

**NEUROLOGISCHE KLINIK UND POLIKLINIK DER
TECHNISCHEN UNIVERSITÄT MÜNCHEN
KLINIKUM RECHTS DER ISAR**

(DIREKTOR: UNIV.- PROF. DR. B. CONRAD)

PET STUDIE ZUR ZENTRALEN

BEWEGUNGSKONTROLLE:

DARSTELLUNG DER IMAGINATION

AUTOMATISIERTER FINGERBEWEGUNGS-

SEQUENZEN STEIGENDER KOMPLEXITÄT

Katrin Forster

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

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

Prüfer der Dissertation: 1. Univ.- Prof. Dr. B. Conrad

**2. Univ.- Prof. Dr. Dr. R. Senekowitsch-
Schmidtke**

**Die Dissertation wurde am 22.05.2002 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 13.11.2002 angenommen.**

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	5
<u>1 EINLEITUNG.....</u>	6
1.1 THEMATIK DER STUDIE	6
1.2 SEQUENTIELLE FINGERBEWEGUNGEN	6
1.2.1 BESCHREIBUNG	6
1.2.2 VORTEIL DER VERWENDUNG SEQUENTIELLER FINGERBEWEGUNGEN.....	7
1.2.3 FRÜHERE STUDIEN	7
1.3 BEWEGUNGSIMAGINATION	9
1.3.1 KONZEPT	9
1.3.2 NEURALE BASIS	10
1.3.3 IMAGINATION VERSUS PRÄPARATION	10
1.3.4 LERNEFFEKTE	11
1.3.5 IMAGINATION BEI HIRNGESCHÄDIGTEN	11
1.3.6 FUNKTIONELLE BILDGEBUNG	12
1.4 RELEVANTE MOTORISCHE STRUKTUREN.....	13
1.4.1 PRIMÄRMOTORISCHER KORTEX.....	13
1.4.1.1 Anatomie des frontalen Kortex	13
1.4.1.2 Funktionen von M1	14
1.4.1.3 M1 bei Imagination	14
1.4.2 SUPPLEMENTÄRMOTORISCHE AREA	15
1.4.2.1 Anatomie	15
1.4.2.2 Pathologien	16
1.4.2.3 SMA proper	17
1.4.2.4 Subspezialisierung der SMA proper.....	17
1.4.2.5 Prae-SMA	17
1.4.2.6 Zusammenfassung	18
1.4.3 LATERAL PRÄMOTORISCHER KORTEX/ PRÄMOTORISCHE AREA	18
1.4.4 CINGULUM.....	18
1.4.4.1 Anteriorer cingulärer Kortex	19
1.4.4.2 Posteriorer cingulärer Kortex	19
1.4.5 BASALGANGLIEN.....	20
1.4.5.1 Grundliegende Bewegungsparameter und Basalganglien	20
1.4.5.2 Modulierte Basalganglienaktivität	20
1.5 POSITRONENEMISSIONSTOMOGRAPHIE	21
1.5.1 PRINZIP DER POSITRONENEMISSIONSTOMOGRAPHIE.....	21
1.5.2 PHYSIKALISCHE VORAUSSETZUNGEN DER PET	21
1.5.2.1 Positronenzerfall und Koinzidenzdetektion	22
1.5.2.2 Zufällige Koinzidenz und Streuung.....	22
1.5.2.3 Halbwertsbreite.....	23
1.5.2.4 Schwächung.....	23
1.5.3 AKTIVIERUNGSSTUDIEN MITTELS RCBF.....	24
1.5.4 DATENVERARBEITUNG	25
1.5.4.1 Bewegungskorrektur (realignment).....	25

1.5.4.2	Räumliche Normalisierung (spatial normalisation).....	25
1.5.4.3	Räumliche Filterung (spatial smoothing).....	25
1.5.5	STATISTISCHE AUSWERTUNG	26
2	<u>MATERIAL UND METHODEN.....</u>	27
2.1	KONTROLLPERSONEN	27
2.2	AUFGABE	27
2.3	VERSUCHSAUFBAU	29
2.4	DATENERHEBUNG	30
2.5	DATENTRANSFORMATION.....	32
2.6	DATENANALYSE	33
2.7	DATENINTERPRETATION.....	34
2.7.1	KATEGORISCHE VERGLEICHE	34
2.7.2	KORRELATIONSANALYSE.....	34
2.7.3	PCA	34
3	<u>ERGEBNISSE.....</u>	36
3.1	AUSFÜHRUNG	36
3.2	SUBTRAKTIONSANALYSE.....	37
3.2.1	MEHRAKTIVIERUNGEN BEI IMAGINATION.....	37
3.2.2	MINDERAKTIVIERUNGEN BEI IMAGINATION	40
3.3	PARAMETRISCHE ANALYSE	42
3.3.1	KORRELIERENDE BLUTFLUSSANSTIEGE.....	42
3.3.2	KORRELIERENDE BLUTFLUSSABNAHMEN	45
3.4	EIGENIMAGE ANALYSE	47
3.4.1	ERSTE EIGENIMAGE- ODER PRINZIPIELLE KOMPONENTEN ANALYSE	47
3.4.2	ZWEITE PRINZIPIELLE KOMPONENTEN ANALYSE	48
4	<u>DISKUSSION</u>	49
4.1	FEHLERQUELLEN DER METHODE.....	49
4.1.1	IMAGINATION ALS FEHLERQUELLE	49
4.1.2	INTERINDIVIDUELLE UNTERSCHIEDE ALS FEHLERQUELLE	50
4.1.3	UNTERSCHIEDE ZWISCHEN EXEKUTION UND IMAGINATION.....	50
4.1.4	MANGELNDE ERFÜLLUNG DER FORDERUNGEN ALS FEHLERQUELLE	50
4.1.5	METHODE RCBF ALS FEHLERQUELLE	51
4.2	DAS NETZWERK ZUR IMAGINATION SEQUENTIELLER FINGERBEWEGUNGEN	51
4.2.1	IMAGINATION VS. EXEKUTION.....	51
4.2.2	AKTIVIERUNG DES SENSOMOTORISCHEN KORTEx BEI IMAGINATION	52
4.2.3	LATERAL PRÄMOTORISCHE AREALE BEI IMAGINATION	53
4.2.4	DEAKTIVIERUNGEN BEI IMAGINATION.....	53
4.3	KONTROLLE MOTORISCHER SEQUENZEN	53
4.3.1	KORRELATION MIT STEIGENDER SEQUENZKOMPLEXITÄT	53
4.3.2	MEDIALER PRÄMOTORISCHER KORTEx.....	54
4.3.2.1	Bewegungsvorbereitung	54
4.3.2.2	„On- line“ Kontrollinstanz SMA.....	54
4.3.2.3	Unterschiede zur Exekution der gleichen Aufgabe	55

4.3.2.4	Schlussfolgerung	55
4.3.3	PARIETALER KORTEX	55
4.3.3.1	Bewegungskontrolle	55
4.3.3.2	Zeitliche Instanz und somatosensible Verarbeitung	56
4.3.3.3	Räumliches Denken	56
4.3.3.4	Schlussfolgerung	57
4.3.4	CEREBELLUM	57
4.3.4.1	Komplexe Bewegungen	57
4.3.4.2	Programmierung	57
4.3.4.3	Vermis	58
4.3.4.4	Schlussfolgerung	58
4.3.5	PRIMÄRMOTORISCHER KORTEX	58
4.3.6	BASALGANGLIEN	59
5	<u>AUSBLICK</u>	<u>61</u>
6	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	<u>62</u>
7	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>63</u>
8	<u>ANHANG</u>	<u>67</u>
8.1	TABELLENVERZEICHNIS	67
8.2	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	67
8.3	DANKSAGUNG	68

Abkürzungsverzeichnis

AC-PC	Verbindungsline zwischen anteriorer und posteriorer Kommissur
BA	Brodman Areal
CT	Computertomografie
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromuskulogramm
fMRI	Funktionelle Magnetresonanztomografie
FOV	Field of view
FWHM	Full width at half maximum = Halbwertsbreite
LPC	Lateral prämotorischer Kortex
M1	Primär motorischer Kortex (BA 4)
MEG	Magnetoenzephalografie
MEP	Motorisch evozierte Potentiale
MP	Morbus Parkinson
MRI	Magnetresonanztomografie (Kernspintomografie)
PCA	Prinzipielle Komponenten Analyse
PET	Positronenemissionstomografie
Prae-SMA	Rostraler Anteil der SMA
rCBF	Regionaler cerebraler Blutfluss
S1	Primär sensorischer Kortex
SMA	Supplementär Motorisches Areal (BA 6)
SMA proper	Kaudaler Anteil der SMA
SPM	Statistical Parametric Mapping
VCA	Vordere Kommissur
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 EINLEITUNG

1.1 Thematik der Studie

Das zentrale Repräsentation von neuronalen Netzwerken, die für das Zustandekommen von Bewegung verantwortlich sind, ist Grundlage vieler Studien. Gerade die funktionelle Anatomie der zentralen Steuerung sequentieller motorischer Abläufe bleibt bis heute nicht wirklich verstanden. Kürzlich haben Untersuchungen von imaginierten Bewegungen ergeben, dass die reine Vorstellung von Bewegungen - ohne nachweislichen motorischen Output - eine überlappende Rekrutierung wie die tatsächlicher motorischer Handlungen bedingt (Cunnington et al., 1996, S. 429; Decety, 1996a, S.90f; Dominey et al., 1995, S.730; Fadiga et al., 1999, S.147; Jeannerod, 1995, S.727). Bewegungsimaginationsstudien lassen die ausführenden Komponenten der Bewegung außen vor und erlauben so eine unmittelbare Fokussierung auf zentrale motorische Kontroll-Mechanismen. Die Analyse und funktions-topographische Zuordnung dieser steuernden Mechanismen ist vor allem im Hinblick auf das pathophysiologische Verständnis der zahlreichen Bewegungsstörungen, wie z.B. Morbus Parkinson von großem Interesse: Funktionelle Bildgebungsstudien können uns helfen, einzelne Steuerungsmechanismen innerhalb des komplexen sensomotorischen Systems zu isolieren (Brooks, 1993,S. 1ff; Brooks, 1997b, S.69ff; Ceballos-Baumann et al., 1997, S.55ff; Eidelberg, 1992, S.421ff). Darauf aufbauende Vergleichsstudien zu ausgesuchten Patientengruppen erlauben dann Einblicke in die Pathophysiologie extrapyramidal-motorischer Störungen. Die Thematik dieser Studie soll explizit die physiologischen Grundlagen für weiterführende Patientenstudien bereitstellen.

1.2 Sequentielle Fingerbewegungen

1.2.1 Beschreibung

Fingerbewegungen kann man grob in zwei Kategorien unterteilen: manche sind oft ausgeführte Bewegungen des täglichen Lebens, wie Daumen-Oppositionierung oder

ballistische Zeigefingerbewegungen. Diese gehören seit Kindheit zum tagtäglichen motorischen Repertoire. Die zweite Gruppe besteht aus unüblichen und mechanisch schwierigeren Bewegungsabläufen, die für viele Aktivitäten unerlässlich sind, so wie für das Spielen von Musikinstrumenten. Deren Ausführung erfordert ein hohes Maß an motorischem Lernen, wie der hohe tägliche Zeitaufwand zur Perfektionierung bei professionellen Musikern zeigt.

Zu dieser zweiten Gruppe gehören auch sequentielle Fingerbewegungen wie Klavierspielen oder Schreibmaschinenschreiben. Sie erfordern die Organisation vieler verschiedener, voneinander unabhängiger Bewegungen und die ständige Neu-Anpassung der ablaufenden Bewegungen im Hinblick auf Raum und Zeit (Goldenberg et al., 1999, S.167ff) und sind deshalb ein besonders interessantes Beobachtungsobjekt zum Studium zentral steuernder Mechanismen in der Motorikforschung. Im Fremdwörterbuch (Müller, 1982, S.698) wird unter „Sequenz“ eine „Befehlsabfolge in einem Programmierabschnitt“ verstanden, als Synonyme werden „Aufeinanderfolge“, „Folge“ und „Reihe“ angegeben.

1.2.2 Vorteil der Verwendung sequentieller Fingerbewegungen

Die Konzentration auf die Bewegungen isolierter Fingerbewegungssequenzen ermöglicht uns dabei ein Höchstmaß an räumlich-anatomischer Vergleichbarkeit, sowie die Begrenzung der möglichen Freiheitsgrade (Extension und Flexion der Finger II- V) und des Bewegungsumfangs (z.B. im Vergleich zum ganzen Arm) und gleichzeitig bessere Kontrollbedingungen für den Beobachter. In unsere Studie wurde der Daumen wegen seines hohen Bewegungsumfangs nicht integriert. Schließlich spricht die ständige Benutzung der Finger als menschliches Haupt-„Werkzeug“ und die daraus resultierende hohe Beweglichkeit und Fertigkeit für den Einsatz der Finger als Beobachtungsobjekt.

1.2.3 Frühere Studien

In einer wegweisenden Studie (Roland et al., 1980, S.127ff) über Bewegungssequenzen fand sich bei Exekution und bei deren Simulation ein ausschließlicher Aktivitätsanstieg in ipsi- und kontralateraler SMA, ein Gebiet, dem besondere Relevanz bei komplexen Bewegungen nachgesagt wird (vgl. Kapitel 1.4.2). Bei einer rein repetitiven Bewegung dahingegen zeigte sich im Vergleich zur sequentiellen Abfolge keine Aktivierung in diesem Areal. Roland begründete diesen Unterschied mit der stochastischen Natur einer Sequenz: Bei repetitiven Fingerbewegungen ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine Flexion

auf die Extension folgt, gleich 1,0. Einmal gestartet ist die Abfolge determiniert. Ein Sequenztest dahingegen erfordert ständige Reprogrammierung, wegen der immer wieder geänderten Möglichkeiten nach jeder Bewegung.

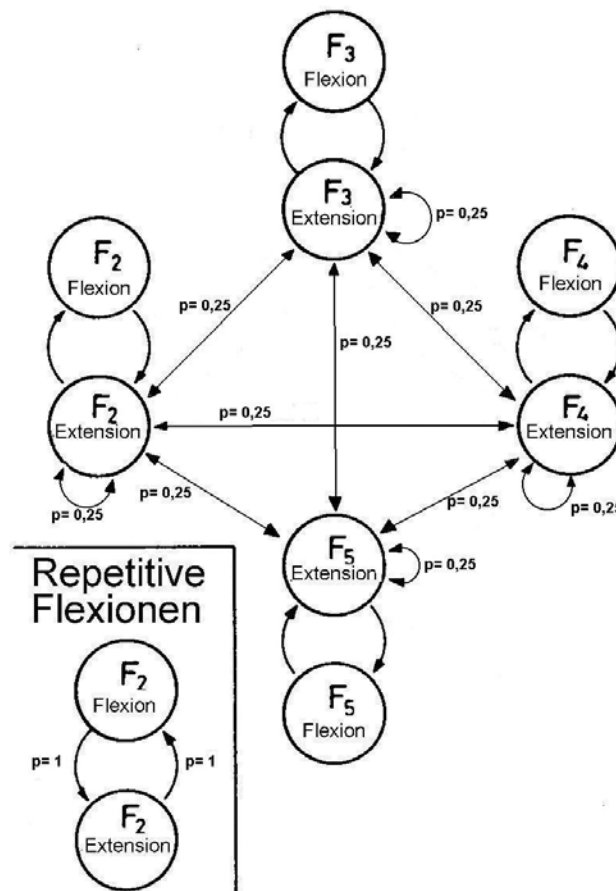


Abbildung 1: Schema zur Programmierung motorischer Sequenzen

Die Darstellung zeigt die möglichen Folgebewegungen nach jeder einzelnen Fingerflexion bei Fingerbewegungssequenzen im Gegensatz zu einfachen repetitiven Fingerbewegungen.

F₂= Zeigefinger, F₃= Mittelfinger, F₄= Ringfinger, F₅= Kleiner Finger

Weitere Studien mittels funktioneller Bildgebung (Gordon et al., 1998, S.163; Orgogozo et al., 1979, S.847; Shibasaki et al., 1993, S.1396) und Elektrophysiologie (Abbruzzese et al., 1996, S.465; Übersicht Tanji, 1994b, S.256) unterstützen die These der bedeutungsvollen Rolle, die den prämotorischen Arealen, insbesondere der SMA bei der Steuerung sequentieller Fingerbewegungen zukommt. Neuere Studien fokussieren dabei insbesondere auf die anterioren Anteile der SMA, die sogenannte prae-SMA (vgl. Kapitel 1.4.2) (Boecker et al., 1998, S.1070; Halsband et al., 1994, S.149).

1.3 Bewegungsimagination

Der Ansatz, die Entstehung von Bewegungsprogrammen mittels Imagination zu untersuchen, hat mehrere entscheidende Vorteile:

- ◆ Imagination stellt einen methodischen Ansatz dar, den normalerweise assoziations-sensorischen Input und motorische Efferenzen bzw. deren Repräsentationen im Gehirn abzukoppeln und dabei trotzdem den wesentlichen Steuervorgängen von motorischen Handlungen möglichst nah zu kommen.
- ◆ Während bei Bewegungsvorbereitung der Proband die Handlung und ihre Konsequenzen antizipieren könnte, erlaubt es Bewegungsimagination, die gesamte Handlung mental durchzuspielen und den Aktionsplan auf das laufende „Geschehen“ anzupassen.
- ◆ Imagination stellt ein optimales Paradigma für den Vergleich zu Patienten mit Bewegungsstörungen dar, da extrapyramidal-motorische Erkrankungen oft exekutierte Bewegungsabläufe unmöglich machen.

1.3.1 Konzept

Unter motorischer Imagination versteht man ein dynamisches Stadium, bei welchem die Repräsentationen einer gegebenen motorischen Handlung im Arbeitsgedächtnis „geprobt“ bzw. „im Kopf“ ausgeführt werden, ohne jeglichen äußeren nachweisbaren motorischen Akt („Output“) (Decety, 1996c, S.45).

In vielen Situationen des täglichen Lebens hat man es mit Bewegungsimagination zu tun: Jemandes Aktion beobachten mit dem Wunsch, es auch zu tun, die Konsequenzen einer Handlung vorhersehen, sich auf eine Bewegung vorbereiten oder sie beabsichtigen, sich einer Bewegung enthalten, sich an eine Bewegung erinnern, etc. (Jeannerod et al., 1995, S.727).

Die Voraussetzung für Bewegungsimagination ist, das „Wie“ zu kennen, also sogenanntes implizites oder prozedurales Wissen von Bewegungsabläufen, was typischerweise unbewusst ist und nicht - oder nur eingeschränkt - mündlich ausgedrückt werden kann (Annett, 1996, S.65). Wo dieses Wissen und die Gebiete zur Umsetzung repräsentiert sind, ist bisher kaum bekannt. Studien zur mentalen Chronometrie haben gezeigt, dass zur

Imagination und Exekution von Bewegungen gleiche Zeiten benötigt werden (Übersicht in Decety, 1996a, S.88f), und dass mentale Bewegungszeiten eine lineare Funktion zur Aufgabenkomplexität zeigen (Decety et al., 1996b, S.132f; Georgopoulos et al., 1987, S.361).

Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass primär-exekutive Bewegungsstrukturen in der Hierarchie bestimmten Strukturen untergeordnet sind, in denen vorhergeplante Handlungen repräsentiert sind. Das Programm dieser Repräsentation sollte vergleichbar sein, wenn Bewegungen ausgeführt oder imaginiert werden (Decety, 1996a, S.89).

1.3.2 Neurale Basis

Es gibt verschiedene Hypothesen bezüglich der neuronalen Grundlagen der Bewegungsimagination. Eine sagt aus, dass die mentale Simulation einer Bewegung identisch ist zu ihrer Ausführung, mit dem Unterschied, dass die Endstrecke, die Bewegungsausführung, blockiert ist. So müsste man nach dieser ersten Hypothese ähnliche physiologische Korrelate bei der Imagination einer Aufgabe wie bei deren Exekution finden: Dafür sprechen EMG Aktivierungen im jeweils anvisierten Muskel bei Bewegungsimagination (Jeannerod et al., 1995, S.727). In verschiedenen Studien fand sich eine erhöhte kortikospinale Erregbarkeit bei Bewegungsimagination, ähnlich intensiv wie bei Bewegungsausführung (Bonnet et al., 1997, S.226f ; Fadiga et al., 1999, S.147). Auch vegetative Funktionen, die normalerweise nicht der willentlichen Kontrolle unterliegen, werden bei Bewegungsimagination aktiviert: Puls und Respirationrate steigen proportional zur imaginierten Anstrengung an (Decety et al., 1991, S.1).

Eine alternative Hypothese besagt, dass Imagination der Bewegungsausführung vorhergeht als eine Art Bewegungsvorbereitung (s.u.) (vgl. Annett, 1996, s.67). Danach müssten die Programme für Imagination und Bewegung anfangs symmetrisch verlaufen, nach einer gewissen Zeit jedoch eine unterschiedliche Richtung einschlagen. Diese These wird durch einige Studien mit Potentialableitungen untermauert (Cunnington et al., 1996, S.429; Deecke et al., 1996, S.59). Wie weit diese beiden Hypothesen jedoch klar getrennt werden können bleibt letztlich unklar.

1.3.3 Imagination versus Präparation

Motorische Präparation ist definiert als „ein Stadium der Bereitschaft zu erreichen, um eine spezifische geplante Bewegung auszuführen“ (vgl. Deiber et al., 1996, S.233). Sicherlich sind die beiden Prozesse Imagination und Präparation schwierig voneinander abzugrenzen, zumal auch die PET eine zu geringe zeitliche Auflösung besitzt (Deiber et al., 1996, S.237). Ein wichtiger Unterschied aber ist sicherlich, dass bei Vorbereitung vom Subjekt Bewegung erwartet wird, während bei Imagination dem Probanden von Anfang an klar ist, dass keine Aktion folgen wird (Stephan et al., 1996, S.1113).

