

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

**(Direktor: Univ.-Prof. Dr. B. Conrad)**

Untersuchung prämotorischer Areale und ihrer dopaminergen Modulation bei Patienten mit  
Morbus Parkinson mittels ereigniskorrelierter funktioneller Kernspintomographie

Nina Kämpfe

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

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

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. A. O. Ceballos-Baumann  
2. Univ.-Prof. Dr. B. Conrad  
3. Univ.-Prof. Dr. M. Schwaiger

Die Dissertation wurde am 04.06.2004 bei der Technischen Universität München eingereicht  
und durch die Fakultät für Medizin am 11.05.2005 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>4</b>
1.1	<b>Morbus Parkinson</b>	<b>4</b>
1.1.1	Klinik	4
1.1.2	Therapie	5
1.1.3	Pathophysiologie	6
1.1.4	Bildgebung	9
1.2	<b>Funktionelle Kernspintomographie</b>	<b>12</b>
1.2.1	Grundlagen der Kernspintomographie	12
1.2.2	Die funktionelle Kernspintomographie	15
1.3	<b>Studienhypothesen</b>	<b>18</b>
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>19</b>
2.1	<b>Probanden</b>	<b>19</b>
2.2	<b>Paradigma</b>	<b>20</b>
2.3	<b>Datenakquisition</b>	<b>21</b>
2.4	<b>Datenauswertung</b>	<b>22</b>
2.4.1	Vorverarbeitung	23
2.4.2	Statistische Auswertung	23
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>25</b>
3.1	<b>Klinische Untersuchung</b>	<b>25</b>
3.2	<b>Funktionelle MRT-Messungen</b>	<b>27</b>
3.2.1	Motorische Aktivierungen bei gesunden Probanden	27
3.2.2	Motorische Aktivierungen bei Parkinson-Patienten	29
3.2.3	Gruppenvergleich der Parkinson-Patienten mit Gesunden	32
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>35</b>
4.1	<b>Methodische Aspekte</b>	<b>35</b>
4.1.1	Funktionelle Kernspintomographie	35
4.1.2	Ereigniskorreliertes Studiendesign	37
4.1.3	Paradigma	39
4.1.4	Probandenauswahl	40

<b>4.2</b>	<b>Klinische Gesichtspunkte und Ausführungsparameter</b>	<b>41</b>
4.2.1	Reaktionszeit	41
4.2.2	Bewegungszeit	43
<b>4.3</b>	<b>Kortikale Aktivierungen bei gesunden Probanden</b>	<b>44</b>
4.3.1	Supplementär motorisches Areal	45
4.3.2	Primär motorischer Kortex	48
4.3.3	Lateral prämotorischer Kortex	50
4.3.4	Superior parietaler Kortex	52
<b>4.4</b>	<b>Kortikale Aktivierungen bei Parkinson-Patienten ohne Medikation</b>	<b>53</b>
4.4.1	Supplementär motorisches Areal	54
4.4.2	Primär motorischer Kortex	58
4.4.3	Lateral prämotorischer Kortex	59
<b>4.5</b>	<b>Der Effekt von L-Dopa auf die motorische Aktivierung</b>	<b>61</b>
<b>5</b>	<b>AUSBLICK</b>	<b>67</b>
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>68</b>
	Glossar und Abkürzungsverzeichnis	70
	Abbildungsverzeichnis	74
	Literaturverzeichnis	75
	Lebenslauf	91
	Danksagung	92

# 1 Einleitung

„Also der Taktgeber: Als ich mich einmal eines schönen Nachmittags im Wald beim Spaziergang wieder angenagelt fand, nicht vor und zurück konnte, fiel mir der Bericht eines Chronisten ein, in welchem zu lesen war, dass bei den Inkas die Botenläufer immer einen kleinen Ball mit den Füßen vor sich her trieben, um die Ermüdung auf Langstrecken zu überlisten. Und wie ein Geschenk des Himmels lag vor meinen Füßen eine Kastanie, direkt in Aktionsnähe, und schon kickte der rechte Fuß drauf los, dann der linke, und bald war ich klickenderweise aus dem Wald heraus und wieder beweglich. Bald nach dieser Erfahrung und weiteren Versuchen mit Absingen von Marsch- und Wanderliedern - was mich oft in peinliche Situationen, vor allem in der Damenwelt brachte - kam ich auf die Idee mit dem Taktgeber. Der vorgegebene Rhythmus war's und die ungewohnte neue Intention. Seither trage ich ihn immer aufgezogen in der Hosentasche. Werden die Beine steif - der kleine Hebel ist schnell gefunden - und mein zweiter Herzschlag setzt mich wieder in Bewegung.“ [Hilbig 1996].

## 1.1 Morbus Parkinson

Die Parkinson-Erkrankung wurde erstmals im Jahre 1817 von dem englischen Arzt James Parkinson [Parkinson 1817] beschrieben. Die moderne Medizin grenzt das idiopathische Parkinson-Syndrom (Morbus Parkinson) von symptomatischen Parkinson-Syndromen ab. Während beim idiopathischen Parkinson-Syndrom durch bislang ungeklärte Ursachen dopaminerge Neurone in der Substantia nigra pars compacta (SNc) degenerieren, werden sekundäre Parkinson-Syndrome durch verschiedene äußere und innere Faktoren, z.B. medikamentös durch Neuroleptika und Reserpin-haltige Antihypertensiva oder bei Basalganglienläsionen durch Infarkte, Vergiftungen oder Tumoren, verursacht. Außerdem lassen sich im Rahmen verschiedener neurodegenerativer Erkrankungen, wie dem Normaldruckhydrozephalus, der kortikobasalen Degeneration, der progressiven Bulbärparalyse oder der Multisystematrophie, Parkinson-Syndrome beobachten, die jedoch im Verlauf durch andere für den Morbus Parkinson untypische Symptome wie Ataxie oder Blasenfunktionsstörungen gekennzeichnet sind und deshalb auch als Parkinson-plus-Syndrome bezeichnet werden. Diese Syndrome sprechen meist schlecht auf Parkinson-Medikamente an.

