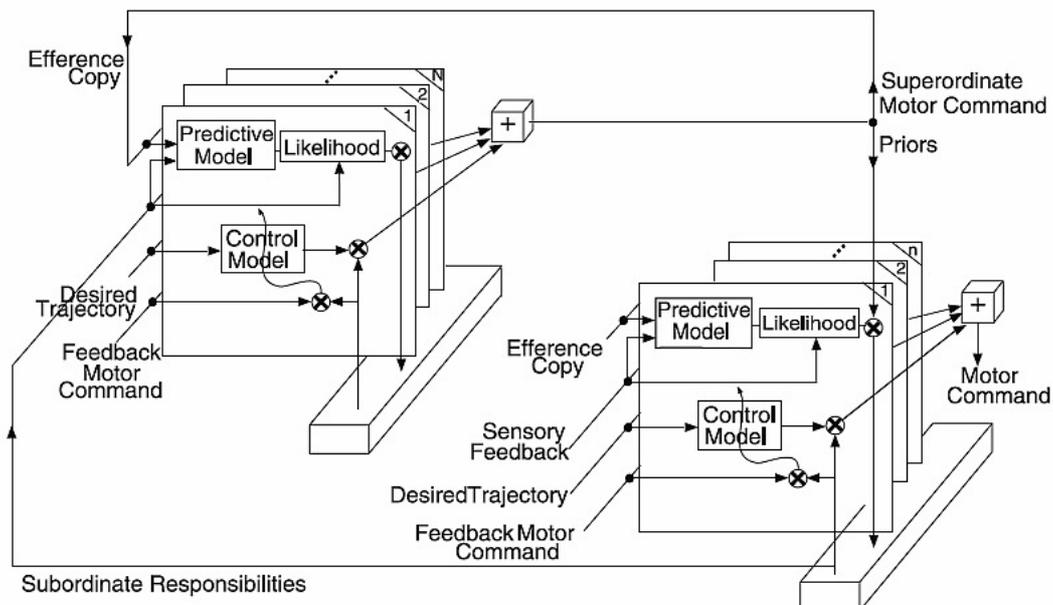


Abbildung 1-10:
 Schema des HMOSAIC-Modells mit zwei hierarchischen Stufen. Prinzipiell kann dies auf beliebig viele Stufen ausgebaut werden. Jedes Modul besteht aus den bereits erwähnten Prädiktor- und Kontrollmodulen des MOSAIC-Modells (vgl. Abb. 1-8).
 Beschriftung: Predictive model: Prädiktivmodell; Control model: Kontrollmodell; Prediction Error: Vorhersagefehler; Responsibility estimator: Verantwortlichkeits estimator. Sensory Feedback: Sensorisches Feedback; Efference Copy: Efferenzkopie; Feedback Motor Command: Motorischer Befehl nach Feedback; Desired Trajectory: Geplante Bewegung; Supraordinate motor command: Übergeordnete motorische Befehle; Subordinate motor command: Untergeordnete motorische Befehle; priors: A priori Wahrscheinlichkeiten;
 Courtesy of: Haruno et al. 2004.

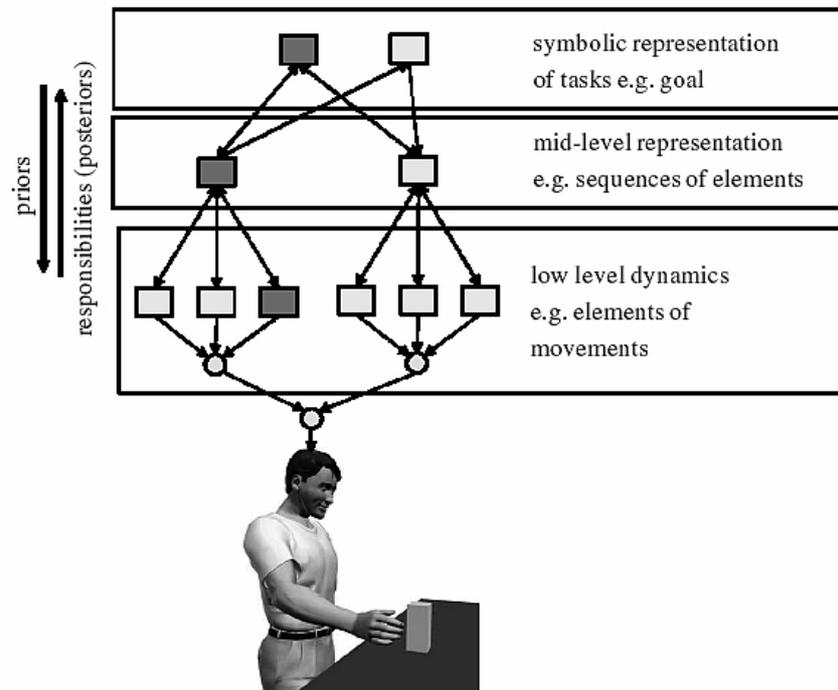


Abbildung 1-11:

HMOSAIC mit drei hierarchischen Stufen. Höhere Module erhalten als bottom up – Input Verantwortlichkeitssignale bzw. posteriore Wahrscheinlichkeiten (responsibilities posteriors) untergeordneter Module. Der top down – Output höherer Module ist die a priori Wahrscheinlichkeit (priors) der untergeordneten Module. Je höher die hierarchische Stufe, desto abstrakter werden die Repräsentationen. Das Ziel als abstrakte symbolische Repräsentation wäre demnach auf einer hohen Stufe zu finden, die zeitliche Abfolge der Bewegung auf einer tiefer gelegenen, während die tatsächlich ausgeführten Einzelbewegungen auf der untersten Stufe erfolgt.

Beschriftung: Symbolic representation of tasks e.g. goal: Symbolische Repräsentation einer Aufgabe oder Zieles auf höchster hierarchischer Ebene. Mid-level-representation e.g. sequencing of elements: Repräsentation auf mittlerem hierarchischem Niveau, z.B. Sequenzierung von Bewegungsabläufen. Low level dynamics e.g. elements of movements: Dynamische Eigenschaften auf unterster Ebene, z.B. Ausführung einzelner Bewegungen.

Courtesy of Wolpert et al. 2003.

Innerhalb einer hierarchischen Stufe ist eine kompetitive Interaktion für die Normalisierung (s.o.) nötig, während zwischen den einzelnen Stufen eine bidirektionale Verbindung bestehen sollte, bei der posteriore Wahrscheinlichkeiten nach oben und a priori Wahrscheinlichkeiten nach unten gereicht werden sollten. Bestimmte Teile des Cerebellums werden als Repräsentationsort interner Modelle und demnach als Teil der HMOSAIC Struktur angenommen (Haruno et al. 2004) (s. Kap. 5: Diskussion).

1.1.3 Fragestellungen

Das anatomische Korrelat der prädiktiven Griffkraftkontrolle im ZNS ist bisher noch nicht in allen Einzelheiten bekannt. Der gut dokumentierte Aufbau des zerebellären Kortex mit nur einer Zelle für Efferenzen (den inhibitorischen Purkinje-Zellen) und vier Hauptklassen von Interneuronen, sowie die äußerst regelmäßige Zytoarchitektur mit einer Vielzahl an Verbindungen zu spinalen, kortikalen und subkortikalen sensomotorischen Strukturen, haben das Augenmerk auf das Kleinhirn gelenkt. Bildgebende Studien deuten darauf hin, dass es eine wichtige Rolle beim Erlernen, Speichern, Reproduzieren und Rekombinieren sensomotorischer Repräsentation und damit der internen Modelle spielt (Imamizu et al. 2000, 2003, 2004; Wolpert et al. 1998; Kawato 1999; Kawato et al. 1987, 2003; Doya 1999, Nowak et al. 2006).

Bereits 1970 postulierte Ito das Vorhandensein von Vorwärtsmodellen im Kleinhirn. Aufgrund dieser theoretischen Überlegungen, gestützt durch Verhaltens- und bildgebende Studien (Boecker et al. 2005; Kawato et al. 2003; Kawato 1999; Blakemore et al. 1998, 2001; Imamizu et al. 2000, 2003; Wolpert et al. 1998; Miall et al. 1993, 1998; Schweighofer et al. 1998a), scheint das Kleinhirn anatomisch und funktionell als Sitz interner Modelle prädestiniert zu sein.

Bei Schädigungen des ZNS können Störungen der prädiktiven GF-LF-Kopplung resultieren, die sich in zwei verschiedenen Arten von Störungen manifestieren: Entweder einer abnormen Erhöhung der Griffkraft oder einer Asynchronizität beider Kräfte. Klinische Studien bei Patienten mit zerebellären Läsionen (Babin-Ratté et al. 1999; Fellows et al. 2001; Nowak et al. 2002; Müller & Dichgans 1994; Serrien & Wiesendanger 1999; Hermsdörfer et al. 2005, Nowak et al. 2006) zeigten Störungen sowohl der Griffkraftadaptation, als auch der Synchronizität, wodurch die Hypothese, dass das Kleinhirn eine entscheidende Rolle bei der Griffkraft-Antizipation spiele, sehr gestützt wird.

Da auch bei Parkinson Patienten Störungen der Griffkraft-Koordination auftraten (Fellows et al. 1998, Nowak & Hermsdörfer 2002), wird ferner eine Beteiligung der Basalganglien vermutet.

Mit funktionell bildgebenden Verfahren wie der PET und der funktionellen Magnet Resonanz Tomographie (fMRT) lassen sich die zentralen Repräsentationen interner Modelle und prädiktiver motorischer Steuerungsprozesse *in vivo* untersuchen.

Während die meisten Studien (Imamizu et al., 2000, 2003, 2004) bisher neu erlernte motorische Verhaltensweisen untersuchten, wurden die Mechanismen, welche für automatisierte Handlungen verantwortlich sind und vermutlich fokale interne Modelle aktivieren, weniger detailliert untersucht. Des Weiteren wurde die Fähigkeit der internen Modelle zur Generalisierung (generalization capability: Kawato 1999) auf unterschiedliche situative Gegebenheiten noch nicht mit funktionell bildgebenden Verfahren untersucht. Hierbei geht es um die Klärung der Fragestellung, ob die aufgabenspezifisch gespeicherten internen Modelle in Form modulärer Repräsentation (MOSAIC, s.o.) auch die Fähigkeit besitzen, in verschiedenen Kontexten (Haruno et al. 2001; Wolpert et al. 1998), zu agieren. Im Kontext der prädiktiven Griffkraft Steuerung also der Frage, ob verschiedene Kräfte-niveaus bei ansonsten unveränderter motorischer Aufgabe verarbeitet werden können.

Auf der Grundlage dieser theoretischen Überlegungen verfolgt diese Arbeit zwei Zielsetzungen: Erstens, auf der Grundlage der funktionellen Bildgebung die zentrale Repräsentation oder die Lokalisation zerebraler Areale bzw. neuronaler Netzwerke interner Modelle für automatisierte GF-LF-Kopplung zu untersuchen. Im Gegensatz zu bisherigen Studien wurde eine gleichzeitige Aufzeichnung des erfolgten motorischen Outputs angestrebt, weil dies als Grundlage für eine reliable Interpretation der Bildgebungsart angesehen wurde.

Zweitens wurde die Frage nach einer möglichen Fähigkeit zur Generalisierung (generalization capability) als Forschungsziel diskutiert. Hierbei soll untersucht werden, ob unterschiedliche Voraussetzungen durch veränderte Kräftelevels von diesen modular organisierten internen Modellen verarbeitet werden, also, ob ein internes Modell aktiviert wird, oder ob es unterschiedliche kräfteabhängige Module gibt, also, ob mehrere lokoregionär verteilte interne Modelle bei sich ändernden Kräftelevels aktiviert werden.

Hierzu wurde ein isometrisches Kraft-Paradigma verwendet.

Durch die Darstellung bzw. Lokalisation der bei der automatisierten Krafterzeugung beteiligten Hirnareale mithilfe der funktionellen Neurobildgebung wird ein genaueres Verständnis der zugrunde liegenden neuronalen Prozesse erwartet. Durch den Vergleich dieser Ergebnisse bei gesunden Probanden mit den klinischen Defiziten ausgewählter Patienten sollen die zentralen Repräsentationen konzeptionell weiter erhärtet werden, wodurch sich langfristig mögliche Grundlagen für neue neurorehabilitatorische Maßnahmen ableiten lassen.

1.1.4 Hypothesen

In dieser Studie sollen gesunde Probanden isometrische Zugkräfte (LF) an einem Sensor produzieren (Einzelheiten s.u.). Es wird erwartet, dass dabei die Griffkräfte (GF) mit sich ändernden LF entsprechend den postulierten internen Modellen antizipatorisch adaptiert werden.

Da dem Kleinhirn und den Basalganglien dabei eine entscheidende Rolle zugeschrieben wird, wurde die Hypothese formuliert, dass es in diesen Regionen zu einer Zunahme der Aktivität kommt, gemessen als Zunahme des regionalen cerebralen Blutflusses (rCBF), im Sinne des internen Modells.

Eine solche Aktivitätsmodulation wird hingegen nicht im sensomotorischen Kortex, der Effektorregion des Systems, erwartet. Vermutet wird ferner, dass die zentrale Repräsentation der prädiktiven Griffkraftkopplung unabhängig vom untersuchten Kraftniveau rekrutiert wird, welches mit der oben angesprochenen „generalization capability“ vereinbar wäre.

2. Material, Methodik, Probanden

2.1 Positronen - Emissions - Tomographie (PET)

Grundlage der Positronen Emissions Tomographie (PET) ist der radioaktive Zerfall instabiler, meist relativ neutronenarmer Isotope, bei dem sich ein Proton durch Emission eines Positrons (β^+ -Zerfall) und eines Neutrinos in ein Neutron umwandelt, um so einen energetisch günstigeren Zustand zu erreichen. Dabei entsteht ein stabiles Nuklid mit einer niedrigeren Ordnungszahl (da ein Proton weniger vorhanden ist), aber mit gleicher Massenzahl (da die Anzahl der Nukleonen gleich bleibt). Beim Zerfall von $^{15}_8\text{O}$ entsteht auf diese Weise also $^{15}_7\text{N}$. Da das Neutrino ladungs- und masselos ist, reagiert es nicht mit der Umgebung. Das Positron jedoch ist positiv geladen und stellt das Antiteilchen zu den negativ geladenen Elektronen dar. In einem wasserähnlichen Weichteilgewebe wird es nach einer Strecke von ca. 1,5 mm abgebremst (Ruhlmann et al. 1998) und reagiert mit einem Elektron, wobei die Masse von Teilchen und Antiteilchen sich nach der Einsteinschen Energie-Masse-Äquivalenz ($E = m \cdot c^2$) in elektromagnetische Energie in Form von γ -Strahlung umwandelt (Annihilation). Es entstehen zwei γ -Quanten, die sich in entgegengesetzter Richtung (unter einem Winkel von 180°) und mit einer Energie von jeweils 511 keV voneinander entfernen.

Ein Detektorenring registriert das Eintreffen zweier sich gegenüberliegender Photonen, wenn dieses Ereignis mit einer Verzögerung von maximal 10 ns eintritt (Koinzidenz-Ereignis). Der Ort des Zerfalls kann nun auf der Geraden zwischen den Detektoren ermittelt werden. Die Verbindungslinie heißt Line of response (LOR). Der Patient befindet sich während der PET-Untersuchung in liegender Position innerhalb des Detektorrings (s. Abb. 2-1).

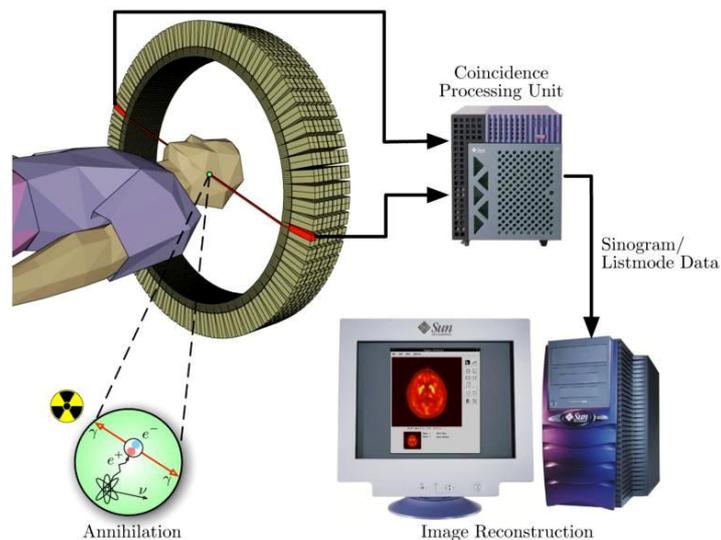


Abbildung 2-1:

Schematische Darstellung der PET-Untersuchung

Beschriftung: Coincidence Processing Unit: Koinzidenzverarbeitung; Sinogram/Listmode Data: Sinogramdaten; Image Reconstruction: Bildrekonstruktion.

Courtesy of: <http://de.wikipedia.org/wiki/Bild:PET-schema.png>

Wird ein Tracer appliziert, kann dessen Verteilung im Gehirn in vivo sichtbar gemacht werden, so dass funktionelle Vorgänge im Gehirn in vivo dargestellt werden können. Die Darstellung erfolgt auf Schnittbildern oder nach Rekonstruktion in 3D.

Als Isotope werden dabei üblicherweise die β^+ -Strahler Sauerstoff ($^{15}_8\text{O}$), Stickstoff ($^{13}_7\text{N}$), Kohlenstoff ($^{11}_6\text{C}$) oder Fluor ($^{18}_9\text{F}$) eingesetzt. Eine Reihe verschiedener Tracer stehen zur Auswahl wie z.B. radioaktives Wasser (H_2^{15}O), Glucose als FDG (^{18}F -Fluordesoxyglucose) oder ^{11}C -Flumazenil (s. Abb. 2-2). Der Tracer hat dabei zusätzlich zu den radioaktiven Eigenschaften die gleichen biochemischen Eigenschaften wie das verwendete Target-Material und verteilt sich im Körper genau so, wie es auch in nichtradioaktivem Zustand geschehen würde.

Je nach Tracer können Blutfluss (rCBF) und dessen Änderung mit der Zeit, Rezeptorverteilung, Stoffwechselfvorgänge etc. untersucht werden, so dass die Einsatzmöglichkeiten sehr umfangreich sind.

Radioisotop	Halbwertszeit [min]	max. Positronenenergie [MeV]	max. Reichweite im Gewebe [mm]	mittlere Reichweite [mm]	typischer PET-Tracer	Einsatzgebiete
^{15}O	2,04	1,72	8,2	2,7	H_2O , CO_2	Blutflussmessung O ₂ -Stoffwechsel
^{13}N	9,97	1,19	5,4	1,6	NH_3	Perfusionsmessung am Herz
^{11}C	20,4	0,96	4,1	1,2	C-11 Methionin	Onkologie, Tumordetektion, -staging, -monitoring
^{18}F	109,8	0,64	2,4	0,6	18-F-FDG	Onkologie, Entzündungen, Demenzen
^{86}Y	884,4	3,17	ca. 15	ca. 5	Y-86-Citrat	Onkologie

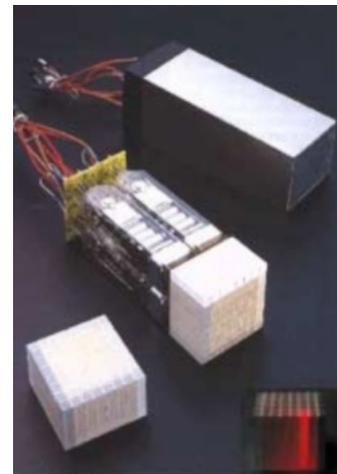
Abbildung 2-2:
Verwendete PET-Isotope, deren physikalische Eigenschaften, sowie verwendete Tracer und klinische Einsatzgebiete; die max. Reichweite stellt einen Richtwert für die physikalische Unschärfe der PET dar.
Courtesy of: Jens Erhardt, 2003. http://homepages.fh-giessen.de/~hg11956/Diplomarbeiten/Diplomarbeit_Jens%20Erhardt_2003.pdf

2.2 PET – Kamera

Die Messungen wurden an einem Siemens Ecat HR + Scanner (Siemens, CTI, Knoxville, TN) durchgeführt. Das Sichtfeld betrug 15,5 cm. Dargestellt wurden der Kortex und das Cerebellum.

Die Kamera ist aus ringförmig um den Patienten bzw. Probanden angeordneten Detektoren aufgebaut. Jeder Detektorblock besteht aus zwei Elementen: Einem Szintillationskristall (s. Abb. 2-3) und einem Photomultiplikator (s. Abb. 2-4).

Abbildung 2-3:
BGO-Blockdetektor; gezeigt ist der aus 8 x 8 Kristallen bestehende Block mit und ohne aufgesetzte Photomultiplier; unten rechts ist der Block während einer Erregung durch ein Photon zu sehen.
Courtesy of: Jens Erhardt 2003. http://homepages.fh-giessen.de/~hg11956/Diplomarbeiten/Diplomarbeit_Jens%20Erhardt_2003.pdf



Das *Szintillationskristall* besteht aus Wismutgermanat-Kristallen, die aufgrund ihrer sehr hohen Dichte eine große Zahl von Gamma-Strahlen abbremsen können. Beim Auftreffen der γ -Quanten nehmen sie deren Energie auf, so dass die Elektronen der Kristalle in einen angeregten Zustand übergehen. Fallen diese angeregten Elektronen aus dem angeregten und damit energetisch höheren Zustand in den Grundzustand zurück, wird die dabei freiwerdende Energie als Lichtsignal abgegeben, welches gemessen werden kann. Je kleiner dabei ein Detektor ist und je größer die Anzahl an Detektoren, desto höher ist die Auflösung der Kamera.

Der *Photomultiplikator* (s. Abb. 2-4) besteht aus einer Kathode und mehreren Dynoden, die innerhalb einer kleinen Vakuumröhre angeordnet sind.

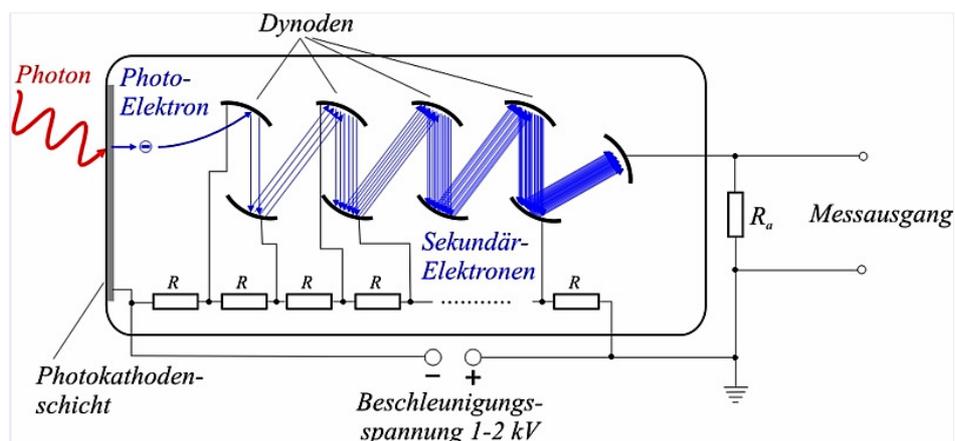


Abbildung 2-4:
Photomultiplikator, Schema.
 Courtesy of: <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/de/thumb/3/31/PhotomultiSkizze.jpg/550px-PhotomultiSkizze.jpg>

Die Auflösung eines PET-Scans verbessert sich hier mit zunehmendem Verhältnis zwischen Kristallen und Photomultiplikatoren, so dass sich die beste Auflösung bei 1-zu-1-Anordnungen ergeben würde. Im Photomultiplikator trifft das Photon auf eine Photokathode, aus der es aufgrund seiner Geschwindigkeit ein Photoelektron herauslöst. Dieses trifft auf eine Dynode und löst dort wiederum weitere Photoelektronen heraus, die wiederum auf eine weitere Dynode treffen. Dieser

Vorgang wiederholt sich einige Male, so dass am Schluss eine Vielzahl an Photoelektronen auf eine Anode treffen, an der ein nun stark amplifiziertes Signal registriert wird.

Die erreichte Auflösung beträgt bei heutigen mit den klassischen BGO-Szintillationskristallen ca. 5 mm (Wienhard 1989). Neuere Geräte mit dem Szintillator LSO (Lutetiumoxyorthosilikat) zeigen ein höheres Auflösungsvermögen von ca. 2,2 mm (Max-Planck-Gesellschaft 2004).

Die physikalisch mögliche Grenze der Auflösung von ca. 2 mm wird aus mehreren Gründen eingeschränkt erreicht. Eigenbewegungen der Patienten bzw. Probanden sind unvermeidlich. Auch wird mit zunehmendem Abstand des Gehirns vom Mittelpunkt des Detektorringes die Auflösung schlechter. Des Weiteren ist der Ort des Positronenzerfalls nicht mit dem Ort ihrer Entstehung gleich, da sie, wie bereits oben erwähnt, noch eine Strecke von bis zu 1,5 mm zurücklegen können. Nicht zuletzt kann der Winkel der γ -Quanten um bis zu $0,5^\circ$ von 180° abweichen, so dass sich auch hier Einbußen im Auflösungsvermögen ergeben (Wienhard 1989).

Eine Reihe weiterer Faktoren können die registrierten Daten verzerren. Daher müssen die Koinzidenzen auf eine Reihe von Kriterien hin überprüft werden: (s. Abb. 2-5).

- Wahre Koinzidenzen (Abb. 2-5 A).
- Streukoinzidenzen, bei denen durch Ablenkung der Photonen eine falsche LOR registriert wird (Abb. 2-5 B).
- Zufällige Koinzidenzen, bei denen durch zufälliges Auftreffen zweier unterschiedlicher Photonen auf gegenüberliegende Detektoren eine falsche LOR registriert wird (Abb. 2-5 C).
- Multiple Koinzidenzen, bei denen die wahre LOR nicht rekonstruiert werden kann.

- Falsch negative Koinzidenzen, z.B. Streueignisse, bei denen ein Photon aus dem Sichtfeld abgelenkt wird und nicht registriert wird.

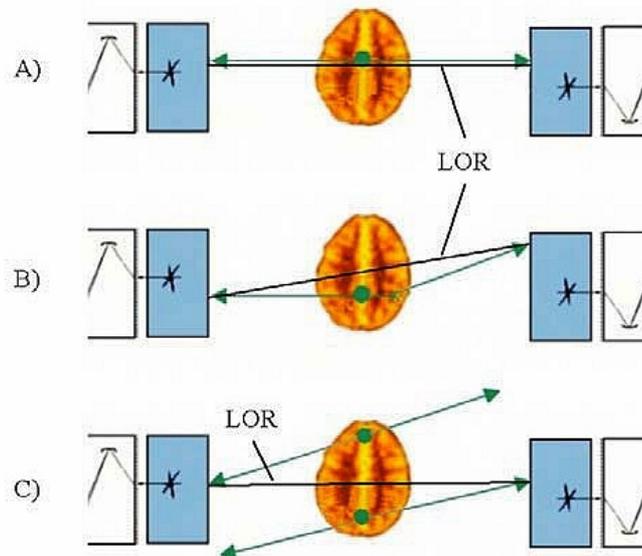


Abbildung 2-5: Koinzidenzdetektor. A: Wahre Koinzidenz; B: Streukoinzidenz wird fälschlich als gültiges Koinzidenzereignis registriert. C: Zufälliges Koinzidenzereignis wird fälschlich registriert. LOR: Line of interest.

Courtesy of: Mario Brüggli 2004. <https://www.azw.ac.at/akas/rtakademie/diplomarbeiten2004/diplomarbeit.pdf>

Durch Messen der zufälligen Koinzidenzen außerhalb des Sichtfeldes mithilfe eines zweiten Koinzidenzschaltkreises können die zufälligen Koinzidenzen jedoch von den echten getrennt werden. Die Streukoinzidenzen können durch zwei Verfahren von den echten getrennt werden: Einmal durch ein Rechenverfahren oder indem korrigierte Zählraten außerhalb des Gesichtsfeldes gemessen werden. Septen verringern ebenfalls die Messung von Streukoinzidenzen, werden aber bei 3D-Aufnahmen nicht verwendet.

Falsch negative Koinzidenzen entstehen unter anderem durch die Totzeit des Detektors, also die Zeit nach einer registrierten Koinzidenz, innerhalb derer keine weitere Koinzidenz registriert werden kann, und können mit Korrekturformeln herausgerechnet werden.

Eine weitere Fehlerquelle ist die Abschwächung der Photonen beim Durchtritt durch das Gewebe. Dadurch werden Photonen aus tiefer im Gewebe liegenden

Schichten stärker abgeschwächt als oberflächlichere, so dass der Eindruck entsteht, dass in tieferen Schichten weniger Tracer angereichert wird als an der Oberfläche. Vor jeder Untersuchung wird deshalb mit einer rotierenden ^{68}Ge -Stabquelle ein Transmissionsscan durchgeführt, mit dessen Hilfe die Schwächungskorrektur der γ -Quanten quantifiziert werden kann. Hierfür wird eine externe Strahlungsquelle eingesetzt. Dieser Scan wird mit einer Leeraufnahme verglichen, und man erhält die Schwächung der γ -Quanten.