In mehreren Studien fand sich bei Bewegungsvorbereitung eine signifikante Aktivität der rostralen SMA (Deiber et al., 1996, S.241; Matsuzaka et al., 1992, S.653) im Vergleich zur Repräsentation direkt bewegungsbezogener Aktivität mehr kaudal (s.u.). Stephan (Stephan et al., 1996, S.1113) vermutet gemeinsame physiologische Substrate in frühen Stadien der Vorbereitung und Imagination. Die Vermutung liegt nahe, dass Imagination immer auch mit Bewegungspräparation einhergeht, da Imagination und Bewegungsexekution ähnliche präparatorische Prozesse in den gleichen Gebieten vor einer stattfindenden Bewegung zeigen (Cunnington et al., 1996, S.429).

1.3.4 Lerneffekte durch Imagination

Wiederholt wurde die signifikante positive Auswirkung von Bewegungsimagination auf das Erlernen motorischer Fähig- und Fertigkeiten berichtet (Beisteiner et al., 1995, S.183; vgl. Decety et al., 1996c, S.45), was z.B. auch zur Verwendung der Bewegungsimagination als Trainingsmethode im Profisport geführt hat (Jeannerod et al., 1994, S.1425).

Lee (Lee, 1999, S.117) zeigte in einer Studie, dass diese Verbesserung nicht primär von Modus oder Erregungsgrad abhängt, sondern von der Relevanz der imaginierten Aufgabe für die nachfolgende Ausführung. Änderungen im peripheren Nerven- und Muskuloskeletalsystem sowie funktionelle Änderungen im ZNS wurden für diese „Verbesserung“ verantwortlich gemacht. Die zusätzliche Beobachtung des hemisphärischen Transfers verbesserter Bewegungsausführung nach Imagination (vgl. Stephan et al., 1996, S.1114f) spricht für einen zentral vermittelten Prozess.

1.3.5 Imagination bei Hirngeschädigten

Es existieren Studien, die sich mit Bewegungsimagination bei hirngeschädigten Patienten beschäftigt haben. So zeigten sich bei Patienten mit unilateralen Schäden und daraus resultierenden Plegien, dass der Imaginationsprozess für die geschädigte Seite viel langsamer war als für die intakte Gegenseite (vgl. Decety, 1996c, S.48; Siguru et al., 1995, S.997). Vorher war bei gesunden Probanden erwiesen worden, dass die Zeit, eine Bewegung auszuführen und sie zu imaginieren beinahe identisch sind (Decety 1996c, S.48). Siguru (Siguru et al., 1995, S.1000) belegte dieses Ergebnis und setzte hinzu, dass die Dauer von ausgeführten und imaginierten Bewegungen mit der Aufgaben-Komplexität korreliert. Auch bei Studien mit Parkinson Patienten wurde gezeigt, dass die Bewegungsimagination wie auch die Exekution vorrangig in ihrer Geschwindigkeit beeinträchtigt ist (Dominey et al., 1995, S.727).

1.3.6 Funktionelle Bildgebung

Die Hypothese, dass Bewegungsimagination überlappende Repräsentation mit tatsächlicher Bewegung gemeinsam hat, kann indirekt mit mentaler Chronometrie, autonomen Antworten und Läsionsstudien hergeleitet werden (s.o.). Direkte Argumente können zusätzlich aus Arbeiten mit funktioneller Bildgebung gewonnen werden. So wurde mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRI) (Francescato et al., 1999, S. 408; Porro et al., 1996, S.7696; Roth et al., 1996, S. 1283; Tyszka et al.,1994, S.747) und positronenemissionstomographischen Messungen des regionalen Blutflusses (Roland et al., 1980, S. 118; Stephan et al., 1995, S.385; Stephan et al., 1996, S.1110) in vivo gezeigt, dass die bei Bewegungsimagination aktivierten Gebiete zum gleichen Netzwerk gehören wie jene, die in ein frühes Stadium der motorischen Kontrolle („Programmierung“) involviert sind (Decety 1996a, S.90f).

1.4 Relevante motorische Strukturen

1.4.1 Primärmotorischer Kortex

1.4.1.1 Anatomie des frontalen Kortex

Der frontale Kortex des menschlichen Gehirns (vgl. Trepel, 1995, S.196ff) besteht aus drei Haupt-Streifen, die sich in coronaren Ebenen über die mediale und laterale Rinde erstrecken. Der am weitesten dorsal liegende Streifen, direkt ventral des Sulcus centralis, ist die primär motorische Area M1 (Motorkortex oder Area 4 nach Brodman). Vor M1 liegt die prämotorische Area 6 und den frontalsten Anteil bildet der präfrontale Kortex (Areas 9 und 46 nach Brodman). M1 besitzt eine somatotope Gliederung, wie in vielen Studien gezeigt wurde (Colebatch et al., 1991, S.1394f; vgl. Trepel, 1995, S. 196f).

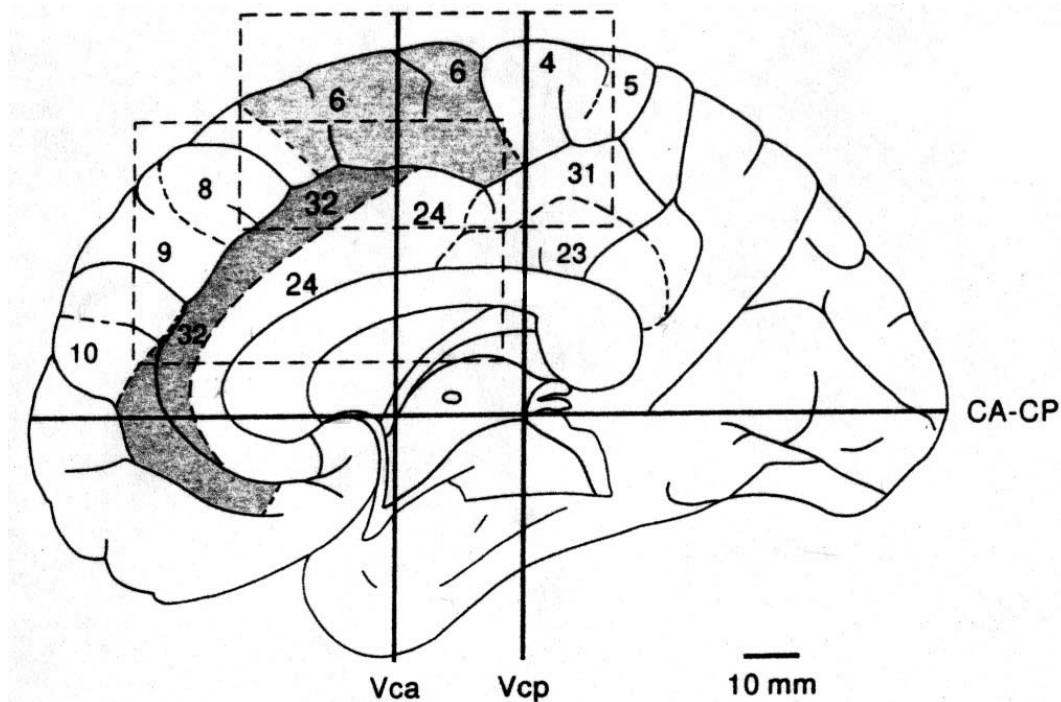


Abbildung 2: Mittsagittale Ansicht des menschlichen Gehirns

Die Darstellung nach Talairach und Tournoux (Talairach et al., 1988, S.1ff) stellt die Relation medialer und frontaler kortikaler Gebiete zum stereotaktischen Referenzraum dar. Der Schnittpunkt der bikommissuralen Linie (AC-PC, hier: CA-CP) und eine Senkrechte durch die vordere Kommissur (VCA) auf der Mittellinie definieren den Ursprung des Talairach Raums. Die Nummern zeigen die ungefähre Lokalisierung der brodmannschen zytoarchitektonischen Gebiete.

1.4.1.2 Funktionen von M1

Die Funktion des kontralateralen M1 ist im Vergleich zu den rostral gelegenen prämotorischen Arealen direkt an die Exekution motorischer Abläufe gekoppelt (Übersicht Trepel, 1995, S.196f). So besteht eine enge Korrelation neuronaler Aktivitätsänderungen - gemessen als relative Änderung des rCBF mit $H_2^{15}O$ PET - und linearen Änderungen bewegungsassoziierter Parameter: Graduelle Variationen von Frequenz- und Kraft-Niveaus einfacher ballistischer Bewegungen einer Hand gehen mit korrelierenden Aktivitätszunahmen im kontralateralen M1 einher (Dettmers et al., 1995, S.811; Jenkins et al., 1997, S.199; Rao et al., 1996, S.1250f; Sadato et al., 1996, S.2691).

Im Gegensatz zu diesen elementaren motorischen Parametern, scheint keine direkte Beziehung der kontralateralen M1-Aktivierung zu übergeordneten motorischen Kontrollparametern zu bestehen. So zeigte sich in PET Studien kein Unterschied der kontralateralen M1 Aktivität, wenn Bewegungen entweder selbst-initiiert oder durch ein Tonsignal extern getriggert wurden (Jahanshani et al., 1995, S.930). Damit übereinstimmend ergaben eigene Untersuchungen, dass hinsichtlich Frequenz und Amplitude identische, aber graduell zunehmend komplexer werdende sequentielle Fingerbewegungen einer Hand - im Gegensatz zur Aktivierung im rostralen prämotorischen Kortex - mit einem gleichbleibend erhöhten, aber nicht weiter modulierten rCBF Anstieg einhergehen (Boecker et al., 1998, S.1075f). Dieses unterschiedliche Verhalten von M1 im Vergleich zum prämotorischen Kortex bestätigte sich auch bei parametrischen fMRI Gruppenanalysen des identischen Paradigmas (Haslinger et al., 2002, S. 162ff).

Interessanterweise bestehen Hinweise auf eine physiologisch vermehrte Rekrutierung des ipsilateralen M1 bei komplexen sequentiellen Bewegungen bei Untersuchungen mittels funktioneller Bildgebung (Boecker et al., 1998, S.1076; Kim et al., 1993, S.299f; Shibasaki et al., 1993, S.1395). Diese Daten deuten auf eine enge funktionelle - durch die Anforderungen der motorischen Aufgabe determinierte - Interaktion zwischen ipsilateralem primärmotorischem Kortex und prämotorischen Arealen hin.

1.4.1.3 M1 bei Imagination

Neuere Untersuchungen deuten darauf hin, dass es auch bei reiner Imagination motorischer Abläufe - neben vorbeschriebenen Aktivierungen prämotorischer kortikaler Areale (Stephan et al., 1995, S.373) - zu einer direkten Aktivierung des kontralateralen M1 kommt: Verschiedene Arbeitsgruppen (Porro et al., 1996, S.7693; Roth et al., 1996, S.1280f) fanden bei mentaler Vorstellung selbst-getriggert sequentieller

Fingerbewegungen M1 Aktivierung, wenn auch in geringerer Intensität als bei der tatsächlichen Durchführung. Auch elektrophysiologische Untersuchungen (Beisteiner et al., 1995, S.191; Pfurtscheller et al., 1997, S.66) bestätigten die Involvierung des kontralateralen M1 bei Bewegungsimagination.

Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass die Vorstellung und Durchführung motorischer Abläufe mit einer hochgradig überlappenden Aktivierung auch der primär motorischen Gebiete einhergeht.

1.4.2 Supplementärmotorische Area

1.4.2.1 Anatomie

Die originalen Karten der supplementärmotorischen Area (SMA), die nach elektrischer Stimulation der kortikalen Oberfläche gezeichnet wurden, platzierten die SMA auf dem medialen Anteil von Brodman Area 6 (Penfield et al., 1951, S.289ff; Woolsey et al., 1952, S. 240). Basierend auf zyto- und chemoarchitektonischen Untersuchungen (Luppino et al., 1993, S.114; Wiesendanger et al., 1987, S.50; Zilles et al., 1996, S.29), Stimulationsstudien (Matsuzaka et al., 1992, S.653) und funktioneller Bildgebung (Matelli et al., 1993, S. 1296; Passingham, 1996, S.112) kann man innerhalb dieser Region mindestens zwei weitere Areas differenzieren: die SMA proper und die prae-SMA (Übersichtsartikel: Picard et al., 1996, S.342ff; Übersicht: Rizzolatti et al., 1996, S.45ff; Tanji, 1994b, S.260). Die SMA proper liegt größtenteils rostral vom Knie des Sulcus arcuatis, während der Grossteil der prae-SMA rostral davon lokalisiert ist (Picard et al., 1996, S.342).

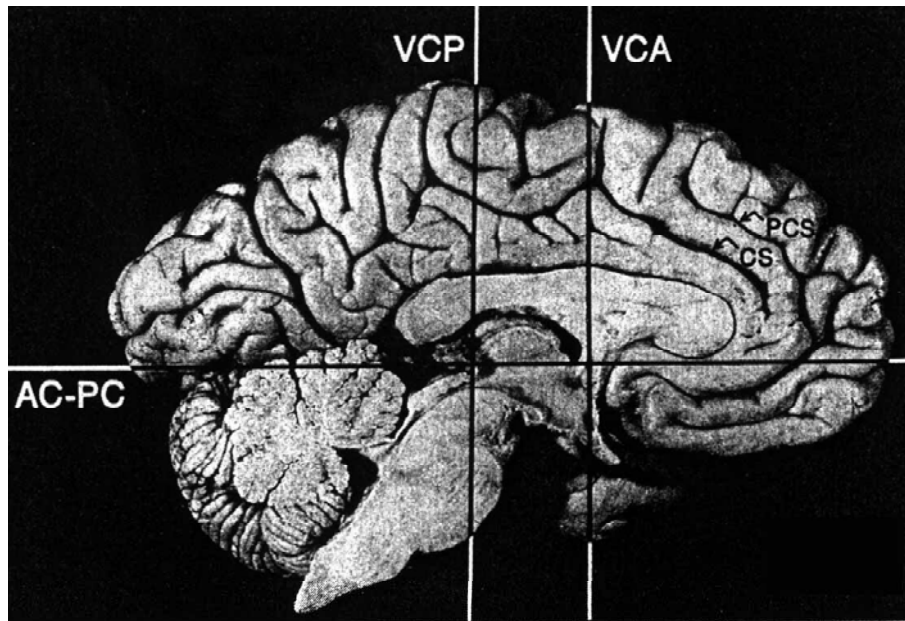


Abbildung 3: Mediale Ansicht auf die linke Hemisphäre eines menschlichen Gehirns

Dargestellt sind drei Referenzlinien: die AC-PC Linie verbindet die anteriore und posteriore Kommissur; die VCA Linie schneidet die vordere Kommissur in einer Ebene im rechten Winkel zur horizontalen Ebene durch die AC-PC Linie; die VCP Linie schneidet die hintere Kommissur in einer Ebene im rechten Winkel zur horizontalen Ebene durch die AC-PC Linie;

Weiterhin dargestellt: CS= Sulcus cinguli; PCS= Sulcus paracinguli

Die ältere Literatur subsummiert die gesamte SMA proper und prae-SMA unter den Begriff SMA, was die Nomenklatur und die Einordnung älterer Befunde erschwert. Die „herkömmliche“ SMA wurde insgesamt als zuständig für die Planung und Ausführung komplexer Bewegungen angesehen (Roland et al., 1982, S.477; Shibasaki et al., 1993, S.1395).

1.4.2.2 Pathologien

Bei Patienten mit Läsion der SMA zeigte sich als Hauptschwierigkeit, Finger imitatorisch oder auf verbales Kommando in bestimmte Positionen zu bringen (Halsband et al., 1990, S.215), was als Störung der Bewegungsrichtung gedeutet wurde. Freund (Freund et al., 1984, S.481f) beobachtete Störungen der bimanuellen Koordination, sowie der Spontanmotorik und –sprache, welche sich bei nur einseitigen Schäden komplett rückbildeten, während bilaterale Läsionen in Akinese und Mutismus resultierten. Bei

Parkinson Patienten findet sich eine deutliche Minderaktivität der SMA (Playford et al., 1992, S.157; Siebner et al., pers. Kommunikation), was ein Ansatz sein kann, die Probleme der Erkrankten bei der Bewegungsinitiation und deren generelle Akinese zu erklären (vgl. Kapitel 5).

1.4.2.3 SMA proper

Die SMA proper projiziert direkt zu M1 und nach spinal (vgl. Picard et al., 1996, S. 342), während die prae-SMA stattdessen vorwiegend verbunden ist mit Regionen des präfrontalen Kortex und anderen nicht primärmotorischen Arealen (Luppino et al., 1993, S.114; Matsuzaka et al., 1992, S. 661). Mikrostimulationen beim Affen zeigten, dass die SMA proper eine komplette somatotopie Körperrepräsentation, vergleichbar mit dem Homunculus von M1, enthält (Luppino et al., 1991, S.470). Zunahmen der Frequenz und der aufzubringenden Kraft von Fingerbewegungen gehen - parallel zu M1 - mit korrelierenden rCBF Anstiegen im Bereich der posterioren SMA einher (Dettmers et al., 1995, S.804; Jenkins et al., 1997, S.195).

Diese Ergebnisse implizieren, dass die SMA proper einen direkteren Zugang zu den motorischen Effektoren aufweist als die prae-SMA, welche einen abstrakteren Einfluss auf Motorik zu haben scheint (Matsuzaka et al., 1992, S.661).

1.4.2.4 Subspezialisierung der SMA proper

Zusätzlich zur Unterteilung der mesialen Area 6 in SMA proper und prae-SMA wurde kürzlich gezeigt, dass unterschiedliche Anteile der SMA proper Aktivität während Bewegungsausführung im Gegensatz zu Bewegungsimagination zeigten: Tyszka (Tyszka et al., 1994, S.748) und Stephan (Stephan et al., 1995, S.373) zeigten, dass während Bewegungsimagination von Fingertapping und Joystick- Bewegungen die Aktivierung auf die rostralen Teile der SMA proper beschränkt war, während sich die Aktivierung bei Bewegungsausführung bis zum kaudalen Teil der SMA proper ausdehnte. Auch Grafton (Grafton et al., 1996, S. 109) bekräftigt die Beobachtung, dass die SMA proper Aktivierung bei Greif-Imagination weiter rostral lag als bei Ausführung tatsächlicher Greifbewegungen.

1.4.2.5 Prae-SMA

Der Prae-SMA wird eine besondere Bedeutung für die Planung und Vorbereitung von Bewegung zugesprochen (Boecker et al., 1998, S.1067; Übersicht Dettmers et al., 1997, S.20; Halsband et al., 1994, S. 153; Lee et al., 1999, S.122; Marsden et al., 1996, S.482). Sie ist aktiviert während der Vorstellung von Bewegung, spielt eine Rolle für die

Selektion, Bewegungsvorbereitung und innere Generierung von Bewegung (Deiber et al., 1996, S.242; Deiber et al., 1999, S.3072; Wessel et al., 1997, S.146) und zeigt eine vermehrte Aktivierung bei komplexen Bewegungen (Hikosaka et al., 1999, S.469), die ständige Re-Programmierung erfordern.

1.4.2.6 Zusammenfassung

Zusammenfassend deuten diese Ergebnisse auf eine Funktion des rostralen mesialen prämotorischen Kortex bei hierarchisch übergeordneten motorischen Kontrollprozessen, unter anderem der willkürlichen Bewegungsselektion und Faszilitierung komplexer sequentieller Bewegungen hin. Im Gegensatz dazu übernehmen große Anteile der kaudalen SMA im Wesentlichen exekutive Funktionen, eng assoziiert mit M1 (Passingham et al., 1996, S.105; Übersicht Picard et al., 1996, S.342ff).

1.4.3 Lateral prämotorischer Kortex/ Prämotorische Area

Dem lateralen prämotorischen Kortex wird - im Gegensatz zum medialen prämotorischen System - eine bevorzugte Rolle bei der Kontrolle von extern (beispielsweise durch auditive oder visuelle Signale) determinierten Bewegungen zugeschrieben (vgl. Boecker et al., 1997, S.36; Larsson et al., 1996, S.463; Wessel et al., 1997, S.145). Decety (Decety et al., 1994, S. 602) fand bei einem Experiment mit visuell geleiteten imaginierten Bewegungen, wobei sich die Probanden das Ergreifen eines virtuellen, gegebenen Objekts vorstellen sollten, eine bevorzugte Aktivierung lateraler prämotorischer Areale.

Zudem gibt es Hinweise aus Läsions- (Halsband et al., 1990, S.218) und PET Studien (Deiber et al., 1997, S.987f) dafür, dass das Lernen von Assoziationen zwischen externen Signalen und Bewegungen über lateral prämotorische Strukturen verläuft.

1.4.4 Cingulum

Zusätzlich zur SMA hat man in der Tiefe der frontalen Hemisphären zwei cinguläre Areas identifiziert, sodass man jetzt zusätzlich zu M1 und dem lateral gelegenen prämotorischen Kortex mindestens vier frontale motorische Gebiete im Interhemisphärenspalt unterscheidet (Tanji et al., 1982, S.633). Das Cingulum besteht aus einem rostralen und einem kaudalen Anteil, die Grenze wird definiert durch das Knie des Gyrus cinguli (Picard et al., 1996, S.343).

1.4.4.1 Anteriorer cingulärer Kortex

Der anteriore cinguläre Kortex (ACC) besteht aus Kortex vom limbischen Typus (Devinsky et al., 1995, S.280) und umfasst mindestens zwei zytoarchitektonische Gebiete, Brodman 24 und 32. Eine somatotope Organisation der ACC konnte mittels elektrischer Stimulationen gezeigt werden (Luppino et al., 1991, S.469).