Von diesen neurologischen Erkrankungen ist das idiopathische Parkinson-Syndrom mit einer altersabhängigen Prävalenz von ca. 1-3% das am häufigsten zu beobachtende Krankheitsbild [Poewe *et al.* 1996].

### 1.1.1 Klinik

Der Morbus Parkinson wird klassisch durch die drei Kardinalsymptome Rigor, Brady- bzw. Akinese und Tremor gekennzeichnet: Rigor bezeichnet eine im Krankheitsverlauf zunehmende Muskelstarre, die sich in der klinischen Untersuchung als Zahnradphänomen äußert. Unter Brady- oder Akinese versteht man sowohl eine Bewegungsverlangsamung als auch eine Hemmung des Bewegungsstarts, die u.a. durch Hypomimie und Mikrographie zum Ausdruck kommt. Beim Parkinson-Tremor handelt es sich meist um einen distalen Ruhetremor mit einer Frequenz um 5 Hz, der auch als Pillendrehtremor anschaulich beschrieben wird.

Obwohl der im Volksmund für den Morbus Parkinson gebräuchliche Begriff „Schüttellähmung“ impliziert, dass Tremor als Hauptsymptom dieser Erkrankung anzusehen ist, zeigt sich bei weniger als 50% der Patienten ein Ruhetremor als Initialsymptom. Anhand der zu Beginn der Erkrankung vorherrschenden Symptome kann man drei verschiedene Krankheitsformen differenzieren: den akinetisch-rigiden Typ, den Tremordominanztyp und einen Indifferenztyp, bei dem alle klassischen Symptome zu finden sind.

Ein weiteres wichtiges Merkmal des Morbus Parkinson stellen bei fortgeschrittener Erkrankung Beeinträchtigungen der Stellreflexe dar, die u.a. zu einer Störung des Gleichgewichtes und einer Propulsion beim Gehen führen. Hinzu kommen verschiedenste neuropsychologische Veränderungen wie Depression, Gedächtnisstörungen oder autonome Funktionsstörungen, z.B. orthostatische Hypotension und Seborrhö [Poewe *et al.* 1996].

### 1.1.2 Therapie

Die wichtigste Behandlungsform für das idiopathische Parkinson-Syndrom besteht in der Pharmakotherapie. Erst bei deren Versagen werden neurochirurgische Techniken angewandt [Poewe *et al.* 1996].

Die medikamentöse Therapie des Morbus Parkinson stützt sich vor allem auf die Substitution des Neurotransmitters Dopamin (DA). Da Dopamin die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren kann, wird den Patienten Levodopa (L-Dopa), ein DA-Vorläufer, in Verbindung mit einem Decarboxylasehemmer (z.B. Benserazid), der die periphere Umwandlung von L-Dopa

in Dopamin hemmt, verabreicht. L-Dopa kann die Blut-Hirn-Schranke passieren und wird von verbliebenen dopaminergen Neuronen aufgenommen und zu Dopamin umgewandelt.

Eine weitere Möglichkeit der medikamentösen Behandlung stellen DA-Agonisten wie Bromocriptin und Apomorphin dar. Diese wirken im Gegensatz zu L-Dopa direkt an striatalen DA-Rezeptoren. Außerdem kann durch die Hemmung des DA-abbauenden Enzyms, der Monaminoxidase Typ B, der zerebrale DA-Abbau vermindert und dadurch der striatale DA-Gehalt erhöht werden. Andere nicht-dopaminerge Pharmaka wie Hemmstoffe des DA-abbauenden Enzyms, N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor-Antagonisten oder anticholinerge Substanzen werden ebenfalls in der Parkinson-Therapie eingesetzt.

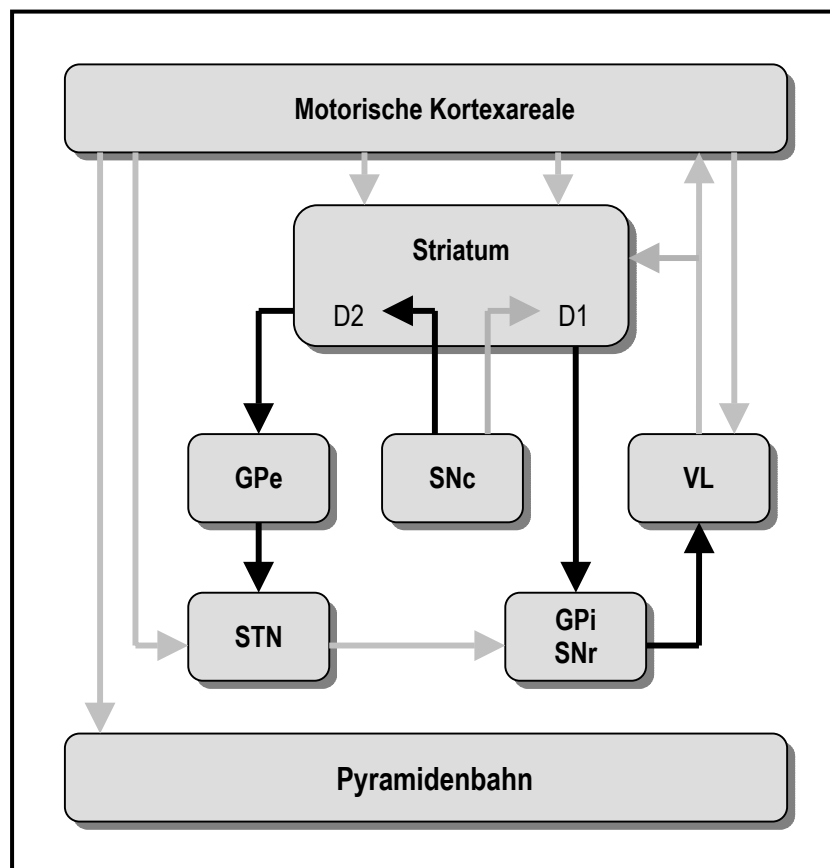
In den letzten Jahren konnten mit Hilfe verschiedener operativer Eingriffe in der Parkinson-Therapie bedeutsame Erfolge erzielt werden. Die stereotaktischen Verfahren schließen die ventrolaterale Pallidotomie [Ceballos-Baumann *et al.* 1994], die Thalamotomie [Kelly *et al.* 1987; Narabayashi *et al.* 1987] sowie die Implantation von Stimulationselektroden in subkortikale Kerngebiete wie den Nucleus subthalamicus [Benabid *et al.* 1994; Limousin *et al.* 1995] oder den thalamischen Nucleus ventralis intermedius [Benabid *et al.* 1993] ein. Außerdem wurde in den letzten Jahren intensiv an der Transplantation embryonaler [Lindvall *et al.* 1988] oder tierischer [Schumacher *et al.* 2000] Mittelhirnzellen in die Gehirne von Parkinson-Patienten geforscht.