2.3 Aktivierungsstudien

Mithilfe funktioneller bildgebender Verfahren wie z.B. der PET lassen sich Gehirnareale darstellen, die bei motorischen, sensorischen oder kognitiven Aufgaben aktiviert werden. Die Änderung neuronaler Aktivität wird dabei nicht direkt gemessen, sondern indirekt mittels der Veränderung des rCBF sichtbar gemacht. Der Mechanismus, der dem Zusammenhang zwischen erhöhter Perfusion und gesteigerter neuronaler Aktivität zugrunde liegt, wird neurovaskuläre Kopplung genannt und wurde von Roy und Sherrington bereits im Jahr 1890 beschrieben (Roy & Sherrington 1890) (s. Abb. 2-6).

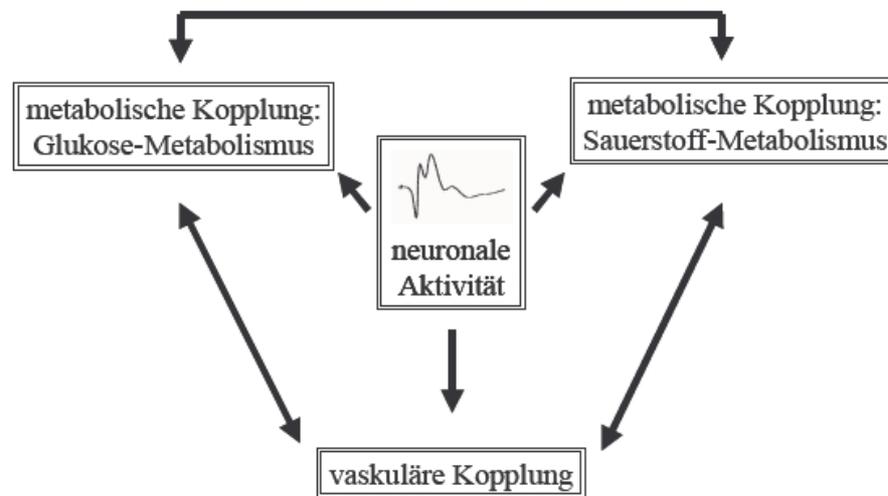


Abbildung 2-6:

Neurovaskuläre Kopplung: Durch gesteigerte neuronale Aktivität kommt es zu einem gesteigerten Glukose- und Sauerstoffmetabolismus. Die dadurch bedingte Vasodilatation hat eine Erhöhung des rCBF zur Folge.
 Courtesy of: U. Lindauer, 2001.

Ziel von Aktivierungsstudien ist die Quantifizierung einer Veränderung des regionalen cerebralen Blutflusses (rCBF) bei cerebraler Aktivität wie sie bei sensomotorischer oder bei kognitiver Leistung erfolgt. Dazu führt der Proband während eines Scans experimentell kontrollierte Tätigkeiten aus, die das zu untersuchende Areal im Gehirn aktivieren. Durch Vergleichen des rCBF unter experimentellen Bedingungen mit einer Kontrollaufnahme oder anderen experimentellen Bedingungen kann so das physiologische (oder je nach Fragestellung auch pathologische) Korrelat der entsprechenden Aktivität im Gehirn untersucht werden. Dabei korreliert der rCBF mit dem Grad der neuronalen bzw. synaptischen Aktivität und ist sogar ein besserer Indikator für Aktivität als Sauerstoff (Raichle et al. 1983, Fox & Mintun 1989). So konnte z.B. ein Zusammenhang zwischen rCBF und Kraft motorischer Aktivität gemessen werden (Dettmers et al. 1995). Verallgemeinert kann also davon ausgegangen werden, dass es möglich ist, mithilfe von Aktivierungsstudien Areale im Gehirn zu ermitteln, die für bestimmte Tätigkeiten aktiviert werden. Voraussetzung hierfür ist, das Paradigma so präzise zu planen, dass die zu untersuchende Aktivität möglichst groß wird, während störende Aktivität reduziert wird.

Da zwischen der Veränderung der rCBF und den gemessenen Koinzidenzen ein linearer Zusammenhang besteht, ist eine Kenntnis der absoluten Werte für den Blutfluss nicht notwendig (Herscovich et al. 1983), da aus der Änderung der Tracerkonzentration die Veränderung des rCBF bestimmt werden kann (Fox & Raichle 1984; Herscovich et al. 1983).

In dieser Studie wurde die Veränderung des rCBF bei der Ausführung einer sensomotorischen Tätigkeit untersucht, um so die neuronalen Grundlagen des Internen Modells für die antizipatorische GF-LF-Kopplung in vivo zu erschließen (Einzelheiten s.u.).

2.4 Versuchsaufbau und Materialien

Als Tracer diente in dieser Studie radioaktives Wasser: H_2^{15}O mit einer Halbwertszeit von 124s, welches bei der Messung der Veränderungen des rCBF unter experimentellen Bedingungen genutzt wird (Boecker et al. 1998, 1999, 2002, 2005; Hermsdörfer et al, 2001). Die Radionuklide wurden aufgrund der kurzen Halbwertszeit jeweils unmittelbar vor der Applikation vor Ort mithilfe eines Teilchenbeschleunigers mit einer Beschleunigungsenergie von 11MeV generiert. Das Prinzip ist dabei folgendes: In der Mitte des spiralförmig aufgebauten Zyklotrons werden Protonen (H^+) oder Deuteronen (D^+) erzeugt, die im Vakuum mittels eines Hochfrequenzfeldes beschleunigt werden und am Ende der Spirale das Zyklotron verlassen. Beide Ionen sind Derivate der Wasserstoffisotope Protium (=Wasserstoff) und Deuterium (s. Abb. 2-7).

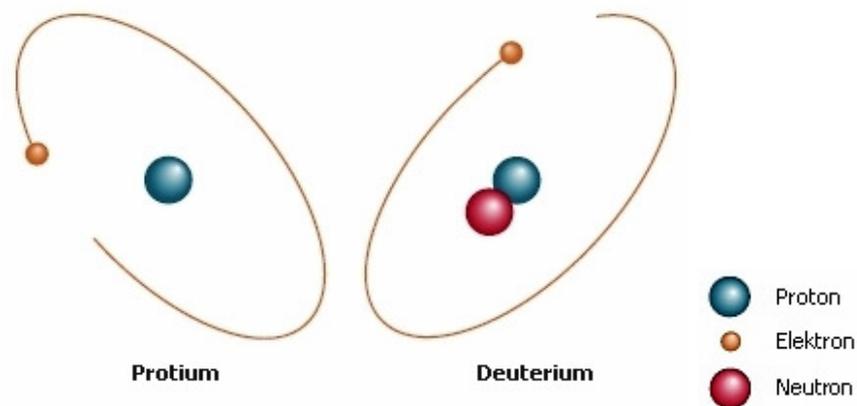


Abbildung 2-7:
 Vereinfachte Illustration der Wasserstoffisotope Protium (^1H) und Deuterium (^2H). Ohne Elektronen erhält man aus Protium ein Proton und aus Deuterium ein Deuteron.
 Courtesy of: Microsoft ® Encarta ® 2006 © 1993-2005 Microsoft Corporation.

Mit hoher Geschwindigkeit treffen diese auf ein Targetgas, das entweder aus ^{14}N bei Deuteronenbeschuss ($^{14}_7\text{N} + ^2_1\text{D} \rightarrow ^{15}_8\text{O} + \text{n}$) oder ^{15}N bei Protonenbeschuss ($^{15}_7\text{N} + ^1_1\text{P} \rightarrow ^{15}_8\text{O} + \text{n}$) besteht. Es wird jeweils ein Neutron frei. Dabei entsteht gasförmiges ^{15}O , das mit H_2 über 200°C heißes Palladium geleitet wird und dort durch eine Knallgasreaktion in H_2^{15}O überführt wird. Schließlich wird dieses über eine Rohrleitung zum Applikationsort geleitet.

Im Experiment wurde pro Proband, bei insgesamt 12 Scans, aktiviertes Wasser mit einer Gesamtaktivität von 4320 MBq appliziert (360 MBq pro Scan). Hieraus ergibt sich ein biologisches Dosisäquivalent von ca. 4,1 mSv, welcher unter dem festgelegten Maximalwert von 20mSv für gesunde Probanden liegt (§ 24 Abs.2 StrlSchV). Die natürliche jährliche Strahlenbelastung liegt bei etwa 2 mSv (Ostertag 1992).

Der Sensor für das Griffkraftexperiment (s. Abb. 2-8) zur Messung der Last- und Griffkraft bestand aus einem 110 g schweren, 19 mm breiten Zylinder mit einem Durchmesser von 75 mm. Die Griffoberfläche bestand aus Sandpapier der Körnungsstärke 100. Im Sensor befand sich ein Kräftemesser (0-80 N, Präzision $\pm 0,2$ N) zur kontinuierlichen Messung der Griffkraft und ein



Abb. 2-8: Kraftsensor.

Beschleunigungssensor ($-30 - +30 \text{ m/s}^2$, $\pm 0,2 \text{ m/s}^2$) zur Kontrolle von Armbewegungen. Der Sensor war in 60 cm Abstand mit einem weiteren Kraftsensor zur Messung der Lastkraft (0-100 N, Präzision $\pm 0,2 \text{ N}$) mittels eines Stahlkabels (Durchmesser 0,2 mm) verbunden.

Die Feedbackerzeugung auf einem Bildschirm erfolgte mithilfe der Software „GFneu, Grip Force Analysis, vers. 1.2“ (C. Marquardt, J. Hermsdörfer, N. Mai).

2.5 Probandenauswahl

Einschlusskriterien: Gesunde Personen älter als 50 Jahre; Rechtshänder (s.u.).

Ausschlusskriterien: Personen jünger als 50 Jahre; neurologische bzw. psychiatrische Grunderkrankungen; Drogenabusus; Schwangerschaft.

An der Studie nahmen 8 gesunde freiwillige Probanden teil, darunter vier Frauen und vier Männer. Das mittlere Alter betrug 56,8 (51-65) Jahre bei einer Standardabweichung von 5,1 Jahren. Die Rechtshändigkeit aller Probanden wurde mithilfe der Edinburgh handedness scale festgestellt (Oldfield 1971). Als Rechtshänder gilt, wer einen Lateralisationsquotienten von mehr als 80 % erreicht. Die Probanden wurden über Art, Ablauf und Ziele der Studie einschließlich aller möglichen Risiken informiert und gaben gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 ihre schriftliche Einwilligung, an dieser teilzunehmen.

Die Studie wurde von der Ethikkommission des Klinikums Rechts der Isar (TU München) genehmigt, die Erlaubnis zum Umgang mit radioaktiven Stoffen erteilte das Bundesamt für Strahlenschutz sowie das Bayerische Amt für Umweltschutz.

2.6 Paradigma

Die Studie basierte auf folgendem Paradigma: Während der PET-Messungen führten die Probanden vier verschiedene Tätigkeiten aus:

- (A) Experimentalbedingung mit kombinierter GF und LF Produktion (GF/LF),
- (B) Kontrollbedingung für isolierte LF Produktion (LF),
- (C) Kontrollbedingung für isolierte GF Produktion (GF),
- (D) Visuelle Kontrollbedingung ohne motorische Aktivität (Ruhe).

Hierbei entspricht LF der Zugkraft und GF der Griffkraft. Es wurden drei verschiedene Kräftelevel für LF untersucht: Low: 2 – 6 N, Medium 2 – 10 N und High: 2 – 14 N. Vor jedem Scan wurden die Probanden mit dem Ablauf vertraut gemacht und die Bedeutung des auf dem Bildschirm sichtbaren Feedbacks wurde genau erklärt (s.u.). Um maximale Konsistenz der verschiedenen Bedingungen zu erreichen, wurden die drei Bedingungen mit motorischer Aktivität sowohl vor Beginn der PET-Untersuchungen als auch vor jedem Scan geübt.

Während des Versuches lagen die Probanden in Rückenlage mit dem Kopf in der PET-Kamera und wurden angewiesen, den Kopf nicht zu bewegen und nicht zu sprechen, um Bewegungsartefakte soweit wie möglich zu vermeiden. Der Kopf wurde in einem Vakuumkissen positioniert, mit einem Klettverband fixiert und diese Position zusätzlich mit einem Laser-Fadenkreuz markiert, so dass vor und nach jedem Scan eventuelle Änderungen der Position ausgeglichen werden konnten. In allen vier Bedingungen war der rechte Arm im Ellenbogen um 90° flektiert.

2.6.1 Experimentalbedingung (A), GF-LF-Kopplung (GF/LF)

Für Bedingung A wurde der Sensor mit den drei Fingern Daumen, Zeige- und Mittelfinger festgehalten. Der Sensor war mit einem (nichtelastischen) Drahtseil an einem weiteren Sensor befestigt (s.o.), so dass bei der Erzeugung von Zugkräften keine Bewegung sondern eine rein isometrische Kraft erzeugt werden konnte. Der Vorteil darin besteht, dass Artefakte, die durch eine Bewegung des Armes erzeugt werden könnten, ausgeschlossen werden. Der am Sensor befestigte Draht war orthogonal zum Unterarm positioniert. Die Zugkraft (LF) wurde fast ausschließlich von den Flexoren im Ellenbogen erzeugt. Um Muskelaktivität und zusätzliche Bewegung im Handgelenk zu verhindern, wurde den Probanden eine starre Plastikschiene angepasst, so dass sowohl durch den starren Draht, als auch durch die Plastikschiene unnötige Bewegungen auf ein vernachlässigbar kleines Minimum reduziert wurden (s. Abb. 2-9).

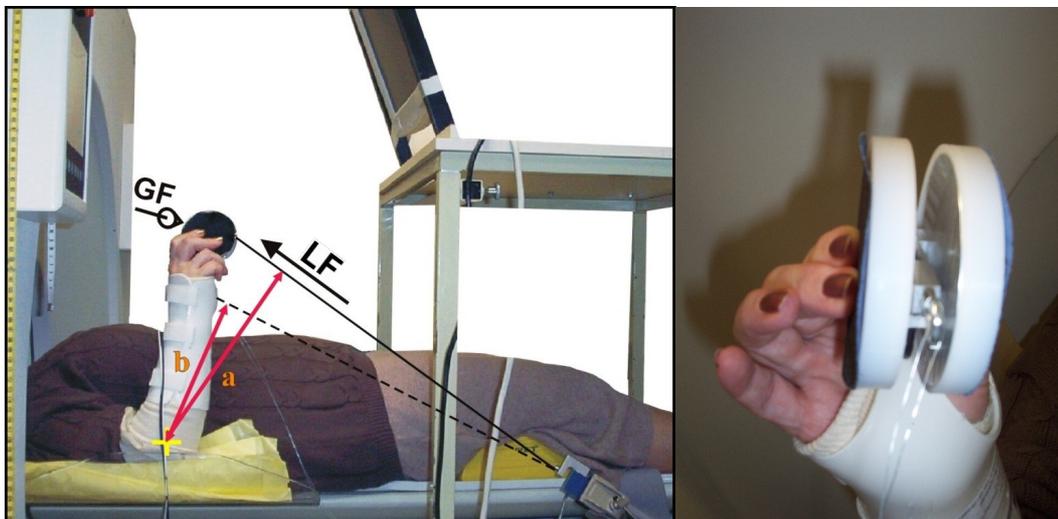


Abbildung 2-9:

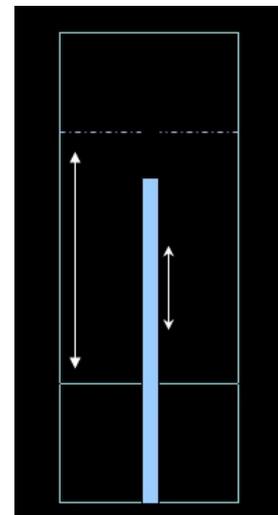
Versuchsaufbau. Experimentalbedingung (A). Gleichzeitige Zug- und Griffkraftherzeugung, mit antizipatorischer Erzeugung von GF.

Links: Kraftsensor, durch einen Draht (durchgezogene Linie) mit einem weiteren Kraftsensor verbunden. Monitor zur Feedbackkontrolle. Weiße Plastikschiene zur Verhinderung von Muskelaktivität und Bewegung im Handgelenk. GF: Richtung der Griffkraft am Sensor, LF: Richtung der Zugkraft. Rote Pfeile: Hebelarme zur Berechnung des Drehmoments für Bedingung B (s. u.). Der Arm ist im Ellenbogen um 90° flektiert. Rechts: Kraftsensor, gehalten mit drei Fingern. Die Schienung am Handgelenk ist gut zu erkennen.

Die zu erzeugende Zugkraft (LF) mit sinusförmiger Kraftamplitude wurde dem Probanden mittels visuellen Feedbacks auf einem Monitor angezeigt. Eine sich mit 0,5 Hz bewegende horizontale Linie zeigte die erforderliche Kraft an. Die tatsächlich erzeugte Kraft wurde mittels eines vertikalen Balkens angezeigt, der sich mit zunehmender Kraft nach oben, bei nachlassender Kraft nach unten bewegte. Die erforderliche Kraft war dann erzeugt, wenn die Spitze des vertikalen Balkens sich auf Höhe der horizontalen Linie befand, so dass sich im Optimalfall Balken und Linie synchron bewegten (s. Abb. 2-10).

Abbildung 2-10:

Modifizierter Screenshot des visuellen Feedbacks auf dem Monitor. Horizontale durchgezogene Linie: Zielkraft, oszilliert mit einer Frequenz von 0,5 Hz. zwischen der durchgezogenen Linie als Ausgangsposition und der gestrichelten Linie als Maximum. Vertikaler Balken: Vom Probanden tatsächlich generierte Kraft. Doppelpfeile und gestrichelte Linie zur Veranschaulichung nachträglich eingefügt.



Während die Erzeugung der LF in dieser Bedingung bewusst geschah, wurde die nötige GF, die zum Halten des Sensors nötig war, vom Probanden antizipatorisch erzeugt, so dass hier die antizipatorische GF-LF-Kopplung stattfand.

Die vom Probanden tatsächlich erzeugten Kräfte (GF und LF) wurden registriert, gespeichert, ausgewertet und in den Kontrollbedingungen als neues Feedback am Bildschirm präsentiert.

Folgende drei unterschiedliche Kräftelevels wurden in dieser Experimentalbedingung untersucht: 2-6 N, 2-10 N und 2-14 N, so dass sich bei

vier Scans pro Kraftniveau 12 Scans pro Proband ergaben. Die Reihenfolge der Kräfte als auch diejenige der Scans der Bedingungen B – C wurde pseudorandomisiert. Bedingung A musste immer als erstes durchgeführt werden, um den genauen Betrag der GF und LF für die Bedingungen B und C zu erhalten.

2.6.2 Kontrollbedingung (B), Zugkraft (LF) isoliert

In Bedingung B wurden Zugkräfte (LF) isoliert generiert, um die in Bedingung A aufeinander abgestimmte Lastkraftherzeugung mit der antizipatorischen Griffkraft voneinander zu trennen und den für die reine LF-Erzeugung benötigten Anteil an der Gesamtaktivität im Gehirn zu untersuchen, wozu die unter Bedingung A ermittelte tatsächlich vom Probanden produzierte LF als neues Feedback auf dem Monitor diente. Zum Verfolgen der jetzt sichtbaren horizontalen Linie musste auf diese Weise wieder eben diese Kraft erzeugt werden, so dass die aufzubringenden Kräfte in beiden Bedingungen identisch waren. In dieser Bedingung war der Draht an der Plastikschiene befestigt und die Hand bzw. Finger waren relaxiert. Die Schiene verteilte die Kraft auf den gesamten Unterarm, so dass eine fokale Druckbelastung vermieden wurde. Die Kraftherzeugung erfolgte wie in Bedingung A durch den Unterarm (s. Abb. 2.11).

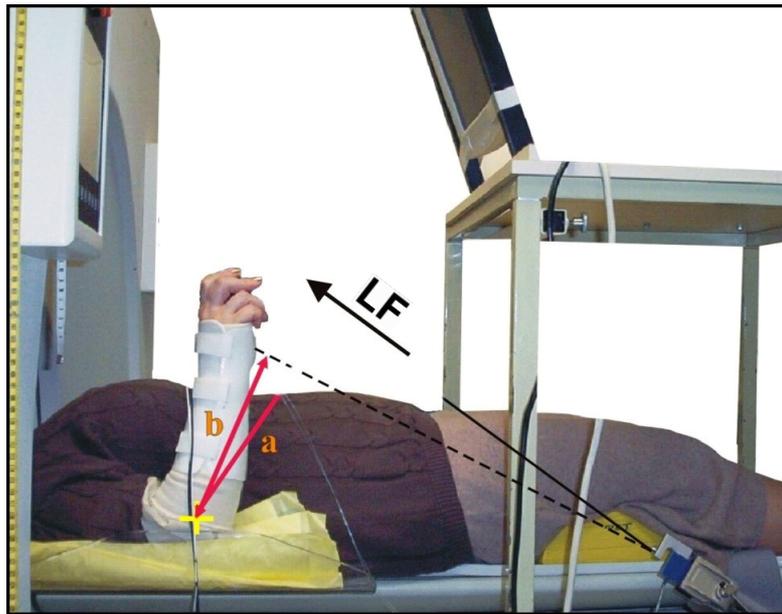


Abbildung 2-11:
Versuchsaufbau. Kontrollbedingung (B). Zugkrafterzeugung durch den Unterarm. Draht an der Schiene befestigt und mit dem Kraftsensor verbunden (gestrichelte Linie). Hand und Finger relaxiert. Die roten Pfeile a und b dienen der Berechnung der nötigen Zugkraft, um bei verkürztem Hebel das gleiche Drehmoment wie in Bedingung A zu erhalten. Monitor zur Feedbackkontrolle. Der Arm ist im Ellenbogen um 90° flektiert.

Um bei verkürztem Hebel das gleiche Drehmoment wie in Bedingung A zu erzeugen, wurde die ermittelte Zugkraft um das Verhältnis der Hebelarme korrigiert, so dass sich die neue Zugkraft ergab aus: $LF' = LF \times (a/b)$ (s. Abb. 2-9).

2.6.3 Kontrollbedingung (C) , Griffkraft (GF) isoliert

In dieser Bedingung sollten die Probanden die in Bedingung A (antizipatorisch) erzeugten Griffkräfte willkürlich reproduzieren. Hierzu diente die dort erzeugte GF als visuelles Feedback auf dem Monitor, so dass die aufzubringenden Kräfte aus beiden Bedingungen identisch waren. Der Draht war nicht mehr mit dem Kraftsensor für LF verbunden, so dass keine Zugkraft erzeugt werden konnten (s. Abb. 2-12).

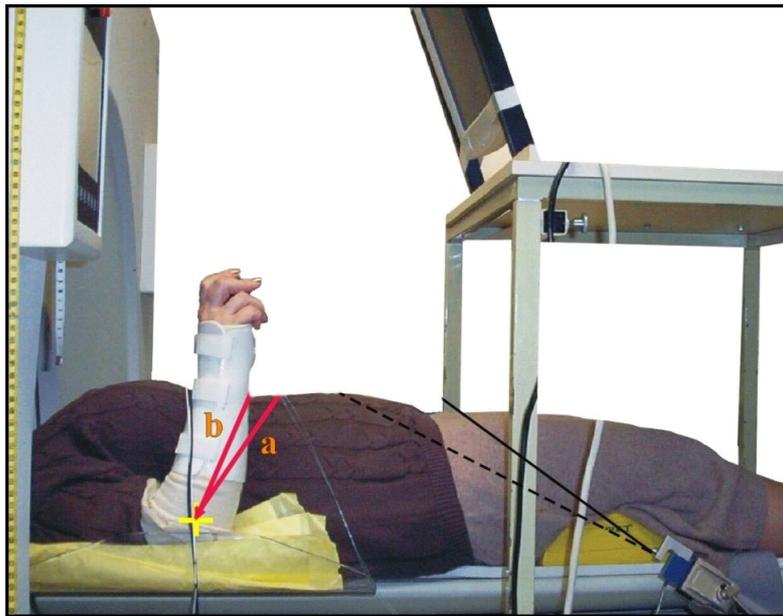


Abbildung 2-13: Versuchsaufbau. Kontrollbedingung (D). Keine Krafterzeugung. Oszillierende horizontale Linie auf dem Bildschirm sichtbar. Der Arm ist im Ellenbogen um 90° flektiert.

2.7 Versuchsablauf und Datenerfassung

Der Tracer (je 360 MBq H_2^{15}O) wurde als langsame Bolusinjektion über einen venösen Zugang mithilfe einer Infusionspumpe am linken Arm verabreicht. Zeitgleich begann der Versuch, d.h. das Feedback wurde gestartet und der Patient begann mit Bedingung A. Genau 20 s später, nach erfolgter Adaptation an Kraftniveau und Frequenz, wurde das Feedback abgestellt, so dass nur noch die mit 5 Hz. oszillierende horizontale Linie auf dem Bildschirm erschien. Nach etwa weiteren 10 s (ca. 30 s nach Beginn) erreichte der Tracer das Gehirn (Silberzweig et al. 1993), so dass jetzt die Aktivität im Gehirn über 60 s gemessen wurde. Da die horizontale Linie sichtbar blieb, blieb die Frequenz unverändert. Der horizontale Balken wurde ausgeschaltet, um ein automatisiertes motorisches Verhalten untersuchen zu können und Artefakte durch Aktivität als Folge einer Tracking-Aufgabe zu vermeiden. Des Weiteren hatten die Patienten so während der tatsächlichen PET-Aufnahme aller Bedingungen den identischen visuellen

Input. Nach insgesamt 100 s war die motorische Aufgabe beendet, was dem Probanden durch ein Ausschalten des visuellen Feedbacks angezeigt wurde. Die motorische Aufgabe dauerte meist etwas länger als die Datenerfassung, um eine Beendigung der Aufgabe vor Beendigung der PET-Aufnahme sicher auszuschließen.

Nach jedem Scan der Bedingung A wurden LF- und GF-Werte mit einer Abtastfrequenz von 100 Hz analog zu digital konvertiert und in einem PC gespeichert (GFneu, Grip Force Analysis, vers. 1.2). Mithilfe eines weiteren Programms (GFwin, Grip Force Analysis, vers. 1.1) wurden unmittelbar nach Beendigung des ersten Scans die Werte der tatsächlich erzeugten Griff- bzw. Lastkraft ermittelt und als neues Feedback für die Kontrollbedingungen B und C eingegeben. Hierfür wurde der Zeitraum vom Beginn des Anflutens des Tracers im Gehirn bis 60 s danach gewählt und die Amplitude sowie das durchschnittliche Maximum und Minimum berechnet.

Vor jedem weiteren Scan erfolgte eine Pause von 10 min. (ca. 5 Halbwertszeiten), um die Aktivität abklingen zu lassen, bevor in randomisierter Reihenfolge die nächsten Bedingungen folgten. In dieser Pause wurde die jeweils folgende Bedingung mit dem Probanden geübt (s.o.). Die Gesamtdauer der PET-Untersuchung betrug ca. 2,5 Stunden.

2.8 Bildtransformation

Die gespeicherten Daten aus den Untersuchungen wurden an Sun SPARC 2 Computern (Sun Computers Europe Inc., Surrey, UK) rekonstruiert. Nach Korrektur von invaliden Koinzidenzen wurden aus den Daten zuerst Sinogramme erstellt. Diese sind zweidimensionale Matrizen, die als horizontale Koordinaten den Abstand der LOR (line of response) von der Bildmitte und als vertikale Koordinaten den Winkel, unter dem eine LOR auf der Bildebene liegt, darstellen.

Ein Punkt im Sinogramm enthält die Summe aller Ereignisse, die auf der entsprechenden LOR (Winkel und Abstand zur Mitte) liegen.

Die Bildrekonstruktion aus den Sinogrammen erfolgt nach dem Prinzip der gefilterten Rückprojektion. Bei einer punktförmigen Quelle würde sich zwar das Intensitätsmaximum richtig darstellen, jedoch nähme die Intensität mit $1/r$ ab, so dass sich der Rand unscharf darstellen würde. Durch den eingebauten Filter bzw. die Rampe werden hohe Frequenzen stärker gewichtet als niedrigere (s. Abb. 2-14).

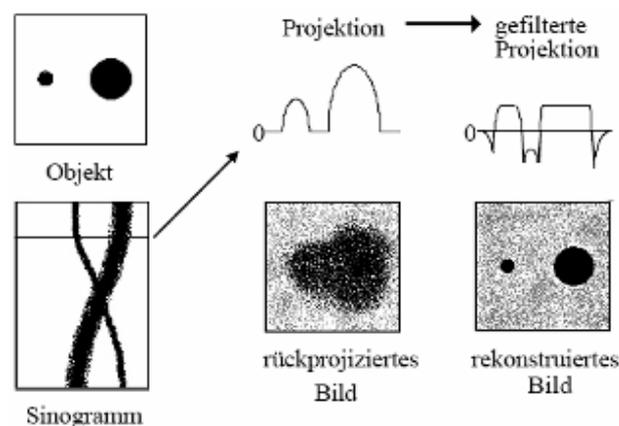


Abbildung 2-14:

Sinogramm eines Emissionsbildes zweier Zylinder mit gleicher Aktivitätskonzentration. Ohne Filter wird das rückprojizierte Bild äußerst unscharf. Um eine exaktere Darstellung zu erhalten ist die Filterung der Daten, z.B. mittels eines Hanning Filters, unerlässlich.