Viele Studien sprechen für die wichtige Rolle des anterioren cingulären Kortex für die höhere motorische Kontrolle, v.a. Bewegungsinitiation, -motivation und zielgerichtete Aktionen (Decety et al., 1994, S. 602; Paus et al., 1993, S.453ff), ähnlich der SMA. Zusätzlich wird eine Beeinflussung des Verhaltens durch emotionale und kognitive Komponenten durch die ACC gefordert, was durch die zahlreichen thalamischen Projektionen plausibel erscheint (Devinsky et al., 1995, S.298). Jueptner (Jueptner et al., 1997, S.1316) beobachtete eine bevorzugte Aktivierung der ACC bei Neuerlernen einer Fingerbewegungssequenz im Gegensatz zu purer Konzentration auf bereits gelernte Sequenzen.

1.4.4.2 Posteriorer cingulärer Kortex

Durch Stimulation des posterioren cingulären Kortex (PCC) konnten im Gegensatz zum ACC durch relativ niedrige Intensität motorische Antworten hervorgerufen werden (Picard et al., 1996, S. 343). Da auch sehr wenige kortikospinale Neurone im ACC Areal gefunden wurden (Dum et al., 1991, S. 679f), wird ein vergleichsweise starker Einfluss des PCC auf die spinalen Bahnen gefordert. Der PCC wird tatsächlich vor allem für einfache motorische Aufgaben rekrutiert und zeigt unspezifische Aktivitätsmodulationen durch Frequenz und Art (repetitiv versus sequentiell) (Deiber et al., 1999, S.3076) sowie Kraft (Dettmers et al., 1995, S.804) von Fingerbewegungen, was zusammengefasst auf eine enge funktionelle Nähe zum exekutiven motorischen System hinweist. Ebenfalls findet sich Aktivierung bei somatosensorischer Stimulation, bei räumlichen- sowie bei Gedächtnisfunktionen (Devinsky et al., 1995, S.280).

1.4.5 Basalganglien

1.4.5.1 Grundliegende Bewegungsparameter und Basalganglien

Eine Beteiligung der Basalganglien konnte bei der Durchführung unterschiedlicher motorischer Aufgaben gezeigt werden (vgl. Boecker et al., 1997, S.36; Frackowiak, 1997, S.245). Jedoch bleibt eine Charakterisierung der von den Basalganglien übernommenen Funktionen schwierig: Eindeutige Unterschiede der Aktivierung des Nucleus lentiformis ließen sich nicht nachweisen, egal ob Fingerbewegungen extern oder intern getriggert wurden (Deiber et al., 1991, S.395f; Jahanshani et al., 1995, S.913). Es fand sich kein Unterschied der Aktivierung im Striatum bei monoton gleichförmigen, im Gegensatz zu richtungsmäßig unterschiedlichen, d.h. frei selektierten Joystick- Bewegungen (Playford et al., 1992, S.154), ebensowenig fand sich eine Korrelation mit steigender Kraftaufwendung von Fingerbewegungen (Dettmers et al., 1995, S.810).

1.4.5.2 Modulierte Basalganglienaktivität

Basalganglienaktivierungen wurden bei passiver Bewegungsobservation (Decety et al., 1994, S.600), Bewegungsimagination (vgl. Decety et al., 1996, S.45) sowie in Frühphasen motorischen Lernens (Jueptner et al., 1997, S.1316) nachgewiesen. Jueptner konnte auch weitere funktionell-topographische Differenzierungen zwischen Neuerlernen und Aufmerksamkeit gegenüber Handlungen demonstrieren (Jueptner et al., 1997, S.1313ff).

Modulierte Aktivitätszunahmen der Basalganglien, speziell des Globus pallidus, wurden auch bei der Durchführung zunehmend komplexer Fingerbewegungen gezeigt (Boecker et al., 1998, S.1074). Vorher konnte Roland (Roland et al., 1982, S.472ff) schon die Beteiligung , v.a. des kontralateralen Globus pallidus an der Exekution von sequentiellen Fingerbewegungen per se zeigen und deutete dies als Beitrag der Basalganglien zu Planung und Exekution motorischer Sequenzen.

Elektrophysiologische Daten (vgl. Boecker et al., 1998, S.1077f) unterstützen eine vorrangige Rolle der Basalganglien für Vereinfachung und Optimierung sequentieller Bewegung und stützen diese These auf bestehende Interaktionen mit dem prämotorischen Kortex über thalamokortikale Projektionen (vgl. Boecker et al., 1998, S.1077; Übersicht Tanji, 1994b, S.262). Darüber hinaus konnten am Affen für SMA proper und prae-SMA differente Basalganglien-Afferenzen festgestellt werden (Matelli et al., 1995, S.83), was sowohl für die Subspezifizierung der SMA, als auch für eine Beteiligung der Basalganglien an der Programmierung und Entstehung komplexer Bewegung spricht.

1.5 Positronenemissionstomographie

1.5.1 Prinzip der Positronenemissionstomographie

Die PET kombiniert die Technik der Detektion von Isotopen mit bildrekonstruierenden Methoden, welche initial für die computerisierte Röntgenstrahltomographie (CT) entwickelt wurden (Hounsfield, 1980, S.22f). Die PET misst die regionale Konzentration von Positronen-emittierenden Radionukliden im Körper und kann damit Veränderungen von regionalem Hirn-Blutfluss, Metabolismus und biochemischen Parametern in vivo messen. PET Untersuchungen werden durchgeführt, indem man entweder intravenös oder als Gas zur Inhalation einen Tracer verabreicht, an den ein Positronenemittierer wie ^{15}O , ^{11}C und ^{13}N gekoppelt ist. Nach Applizierung werden die Patienten oder Probanden in der PET- Kamera untersucht. Mit den sogenannten Sinogrammen als initialen Rohdaten können nach aufwendiger Datenverarbeitung tomographische Bilder der regionalen cerebralen Tracer-Aufnahme bzw. -Lokalisation erstellt werden, die die Grundlage weiterer spezifischer Analysen bilden. Die Genauigkeit der endgültigen Bilder hängt von der Auflösung des Scanners und der adäquaten Aufbereitung der Rohdaten ab. Die meisten Korrekturen geschehen im Hinblick auf Streustrahlung, zufällige Koinzidenzen und die Abschwächung im Gesichtsfeld des Tomographen.

Die PET ist abhängig von der Produktion Positronen-emittierender Nuklide durch ein Zyklotron. Insbesondere Blutflustracer mit ^{15}O sind sehr kurzlebig. Daher muss ein Zyklotron in direkter Nachbarschaft zur PET-Kamera vorhanden sein. Im Zyklotron werden Gase in einem elektrischen Feld ionisiert. Protonen aus dieser Ionenquelle werden über ein Radiofrequenzfeld entlang einer durch statische magnetische Felder vorgegebenen zirkulären Bahn beschleunigt. Schließlich wird der Ionenstrahl elektrostatisch abgelenkt und zur Bombardierung eines Zieles verwendet, wobei Positronenstrahler entstehen. Der in unserer Studie verwendete Positronenstrahler ^{15}O wird durch Bestrahlung von $^{14}\text{N}_2$ durch Deuteronen geschaffen.

1.5.2 Physikalische Voraussetzungen der PET

Die Methodik der Positronenemissionstomographie ist weltweit etabliert. Detaillierte Informationen über die technischen und methodischen Verfahren können aus der Originalliteratur entnommen werden (vgl. Ceballos-Baumann, Habilitationsschrift, 1997, S.17ff; Raichle et al., 1983, S.790ff; Leenders et al., 1997, S.1ff). Im Folgenden wird ein kurzer Überblick über die physikalischen Prinzipien der PET und die Methode der Messung des regionalen Blutflusses gegeben. Informationen zur Kamera und Datenverarbeitung finden sich im Material- und Methoden-Teil (vgl. Kapitel 2.3).

1.5.2.1 Positronenzerfall und Koinzidenzdetektion

Instabile Positronenstrahler wie ^{15}O , ^{11}C oder ^{13}N zerfallen durch Emission eines Positrons und eines Neutrinos in ein stabiles Nuklid (radioaktiver Betazerfall). Der Elektroneneinfang spielt bei den leichten Elementen keine oder nur eine zu vernachlässigende Rolle. Das Neutrino geht keine Wechselwirkung ein, anders das Positron. Der Messung zugänglich ist nicht der eigentlich gesuchte Ort der Positronenquelle, sondern der Ort der Positronenvernichtung: Das Positron fliegt im wasseräquivalenten Weichteilgewebe ca. 2 mm bis es abgebremst wird und zusammen mit einem Elektron ein wasserstoffähnliches System, das Positronium bildet, welches sofort zugrunde geht. Bei der Massenumwandlung oder Positronenvernichtung werden gemäß des Einsteinschen Energie-Massen-Äquivalenzprinzips $E = mc^2$ zwei Photone von je 511 keV unter 180° zueinander emittiert. Kleinere Veränderungen in diesem Winkel hängen von der kinetischen Rest-Energie des Positrons zur Zeit der Vernichtung ab. Dieser Winkel ist eine intrinsische Eigenschaft des emittierenden Isotops. Diese Winkelschwankung von $\pm 0,5^\circ$ führt zu einer Unsicherheit in der Ortsbestimmung von 1- 2 mm (Ostertag, 1992, S.79).

Die simultane Emission zweier Photone erlaubt es, die Quantität und den Ort der Positronenvernichtung zu berechnen: Ein Ring von Detektoren ist in die PET- Kamera eingelassen. Gegenüberliegende Detektoren sind miteinander verschaltet, sodass das (nahezu) simultane Eintreffen von Gammaquanten auf gegenüberliegenden Detektoren als ein Koinzidenz- Ereignis registriert wird. Geschieht die Vernichtung außerhalb eines Feldes zwischen zwei Detektoren oder außerhalb der sogenannten Koinzidenzauflösezeit, so wird das Ereignis nicht registriert.

1.5.2.2 Zufällige Koinzidenz und Streuung

Falsch-positive Ereignisse werden registriert, wenn zufällige Koinzidenzereignisse oder Streukoinzidenzen auftreten. Zufällige Koinzidenzen treten auf, wenn Photonen von zwei

verschiedenen Positronenvernichtungen innerhalb der Koinzidenzauflösezeit von einem Detektorenpaar erfasst werden. Angebrachte Bleikollimatoren können dabei die Detektoren vor einfallender Aktivität von außerhalb des Ringes schützen. Durch einen zusätzlichen Koinzidenzschaltkreis können Zufallskoinzidenzen gezählt werden, um daraus eine weitere Korrekturmöglichkeit zu ziehen. Dazu wird ein verzögertes Zeitfenster im Bereich von $2-3 \times 10^8$ Sekunden eingesetzt, womit verhindert wird, dass Gammaquanten von demselben Vernichtungsereignis registriert werden.

Streukoinzidenz tritt auf, wenn Gammaquanten auf ihrem Weg durch das Gewebe abgelenkt und gleichzeitig von zwei Detektoren fälschlicherweise als Koinzidenzereignis gezählt werden. Durch Bleiabschirmungen und Erhöhung der Energiediskriminatorschwelle für Photone kann der Effekt der Streustrahlung nur begrenzt reduziert werden, wobei als Nebeneffekt die Zählraten von Vernichtungsereignissen ebenfalls erheblich gesenkt werden.

Bei Aufnahmen im 3D Verfahren wird auf abschirmende Bleisepten zwischen den Detektoren verzichtet und die höhere Zählrate von Streu- und Zufallskoinzidenzen im Hinblick auf die bis zu sechs Mal größere Zählrate tatsächlicher Vernichtungsereignisse im Zentrum des PET- Gesichtsfeldes in Kauf genommen.

1.5.2.3 Halbwertsbreite

Die Genauigkeit der Ortsbestimmung im PET hängt zu einem großen Teil von der physikalischen Größe und der Geometrie der Detektoren ab. Wenn eine Punktquelle senkrecht zu der Verbindungslinie zwischen zwei Koinzidenzdetektoren D1 und D2 bewegt wird, so wird die Intensität der Strahlung ein Maximum erreichen und stetig auf beiden Seiten des Punktes abfallen, wenn die Punktquelle exakt zwischen D1 und D2 steht. Die Breite dieser Bildfunktion hängt von der Breite der Detektoren ab und die Form der Bildfunktion kann durch die Halbwertsbreite (full width at half maximum = FWHM) definiert werden. Für zylindrische Detektoren entspricht die Bildfunktion dabei einer Gaußschen Kurve. Die Auflösung einer PET Kamera wird in der Regel durch ihre Halbwertsbreite angegeben. Praktisch bedeutet dies, dass zwei Punkte zwei Halbwertsbreiten voneinander entfernt sein müssen, um nachweisbar zu sein.

1.5.2.4 Schwächung

Ein idealer Raum, um darin Positronenvernichtung zu messen, wäre ein Vakuum. Durch das in vivo tatsächlich umliegende Gewebe tritt aber Schwächung durch Streuung und Absorption auf. Zur Quantifizierung der tatsächlichen Aktivität nimmt man eine Korrektur

der Schwächung, die direkt gemessen oder berechnet werden kann, vor. In der vorliegenden Arbeit haben wir eine Transmissions-Aufnahme mit einer externen, positronenstrahlenden Ringquelle eingesetzt: Jeweils ein Gammaquant eines dort emittierten Positrons muss bis zum gegenüberliegenden Detektor die Entfernung durch das ganze Gewebe (in unserem Fall den Kopf) zurücklegen, während der andere überhaupt nicht abgeschwächt wird. Zusammen mit einer Leeraufnahme, ohne Objekt im Gesichtsfeld der Kamera, kann dann eine Schwächungskorrektur für die Gammastrahlen für genau diese Gewebe berechnet werden.

1.5.3 Aktivierungsstudien mittels rCBF

Aktivierungsstudien mit PET sollen Veränderungen des regionalen cerebralen Blutflusses (rCBF) registrieren und lokalisieren. Als Blutflustracer wird heute meist ^{15}O , mit einer Halbwertszeit von 2 Minuten in Wasser verwendet (Leenders et al., 1997, S.25). Die alte Hypothese von 1890 von Roy und Sherrington eines Zusammenhangs zwischen neuronaler Aktivität, cerebralem Sauerstoffverbrauch und cerebralem Blutfluss wurde in vielen Studien bekräftigt (vgl. Roland et al., 1980, S.118). Kety und Schmidt haben die Methode nach dem Fick Prinzip belegt (Kety et al., 1948, S. 476ff), welches besagt, dass die Änderungsrate einer chemisch inerten Substanz im Gewebe durch die Differenz der durch das arterielle Blut angelieferten und durch das venöse Blut abtransportierten Tracermenge gegeben ist. Der rCBF ist heute ein anerkannter, zuverlässiger Indikator für Veränderungen der Aktivität cerebraler Strukturen (vgl. Raichle et al., 1983, S.790f).

Die Methode eignet sich insbesondere zum Vergleich des rCBF unter unterschiedlichen Aktivierungsbedingungen, da die kurze Halbwertszeit des ^{15}O und die damit verbundene geringe Körperstrahlendosis sowie das nur kurze, zum Abklingen der Aktivität erforderliche Zeitintervall zwischen den Scans von 8 bis 10 Minuten die Durchführung mehrerer Scans in einer Sitzung erlauben (Fox et al., 1984, S.329). Kurze Messzeiten von weniger als einer Minute helfen, dem Ideal eines homogenen Flusses über das gesamte Messintervall nahezukommen (Koeppel et al., 1987, S. 1699).

Für jedes Experiment wird also ein Proband einer Serie von PET Aufnahmen unterzogen, die den rCBF messen. Während der Aufnahmen vollzieht die Testperson bestimmte motorische, sensorische oder kognitive Leistungen. Während die Rahmenbedingungen gleich bleiben, entsprechen Veränderungen in der Aufgabe den Veränderungen des rCBF.

Es ist dabei jedoch nicht möglich, zwischen exzitatorischer und inhibitorischer Aktivität zu unterscheiden.

1.5.4 Datenverarbeitung

Um die gesammelten Daten weiter analysieren zu können, müssen noch einige Zwischenschritte durchlaufen werden, um Fehler und Artefakte weitmöglichst herauszufiltern und die Daten verschiedener untersuchter Personen miteinander vergleichbar zu machen.

1.5.4.1 Bewegungskorrektur (realignment)

Bewegungen des Kopfes zwischen den einzelnen Scans stören die Vergleichbarkeit der verschiedenen Einzelmessungen. Daher werden durch eine Bewegungskorrektur alle folgenden Scans räumlich auf den ersten Scan ausgerichtet.

1.5.4.2 Räumliche Normalisierung (spatial normalisation)

Um Punkt-für-Punkt Analysen der gewonnenen Daten durchzuführen, müssen sich die Daten verschiedener Personen auf homologe Gehirnbereiche projizieren lassen. Durch die räumliche Normalisierung werden alle Bilder in ein definiertes „Standartgehirn“ transformiert. Dieses Verfahren vereinfacht sowohl den Datenvergleich zwischen verschiedenen Personen als auch die bildnerische Darstellung der Ergebnisse auf eine standartisierte Art und Weise.

Die Transformation der Bilder in einen standartisierten anatomischen Raum, üblicherweise den im Atlas von Talairach und Tournoux (Talairach et al., 1988, S.1ff) beschriebenen, kann auf Basis der PET Daten selber oder auf der Basis anatomischer MRT Bilder erfolgen.

1.5.4.3 Räumliche Filterung (spatial smoothing)

Das Glätten (=smoothing) der Daten hat einerseits den Sinn, das Signal-Rausch Verhältnis zu verbessern. Die hämodynamischen Veränderungen, die für die Auswertung von Interesse sind, befinden sich in einem räumlichen Bereich von einigen Millimetern, während das Rauschen normalerweise höhere Frequenzen hat.

Andererseits entsprechen die Daten, nachdem sie durch einen Gaußschen Filter geglättet wurden, eher dem Gaußschen Feldmodell, was wichtig ist, wenn man die Theorie der Gaußschen Felder zur Grundlage der statistischen Auswertung der resultierenden regionalen Effekte machen will.

Schließlich sorgt die Filterung dafür, dass die hämodynamischen Veränderungen bei den verschiedenen Personen in eine räumliche Skala eingefügt werden können, in der die Homologien in der funktionellen Anatomie auch dann zum Ausdruck kommen, wenn individuelle Differenzen in der gyralen Anatomie bestehen.

1.5.5 Statistische Auswertung

Für die Datenanalyse wird die Methode der statistischen parametrischen Bildgebung (SPM) angewandt (SPM 96b Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK).

Die Bilder werden nach einem globalen mittleren zerebralen Blutfluss von 50ml/100ml/min skaliert. Jedes einzelne Voxel durchläuft die t- Statistik, korrigiert für $p < 0,001$ und die resultierenden statistischen Parameter ergeben statistisch parametrische Bilder (statistical parametric maps= SPM), die die signifikanten Blutflussänderungen in Abhängigkeit von der Versuchsbedingung darstellen.

Mit Hilfe dieser Bilder lassen sich die stereotaktischen Koordinaten der Regionen mit den signifikanten rCBF Änderungen ermitteln und auf einen standardisierten stereotaktischen Raum übertragen (Boecker et al., 1998, S.1072f; Friston, 1997, S.25ff).

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Kontrollpersonen

Wir haben sechs gesunde Freiwillige (vier Männer, zwei Frauen) mit einem Durchschnittsalter von 39.0 Jahren (+/- 14.0 Jahre) untersucht. Keine der Versuchspersonen hatte psychiatrische, neurologische oder sonstige systemische Erkrankungen oder schwere Schädel-Hirn-Traumata in seiner Vorgeschichte und keiner der Probanden nahm zum Zeitpunkt der Untersuchung Medikamente ein. Alle sechs waren Rechtshänder, entsprechend dem Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971, S.97ff). Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der TU München genehmigt. Den Bestimmungen der Erklärung von Helsinki wurde gefolgt. Die Erlaubnis zur Anwendung von Radioaktivität wurde vom lokalen Strahlenschutzamt erteilt.

Vor der PET Untersuchung gaben alle Testpersonen eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme ab.

2.2 Aufgabe

Es wurden von uns fünf verschiedene Bewegungssequenzen (I - V) gewählt, die sich durch steigende Sequenzlänge unterscheiden sollten. Dazu wurde die Anzahl der Bewegungen pro Sequenz von vier Bewegungen (Sequenz I) bis acht Bewegungen (Sequenz V) gesteigert. Zusätzlich unterscheiden sich die Sequenzen in der Zahl der repetitiven und zwischengeschalteten Fingerbewegungen in die gegensätzliche Richtung, ausgehend von einer einfachen Bewegung aller vier Finger der anatomischen Reihenfolge nach bei Sequenz I. Im Folgenden werden diese Eigenschaften der Sequenzen I bis V unter dem Begriff „steigend komplex“ subsummiert.

Tabelle 1: Sequentielle Fingerbewegungen

Sequenznummer	Reihenfolge der Fingerbewegungen
I	2,3,4,5
II	2,2,3,4,5
III	2,2,3,4,4,5
IV	2,2,3,4,4,3,5
V	2,2,3,4,4,3,5,3

Anmerkung: Genaue Aufeinanderfolge der Bewegungen bei den Sequenzen I bis V mit den Fingern der rechten Hand (2= Zeigefinger, 3= Mittelfinger, 4= Ringfinger, 5= Kleiner Finger)

Die verwendeten Sequenzen wurden bereits bei einer vorangehenden Studie verwendet (Boecker et al., 1998, S.1070ff), wobei die Probanden die Fingerbewegungen während der PET tatsächlich ausführten.