### 1.1.3 Pathophysiologie

Im Jahr 1938 beschrieb Hassler erstmalig bei Parkinson-Patienten einen Verlust dopaminergener Neurone der Substantia nigra [Hassler 1938]. Die Substantia nigra lässt sich anatomisch und funktionell in eine Pars compacta und eine Pars reticularis unterteilen. In der Pars compacta befinden sich Melanin-haltige Neurone, die mit ihren dopaminergen Efferenzen zum Putamen ziehen, während die Eisen-haltigen Nervenzellen der Pars reticularis zum Thalamus projizieren [Duus 1995]. Damit gehört die Substantia nigra zu dem komplexen extrapyramidal-motorischen System, dessen Hauptschaltstelle die Basalganglien sind [Kahle 1991].

Die Abbildung 1 zeigt ein Modell der motorischen Informationsverarbeitung in den Basalganglien [Alexander *et al.* 1986]. Kortikale Areale, z.B. der primär motorische Kortex (M1, Brodmann Area (BA) 4), medial und lateral prämotorische Areale (BA 6a $\alpha$  und 6a $\beta$ ) und verschiedene Assoziationsareale senden exzitatorische Fasern zum Putamen [Brodmann 1909; Conrad 1996; Alexander & Crutcher 1990]. Vom Putamen ziehen inhibitorische Fasern

zum Globus pallidus externus (GPe), das wiederum hemmenden Einfluss auf den Nucleus subthalamicus (STN) hat. Dieser sendet exzitatorische Efferenzen zum Globus pallidus internus (GPi) und zur Substantia nigra pars reticularis (SNr), die auf diese Weise erregend und über die monosynaptische Putamen-Efferenzen hemmend beeinflusst werden. GPi und SNr hemmen den ventrolateralen Thalamus, der mit exzitatorischen Projektionen zum supplementär motorischen Areal (SMA, mediale BA 6) die motorische Schleife schließt [Alexander & Crutcher 1990].



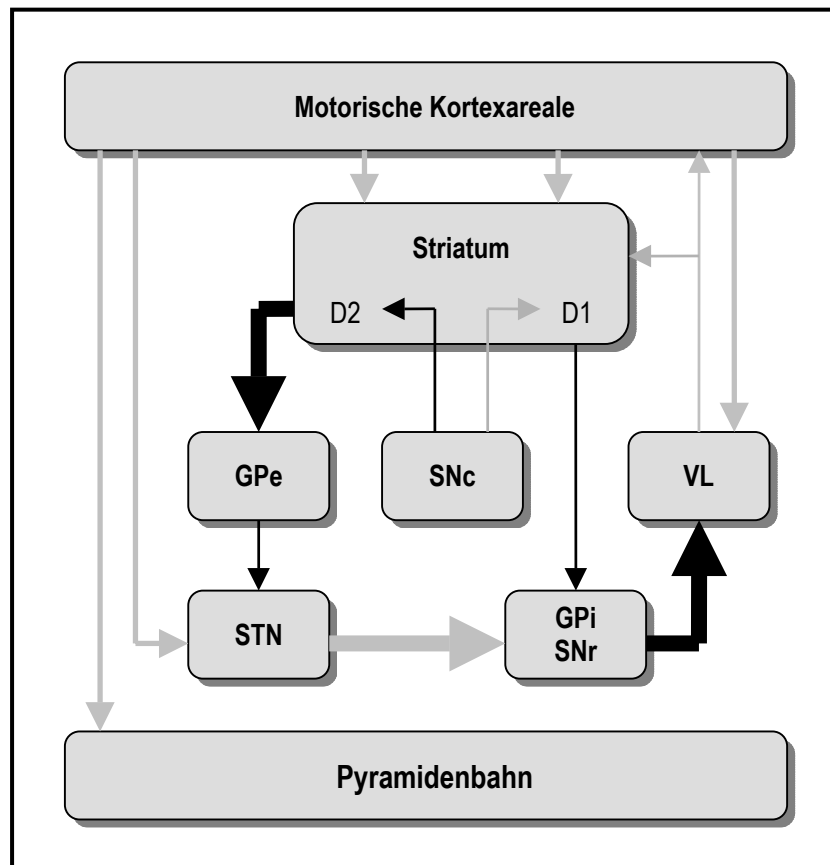
**Abb.1** Modell der motorischen Schleife im gesunden Gehirn