Courtesy of: Günther Meisetschläger 2002. <http://deposit.ddb.de/cgi-bin/dokserv?idn=964921766>.

Da hierdurch allerdings auch das Rauschen, das sich im höheren Frequenzbereich befindet, verstärkt wird, muss diese Rampe ebenfalls modifiziert werden, was im Hanning Filter realisiert wurde (Hanning Filter, Schneidefrequenz von 0,4 Zyklen/Projektionselement). Eine Bildmatrix wird nun auf den Scannerinnenraum definiert und für jede im Sinogramm erfasste Koinzidenz wird eine Linie zwischen den beteiligten Detektoren gezogen. Jeder Matrixzelle, die von der Linie geschnitten wird, wird ein Aktivitätswert zugeordnet (s. Abb. 2-15).

Es ergeben sich so 31 Schichtaufnahmen mit einer 128 x 128 Pixelmatrix, einer Pixelgröße von 2,0 x 2,0 x 4,0 mm und einem Schichtabstand von 3,375 mm.

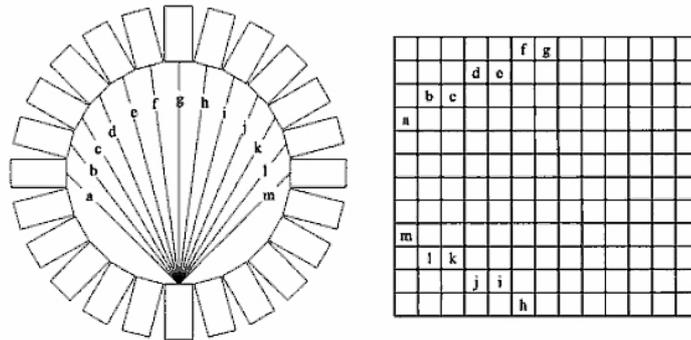


Abbildung 2-15:
Transformation der LOR in Sinogramme, aus denen das PET-Bild errechnet wird.
Courtesy of: Oehr et al. "PET and PET-CT in oncology", Springer Verlag 2004.

3. Datenverarbeitung

3.1 Verhaltensdaten: ANOVA, F-Test

Sowohl die Analyse der Kräfte (LF und GF) zwischen Bedingung A und den Bedingungen B und C, als auch die Analyse der Präzision der Kräfteproduktion wurde mit der Varianzanalyse („Analysis of variance“, [ANOVA]) durchgeführt, da davon ausgegangen werden kann, dass Kraftproduktion und Kraftreproduktion einer Normalverteilung folgen.

Die ANOVA dient dazu, die Haupt- bzw. Interaktionseffekte, welche unabhängige Variablen auf von ihnen abhängige Variablen haben, herauszufinden. Haupteffekte sind dabei die direkten Einflüsse der unabhängigen Variablen (oder Faktoren) auf die abhängige Variable. Interaktionseffekte sind Einflüsse mehrerer unabhängiger Variablen gleichzeitig auf die abhängige Variable, die sich von dem Einfluss, den jede dieser unabhängigen Variablen für sich alleine hätte, unterscheiden. Bei bestehender Interaktion ändert sich also der Einfluss einer unabhängigen Variablen auf eine Abhängige in Abhängigkeit von einer weiteren unabhängigen Variablen.

Dazu werden die Mittelwertsunterschiede der abhängigen Variablen geprüft. Getestet wird die Nullhypothese, dass sich die Mittelwerte *nicht* voneinander unterscheiden, also, dass die unabhängige Variable *keinen* Einfluss auf die Abhängige hat (H_0). Das Signifikanzniveau beträgt in der Regel $\alpha < 5\%$ ($p < 0,05$). Erhält man doch einen signifikanten Unterschied, so wird davon ausgegangen, dass die Unterschiede auf Grundlage des Signifikanzniveaus nicht mehr durch eine zufällige, im Rahmen des Wahrscheinlichen liegende, natürlich vorkommende Abweichung erklärt werden können, sondern dass diese Unterschiede bedingt sind durch einen Einfluss, den die unabhängige Variable auf die Abhängige hat, so dass H_0 schließlich verworfen wird. Besteht beim festgelegten Signifikanzniveau

kein signifikanter Unterschied, so wird davon ausgegangen, dass die unabhängige Variable keinen Einfluss auf die Abhängige hat, dass es also wahrscheinlicher ist, dass die Unterschiede auch ohne Abhängigkeit der Variablen voneinander im Rahmen der Wahrscheinlichkeit natürlicherweise auftreten, so dass H_0 nicht verworfen wird.

Die Statistische Methode, die bei ANOVA verwendet wird, ist der *F-Test*, bei dem ein F-Wert aus den Varianzen (σ^2) der zu untersuchenden Größen ermittelt wird. Dabei ist σ die Standardabweichung von dem Mittelwert μ . Zu diesem errechneten F-Wert gibt es einen Referenzwert, der sich aus dem vorgegebenen Signifikanzniveau (z.B. $p < 0,05$) und den Freiheitsgraden der zu untersuchenden Größen ergibt und der aus Tabellen abgelesen werden kann (s. Tab. 3-1).

Tabelle der F-Verteilung für $P = 95\%$ oder $\alpha = 5\%$
 f_1 : Freiheitsgrad Zähler (waagrecht), f_2 : Freiheitsgrad Nenner (senkrecht)

1	161,4	199,5	215,7	224,6	230,2	234,0	236,8	238,9	240,5	241,9	243,9	245,9	248,0	249,1	250,1	251,1	252,2	253,3	254,3
2	18,51	19,00	19,16	19,25	19,30	19,33	19,35	19,37	19,38	19,40	19,41	19,43	19,45	19,45	19,46	19,47	19,48	19,49	19,50
3	10,13	9,55	9,28	9,12	9,01	8,94	8,89	8,85	8,81	8,79	8,74	8,70	8,66	8,64	8,62	8,59	8,57	8,55	8,53
4	7,71	6,94	6,59	6,39	6,26	6,16	6,09	6,04	6,00	5,96	5,91	5,86	5,80	5,77	5,75	5,72	5,69	5,66	5,63
5	6,61	5,79	5,41	5,19	5,05	4,95	4,88	4,82	4,77	4,74	4,68	4,62	4,56	4,53	4,50	4,46	4,43	4,40	4,36
6	5,99	5,14	4,76	4,53	4,39	4,28	4,21	4,15	4,10	4,06	4,00	3,94	3,87	3,84	3,81	3,77	3,74	3,70	3,67
7	5,59	4,74	4,35	4,12	3,97	3,87	3,79	3,73	3,68	3,64	3,57	3,51	3,44	3,41	3,38	3,34	3,30	3,27	3,23
8	5,32	4,46	4,07	3,84	3,69	3,58	3,50	3,44	3,39	3,35	3,28	3,22	3,15	3,12	3,08	3,04	3,01	2,97	2,93
9	5,12	4,26	3,86	3,63	3,48	3,37	3,29	3,23	3,18	3,14	3,07	3,01	2,94	2,90	2,86	2,83	2,79	2,75	2,71
10	4,96	4,10	3,71	3,48	3,33	3,22	3,14	3,07	3,02	2,98	2,91	2,85	2,77	2,74	2,70	2,66	2,62	2,58	2,54
11	4,84	3,98	3,59	3,36	3,20	3,09	3,01	2,95	2,90	2,85	2,79	2,72	2,65	2,61	2,57	2,53	2,49	2,45	2,40
12	4,75	3,89	3,49	3,26	3,11	3,00	2,91	2,85	2,80	2,75	2,69	2,62	2,54	2,51	2,47	2,43	2,38	2,34	2,30
13	4,67	3,81	3,41	3,18	3,03	2,92	2,83	2,77	2,71	2,67	2,60	2,53	2,46	2,42	2,38	2,34	2,30	2,25	2,21
14	4,60	3,74	3,34	3,11	2,96	2,85	2,76	2,70	2,65	2,60	2,53	2,46	2,39	2,35	2,31	2,27	2,22	2,18	2,13
15	4,54	3,68	3,29	3,06	2,90	2,79	2,71	2,64	2,59	2,54	2,48	2,40	2,33	2,29	2,25	2,20	2,16	2,11	2,07
16	4,49	3,63	3,24	3,01	2,85	2,74	2,66	2,59	2,54	2,49	2,42	2,35	2,28	2,24	2,19	2,15	2,11	2,06	2,01
17	4,45	3,59	3,20	2,96	2,81	2,70	2,61	2,55	2,49	2,45	2,38	2,31	2,23	2,19	2,15	2,10	2,06	2,01	1,96
18	4,41	3,55	3,16	2,93	2,77	2,66	2,58	2,51	2,46	2,41	2,34	2,27	2,19	2,15	2,11	2,06	2,02	1,97	1,92
19	4,38	3,52	3,13	2,90	2,74	2,63	2,54	2,48	2,42	2,38	2,31	2,23	2,16	2,11	2,07	2,03	1,98	1,93	1,88
20	4,35	3,49	3,10	2,87	2,71	2,60	2,51	2,45	2,39	2,35	2,28	2,20	2,12	2,08	2,04	1,99	1,95	1,90	1,84
21	4,32	3,47	3,07	2,84	2,68	2,57	2,49	2,42	2,37	2,32	2,25	2,18	2,10	2,05	2,01	1,96	1,92	1,87	1,81
22	4,30	3,44	3,05	2,82	2,66	2,55	2,46	2,40	2,34	2,30	2,23	2,15	2,07	2,03	1,98	1,94	1,89	1,84	1,78
23	4,28	3,42	3,03	2,80	2,64	2,53	2,44	2,37	2,32	2,27	2,20	2,13	2,05	2,01	1,96	1,91	1,86	1,81	1,76
24	4,26	3,40	3,01	2,78	2,62	2,51	2,42	2,36	2,30	2,25	2,18	2,11	2,03	1,98	1,94	1,89	1,84	1,79	1,73
25	4,24	3,39	2,99	2,76	2,60	2,49	2,40	2,34	2,28	2,24	2,16	2,09	2,01	1,96	1,92	1,87	1,82	1,77	1,71
26	4,23	3,37	2,98	2,74	2,59	2,47	2,39	2,32	2,27	2,22	2,15	2,07	1,99	1,95	1,90	1,85	1,80	1,75	1,69
27	4,21	3,35	2,96	2,73	2,57	2,46	2,37	2,31	2,25	2,20	2,13	2,06	1,97	1,93	1,88	1,84	1,79	1,73	1,67
28	4,20	3,34	2,95	2,71	2,56	2,45	2,36	2,29	2,24	2,19	2,12	2,04	1,96	1,91	1,87	1,82	1,77	1,71	1,65
29	4,18	3,33	2,93	2,70	2,55	2,43	2,35	2,28	2,22	2,18	2,10	2,03	1,94	1,90	1,85	1,81	1,75	1,70	1,64
30	4,17	3,32	2,92	2,69	2,53	2,42	2,33	2,27	2,21	2,16	2,09	2,01	1,93	1,89	1,84	1,79	1,74	1,68	1,62
40	4,08	3,23	2,84	2,61	2,45	2,34	2,25	2,18	2,12	2,08	2,00	1,92	1,84	1,79	1,74	1,69	1,64	1,58	1,51
60	4,00	3,15	2,76	2,53	2,37	2,25	2,17	2,10	2,04	1,99	1,92	1,84	1,75	1,70	1,65	1,59	1,53	1,47	1,39
120	3,92	3,07	2,68	2,45	2,29	2,17	2,09	2,02	1,96	1,91	1,83	1,75	1,66	1,61	1,55	1,50	1,43	1,35	1,25
∞	3,84	3,00	2,60	2,37	2,21	2,10	2,01	1,94	1,88	1,83	1,75	1,67	1,57	1,52	1,46	1,39	1,32	1,22	1,00

Tabelle 3-1:
F-Werte-Tabelle
 Courtesy of: <http://www.faes.de/Basis/Basis-Statistik/Basis-Statistik-Tabelle-F-Wert/basis-statistik-tabelle-f-wert.HTM>.

Ist der errechnete F-Wert größer als der dazugehörige Referenzwert bedeutet dies, dass die Mittelwerte sich signifikant voneinander unterscheiden. Man geht in diesem Fall davon aus, dass die Variablen nicht voneinander unabhängig sind, sondern, dass die unabhängige Variable einen Einfluss auf die abhängige hat, so dass die Nullhypothese verworfen werden muss. Ist der errechnete F-Wert kleiner als der Referenzwert, so muss man davon ausgehen, dass die unabhängige Variable keinen Einfluss auf die abhängige hat und die Mittelwerte sich nicht signifikant voneinander unterscheiden, so dass die Nullhypothese angenommen wird.

Wird eine abhängige Variable bei allen Probanden wiederholt unter dem Einfluss bestimmter Bedingungen gemessen, so werden diese Bedingungen Innersubjektfaktoren („within subject factors“) genannt, und das Design heißt Varianzanalyse für wiederholte Messungen („repeated measures ANOVA“).

Werden mehr als eine unabhängige Variable definiert, so erhält man eine multivariate oder faktorielle Varianzanalyse (multivariate- oder factorial ANOVA), in der die Haupt- und Interaktionseffekte evaluiert werden. Das sich daraus ergebende Design wird als Faktorendesign („factorial design“) bezeichnet.

In dieser Studie wurden zwei separate Varianzanalysen für wiederholte Messungen (repeated measures ANOVA) für GF und LF durchgeführt mit „Bedingungen“ (Experimental/Kontrolle)¹ und „Kräfteniveaus“ (low, medium, high)² als Innersubjektfaktoren (within subject factor), da diese bei allen Probanden in gleicher Weise gemessen wurden. Jede Varianzanalyse stellte dabei ein 2x3-Faktorendesign dar, da der erste Innersubjektfaktor „Bedingungen“ zwei Ebenen (Experimental/Kontrolle) und der zweite Innersubjektfaktor „Kräfteniveaus“ drei Ebenen hatte (low, medium, high).

1 Experimental = Bedingung A, Kontrolle = Bedingungen B und C

2 Low = 2 – 6 N; Medium = 2 – 10 N; High = 2 – 14 N. s. Kap. 2.6

3.2 PET – Daten

3.2.1 Präprozessierung der PET – Daten

Um die erhaltenen Bilder statistisch auswerten zu können, müssen diese miteinander vergleichbar gemacht werden. Die statistische Analyse erfolgte mit dem Programm SPM2 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) unter PRO MATLAB (MathWorks, Inc., Natick, MA, USA). Die resultierenden Ergebnisse stellen signifikante Veränderungen des rCBF und damit der neuronalen Aktivität im stereotaktischen Raum dar (Talairach & Tournoux, 1988).

Vorher müssen im Rahmen der Präprozessierung vier Prozeduren (MRICro und SPM2) durchlaufen werden, um die Daten einer statistischen Gruppenanalyse zuführen zu können.

1. Konvertierung
2. Bewegungskorrektur
3. Normalisierung
4. Glättung

1. **Konvertierung:** Mit MRICro (Version 1.36 build 4; Chris Rorden) wurden die ECAT-Bilder (Format des PET-Herstellers) zuerst in das ANALYZE – Format konvertiert („convert“). Dabei wurde die Ausrichtung der Bilder in der radiologischen Konvention belassen („left ist right“), so dass die rechte Seite des Bildes der linken Seite des Probanden entsprach.
2. **Bewegungskorrektur:** Beim sogenannten Realignment (SPM2) wird zuerst ein Referenzbild, auf das sich die übrigen Bilder desselben Probanden beziehen werden, bestimmt. Zu dem Referenzbild werden die relativen Bewegungen der übrigen Bilder ermittelt und darauf abgestimmt (Friston

1997) (s. Abb. 3-1). Durch den Prozess des Realignments werden bewegungsbedingte Änderungen der Kopfposition zwischen den einzelnen Scans ausgeglichen.

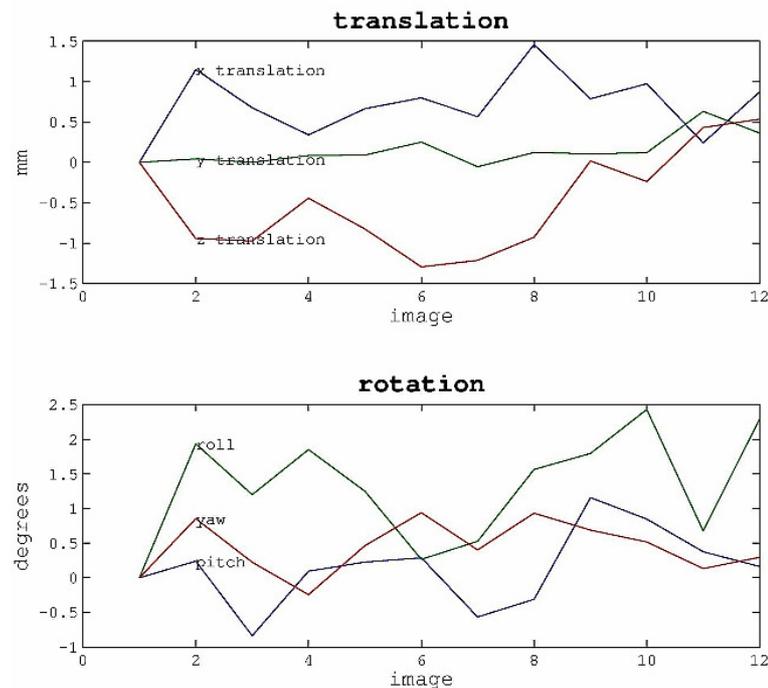


Abbildung 3-1: Bewegungsartefakte eines Probanden von Scan zu Scan während der PET-Aufnahmen. Die Artefakte bewegen sich im Millimeterbereich (maximal 1,5 mm Translation und 2,5 mm Rotation).
 Beschriftung: translation: Translationsbewegung; rotation: Rotationsbewegung. degrees: Winkelgrad; image: Bild;

3. Normalisierung: Um die Bilder der verschiedenen Probanden untereinander vergleichen zu können, müssen diese auf ein standardisiertes Referenzbild genormt bzw. normalisiert werden („normalization“). Dadurch wird gewährleistet, dass Voxel korrespondierender Gebiete miteinander verglichen werden. Der stereotaktische Atlas von Talairach und Tournoux dient hier als Referenz. (Talairach & Tournoux 1988; Friston 1997; Fox et al. 1985). Im Sagittalschnitt wird die AC-PC Linie des Probandengehirns ermittelt und diese mit der AC-PC Linie des Referenzgehirns zur Deckung gebracht. Als

Bezugspunkt dient die vordere Kommissur mit den Koordinaten $x = 0$, $y = 0$, $z = 0$. Abweichungen von der Länge und der Breite des Gehirns werden durch lineare Verformung des Probandengehirns ausgeglichen. Zusätzliche regionale Unterschiede werden durch nichtlineare Verformung automatisch ausgeglichen.

Das in SPM2 integrierte PET-Template wurde in dieser Studie als Referenz für die Normalisierung verwendet. Während der Transformation wurde die Ausrichtung der Bilder in die neurologische Konvention geändert („left ist left“), so dass die linke Seite des Bildes der linken Seite des Probanden entsprach.

- 4. Glättung:** Die Glättung („smoothing“) mithilfe eines dreidimensionalen Gauß'schen Filters dient der Verminderung von Hintergrundrauschen und restlicher interindividueller Unterschiede, wie z.B. der gyralen Anatomie (Worsley et al. 1992). Auf diese Weise können auch unterschwellige korrespondierende Aktivitäten, die anderenfalls nicht zur Darstellung gekommen wären, erkannt werden (Friston et al., 1995). In dieser Studie wurde ein isotropisches Kernel von 12 mm eingesetzt.

Der globale cerebrale Blutfluss (gCBF) einzelner Regionen variiert nicht nur inter-, sondern auch intraindividuell. Der (regionale) Aktivitätsanstieg bei sensomotorischer Tätigkeit jedoch ist von der globalen Zählrate unabhängig, so dass Unterschiede in der globalen Aktivität zwischen einzelnen Scans in dieser Studie durch eine ANCOVA by subject Kovarianzanalyse (Friston et al. 1990, Boecker et al. 2005) korrigiert wurden.

Der für jedes Voxel in Ruhe und bei Aktivität gemessene mittlere rCBF wurde mittels der t-Statistik auf signifikante Effekte hin untersucht, bei der die Voxel untereinander verglichen werden. Hieraus ergibt sich eine Karte mit Voxel-Werten, die $SPM\{t\}$, die in eine normalverteilte $SPM\{z\}$ umgewandelt wird (Worsley et al. 1992; Friston et al. 1991).

Das Signifikanzniveau lag bei $p < 0.05$. Eine Korrektur mit der false discovery rate FDR (Genovese et al. 2002) wurde verwendet. Diese stellt eine Korrektur für falsch positive Ergebnisse an allen positiven Ergebnissen dar. Die so ermittelten Voxel mit signifikanten rCBF Änderungen wurden in drei orthogonalen Ebenen dargestellt. Supratentorielle MNI-Koordinaten wurden unter Zuhilfenahme des Talairach Daemon Clients in Talairach Koordinaten umgewandelt (Version 1.1, Research Imaging Center University of Texas Health Science Center at San Antonio).

3.2.2 Statistische Analysen der PET – Daten

Die statistischen Analysen wurden in SPM2 mit dem „Multisubject: condition x subject interaction and covariates“ Modell durchgeführt, um individuelle Unterschiede zwischen der tatsächlich produzierten und der vorgegebenen Kraft zu berücksichtigen. Die aufgezeichneten Griff- und Lastkräfte wurden separat als „Covariable of interest“ gemodelt, da auf ihnen bzw. ihrer Interaktion das Augenmerk dieser Studie lag und ihre Einflüsse somit von Interesse waren. Um störende Einflüsse der Scanreihenfolge auszuschließen, gingen diese als „Nuisance Variable“ in die Auswertung ein.

3.2.2.1 Subtraktion

Zuerst wurden die Bedingungen A bis C mit der Ruhebedingung D kontrastiert, um diejenigen Bereiche zu identifizieren, die für die jeweils ausgeführte motorische Aufgabe zuständig sind: (A) – (D); (B) – (D); (C) – (D). In SPM2 wurden die Konditionen A – D dabei mit Ziffern versehen, mit denen sie (die Konditionen) eine Gewichtung erhielten. Man erhielt so drei Kontraste in SPM2:

- I. $1\ 0\ 0\ -1 \hat{=} (A) - (D)$;
- II. $0\ 1\ 0\ -1 \hat{=} (B) - (D)$;
- III. $0\ 0\ 1\ -1 \hat{=} (C) - (D)$.

Aktivität, die durch das visuelle Feedback verursacht wurde, wurde auf diese Weise subtrahiert, da das Feedback in allen Konditionen zum Zeitpunkt der Messung identisch war.

3.2.2.2 Interaktion

Um die Interaktion zwischen LF und GF zu ermitteln, wurde eine 2 x 2 Faktorenanalyse mit folgenden Faktoren gewählt: Zugkraft (LF) (mit und ohne Zugkraftgenerierung) und Griffkraft (GF) (mit und ohne antizipatorische Griffkraftproduktion) (siehe Tabelle 3-2).

		Ziehen	
		0	1
Greifen	0	Ruhe (D)	Zug LF; (B)
	1	Greifen GF; (C)	Exp., GF/LF; (A)

Tabelle 3-2: Interaktionsanalyse.

Diese Interaktion ist von primärem Interesse, denn durch sie kann – bei gleichzeitigem Ausschluss der Aktivität, die durch reine GF bzw. LF Erzeugung bedingt ist – der Effekt der GF-LF Kopplung mit folgendem Kontrast identifiziert werden:

$[A - B] - [C - D]$, so dass sich in SPM2 nach erneuter Gewichtung folgender Kontrast ergab:

$1\ -1\ -1\ 1$.

Ausschließlich in Bedingung A kommt die antizipatorische Interaktion der GF-LF-Kopplung vor, die hier mit „X“ benannt wird. „V“ sei der visuelle (in allen Bedingungen *stets identische*) Input über den Bildschirm:

(A) = (GF + LF + X + V), da in Bedingung A sowohl GF, LF, als auch die antizipatorische GF-LF-Kopplung (= [X]) generiert wurde. V war über den Bildschirm vorhanden.

(B) = (LF + V), da in Bedingung B nur LF generiert wurde. V war über den Bildschirm vorhanden.

(C) = (GF + V), da in Bedingung C nur GF generiert wurde. V war über den Bildschirm vorhanden.

(D) = (V), da in Bedingung D nur V über den Bildschirm vorhanden war.

Substituiert man diese Faktoren für die Bedingungen, so erhält man folgende Formel:

$1 - 1 - 1 \ 1 \cong [(GF + LF + X + V) - (LF + V)] - [(GF + V) - (V)]$ und schließlich:

[GF + X] – [GF] = [X].

Man erhält also die Erhöhung des rCBF (und damit die korrespondierende neuronale Aktivierung) desjenigen Areals, das maßgeblich an der Interaktion der antizipierten GF-LF-Kopplung beteiligt ist (= [X]).

Bei dieser Analyse ist es wichtig, dass sich die Kräfte in den einzelnen Bedingungen einander entsprechen um besser miteinander vergleichbar zu sein. Ein Vorteil dieser Studie ist es daher, dass hier die tatsächlich produzierten Kräfte aus Bedingung A als Feedback in den motorischen Kontrollbedingungen vorgegeben und von den Probanden sehr präzise reproduziert wurden.

3.2.2.3 Konjunktion

Um die gemeinsamen Areale zu identifizieren, deren Aktivität in A (GF/LF) sowohl im Vergleich mit B (LF), als auch im Vergleich mit C (GF) höher ist, wurde folgende Analyse der Konditionen durchgeführt. Die Konditionen A – D wurden dabei wiederum mit Ziffern versehen:

$[(A) - (B)] \cap [(A) - (C)]$, so dass man in SPM2 erhält:

1 -1 0 0 \cap 1 0 -1 0;

Unter den Arealen, die in Bedingung A eine höhere Aktivierung zeigen, als in Bedingungen B und C ist wiederum dasjenige Areal zu erwarten, welches für die antizipatorische GF-LF-Kopplung (mit)verantwortlich ist, da ausschließlich in Bedingung A dieses Areal aktiviert wird.

Dieselbe Analyse wurde auch unter Ausschluss von Bedingung D durchgeführt.

3.2.2.4 Masking

Es folgte ein Masking des Interaktionseffektes mit den Kontrasten der Kräftelevel korrelierten Änderungen des rCBF ($p < 0,05$), welche bestimmt wurden, indem die Bedingungen A bis D mit 0 und die realen Kräftelevel mit 1 gewichtet wurden.

Es gibt zwei Möglichkeiten des Maskings: Das „*exclusive*“ und das „*inclusive*“ Masking. Mithilfe des inclusive Masking werden auf diese Weise Interaktionseffekte berücksichtigt, die in Arealen auftreten, die kraftabhängig aktiviert wurden, während mit dem exclusive Masking so Interaktionseffekte berücksichtigt werden, die in Arealen auftreten, die kraftunabhängig aktiviert werden.

Folgenden Kontraste wurden berechnet:

- 1) 1 -1 -1 1 all (masked [*excl.*] by force);
- 2) 1 -1 -1 1 all (masked [*incl.*] by force).

4. Ergebnisse

4.1 Verhaltensdaten

Die Analyse der Kräfte auf signifikante Unterschiede und Präzision wurde mit der Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt (s. Kap 3.1).

Im mittleren Kraftniveau konnten zwei Probanden nicht berücksichtigt werden, da es bei Einem während der PET-Aufnahme aufgrund sehr starker Bewegungen zu Artefakten kam, die eine Vergleichbarkeit der Scans nicht mehr zuließ und beim zweiten Probanden die Daten inkorrekt gespeichert wurden.

Die als Feedback angezeigten Kräfte der Bedingungen B und C entsprachen, wie bereits gesagt, den in Bedingung A tatsächlich produzierten Kräften und konnten von den Probanden mit sehr großer Präzision reproduziert werden (s. Abb. 4-1).