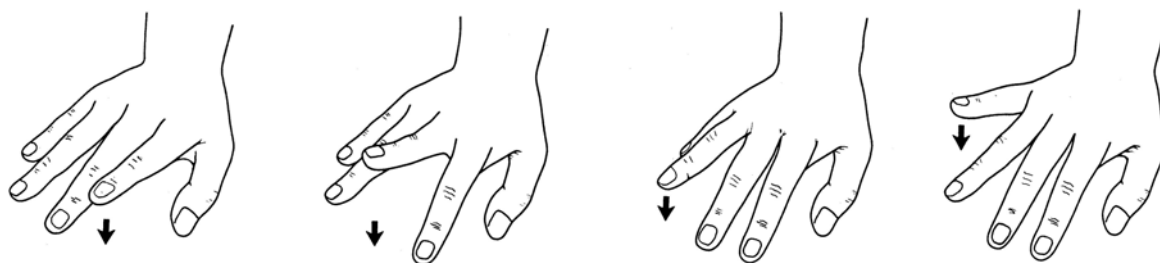


Abbildung 4: Ausführung von Sequenz I

Die Probanden erhielten die Instruktionen zu den verschiedenen Sequenzen vier Wochen vor dem Untersuchungstermin. Jede Bewegung der verschiedenen Sequenzen wurde detailliert verbal beschrieben. Nach Beendigung eines „Durchlaufs“ sollte die Sequenz mental wieder von vorne vollzogen werden. Die Probanden wurden instruiert, sich nun nur vorzustellen, die Bewegung auszuführen, dabei aber keinen Finger zu bewegen. Die Hand sollte flach ausgestreckt auf dem Oberschenkel der sitzenden Testperson liegen und die ganze Konzentration auf die Vorstellung der Bewegung verwendet werden.

Um arithmetische Kontrolle und damit einen systematischen Fehler während des Experiments zu vermeiden, wurden die Probanden ausdrücklich darauf hingewiesen, keine Zahlen mit den Fingern zu assoziieren.

In den folgenden vier Wochen wiederholten die Probanden mehrmals täglich die Imagination der Sequenzen. Ziel sollte es sein, die Sequenzen so automatisch „wie im Schlaf“ zu beherrschen, sodass die betreffende Person nebenbei ein Buch lesen oder eine Konversation führen könne. Die Fähigkeit, Aufmerksamkeit während einer Aufgabe woanders hin lenken zu können wird als Automatisierung definiert (vgl. Jueptner et al., 1997, S.1313). Der Vorteil dieser Automatisierung liegt darin, motorische Lernprozesse zum Zeitpunkt der PET Messung abgeschlossen zu haben.

Am Tag des PET- Scans wurde der Grad der Automatizität der Imagination der Sequenzen durch die Untersucher bestimmt: dem Probanden wurden von einem Untersucher Fragen zu Ort und Zeit gestellt während er jede einzelne Sequenz ausführte und er wurde dann unvorhergesehen zu dem Finger befragt, den er gerade imaginiert hatte. Ein zweiter Untersucher kontrollierte den Ablauf der Sequenz und die Korrektheit der Sequenzen mit. Zusätzlich wurde die Versuchsperson nach ihrer Einschätzung der Korrektheit des Probedurchlaufs gefragt und ob sie subjektiv einen Fehler bemerkt hätte. Der korrekte Ablauf war Voraussetzung für die Teilnahme am Experiment.

2.3 Versuchsaufbau

Jeder PET- Scan bestand aus zwölf Durchläufen: in einer zufälligen Anordnung wurden die fünf Sequenzen (jeweils zweimal) und zwei Ruhe-Durchläufe (R) entsprechend einer Latin-Square Reihenfolge (z.B. V- II- R- IV- III- I - I- III- IV- R- II- V) angeordnet. Die Aktivierungen bestanden aus einem kontinuierlich mentalen Vollzug der Ausführung der automatisierten Fingerbewegungssequenzen über die 50-sekündige Datenakquisition pro Scan. Während der Ruhe-Scans sollten sich die Probanden keine Bewegung vorstellen, sondern sich entspannen und möglichst „wenig denken“.

Während des gesamten Experiments lagen die Versuchspersonen auf dem Rücken mit ausgestrecktem rechten Arm und pronierter rechter Hand im PET Gerät. Sie erhielten vor Beginn der Untersuchung eine Venenverweilkanüle in die Vena antecubiti des linken Armes, der bequem in einer Schaumstoffschale gelagert wurde. Dieser Zugang wurde mit einer Zuleitung zu einem automatischen Injektions-Gerät versehen, in welches die Injektionsflüssigkeiten später nur eingelegt werden brauchten.

Der Scannerraum war während des gesamten Experiments abgedunkelt, die Probanden wurden instruiert, die Augen geschlossen zu halten. Die Probanden erhielten keinen Hörschutz, der akustische Input (v.a. Hintergrundgeräusche durch die elektronischen Geräusche im Aufnahmeraum) wurde während der Ruhe- und Aktivierungsphasen konstant gehalten. Ein Triggerton mit der Frequenz 1/Sekunde wurde zur Gewährleistung einer Rhythmus- Synchronisierung während der Akquirierung eingespielt (s.u.).

Die Kopffixierung wurde durch Polystyren-Kopfschalen und ein elastisches Band um Stirn- und Hinterkopfschale vorgenommen, um Bewegungen zu vermeiden. Nach Erreichen der korrekten Kopflage wurden die Projektionen dreier konstant stehender Laserstrahlen am Scanner mit Textmarker auf dem Gesicht der Testperson markiert und die korrekte Lage vor jedem Durchgang kontrolliert und nötigenfalls wurde die Kopfposition manuell korrigiert. Die Versuchspersonen wurden ausdrücklich darauf hingewiesen, sich während des gesamten Experiments so wenig wie nötig, keinesfalls jedoch während der Aktivierungen zu bewegen und nicht zu sprechen.

Um Artefakte durch Mitbewegung der Finger zu erkennen, wurde ein Oberflächen EMG mit Klebeelektroden auf der Fingerextensoren-Muskulatur angebracht. Zusätzlich erfolgten kontinuierliche Videoaufzeichnungen zur Detektion von Bewegungen der Hände.

2.4 Datenerhebung

Die Messung der regionalen Verteilung der Radioaktivität wurde mit einer Siemens 951 R/31 PET Kamera (CTI Knoxville, Tennessee, USA) mit zurückgezogenen Zwischensepten in einer dreidimensionalen Aufnahmetechnik mit einem totalen Field of View (FOV) von 10,5cm (ohne interplanaren Totraum) vorgenommen. Die FOV Einstellung umfasste den gesamten cerebralen Kortex von Vertex bis superiorem Cerebellum.

Vor der eigentlichen Datenerhebung wurde zur Korrektur der Abschwächung der 511KeV Strahlung durch Schädel und Gehirn bei jedem Probanden eine Transmissionsmessung mit einer externen $^{68}\text{Ga}/^{68}\text{Ge}$ Ringquelle (Septen in Stellung) durchgeführt.

Eine Minute vor Injektion wurde dem Probanden die folgende Sequenz bekanntgegeben und, um Verwechslungen zu vermeiden, wurden durch den Untersucher die Finger des Probanden entsprechend der betreffenden Reihenfolge angetippt.

Anschließend wurden pro Durchlauf intravenöse Bolus- Injektionen von 7,5 mCi H_2^{15}O in 3ml 0,9% Kochsalzlösung über 30 Sekunden mit der automatischen Pumpe mit 10 ml/ min

in den vorbereiteten Zugang verabreicht. Das Zyklotron zur Erzeugung der Nuklide befindet sich in einem unterirdischen Raum direkt unter dem Scannerraum und befördert diese über luftdruckgetriebene Kapseln dorthin, um von einer Assistentin der Testperson injiziert zu werden. Die Zeitpunkte für die rechtzeitige Produktion der Nuklide wurden vom Scannerraum berechnet und die Kommandos via Sprechanlage an das Zyklotron weitergegeben.

Die Datenerhebung pro Durchgang dauerte 50 Sekunden und startete 0 bis 5 Sekunden vor Anstieg der Aktivität im Kopf (30-45 Sekunden nach Beginn der Injektion des Bolus). Die Zeit von Beginn des Anstiegs der Aktivität bis zur maximalen Zählrate betrug 30- 40 Sekunden, abhängig von der individuellen Durchblutung. Den Versuchspersonen wurde bei Injektion das vereinbarte Startsignal „Drei- zwei- eins- Start!“ gegeben, womit die Imagination gestartet wurde.

Der Proband hörte als Taktgeber für die Aufgabe Signaltöne: Mit dem Startsignal starteten wir, sowohl bei Ruhe- als auch bei den Aktivierungsscans, einen PC-Paceton mit einer Frequenz von 1 Hz über einen Laptop, der hinter dem Kopf des Probanden angebracht war. Die Aufgabe wurde bis zur Vollendung der Messzeit wiederholt und das Ende dem Probanden ca. 10 Sekunden nach Messende durch ein klares „Stop!“ durch den Untersucher signalisiert, mit dem auch das Pacing aufhörte.

Gleich nach Ende jedes Durchgangs wurde die Versuchsperson nach dem zuletzt imaginierten Finger befragt, um Verfälschungen der Ergebnisse durch Irrtümer, die andere Denkprozesse außer den gewollten in Gang setzten, ausschließen zu können. Die Probanden waren zuvor angewiesen worden, nicht zu sprechen, sondern den betreffenden Finger zu heben.

Der Ablauf bei den Ruhe-Durchläufen war mit Bekanntgabe der folgenden Aufgabe, Injektion, Startsignal und Paceton bis zum Stop-Signal der gleiche wie bei den Imaginations-Durchläufen, um den direkten Vergleich durch Konstanthaltung der äußeren Bedingungen zu ermöglichen.

Zwischen den einzelnen Durchläufen wurde jeweils 10 Minuten gewartet, um die Reststrahlung auf ein Hintergrundniveau abklingen zu lassen.

Die Aktivitätskurve erfasste die tatsächliche Nettozählrate für die Hirnaktivität in Abhängigkeit von der Zeit. Nach Korrekturen für Zufallsfehler, Totzeiten und Streuung wurden die Bilder durch gefilterte Rückprojektion (Hanning Filter, unterbrochene Frequenz 0,4 Zyklen/ Projektionselement) rekonstruiert auf 31 konsekutive axiale Flächen mit einer 128x 128 Matrix (Pixelgröße 2,09x 2,09) und Flächenabstand 3,375mm.

2.5 Datentransformation

Alle Berechnungen und Bildtransformationen wurden auf Sun SPARC 2 Arbeitsplätzen (Sun Computers Europe Inc., Surrey, UK) getätigt. Zur Datenanalyse benutzten wir statistische parametrische Auswertungs-Software (SPM 96b, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) innerhalb des PRO Matlab Programms (Mathworks Inc., Natic, MA, USA; vgl. Friston, 1997, S.25ff).

Bei der ersten Stufe der Analyse wurden alle Scans auf den jeweils ersten der Serie ausgerichtet, um eventuelle Kopfbewegungen zwischen den Scans zu korrigieren. Der Algorithmus umfasst neben einer transversen und koronaren Rotationskorrektur die exakte Zentrierung des Bilddatensatzes (Minoshima et al., 1992, S. 1582). Dieser Vorgang bringt eine ausgerichtete Gruppierung von Bildern und ein Durchschnittsbild hervor, jedes bestehend aus 31 Schichten. Das Durchschnittsbild wurde in einen standardisierten stereotaktischen Raum transformiert, der angenähert jenem von Talairach und Tournoux entspricht (MNI).

Da die statistische Analyse mehrere Subjekte umfassen sollte, wurden die Scans auch räumlich normiert. Der Normalisierungs-Vorgang erfolgt Schicht für Schicht unter Einbezug von linearen und nicht-linearen dreidimensionalen Transformationen (Friston et al., 1995a, S.168). Diese Transformationen wurden dann für jedes der umgeformten Bilder einer Person angewendet, um identische Ausrichtung im standardisierten Raum zu gewährleisten.

Das hoch anatomisch aufgelöste Durchschnittsbild wurde dann in einen gemeinsamen stereotaktischen Raum transformiert. Als Referenzsystem wurden MNI-Koordinaten, ähnlich dem von Talairach und Tournoux 1988 ursprünglich für neurochirurgische, stereotaktische Eingriffe entwickelten proportionalen System verwendet (Talairach et al., 1988, S.1ff).

Als ein letzter Schritt wurden alle Aufnahmen mit einem dreidimensionalen Gaußschen Filter von 12 mm geglättet, um das Signal-Rausch Verhältnis zu verbessern und die Variabilitäten durch die individuellen Unterschiede der gyralen Anatomie zu kompensieren (Friston et al., 1995a, S.170). Dadurch wurde erreicht, dass in unterschiedlichen Subjekten eventuelle, räumlich wenig differente Lokalisationen kleinerer Aktivierungsfoci in die statistische Gruppenanalyse als ein zusammenhängendes Pixelcluster eingehen.

Die resultierenden normalisierten und „geglätteten“ Bilder bestanden aus 26 Flächen mit Voxelgrößen von 2 x 2 x 4 mm.

2.6 Datenanalyse

Nach Bearbeitung der Rohdaten durch Bewegungskorrektur, räumliche Normalisierung und Glättung wurden die Daten mit Hilfe der statistisch parametrischen Bildgebung SPM 96b Software (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) ausgewertet. Zur Datenanalyse wurden für jedes Voxel des Datensatzes die Bedingung, das Subjekt und die Kovarianz- Effekte nach dem allgemeinen üblichen Modell eingeschätzt.

Messung einer veränderten lokalen zerebralen Aktivitätskonzentration zwischen einzelnen Probanden und einzelnen Scans kann zwei verschiedene Ursachen haben: veränderte globale und veränderte regionale Aktivität. Um Veränderungen der regionalen Aktivität bestimmen zu können, müssen zuvor globale Effekte eliminiert werden. Dazu wurde das Verfahren der Kovarianz- Analyse (ANCOVA) mit dem globalen Blutfluss als veränderliche Variable angewendet. Der mittlere regionale Blutfluss (rCBF) wurde auf ein willkürliches Level von 50ml/ 100ml/ min festgesetzt (Friston et. al., 1995b, S.198). Normalisierte mittlere rCBF Werte und die assoziierte Varianz wurden für jedes Voxel in dem 3D- Datenset für beide experimentellen Zustände (Ruhe und Imagination) ermittelt. Diese angepassten rCBF Voxel- Werte wurden für weitere statistische Analysen verwendet.

Um die Pixel mit signifikanter Hirnaktivierung im Rahmen der Imaginationsaufgabe zu ermitteln, wurde die t-Statistik herangezogen. Die t-Statistik wurde auf die mittleren rCBF Werte angewandt, die für jeden Pixel in den Ruhe- und Aktivitätsscans gemessen worden waren. Daraus resultiert ein sogenanntes statistisches parametrisches Bild (map, SPM{t}), auf dem die signifikanten rCBF Änderungen abhängig von der aktivierenden Bedingung dargestellt sind. Auf dem SPM{t} wurden Pixel, in denen ein bestimmtes statistisches Signifikanzniveau überschritten wurde, in drei orthogonalen Projektionen dargestellt. Die Höhe des Niveaus wurde so gewählt, dass für die effektive Zahl der unabhängigen Tests, die das SPM ausmachen, korrigiert wird. Diese Zahl ist kleiner als die tatsächliche Zahl der Pixel, weil benachbarte Pixel aufgrund ihrer Filterung nicht wirklich unabhängig voneinander betrachtet werden können (Friston et al., 1991, S.690ff). Die stereotaktischen Koordinaten der signifikantesten Foci von rCBF Änderung wurden ermittelt und mit dem standardisierten stereotaktischen Raum korreliert.

2.7 Dateninterpretation

2.7.1 Kategorische Vergleiche

Die in dieser Studie angewandten statistischen Analysen umfassten kategorische Vergleiche und unabhängige parametrische Analysen: Um die genaue Lokalisation, Ausdehnung und Intensität von Aktivierungen, die an eine Aufgabe an sich involviert waren, zu identifizieren, wurden kategorische Vergleiche zwischen dem Durchschnittsbild aller Aktivierungsscans und dem Ruhestadium verwendet mit $p < 0,01$ (korrigiert für multiple nicht-unabhängige Vergleiche).

2.7.2 Korrelationsanalyse

In einem zweiten, unabhängigen Schritt wurden parametrische statistische Analysen auf Punkt-für-Punkt Basis gemacht, ohne Miteinbeziehung der Ruhebedingungen, um rCBF Veränderungen zu entdecken, die speziell mit steigender Sequenzkomplexität, z.B. von Sequenz I bis V, korrelieren. Dieser parametrische Ansatz hat das Potential, funktionell motorische Gebiete zu identifizieren, die mit zentraler Kontrolle komplexer sequentieller Bewegungen betraut sind und aufgabenabhängige Modulationen der Aktivität zeigen. Der Höhen-Schwellenwert dieser Korrelationsanalyse wurde auf $p < 0,001$ festgelegt (Ausdehnungsschwelle: $p < 0,05$, nicht korrigiert für multiple Vergleiche), damit die Gebiete zum angenommenen motorischen Sequenz-Netzwerk gehörig definiert wurden

2.7.3 Prinzipielle Komponenten Analyse

Zusätzlich wurde eine Eigenvektor- oder Prinzipielle Komponenten Analyse (PCA) angewandt. Darunter versteht man einen datengesteuerten Ansatz (im Gegensatz zum hypothesengesteuerten Ansatz), um die Varianz-Kovarianz Struktur des Datensatzes zu charakterisieren. Die Korrelationsbasis für diese Analyse wurde gebildet von den durch ANCOVA angepassten durchschnittlichen rCBF Werten in allen Hirngebieten bei allen zwölf Ruhe- und Aktivierungsscans (erste PCA) und, unabhängig davon, in einer zweiten Analyse von den zehn Aktivierungsscans allein (zweite PCA). Jeder Eigenvektor ist eine lineare Kombination, die die unabhängige orthogonale (rechtwinklige) Streuung im Mittel des untersuchten Datensatzes erklärt.

3 ERGEBNISSE

3.1 Ausführung

Aufgrund der langen Trainingsperiode von vier Wochen von der Instruktion bis zur Aufzeichnung im PET-Scanner wurden keine Unterschiede bezüglich Fehlern bei der Imagination zwischen den Probanden und zwischen den einzelnen Konditionen I bis V verzeichnet.

Während der PET gab es keine Diskrepanzen zwischen der erwarteten „Position“ der Sequenz (erfragt beim Endpunkt der 50 sekundigen Aufnahmeperiode und angezeigt vom Probanden durch Bewegung des jeweiligen Fingers) und der richtigen (von uns kontrollierten) „Position“ zu diesem Zeitpunkt. Nur in einem Fall passierte ein Fehler im ersten Scan bezüglich der geistigen Abfolge einer Sequenz. Dabei war sich die Versuchsperson ihres Fehlers bewusst und hatte deswegen, wie vorher durch uns instruiert, von vorne mit der selben Sequenz begonnen. Die Aufzeichnungen des Oberflächen-EMG der Fingerextensoren zeigte keinerlei Koaktivierung während motorischer Imagination. Ebenso zeigte die Videoüberwachung keine Bewegungen der Hände an.

3.2 Subtraktionsanalyse

Das Ziel der Subtraktionsanalyse war es, Gebiete herauszufinden, die bei der Bewegungsimagination an sich beteiligt sind. Dazu subtrahiert man vom gemittelten Bild aller Imaginationsscans das gemittelte Bild aller Ruhescans.

3.2.1 Mehraktivierungen bei Imagination

Für $p < 0,01$ (korrigiert für multiple Vergleiche) konnten signifikante Aktivierungen in kontralateraler M1 und S1, kontralateralen superioren parietalen, und in lateralen mehr als in mesialen prämotorischen Arealen beobachtet werden.

Mehraktivierungen, die Korrekturen für multiple Vergleiche nicht überstanden, fanden sich in Gebieten, die zum bekannten Bewegungsnetzwerk gehören: ipsilateraler M1 und lateraler prämotorischer Kortex, kontralateraler superiorer parietaler Kortex, kontralaterales Putamen und ipsilaterales Cerebellum ($p < 0,001$, unkorrigiert).