Pfeile: schwarz = Inhibition, grau = Exzitation, D1/ D2 = striatale DA-Rezeptoren, GPe = Globus pallidus externus, GPi = Globus pallidus internus, SNc = Substantia nigra pars compacta, SNr = Substantia nigra pars reticularis, STN = Nucleus subthalamicus, VL = Nucleus ventrolateralis thalami

In diesem komplexen neuronalen Netzwerk spielt das nigrale Dopamin eine wichtige, modulierende Rolle. Während Neurone des Putamens, die direkt zum GPi projizieren, vor allem D<sub>1</sub>-Rezeptoren exprimieren, finden sich auf denjenigen Zellen, die ihre Axone zum GPe senden, hauptsächlich D<sub>2</sub>-Rezeptoren [Gerfen *et al.* 1990]. Dopamin wirkt am D<sub>1</sub>-Rezeptor bahrend auf GPi, während es über den D<sub>2</sub>-Rezeptor zu inhibitorischen Impulsen in Richtung

GPe führt [DeLong 1993]. Diese dopaminerge Modulation der Basalganglien durch die SNc spielt eine bedeutende Rolle bei der Willkürmotorik.

Beim idiopathischen Parkinson-Syndrom kommt es durch die Neurodegeneration der SNc zu einem DA-Mangel in den Basalganglien. Eine Vorstellung der dadurch hervorgerufenen funktionellen Veränderungen zeigt Abbildung 2.



**Abb. 2** Modell der motorischen Schleife bei Morbus Parkinson

Pfeile: schwarz = Inhibition, grau = Exzitation, dick = vermehrte neuronale Aktivität, dünn = verminderte neuronale Aktivität, D1/ D2 = striatale DA-Rezeptoren, GPe = Globus pallidus externus, GPi = Globus pallidus internus, SNc = Substantia nigra pars compacta, SNr = Substantia nigra pars reticularis, STN = Nucleus subthalamicus, VL = Nucleus ventrolateralis thalami

Diese Hypothese konnte bei mit 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP) behandelten Affen bestätigt werden. Dieses Neurotoxin schädigt selektiv die Substantia nigra, und die Tiere entwickeln Parkinson-ähnliche Symptome [Jenner & Marsden 1986]. Der durch die nigralen Läsionen hervorgerufene DA-Mangel müsste nach dem Modell der motorischen Schleife (Abbildung 2) zu einer exzessiven Steigerung der neuronalen Aktivität des Nucleus subthalamicus führen. Eine Bestätigung dieser Hypothese erbrachte Bergman, indem er bei



MPTP-Affen selektiv den Nucleus subthalamicus mit Ibotensäure zerstörte. Nach diesem Eingriff kam es zum Sistieren der Parkinson-Symptome [Bergman *et al.* 1990].

Dem Modell der motorischen Schleife weiter folgend, würde eine gesteigerte inhibitorische Aktivität des Nucleus subthalamicus zu einer übermäßigen Hemmung des Thalamus und dadurch zu einem verminderten afferenten Input der motorischen Kortexareale führen [Bergman *et al.* 1990; Wichmann & DeLong 1993; DeLong 1993]. Aus anatomischen Studien ist bekannt, dass die Efferenzen der Basalganglien über den Thalamus hauptsächlich zum supplementär motorischen Areal projizieren [Alexander *et al.* 1986].

Einen Hinweis für die Beeinträchtigung dieses Areals liefern elektroenzephalographische Studien, in denen gezeigt wurde, dass die Amplitude der frühen Komponente des sog. Bereitschaftspotentials bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom im Vergleich zu Gesunden deutlich verringert ist [Dick *et al.* 1989; Oishi *et al.* 1995; Jahanshahi *et al.* 1995]. Diese frühe Komponente des über dem Vertex abgeleiteten Potentials scheint ein elektroenzephalographisches Korrelat der neuronalen Aktivität der SMA zu sein [Kornhuber & Deecke 1965; Deecke 1990; Jahanshahi *et al.* 1995; Vidal *et al.* 1995].

#### 1.1.4 Bildgebung

In den letzten Jahren konnten wertvolle Hinweise über die pathophysiologischen Vorgänge im Gehirn von Parkinson-Patienten mit Hilfe verschiedener Methoden der funktionellen Bildgebung gewonnen werden. Diese Verfahren stützen sich auf die Tatsache, dass bei neuronaler Aktivität in einem bestimmten Gebiet der regionale Blutfluss ansteigt [Fox & Raichle 1986; Frostig *et al.* 1990]. Mit Hilfe der Positronenemissionstomographie (PET), der Single-Photonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) und der funktionellen Kernspintomographie (fMRT) ist es möglich geworden, funktionelle Zusammenhänge im Gehirn nicht-invasiv in vivo darzustellen [Fink *et al.* 1997].

Playford und Kollegen untersuchten im PET Parkinson-Patienten, die nach einem Triggerton mit der rechten Hand einen Joystick in frei gewählte Richtungen bewegten. Im Vergleich mit gesunden Probanden konnten sie bei den Patienten einen signifikant verminderten regionalen zerebralen Blutfluss (rCBF) im kontralateralen Putamen und im mesialen prämotorischen Kortex, der SMA, zeigen [Playford *et al.* 1992]. Auch andere Gruppen wiesen mit unterschiedlichen Paradigmen eine Minderaktivierung der SMA bei Parkinson-Patienten nach [Rascol *et al.* 1992; Rascol *et al.* 1994; Jahanshahi *et al.* 1995; Catalan *et al.* 1999].

Diese vielfach dargestellte Minderaktivierung des supplementär motorischen Areals bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom könnte auf einer verminderten Exzitation seitens des Thalamus, folglich auf einer funktionellen Deafferenzierung der SMA beruhen [Jenkins *et al.* 1992].