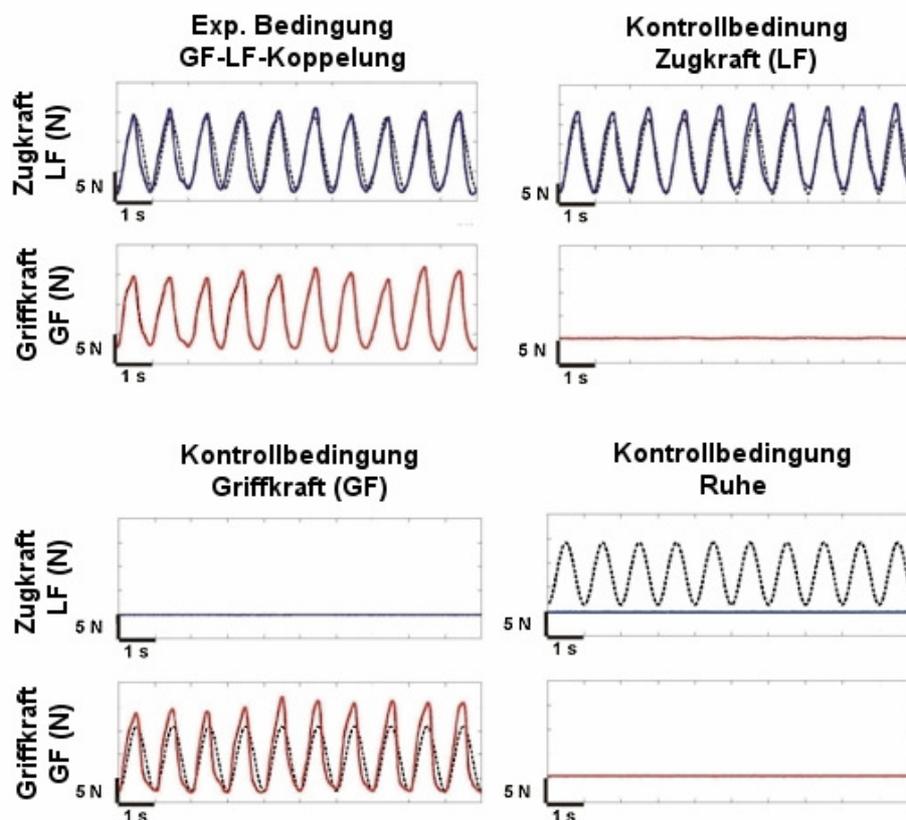


Abbildung 4-1:

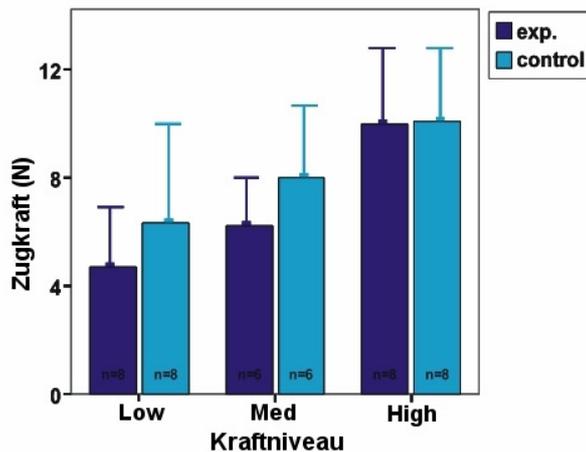
Exemplarische Darstellung der Kräfteproduktion in den Bedingungen A bis C. Der Ausschnitt zeigt 10 Sekunden Originaldaten eines Probanden während des Kräftelevels „high“ (2-14N). Die gestrichelte sinusförmige Linie kennzeichnet das Visuelle Feedback, die durchgezogene blaue Linie die vom Probanden erzeugte Zugkraft (LF) und die durchgezogene rote Linie die erzeugte Griffkraft (GF). Die Amplitude kennzeichnet die vorgegebene Kraft. Man erkennt in Bedingung A die Synchronizität von GF und LF. In allen Bedingungen wurden die Kräfte mit großer Präzision und äußerst synchron produziert, wie man anhand der fast übereinander liegenden schwarzen und roten bzw. blauen Linie erkennen kann. In der Kontrollbedingung D erfolgte keine Kraftproduktion, die horizontale Linie jedoch war immer zu sehen (schwarze Linie).

Zugkraft (LF):

Die Untersuchung der Zugkraft (LF) ergab bei einem Signifikanzniveau von $\alpha < 5\%$ mit $p = 0,63$ und $F_{1/5} = 5,7$ ($F_{Ref.} = 6,61$)³ weder signifikante Unterschiede zwischen den Konditionen Experimentalbedingung (A) und Kontrollbedingung (B), noch gab es eine signifikante Interaktion zwischen den Kräftelevels und den Konditionen ($p = 0,15$; $F_{2/10} = 2,3$; $F_{Ref.} = 4,10$). Die Unterschiede zwischen den

³ $F_{Ref.}$ = Referenzwert zu $F_{1/5}$. s. Kap 3.1

Kräfteniveaus (low, med, high) war mit $p < 0,001$ und $F_{2/10} = 37,1$ ($F_{\text{Ref.}} = 4,10$) jedoch signifikant (s. Abb. 4-2 und Tab. 4-1).



ANOVA:

Main effect of

- level: $F_{2/10} = 37,1$; $p < 0,001$
- condition: $F_{1/5} = 5,7$; $p = 0,63$
- level*cond.: $F_{2/10} = 2,3$; $p = 0,15$

Abbildung 4-2:

Reproduktion der Zugkräfte (LF). Auf der y-Achse ist die Amplitude der Zugkraft zu sehen, auf der x-Achse die Kräfteniveaus, low, medium und high. Innerhalb eines Kraftniveaus sieht man die Kräfte in der Experimentalbedingung in dunkel-, die Kräfte der Kontrollbedingung in hellblau.

Es wird sichtbar, dass sich die Kräfte zwischen den einzelnen Kräfteniveaus signifikant voneinander unterscheiden und dass die produzierte Kraft signifikant zunimmt. Innerhalb eines Niveaus, gemittelt über alle drei Niveaus, besteht jedoch kein signifikanter Unterschied der produzierten Kraft zwischen Experimental- und Kontrollbedingungen und keine signifikante Interaktion zwischen Kraftniveau und Kondition.

Beschriftung: Level = Kraftniveau (low, med, high); Condition = Experimental (A) oder Kontrolle (B) und (C).

Tests of Within-Subjects Effects

Measure: MEASURE_1

Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
LEVEL	Sphericity Assumed	147,559	2	73,779	37,079	,000
	Greenhouse-Geisser	147,559	1,947	75,782	37,079	,000
	Huynh-Feldt	147,559	2,000	73,779	37,079	,000
	Lower-bound	147,559	1,000	147,559	37,079	,002
Error(LEVEL)	Sphericity Assumed	19,898	10	1,990		
	Greenhouse-Geisser	19,898	9,736	2,044		
	Huynh-Feldt	19,898	10,000	1,990		
	Lower-bound	19,898	5,000	3,980		
COND	Sphericity Assumed	11,846	1	11,846	5,666	,063
	Greenhouse-Geisser	11,846	1,000	11,846	5,666	,063
	Huynh-Feldt	11,846	1,000	11,846	5,666	,063
	Lower-bound	11,846	1,000	11,846	5,666	,063
Error(COND)	Sphericity Assumed	10,453	5	2,091		
	Greenhouse-Geisser	10,453	5,000	2,091		
	Huynh-Feldt	10,453	5,000	2,091		
	Lower-bound	10,453	5,000	2,091		
LEVEL * COND	Sphericity Assumed	3,292	2	1,646	2,294	,151
	Greenhouse-Geisser	3,292	1,342	2,453	2,294	,177
	Huynh-Feldt	3,292	1,655	1,989	2,294	,164
	Lower-bound	3,292	1,000	3,292	2,294	,190
Error(LEVEL*COND)	Sphericity Assumed	7,176	10	,718		
	Greenhouse-Geisser	7,176	6,710	1,069		
	Huynh-Feldt	7,176	8,273	,867		
	Lower-bound	7,176	5,000	1,435		

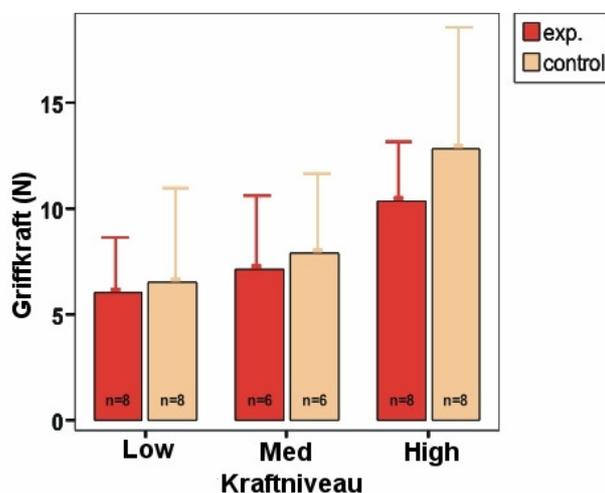
Tabelle 4-1:

Wertetabelle der ANOVA für die Zugkraft mit den Innersubjektfaktoren „Bedingungen“ (Experimental/Kontrolle) und „Kräfteniveaus“ (low, medium, high). Sphärizität wird vorausgesetzt. Man erkennt einen signifikanten Effekt von „Kräfteniveaus“ (LEVEL), nicht jedoch für „Bedingungen“ (COND) oder die Interaktion (LEVEL * COND) beider Faktoren.

Beschriftung: df: Freiheitsgrade; F: F-Wert; Sig.: Signifikanz.

Griffkraft (GF):

Die Untersuchung der Griffkraft (GF) ergab bei einem Signifikanzniveau von $\alpha < 5\%$ mit $p = 0,37$ und $F_{1/5} = 0,96$ ($F_{Ref.} = 6,61$) weder signifikante Unterschiede zwischen den Konditionen Experimentalbedingung (A) und Kontrollbedingung (C), noch gab es eine signifikante Interaktion zwischen den Kräfteniveaus und den Konditionen ($p = 0,13$; $F_{2/10} = 2,5$; $F_{Ref.} = 4,10$). Die Unterschiede zwischen den Kräfteniveaus (low, med, high) war mit $p < 0,006$ und $F_{2/10} = 8,8$ ($F_{Ref.} = 4,10$) jedoch signifikant (s. Abb. 4-3 und Tab. 4-2).

**ANOVA:**

Main effect of

- level: $F_{2/10} = 8,8$; $p = 0,006$
- condition: $F_{1/5} = 0,96$; $p = 0,37$
- level*cond.: $F_{2/10} = 2,5$; $p = 0,13$

Abbildung 4-3:

Reproduktion der Griffkräfte (GF). Auf der y-Achse ist die Amplitude der Griffkraft zu sehen, auf der x-Achse die Kräfteniveaus, low, medium und high. Innerhalb eines Kraftniveaus sieht man die Kräfte in der Experimentalbedingung in dunkel-, die Kräfte der Kontrollbedingung in hellrot.

Es wird sichtbar, dass sich die Kräfte zwischen den einzelnen Kräfteniveaus signifikant voneinander unterscheiden und dass die produzierte Kraft signifikant zunimmt. Innerhalb eines Niveaus, gemittelt über alle drei Niveaus, besteht jedoch kein signifikanter Unterschied der produzierten Kraft zwischen Experimental- und Kontrollbedingungen und keine signifikante Interaktion zwischen Kraftniveau und Kondition.

Beschriftung: Force Level = Kraftniveau (low, med, high); Condition = Experimental (A) oder Kontrolle (B) und (C).

Tests of Within-Subjects Effects

Measure: MEASURE_1

Source		Type III Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
LEVEL	Sphericity Assumed	159,523	2	79,762	8,781	,006
	Greenhouse-Geisser	159,523	1,658	96,185	8,781	,011
	Huynh-Feldt	159,523	2,000	79,762	8,781	,006
	Lower-bound	159,523	1,000	159,523	8,781	,031
Error(LEVEL)	Sphericity Assumed	90,832	10	9,083		
	Greenhouse-Geisser	90,832	8,292	10,954		
	Huynh-Feldt	90,832	10,000	9,083		
	Lower-bound	90,832	5,000	18,166		
COND	Sphericity Assumed	3,210	1	3,210	,957	,373
	Greenhouse-Geisser	3,210	1,000	3,210	,957	,373
	Huynh-Feldt	3,210	1,000	3,210	,957	,373
	Lower-bound	3,210	1,000	3,210	,957	,373
Error(COND)	Sphericity Assumed	16,770	5	3,354		
	Greenhouse-Geisser	16,770	5,000	3,354		
	Huynh-Feldt	16,770	5,000	3,354		
	Lower-bound	16,770	5,000	3,354		
LEVEL * COND	Sphericity Assumed	4,563	2	2,281	2,502	,132
	Greenhouse-Geisser	4,563	1,491	3,060	2,502	,152
	Huynh-Feldt	4,563	1,980	2,305	2,502	,132
	Lower-bound	4,563	1,000	4,563	2,502	,175
Error(LEVEL*COND)	Sphericity Assumed	9,118	10	,912		
	Greenhouse-Geisser	9,118	7,456	1,223		
	Huynh-Feldt	9,118	9,899	,921		
	Lower-bound	9,118	5,000	1,824		

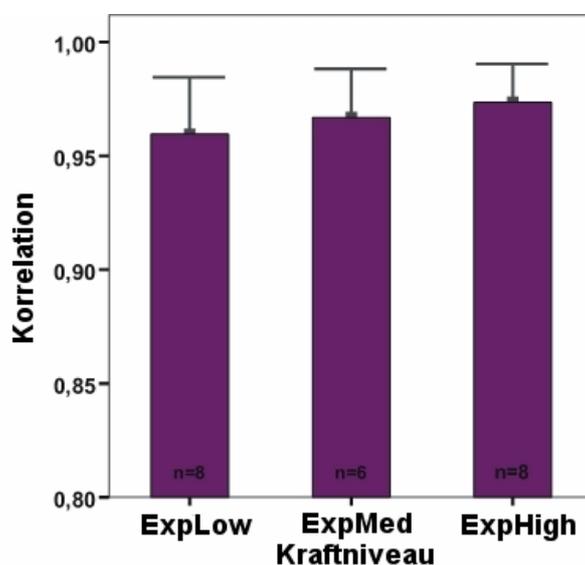
Tabelle 4-2:

Wertetabelle der ANOVA für die Griffkraft mit den Innersubjektfaktoren „Bedingungen“ (Experimental/Kontrolle) und „Kräfteniveaus“ (low, medium, high). Sphärizität wird vorausgesetzt. Man erkennt einen signifikanten Effekt von „Kräfteniveaus“ (LEVEL), nicht jedoch für „Bedingungen“ (COND) oder die Interaktion (LEVEL * COND) beider Faktoren.

Beschriftung: df: Freiheitsgrade; F: F-Wert; Sig.: Signifikanz.

Präzision der GF-LF-Kopplung

Die Untersuchung der Präzision der GF-LF-Kopplung in den drei Kräftelevels erfolgte durch Bestimmung des Korrelationskoeffizienten, welcher mit einem Wert von durchschnittlich 0,97 und ohne signifikante Unterschiede zwischen den Kräftelevels ($p = 0,13$; $F_{2/10} = 2,5$; $F_{Ref.} = 4,10$) eine hohe Korrelation zwischen GF und LF ergab (s. Abb. 4-4, Tab. 4-3 und Tab. 4-4). Dies belegt die hohe Präzision, mit der die Griffkraft antizipiert wird.



ANOVA:

$$- F_{2/10} = 2,5; p = 0,13$$

Abbildung 4-4:

Präzision der Kopplung (Korrelation) zwischen Griff- und Zugkraft. Auf der y- Achse sieht man die Korrelation zwischen beiden Kräften, dargestellt durch den Korrelationskoeffizienten, auf der x-Achse die Kräftelevels low (ExpLow), medium (ExpMed) und high (ExpHigh). Die Balken zeigen die Mittelwerte pro Kraftniveau, die Striche geben die Standardabweichung wieder.

Es wird deutlich, dass der Korrelationskoeffizient im Schnitt deutlich über 0,9 liegt, unabhängig von den Kräftelevels.

Präzision der GF-LF-Kopplung für die Kräfte-niveaus.			
Kraftniveau	Mittelwert	Anzahl ausgewerteter Scans	Standardabweichung
High	0,9735	8	0,01739
Low	0,9600	8	0,02472
Medium	0,9674	6	0,02101
Total	0,9670	22	0,02109

Tabelle 4-3:

Korrelationskoeffizienten der GF-LF-Kopplung für die drei Kräfte-niveaus. Die hohe Präzision wird durch den hohen Korrelationskoeffizienten von 0,9670 über allen drei Kraft-niveaus belegt. Zwei Messungen im mittleren Kraft-niveau konnten nicht verwertet werden (s.o.).

Tests of Within-Subjects Effects

Measure: MEASURE_1

Source		Type III Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
LEVEL	Sphericity Assumed	,001	2	,000	2,494	,132
	Greenhouse-Geisser	,001	1,351	,001	2,494	,159
	Huynh-Feldt	,001	1,674	,000	2,494	,145
	Lower-bound	,001	1,000	,001	2,494	,175
Error(LEVEL)	Sphericity Assumed	,001	10	,000		
	Greenhouse-Geisser	,001	6,756	,000		
	Huynh-Feldt	,001	8,369	,000		
	Lower-bound	,001	5,000	,000		

Tabelle 4-4:

Wertetabelle der ANOVA für die Präzision der GF-LF-Kopplung mit dem Innersubjektfaktor „Kräfte-niveaus“ (=Level) (low, medium, high). Sphärizität wird vorausgesetzt. Man erkennt, dass es keinen signifikanten Effekt des Kräfte-niveaus auf die GF-LF-Kopplung gibt.

Beschriftung: df: Freiheitsgrade; F: F-Wert; Sig.: Signifikanz.

Die Analyse der Präzision der einzelnen Probanden ergab ebenfalls eine hohe Korrelation zwischen GF und LF mit einem Mittelwert von 0,97 (0,94 – 0,99) (s. Abb. 4-5 und Tab. 4-5).

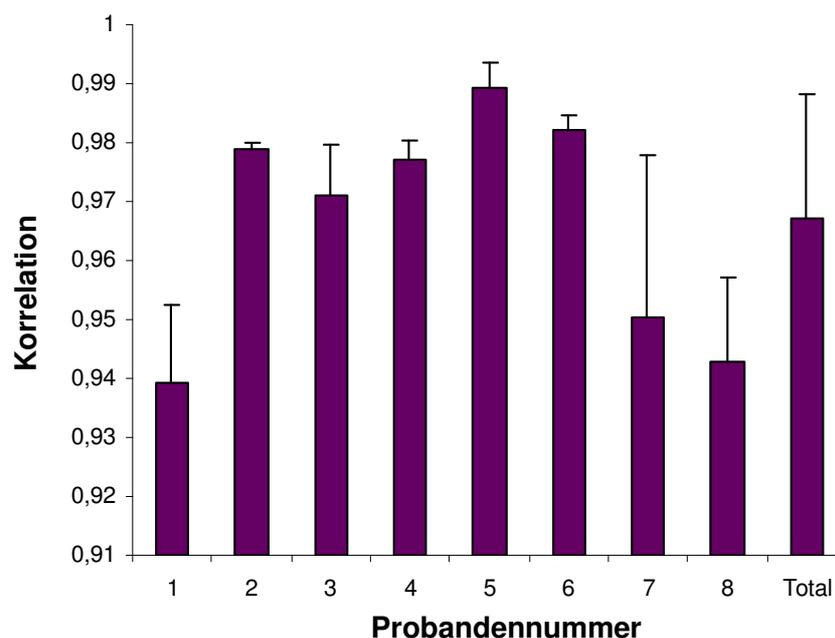


Abbildung 4-5:

Zeitliche Korrelation der GF-LF-Kopplung der einzelnen Probanden. Auf der y- Achse sieht man die Korrelation zwischen beiden Kräften, auf der x-Achse die Probanden (1 – 8). „Total“ gibt den Mittelwert wieder. Die Balken zeigen die Mittelwerte pro Kraftniveau, die Striche geben die Standardabweichung wieder.

Es wird deutlich, dass der Korrelationskoeffizient auch der einzelnen Probanden im Schnitt deutlich über 0,9 liegt und dass somit während aller PET-Untersuchungen eine hohe GF-LF-Kopplung (ohne Ausreißer) vorlag.

Präzision der GF-LF-Kopplung pro Proband			
Probanden Nr.	Mittelwert	Anzahl ausgewerteter Scans	Standardabweichung
1	0,9394	3	0,01294
2	0,9788	2	0,00118
3	0,9711	3	0,00869
4	0,9772	3	0,00327
5	0,9893	3	0,00418
6	0,9822	3	0,00236
7	0,9504	3	0,02734
8	0,9430	2	0,01414
1-8	0,9670	22	0,02109

Tabelle 4-5:

Korrelationskoeffizienten der einzelnen Probanden. Durchschnitt: 0,97 (0,94 – 0,99). Bei den Probanden 2 und 8 konnte jeweils eine Messung nicht berücksichtigt werden (s.o.).

4.2 PET – Daten

4.2.1 Subtraktionsanalyse

Die drei Bedingungen mit motorischer Aktivität (A – C) wurden mit der Bedingung D kontrastiert, um diejenigen Bereiche zu identifizieren, die für die jeweils ausgeführte motorische Aufgabe zuständig sind: (A) – (D); (B) – (D); (C) – (D). In SPM2 wurden die Konditionen A – D dabei mit Ziffern versehen, mit denen sie (die Konditionen) eine Gewichtung erhielten. Man erhielt so drei Kontraste in SPM2:

- I. $1\ 0\ 0\ -1 \hat{=} (A) - (D)$;
- II. $0\ 1\ 0\ -1 \hat{=} (B) - (D)$;
- III. $0\ 0\ 1\ -1 \hat{=} (C) - (D)$.

Aktivität durch das visuelle Feedback wurde auf diese Weise subtrahiert, da das Feedback in allen Konditionen zum Zeitpunkt der Messung identisch war. Zu erkennen waren über alle 3 Kontraste hinweg typische Aktivierungsverteilungen, wie sie bei sensomotorischen Aufgaben zu erwarten sind, also sowohl im sensomotorischen Kortex, der supplementär motorischen Area (SMA-proper), im inferioren Parietallappen, als auch im ipsilateralen Kleinhirn ($p < 0,05$; FWE-korrigiert). Das Ausmaß der Hirnaktivität unter Anwendung der FDR-Korrektur ist in Abb. 4-7 und in den Tabellen 4-6 bis 4-8 belegt. Die Verteilung folgte dabei der homunkulären Repräsentation der aktivierten Areale, also im Handareal bei der Griffkraftbedingung (GF vs. Ruhe) und in der Armrepräsentation bei der Zugkraftbedingung (LF vs. Ruhe) (s. Abb. 4-6 und 4-7 und Tab. 4-6, 4-7, 4-8).

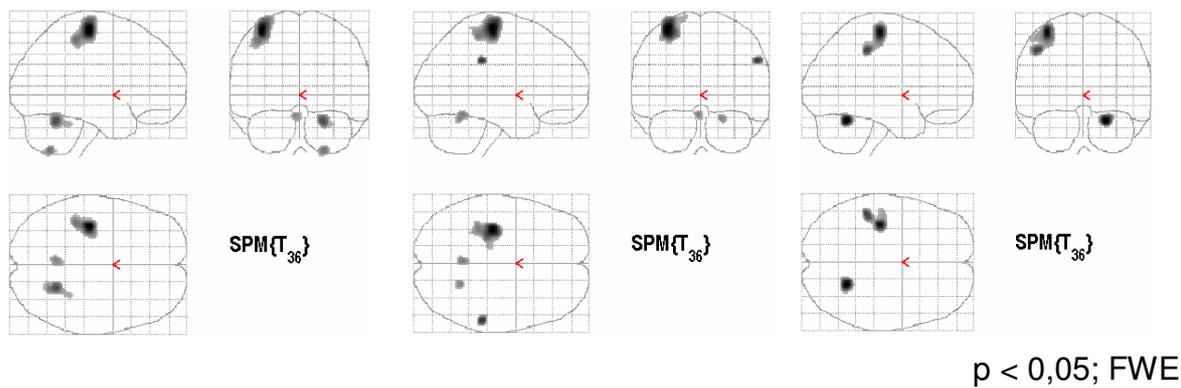
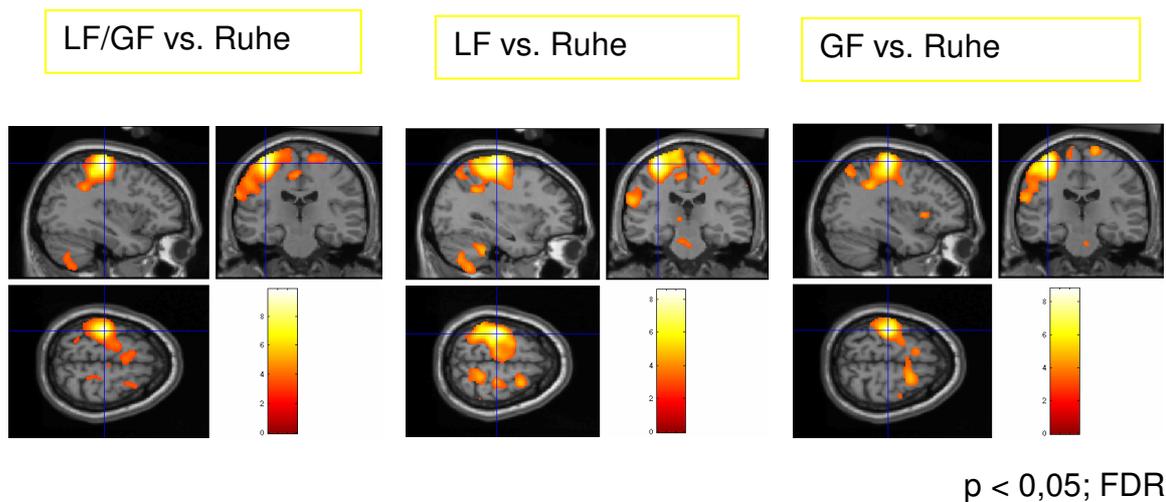


Abbildung 4-6:

Kontrastierung der Bedingungen A bis C gegen die Bedingung D. Die obere Reihe zeigt drei FDR-Korrigierte ($p < 0,05$) Schnittbilder, in der unteren Reihe sind drei „Glas-Brain“ Darstellungen bei FWE-Korrektur (Family wise error, $p < 0,05$). Bei der stringenteren FWE-Korrektur zeigt sich vor allem die kontralaterale sensomotorische Kortex und des ipsilateralen Kleinhirns.

Es ist zu erkennen, dass sich die Aktivität entsprechend dem Homunkulus verhält: Bei der Kontrollbedingung Zugkraft (LF vs. Rest) ist die Aktivität weiter medial als bei der Kontrollbedingung Griffkraft (GF vs. Rest).

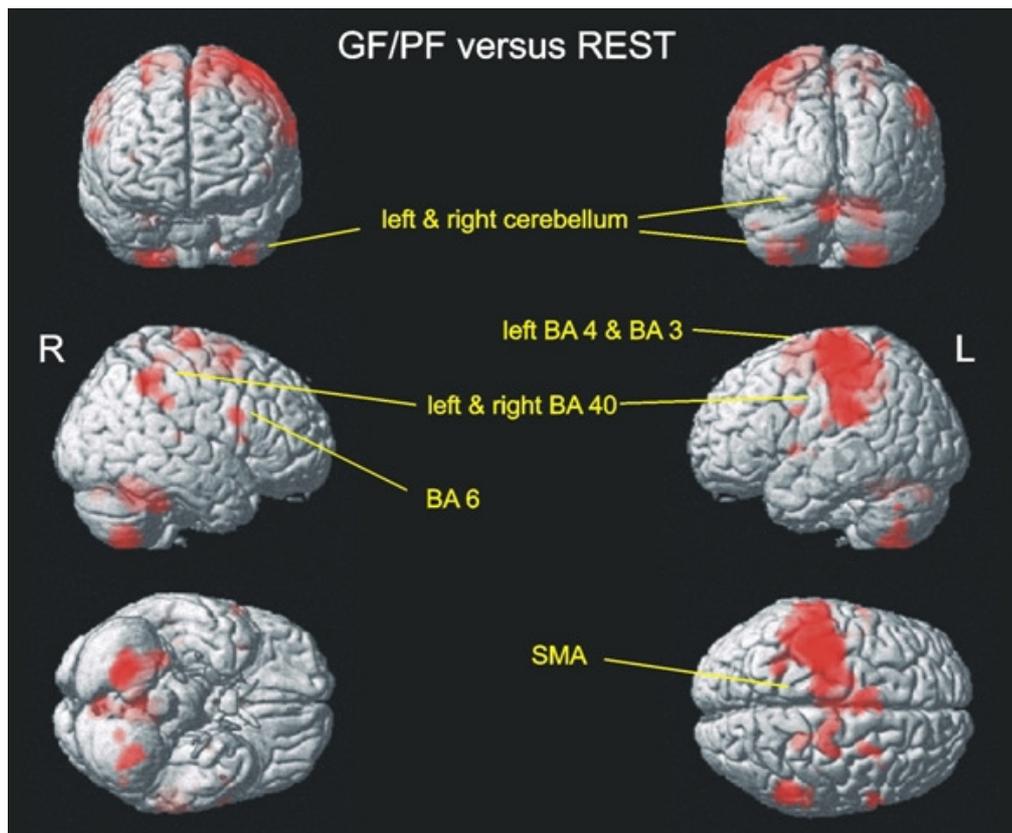


Abbildung 4-7: Signifikante rCBF-Änderungen in der Experimentalbedingung (A) vs. Ruhebedingung (D), auf die Oberfläche eines standardisierten Gehirns projiziert. Die Abbildung entspricht der neurologischen Konvention, d.h., dass die linke Seite auf der Abbildung der linken Seite im Gehirn entspricht. Erkennbar ist eine Aktivierung des kontralateralen primären sensomotorischen Kortex, der supplementär motorischen Area (SMA), des Kleinhirns, im inferioren Parietallappen ($p < 0.05$, FDR-korrigiert).