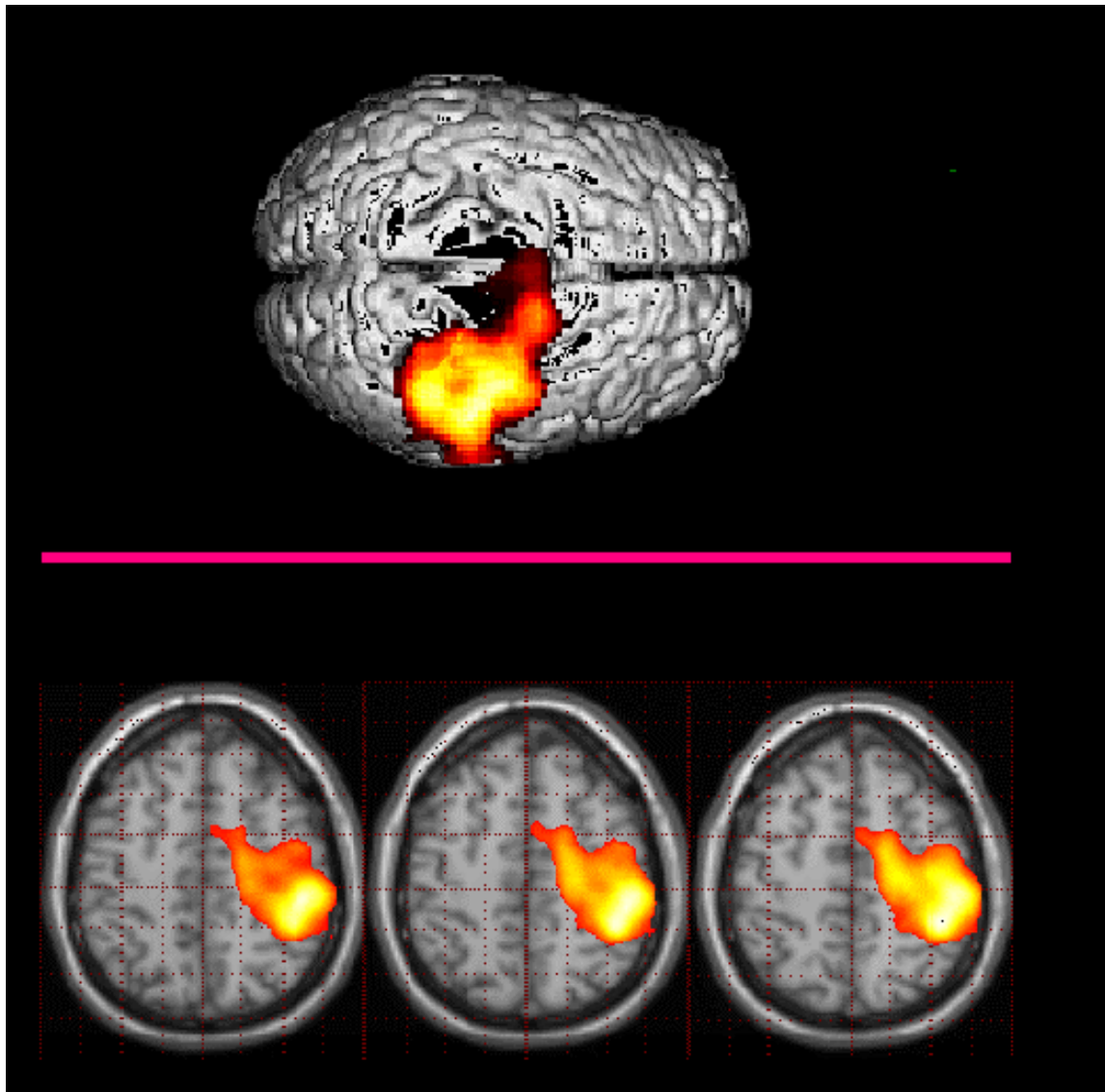


Abbildung 5: Oberflächenprojektion signifikanter Aktivierungsanstiege

Obere Darstellung: Blutflussanstiege ($p < 0,01$, korrigiert für multiple Vergleiche) assoziiert mit der Imagination der Bewegungssequenzen (alle Konditionen I bis V) mit der dominanten rechten Hand (im Vergleich zur Ruhekondition). Man beachte, dass die Spitzenaktivierung ein ausgedehntes Muster - inklusive dem kontralateralen primär sensorimotorischen Kortex und dem (lateralen und mesialen) prämotorischem Kortex - einschließt, sich erstreckend in superiore parietale Areale. Die Oberflächenprojektion der farbcodierten SPM- Darstellungen (Farbskala von gelb nach rot zeigt ansteigenden rCBF) wurde auf ein stereotaktisch normalisiertes (Talairach et al., 1988, S.1ff) Standard-MRI überlagert. Die linke Seite der Darstellung stellt die rechte Hemisphäre dar.

Untere Darstellung: Axiale Schnitte durch den Kortex (in konsekutiver Reihenfolge von links nach rechts angeordnet, korrespondierend zu Ebenen 48/ 50/ 52 mm oberhalb der AC-PC Linie) zeigen die präzise Ausdehnung und Lokalisation der Spitzenaktivierungen.

Tabelle 2: Mehraktivierung durch Imagination sequentieller Fingerbewegungen

Area, Aufgelistet als aufeinanderfolgende Cluster	Brodman Area	Talairach Koordinaten des Spitzenwertes (mm) {X/Y/Z}	Z Score	P value
1. Linker M1/ S1	4/3	48/-22/ 58	6,40	0,000*
2. Links superior parietal	40/7	44/-40/ 52	6,34	0,000*
3. Links prämotorisch	6	42/-14/ 60	6,31	0,000*
4. Rechter M1	4	-32/-36/ 52	4,48	0,000°
5. Links superior parietal	7	16/-60/ 62	4,45	0,000°
6. Rechts prämotorisch	6	-64/ 02/ 26	4,14	0,000°
7. Putamen links		20/ 12/ 02	4,02	0,000°
8. Links prämotorisch	6	64/ 06/ 26	3,74	0,000°
9. Cerebellum rechts		-26/-52/-12	3,35	0,000°

Anmerkung: Gehirnregionen mit signifikanter Aktivierung beim Vergleich der Imagination von Bewegungen mit der rechten dominanten Hand mit der Ruhebedingung. Aktivierungshaufen mit den regionalen Peaks im kategorischen Vergleich sind in konsekutiver Reihenfolge aufgelistet. Die Koordinaten {X/Y/Z} zeigen die Position der Aktivierungsfoci in Millimetern im Bezug zur vorderen Kommissur (AC) im stereotaktischen Raum (Talairach and Tournoux, 1988) an: X drückt nach unserer Konvention die seitliche Distanz von der Mittellinie (+ =links, - = rechts) aus, Y die anterior-posterior Entfernung von AC (+ = anterior, - = posterior) und Z die Höhe im Bezug auf die AC- Linie (+ = über, - = unter). „*“ bedeutet „Wert korrigiert für multiple Vergleiche“, „°“ bedeutet „Wert unkorrigiert“.

3.2.2 Minderaktivierungen bei Imagination

Minderaktivierung im Vergleich zur Ruhebedingung fand sich für $p < 0,01$ (korrigiert) in linken präfrontalen kortikalen Gebieten (Brodmann Area 9, 8, 10) und bilateralen temporo-parietalen Areas (BA 37, 39, 18, 19).

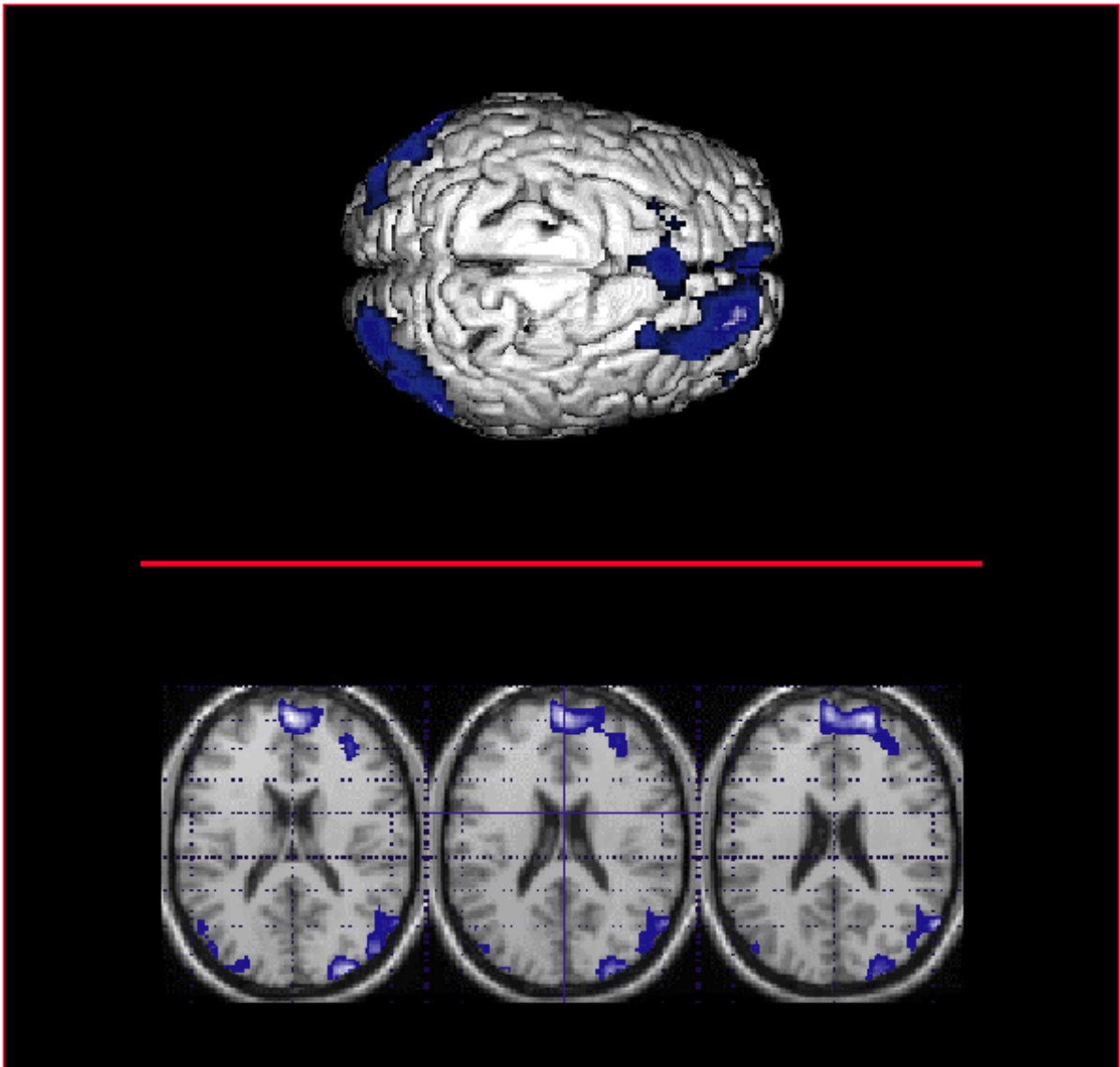


Abbildung 6: Oberflächenprojektion signifikanter Aktivierungsabfälle bei Imagination

Obere Darstellung: Blutflussabfälle ($p < 0,01$, korrigiert für multiple Vergleiche) assoziiert mit der Imagination der Bewegungssequenzen (aller Sequenzen I bis V) mit der dominanten, rechten Hand (im Vergleich zur Ruhebedingung). Deaktivierte Areale sind vor allem linke präfrontale kortikale Gebiete (BA 9, 8, 10) und bilaterale temporo-parietale Gebiete (BA 37, 39, 18, 19). Die Oberflächenprojektion ist farbcodiert (blaue Farbskala zeigt rCBF Abfälle mit steigender Farbintensität an). Die SPM Daten wurden auf ein stereotaktisch normalisiertes (Talairach et al., 1988,

S.1 ff) Standard-MRI-Gehirn überlagert. Die linke Seite der Darstellung entspricht der rechten Hemisphäre.

Untere Darstellung: Die axialen Sektionen (in konsekutiver Reihenfolge von links nach rechts, korrespondierend zu Ebenen 18/ 20 /22 mm oberhalb der AC-PC Linie) zeigen die Ausdehnung und Lokalisierung der Haupt-Deaktivierungen.

Tabelle 3: Aktivierungsabfall durch Imagination sequentieller Fingerbewegungen:

Area Aufgelistet als aufeinanderfolgende Cluster	Brodman Area	Talairach Koordinaten des Spitzenwertes (mm) {X/Y/Z}	Z Score	P value
1. Links präfrontal	9	22/ 52/ 32	5,23	0,000*
Links präfrontal	8	02/ 26/ 54	4,36	0,000*
Links präfrontal	10	08/ 54/ 02	3,96	0,000*
2. Rechts temporal	37	-58/-68/ 06	5,10	0,000*
Rechts parietal	19	-38/-90/ 12	3,70	0,000*
Rechts parietal	18	-26/-86/ 14	3,62	0,000*
3. Links parietal	19	50/-80/ 12	4,09	0,000*
Links parietal	18	36/ -92/ 14	4,08	0,000*
Links temporal	39	60/-64/ 26	4,05	0,000*

Anmerkung: Hirnregionen mit signifikanter Deaktivierung bei der Imagination von Fingerbewegungen (Durchschnittsbild der Bedingungen I bis V) mit der rechten dominanten Hand im Vergleich zur Ruhebedingung. Aktivierungshaufen mit den regionalen Peaks im kategorischen Vergleich sind in konsekutiver Reihenfolge aufgelistet. Darstellung wie in Tabelle 2.

3.3 Parametrische Analyse

3.3.1 Korrelierende Blutflussanstiege

Korrelierende Anstiege des rCBF mit steigender Sequenz-Komplexität wurden bei der parametrischen Analyse in einem Teil der Gebiete des motorischen Netzwerkes gefunden (Höhenschwelle $p < 0,05$, Ausdehnungsschwelle $p < 0,05$, unkorrigiert für multiple Vergleiche).

Die Region lag in einem Gebiet rostral der AC- Linie, an der Grenze von mesialem und lateralem prämotorischen Kortex, kontralateral zur Seite der Bewegungsimagination.

Des weiteren wurden komplexitäts-korrelierende Anstiege im rechten superioren parietalen Kortex und im ipsilateralen Vermis beobachtet. Das Cerebellum war jedoch nur partiell im Aufnahme-feld (Field of view= FOV) der Kamera enthalten.

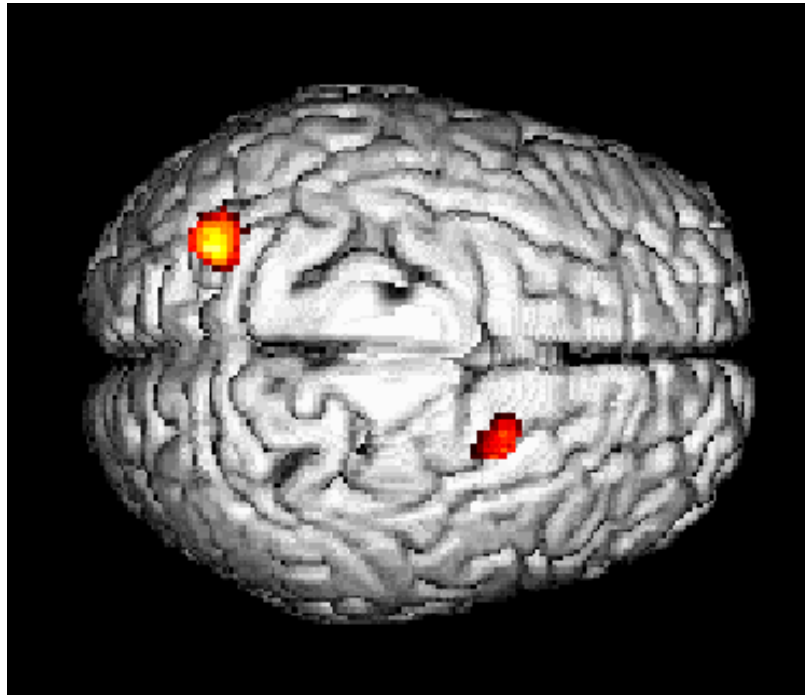
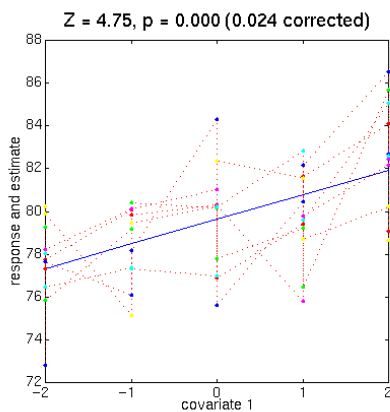
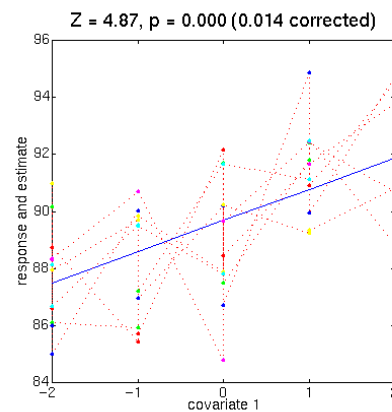


Abbildung 7: Oberflächenprojektion kortikaler Gebiete mit signifikanter Korrelation des rCBF mit steigender Sequenzkomplexität

Man beachte die fehlende korrelierende Aktivität im primärmotorischen Kortex und in angrenzenden kaudalen Teilen der prämotorischen Areas.



Rechter superiorer parietaler Kortex (X/Y/Z= -26/-68/56)



Linker rostraler prämotorischer Kortex (Grenzlinie zwischen SMA und lateral prämotorischem Kortex); (X/Y/Z= 22/06/50)

Abbildung 8: Scatterdiagramme korrelierender rCBF Anstiege mit steigender Komplexität

Anmerkung: Punktwolken (Scatter-) Diagramme der normalisierten rCBF Werte in [ml/ 100g/ min] (Ordinate) aufgetragen gegen Sequenzkomplexitäts-Stufen I bis V (Abszisse, von links nach rechts steigend), die – von links nach rechts - Spitzenpunktwerte repräsentieren im rechten superioren parietalen Kortex (X/ Y/ Z = -26/ -68/ 56) und linken rostralen prämotorischen Kortex (Grenze zwischen SMA und lateralen prämotorischen Kortex; X/ Y/ Z = 22/ 06/ 50).

Zur Korrelation tendierende Aktivität (Höhenschwelle: $p < 0,001$; Ausdehnungsschwelle $p < 0,05$ nicht bestehend) wurde auch im linken superioren parietalen Kortex und rechten lateralen prämotorischen Kortex (rostraler Teil) beobachtet.

Keine signifikante Korrelation war in den Basalganglien zu entdecken.

Tabelle 4: rCBF Anstiege in Korrelation mit steigender Sequenzkomplexität

Area Aufgelistet als aufeinanderfolgende Cluster	Brodman Area	Talairach Koordinaten des Spitzenwertes (mm) {X/Y/Z}	Z Score	P value
1. Linke rostrale SMA/ LPC	6	22/ 06/ 50	4,87	0,000*
2. Rechts superior parietal	7	-26/ -68/ 56	4,75	0,000*
3. Rechter Vermis cerebelli		-08/-82/-16	4,57	0,000*
4. Links superior parietal	7	12/-78/ 48	3,85	0,000°
5. Rechte rostrale SMA/ LPC	6	-28/ 02/ 54	3,70	0,000°

Anmerkung: Gehirnregionen, die steigende Aktivierung bei der Imagination der Sequenzen I bis V, d.h. ansteigender Sequenzkomplexität, zeigen. Analyse ohne Miteinbeziehung der Ruhebedingungen. Darstellung wie in Tabelle 2.

3.3.2 Korrelierende Blutflussabnahmen

Inverse Korrelation zeigte sich in temporo-parietalen und präfrontalen kortikalen Gebieten bilateral ($p < 0,001$, unkorrigiert). Signifikante negative Korrelationen bei steigender Sequenz-Komplexität wurden im bilateralen präfrontalen Kortex (BA 8, 9) und in den bilateralen medialen temporalen Gyri beobachtet.

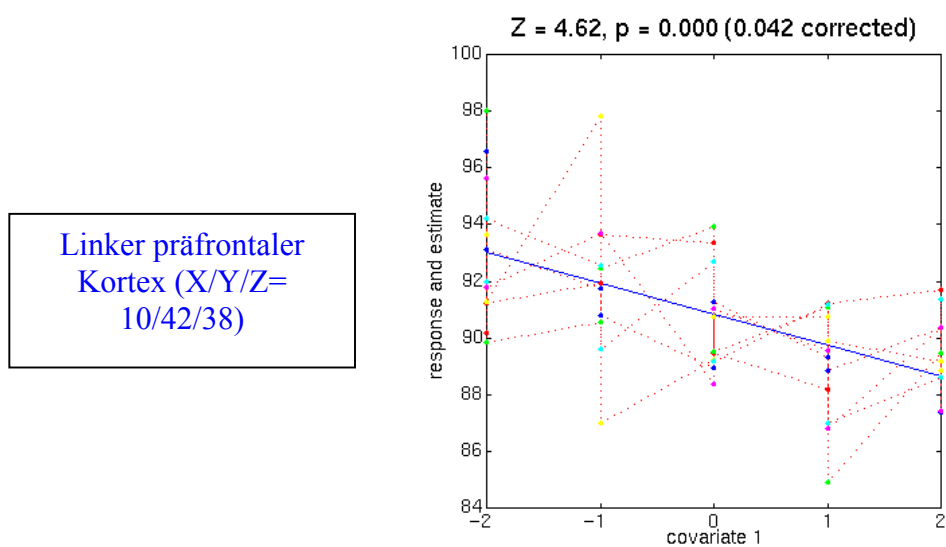


Abbildung 9: Scatterdiagramm der Blutflussabfälle mit steigender Komplexität

Darstellung der rCBF Werte in [ml/ 100g/ min] (Ordinate) gegen Sequenzkomplexitätsstufen I bis V (Abszisse, von links nach rechts) im linken präfrontalen Kortex

Tabelle 5: rCBF Abfälle in Korrelation mit steigender Sequenzkomplexität

Areal Aufgelistet als aufeinanderfolgende Cluster	Brodman Areal	Talairach Koordinaten des Spitzenwertes [mm] {X/Y/Z}	Z Score	P Wert
1. Rechter medialer temporaler Gyrus	21	-42/-06/-12	4,71	0,000*
2. Links präfrontal	8	10/ 42/ 38	4,62	0,000*
Rechts präfrontal	9	-12/ 48/ 30	4,07	0,000*
Rechts präfrontal	8	-04/ 50/ 46	3,86	0,000*
3.Rechts präfrontal	8	-28/32/50	3,94	0,000*
Rechts präfrontal	8	-22/ 32/ 58	3,59	0,000*
4.Linker medialer temporaler Gyrus	21	62/-08/-10	3,87	0,000*

Anmerkung: Hirnareale, die Aktivierungsabfälle assoziiert mit der Imagination sequentieller Bewegungen steigender Komplexität zeigen (von Sequenz I zu V). Kein Miteinbezug der Ruhescans. Hörschwelle $p < 0,001$, Ausdehnungsschwelle $p < 0,05$, unkorrigiert für multiple Vergleiche. „*“ bedeutet „korrigierter Wert“. Daten als konsekutive Cluster dargestellt, d.h. selbe Präsentation wie in Tabelle 2.