Mit Hilfe der funktionellen Bildgebung wies man auch nach, dass sich die Minderaktivierung der SMA durch die Gabe von dopaminergen Substanzen wie Levodopa oder dem DA-Agonisten Apomorphin normalisieren lässt [Jenkins *et al.* 1992; Rascol *et al.* 1992; Rascol *et al.* 1994]. Hierbei scheint das durch die nigrale Degeneration entstandene dopaminerge Defizit der Basalganglien durch die Medikation verbessert und die konsekutiv verminderte Exzitation der SMA durch den Thalamus normalisiert zu werden. Die klinische Beobachtung einer weniger ausgeprägten Akinese nach einer durch dopaminerge Medikation normalisierten SMA-Aktivität führte zu der Hypothese, dass eine Minderaktivität des supplementär motorischen Areals das funktionelle Korrelat der Akinese sein könnte [Jenkins *et al.* 1992]. Diese Vorstellung wird von anderen Bildgebungsstudien gestützt, bei denen eine Minderaktivierung der SMA durch andere nicht-medikamentöse Therapieverfahren wie Pallidotomie, STN-Tiefenhirnstimulation oder Stammzelltransplantation ins Mittelhirn bei Parkinson-Patienten normalisiert werden konnte [Ceballos-Baumann *et al.* 1994; Ceballos-Baumann *et al.* 1996; Jahanshahi *et al.* 1995; Samuel *et al.* 1997b; Ceballos-Baumann *et al.* 1999].

Bei Gesunden konnte eine signifikante Aktivierung des anterioren supplementär motorischen Areals vor allem bei eigeninitiierten, d.h. durch einen inneren Impuls ausgelösten, Bewegungen im Vergleich zu von außen vorgegebenen Bewegungen nachgewiesen werden [Deiber *et al.* 1991]. Bei Affen, denen die SMA entfernt wurde, wurde eine Zerstörung der Fähigkeit, Bewegungen aus eigenem Antrieb heraus durchzuführen, gezeigt [Passingham *et al.* 1989]. Auch bei epilepsiechirurgischen Eingriffen, bei denen die SMA entfernt wurde, zeigten die Patienten initial eine transiente globale Akinese und im Verlauf eine Reduktion von Spontanbewegungen, wie dies auch bei Parkinson-Patienten zu beobachten ist [Laplane *et al.* 1977]. Aufgrund dieser Beobachtungen entstand die Vorstellung, dass das supplementär motorische Areal eine wichtige Rolle bei der Generierung von selbstinitiierten Bewegungen spielt. Besonders diese Fähigkeit ist bei Parkinson-Patienten stark eingeschränkt.

Mit Hilfe der Bildgebung wurden weitere funktionelle Veränderungen im Gehirn von Parkinson-Patienten gefunden. So konnten mehrere Arbeitsgruppen neben der verminderten SMA-Aktivität auch Areale mit einer im Vergleich zu Gesunden gesteigerten Aktivität

nachweisen. Zu diesen überaktiven Arealen gehören der lateral prämotorische Kortex, parietale Areale und das Zerebellum [Samuel *et al.* 1997a; Rascol *et al.* 1997; Catalan *et al.* 1999]. Die in diesen Gebieten gefundenen Mehraktivierungen werden als Kompensationsmechanismus für die defizitäre motorische Schleife zwischen den Basalganglien und der SMA angesehen. Es scheint hier zu einer Verlagerung neuronaler Impulse auf ein weniger beeinträchtigtes motorisches Netzwerk - eine lateral-prämotorisch-parieto-kortikale Schleife – zu kommen [Samuel *et al.* 1997a].

Diese lateral-prämotorisch-parieto-kortikale motorische Schleife scheint unter Einbeziehung zerebellärer Informationen vor allem für die Ausführung von Bewegungen verantwortlich zu sein, die als Reaktion auf einen externen Stimulus erfolgen [Passingham 1987; Mushiake *et al.* 1991; Deiber *et al.* 1991; Haslinger *et al.* 2002]. Klinisch kann man beobachten, dass es Parkinson-Patienten leichter fällt, einen zugeworfenen Ball aufzufangen, als den Ball von sich aus zu werfen. Das bedeutet, dass sich die Akinese durch die Präsentation externer, d.h. visueller oder akustischer Stimuli lindern lässt. Die bei Parkinson-Patienten gefundene kompensatorische Überaktivität im lateral prämotorischen Kortex, im Zerebellum und in parietalen Assoziationsarealen könnte auch erklären, dass stark betroffene Patienten, die unter einer gravierenden Akinese leiden, durch die Präsentation von Linien auf dem Boden eine Starthemmung überwinden können [Dietz *et al.* 1990; Flowers 1976; Georgiou *et al.* 1994; Hanakawa *et al.* 1999].

Eine im Jahr 2000 erschienene fMRT-Studie, in der Parkinson-Patienten ein komplexes motorisches Paradigma ausführten, zeigte wie bisherige PET-Studien eine signifikante Signalverminderung in der rostralen SMA und Signalerhöhungen im lateral prämotorischen und im inferior parietalen Kortex. Die Untersucher verwendeten jedoch wie auch vorangehende PET-Studien ein sog. Blockdesign, bei dem nicht eine einzelne Bewegung sondern ein Zeitraum von 30 Sekunden, in dem permanent Bewegungen ausgeführt wurden, mit einem Ruhezeitraum verglichen wurden [Sabatini *et al.* 2000]. In der vorliegenden Studie sollen die Vorteile der räumlichen und zeitlichen Auflösung der fMRT zur Untersuchung prämotorischer Areale bei Morbus Parkinson genutzt werden.