Experimentalbedingung A: (GF/LF) > Ruhe

Cluster-level			Voxel-level					x, y, z (mm)	Region in Talairach space
P (cor)	KE	P (uncor)	P (FWE)	P (FDR)	T	Z	P (uncor)		
0,000	6085	0,000	0,000	0,000	9,57	6,71	0,000	-36 -22 64	precentral gyr. (BA 6), left
			0,001	0,000	7,22	5,64	0,000	-40 -36 54	inf. par. lobule (BA 40), left/ postcentral gyr. (BA 3), left
			0,049	0,000	5,73	4,80	0,000	-2 -18 52	caudal SMA (BA 6), left
0,000	1924	0,000	0,000	0,000	7,90	5,98	0,000	22 -56 -26	cerebellum, dentate ncl., right
			0,003	0,000	6,78	5,41	0,000	-4 -56 -20	cerebellum, dentate ncl., left
			0,016	0,000	6,18	5,07	0,000	28 -46 -28	cerebellar hemisphere, right
0,001	721	0,000	0,001	0,000	7,09	5,57	0,000	24 -62 -54	cerebellar hemisphere, right
0,015	426	0,001	0,100	0,000	5,44	4,62	0,000	60 -48 44	inf. par. lobule (BA 40), right
			0,908	0,007	4,15	3,73	0,000	58 -34 34	inf. par. lobule (BA 40), right
0,662	112	0,051	0,281	0,001	4,99	4,32	0,000	62 10 22	inf. front. Gyr. (BA 9), right
0,011	450	0,001	0,460	0,002	4,73	4,14	0,000	14 -20 70	precentral gyr. (BA 6), right
			0,918	0,007	4,13	3,71	0,000	24 -22 70	precentral gyr. (BA 4), right
			0,993	0,013	3,83	3,48	0,000	24 -40 58	postcentral gyrus (BA 5), right
0,882	76	0,100	0,913	0,007	4,14	3,72	0,000	36 12 8	Insula, right
0,048	326	0,002	0,952	0,008	4,05	3,72	0,000	-32 -54 -56	cerebellar hemisphere, left
			0,984	0,011	3,90	3,54	0,000	-22 -66 -42	cerebellar hemisphere, left
			0,985	0,011	3,90	3,54	0,000	-36 -62 -44	cerebellar hemisphere, left
0,999	23	0,354	0,994	0,013	3,80	3,46	0,000	40 -26 10S	Transv. temp gyrus (BA 41), right
0,655	113	0,050	0,996	0,014	3,76	3,43	0,000	26 2 60	Middle front. gyr. (BA 6), right
			1,000	0,025	3,47	3,20	0,001	30 10 64	Middle front. gyr. (BA 6), right
0,833	85	0,084	0,997	0,014	3,75	3,43	0,000	-26 -50 70	postcentral gyrus (BA 7), left
0,993	38	0,234	1,000	0,020	3,59	3,30	0,000	-50 4 0	sup. temp gyrus (BA 41), right
1,000	21	0,376	1,000	0,023	3,52	3,24	0,001	-34 16 2	Inf. front gyr. (BA 22), left
1,000	19	0,401	1,000	0,026	3,44	3,18	0,001	-48 -64 -32	cerebellar hemisphere, left
1,000	21	0,376	1,000	0,029	3,39	3,13	0,001	22 -54 70	postcentral gyrus (BA 7), right

Tabelle 4-6:

Aktivierte Regionen der Subtraktionsanalyse: GF/LF minus Ruhe (A – D) in konsekutiver Reihenfolge (FDR < 0,05, extent threshold 10mm). Fettgedruckte Regionen sind nach FWE-Korrektur (p < 0,05) signifikant.

Beschriftung: BA = Brodmann area; left: links; right: rechts; cor: korrigiert; uncor: unkorrigiert; FWE: Family wise error; FDR: False discovery rate. Region in Talairach space: Gebiet im Talairach-Raum.

Kontrollbedingung B: LF > Ruhe

Cluster-level			Voxel-levels					x, y, z (mm)	Region in Talairach space
P (cor)	KE	P (uncor)	P (FWE)	P (FDR)	T	Z	P (uncor)		
0,000	6836	0,000	0,000	0,000	8,32	6,17	0,000	-32 -22 66	precentral gyr. (BA 4), left
			0,005	0,000	6,59	5,30	0,000	-34 -36 58	postcentral gyr. (BA 2), left
			0,022	0,000	6,05	4,99	0,000	-18 -26 76	Caudal SMA (BA 6), left
0,000	1170	0,000	0,000	0,000	7,52	5,79	0,000	56 -34 34	supramarg. gyr. (BA 40), right
			0,388	0,001	4,82	4,21	0,000	64 -48 44	Inf. pariet. Lob. (BA 40), right
			0,973	0,008	3,97	3,59	0,000	50 -42 54	Inf. pariet. Lob. (BA 40), right
0,000	2020	0,000	0,006	0,000	6,55	5,28	0,000	-2 -52 -18	cerebellar vermis
			0,007	0,000	6,49	5,24	0,000	20 -54 -22	cerebellum, dentate, right
			0,410	0,001	4,79	4,19	0,000	-2 -74 -24	cerebellar vermis
0,058	362	0,002	0,073	0,000	5,57	4,70	0,000	26 2 62	Middle frontal gyrus (BA 6), right
			1,000	0,019	3,48	3,21	0,001	14 -4 54	medial frontal gyrus (BA 6), right
0,000	1384	0,000	0,084	0,000	5,51	4,66	0,000	22 -40 62	sup. parietal cort. (BA 5), right
			0,243	0,001	5,05	4,36	0,000	24 -22 70	precentral gyr. (BA 4), right
			0,523	0,002	4,65	4,09	0,000	18 -20 76	precentral gyr. (BA 6/4), right
0,064	353	0,003	0,205	0,001	5,13	4,42	0,000	24 -62 -52	cerebellar hemisphere, right
0,001	823	0,000	0,231	0,001	5,08	4,38	0,000	-22 -66 -54	cerebellar hemisphere, left
			0,736	0,003	4,41	3,91	0,000	-38 -56 -58	cerebellar hemisphere, left
			0,887	0,005	4,19	3,76	0,000	-28 -56 -56	cerebellar hemisphere, left
0,791	113	0,061	0,354	0,001	4,87	4,24	0,000	62 10 26	Inf. front. gyrus, right (BA 9)
0,125	292	0,005	0,491	0,002	4,69	4,12	0,000	-34 -40 -40	cerebellar hemisphere, left
			0,722	0,003	4,42	3,93	0,000	-22 -42 -36	cerebellar hemisphere, left
0,974	66	0,142	0,968	0,007	3,99	3,61	0,000	22 -70 38	precuneus (BA 7), right
0,997	44	0,226	0,983	0,009	3,91	3,55	0,000	-40 -66 8	med. occip. gyr (BA 19), left
0,833	105	0,070	0,995	0,011	3,79	3,46	0,000	-36 -62 52	sup. par. Lobe (BA 7), left
0,910	88	0,094	0,996	0,011	3,77	3,44	0,000	4 -22 -32	brainstem, right
			1,000	0,023	3,40	3,15	0,001	-6 -24 -26	brainstem, pons, left
0,998	41	0,242	1,000	0,018	3,53	3,25	0,001	-64 6 30	precentral gyrus (BA 6), left
1,000	24	0,370	1,000	0,022	3,41	3,15	0,001	38 -8 -2	Insula / claustrum, right
1,000	27	0,341	1,000	0,023	3,39	3,14	0,001	30 -42 -56	cerebellar hemisphere, right
1,000	18	0,440	1,000	0,031	3,24	3,01	0,001	-10 8 58	pre-SMA, left
1,000	12	0,535	1,000	0,032	3,21	2,99	0,001	-8 -24 0	thalamus, left
1,000	17	0,454	1,000	0,038	3,12	2,91	0,002	16 -22 42	cingulate cortex (BA 31), right

Tabelle 4-7:

Aktivierte Regionen der Subtraktionsanalyse: LF minus Ruhe (B – D) in konsekutiver Reihenfolge (FDR < 0,05, extent threshold 10mm). Fettgedruckte Regionen sind nach FWE-Korrektur ($p < 0,05$) signifikant.

Beschriftung: BA = Brodmann area; left: links; right: rechts; cor: korrigiert; uncor: unkorrigiert; FWE: Family wise error; FDR: False discovery rate.

Kontrollbedingung C: GF > Ruhe

Cluster-level			Voxel-level					x, y, z (mm)	Region in Talairach space
P (cor)	KE	P (uncor)	P (FWE)	P (FDR)	T	Z	P (uncor)		
0,000	1008	0,000	0,000	0,000	8,93	6,44	0,000	22 -56 -24	cerebellar dentate, right
			0,963	0,011	4,01	3,62	0,000	2 -50 -22	cerebellar midline
0,000	4883	0,000	0,000	0,000	8,62	6,31	0,000	-36 -22 62	precentral gyrus (BA 4), left
			0,000	0,000	7,75	5,90	0,000	-48 -36 44	inf. pariet. Lobe (BA 40), left
			0,017	0,000	6,15	5,05	0,000	-48 -20 56	postcentral gyrus (BA 3), left
0,000	990	0,000	0,049	0,000	5,73	4,80	0,000	62 -46 44	inf. pariet. lobe (BA 40), right
			0,075	0,000	5,56	4,69	0,000	56 -34 34	inf. pariet. Lobe (BA 40), right
			0,526	0,003	4,65	4,09	0,000	52 -48 50	inf. pariet. Lobe (BA 40), right
0,013	388	0,001	0,212	0,001	5,12	4,41	0,000	20 4 62	sup. front. gyrus (BA 6), right
0,501	118	0,038	0,440	0,002	4,75	4,16	0,000	14 -18 78	inf. front. gyrus (BA 9), right
0,395	136	0,027	0,773	0,005	4,36	3,88	0,000	-38 -62 52	sup. pariet. lobe (BA 7), left
0,851	68	0,104	0,822	0,006	4,30	3,83	0,000	-24 -66 -42	cerebellar hemisphere, left
			0,999	0,023	3,62	3,32	0,000	-20 -68 -56	cerebellar hemisphere, left
0,851	68	0,104	0,936	0,009	4,09	3,68	0,000	-34 18 2	Insula, left
0,632	99	0,054	0,941	0,009	4,08	3,67	0,000	24 -60 -52	cerebellar hemisphere, right
0,838	70	0,099	0,990	0,015	3,86	3,51	0,000	-10 10 64	pre-SMA, left
0,869	65	0,111	0,992	0,015	3,83	3,48	0,000	40 -10 60	precentral gyrus (BA 4), right
0,993	30	0,269	0,992	0,015	3,83	3,48	0,000	40 14 -12	inf. front. gyrus (BA 47), right
0,997	25	0,313	0,995	0,017	3,79	3,45	0,000	-2 -18 52	caudal SMA, left
0,995	27	0,294	0,998	0,019	3,73	3,41	0,000	-4 -78 -26	cerebellar hemisphere, left
0,974	41	0,198	0,998	0,019	3,73	3,40	0,000	30 24 32	Middle front. gyrus (BA 9), right
0,995	28	0,285	0,999	0,020	3,69	3,37	0,000	24 -54 52	precuneus (BA 7), right
0,984	36	0,227	1,000	0,030	3,46	3,20	0,001	-12 -22 72	caudal SMA, left
1,000	15	0,437	1,000	0,033	3,41	3,15	0,001	-46 -62 -32	cerebellar hemisphere, left
0,999	21	0,355	1,000	0,036	3,36	3,12	0,001	-24 -10 -2	Globus pallidus, left

Tabelle 4-8:

Aktivierte Regionen der Subtraktionsanalyse: GF minus Ruhe (C – D) in konsekutiver Reihenfolge (FDR < 0,05, extent threshold 10mm). Fettgedruckte Regionen sind nach FWE-Korrektur (p < 0,05) signifikant. Beschriftung: BA = Brodmann area; left: links; right: rechts; cor: korrigiert; uncor: unkorrigiert; FWE: Family wise error; FDR: False discovery rate.

Bei der Darstellung der Areale, die kraftabhängig aktiviert werden, waren nach FDR-Korrektur ebenfalls die kontralateralen sensomotorischen Areale und das ipsilaterale Kleinhirn zu erkennen (s. Abb. 4-8).

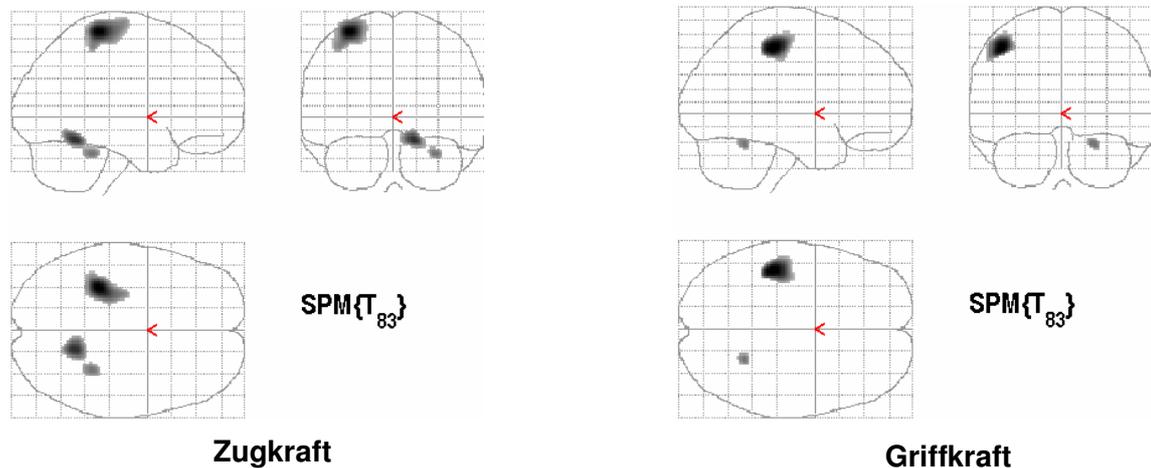


Abbildung 4-8: Glas-Brain Abbildung der Bereiche im Gehirn, deren Blutfluss mit der Zugkraft (linke Abbildung) bzw. der Griffkraft (rechte Abbildung) korrelieren. Auch hier sind der kontralaterale sensomotorische Bereich und das ipsilaterale anteriore Kleinhirn zu sehen. Der Blutfluss verteilt sich wiederum homunkulär.

4.2.2 Interaktionsanalyse

Die Interaktionsanalyse ist von primärem Interesse, denn durch sie kann – bei gleichzeitigem Ausschluss der Aktivität, die durch reine GF- bzw. LF-Erzeugung bedingt ist – der Effekt der GF-LF-Kopplung mit folgendem Kontrast identifiziert werden: $[A - B] - [C - D]$ bzw. $1 -1 -1 1$ in SPM2.

Im ipsilateralen posterioren Kleinhirn ($FWE < 0,05$) war ein Interaktionseffekt zu erkennen (identisch dem Areal, das auch in der Konjunktion auftrat s. Kapitel 4.2.3). Weitere Interaktionseffekte zeigten sich im anterioren Cingulum, im rechten Nucleus caudatus, im linken Gyrus lingualis und in präfrontalen Regionen BA 8 und BA 11 auf ($FDR < 0,05$) (s. Abb. 4-9, 4-10 und Tab 4-9).

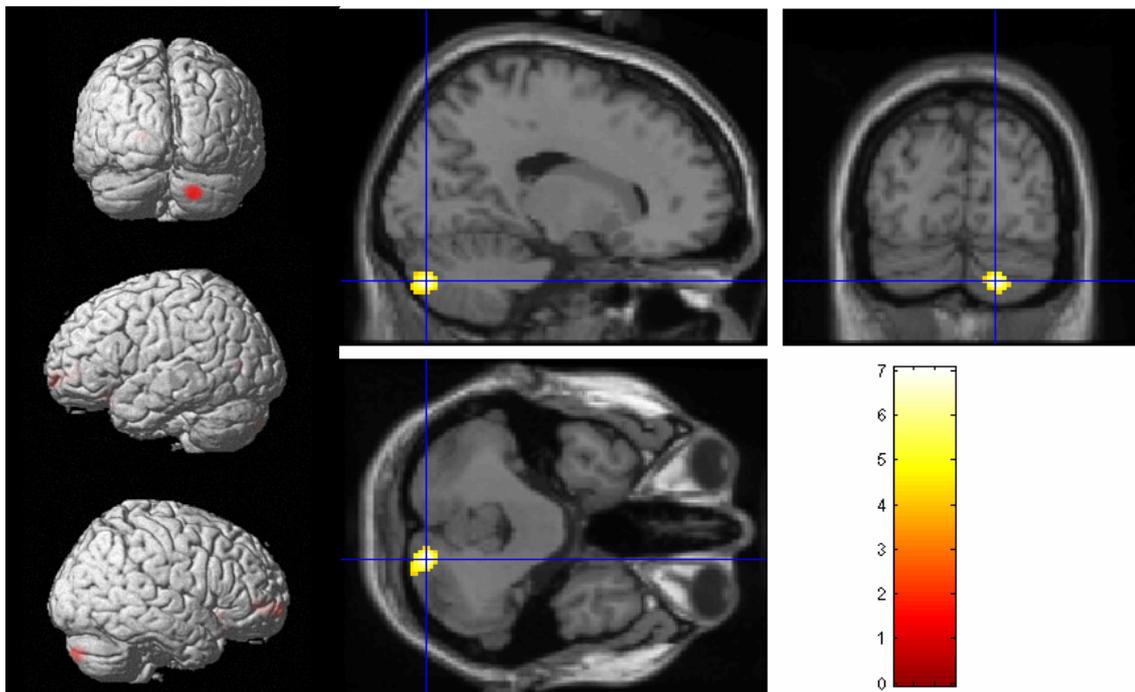


Abbildung 4-9: Interaktionseffekt im ipsilateralen posterioren Kleinhirn nach FDR-Korrektur ($FDR < 0,05$).

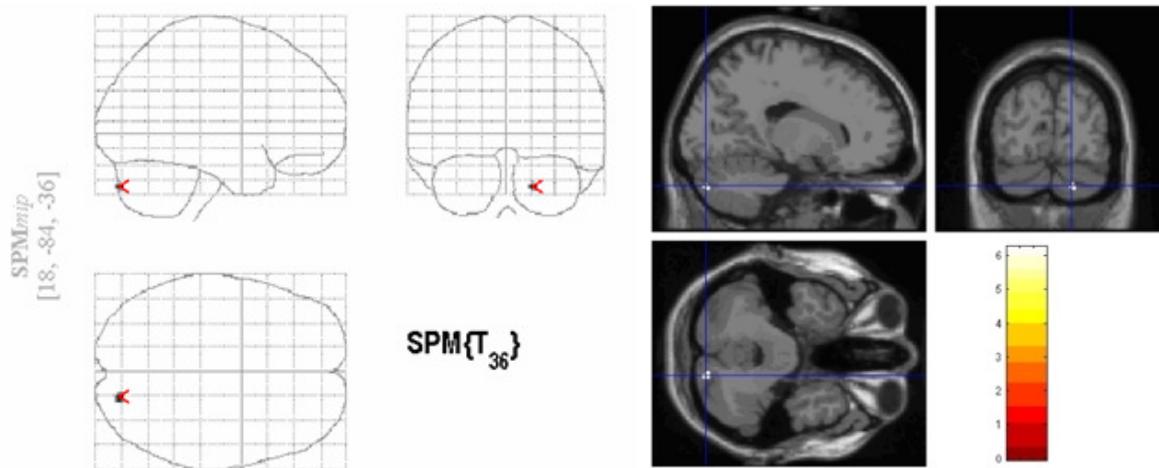


Abbildung 4-10: Interaktionseffekt im ipsilateralen Kleinhirn nach FWE-Korrektur ($FWE < 0,05$).

Cluster-level		Voxel-level						x, y, z (mm)	Region in Talairach space
P (cor)	KE	P (uncor)	P (FWE)	P (FDR)	T	Z	P (uncor)		
0,005	145	0,002	0,013	0,01	6,24	5,11	0,000	18 -84 -36	post. cerebellar lobe, right*
0,000	345	0,000	0,040	0,01	5,81	4,85	0,000	6 52 -2	ant. cingulate (BA 10), right
0,123	50	0,045	0,360	0,017	4,86	4,23	0,000	10 20 -6	caudate nucleus, right
0,264	31	0,105	0,398	0,018	4,81	4,20	0,000	-16 -72 6	lingual gyrus (BA 18), left
0,610	11	0,324	0,461	0,020	4,73	4,14	0,000	22 40 56	sup. front. gyrus (BA 8), right
0,118	51	0,043	0,540	0,023	4,63	4,08	0,000	-4 22 -20	front. lobe (BA 11), left

Tabelle 4-9:

Aktivierte Regionen in der Interaktionsanalyse [(A)-(B)] – [(C)-(D)] in konsekutiver Reihenfolge (FDR < 0,05, extent threshold 10mm). Fettgedruckte Regionen sind nach FWE-Korrektur ($p < 0,05$) signifikant. Die identifizierte Region (x, y, z {mm}): 18 -84 -34 ist auch in der Konjunktionsanalyse signifikant ($p < 0,001$, uncorrected; SVC with 20 mm sphere: P (FEW): 0.002; P (FDR): 0.003; Z 4.69).

Beschriftung: BA = Brodmann area; left: links; right: rechts; cor: korrigiert; uncor: unkorrigiert; FWE: Family wise error; FDR: False discovery rate.

4.2.3 Konjunktion

Um die gemeinsamen Areale zu identifizieren, deren Aktivität in A (GF/LF) sowohl im Vergleich mit B (LF), als auch im Vergleich mit C (GF) höher ist, wurde folgende Analyse durchgeführt:

$[(A) - (B)] \cap [(A) - (C)]$. In SPM2: 1 -1 0 0 \cap 1 0 -1 0; FDR < 0,05.

Die Analyse zeigte ein Areal (identisch dem der Interaktionsanalyse, (s. Kap 4.2.2), im ipsilateralen posterioren Cerebellum, in dem die Aktivität in der Bedingung A höher war als in Bedingungen B und C (FDR < 0,05, small volume correction: 20 Voxel sphere) und das auch ohne Berücksichtigung der Bedingung D identifiziert werden konnte (s. Abb. 4-11). Konjunktionseffekte im primär sensomotorischen Kortex waren nicht zu erkennen, was für vergleichbare Muskelaktivierungsmuster in Bedingung A und den Bedingungen B und C spricht, auch wenn kein EMG abgeleitet wurde.

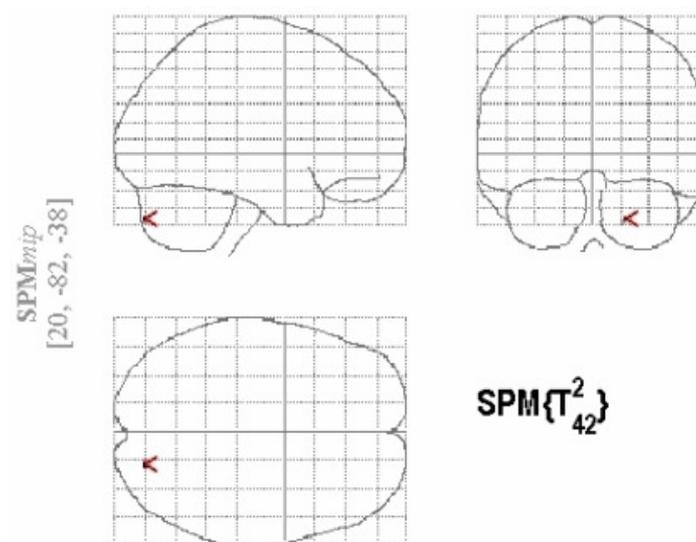


Abbildung 4-11:
Konjunktionsanalyse nach FDR – Korrektur mit $FDR < 0,05$ bleibt nur noch das Areal aus der Interaktionsanalyse übrig.

4.2.4 Masking

Masking des Interaktions-Effektes ($FDR < 0.05$) mit den Kontrasten des Kräfte-niveau korrelierten rCBFs ($p < 0,05$).

1) **Masking („exclusive“)**: 1 -1 -1 1 all (masked [**excl.**] by force)

Mithilfe dieses Maskings werden kraftgradunabhängige Interaktionseffekte sichtbar. Man erkennt, dass der Interaktionseffekt sowohl nach FDR-, als auch nach FWE-Korrektur vorhanden ist (s. Abb.4-12, 4-13).

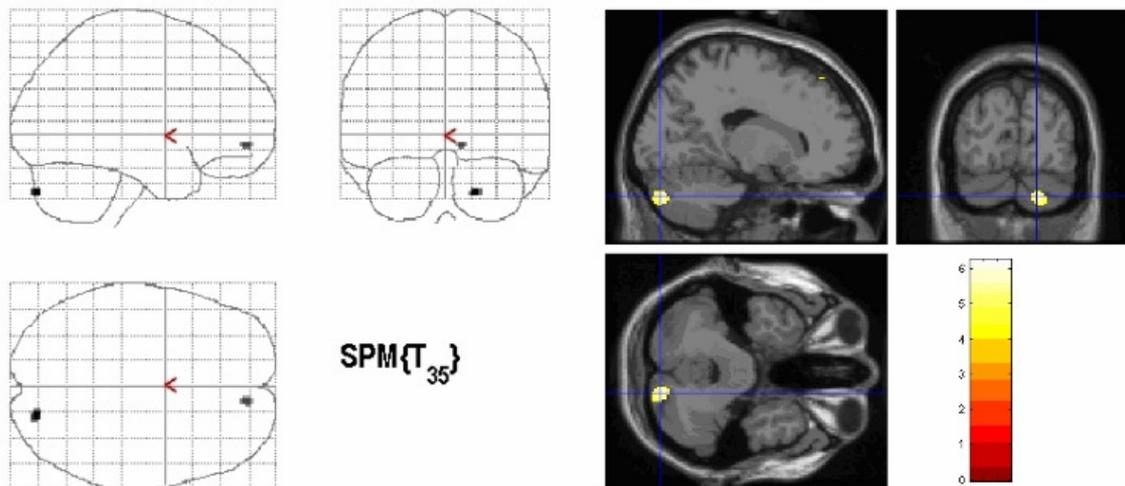


Abbildung 4-12:
Exclusive Masking nach FDR-Korrektur mit $FDR < 0,05$: 1 -1 -1 1 all (masked [excl.] by force; $FDR < 0,05$). Der Interaktionseffekt bleibt bestehen.

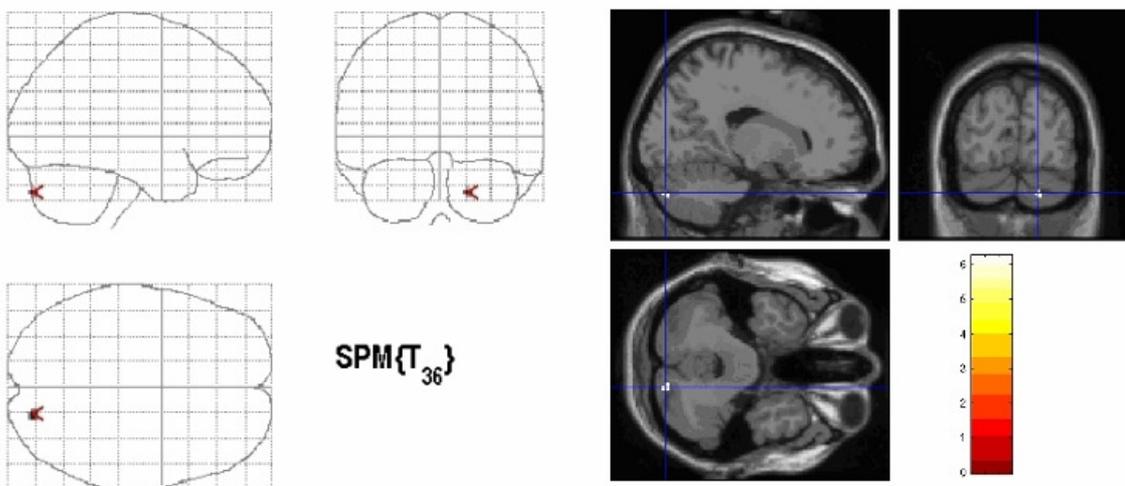


Abbildung 4-13:
Exclusive Masking nach FWE-Korrektur mit $FWE < 0,05$: 1 -1 -1 1 all (masked [excl.] by force; $FWE < 0,05$). Der Interaktionseffekt bleibt bestehen.

2) Masking („Inclusive“): 1 -1 -1 1 all (masked [*incl.*] by force)

Mithilfe des „inclusive“ Maskings werden kraftgradabhängige Interaktionseffekte sichtbar. Der Interaktionseffekt ist nicht mehr vorhanden.

Da beim „inclusive“ Masking diejenigen Areale der Interaktion von GF und LF, welche kraftgradabhängig und beim exclusive Masking diejenigen, welche kraftgradunabhängig aktiviert werden, gezeigt werden, kann geschlussfolgert werden, dass die GF-LF-Kopplung im Kleinhirn unabhängig vom Kraftniveau bzw. der Höhe der aufgewendeten Kraft erfolgt.

4.2.5 Regionaler Cerebraler Blutfluss (rCBF)

Die nachfolgende Abbildung zeigt den individuellen rCBF im ipsilateralen posterioren Cerebellum (s. Abb. 4-14). Die Balken 1–3 entsprechen den Experimentalbedingungen in den drei Kräfteniveaus low, medium und high. Die folgenden drei Balken 4 – 6 stehen für die Kontrollbedingung Zugkraft in den drei Kräfteniveaus. Die Balken 5 – 9 repräsentieren die Kontrollbedingung Griffkraft, wiederum in den drei Kräfteniveaus und die letzten drei Balken stehen für die Ruhebedingung ohne motorische Aktivität.