3.4 Eigenimage Analyse

3.4.1 Erste Eigenimage- oder Prinzipielle Komponenten

Analyse

Der Haupt- Eigenvektor in der ersten PCA bezieht alle Daten, inklusive aller Ruhe- und Aktivierungsscans mit ein. Diese Karten geben im Vergleich mit statistischen Subtraktionskarten einen Schätzwert ab über die Ausdehnung von Trendveränderungen. Hier zeigt sich aufgabenassoziierte Varianz im ipsilateralen M1 und prämotorischen kortikalen, in bilateralen superioren parietalen, rechten präfrontalen und subkortikalen (Basalganglien und Kleinhirn) Gebieten. Bei den einzelnen sechs Probanden waren die jeweiligen Prozentsätze zu der Gesamtvarianz (100%), die den prinzipiellen ersten Eigenvektor repräsentieren (d.h. Ruhe und Aktivierungsscans trennend) wie folgend: Proband 1: 31,7%, Proband 2: 40,1%, Proband 3: 22,3%, Proband 4: 25,3%, Proband 5: 33,0%, Proband 6: 35,4%.

3.4.2 Zweite Prinzipielle Komponenten Analyse

In die zweite PCA gingen alle Aktivierungsscans, nicht aber die Ruhescans mit ein. Der Haupt- Eigenvektor begründet 44,9% der gesamten Varianz (links). Dieser Eigenvektor zeigte eine schrittweise Veränderung von positiv zu negativ (rechts), was die Modulation von Beobachtung I bis V reflektiert; dabei zeigt die Abszisse, von links nach rechts paarweise Anstiege der Sequenz-Komplexitätslevel I bis V.

Die Topografie dieses prinzipiellen Eigenvektors stimmt daher mit den korrelierenden Aktivitätsanstiegen und -abfällen, bezogen auf steigende Sequenzkomplexität überein.

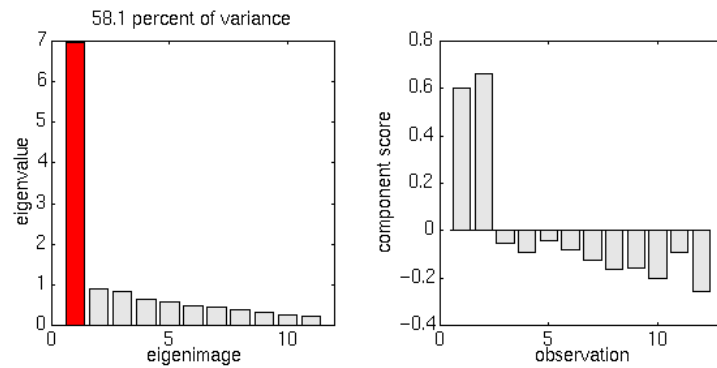


Abbildung 10: Erste Prinzipielle Komponenten Analyse (PCA)

Dargestellt ist der Haupt- Eigenvektor des gesamten Datensatzes (Alle Ruhe- und Aktivierungsscans). Der Haupt- Eigenvektor korrespondiert mit 58,1% der totalen Varianz (links) und zeigt einen deutlichen Wechsel von positiv nach negativ, der Ruhe- und Aktivierungsscans voneinander abgrenzt (rechts). Die Topographie dieses prinzipiellen Eigenvektors stimmt daher mit den Aktivierungsanstiegen und -abfällen durch Sequenzimagination überein.

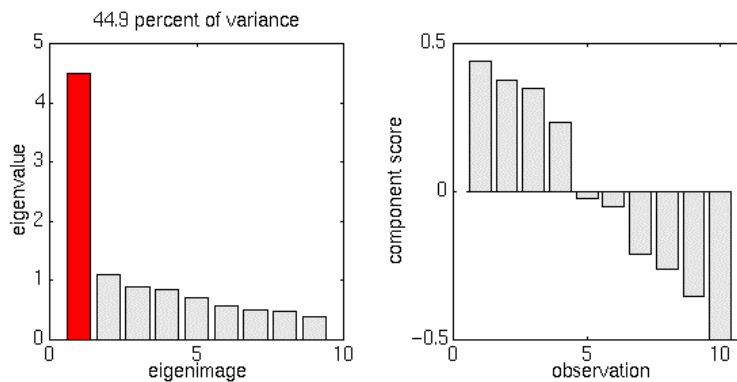


Abbildung 11: Zweite Prinzipielle Komponenten Analyse (PCA)

Darstellung wie Abb. 10

4 DISKUSSION

In dieser PET Studie verwendeten wir einen neuen, experimentellen Ansatz um mentale Imagination und deren kortikale Repräsentationen beim Menschen zu untersuchen: Wir verwendeten kategorische und unabhängige, parametrische Analysen auf ein rein simuliertes Paradigma an, nämlich die mentale Vorstellung von fünf erlernten Fingersequenzen unterschiedlicher Komplexität.

Der experimentelle Aufbau dieser Studie war ausgerichtet,

a) das Netzwerk der am der Sequenz-Imagination per se teilnehmenden Gehirnareale zu beschreiben (kategorische Analyse der Imagiations- gegen Ruhebedingungen)

und

b) die Gebiete zu charakterisieren, die aufgabenbezogene Änderungen der Aktivierung zeigen (parametrische Analyse der Aktivierungsbedingungen).

Anstatt auf exekutive Aspekte der Bewegung abzielen, fokussiert diese Studie auf Prozesse und Repräsentationen der zentralen Bewegungskontrolle.

4.1 Fehlerquellen der Methode

4.1.1 Imagination als Fehlerquelle

Ein grundsätzlicher Ansatzpunkt für Kritik an Imaginationstudien ist sicherlich, dass ein abstraktes, mental zu vollziehendes Paradigma ausschließlich im Kopf des jeweiligen Probanden existiert und dessen „Ausführung“ nicht durch den Untersucher veritabel überprüft werden kann. Wir versuchten, diese Fehlerquelle durch möglichst sorgfältige Auswahl der Probanden in Bezug auf Compliance, durch genaue Instruktionen, durch Betonung der Wichtigkeit genauer Ausführung, durch wiederholte Erfolgstests und mündliche Befragung vor dem Scan möglichst klein zu halten. In Anbetracht der bisherigen Literatur zu Imagination von Bewegung war hier ein Höchstmaß an Objektivierbarkeit der Probandenleistung erreicht.

4.1.2 Interindividuelle Unterschiede als Fehlerquelle

Ein wichtiger Aspekt sind interindividuelle Unterschiede in der Hirntopographie: In einer Studie zur bimanuellen Koordination wurde kürzlich gezeigt, wie unterschiedlich die Topographie der mesialen prämotorischen Aktivierung in verschiedenen Probanden sein kann (Stephan et al., 1999, S.365f). Auch Schlaug (Schlaug et al., 1994, S.529) zeigte in einer Studie über das Erwerben motorischer Fähigkeiten große Differenzen der prämotorischen Aktivierung. Wir haben keine Einzelsubjektanalysen durchgeführt, da diese statistisch nicht robust sind, jedoch sollten interindividuelle Differenzen zwischen Probanden bei der Interpretation der Daten in Betracht gezogen werden.

4.1.3 Unterschiede zwischen Exekution und Imagination

Bei der Interpretation der Resultate im Vergleich zur Durchführung des identischen Paradigmas (Boecker et al., 1998, S.1070ff) muss auch ein systematischer Unterschied im zugrunde liegenden kognitiven Prozess, auf dem mentale Simulation und offene Exekution basieren, berücksichtigt werden: Trotz genauer Instruktionen bleibt es bei dem Probanden, mit welcher Strategie er die gestellte Aufgabe löst (vgl. Shibasaki et al., 1993, S.1395), d.h. es werden nicht zwangsläufig bei jeder Person die gleichen Areale und Bahnen bei der Aufgabe „Imagination von Fingerbewegungen“ rekrutiert. Deswegen wurde die Instruktion der Probanden durch uns normiert, d.h. jeder erhielt die gleichen Instruktionen in gleichen Beschreibungen und jeder sollte gleich lange und intensiv üben, um dann beim Scan das Ziel-Stadium der Automatizität erreicht zu haben. Jedoch ist die Imaginationskraft bei jedem Individuum unterschiedlich, man unterscheidet z.B. „high imagery individuals“ von „low imagery individuals“ (Deecke et al., 1996, S.62; Williams et al., 1995, S.283).

4.1.4 Mangelnde Erfüllung der Forderungen als Fehlerquelle

Der Forderung steigender Komplexität von Sequenz I bis V versuchten wir nicht nur mit steigender Sequenzlänge, wie in einer vorangehenden Studie (Sadato et al., 1996, S.2692) zu genügen. Darüber hinaus fügten wir eine steigende Anzahl von Interpositionen in die Sequenzen mit ein - d.h. Störungen der chronologischen Abfolge der Fingerreihenfolge 2-3-4-5, um die Sequenzen weniger „logisch“ und damit weniger einfach in ihrer Abfolge zu gestalten.

Der kognitive Prozess, der in unserem Experiment gefordert wird, ist die kontinuierliche mentale Abfolge von schnellen, sequentiellen, komplexen und zunehmend längeren Bewegungen für die Dauer von 50 Sekunden. Daher ist der Terminus „sequentielle Handlungsabfolge“ eine reellere Beschreibung als „Imagination kompletter Bewegungen“ bezogen auf Umfang, Richtung und Amplitude einzelner Bewegungskomponenten.

4.1.5 Methode rCBF als Fehlerquelle

Ein wichtiger Punkt ist die Interpretation der rCBF Methode (s.o.). Danach gehen jegliche Änderungen neuronaler und synaptischer Aktivität mit Änderung des lokalen cerebralen oxidativen Stoffwechsels und damit Änderung des assoziierten rCBF einher. Eine Aussage, ob Gebiete aktiviert oder supprimiert werden wenn eine rCBF Veränderung beobachtet wird, kann dabei nicht getroffen werden (vgl. Decety, 1996c, S.49).

Beachtet werden sollte ebenfalls, dass rCBF Modulationen Änderungen synaptischer Aktivität zeigen, und somit auch die Aktivität der Neurone widerspiegeln, die zu den jeweiligen Gebieten projizieren (vgl. Jueptner et al., 1997, S.1335), d.h. eine Aktivierung bei intensiven neuronalen Verbindungen zu tatsächlich aktivierten Gebieten vorgetäuscht werden kann.

4.2 Das Netzwerk zur Imagination sequentieller Fingerbewegungen

4.2.1 Imagination vs. Exekution

In der Vorstudie zu unserem Experiment wurden die gleichen Fingerbewegungssequenzen vorgegeben (vgl. Tabelle 1) und deren motorische Ausführung untersucht wie bei der vorliegenden Untersuchung (Boecker et al., 1998, S.1072): Im kategorischen Vergleich mit der Ruhebedingung zeigten sich bei Exekution vergleichbare rCBF Anstiege wie bei Bewegungsimagination in unserer aktuellen Studie: kontra- und ipsilaterale S1/M1, prämotorische Areale beidseits, der superiore parietale Kortex und die Basalganglien auf der kontralateralen Seite.

Sogar die Verteilung der rCBF Abnahmen ist bei unserer aktuellen und der vorherigen Studie übereinstimmend. Diese Übereinstimmung der Repräsentationen spricht wiederum

für die These, dass Bewegungsausführung und –imagination sehr ähnliche anatomische Korrelate teilen: M1 und prämotorische Areale, sowie cinguläre motorische Areale und ventrale Anteile der posterioren SMA gelten als „Zentralgebiete der motorischen Exekutive“ (Dettmers et al., 1997, S.15). Dies belegten Studien mittels funktioneller Bildgebung (Decety et al., 1994, S.601; Dominey et al., 1995, S.727; Fadiga et al., 1999, S.147; Porro et al., 1996, S.7696; Schnitzler et al., 1997, S.205f; Stephan et al., 1995, S.373; Stephan et al., 1996, S.1110), Magnetstimulation (Abbruzzese et al., 1999, S.113; Beisteiner et al., 1995, S.190f; Fadiga et al., 1999, S.155) und Messungen des Vegetativums (Decety, 1995, S.47).

4.2.2 Aktivierung des Sensomotorischen Kortex bei Imagination

Während frühere PET Studien bei Bewegungsimagination eine vorwiegende Beteiligung von prämotorischen kortikalen Gebieten aber keine relevante M1 Aktivierung gezeigt haben (Decety et al., 1988, S.35f; Roland et al., 1987, S.2382; Stephan et al., 1995, S.379) deuten unsere Ergebnisse auf eine Beteiligung von kontralateralen und ipsilateralen primär sensorimotorischen Arealen bei Imagination (ohne Bewegungsausführung) hin. Übereinstimmend fanden sich in neueren fMRI Imaginations-Studien kontralaterale, und weniger signifikant auch ipsilaterale Aktivierungen (Francescato et al., 1999, S.408; Roth et al., 1996, S.1282f), wenn auch weniger intensiv wie im Vergleich zur Bewegungsausführung (Porro et al., 1996, S.7693). Auch mittels Magnetenzephalographie (Schnitzler et al., 1997, S.201ff), EEG (Beisteiner et al., 1995, S.191; Pfurtscheller et al., 1997, S.65) und MEG (Kawamichi et al., 1998, S.1131; Schnitzler et al., 1997, S.201) konnten M1 Beteiligungen bei Bewegungsimagination nachgewiesen werden.

In unserer Studie wurden keine Hand- oder Fingerbewegungen beobachtet bzw. im EMG aufgezeigt. Ein Korrelat einer motorischen Efferenz (Pfurtscheller et al., 1996, S.68; Stephan et al., 1996, S.111ff), welches nicht zur detektierbaren Exekution gelangt, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Einleuchtender finden wir jedoch die These, dass der Aktivierung von M1 in Abwesenheit von Bewegung z.B. ein inhibitorischer Prozess (siehe oben, vgl. Stephan et al., 1996, S.1113), eine präparatorische „Vor-Aktivierung“ („presetting“) von Motoneuronen (Deiber et al., 1996, S.233) bzw. ein facilitatorischer Effekt der Bewegungsimagination (Abbruzzese et al., 1996, S.465f; Rossini et al., 1999, S.161f) zugrunde liegen könnte.

4.2.3 Lateral prämotorische Areale bei Imagination

Eine Beteiligung lateral prämotorischer Areale wurde bereits bei einer Vielzahl von Imaginationsstudien gezeigt (Boecker et al., 1994, S.1234f; Decety, 1996a, S.90f; Roth et al., 1996, S. 1281; Stephan et al., 1995, S.373; Van Oostende et al., 1997, S.189). Stephan deutete dies als Involvierung der lateralen prämotorischen Areale bei der Sequenzierung und der zeitlichen Abstimmung (dem „timing“) von Bewegung (Stephan et al., 1996, S.1110). Dem lateral prämotorischen Kortex wird eine bevorzugte Rolle bei der Kontrolle von extern (z.B. visuell oder auditiv) determinierten Bewegungen zugeschrieben (Larsson et al., 1996, S. 465; Wessel et al., 1997, S.145f). Passingham (Passingham 1998, S.141f) weist den lateral prämotorischen Strukturen eine zentrale Rolle für das Assoziieren von externen Stimuli und Bewegungen zu. Insgesamt weiß man jedoch nur sehr wenig über die physiologische Signifikanz der lateral prämotorischen Gebiete und deren Beziehung zu anderen motorischen Arealen.

4.2.4 Deaktivierungen bei Imagination

Signifikante Abnahme des rCBF fanden sich in bilateralen präfrontalen und temporo-parietalen Arealen. Wir deuteten die verminderte Durchblutung im Vergleich zu den anderen Gebieten als Indikator mangelnder Relevanz für die geforderte Aufgabe, sowohl bei deren Exekution als auch Imagination (s.o.).

Interessant ist die Beobachtung von dorsalem präfrontalen und anteriorem cingulären Kortex für das Neuerlernen einer Sequenz, wie Jueptner (Jueptner et al., 1997, S.1313f) in einer PET Studie im Vergleich zur Ausführung automatisierter Sequenzen zeigte. Anscheinend werden weder präfrontale noch temporo-parietale Areas dahingegen bei der Ausführung automatisierter Fingerbewegungs-Sequenzen rekrutiert (vgl. Jenkins et al., 1994, S.3780f).

4.3 Kontrolle motorischer Sequenzen

4.3.1 Korrelation mit steigender Sequenzkomplexität

Während die kategorische Analyse das ganze Netzwerk beteiligter Areale am kontinuierlichen Imaginationsprozess darstellt, sollte unser parametrischer Ansatz Hirnareale herausfiltern, die speziell modulierte Aktivierungsänderungen bei steigendem Aufgabenanspruch (d.h. steigender Sequenzkontrolle) vorweisen. Wie erwartet, zeigten nur wenige Areale des aktivierten motorischen Netzwerks korrelierende Aktivität mit steigender Komplexität: Der linke rostrale und laterale prämotorische Kortex, der superiore parietale Kortex und der ipsilaterale Vermis.

4.3.2 Medialer Prämotorischer Kortex

Im Bezug auf die korrelierende rostrale prämotorische Aktivierung denken wir, dass die aufgabenabhängige Modulation die vorrangige Rolle dieses Areals für die zentrale Kontrolle sequentieller Bewegungen bei Menschen unterstreicht.

4.3.2.1 Bewegungsvorbereitung

Eine Art „vorher-bereitende“ Rolle der SMA für Bewegungen ist beschrieben worden (vgl. Kapitel 1.4.2), jedoch kann wegen der geringen zeitlichen Auflösung der PET keine Aussage zum genauen zeitlichen Höhepunkt der Aktivierung gemacht werden. Neuronale Ableitungen haben gezeigt, dass in der prae-SMA erhöhte Single-Unit Aktivität, grösstenteils vor der eigentlichen Bewegung stattfindet (Halsband et al., 1994, S.153; Matsuzaka et al., 1992, S.661; Tanji et al., 1994b, S.251). Auch neuere fMRI (Lee et al., 1999, S.122) und PET Studien (Deiber et al., 1996, S.241) untermauern dies. Lee (Lee et al., 1999, S.119) interpretierte diese Aktivität als Selektion und/oder Präparation eines motorischen Programms, Marsden (Marsden et al., 1996, S.482) als komplexe Planung und Entscheidungsfindung und Roland (Roland et al., 1980, S.133) als „inneres Programmieren“ durch Wiederaufruf von Information zur Formierung einer motorischen Subroutine.

4.3.2.2 „On-line“ Kontrollinstanz SMA

Eine Beteiligung der SMA an komplexen (Dettmers et al., 1997, S.19; Porro et al., 1996, S.7696; Williams et al., 1995, S.284) sequentiellen (Catalan et al., 1998, S.253; Gordon et al., 1998, S.159) Bewegungen ist unumstritten (vgl. Kapitel 1.4.2). Diese übergeordnete Rolle wurde bereits mehrfach für die gesamte SMA (Orgogozo et al., 1979, S.847; Roland et al., 1980, S.133) und auch isoliert für die prae-SMA (Deiber et al., 1998, S.80) belegt, v.a. für eine laufende Kontrolle der motorischen Exekution, wie bei diesem sehr komplexen, sequentiellen Paradigma.

4.3.2.3 Unterschiede zur Exekution der gleichen Aufgabe

Im Vergleich zur tatsächlichen Exekution des selben Paradigmas (Boecker et al., 1998, S.1074) war die Region mit maximaler Korrelation in unserer Imaginationsstudie leicht entlang der medio-lateralen Achse verschoben, in eine Grenzzone zwischen SMA und lateral prämotorischem Kortex. Eventuell dafür verantwortliche interindividuelle Unterschiede wurden bereits oben erläutert. Wahrscheinlicher ist jedoch ein grundsätzlich unterschiedlicher Prozess zwischen mentaler Simulation und tatsächlicher motorischer Sequenzausführung. Wir denken, dass eine rein imaginierte Sequenzausführung einen hochgradig abstrakten und daher, trotz intensiven Übens, weniger automatisierten Prozess darstellt. Der abstrakte Charakter der Imaginationsaufgabe wird zusätzlich durch den fehlenden sensorischen Input bei Imagination verstärkt.

4.3.2.4 Schlussfolgerung

Im Zusammenhang mit bisherigen Studien der Literatur ist der beobachtete Anstieg im rostralen (anterior zur kortikalen Projektion der AC Linie) prämotorischen Kortex sehr interessant. Die Aktivität mag daher als Reflexion eines aufgabenabhängigen, modulierten Verarbeitungsprozesses gedeutet werden, der für die adäquate Ausführung der gelernten komplexen Imaginationsaufgabe benötigt wird.

4.3.3 Parietaler Kortex

Ähnlich wie in anderen Untersuchungen sequentieller Bewegungen (Boecker et al., 1998, S.1077; Gordon et al., 1998, S.164; Sadato et al., 1996, S. 2693; Van Oostende et al., 1997, S.183) zeigte sich in unserer Studie eine deutliche Aktivierung des superioren parietalen Kortex. Wie auch im rostralen prämotorischen Kortex findet sich parietal eine Korrelation des rCBF mit steigender Sequenzkomplexität.

4.3.3.1 Bewegungskontrolle

Der prämotorische Kortex hat reichlich direkte Verbindungen zum superioren parietalen Kortex (Luppino et al., 1993, S.114ff; Matsuzaka et al., 1992, S. 661), was die konkomitanten Aktivierungen beider Areale erklären könnte. Des weiteren ist die Bedeutung des parietalen Kortex für die Bewegungskontrolle im weitesten Sinn, am Beispiel von Läsionen mit resultierender Apraxie oder mit klinischem kontralateralem Neglect, demonstriert worden (Dettmers et al., 1997, S.20).