## 1.2 Funktionelle Kernspintomographie

### 1.2.1 Grundlagen der Kernspintomographie

Die Kernspintomographie ist ein sehr junges, nicht-invasives Verfahren der Bildgebung. Im Jahr 1980 stellte Lauterbur erstmalig Bilder vor, die mit Hilfe der Magnetresonanztomographie (MRT) erzeugt wurden [Lauterbur 1980]. An dieser Stelle sollen die komplexen physikalischen Vorgänge der MRT kurz erläutert werden [Tomczak *et al.* 1998; von Schulthess 1996].

#### **Magnetresonanz**

Die wichtigste Voraussetzung der Kernspintomographie ist das Phänomen der Magnet- oder Kernspinresonanz, das bereits im Jahr 1946 von Bloch und Purcell [Bloch *et al.* 1946; Purcell *et al.* 1946] entdeckt wurde.

Da Wasserstoffkerne (Protonen) über eine Eigenrotation (Spin) verfügen, umgibt sie, wie jedes rotierende geladene Teilchen, ein eigenes magnetisches Moment. Man kann das Verhalten eines solchen Spins veranschaulichen, indem man ihn mit einem winzigen Stabmagneten mit Nord- und Südpol vergleicht. Die Spins in einem Gewebe sind statistisch verteilt, d.h. während eine bestimmte Anzahl Protonen über einen Spin-up verfügt, liegen die anderen Protonen mit Spin-down vor.

Werden diese Spins nun einem starken, homogenen, äußeren Magnetfeld, wie es z.B. im Kernspintomographen vorliegt, ausgesetzt, so richten sie sich zu diesem entweder parallel oder antiparallel aus. Es erfolgt daher eine Polarisierung des Gewebes.

Im Tomographen wird ein hochfrequenter  $90^\circ$ -Radiopuls in das polarisierte Gewebe gesendet. Die Energie dieses Impulses ermöglicht es den Protonen, ihren Spin zugunsten eines energetisch höheren Niveaus zu verändern, nämlich von einer longitudinalen zu einer transversalen Magnetisierung. Durch die Abstrahlung von elektromagnetischer Energie verliert der Spin allmählich diese Transversalmagnetisierung und gelangt in seine ursprüngliche, energetisch günstigere, longitudinale Polarisierung zurück. Die abgestrahlte Radiofrequenz kann mit Hilfe von Spulen des Tomographen empfangen werden.

#### **Relaxation**

Es gibt zwei voneinander unabhängige Mechanismen, über die ein Spin in sein ursprüngliches Energieniveau zurückfällt.

Gibt er die elektromagnetische Energie an das umgebende Molekülgitter ab, so bezeichnet man diesen Vorgang als T1- oder Spin-Gitter-Relaxation. Bei dieser Art der Energieabgabe klappt der transversale Spin wieder in die longitudinale Ebene zurück. Dieser Vorgang benötigt in Körpergeweben zwischen 300 bis 1500 ms.

Eine zweiter Mechanismus besteht in der Energieabgabe an benachbarte Spins, der sog. T2- oder Spin-Spin-Relaxation: Die durch den Radiopuls transversal ausgerichteten Spins drehen sich mit einer von der Stärke des angelegten Magnetfeldes abhängigen Frequenz um die Achse des äußeren Magnetfeldes (Präzession). Da die angeregten Spins dabei in Phase liegen, d.h. synchron in eine Richtung zeigen, erzeugen sie im Detektor eine sinusoidal wechselnde Spannungskurve. Nach der Abschaltung des Radiopulses dephasieren die Spins durch gegenseitige Wechselwirkungen in der Transversalebene. Dadurch nimmt das im Detektor durch die phasische Präzession messbare Signal ab. Diese T2-Relaxation benötigt etwa 30 bis 200 ms.

### **T2\*-Relaxation**

Bei einer Messung im Kernspintomographen existieren im äußeren Magnetfeld kleine Inhomogenitäten, die durch die Interaktionen zwischen den einzelnen Spins zustande kommen, aber auch durch das Körpergewebe des Patienten. So hat das desoxygenierte Hämoglobin paramagnetische Eigenschaften, d.h. es führt durch das als Zentralatom vorliegende Eisen zu einer geringen Verstärkung der magnetischen Flussdichte. Durch Sauerstoffaufnahme erhält das Eisen des Oxyhämoglobins diamagnetische Eigenschaften, d.h. es verringert die magnetische Flussdichte, der Einfluss auf die umgebenden Protonen ist dann vernachlässigbar. Die minimalen Störungen der Magnetfeldhomogenität durch das Desoxyhämoglobin führen bei einer Untersuchung im Kernspintomographen dazu, dass die Spins schneller ihre Phasenkohärenz verlieren, als dies in einem absolut homogenen Magnetfeld der Fall wäre. Das in der Spule messbare Signal zerfällt demnach mit einer kürzeren Zeit T2\*. Diese reale, eigentlich als Störung empfundene T2\*-Relaxation, die Abhängigkeit der Signale von paramagnetischen Eigenschaften des Gewebes, macht man sich bei der funktionellen Kernspintomographie zunutze.

### **Bildgebung**

Um die in der Spule empfangenen Signale räumlich zuordnen und zu einem zwei- oder dreidimensionalen Bild zusammensetzen zu können, werden in das Magnetfeld des

Tomographen weitere sog. Gradientenmagnetfelder zugeschaltet, die linear in ihrer Stärke, z.B. von kranial nach kaudal, abnehmen. Dadurch wird die Gesamtmagnetisierung des Körpers und damit die Präzessionsfrequenz der Spins an verschiedenen Orten des Körpers variiert.