Es wird erkennbar, dass es keine Modulation des Blutflusses in den einzelnen Bedingungen in Abhängigkeit vom Kraftniveau gibt, sondern dass dieser pro Bedingung für alle drei Kräfteniveaus in etwa gleich bleibt. Weiterhin fällt auf, dass der Blutfluss in der Experimentalbedingung größer ist als in den Kontrollbedingungen Zug- und Griffkraft.

Der Blutfluss in der Ruhebedingung ist höher als in beiden Kontrollbedingungen (siehe Diskussion).

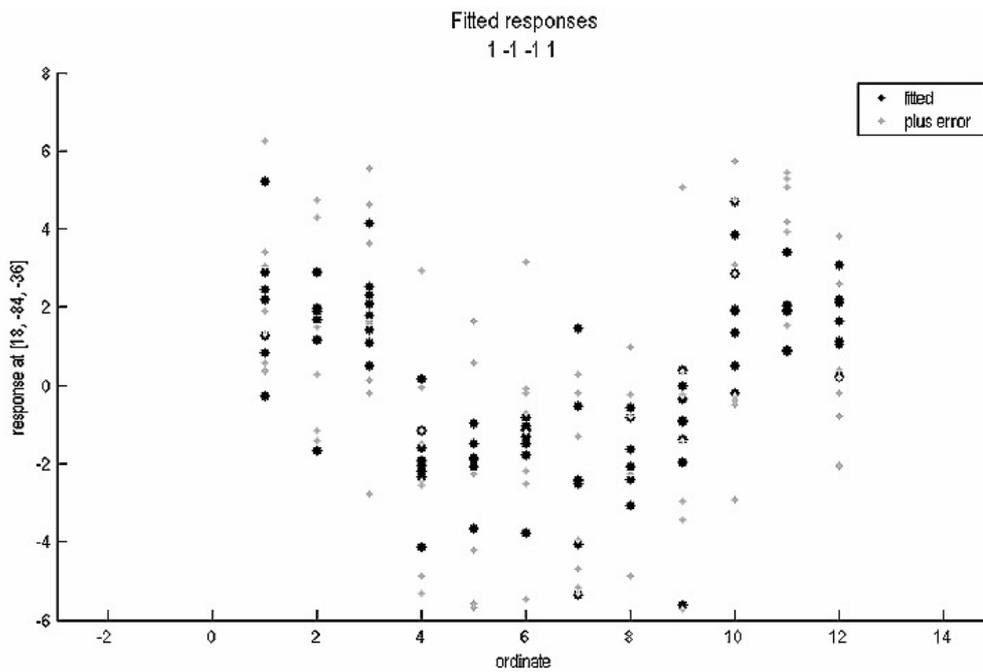


Abbildung 4-14:

Darstellung der individuellen normalisierten rCBF-Werte im ipsilateralen posterioren Cerebellum. Ordinate 1-3: Experimentalbedingung A für die Kräfte-niveaus. Ordinate 4-6: Bedingung B. Ordinate 7-9: Bedingung C. Ordinate 10-12: Bedingung D. Für alle Bedingungen sind die Werte für die Kräfte-niveaus „low“, „medium“ und „high“ angegeben. Die Aktivierung in der Experimentalbedingung A ist höher als der in den Bedingungen B und C und gleich derjenigen in Bedingung D. Es ist keine Modulation der Aktivität in Abhängigkeit vom Kraftniveau zu erkennen.

5. Diskussion

Die Kopplung der Griff- und Lastkraft ist ein automatisierter und zeitlich koordiniert ablaufender Prozess. Verschiedene Studien legen die Vermutung nahe, dass interne Modelle bei der Generierung der antizipatorischen GF-LF-Kopplung die dynamische Interaktion zwischen GF und LF steuern (Wolpert et al. 1995, 1998, 2001; Wing 1996; Flanagan & Wing 1997; Blakemore et al. 1998, Wolpert & Flanagan 2001), (s. Kapitel 1.1.2).

Des Weiteren deuten vermehrt Hinweise daraufhin, dass Interne Modelle im Kleinhirn lokalisiert sind. Insgesamt jedoch steht die Aufdeckung der zentralen Repräsentation der antizipatorischen LF-GF-Kopplung durch funktionelle Neurobildgebung - und damit ein verbessertes Verständnis derselben - erst am Anfang ihrer Erforschung. Daher verfolgte diese PET-Aktivierungsstudie, in der das gesamte Gehirn untersucht wurde, vor allem zwei Ziele:

Erstens, die zentrale Repräsentation bzw. die Lokalisation interner Modelle für automatisierte GF-LF-Kopplung (bei gleichzeitiger Aufzeichnung des erfolgten motorischen Outputs) zu untersuchen.

Zweitens sollte untersucht werden, ob unterschiedliche Voraussetzungen bzw. Umweltbedingungen in Form von veränderten Kräfteniveaus von einem lokoregionär definierten internen Modell verarbeitet werden oder ob es kräfteabhängige Module gibt, also, ob mehrere interne Modelle bei sich ändernden Kräfteniveaus aktiviert werden.

Aus den gemessenen Verhaltensdaten geht hervor, dass die isometrische Zugkraftproduktion in allen drei Kräfteniveaus mit einer sehr präzise adaptierten Griffkraftproduktion einherging (s. Kapitel 4.1.1). Im Vergleich mit Bedingung D (Ruhe) induzierte die Experimentalbedingung (A) eine Aktivierung des kontralateralen sensomotorischen Kortex, der supplementär motorischen Area (SMA), beider inferiorer Parietallappen und des Kleinhirns. Hier war die

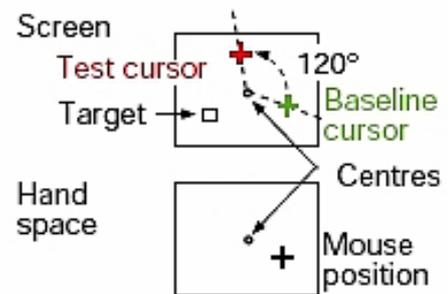
Aktivierung in der rechten Hemisphäre höher, als in der linken, ein Ergebnis, das bereits in früheren Studien berichtet wurde (Ehrsson et al. 2000, 2001; Kinoshita et al. 2000; Kutz-Buschbeck et al. 2001). Während die Bedingungen B und C umschriebene und größtenteils überlappende Areale aktivierten, war das primäre Ziel der Studie, diejenigen Areale zu identifizieren, die speziell am Prozess der GF-LF-Kopplung involviert sind.

Unsere Analysen deuten auf eine Beteiligung des Kleinhirns, des Nucleus Caudatus und den frontal assoziierten Arealen hin (s. Tabelle 4-9). Der signifikanteste aller Effekte fand sich im ipsilateralen posterioren Kleinhirn, was für eine zerebelläre Repräsentation interner Modelle für die GF-LF-Kopplung spricht und somit eine Bestätigung unserer a priori Hypothese darstellt. Unsere Schlussfolgerung beruht auf der Interaktions- und Konjunktionsanalyse, von denen Erstere neuronale Aktivität im Rahmen der Interaktion der Griff- und Zugkräfte aufzeigt, während Letztere diejenige Aktivität aufzeigt, welche die Einzelkräfte GF und LF übersteigt. Es ist das erste Mal, dass diese Schlussfolgerung im Rahmen einer Bildgebungsstudie gerechtfertigt gezogen werden kann, da durch das hier verwendete Paradigma äquivalente Kräfte zwischen der Experimentalbedingung A und den Bedingungen B und C erbracht wurden. Dies ist äußerst wichtig, da eine höhere Kraftproduktion in Bedingung A eine Veränderung der zerebralen bzw. zerebellären Durchblutung (rCBF) hätte erzeugen können, die den Kräftekopplungsprozess hätte maskieren oder sogar vortäuschen können. Des Weiteren konnte so davon ausgegangen werden, dass bei den Analysen diejenige Aktivität, die durch die isolierte GF- bzw. LF- Produktion bedingt war, mit Sicherheit herausgerechnet werden konnte.

Unsere PET-Daten ergänzen neuere Resultate der Neurobildgebung, die *in vivo* erste Hinweise darauf gaben, dass das Kleinhirn an der Etablierung (Imamizu et al. 2000, 2003) und der Umsetzung (Kawato et al. 2003) interner Modelle beteiligt ist. Imamizu et al. (2000) visualisierten erstmals die vermutete zerebelläre Repräsentation neu erlernter interner Modelle mittels fMRI.

Die Aufgabe bestand darin, ein sich zufällig bewegendes Objekt auf einem Bildschirm mit einer Computermaus zu verfolgen, wobei entweder eine normale Maus, oder eine Maus mit einer einprogrammierten neuen Rotations-Transformation als Fehlersignal („new tool“) Verwendung fanden.

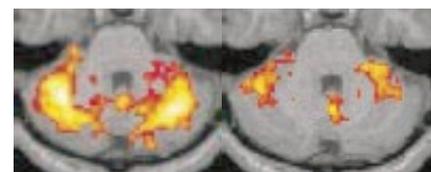
Abbildung 5-1:
 Änderung der Cursorposition im Verhältnis zur Mausposition.
 Beschriftung: Target: Ziel; Screen: Bildschirm; Hand space: Bewegungsraum der Hand
 Courtesy of: Imamizu et al. 2000.



Bei dieser neuen Maus wurde die Position des Cursors auf dem Bildschirm um 120° rotiert (s. Abb. 5-1). Die Bedingung mit der normalen Maus war in dieser Studie die „Baseline-Bedingung“, die Bedingung mit der rotierten Maus die Experimentalbedingung.

Während des visuomotorischen Lernprozesses zeigte sich eine zum Fehlersignal proportionale, ausgedehnte bilaterale zerebelläre Aktivität (s. Abb. 5-2 links), die im Verlauf des Lernprozesses abnahm. Weiterhin beobachteten Imamizu et al. eine bilaterale Aktivierung in der Nähe der posterioren, superioren zerebellären Fissur, nachdem das Fehlersignal nach erfolgtem Lernprozess annähernd ausgeglichen war (s. Abb. 5-2 rechts).

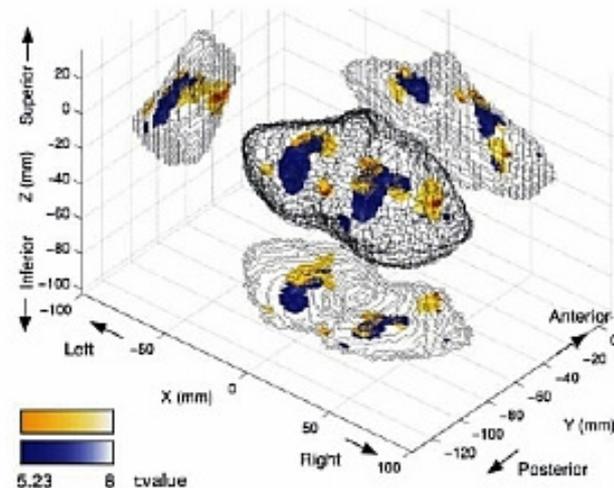
Abbildung 5-2:
 Aktivität vor (li.) und nach (re.) dem Lernprozess.
 Courtesy of: Imamizu et al. 2000.



Hieraus schlossen die Autoren, dass diese von der Targetgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit und Anstrengung unabhängige Aktivierung am wahrscheinlichsten der Aneignung eines neuen internen Modells entspricht, welches die veränderte Beziehung der Cursor- zur Mausposition repräsentiert („forward model of a new tool“).

In einer weiteren Studie von Imamizu et al. (2003) erfolgte die Objektverfolgung auf dem Bildschirm mithilfe zweier Mäuse mit modifizierten Eigenschaften („two novel tools“): Die eine war wieder um 120° gedreht, die andere war in ihrer Anzeigegeschwindigkeit verändert. Zusammenfassend konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass, nach dem motorischen Lernprozess im Umgang mit den beiden Mäusen, zwei unterschiedliche, sich jedoch teilweise überlappende Areale im lateralen Cerebellum aktiviert wurden (s. Abb.5-3).

Abbildung 5-3:
Aktivierte Areale durch die rotierte Maus (orange) und durch die Maus mit veränderter Geschwindigkeit (blau).
Courtesy of: Imamizu et al. 2003.



Die dort berichtete Lokalisation der Repräsentation interner Modelle für „novel tools“ unterscheidet sich von den Ergebnissen dieser Arbeit für erworbene automatisierte Griffkraft-Lastkraft-Kopplung. Die Repräsentation neu erworbener motorischer Werkzeuge liegt im lateralen Cerebellum, eine Region, die *kognitiven*

Verarbeitungsprozessen zugeschrieben wird, während das von uns dargestellte Gebiet im posterioren Cerebellum der *motorischen und somatosensorischen* Verarbeitung zugeordnet wird (Imamizu et al. 2003) (s. Abb. 5-4). Es ist daher wahrscheinlich, dass diese Unterschiede zwischen verschiedenen Studien ihre Ursache in unterschiedlichen Graden der Automatisierung der untersuchten motorischen Aufgabe haben.

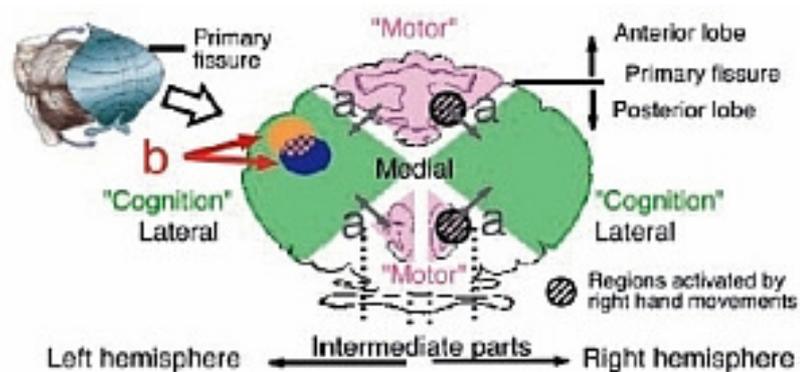


Abbildung 5-4:

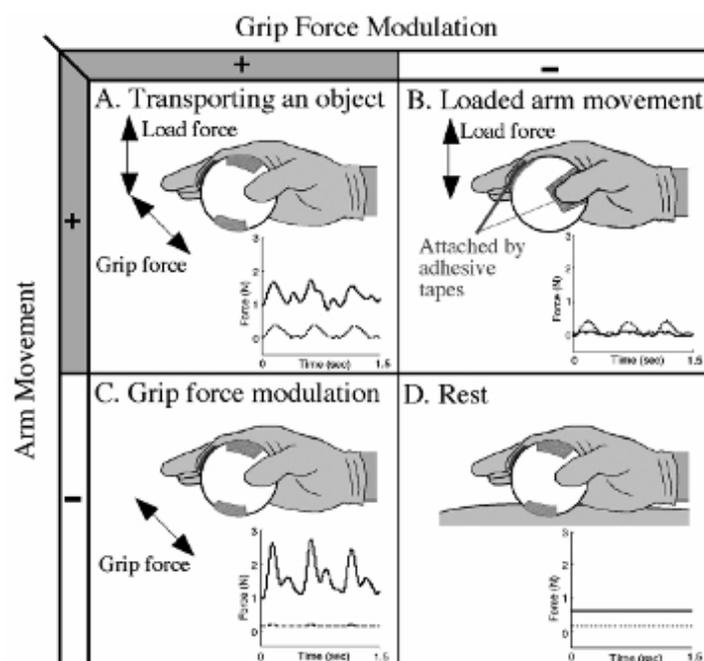
Ansicht des Cerebellums. Anteriore und posteriore Areale („anterior“ bzw. „posterior lobe“) werden motorischen („Motor“), laterale Areale („Lateral“) kognitiven („Cognition“) Funktionen zugeordnet. Schwarz schraffierter Kreis: Regionen, die von Bewegungen der rechten Hand aktiviert werden.

Beschriftung: Left hemisphere: Linke Hemisphäre; Right hemisphere: Rechte Hemisphäre.
 Courtesy of: Imamizu et al. 2003.

So konnte in unserer Studie ein hoher Grad an Präzision gemessen werden, was für einen automatisierten Ablauf spricht, während Imamizu et al. am Ende der Datenakquisition in der Test-Bedingung immer noch eine leicht höhere Fehlerrate nachwies als in der Baseline-Bedingung. Aufgrund dieser Daten ist zu diskutieren, ob die Informationen bzw. zentrale Repräsentationen automatisierter und neuer Handlungsabläufe in unterschiedlichen zerebellären Regionen gespeichert wurden und hier zwischen *kognitiven* und *sensomotorischen* Abschnitten unterschieden werden kann. Zukünftige Studien werden diese Hypothese im Detail untersuchen müssen.

In einer neurobildgebenden Studie von Kawato et al. (2003) wurde, ähnlich wie in dieser Studie, die zerebelläre Repräsentation des internen Modells für die GF-LF-Kopplung untersucht. Mittels fMRI wurde das Gehirn sechs gesunder Probanden bei der Ausführung einer motorischen Aufgabe untersucht, die in einer Griffkraft-Transport-Bewegung bestand, mit dem Ziel, das Abrufen eines etablierten internen Modells darzustellen. Das Paradigma bestand aus vier Bedingungen: Transport eines Objektes (A), Armbewegung ohne Griffkraft (B), Griffkraftmodulation (C) und Ruhebedingung (D). In Bedingung (B) war das Objekt mit Klebestreifen am Finger befestigt, um Griffkräfte bei der Armbewegung zu vermeiden. In Bedingung (C) wurde eine Transportbewegung ausgeschlossen (s. Abb. 5-5).

Abbildung 5-5:
Paradigma der Studie von Kawato et al.
Beschriftung: Grip Force Modulation: GF-Modulation; Arm Movement: Armbewegung. A. Transport des Objektes; Load force: LF; Grip force: GF. B. LF-Erzeugung, Finger mit Klebestreifen am Objekt befestigt. C. GF-Modulation. D. Ruhebedingung.
 Courtesy of: Kawato et al. 2003.



Zur Darstellung der neuronalen Aktivität, die mit dem internen Modell assoziiert ist, dienten, ähnlich wie in unserer Studie, zwei statistische Auswertungen: Zum einen eine Konjunktionsanalyse (conjunction analysis) um diejenigen Bereiche zu identifizieren, in denen gilt $(\text{Transport} > \text{LF}) \cap (\text{Transport} > \text{GF-Modulation})$ bzw.

$(A > C) \cap (A > B)$. Zum Anderen eine Interaktionsanalyse, um diejenige Gehirnaktivität zu identifizieren, die speziell mit der Koordination zwischen Armbewegung und Griffkraftmodulation assoziiert ist (transport – loaded arm movement) – (grip force modulation – rest) bzw. $(A - B) - (C - D)$.

Die Konjunktionsanalyse ergab ein Gebiet im rechten (ipsilateralen) anterioren Cerebellum (s. Abb. 5-6 rechts), das höhere Aktivität während der Transportbedingung (A) im Vergleich mit den beiden Kontrollbedingungen (B) und (C) zeigte. In der Interaktionsanalyse konnte dieses Areal nicht reproduziert werden. Stattdessen wurde eine zerebelläre Region im linken (kontralateralen) posterioren Cerebellum lokalisiert (s. Abb. 5-6 links), welches während allen drei Bedingungen mit motorischer Aktivität (A – C) durch eine reduzierte BOLD Aktivität im Vergleich mit der Ruhebedingung charakterisiert war.

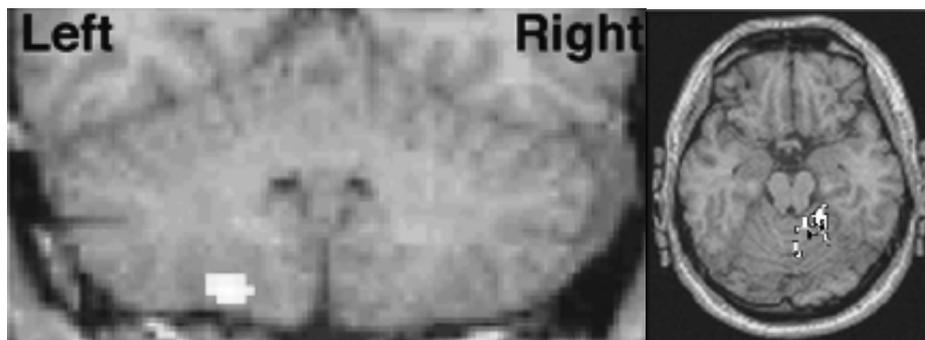


Abbildung 5-6:

Links: Interaktionsanalyse: linkes posteriores Cerebellum. Rechts: Konjunktionsanalyse: rechtes anteriores Cerebellum. Beschriftung: Left: links; Right: rechts.

Courtesy of: Kawato et al. 2003.

Der entscheidende Nachteil jener Studie ist, dass während der fMRI Untersuchungen die erbrachten Kräfte der Probanden nicht erfasst wurden, so dass nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann, dass die mit motorischer Aktivität in Verbindung stehenden Änderungen im BOLD Signal, diejenigen Änderungen verschleiert oder sogar simuliert haben, die im Zusammenhang mit der prädiktiven Kraftkontrolle stehen.

Kawato et al. berichten von zwei Arealen: Eines im anterioren Cerebellum, das Andere im kaudalen posterioren Cerebellum. Basierend auf unseren Daten, in denen die Kräfte der Probanden während den Untersuchungen registriert wurden, schließen wir, dass der anteriore Teil des Cerebellums bei Veränderungen des Kraftniveaus unterschiedlich aktiviert wird, was sowohl mithilfe der Subtraktionsanalyse (Subtraktion der einzelnen motorischen Bedingungen von der Ruhebedingung, s. Kap. 4.2.2) als auch mithilfe des Maskings (s. Kap. 4.2.4) gezeigt werden konnte. Die Bedeutung des anterioren Cerebellums für die Steuerung der Kraftproduktion bestätigt Daten funktioneller Bildgebung mit PET (Dettmers et al. 1995) und fMRI (Nitschke et al. 1996). Dieses Areal steht außerdem mit der Steuerung der Bewegungsgeschwindigkeit in Verbindung (Imamizu et al. 2003). Werden, wie in unserer Studie geschehen, die Kräfte während der Messungen registriert, zeigen weder die Konjunktions- noch die Interaktionsanalyse in diesem Areal rCBF-Veränderungen, die in Zusammenhang mit GF-LF-Kopplung stehen.

Für die Betrachtung der prädiktiven GF-LF-Kopplung ist daher eine bestimmte zerebelläre Region von besonderem Interesse: Kawato et al. berichten von einer Region im linken (kontralateralen) posterioren Cerebellum, das mit der Interaktion zwischen Armbewegung und Griffkraft assoziiert ist, wobei die nicht erfolgte gleichzeitige Kraftregistrierung in diesem Kontext kritisch zu betrachten ist. Es ist dennoch äußerst interessant, dass unsere PET-Daten für den Prozess der GF-LF-Kopplung ein Areal im rechten (ipsilateralen) posterioren Cerebellum lokalisierten, das annäherungsweise homolog dem von Kawato et al. gefundenen, jedoch kontralateral gelegenen Areal ist.

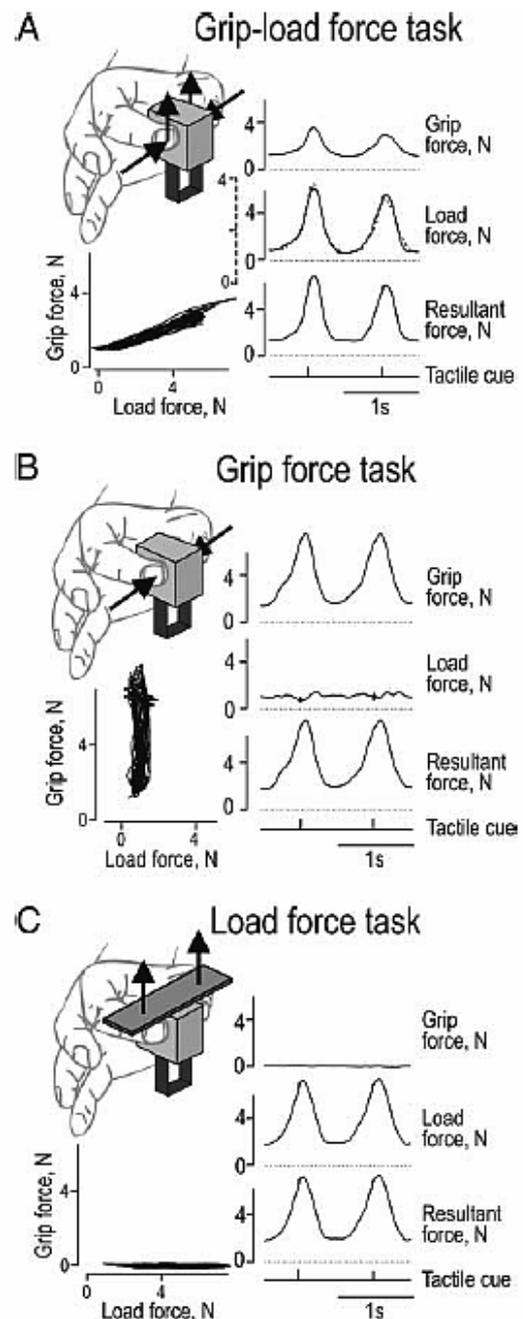
Sowohl in unserer, als auch in der Studie von Kawato et al. war die Aktivität von Bedingung A höher als in den Bedingungen B und C, jedoch übertraf keine der drei Bedingungen den rCBF der Ruhebedingung D (s. Abb. 4-14, Kap. 4.2.5). Daher wurde diese posteriore zerebelläre Region in beiden Studien im Vergleich mit der Ruhebedingung nicht aktiviert. Dieses niedrige Aktivierungsniveau ist mithilfe der vorliegenden Daten schwierig zu interpretieren, da mittels der PET eine Differenzierung zwischen einer Zunahme des rCBF durch Input afferenter

Synapsen oder durch Output inhibitorischer Purkinjezellen nicht möglich ist. Es gibt Hinweise, dass Langzeitunterdrückung (Long-term depression = LTD), die durch Afferenzen aufsteigender Kletterfasern an Parallelfaser Purkinjesynapsen vermittelt wird, eine entscheidende Rolle beim zerebellären Lernprozess darstellt (Albus 1971; Ito 1986, 2001; Marr 1969; Thompson et al. 1997). Es ist in diesem Zusammenhang interessant, dass der Lernprozess motorischer Abläufe mit einer Verringerung der zerebellären Aktivität einhergeht, die in unmittelbarer Nachbarschaft zu dem von uns gefundenen linken posterioren Areal gelegen ist (Doyon et al. 2003). Dies spiegelt die funktionale Plastizität beim Erlernen motorischer Aufgaben wider und kann bei automatisierten Prozeduren, wie sie hier untersucht wurden, von Bedeutung sein. Eine weitere mögliche Erklärung bietet die Tatsache, dass durch neuronale Bildgebung gezeigt werden konnte, dass imaginierte motorische Abläufe (Decety et al. 1990; Gerardin et al. 2000) oder motorische Erinnerungen (Andreasen et al. 1999) eine Erhöhung der zerebellären Aktivität zur Folge haben können. Dieses könnte hier beim Betrachten des Feedbacks bzw. der oszillierenden horizontalen Linie auf dem Computerbildschirm der Fall gewesen sein, da sie die Höhe der aufzuwendenden Kraft darstellte. Es soll aber betont werden, dass die Gesamtsumme exzitatorischer und inhibitorischer synaptischer Aktivität im rechten posterioren Cerebellum (mutmaßlich zu den zerebellären Purkinjezellen dieser Region) während der koordinierten GF-LF-Kopplung (Bedingung A) signifikant höher war als in Bedingungen B und C (s. Konjunktion, Kap 4.2.3). Dies entspricht einer erhöhten neuronalen Aktivität bei der Verarbeitung der koordinierten prädiktiven Kraftregulation, und wir gehen davon aus, dass diese erhöhte neuronale Aktivität in engem Zusammenhang mit der räumlich-zeitlich sehr präzisen prädiktiven GF-LF-Kopplung steht. Es ist bekannt, dass Purkinje-Zellen genaue Aktionsphasen bestimmen können (Frysinger et al. 1984; Ohtsuka & Noda 1995), indem sie tiefe zerebelläre Kerngebiete inhibieren. Während in den tiefen zerebellären Kernen weder in unserer noch in Kawatos Studie ein Interaktionseffekt zu sehen war, wäre die entsprechende Zielstruktur der Nucleus interpositus im posterioren

intermediären Cerebellum, der bei der Ausführung zielgerichteter- und Greifbewegungen beteiligt ist (van Kan et al. 1993).

In einer fMRI Studie von Ehrsson et al. (2003) mit einem ähnlichen Paradigma wie in unserer Studie (s. Abb. 5-7) wurden die Kräfte während der Scans aufgezeichnet.