Deiber (Deiber et al., 1996, S.233) deutete die Aktivierung von BA 7 bei Bewegungsvorbereitung als dessen Aufgabe, korrekte Bewegungen konzentriert zu

selektieren, v.a. bei mangelnder Vorabinformation über die auszuführende Bewegung. Deiber (Deiber et al., 1990, S.399) unterstützt in einer Joystickbewegungs-Studie die Rolle des superioren parietalen Kortex für Bewegungsselektion. Catalan (Catalan et al., 1998, S. 253ff) fand in einer Studie zur Exekution von Fingerbewegungssequenzen ansteigende rCBF-Werte in beidseitiger Area 7 mit steigender Sequenzlänge und deutete es als Vorgang von Speicherung und Abruf komplexer, motorischer Sequenzen aus dem räumlichen Arbeitsgedächtnis. Ebenfalls fand Jancke (Jancke et al., 2000, S. 528ff) Aktivierung des posterioren parietalen Kortex bei sequentiellen, im Gegensatz zu repetitiven Bewegungen als Ausdruck höherer motorischer Kontrollmechanismen. Zudem weiss man aus klinischer Erfahrung, dass Patienten mit fokalen parietalen Läsionen deutliche Probleme bei Bewegungsimagination haben (Siguru et al., 1996, S.1567), was gut zu unserer gefundenen Aktivierung passt.

4.3.3.2 Zeitliche Instanz und somatosensible Verarbeitung

Ebenfalls wurden bei Läsionsstudien Schwierigkeiten bei der Vorhersage der Dauer geplanter Fingerbewegungen verzeichnet (Siguru, 1996, S.1564ff). Gordon (Gordon et al., 1998, S.164) deutete BA 7 Aktivierung bei sequentiellen Tippbewegungen als Ausdruck eines zeitlichen, aber auch sensorischen Integrationsvorgangs.

Area 7 wird nach allgemeiner Lehrmeinung als zuständig für die sekundär somatosensible Reizverarbeitung angesehen (Trepel, 1995, S.201). Man hält es für ein integratives System, dass in räumliche Verarbeitung und visuomotorische Umsetzung visueller Stimuli in Bewegung involviert ist (Cohen et al., 1996, S.96; Deiber et al., 1996, S.233; Grafton et al., 1992, S.580; Stephan et al., 1995, S. 383).

4.3.3.3 Räumliches Denken

Schon in den 70er Jahren erklärte man durch Studien am Affen die Funktion von Area 7 als die Verarbeitung visueller und somästhetischer Signale, um Bewegungen zielgerichtet auszuführen (Hyvärinen et al., 1974, S.689). Die Imagination von Joystick- Bewegungen (Stephan et al., 1995, S.373ff), visuelles Tracking (Grafton et al., 1992, S.574) und mentale Rotation von Objekten (Cohen et al., 1996, S.93ff) gehen mit Aktivierung von BA 7 einher. Dabei liegt die Vermutung nahe, dass bei Bewegungsimagination auch die sensorischen Konsequenzen einer Handlung imaginiert werden. Van Oostenede fand bei extern getriggerten und frei selektierten Fingerbewegungssequenzen im Vergleich zu vorherbestimmten Bewegungen dann Aktivierung von BA 7, wenn die Aufgabe besonders

auf dem Wissen der räumlichen Beziehung der Finger zueinander beruhte (Van Oostende et al., 1997, S. 187f).

4.3.3.4 Schlussfolgerung

Zusammenfassend halten wir eine innere Visualisierung der Fingerbewegungen im Raum und deren Verarbeitung in Bewegungsselektion - bei zunehmend komplexen Sequenzen und somit steigendem Anspruch an die „Speichersysteme“ - für einen wesentlichen Aspekt der parietalen Aktivierung.

4.3.4 Cerebellum

Ein weiteres interessantes Ergebnis ist der modulierte Aktivitätsanstieg im Vermis cerebelli. Über weitere Aktivierungen des Cerebellums können wegen mangelnder Abdeckung durch unser FOV keine Aussagen gemacht werden.

4.3.4.1 Komplexe Bewegungen

Elektrophysiologische Studien zeigen, dass das Cerebellum den Frontallappen via ventrale Thalamuskern beeinflusst (Frackowiak, 1997, S.246; Matelli et al., 1995, S.83) sowie Afferenzen bekommt von der prämotorischen Area 6, speziell der prae-SMA (Übersicht Tanji, 1994b, S.262), den primär sensomotorischen Arealen M1 und S1, und von den parietalen Gebieten 5 und 7 (Frackowiak, 1997, S.259).

Eine Aktivierung des Kleinhirns wurde aus Studien bei Bewegungsimagination komplexer Handlungen wie Ergreifen von Gegenständen oder Tennis- Schlagbewegungen beobachtet (Decety et al., 1990, S.313ff; Parsons et al., 1995, S.55). Im Gegensatz dazu konnte bei Imagination einfacher Joystick-Bewegungen keine Kleinhirnaktivierung gefunden werden (Stephan et al., 1995, S.379f).

4.3.4.2 Programmierung

Untersuchungen zeigten, dass das Cerebellum bei vielen mentalen, nicht-motorischen Aufgaben aktiv wird, wie mental zu zählen oder Wörter zu generieren (vgl. Grafton et al., 1996, S.109). Auch fand Grafton (Grafton et al., 1996, S.109) konzentrierte Aktivität im Kleinhirn-Hinterlappen bei Bewegungsobservation sowie mentaler Simulation von Bewegung.

Man deutete dies als Funktion des Cerebellums als Kontrollinstanz, die jede motorische Aktivität im ZNS steuert bzw. zeitlich koordiniert (Jueptner et al., 1995, S.1540; Rao et al., 1997, S. 5528), und deutete das Cerebellum auch als Ort der Bewegungsprogrammierung

vor dem eigentlichen motorischen Akt (vgl. Decety et al., 1990, S.316; Luft et al., 1998, S. 105). Jueptner (Jueptner et al., 1995, S.1544) definierte explizit in einer PET Studie zur Abschätzung von Zeitintervallen das Cerebellum, insbesondere superiore Teile des Vermis als „zeitliche Kontrollinstanz“.

4.3.4.3 Vermis

Die medial gelegenen Kleinhirnanteile, d.h. Vermis, sind nach allgemeiner Lehrmeinung v.a. verantwortlich für Steuerung und Modulation der stützmotorischen Anteile von Haltung und Bewegung (Colebatch et al., 1991, S.1399; Trepel, 1995, S.153), vor allem von stereotypen Bewegungen wie Gehen (Nolte, 1993, S. 354) - wohingegen den lateralen, entwicklungsgeschichtlich neueren Kleinhirnanteilen ein fester Platz bei der zentralen Bewegungsprogrammierung eingeräumt wird (Deiber et al., 1998, S.83; Nolte, 1993, S.350).

Dettmers (Dettmers et al., 1995, S.804) fand in einer PET Studie eine Korrelation von aufgewendeter Kraft und der Aktivität im Vermis. Deiber (Deiber et al., 1998, S.83) fand Aktivierung im ipsilateralen Vermis bei Aufgaben, die sowohl visuell-räumliche Bewegungsimagination (im Sinne von Visualisierung von Bewegungen der eigenen Hand) als auch Exekution erfordern im Gegensatz zu reinen Imaginationsaufgaben, was als Hinweis auf vorwiegende Beteiligung medialer Kleinhirnanteile an exekutiven Prozessen interpretiert wurde.

4.3.4.4 Schlussfolgerung

Die komplexitätskorrelierende Vermis-Aktivierung in unserer Studie ist vor dem Hintergrund dieser früheren Studien als Ausdruck schwieriger räumlicher und zeitlicher Prozessierung eines Vorgangs zu interpretieren, der ähnlich tatsächlicher Bewegung abläuft und daher vergleichbar hohe Anforderungen an cerebelläre Strukturen stellt.

4.3.5 Primärmotorischer Kortex

Unsere Ergebnisse können die Beobachtungen von vorangehenden Untersuchungen (Parsons et al., 1995, S.54; Roland et al., 1980, S.132) bestätigen, dass die primäre motorische Area nicht maßgeblich an der Programmierung komplizierter motorischer Sequenzen, sondern vorrangig an deren Ausführung beteiligt ist:

Die Aktivität des kontralateralen M1 wird durch Änderungen von Kraft (Dettmers et al., 1995, S.813) und Frequenz (vgl. Frackowiak, 1997, S.246; Jenkins et al., 1994b, S. 486), aber nicht primär von höherrangigen Programmierungsparametern (vgl. Kapitel 1.4.1) beeinflusst. Dies weist zusammen mit den Ergebnissen der Subtraktionsanalyse darauf hin, dass M1 zwar grundsätzlich Aktivität bei Imagination sequentieller Fingerbewegungen zeigt, jedoch nicht wesentlich zur Programmierung zunehmend komplexer Bewegung beiträgt. Zusammen mit der kaudalen SMA scheint M1 eine eher bewegungsbezogene, exekutive Funktion zu spielen.

In unserer Vorstudie zur Exekution der Sequenzen steigender Komplexität fand sich, wenn auch auf einem schwachen statistischen Niveau, ein komplexitätskorrelierender Anstieg des rCBF im ipsilateralen M1 (Boecker et al., 1998, S.1076). Gleiches demonstrieren Ergebnisse verschiedener anderer Studien (vgl. Kapitel 1.4.1). Chen (Chen et al., 1997, S.247) fand eine Störung vor allem schwieriger Sequenzen beim Klavierspielen bei ipsilateraler transkranieller Magnetstimulation von M1 und deutete dies als Beteiligung an der Verarbeitung komplexer sequentieller Bewegungen. Auch Barinaga unterstützt die These einer Beteiligung von M1 bei der Steuerung komplexer Bewegungen (Barinaga, 1995, S.1698). Es gibt also durchaus Argumente für eine Beteiligung des ipsilateralen M1 an Kontrolle und Steuerung komplex sequentieller Bewegungsaufgaben, in der vorliegenden Arbeit findet sich jedoch kein solider Anhaltspunkt für diese Behauptung.

4.3.6 Basalganglien

Wir konnten keine korrelierende Aktivität mit steigender Komplexität mental vollzogener Fingerbewegungssequenzen in den Basalganglien feststellen, obwohl diese durch thalamische Kerne intensiv mit dem prämotorischen Kortex verbunden sind (vgl. Boecker et al., 1998, S.1077; Übersicht Tanji, 1994b, S.262). Am Affen konnten für SMA proper und prae-SMA differente Basalganglien-Afferenzen nachgewiesen werden (Matelli et al., 1995, S.83). Die Beteiligung der Basalganglien an Bewegung wurde bei den meisten Studien (vgl. Boecker et al, 1997, S.36; vgl. Frackowiak, 1997, S.245), wie auch anhand der vorliegenden (vgl. Kapitel 3.2.1) bestätigt, ihre genaue Rolle bei der zentralen Organisation und Kontrolle von Bewegung bleibt jedoch unklar.

Gordon konnte Aktivität der Basalganglien vor allem bei sequentiellen Bewegungen zeigen (Gordon et al., 1998, S.163). Die Vorstudie zu unserem Experiment zeigte komplexitätskorrelierende rCBF Anstiege im Globus pallidus (Boecker et al., 1998,

S.1077), wie auch schon vorher Roland in einer Studie (Roland et al., 1982, S.477). Die Autoren deuteten diese Aktivierung als Beitrag zur Planung und Ausführung von Bewegungssequenzen (Roland et al., 1982, S.477).

Patienten mit Läsionen des Putamens zeigen Störungen bei Bewegungsimagination von Sequenzen der ersten, jedoch nicht der dritten Person (Li, 2000, S.13f), was für eine Beteiligung der Basalganglien an Imagination eigener Bewegungen spricht.

Matelli (Matelli et al., 1995, S.89f) zeigte durch Studien am Affen anhand der unterschiedlichen Basalganglien-Afferenzen einen komplexitätsbezogenen Funktionskreis, der die prae-SMA beinhaltet, und dem gegenübergestellt einen exekutionsgebundenen "loop" inklusive der SMA proper, was eine Aufgabenteilung der Basalganglien ähnlich der SMA plausibel erscheinen lässt. Hikosaka (Hikosaka et al., 1999, S.465) fand durch elektrophysiologische Untersuchungen an Affen, speziell für den „Bewegungs-Sequenzierungs Prozess“ einen Funktionskreis aus SMA und den mittleren Anteilen der Basalganglien, hauptsächlich dem Putamen.

Zusammenfassend sind die Basalganglien, zumindest ein Teil davon, sicherlich in Steuerung und Ausführung von Bewegungen involviert. Ob die Beteiligung der Basalganglien bei reinen Imaginationsaufgaben nur zu wenig signifikant ist, oder ob das Ausmaß der Basalganglienbeteiligung noch von einem anderen Parameter als Komplexität abhängt, sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen werden.

5 AUSBLICK

Das Netzwerk der motorischen Exekutive ist gestört bei einer Vielzahl von Bewegungsstörungen, wie z.B. Chorea Huntington oder Morbus Parkinson (MP). Die Basalganglien sind eng mit dem prämotorischen Kortex verbunden und auf der Basis dieses gängigen Regelkreismodells leitet sich die Hypothese ab, dass die Dopaminverarmung der basalen Kerngebiete bei MP eine funktionelle Deafferentierung prämotorischer und präfrontaler Zentren bedingt (vgl. Ceballos-Baumann et al., 1997, S.57; Trepel, 1995, S.124).

Playford (Playford et al., 1992, S.151ff) untersuchte diese Hypothese, indem seine Arbeitsgruppe als erste die regionale Hirndurchblutung bei der Ausführung frei selektierter Joystickbewegungen von gesunden Kontrollpersonen mit der von Parkinsonpatienten verglichen. Dabei fanden sich bei MP Minderaktivierungen im kontralateralen Putamen, präfrontalen und prämotorischen Arealen (Playford et al., 1992, S.156), was auch in nachfolgenden PET Studien gezeigt werden konnte (Brooks, 1997a, S. 26ff; Blesa, 1997, S.147f; vgl. Ceballos-Baumann et al., 1997, S.56f). Besonders für sequentielle und bimanuelle Fingerbewegungen konnte verminderte Aktivität in mesialen frontalen und präfrontalen Arealen demonstriert werden (Samuel et al., 1997, S.966f). Das für das pathophysiologische Konzept der Akinese wegweisende Korrelat einer Hypoaktivität im mesialen prämotorischen Kortex konnte inzwischen von unserer Arbeitsgruppe (Haslinger et al., 2001, S. 5562f) mittels fMRI bestätigt werden.

Eine Anwendung unseres Paradigmas sequentieller Fingerbewegungen steigender Komplexität auf MP Patienten in einer Aktivierungsuntersuchung könnte ein besseres Verständnis der übergeordneten motorischen Zentren erbringen, wobei die reine Imaginationsaufgabe es ermöglicht, krankheitsbedingte, exekutive Bewegungsstörungen außen vor zu lassen.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Wir zeigten in unserer Studie, dass der neue Ansatz, parametrische Analysen auf rein mentale Paradigmata anzuwenden, es erlaubt, Hirnregionen herauszufiltern, die sich von denen abheben, die bei Bewegungsimagination per se involviert sind. Wir interpretierten die modifizierte Aktivität dieser Gebiete während zunehmend komplexeren Fingerbewegungssequenzen als primäre Teilnahme an der zentralen Kontrolle dieser Handlungen.

Unsere Daten unterstützen eine maßgebliche Beteiligung des ipsilateralen primärmotorischen Kortex während Bewegungsimagination. Ausserdem sprechen sie für eine funktionelle Unterteilung des Prämotorischen Kortex: ein rostraler kontrollierender und steuernder Anteil (prae-SMA) und ein kaudales, eng mit M1 verbundenes primär exekutives Areal (SMA proper). Dabei scheint die Funktion rostraler prämotorischer Gebiete eng mit dem superioren parietalen Kortex und auch dem Cerebellum verbunden zu sein, was schon in früheren Studien aufgrund deren anatomischer Projektionen zueinander gefordert wurde. Eine mit der Aufgabe assoziierte Aktivierungsmodulation zeigte sich hingegen weder in der kaudalen SMA noch im kontralateralen M1.

7 LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Abbruzzese G., Assini A., Buccolieri A., Marchese R., Trompetto C.: Changes of intracortical inhibition during motor imagery in human subjects; *Neurosci Lett* 263 (1999) 113- 116
- 2) Abbruzzese G., Trompetto C., Schieppati M.: The excitability of the human motor cortex increases during execution and mental imagination of sequential but not repetitive finger movements; *Exp Brain Res* 111(1996) 465- 472
- 3) Annett J.: On knowing how to do things: a theory of motor imagery; *Cogn Brain Res* 3(1996) 65- 69
- 4) Barbas H., Pandya DN.: Architecture and frontal cortex connections of the premotor cortex in the rhesus monkey; *J Comp Neurol* 265 (1987) 211- 228
- 5) Barinaga M.: Remapping the motor cortex; *Science* 268 (1995)1696- 1698
- 6) Beisteiner R., Höllinger P., Lindinger G., Lang W., Berthoz A.: Mental representations of movements. Brain potentials associated with imagination of hand movements; *EEG Clin Neurophys* 96 (1995) 183- 193
- 7) Boecker H., Ceballos- Baumann A., Conrad B.: Aktivierungsstudien des motorischen Systems- in vivo Untersuchungen mittels PET und FMRI; *Der Nuklearmediziner* 20 (1997) 33- 38
- 8) Boecker H., Dagher A., Ceballos- Baumann AO., Passingham RE., Samuel M., Friston KJ., Poline JB., Dettmers C., Conrad B., Brooks DJ.: Role of human rostral SMA and the Basal Ganglia in motor sequence control: Investigations with H₂¹⁵O PET; *J Neurophysiol* 79 (1998) 1070- 1080
- 9) Boecker H., Kleinschmidt A., Requard M., Hänicke W., Merboldt KD., Frahm J.: Functional cooperativity of human cortical motor areas during self- paced simple finger movements, a high resolution MRI study; *Brain* 117 (1994) 1231- 1239
- 10) Boecker H.: Neues in der Bildgebung- PET und FMRI, 1999,S.1-16, in press
- 11) Bonnet M., Decety J., Jeannerod M., Requin J.: Mental simulation of an action modulates the excitability of spinal reflex pathways in man; *Cogn Brain Res* 5 (1997) 221- 228
- 12) Brooks DJ.: Functional imaging in relation to parkinsonian syndromes; *J Neurol Sci* 115 (1993) 1- 17
- 13) Brooks DJ.: Motor disturbance and brain functional imaging in Parkinson's disease; *Eur Neurol* 38 (1997a) 26- 32
- 14) Brooks DJ.: PET and SPECT studies in Parkinson's disease; *Bai Clin Neurol* 6 (1997b) 69- 87
- 15) Catalan MJ.,Honda M., Weeks RA., Cohen LG., Hallett M.: The functional neuroanatomy of simple and complex sequential finger movements: a PET study; *Brain* 121 (1998) 253- 264
- 16) Ceballos- Baumann A., Boecker H., Conrad B.: PET- Aktivierungsstudien bei Basalganglienerkrankungen: Morbus Parkinson und Dystonien; *D Nuklearmed* 20 (1997) 55- 64
- 17) Ceballos- Baumann AO: Habilitationschrift, TU München, 1997
- 18) Chen R., Gerloff C., Hallett M., Cohen L.: Involvement of the ipsilateral motor cortex in finger movements of different complexities; *Ann Neurol* 41 (1997) 247- 254
- 19) Cohen M., Kosslyn S., Breiter H., DiGirolamo G., Thompson W., Anderson A., Rosen B., Belliveau J.: Changes in cortical activity during mental rotation; *Brain* 119 (1996) 89- 100
- 20) Colebatch JG., Deiber MP., Passingham RE., Friston K., Frackowiak SJ: Regional cerebral blood flow during voluntary arm and hand movements in human subjects; *J Neurophys* 65 (1991) 1392-1401
- 21) Cunnington R., Iansak R., Bradshaw J., Phillips J.: Movement- related potentials associated with movement- preparation and motor imagery; *Exp Brain Res* 111 (1996) 429- 436
- 22) Decety J., Jeannerod M., Germain M., Pastene J.: Vegetative response during imagined movement is proportional to mental effort; *Behav Brain Res* 42 (1991) 1-5
- 23) Decety J., Jeannerod M.: Mentally simulated movements in virtual reality: does Fitt's law hold in motor imagery?; *Behav Brain Res* (1996b) 127- 134
- 24) Decety J., Perani D., Jeannerod M., Bettinardi V., Tadary B., Woods R., Mazziotta J., Fazio F.: Mapping motor representations with positron emission tomography; *Nature* 371 (1994) 600- 602
- 25) Decety J., Philippon B., Ingvar D.: RCBF landscapes during motor performance and motor ideation of a graphic gesture; *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 283 (1988) 33- 38
- 26) Decety J., Sjöholm H., Ryding E., Stenberg G., Ingvar D.: The cerebellum participates in mental activity: tomographic measurements of regional cerebral blood flow; *Brain Res* 535 (1990) 313- 317
- 27) Decety J.: Do imagined and executed actions share the same neural substrate?; *Cogn Brain Res* 3 (1996a) 87- 93
- 28) Decety J.: The neurophysiological basis of motor imagery; *Behav Brain Res* 77 (1996c) 45- 52
- 29) Deecke L.: Planning, preparation, execution and imagery of volitional action; *Cog Brain Res* 3 (1996) 59- 64
- 30) 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 Neurophys* 81 (1999) 3065- 3077
- 31) Deiber MP., Ibanez V., Honda M., Sadato N., Raman R., Hallett M.: Cerebral processes related to visuomotor imagery and generation of simple finger movements studied with positron emission tomography; *Neuroimage* 7 (1998) 73- 85