Mit der Auswahl einer bestimmten Frequenz des Hochfrequenzimpulses in Anwesenheit eines Schichtgradienten werden nur die Spins in die transversale Ebene geklappt, die mit der Frequenz des Radioimpulses präzessieren. Die empfangenen Signale können daher bei Kenntnis der Gradienten und der Frequenz einem genauen räumlichen Volumen (Voxel) zugeordnet und mit Hilfe komplexer mathematischer Funktionen (Fourier-Transformation) in ein Bild umgewandelt werden.

Da man zur Erzeugung eines Bildes jede einzelne Schicht mehrere Male untersuchen muss, wurden Sequenzen erstellt, die die Einstrahlung von weiteren Hochfrequenzimpulsen steuern. Die Zeitspanne zwischen den eingestrahlenen  $90^\circ$ -Impulsen nennt man Repetitionszeit (TR). Hierbei werden die Spins erneut angeregt. Man kann also anhand der TR die Wichtung des Bildes in Richtung T1 verändern.

Eine weitere Modulationsmöglichkeit der Bildwichtung stellt die Echozeit (TE) dar. Da die T2-Relaxation sehr schnell vonstatten geht, wird in sog. Spin-Echo-Sequenzen nach dem Einstrahlen des  $90^\circ$ -Hochfrequenzpulses ein weiterer  $180^\circ$ -Radiopuls zugeschaltet. Dieser Echopuls bewirkt, dass die transversalen dephasierenden Spins wieder in Phase geraten und so erneut ein Signal messbar wird. Die Zeit bis zu diesem Spinecho nennt man Echozeit, die maßgeblich die Messung der T2-Relaxation bestimmt.

Durch Modulation von TR und TE ist es dem Untersucher möglich, Gewebe anhand ihrer verschiedenen Relaxationszeiten zu differenzieren. So hat Fettgewebe eine kurze, Flüssigkeiten hingegen eine sehr lange T1-Zeit, ersteres stellt sich demzufolge in einem T1-gewichteten Bild hell dar.

Diese Untersuchungen sind jedoch zeitaufwendig und haben eine schlechte zeitliche Auflösung.

### **Schnelle MRT-Bildgebung**

Mit der Entwicklung der Gradienten-Echo-Sequenzen [Evans *et al.* 1987] wurde eine wesentlich schnellere Bildgebung ermöglicht. Hierbei ersetzte man die  $180^\circ$ -Hochfrequenzpuls durch schnelle Gradientenmagnetfelder. Dabei werden jedoch nicht mehr T2-Relaxationen erfasst, sondern die Bilder werden nach T2\* gewichtet.

Eine zusätzliche Verkleinerung des Winkels des eingestrahnten Radioimpulses (Flip- oder Pulswinkel) kann die Bildgebung zusätzlich beschleunigen. In Kombination mit extrem schnellen Gradientenfeldern ist es in der echoplanaren Bildgebung (EPI) möglich, nach einem Anregungsimpuls eine ganze Schicht zu erfassen [Stehling *et al.* 1991b; Stehling *et al.* 1991a].

Mit Hilfe dieser Techniken gelingt es, physiologische Vorgänge in hoher zeitlicher Auflösung darzustellen. Diese Methode nennt man funktionelle Kernspintomographie (fMRT).

## 1.2.2 Die funktionelle Kernspintomographie

Das Ziel der funktionellen Kernspintomographie in der neurologischen Forschung ist es, physiologische und pathologische Vorgänge des Gehirns in Raum und Zeit sichtbar werden zu lassen, um Rückschlüsse auf Funktionsweise oder Pathologien im Zerebrum von Gesunden und Kranken ziehen zu können.

Mit dieser Methode kann man zwar nicht direkt die Aktivität von Nervenzellen messen wie mit der Elektroenzephalographie oder mit Einzelzelleitungen im Tierexperiment, aber man ist mit schnellen Akquisitionstechniken in der Lage, aus metabolischen Vorgängen des lebenden Gehirns Rückschlüsse auf dessen Aktivität zu ziehen. Die fMRT hat gegenüber anderen Verfahren der Neurobildgebung den Vorteil, dass sie dies nicht nur mit einer hohen räumlichen, sondern auch mit einer hohen zeitlichen Auflösung gestattet und überdies präzise Angaben zu den involvierten anatomischen Strukturen zulässt [Villringer 1999]. Zudem kann man Probanden unbegrenzt untersuchen, da Strahlenbelastungen oder Langzeitnebenwirkungen nicht bekannt sind.

### **Physiologische Veränderungen bei Gehirnaktivität**

Bereits im Jahr 1890 stellte William James [James 1890] die Hypothese auf, dass Areale im Gehirn mit besonders hoher Aktivität einen erhöhten Blutzustrom aufweisen müssten. Diese Annahme konnte durch Experimente von Roy und Sherrington [Roy & Sherrington 1890] im gleichen Jahr und später von Ingvar [Ingvar & Risberg 1965; Ingvar *et al.* 1965] belegt werden. Der genaue Mechanismus dieser neurovaskulären Kopplung wird bis zum heutigen Tag noch immer kontrovers diskutiert.

Wie jeder Prozess im menschlichen Körper benötigt auch das Gehirn für seine Funktion Energie. Als Energielieferant steht dem zentralen Nervensystem nur der oxidative Stoffwechsel der Glukose zur Verfügung.

Jede erhöhte Aktivität im Gehirn, sei es die von Gliazellen oder die von Neuronen, erfordert demnach eine vermehrte Zufuhr von Sauerstoff und Glukose für die Tätigkeit von Ionenpumpen, für die synaptische Übertragung oder für die Synthese von Transmittersubstanzen [Roland *et al.* 1980a]. Es wurde herausgefunden, dass vor allem die präsynaptische Aktivität einer Nervenzelle Energie benötigt [Duncan *et al.* 1987; Duncan & Stumpf 1991; Villringer 1999]. Dieser erhöhte Energiebedarf wird durch eine Steigerung des regionalen Blutflusses bei neuronaler Aktivität in einem bestimmten Gebiet gedeckt [Raichle *et al.* 1976].