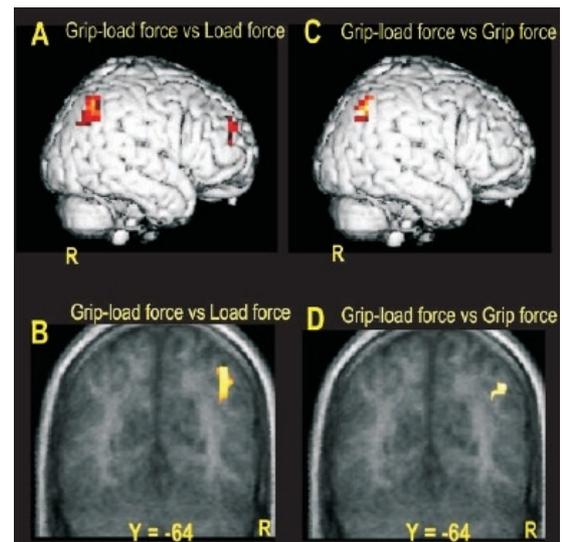
Abbildung 5-7:
 Paradigma der Studie von Ehrsson et al. 2003.
 Beschriftung: A. Grip-load force task: GF-LF-Kopplung;
 Grip force: GF; Load force: LF; Resultant force:
 Resultierende Kraft. Tactile cue: Taktile Trigger. B. Grip
 force task: Isolierte GF-Produktion. C. Load force task:
 Isolierte LF-Produktion.
 Courtesy of: Ehrsson et al. 2003.



Ähnlich wie in unserer Studie wurde eine kraftabhängige Änderung des BOLD-Signals im anterioren Cerebellum festgestellt. Der zerebelläre Interaktionseffekt der GF-LF-Kopplung jedoch wurde nicht dargestellt, da sich diese Zielregion außerhalb des Sichtfeldes (field of view = FOV) befand, welches auf supratentorielle Bereiche und das obere Drittel des Cerebellums beschränkt war. Weiterhin fanden

Ehrsson et al. eine Region im ipsilateralen, inferioren parietalen Kortex, die mit Kraftkopplung assoziiert war (s. Abb. 5-8). Während auch wir eine Aktivierung im ipsilateralen, inferioren parietalen Kortex (BA 40) beim Vergleich der GF-LF-Kopplungsaufgabe (Bedingung A) mit der Ruhebedingung D fanden, zeigten weder die Interaktionsanalyse noch die Konjunktionsanalyse, dass diese Region speziell mit der GF-LF-Kopplung assoziiert ist. Rechtsseitige inferior-parietale Aktivität war auch in Bedingungen B und C sichtbar (s. Tab. 4-7 und 4-8). Es ist jedoch möglich, dass diejenige Aktivierung, die mit den Bedingungen der isolierten Kraftproduktion (Bedingungen B und C) assoziiert sind, andere Kopplungsbezogenen aktivierte Areale maskiert hat, so dass weniger ausgeprägte Repräsentationen des Kopplungsmechanismus nicht zur Darstellung kamen.

Abbildung 5-8:
Inferiorer parietaler Kortex.
A und B: GF/LF vs. LF. C und D: GF/LF vs. GF.
Courtesy of: Ehrsson et al 2003.



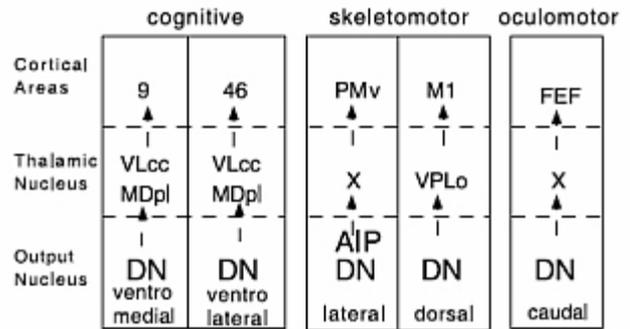
Es ist sehr unwahrscheinlich, dass eine einzige Gehirnregion für die Kontrolle der Kraftprädiktion verantwortlich ist. Neben dem Kleinhirn, dem das Hauptaugenmerk dieser Studie galt, konnten wir außerdem mit Kraftkopplung in Zusammenhang stehende Regionen im rechten Nucleus caudatus, dem anterioren Cingulum, dem linken Gyrus lingualis und in frontalen Assoziationsarealen (s. Tabelle 4-9) ermitteln. Während die Repräsentation interner Modelle im Kleinhirn mit großer

Wahrscheinlichkeit anzunehmen ist, werden die Mechanismen, mithilfe derer ausführende Regionen des zerebralen Kortex mit diesen Informationen interagieren noch nicht genau verstanden. Es besteht die Hypothese, dass interne Modelle für die jeweiligen Kontexte als „Responsibility-Estimators“ fungieren (Wolpert & Kawato 2001; Imamizu et al. 2004) und die „Verantwortung“ jedes einzelnen Moduls in dieser Situation bestimmen. Vorhersagefehler (estimation errors) werden von präfrontalen Kortices verarbeitet, die als „Responsibility Predictor“ dienen. Auf diese Weise erhält das Kleinhirn Feedback mit Informationen darüber, welchen Anteil ein internes Modell am gesamten Output hat (Imamizu et al 2004). Rechenmodelle wie das „Hierarchical Modular Selection and Identification for Control“(H-MOSAIC) gehen von multiplen hierarchisch angeordneten Stufen interner Repräsentationen für das sensomotorische System aus, die sowohl während der Kontrolle als auch während des Lernprozesses für motorische Tätigkeiten interagieren (Wolpert et al. 2003, Haruno et al. 2004) (s. Kap 1.1.2.2.).

Innerhalb einer Stufe kommt es durch zerebro-zerebelläre Verbindungen zu kompetitiver Interaktion, so dass verschiedene Teile des Kleinhirns vermutlich als Teil der HMOSAIC-Struktur dienen (Haruno et al. 2004).

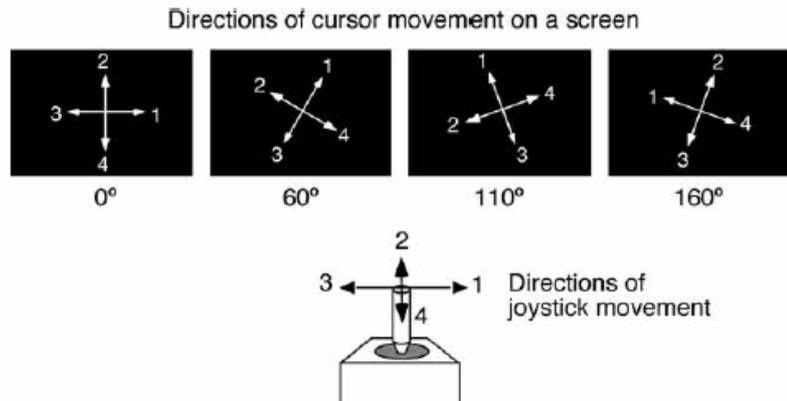
Mithilfe des HSV-I (Herpes Simplex Virus), das im ZNS transneural und retrograd transportiert wird, untersuchten Middleton und Strick (2001) den Ursprung zerebellärer Outputregionen zu kortikalen Regionen. Sie konnten zeigen, dass das Kleinhirn und die Basalganglien mit einer Vielzahl von Regionen im zerebralen Kortex spezifische „closed loop circuits“ bilden (s. Abb. 5-9), unter anderem zu frontalen, prämotorischen und den primär motorischen Kortices.

Abbildung 5-9:
 Kortikale Projektionen des Kleinhirns (über den Thalamus).
 Beschriftung: Thalamic Nucleus: Thalamischer Nucleus; Cortical Areas: Kortikale Areale;
 Cognitive: Kognitiv; skeletomotor: skeletomotorisch; oculomotor: Okulomotorisch
 Courtesy of: Haruno et al. 2004



Eine weitere Studie von Imamizu et al. (2007) untersuchte die Restrukturierung des ZNS bei der Etablierung neuer interner Modelle. Hierfür sollten Probanden mit drei verschieden stark rotierten Mäusen eine Objektverfolgungsaufgabe durchführen. Die Mäuse waren um 60°, 110° bzw. 160° rotiert (s. Abb. 5-10).

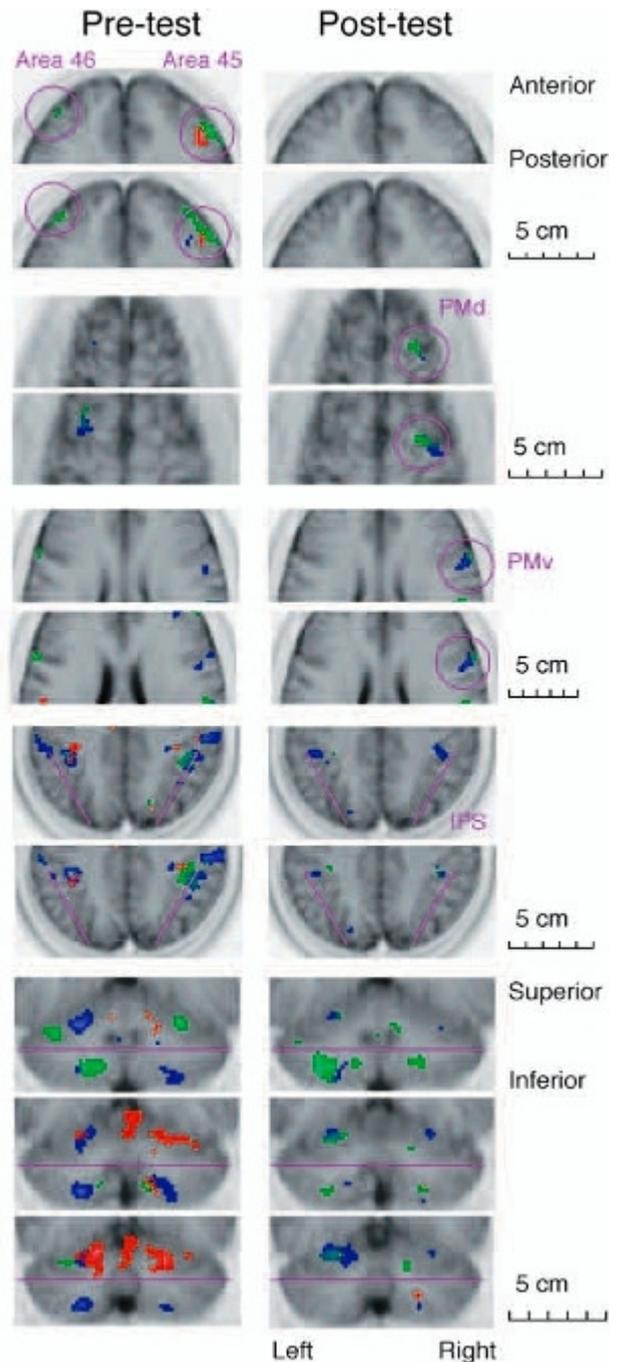
Abbildung 5-10:
 Rotation der Mausposition.
 Courtesy of: Imamizu et al. 2007.



Im ersten Teil der Studie wurden die Probanden in einem fünf Tage dauernden Lernprozess mit den um 60° und 160° rotierten Mäusen vertraut gemacht, bevor mittels fMRI die Gehirnaktivität bei der Manipulation aller drei Mäuse gemessen wurde („pre-test“-Scan). Im zweiten Teil der Studie wurden die Probanden in einem 25-minütigem Lernprozess mit der um 110° rotierten Maus vertraut gemacht, bevor die Aktivität im Gehirn wie in den pre-test-Scans gemessen wurde („post-test-Scans). Im Vergleich der pre-test mit den post-test scans zeigte sich für

die neu zu erlernende Aufgabe mit der um 110° rotierten Maus eine Zunahme der Aktivität in prämotorischen Regionen, der SMA und im inferioren Cerebellum, während die Aktivität in den frontalen und parietalen Regionen abnahm (s. Abb. 5-11).

Abbildung 5-11:
Aktivitätsänderung zwischen der Pre-test und Post-test Bedingung. Erläuterungen siehe Text.
 Courtesy of: Imamizu et al. 2007.



In Übereinstimmung mit dem HMOSAIC-Modell und der generalization capability konnte geschlussfolgert werden, dass bis zur Etablierung eigener interner Modelle für neue motorische Aufgaben bereits bestehende interne Modelle (in diesem Fall die internen Modelle für die um 60° bzw. 160° rotierte Maus) über frontale und parietale Regionen die Steuerung der neuen Aufgabe übernehmen können. Die neuen internen Modelle werden im inferioren Cerebellum etabliert und kommunizieren direkt mit prämotorischen Regionen und der SMA.

Unsere Ergebnisse könnten miteinander verbundene zerebro-zerebelläre Netzwerke repräsentieren. Allerdings erlaubt das Studiendesign keine weiteren Aussagen über mögliche Netzwerkinteraktionen. Von den hier berichteten frontalen Arealen wird die „cingulate motor area“ im Rahmen motorischer Steuerungsmechanismen aktiviert (Deiber et al. 1999; Paus et al. 1993; Picard & Strick 1996), während präfrontale Aktivierungen bei Aufmerksamkeit erfordernden Aufgaben beschrieben wurden (Hazeltine et al. 1997). Das anteriore Cingulum ist am internen Fehlermonitoring beteiligt (Carter et al. 1998). Unsere Ergebnisse deuten zwar auf eine hohe Automatisierung hin, es ist dennoch höchst plausibel, dass Fehlererkennung und -überwachung bei fehlendem visuellem Feedback erfolgt. Eine Studie von Vaillancourt et al. (2003), deren Paradigma Kraftproduktion beinhaltete, zeigte sehr ähnliche Aktivierungsmuster während „motor memory“ Konditionen, also der Kraftproduktion ohne visuellem Feedback. Dies war assoziiert mit Aktivität im anterioren Teil des Cingulums und im präfrontalen Kortex. Es kann also sein, dass die GF-LF-Kopplung zusätzlicher Überwachung unterliegt, wenn die Konsequenzen der Bewegung (durch mangelndes Feedback) nicht offensichtlich sind. Weitere Studien haben gezeigt, dass die Basalganglien an der Kontrolle der Fingerkräfte während Objektmanipulation beteiligt sind (Fellows et al. 1998; Gordon et al. 1997; Wenzelburger et al. 2002). Es gibt allerdings wenig experimentelle Daten, die eine unmittelbare Rolle der Basalganglien an der prädiktiven Kraftkopplung bestätigen (Nowak & Hermsdörfer 2002). Die Beteiligung des Gyrus lingualis an dieser

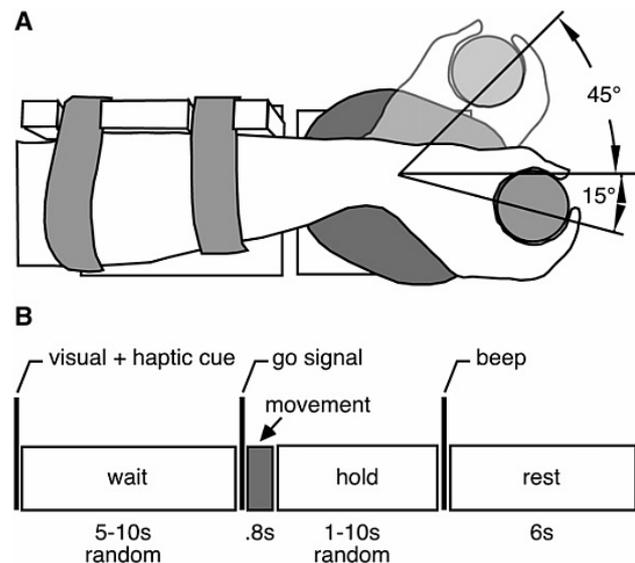
Aufgabe ist unklar, könnte aber bei identischem visuellen Input mit visueller Aufmerksamkeit assoziiert sein (Gallant et al. 2000).

Eine neuere Studie setzte sich mit der Frage nach den zentralen Repräsentationen bei der Antizipation externer Störgrößen auf eine motorische Aufgabe auseinander (Zimbelman et al. 2007). Das Paradigma bestand darin, im MRT-Scanner mittels eines Roboters 200 schnelle, zielgerichtete Flexionen im Handgelenk auszuführen. Jede Flexion wurde von dem Roboter in eine Lastkraft (K) übersetzt, deren Größe sich mit jeder Bewegung pseudorandomisiert änderte. Um den Lernprozess zu untersuchen wurde die Korrelation zwischen dem aktuellen Fehler einer Bewegung mit drei Größen untersucht: Dem vorhergehenden motorischen Fehler (E1), der aktuellen Amplitude der Änderung der Bewegung (K) und der vorhergehenden Änderung der Bewegung (K1). Mithilfe dieses Ansatzes wurde die Vorhersage eines Probanden über die Amplitude der nächstfolgenden Störung estimiert, da dies die Aktivität des internen Modells für jede folgende Bewegung darstellt. Auch hier konnte in Übereinstimmung mit vorherigen Studien gezeigt werden, dass u.a. dem Kleinhirn eine entscheidende Rolle bei der Konstitution interner Modelle zukommt. Des Weiteren wurden Areale in den Basalganglien, im Hippocampus/ Parahippocampus, im prämotorischen Kortex und im anterioren Cingulum identifiziert, die am Aufbau interner Modelle beteiligt sind.

Studien mit der Fragestellung nach der Rekrutierung interner Modelle bestätigen die Hypothese des Kleinhirns als Ort der Repräsentation interner Modelle, (Bursztyn et al. 2006). Das Paradigma der Studie bestand aus einer Experimentalbedingung („MOVE“-Aufgabe), in der die Probanden im Scanner liegend ein zylinderförmiges Objekt in der Hand hielten und eine Flexionsbewegung im Handgelenk ausführten. In einer Kontrollbedingung wurde dieselbe Aufgabe ohne das Objekt in der Hand ausgeführt („FREE“-Aufgabe), während in zwei weiteren Bedingungen entweder eine reine Druckkraft auf das Objekt ausgeübt wurde („ISO-GRIP“-Aufgabe) oder eine isometrische

Kraftentwicklung im Handgelenk erzeugt wurde („ISO-TORQUE“-Aufgabe). Die Probanden erhielten eine visuelle und haptische Information über die auszuführende Aufgabe, bevor 5-10 s später der Befehl zur tatsächlichen Ausführung erfolgte (s. Abb. 5-12).

Abbildung 5-12:
 Experimentalbedingung der Studie von Bursztyn et al. 2006. A: Bewegungsumfang der Flexion im Handgelenk. B: zeitlicher Ablauf der Scans. Nach einer visuellen und haptischen Information („visual + haptic cue“) erfolgt das Signal („go signal“) zur Ausführung der Handlung („movement“) erst 5-10 s später. Nach erfolgter Bewegung wird der Gegenstand 1-10 s gehalten („hold“), bevor das Signal („beep“) für die 6 Sekunden dauernde Ruhezeit erfolgt („rest“).
 Beschriftung: wait: Warteperiode; random: randomisiert.
 Courtesy of: Bursztyn 2006



Das Hauptaugenmerk lag auf dem Zeitintervall zwischen der visuellen Information und dem Beginn der Handlung, in der die internen Modelle aktiviert werden.

Eine Erhöhung der Aktivität im ipsilateralen Cerebellum sowie in der primären sensomotorischen Region, der SMA und dem Cingulum sprechen dafür, dass interne Modelle im Kleinhirn repräsentiert werden, bei der Vorbereitung auf eine motorische Aufgabe eine Rolle spielen und über zerebro-zerebelläre Bahnen miteinander vernetzt sind.

Ein neuer Aspekt, der durch unsere Studie erstmals bildgebend behandelt wurde, ist der Einfluss verschiedener Kräfte-niveaus auf die zerebelläre Repräsentation der prädiktiven Kraftkopplung, indem wir drei unterschiedliche Kräfte-niveaus für die Griffkraftregulation vorgaben. Ziel war es hierbei, herauszufinden, ob Änderungen im Kräfte-niveau von einem einzigen oder von mehreren modular organisierten Griffkraftrepräsentationen, also internen Modellen, verarbeitet

werden. Nachdem die registrierten Kräfte als Regressoren in die statistische Analyse eingegangen waren zeigte sich, dass die zentrale Repräsentation der GF-LF-Kopplung im Cerebellum während aller drei Kräfte-niveaus gleichermaßen erhalten blieb. Wie in Abb. 4-14 zu erkennen ist, gab es keine kraftabhängige Änderung der Aktivität während der Experimentalbedingung A, während gleichzeitig eine sehr hohe zeitliche Präzision bestehen blieb. Des Weiteren zeigten auch die Masking-Analysen (s. Kap. 4.2.4), dass die zerebelläre Repräsentation für prädiktive Kraftkopplung nicht durch die Krafterzeugung beeinflusst wurde. Diese Analysen können zwar nicht als Beweis dafür angesehen werden, dass die prädiktive Kraftkontrolle als Ganzes unabhängig vom Kraftniveau ist, unterstützen aber eindeutig diese Annahme. Die gleichbleibend hohe Präzision der zeitlichen Kraftkopplung über allen drei untersuchten Kräfte-niveaus in der Experimentalbedingung A (s. Abb. 4-4) weist darauf hin, dass die erforderliche Verarbeitung der prädiktiven Kraftkopplung – zumindest bei den hier untersuchten Kräften – im posterioren Cerebellum stattfindet. Unsere Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass interne Modelle zur Generalisierung (generalization capability) fähig sind, die eine zusätzliche hocheffiziente Komponente multipler modularer Repräsentationen darstellen könnte. Dabei muss beachtet werden, dass es sich bei dieser Aufgabe um einen automatisierten Prozess handelt. Im Vergleich dazu deuten Ergebnisse von Imamizu et al (2000,2003) darauf hin, dass multiple und möglicherweise größere interne Repräsentationen im Rahmen von aktiven Lernprozessen bestehen können (s.o.).

6. Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es, die zentralen Repräsentationen interner Modelle, die mit der Verarbeitung der prädiktiven Griffkraft-Lastkraft-Kopplung assoziiert werden, zu lokalisieren und den Einfluss verschiedener Kräfte-niveaus auf diese internen Modelle zu untersuchen. Es fand sich hierbei ein Areal im ipsilateralen posterioren Cerebellum, welches, entsprechend unserer Hypothese, während der GF-LF-Kopplung (Experimentalbedingung A) stärker aktiviert wurde, als während der isolierten Griffkraft- oder Lastkraftproduktion (Bedingungen B und C). Des Weiteren zeichnete sich dieses Areal durch einen Interaktionseffekt aus, der über verschiedene Kräfte-niveaus konstant erhalten blieb und somit von diesen unabhängig war. Eine Kraftabhängigkeit ließ sich für den primären sensomotorischen Kortex und das anteriore Cerebellum feststellen.

Zusammenfassend lässt sich aus diesen Daten ableiten, dass die Hypothese eindeutig bestätigt werden konnte, dass das Kleinhirn als Sitz interner Modelle an der prädiktiven GF-LF-Kopplung maßgeblich mitbeteiligt ist. Diese Interpretation wird durch das verwendete Paradigma unterstützt, welches durch das Registrieren der aufgebrauchten Kräfte sicherstellen konnte, dass diese in den unterschiedlichen Bedingungen vergleichbar waren. Unsere Daten weisen im Vergleich mit früheren Studien das erste Mal darauf hin, dass bereits erlernte interne Modelle im intermediären Cerebellum repräsentiert werden und somit eine andere Repräsentation aufweisen als neu erworbene (laterales Cerebellum). Als weitere Regionen für die prädiktive GF-LF-Kopplung fanden sich der Nucleus caudatus und der frontale Assoziationskortex. Hier ist die Durchführung weiterer Studien nötig, um die Rolle dieser Areale im Rahmen prädiktiver Griffkraftsteuerung zu spezifizieren. Die Kraftniveau-unabhängige Aktivierung unterstützt die Theorie, dass interne Modelle auf differenzielle Umweltbedingungen anwendbar sind (generalization capability).

7. Anhang

7.1 Abbildungen

Abbildung 1-1: Zeitlicher Zusammenhang zwischen Lastkraft (LF) in Abhängigkeit von der Beschleunigung (Acc) und Griffkraft (GF).....	7
Abbildung 1-2: Prädizierte und nicht prädizierte Änderung der LF.....	9
Abbildung 1-3: Prinzip des Korrelationsspeichers.....	11
Abbildung 1-4: Simultane GF-LF-Kopplung unter verschiedenen Bedingungen der Lastkraftänderung.....	12
Abbildung 1-5: Drei Modelle zur GF-LF Kopplung.....	15
Abbildung 1-6: Multiple Prädiktormodelle (Vorwärtsmodelle) als Teil des MOSAIC-Modells.....	19
Abbildung 1-7: Multiple Kontrollmodelle (inverse Modelle) als Teil des MOSAIC-Modells.....	20
Abbildung 1-8: Ein Modul des MOSAIC-Modells mit seinen Komponenten.....	22
Abbildung 1-9: MOSAIC mit zwei möglichen Resultaten.....	23
Abbildung 1-10: Schema des HMOSAIC-Modells mit zwei hierarchischen Stufen.....	25
Abbildung 1-11: HMOSAIC mit drei hierarchischen Stufen.....	26
Abbildung 2-1: Schematische Darstellung der PET-Untersuchung.....	32
Abbildung 2-2: Verwendete PET-Isotope, deren physikalische Eigenschaften, sowie verwendete Tracer und klinische Einsatzgebiete.....	33
Abbildung 2-3: BGO-Blockdetektor.....	33
Abbildung 2-4: Photomultiplikator, Schema.....	34

Abbildung 2-5: Koinzidenzdetektor.....	36
Abbildung 2-6: Neurovaskuläre Kopplung.....	38
Abbildung 2-7: Vereinfachte Illustration der Wasserstoffisotope Protium (^1H) und Deuterium (^2H).....	40
Abb. 2-8: Kraftsensor.....	40
Abbildung 2-9: Versuchsaufbau. Experimentalbedingung (A).....	43
Abbildung 2-10: Modifizierter Screenshot des visuellen Feedbacks auf dem Monitor.....	44
Abbildung 2-11: Versuchsaufbau. Kontrollbedingung (B).....	46
Abbildung 2-12: Versuchsaufbau. Kontrollbedingung (C).....	47
Abbildung 2-13: Versuchsaufbau. Kontrollbedingung (D).....	48
Abbildung 2-14: Sinogramm eines Emissionsbildes zweier Zylinder mit gleicher Aktivitätskonzentration.....	50
Abbildung 2-15: Transformation der LOR in Sinogramme, aus denen das PET-Bild errechnet wird.....	51
Abbildung 3-1: Bewegungsartefakte eines Probanden von Scan zu Scan während der PET-Aufnahmen.....	56
Abbildung 4-1: Exemplarische Darstellung der Kräfteproduktion in den Bedingungen A bis C.....	63
Abbildung 4-2: Reproduktion der Zugkräfte (LF).....	64
Abbildung 4-3: Reproduktion der Griffkräfte (GF).....	66
Abbildung 4-4: Präzision der Kopplung (Korrelation) zwischen Griff- und Zugkraft.....	68
Abbildung 4-5: Zeitliche Korrelation der GF-LF-Kopplung der einzelnen Probanden.....	70
Abbildung 4-6: Kontrastierung der Bedingungen A bis C gegen die Bedingung D.....	72

Abbildung 4-7: Signifikante rCBF-Änderungen in der Experimentalbedingung (A) vs. Ruhebedingung (D), auf die Oberfläche eines standardisierten Gehirns projiziert.....	73
Abbildung 4-8: Glas-Brain Abbildung der Bereiche im Gehirn, deren Blutfluss mit der Zugkraft (linke Abbildung) bzw. der Griffkraft (rechte Abbildung) korrelieren.....	77
Abbildung 4-9: Interaktionseffekt im ipsilateralen posterioren Kleinhirn nach FDR-Korrektur ($FDR < 0,05$).....	78
Abbildung 4-10: Interaktionseffekt im ipsilateralen Kleinhirn nach FWE-Korrektur ($FWE < 0,05$).....	78
Abbildung 4-11: Konjunktionsanalyse nach FDR – Korrektur mit $FDR < 0,05$	80
Abbildung 4-12: Exclusive Masking nach FDR-Korrektur mit $FDR < 0,05$	81
Abbildung 4-13: Exclusive Masking nach FWE-Korrektur mit $FWE < 0,05$	81
Abbildung 4-14: Darstellung der individuellen normalisierten rCBF-Werte im ipsilateralen posterioren Cerebellum.....	83
Abbildung 5-1: Änderung der Cursorposition im Verhältnis zur Mausposition.....	86
Abbildung 5-2: Aktivität vor (li.) und nach (re.) dem Lernprozess.....	86
Abbildung 5-3: Aktivierte Areale durch die rotierte Maus (orange) und durch die Maus mit veränderter Geschwindigkeit (blau).....	87
Abbildung 5-4: Ansicht des Cerebellums.....	88
Abbildung 5-5: Paradigma der Studie von Kawato et al.....	89
Abbildung 5-6: Links: Interaktionsanalyse: linkes posteriores Cerebellum. Rechts: Konjunktionsanalyse: rechtes anteriores Cerebellum.....	90
Abbildung 5-7: Paradigma der Studie von Ehrsson et al. 2003.....	94
Abbildung 5-8: Inferiorer parietaler Kortex. A und B: GF/LF vs. LF. C und D: GF/LF vs. GF.....	95
Abbildung 5-9: Kortikale Projektionen des Kleinhirns (über den Thalamus).....	97
Abbildung 5-10: Rotation der Mausposition.....	97

Abbildung 5-11: Aktivitätsänderung zwischen der Pre-test und Post-test Bedingung.....	98
Abbildung 5-12: Experimentalbedingung der Studie von Bursztyn et al. 2006....	101

7.2 Tabellen

Tabelle 3-1: F-Werte-Tabelle.....	53
Tabelle 3-2: Interaktionsanalyse.....	59
Tabelle 4-1: Wertetabelle der ANOVA für die Zugkraft.....	65
Tabelle 4-2: Wertetabelle der ANOVA für die Griffkraft.....	67
Tabelle 4-3: Korrelationskoeffizienten der GF-LF-Kopplung für die drei Kräfteniveaus.....	69
Tabelle 4-4: Wertetabelle der ANOVA für die Präzision der GF-LF-Kopplung.	69
Tabelle 4-5: Korrelationskoeffizienten der einzelnen Probanden.....	70
Tabelle 4-6: Aktivierte Regionen der Subtraktionsanalyse: GF/LF minus Ruhe (A – D) in konsekutiver Reihenfolge (FDR < 0,05, extent threshold 10mm). Fettgedruckte Regionen sind nach FWE-Korrektur ($p < 0,05$) signifikant.....	74
Tabelle 4-7: Aktivierte Regionen der Subtraktionsanalyse: LF minus Ruhe (B – D) in konsekutiver Reihenfolge (FDR < 0,05, extent threshold 10mm). Fettgedruckte Regionen sind nach FWE-Korrektur ($p < 0,05$) signifikant.....	75
Tabelle 4-8: Aktivierte Regionen der Subtraktionsanalyse: GF minus Ruhe (C – D) in konsekutiver Reihenfolge (FDR < 0,05, extent threshold 10mm). Fettgedruckte Regionen sind nach FWE-Korrektur ($p < 0,05$) signifikant.....	76
Tabelle 4-9: Aktivierte Regionen in der Interaktionsanalyse [(A)–(B)] – [(C)–(D)] in konsekutiver Reihenfolge (FDR < 0.05, extent threshold 10mm). Fettgedruckte Regionen sind nach FWE-Korrektur ($p < 0,05$) signifikant.....	79

7.3 Abkürzungen

Abb.	Abbildung
AC	Commissura anterior
Acc	Acceleration
ANOVA	Analysis of variance
ANCOVA	Analysis of covariance
BA	Broca Areal
c	Lichtgeschwindigkeitskonstante
COND	condition
cor	corrected
df	degrees of freedom
EMG	Elektromyogramm
excl.	exclusive
exp.	experimental
FDG	Fluordesoxyglucose
FDR	False discovery rate
FDM	Forward Dynamic Model (Vorwärts-/ Prädiktormodell)
FWE	Family wise error
g	Gramm
GF	Griffkraft
HMOSAIC	Hierarchical MOSAIC
MeV	Megaelektronenvolt
Hz	Hertz
IDM	Inverse Dynamic Model (Inverses- / Kontrollmodell)
incl	inclusive .
Kap	Kapitel
keV	Kiloelektronenvolt
LF	Lastkraft
LOR	Line of response
MBq	Mega Becquerel

MOSAIC	MOdular Selection and Identification for Control
ms	Millisekunden
m/s	Meter pro Sekunde
N	Newton
PC	Commissura posterior
PET	Positronen emissions Tomographie
PNS	Peripheres Nervensystem
rCBF	Regionaler zerebraler Blutfluss
Sig.	Signifikanz
SMA	Supplementär motorisches Areal
SPM	Statistical parametrical mapping
Tab	Tabelle
Uncor	uncorrected
ZNS	Zentrales Nervensystem

8. Literaturverzeichnis

Albus JS: The theory of cerebellar function.
Math. Biosci. 1971; 10: p 25–61.