- 32) Deiber MP., Ibanez V., Sadato N., Hallett M.: Cerebral structures participating in motor preparation in humans: A Positron Emission Tomography Study; *J Neurophys* 75 (1996) 233- 247
- 33) Deiber MP., Passingham RE., Colebatch JG., Friston KJ., Nixon PD., Frackowiak R.: Cortical areas and the selection of movement: a study with PET; *Exp Brain Res* 84 (1991) 393- 402
- 34) Dettmers Ch., Fink G., Lemon R., Stephan K., Passingham R., Silbersweig D., Holmes A., Ridding M., Brooks DJ., Frackowiak R.: Relation between cerebral activity and force in the motor areas of the human brain; *J Neurophys* 74 (1995) 802- 815
- 35) Dettmers Ch., Fink GR., Rijntjes M., Stephan KM., Weiller C.: Kortikale Kontrolle der Willkürmotorik: Funktionelle Bildgebung der motorischen Exekutive des ZNS; *Neurol Rehabil* (1997) 15- 27
- 36) Devinsky O., Morrell M., Vogt B.: Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour; *Brain* 118 (1995) 279- 306
- 37) Dominey P., Decety J., Broussolle E., Chazot G., Jeannerod M.: Motor imagery of a lateralized sequential task is asymmetrically slowed in Hemi- Parkinson's patients; *Neuropsychologia* 33 (1995) 727- 741
- 38) Eidelberg D.: Positron Emission tomography studies in parkinsonism; *Neurol Clin* 10 (1992) 421- 433
- 39) Fadiga L., Buccino G., Fogassi L., Gallese V., Pavesi G.: Corticospinal excitability is specifically modulated by motor imagery: a magnetic stimulation study; *Neuropsychologia* 37 (1999) 147- 158
- 40) Fox P., Mintun M., Raichle M., Herscovitch P.: A noninvasive approach to quantitative functional brain mapping with H₂¹⁵O and positron emission tomography; *J Cereb Blood Flow Metab* 4 (1984) 329- 333
- 41) Frackowiak R.: Functional organisation of the motor system; in: *Human Brain Function*, Academic press Chapter 11 (1997) 243- 274
- 42) Francescato MP., Cettolo V., Baraldi P., Porro C.: Does motor imagery involve the ipsilateral motor cortex?; *Neuroimage* 9 (1999) S408
- 43) Freund H.: Premotor areas in man; *TINS* Dec (1984) 481- 483
- 44) Friston K., Frith C., Liddle P., Frackowiak R.: Comparing functional (PET) images: the assessment of significant changes; *J Cereb Blood Flow Metab* 11(1991) 690- 699
- 45) Friston K.J.: Analysing brain images: principles and overview; in: Frackowiak R., Friston K.J., Frith C., Dolan R., Mazziotta J.: *Human Brain Mapping*; Academic Press San Diego, USA 1997, S.25- 41
- 46) Friston KJ., Ashburner J., Frith C., Poline J., Heather J., Frackowiak R.: Spatial registration and normalization of images; *Hum Brain Mapp* 3 (1995a) 165- 189
- 47) Friston KJ., Holmes A., Worsley K., Poline J., Frith C., Frackowiak R.: Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach; *Hum Brain Mapp* 2 (1995b)189- 210
- 48) Goldenberg G.: *Neuropsychologie*; G. Fischer, 1999, 2.Auflage, 167- 170
- 49) Gordon AM., Lee HJ., Flament D., Ugurbil K., Ebner TJ.: Functional magnetic resonance imaging of motor, sensory, and posterior parietal cortical areas during performance of sequential typing movements; *Exp Brain Res* 121 (1998) 153- 166
- 50) Grafton S., Arbib M., Fadiga L., Rizzolatti G.: Localization of grasp representations in humans by positron emission tomography; *Exp Brain Res* 112 (1996) 103- 111
- 51) Grafton ST., Mazziotta J., Woods R., Phelps M.: Human functional anatomy of visually guided finger movements; *Brain* 115 (1992) 565- 587
- 52) Halsband U., Matsuzaka Y., Tanji J.: Neuronal activity in the primate supplementary, pre- supplementary and premotor cortex during externally and internally instructed sequential movements; *Neurosci Res* 20 (1994) 149- 155
- 53) Haslinger B., Erhard P., Ceballos- Baumann AO., Bartenstein P., Gräfin von Einsiedel H., Schwaiger M., Conrad B., Boecker H.: The role of lateral premotor- cerebellar- parietal circuits in motor sequence control: a parametric fMRI study; *Brain Res Cogn Brain Res* 13 (2002) 159- 168
- 54) Haslinger B., Erhard P., Kämpfe N., Boecker H., Rummey E., Schwaiger M., Conrad B., Ceballos- Baumann AO.: Event- related functional magnetic resonance imaging in Parkinson's disease before and after levodopa; *Brain* 124 (2001) 558- 570
- 55) Hikosaka O., Nakahara H., Rand M., Sakai K., Lu X., Doya K.: Parallel neural networks for learning sequential procedures; *TINS* 22 (1999) 464- 471
- 56) Hyvärinen J., Poranen A.: Function of the parietal associative area 7 as revealed from cellular discharges in alert monkeys; *Brain* 97 (1974) 673- 692
- 57) Jeannerod M., Decety J.: Mental motor imagery: a window into the representational stages of action; *Curr Op Neurobio* 5 (1995) 727- 732
- 58) Jeannerod M.: Mental imagery in the motor context; *Neuropsychologia* 1995, 33: 1419- 1432
- 59) Jenkins I., Brooks DJ., Nixon PD., Frackowiak R., Passingham R.: Motor sequence learning: a study with PET; *J Neurosci* 14 (1994a) 3775- 3790
- 60) Jenkins I., Passingham R., Brooks DJ.: The effect of movement frequency on cerebral activation: a positron emission tomography study; *J Neurol Sci* 151 (1997) 195- 205
- 61) Jenkins I., Passingham R., Frackowiak R., Brooks DJ.: The effect of movement rate on cerebral activation: a study with Positron Emission tomography; *Mov Disord* 9 (1994b) 486
- 62) Jueptner M., Rijntjes M., Weiller C., Faiss JH., Timmann D., Mueller SP., Diener HC.: Localization of a cerebellar timing process using PET; *Neurology* 45 (1995) 1540-1545
- 63) Jueptner M., Stephan K., Frith C., Brooks DJ., Frackowiak R., Passingham R.: Anatomy of motor learning. I. Frontal cortex and attention to action; *J Neurophys* 77 (1997) 1313- 1324
- 64) Kawamichi H., Kikuchi Y., Endo H., Takeda T., Yoshizawa S.: Temporal structure of implicit motor imagery in visual hand- shape discrimination as revealed by MEG; *Neuroreport* 9 (1998) 1127- 1132

- 65) Kety S., Schmidt C.: The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: theory, procedure and normal values; *J Clin Invest* 27 (1948) 476- 483
- 66) Kim S., Ashe J., Georgopoulos A., Merkle H., Ellermann J., Menon R., Ugurbil K.: Functional imaging of human motor cortex at high magnetic field; *J Neurophys* 69 (1993) 297- 302
- 67) Koepp R., Hutchins G., Rothley J., Hichwa R.: Examination of assumptions for local cerebral blood flow studies in PET; *J Nucl Med* 28 (1987)1695- 1703
- 68) Lee K., Chang K., Roh J: Subregions within the supplementary motor area activated at different stages of movement preparation and execution; *NeuroImage* 9 (1999) 117- 123
- 69) Leenders K., Blasberg R., Emert F., van den Hoff J., Koepp R., Lammertsma A., Maguire R., Müller W.: PET pharmacokinetic course, Manual; Paul Scherrer Institut, Villingen 1997, 1-25
- 70) Luft A., Skalej M., Stefanou A., Klose U., Voigt K.: Comparing motion- and imagery- related activation in the human cerebellum: a functional MRI study; *Hum Brain Map* 6 (1998) 105- 113
- 71) Luppino G., Matelli M., Camarda R., Gallese V., Rizzolatti G.: Multiple Representations of body movements in mesial area 6 and the adjacent cingulate cortex: An intracortical microstimulation study in the macaque monkey; *J Comp Neurol* 311 (1991) 463- 482
- 72) Luppino G., Matelli M., Camarda R., Rizzolatti G.: Corticocortical connections of area F3 and area F6 in the macaque monkey; *J Comp Neurol* 338 (1993) 114- 140
- 73) Marsden C., Deecke L., Freund H., Hallett M., Passingham R., Shibasaki H., Tanji J., Wiesendanger M.: The functions of the Supplementary Motor Area; *Adv Neurol* 70 (1996) 477-487
- 74) Matelli M., Luppino G., Rizzolatti G.: Architecture of superior and mesial area 6 and the adjacent cingulate cortex; *J Comp Neurol* 311 (1991) 455-462
- 75) Matelli M., Luppino G., Rizzolatti G.: Convergence of pallidal and cerebellar Outputs on the frontal motor areas; *Ac Biomed Ataneo Parmense* 66 (1995) 83- 92
- 76) Matelli M., Rizzolatti G., Bettinardi V., Perani D., Rizzo G., Fazio F.: Activation of precentral and mesial motor areas during the execution of elementary proximal and distal arm movements: a PET study; *Neuroreport* 4 (1993) 1295- 1298
- 77) Matsuzaka Y., Aizawa H., Tanji J.: A motor area rostral to the SMA (presupplementary motor area) in the monkey: Neuronal activity during a learned motor task, *J Neurophys* 68 (1992) 653- 662
- 78) Minoshima S., Berger K., Lee K., Mintun M.: An automated method for rotational correction and centering of three- dimensional functional brain images; *J Nucl Med* 33 (1992) 1579- 1585
- 79) Müller, W.: *Das Fremdwörterbuch*, Duden, Brockhaus AG, Mannheim 1982, 698
- 80) Nolte J.: *The human brain, An introduction to its functional anatomy*, Third Edition; Mosby Year Book 1993, 350-354
- 81) Olfield R.C.: The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory; *Neuropsychologia* 9 (1971) 97- 113
- 82) Orgogozo J., Larsen B.: Activation of the supplementary motor area during voluntary movements in man suggests it works as a supramotor area, *Science* 206 (1979) 847-850
- 83) Ostertag HJ.: Positronen- Emissions- Tomographie (PET). Ein diagnostisches Verfahren zur in vivo Stoffwechseluntersuchung mit Positronenstrahlern; *Phys Bl* 48 (1942) 77- 83
- 84) Parsons L., Fox P., Hunter Downs J., Glass T., Hirsch T., Martin C., Jerabek P., Lancaster J.: Use of implicit motor imagery for visual shape discrimination as revealed by PET; *Nature* 375 (1995) 54- 58
- 85) Pascual- Leone A., Dang N., Cohen L., Brasil- Neto J., Cammarota A., Hallett M.: Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills; *J Neurophys* 74 (1995) 1037- 1045
- 86) Passingham R., Toni I., Schluter N., Rushworth M.: How do visual informations influence the motor system?; *Novartis Found Symp* 218 (1998) 129- 141
- 87) Passingham R.E.: Functional specialization of the supplementary motor area in monkeys and humans; *Adv Neurol* 70 (1996) 105- 116
- 88) Paus T., Petrides M., Evans A., Meyer E.: Role of human anterior cingulate cortex in the control of oculomotor, manual, and speech responses: a positron emission tomography study; *J Neurophys* 70 (1993) 453- 469
- 89) Penfield W., Welch K.: The supplementary motor area of the cerebral cortex. A clinical and experimental study; *Arch Neurol Psychiat* 66 (1951) 289- 317
- 90) Pfurtscheller G., Neuper C.: Motor imagery activates primary sensorimotor area in humans; *Neurosci Lett* 239 (1997) 65- 68
- 91) Picard N., Strick P.: Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation; *Cereb Cortex* 6 (1996) 342- 353
- 92) Playford E., Jenkins I., Passingham R., Nutt J., Frackowiak R., Brooks DJ.: Impaired mesial frontal and putamen activation in Parkinson's disease: A positron emission tomography study; *Ann Neurol* 32 (1992)151- 161
- 93) Porro C., Francescato M., Cettolo V., Diamond M., Baraldi P., Zuiani C., Bazzocchi M., di Prampero P.: Primary motor and sensory cortex activation during motor performance and motor imagery: a functional magnetic resonance imaging study; *J Neurosci* 16 (1996) 7688- 7698
- 94) Raichle M., Martin W., Herscovitch P., Mintun M., Markham J.: Brain blood flow measured with intravenous H₂¹⁵O. Implementation and validation; *J Nucl Med* 24 (1983) 790- 798
- 95) Rao S., Bandettini P., Binder J., Bobholz J., Hammeke T., Hyde J.: Relationship between finger movement rate and functional magnetic resonance signal change in human primary motor cortex; *J Cereb Blood Flow Metab* 16 (1996) 1250- 1254

- 96) Rao S., Harrington DL., Haarland KY., Bobholz JA., Cox J., Binder JR.: Distributed neural systems underlying the timing of movements; *J Neurosci* 17 (1997) 5528- 5535
- 97) Remy P., Zilbovicus M., Leroy- Willig A., Syrota A., Samson Y.: Movement- and task- related activations of motor cortical areas: a PET study; *Ann Neurol* 36 (1994) 19- 26
- 98) Rizzolatti G., Luppino G., Matelli M.: The classic supplementary motor area is formed by two independent areas; *Adv Neurol* 70 (1996) 45- 56
- 99) Roland E., Larsen B., Lassen NA., Skinhoj E.: Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man; *J Neurophysiol* 43 (1980) 118- 136
- 100) Roland P., Eriksson L., Stone- Elander S., Widen L.: Does mental activity change the oxidative metabolism of the brain?; *J Neurosci* 7 (1987) 2373- 2389
- 101) Roland P., Meyer E., Shibasaki T., Yamamoto Y., Thompson C.: Regional cerebral blood flow changes in cortex and basal ganglia during voluntary movements in normal human volunteers; *J Neurophysiol* 48 (1982) 467- 480
- 102) Rossini P., Rossi S., Pasqualetti P., Tecchio F.: Corticospinal excitability modulation to hand muscles during movement imagery; *Cereb Cortex* 9 (1999) 161- 167
- 103) Roth M., Decety J., Raybaudi M., Massarelli R., Delon- Martin C., Segebarth C., Gemignani A., Decors M., Jeannerod M.: Possible involvement of primary motor cortex in mentally simulated movement: a functional resonance imaging study; *Neuroreport* 7 (1996) 1280- 1284
- 104) Sadato N., Campbell G., Ibanez V., Deiber M., Hallett M.: Complexity affects regional cerebral blood flow change during sequential finger movements; *J Neurosci* 16 (1996) 2691- 2700
- 105) Sakai K., Hikosaka O., Miyauchi S., Sasaki Y., Pütz B.: Transition of brain activation from frontal to parietal areas in visuomotor sequence learning; *J Neurosci* 18 (1998) 1827- 1840
- 106) Samuel M., Ceballos- Baumann A., Blin J., Uema T., Boecker H., Passingham R., Brooks DJ.: Evidence for lateral premotor and parietal overactivity in Parkinson`s disease during sequential and bimanual movements. A PET sstudy; *Brain* 120 (1997) 963- 976
- 107) Schlaug G., Knorr U., Seitz R.: Inter- subject variability of cerebral activations in acquiring a motor skill: a study with positron emission tomography; *Exp Brain Res* 98 (1994) 523- 34
- 108) Schnitzler A., Salenius S., Salmelin R., Jousmaki V., Hari R.: Involvement of primary motor cortex in motor imagery: a neuromagnetic study; *Neuroimage* 6 (1997) 201- 208
- 109) Seitz R., Canavan A., Yagüez L., Tellmann H., Knorr U., Huang Y., Hömberg V.: Representations of graphomotor trajectories in the human parietal cortex: Evidence for controlled processing and automatic performance; *Eur J Neurosci* 9 (1997) 378- 389
- 110) Sergent J.: Mapping the musician brain; *Hum Brain Map* 1 (1993) 20- 38
- 111) Shibasaki H., Sadato N., Lyshkow H., Yonekura Y., Honda M., Nagamine T., Magata Y., Ikeda A., Fukuyama H., Asato R., Konishi J.: Both primary motor cortex and supplementary motor area play an important role in complex finger movement; *Brain* 116 (1993) 1387- 1398
- 112) Siguru A., Cohen L., Duhamel J., Pillon B., Dubois B., Agid Y., Pierrot- Deseilligny C.: Congruent unilateral impairment for real and imagined hand movements; *Neuroreport* 6 (1995) 997- 1001
- 113) Stephan K., Binkofski F., Halsband U., Dohle C., Wunderlich G., Schnitzler A., Herzog H., Sturm V., Zilles K., Seitz R., Freund H.: The role of ventral medial wall motor areas in bimanual co-ordination; *Brain* 122 (1999) 351- 368
- 114) Stephan KM., Fink R., Passingham E., Silbersweig D., Ceballos- Baumann A., Frith C., Frackowiak J.: Functional anatomy of the mental representation of upper extremety movements in healthy subjects; *J Neurophys* 73 (1995) 373- 386
- 115) Stephan KM., Frackowiak R.: Motor imagery- Anatomical representations and electrophysical characteristics; *Neurochem Res* 9 (1996) 1105- 1116
- 116) Talairach J., Tournoux P.: A co- planar stereotaxic atlas of a human brain; Thieme, Stuttgart, 1988
- 117) Tanji J., Kurata K.: Comparison of movement- related activity in two cortical motor areas of primates; *J Neurophys* 48 (1982) 633- 653
- 118) Tanji J., Shima K.: Role for SMA cells in planning several movements ahead; *Nature* 371 (1994a) 413-416
- 119) Tanji J.: The supplementary motor area in the cerebral cortex; *Neuroscience Res* 19 (1994b) 251- 268
- 120) Tanji J.: The supplementary motor cortex in organization of movement; *Eur Neurol* 36 (1994c) 13- 19
- 121) Trepel M.: *Neuroanatomie, Struktur und Funktion*; Urban & Schwarzenberg, München 1995, 124- 201
- 122) Tyszka J., Grafton S., Chew W., Woods R., Colletti P.: Parceling of mesial frontal motor areas during ideation and movement using functional magnetic resonance imaging at 1,5 Tesla; *Ann Neurol* 35 (1994) 746- 749
- 123) Van Oostende S., Van Hecke P., Sunaert S., Nuttin B., Marchal G.: FMRI studies of the supplementary motor area and the premotor cortex; *Neuroimage* 6 (1997) 181- 190
- 124) Wessel K., Zeffiro T., Toro C., Hallett M.: Self- paced versus metronome paced finger movements: a PET study; *J Neuroimage* 7 (1997) 145- 151
- 125) Wiesendanger M., Hummelsheim H., Bianchetti M., Chen D., Hyland B., Maier V., Wiesendanger R.: Input and output organization of the supplementary motor area; In: *Motor areas of the cerebral cortex*; Wiley, Chichester, 1987, 40- 62
- 126) Williams J., Rippon G., Stone B., Annett J.: Psychophysiological correlates of dynamic imagery; *Brit J Psychology* 86 (1995) 283- 300
- 127) Woolsey CN., Settlage P., Meyer D., Sencer W., Pinto Hamuy TP., Travis AM.: Patterns of localization in precentral and „supplementary“ motor areas and their relation to the concept of a premotor area; *Res Publ Assoc Ment Dis* 30 (1952) 238- 264

128) Zilles K., Schlaug G., Geyer S., Luppino G., Matelli M., Qü M., Schleicher A., Schormann T.: Anatomy and transmitter receptors of the supplementary motor areas in the human and nonhuman primate brain; Adv Neurol 70 (1996) 29- 43

8 ANHANG

8.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Sequentielle Fingerbewegungen.....	28
Tabelle 2: Mehraktivierung durch Imagination sequentieller Fingerbewegungen	39
Tabelle 3: Aktivierungsabfall durch Imagination sequentieller Fingerbewegungen:	41
Tabelle 4: rCBF Anstiege in Korrelation mit steigender Sequenzkomplexität.....	44
Tabelle 5: rCBF Abfälle in Korrelation mit steigender Sequenzkomplexität.....	46

8.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schema zur Programmierung motorischer Sequenzen.....	8
Abbildung 2: Mittsagittale Ansicht des menschlichen Gehirns	13
Abbildung 3: Mediale Ansicht auf die linke Hemisphäre eines menschlichen Gehirns	16
Abbildung 4: Ausführung von Sequenz I.....	28
Abbildung 5: Oberflächenprojektion signifikanter Aktivierungsanstiege	38
Abbildung 6: Oberflächenprojektion signifikanter Aktivierungsabfälle bei Imagination .	40
Abbildung 7: Oberflächenprojektion kortikaler Gebiete mit signifikanter Korrelation des rCBF mit steigender Sequenzkomplexität	43
Abbildung 8: Scatterdiagramme korrelierender rCBF Anstiege mit steigender Komplexität	43
Abbildung 9: Scatterdiagramm der Blutflussabfälle mit steigender Komplexität	45
Abbildung 10: Erste Prinzipielle Komponenten Analyse (PCA).....	48
Abbildung 11: Zweite Prinzipielle Komponenten Analyse (PCA).....	48

8.3 Danksagung

Vielen Dank an Dr. Henning Boecker und Prof. Dr. Bastian Conrad für die Ermöglichung der Durchführung dieser Arbeit.

Ein großes Lob gebührt unseren Versuchspersonen für ihren guten Willen und die ausgezeichnete Compliance bei den Untersuchungen, sowie Marietta Forster für die Durchsicht der Arbeit.

Wir möchten der Radiochemie- Gruppe und dem Zyklotron Personal für die Versorgung mit Radiotracer danken, des weiteren S. Fürst, C. Kolligs und C. Kruschke für ihre technische Hilfe an der PET Kamera.

Die Studie wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt (SFB 462, Sensomotorik).