Andreasen NC, O'Leary DS, Paradiso S, Cizadlo T, Arndt S, Watkins GL, Ponto LL, Hichwa RD: The cerebellum plays a role in conscious episodic memory retrieval.
Hum Brain Mapp 1999; 8: p 226-234.

Atkeson CG: Learning arm kinematics and dynamics.
Annu Rev Neurosci 1989; 12: p 157–183.

Babin-Ratté S, Sirigu A, Gilles M, Wing A: Impaired anticipatory finger grip-force adjustments in a case of a cerebellar degeneration.
Exp. Brain Res. 1999; 128: p 81-85

Blakemore J, Goodbody S, Wolpert D: Predicting the consequences of our own actions – the role of sensorimotor context estimation
Neuroscience 1998; 18: p 7511-7518.

Blakemore SJ, Wolpert DM, Frith CD: Central cancellation of self produced tickle sensation.
Nat Neurosci 1998; 1: p 635-640.

Blakemore SJ, Wolpert DM, Frith C: Why can't you tickle yourself?
Neuroreport 2000; 11: p11-16.

Blakemore S, Frith C, Wolpert D: The Cerebellum is involved in predicting the sensory consequences of action.
Neuroreport 12(9), 2001; p 1879-1884.

Boecker H, Dagher A, Ceballos-Baumann AO, Passingham RE, Samuel M, Friston KJ, Poline J, Dettmers C, Conrad B, Brooks DJ: Role of the human rostral supplementary motor area and the basal ganglia in motor sequence control: investigations with H₂¹⁵O PET.
J Neurophysiol 1998; 79: p 1070-1080.

Boecker H, Ceballos-Baumann AO, Bartenstein P, Weindl A, Siebner HR, Fassbender T, Munz F, Schwaiger M, Conrad B; Sensory processing in Parkinson's and Huntingtons's disease: investigations with 3D H₂¹⁵O PET.
Brain 1999; 122: p 1651-1665.

- Boecker H, Ceballos-Baumann AO, Bartenstein P, Dagher A, Forster K, Haslinger B, Brooks DJ, Schwaiger M, Conrad B: A H₂¹⁵O PET Study on Mental Imagery of Movement Sequences.— The Effect of Modulating Sequence Length and Direction.
Neuroimage 2002.
- Boecker H, Lee A, Mühlau M, Ceballos-Baumann AO, Ritzl A, Spilker M, Marquardt C, Hermsdörfer J: Force level independent representations of predictive grip force–load force coupling: a PET activation study.
Neuroimage 2005; 25: p 243-252.
- Bursztyn L, Ganesh G, Imamizu H, Kawato M, Flanagan JR: Neural Correlates of Internal-Model Loading.
Current Biology 2006; 16, p 2440–2445,
- Carter CS, Braver TS, Barch DM, Botvinick MM, Noll D, Cohen JD: Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance.
Science 1998; 280: p 747–749.
- Connolly, K., Forssberg, H. (Eds.): Neurophysiology and Neuropsychiatry of Motor Development (Clinics in Developmental Medicine).
Cambridge, Mac Keith Press/ Cambridge University Press 1997; p 346-370.
- Decety J, Sjöholm H, Ryding E, Stenberg G, Ingvar DH: The cerebellum participates in mental activity: tomographic measurements of regional cerebral blood flow.
Brain Res 1990; 535: p 313-317.
- Deiber MP, Honda M, Ibanez V, Sadato N, Hallett M: Mesial motor areas in self-initiated versus externally triggered movements examined with fMRI: effect of movement type and rate.
J. Neurophysiol. 1999; 81: p 3065– 3077.
- Dettmers C, Fink GR, Lemon RN, Stephan KM, Passingham RE, Silbersweig D: Relation between cerebral activity and force in the motor areas of the human brain.
J Neurophysiol 1995; 74: p 802-815.
- Doya K: What are the computations of cerebellum, basal ganglia and cerebral cortex?
Neural Networks 1999, 12: p 961-974.
- Doyon J, Penhune V, Ungerleider LG: Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill.
Neuropsychologia 2003; 41: p 252– 262.

- Ehrsson HH, Fagergren A, Jonsson T, Westling G, Johansson RS, Forssberg H: Cortical activity in precision- versus power-grip tasks: an fMRI study. *J Neurophysiol* 2000; 83: p 528-536.
- Ehrsson HH, Fagergren E, Forssberg H: Differential fronto-parietal activation depending on force used in a precision grip task: an fMRI study. *J Neurophysiol* 2001; 85: p 2613-2623.
- Fellows SJ, Schwarz M, Noth J: Precision grip and Parkinson's disease. *Brain* 1998; 121: p 1771-1784
- Fellows SJ, Ernst J, Schwarz M, Topper R, Noth J: Precision grip deficits in cerebellar disorders in man. *Clin. Neurophysiol.* 2001; 112: p 1793-1802.
- Flanagan JR, Johansson RS: Hand movements. *Encyclopedia of the human brain.* Elsevier, New York, 2002; p 399–414
- Flanagan J, Tresilian J: Grip-load force coupling: a general control strategy of transporting objects
J Exp Psychol Hum Percept Perform 1994; 20: p 944-957.
- Flanagan J, Tresilian J, Wing A: Coupling of grip-force and load force during arm movements with grasped objects
Neuroscience Letters 1993; 152: p 53-56.
- Flanagan J, Wing A: Modulation of grip force with load force during point-to-point arm movements
Exp Brain Res 1993; 95: p 131-143.
- Flanagan J, Wing A: The stability of precision grip forces during cyclic arm movements with a hand-held load
Exp Brain Res 1995; 105: p 455-464.
- Flanagan J, Wing A: The role of internal models in motion planning and control: Evidence from grip force adjustments during movements of hand-held loads
The Journal of Neuroscience 1997, 17(4): p 1519-1528
- Flanagan J, Beltzner M: Independence of perceptual and sensorimotor predictions in the size–weight illusion
Nature neuroscience, volume 3 no 7, July 2000; p 737-741.
- Flanagan, JR, Wing, AM: The role of internal models in motion planning and control: evidence from grip force adjustments during movements of hand-held loads.
Journal of Neuroscience 1997; 17(4): p 1519-28.

- Forsberg H, Eliasson AC, Kinoshita H, Johansson RS, and Westling G:
Development of human precision grip. I: Basic coordination of force.
Exp Brain Res 1991; 85: p 451–457
- Forsberg H, Kinoshita H, Eliasson AC, Johansson RS, Westling G, and Gordon
AM: Development of human precision grip. II. Anticipatory control of
isometric forces targeted for object's weight.
Exp Brain Res 1992; 90: p 393–398,
- Fox PT, Raichle ME: Stimulus rate dependence of regional cerebral blood flow in
human striate cortex, demonstrated by positron emission tomography.
J Neurophysiol 1984; 54: p 1109-1120.
- Fox PT, Perlmutter JS, Raichle ME: A Stereotactic Method of Anatomical
Lokalization for Positron Emission Tomography.
J Computer Assisted Tomography 1985; 9: p 141-153.
- Fox PT, Mintun MA: Noninvasive functional brain mapping by change-distribution
analysis of averaged PET images of H₂¹⁵O tissue activity.
J Nucl Med 1989; 30(2) p 141-149,
- Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Frackowiak RS: Plastic transformation of PET
images.
J Computer Ass Tomogr 1991; 15(4): p 634-639.
- Friston KJ, Ashburner J, Poline JB et al.: Spatial registration and normalization of
images.
Hum Brain Mapp 1995; 2: p 1-25.
- Friston KJ: Analysing Brain Images: Principles and Overview. In: Human Brain
Function, Herausgeber: Frackowiak RS, Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ,
Mazziotta JC, San Diego (CA):
Academic Press, 1997, p. 25-41.
- Gallant JL, Shoup RE, Mazer JA: A human extrastriate area functionally
homologous to macaque V4.
Neuron 2000; 27, p 227– 235.
- Genovese CR, Lazar NA, Nichols T: Thresholding of statistical maps in functional
neuroimaging using the false discovery rate.
NeuroImage 2002; 15: p 870–878.
- Gerardin E, Sirigu A, Lehericy S, Poline JB, Gaymard B, Marsault C, Agid Y, Le
Bihan D: Partially overlapping neural networks for real and imagined hand
movements.
Cereb Cortex 2000, 10: p 1093-1104.

- Gordon AM, Ingvarsson PE, Forssberg H: Anticipatory control of manipulative forces in Parkinson's disease.
Exp. Neurol. 1997; 145, 477–488.
- Haruno M, Wolpert DM, Kawato M.: Mosaic model for sensorimotor learning and control.
Neural Comput. 2001; 13: p 2201-2220
- Haruno M, Wolpert DM, Kawato M: Hierarchical MOSAIC for movement generation.
Int. Congr. Ser. 2004; 1250, p 575– 590.
- Hazeltine E, Grafton ST, Ivry R: Attention and stimulus characteristics determine the locus of motorsequence encoding. A PET study.
Brain 1997; 120, p 123– 140.
- Hein A, Held RA: neural model for labile sensorimotor coordination.
In: Hein, A. and Held, R. (Ed.). Biological prototypes and synthetic systems. New York, Plenum Press 1962.
- Hermsdörfer J, Marquardt C, Philipp J, Zierdt A, Nowak D, Glasauer S, Mai N: Moving weightless objects: Grip force control during microgravity.
Exp. Brain Res. 2000; 132: p 52-64
- Hermsdörfer J, Goldenberg G, Wachsmuth C, Conrad B, Ceballos-Baumann AO, Barenstein P, Schwaiger M, Boecker H; Cortical correlates of gesture processing: clues to the cerebral mechanisms underlying apraxia during the imitation of meaningless gestures.
Neuroimage 2001; 14: p 149-161.
- Hermsdörfer J, Nowak DA, Lee A, Rost K, Timmann D, Mühlau M, Boecker H; The representation of predictive force control and internal forward models: evidence from lesion studies and brain imaging.
Cogn. Process 2005; 6: p 48-58
- Herscovitch P, Markham J, Raichle ME: Brain blood flow measured with intravenous $H_2^{15}O$. I. Theory and error analysis.
J Nucl Med 1983; 24: p 782-789.
- Hogan N, Bizzi E, Mussa-Ivaldi FA, Flash T: Controlling multijoint motor behavior.
Sport Sci. Rev. 1987; 15: p 153-190
- Hollerbach JM: Planning of arm movements.
Visual cognition and action, Vol. 2, 1990 (Osherson DN, Kosslyn SM, Hollerbach JM, eds), p 183–211. Cambridge, MA: MIT.

- Imamizu H, Miyauchi S, Tamada T, Sasaki Y, Takino R, Pütz B, Yoshioka T, Kawato M: Human cerebellar activity reflecting an acquired internal model of a new tool.
Nature, Vol 13, 2000, 403 p 192-195
- Imamizu H, Kuroda T, Miyauchi S, Yoshioka T, Kawato M: Modular organization of internal models of tools in the human cerebellum.
PNAS vol. 100, Nr 9, 2003; p 5461-5466
- Imamizu H, Kuroda T, Miyauchi S, Yoshioka T, Kawato M: Modular organization of internal models of tools in the human cerebellum.
Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100: p 5461-5466.
- Imamizu H, Kuroda T, Yoshioka T, Kawato M: Functional magnetic resonance imaging examination of two modular architectures for switching multiple internal models.
J. Neurosci. 2004; 24: p 1173–1181.
- Imamizu H, Higuchi S, Toda A and Kawato M: Reorganization of brain activity for multiple internal models after short but intensive training.
Cortex 2007; 43, p 338-349
- Ito M: Neurophysiological aspects of the cerebellar motor control system.
Int. J. Neurol. 1970; 7: p 162–176.
- Ito M: The cerebellum and neural control.
New York: Raven Press. 1984
- Ito M: Long-term depression as a memory process in the cerebellum.
Neurosci. Res. 1986; 3: p 531– 539.
- Ito M: Cerebellar long-term depression: characterization, signal transduction, and functional roles.
Physiol. Rev. 2001; 81: p 1143– 1195.
- Johansson RS, Cole KJ: Sensory-motor coordination during grasping and manipulative actions.
Curr Opin Neurobiol 1992; 2: p 815–823
- Johansson RS: Sensory input and control of grip
Sensory guidance of movement. Wiley, Chichester 1998; p 45-63.
- Johansson RS & Westling G: Roles of glabrous skin receptors and sensorimotor memory in automatic control of precision grip when lifting rougher or more slippery objects.
Brain res. 1984; 56: p 550-564

- Johansson RS & Westling G: Coordinated isometric muscle commands adequately and erroneously programmed for the weight during lifting task with precision grip.
Exp. Brain Res. 1988; 71: p 59–71.
- Jordan MI, Rumelhart DE: Forward models: supervised learning with a distal teacher.
Cognitive Science 1992; 16: p 307–354.
- Jordan MI, Flash T, Arnon YA: Model of the learning of arm trajectories from spatial deviations.
Journal of Cognitive Neuroscience 1994; 6: p359 –376.
- Jordan MI: Computational aspects of motor control and motor learning.
H. Heuer & S. Keele (Eds.), Handbook of perception and action: Motor skills. 1995; New York: Academic Press.
- Kawato M, Furukawa K, Suzuki R: A hierarchical neural network model for control and learning of voluntary movement.
Biol. Cybern. 1992; 57: p 169-185
- Kawato M, Furawaka K, Suzuki R: A hierarchical neural network model for the control and learning of voluntary movements.
Biol Cybern. 1987; 56: p 1–17.
- Kawato M: Internal models for motor control and trajectory planning
Current opinion in neurobiology 1999, 9: p 718-727
- Kawato M, Kuroda T, Imamizu H, Nakano E, Miyauchi S, Yoshioka T: Internal forward models in the cerebellum: fMRI study on grip force and load force coupling.
Prog Brain Res 2003; 142: p 171–188
- Kinoshita H, Oku N, Hashikawa K, Nishimura T: Functional brain areas used for the lifting of objects using a precision grip: a PET study.
Brain Res 2000; 857: p 119-130.
- Konczak J: Benutzt das Gehirn "Motorische Programme" zur Steuerung von Bewegung?
In: Daus, R., Blischke, K., Marschall, F., Müller, H. (Eds.). Kognition und Motorik. Hamburg, Czwalina Verlag: 1996; p 37-51.
- Kuhtz-Buschbeck JP, Ehrsson HH, Forssberg H; Human brain activity in the control of fine static precision grip forces: an fMRI study.
Eur J Neurosci 2001, 14: p 382-390.

- Marr D: A theory of cerebellar cortex.
J. Physiol. 1969; 202: p 437–470.
- Max-Planck-Gesellschaft: B 14 / 2004 (40)
- Miall RC, Keating JG, Malkmus M, Thach WT: Purkinje cell complex spikes are predicted by simple spike activity.
Nat Neurosci 1998; 1: p 13-15.
- Miall RC, Weir DJ, Wolpert DM, Stein JF: Is the cerebellum a Smith predictor?
Journal Mot Behav 1993; 25: p 203–216.
- Middleton FA, Strick PL: Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate.
J. Neurosci. 2001; 21: p 700– 712.
- Minoshima S, Berger KL, Lee KS, Mintun MA: An automated method for rotational correction and centering of three- dimensional functional brain images.
J Nucl Med 1992; 33: p 1579-1585.
- Minoshima S, Koeppe RA, Mintun MA, Berger KL, Taylor SF, Frey KA, Kuhl DE: Automated detection of the intercommissural line for stereotactic localization of functional brain images.
J Nucl Med 1993; 34: p 322-329.
- Minoshima S, Koeppe RA, Frey KA, Kuhl DE: Anatomic standardization: linear scaling and nonlinear warping of functional brain images.
J Nucl Med 1994; 35: p 1528-1537.
- Mussa-Ivaldi FA: Modular features of motor control and learning.
Current Opinion in Neurobiology 1999; 6: p 713-7.
- Müller F, Dichgans J: Dyscoordination of pinch and lift forces during grasp in patients with cerebellar lesions.
Exp. Brain Res 1994; 101: p 485–492
- Neilson PD, Neilson MD, O'Dwyer NJ: Adaptive Model Theory: Central Processing in Acquisition of Skill.
In: Connolly K, Forssberg H. (Eds.): Neurophysiology and Neuropsychiatry of Motor Development (Clinics in Developmental Medicine). Cambridge, Mac Keith Press/ Cambridge University Press: 1997, p 346-370.

- Nitschke MF, Kleinschmidt A, Wessel K, Frahm J: Somatotopic motor representation in the human anterior cerebellum. A high resolution functional MRI study.
Brain 1996; 119 (Pt 3): p 1023– 1029.
- Nowak DA, Hermsdörfer J: Coordination of grip and load force during vertical point-to-point movements with a grasped object in Parkinson's disease. Behavioral neuroscience 2002.
- Nowak DA, Hermsdörfer J, Marquardt C, Fuchs HH: Load force coupling during discrete vertical movements in patients with cerebellar atrophy.
Exp Brain Res 2002; 145: p 28–39
- Nowak DA, Glasauer S, Hermsdörfer J: How predictive is grip force control in the complete absence of somatosensory feedback?
Brain 2004; 127: p 182-192
- Nowak DA, Topka H, Timmann D, Boecker H, Hermsdörfer J: The role of the cerebellum for predictive control of grasping
The Cerebellum 2006; 5: p 1–11
- Oldfield RC: The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory.
Neuropsychologia 1971; 9: p 97– 113.
- Ostertag, H: Positronen-Emissions-Tomographie (PET).
Phys.Bl. 1992; 48: p 77-83,.
- Paus T, Petrides M, Evans AC, Meyer E: Role of the human anterior cingulate cortex in the control of oculomotor, manual, and speech responses: a positron emission tomography study.
J. Neurophysiol. 1993; 70, p 453–469.
- Picard N, Strick PL: Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation.
Cereb. Cortex 1996; 6, p 342– 353.
- Raichle ME, Martin WR, Herscovitch P, Mintun MA, Markham J: Brain blood flow measured with intravenous H₂¹⁵O. II. Implementation and validation.
J Nucl Med 1983; 24: p 790-798.
- Roy C, Sherrington C: On the regulation of the blood supply of the brain.
J Physiol. 1890; 11: p 85-108

- Ruhlmann J, Oehr P, Biersack HJ: PET in der Onkologie: Grundlagen und klinische Anwendungen.
Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag 1998. Ed. 1. Aufl.
- Saltzman E: Levels of sensorimotor representation.
J Math Psychol 1979; 20: p 91–163.
- Scarchilli K, Vercher JL: The oculomanual coordination control center takes into account the mechanical properties of the arm.
Experimental Brain Research 1999; 124(1): p 42-52.
- Schweighofer N, Arbib MA, Kawato M: Role of the cerebellum in reaching movements in humans: II. Distributed inverse dynamics control.
Eur. Journal of Neuroscience 1998a; 10: p 86-94
- Schweighofer N, Spoelstra J, Arbib MA, Kawato M: Role of the cerebellum in reaching movements in humans: II. A neural model of the intermediate cerebellum.
Eur. Journal of Neuroscience 1998b; 10: p 95-105
- Serrien DJ, Wiesendanger M: Grip-load force coordination in cerebellar patients.
Exp Brain Res 1999; 128: p 76–80
- Silbersweig DA, Stern E, Frith CD, Cahill C, Schnorr L, Grootenck S, Spinks T, Clark J, Frackowiack R, Jones T: Detection of thirty-second cognitive activations in single subjects with positron emission tomography: a new low-dose H₂(15)O regional cerebral blood flow three-dimensional imaging technique.
J Cereb Blood Flow Metab 1993; 13: p 617-629
- Sutton RS & Barto AG: Toward a modern theory of adaptive networks: expectation and prediction.
Psychol. Rev., 1981; 88: p 135–170.
- Talairach J, Tournoux P: Co-planar stereotaxic atlas of the human Brain.,
Stuttgart – New York: Thieme- Verlag, 1988.
- Thompson, RF, Bao S, Chen L, Cipriano BD, Grethe JS, Kim JJ, Thompson JK, Tracy JA, Weninger MS, Krupa DJ: Associative learning.
Int. Rev. Neurobiol. 1997; 41, p 151–189.
- Uno Y, Kawato M, Suzuki R: Formation and control of optimal trajectory in human arm movement. Biol Cybern 1989; 61: p 89 –101.

- van Kan PL, Houk JC, Gibson AR: Output organization of intermediate cerebellum of the monkey.
J. Neurophysiol. 1993; 69: p 57– 73.
- Vaillancourt DE, Thulborn KR, Corcos DM: Neural basis for the processes that underlie visually guided and internally guided force control in humans.
J. Neurophysiol. 2003; 90: p 3330– 3340.
- Wenzelburger R, Zhang BR, Pohle S, Klebe S, Lorenz D, Herzog J, Wilms H, Deuschl G, Krack P: Force overflow and levodopa induced dyskinesias in Parkinson's disease.
Brain 2002; 125: p 871– 879.
- Westling G, Johansson RS: Responses in glabrous skin mechanoreceptors during precision grip in humans.
Exp. Brain Res., 1987, 66, 128–140.
- Wienhard, K: PET
Berlin: Springer-Verlag, 1989.
- Wing AM: Anticipatory control of grip force in rapid arm movement. In: Wing AM, Haggard P, Flanagan JR, editors. Hand and brain: the neurophysiology of hand movements. San Diego (CA)
Academic Press, 1996; p 301-328
- Witney AG, Wing A, Thonnard JL, Smith AM The cutaneous contribution to adaptive precision grip.
Trends Neurosci 2004, 27: p. 637–643
- Wolpert DM, Gharamani Z, Jordan MI: An internal model for sensorimotor integration.
Science 1995; 296: p 1880-2
- Wolpert DM: Computational approaches to motor control.
Trends Cogn. Sci. 1997; 16: p 209–216.
- Wolpert DM, Miall RC, Kawato M: Internal models in the cerebellum.
Trends in Cognitive Sciences 1998; 2: p 338-347
- Wolpert DM, Flanagan J: Motor prediction
Curr Biol 2001; 11: p 729-731.
- Wolpert DM, Miali R, Kawato M: Internal Models in the cerebellum
Trends Cog. Sci. 1998; 2: p 338-347.

Wolpert DM, Kawato M: Multiple paired forward and inverse modes for motor control.

Neural Networks 1998; 11: p 1317-1329

Wolpert DM, Gharamani Z: Computational principles of movement neuroscience.

Nat. Neurosci. 2000; 3, Suppl.: p 1212-1217

Wolpert DM, Doya K, Kawato M: A unifying computational framework for motor control and social interaction.

The royal society 2003; 358, p 593-602

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

J Cereb Blood Flow Metab 1992; 12: p 900–918.

Zimbelman J, Suminski A, Rao S, Scheidt R: Predicting the future: neural correlates of internal models.

The organization of human brain mapping, 2007.

9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Henning Boecker, dem ich die Möglichkeit zur Durchführung dieser Arbeit verdanke. Mit ihm konnte ich während der Vorbereitung, Durchführung und Auswertung der Studie einer außerordentlichen, steten, hilfreichen und daher für mich unverzichtbaren Unterstützung und Hilfe bei allen Fragen und Aufgaben sicher sein.

Nicht minder geht mein Dank an meinen weiteren Betreuer Herrn PD Dr. Joachim Hermsdörfer, dessen Unterstützung vor allem bei den Vorbereitungen und den Auswertungen der Ergebnisse eine für mich entscheidende Hilfe dargestellt hat.

Mit Beider engagierter, zuvorkommender Hilfe, freundlicher Geduld, jederzeitiger Ansprech- und Erreichbarkeit sowie ihrem persönlichen Einsatz hatte ich eine hervorragende und außergewöhnliche Betreuung, welche als selbstverständlich aufzufassen mehr als verfehlt, und ohne welche ein Gelingen dieser Arbeit sicherlich nicht denkbar gewesen wäre, so dass beiden mein größter Dank für eine Betreuung gilt, wie ich sie mir nicht besser hätte vorstellen können:

Vielen herzlichen Dank!

Ich danke Herrn Prof. Dr. B. Conrad, dem ehemaligen Direktor der Klinik und Poliklinik für Neurologie, sowie dessen Nachfolger, Herrn Prof. Dr. B. Hemmer, für die Möglichkeit, diese Arbeit in ihrem Institut zu verfassen.

Bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Schwaiger für die Möglichkeit, die Versuche in der Nuklearmedizin durchführen zu können.

Des Weiteren möchte ich mich bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Institutes für Nuklearmedizin bedanken, die bei der Durchführung der PET-Messungen im Einsatz waren, für ihre immer sehr freundliche Zusammenarbeit.

Mein weiterer Dank gilt allen, die zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen haben, von denen ich namentlich nennen möchte: Mark Mühlau, Mary Spilker.

Vielen Dank an alle freiwilligen Probanden dieser Studie, denn ohne Sie wäre diese Studie nicht Durchführbar gewesen.

Ich möchte mich an dieser Stelle ganz herzlich bei meiner Mutter bedanken, die zu keiner Zeit Mühe, Kosten oder persönlichen Einsatz jeder Art gescheut hat, mich immer, überall und in jeder erdenklichen Weise zu unterstützen. Vielen herzlichen Dank!

Ein weiterer Dank gilt meiner Freundin Kathrin Bisling, die während des Schreibens dieser Arbeit immer für mich da war und ohne deren Motivation nicht nur bei frustranen Formatierungsversuchen mit dem Textverarbeitungsprogramm ich manches Mal verzweifelt wäre.

Von all denjenigen, die mir außerdem eine große Hilfe gewesen sind möchte ich mich schließlich namentlich bedanken bei: Katharina Bradler, Ursula Baier, Christina Fassbender, Wolfgang Degen, Angela Bültge, Maja Hunziker, Wilfried Laatz, Gisela Heinzmann, Santoz Perez, Martin-Josef Höhler, dem LJO-Hamburg und seinen Mitgliedern, der Jungen Deutsch-Französischen Philharmonie, dem ASJ, dem JSO-München, der Camerata Andechs, dem SOMA, der JMPH.