Durch bisher noch nicht bis ins letzte Detail geklärte Mechanismen dilatieren bei präsynaptischer Aktivität die dem aktiven Gebiet vorgeschalteten Arteriolen. Dadurch kommt es zu einer Erhöhung des regionalen zerebralen Blutflusses in Form eines Anstiegs der Flussgeschwindigkeit [Villringer 1999].

Durch den verstärkten Einstrom von Blut in das Kapillarbett werden zusätzliche Protonen und damit Spins in das aktive Areal eingeschwenkt, die zu einer Signalerhöhung führen (sog. Inflow-Effekt) [Springer, Jr. *et al.* 1999]. Außerdem ist der rCBF-Anstieg höher als der gestiegene Sauerstoffbedarf, so dass sich auf der venösen Seite des Kapillarbettes und nachgeschalteter Gefäße die Oxygenierung des Blutes erhöht. Da es während neuronaler Aktivität auch zu einem transienten Laktatanstieg kommt, könnte eine vorübergehende nicht-oxidative Glukoseutilisation einen Beitrag zum relativen Abfall der Desoxyhämoglobinkonzentration führen [Magistretti & Pellerin 1999].

Vor allem aber durch die Zunahme der Flussgeschwindigkeit wird Desoxyhämoglobin schneller aus dem aktiven Gebiet abtransportiert [Villringer 1999]. Dieser Abfall in der Konzentration von Desoxyhämoglobin ist die physiologische Grundlage des BOLD-Effektes.

### **Der BOLD-Effekt**

Der in der fMRT verwendete Kontrast wird BOLD (blood oxygenation level dependent)-Effekt genannt. Er beruht auf den paramagnetischen Eigenschaften des Desoxyhämoglobins. Schon früh stellte man fest, dass die T2-Relaxation vom Grad der Blutoxygenierung abhängig ist [Thulborn *et al.* 1982] und dadurch eine Konzentrations-



änderung des Desoxyhämoglobins im MRT-Signal erfasst werden kann [Chen & Ogawa 1999].

Die Anwesenheit von mit Desoxyhämoglobin beladenen Erythrozyten im Magnetfeld führt durch eine Störung der Feldhomogenität [Ogawa & Lee 1990; Ogawa *et al.* 1990b] zu einem schnelleren Verlust der Phasenkohärenz der Wasserstoffspins, der sich in einer Verkürzung der T2\*-Relaxation in der Gradienten-Echo-MRT auswirkt.

Kommt es im Gehirn zu präsynaptischer neuronaler Aktivität, so sinkt in den postkapillären Gefäßen die Konzentration an Desoxyhämoglobin. Dadurch verringert sich dessen die Feldhomogenität störender Effekt, und es folgt eine längere T2\*-Relaxation und damit ein verstärktes Signal.

Zwischen der Konzentration des Desoxyhämoglobins und dem MRT-Signal in T2\*-gewichteten Bildern besteht demnach eine inverse Korrelation, d.h. je niedriger die Konzentration an desoxygeniertem Blut ist, desto stärker prägt sich das MRT-Signal aus. Desoxyhämoglobin wird in der funktionellen Kernspintomographie faktisch als endogenes Kontrastmittel verwendet [Chen & Ogawa 1999].

Der BOLD-Effekt variiert durch den bei neuronaler Aktivität physiologisch auftretenden Anstieg in der regionalen zerebralen Oxygenierung [Fox & Raichle 1986; Frostig *et al.* 1990]. Studien, die den regionalen zerebralen Blutfluss während visueller Stimulation gemessen haben, zeigten eine lineare Korrelation zwischen T2\*-gewichtetem MRT-Signal und einem aktivitätskorrelierten Anstieg des rCBF [Chen & Ogawa 1999; Yarowsky & Ingvar 1981], so dass sich der BOLD-Effekt sehr gut zur Untersuchung funktioneller Zusammenhänge im Gehirn nutzen lässt [Ogawa *et al.* 1990a].

Schon bald nach der Entdeckung des BOLD-Kontrastes demonstrierte man in vielen Studien die neuronale Aktivierung an Beispielen visueller Perzeption [Kwong *et al.* 1992; Ogawa *et al.* 1992] und motorischer Aufgaben [Bandettini *et al.* 1992; Kim *et al.* 1993a; Kim *et al.* 1993b].

### 1.3 Studienhypothesen

In der vorliegenden Studie soll die dopaminerge Modulation prämotorischer Areale bei Parkinson-Patienten während der Ausführung einfachster Bewegungen untersucht werden. Dabei ist bei gesunden Probanden und Parkinson-Patienten zu zeigen, dass

1. sich die ereigniskorrelierte fMRT eignet, die motorische Aktivierung auch bei kurzen Bewegungen darzustellen,
2. die ereigniskorrelierte fMRT funktionelle Defizite im Gehirn von Parkinson-Patienten bei der Ausführung einfacher Bewegungen verdeutlichen kann,
3. das supplementär motorische Areal auch bei sehr kurzen Bewegungen bei Parkinson-Patienten weniger aktiv ist als bei gesunden Kontrollpersonen,
4. auch einfachste Bewegungen zu einer kompensatorischen Überaktivität im lateral prämotorischen Kortex und im primär motorischen Kortex bei Parkinson-Patienten im Vergleich zu Gesunden führen und dass
5. sich die genannten Veränderungen durch die Gabe dopaminerger Medikation normalisieren lassen.
6. Außerdem soll überprüft werden, ob sich die Ergebnisse früherer PET- und fMRT-Studien bei Parkinson-Patienten mit der ereigniskorrelierten Kernspintomographie nachvollziehen lassen.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Probanden

Wir untersuchten acht Parkinson-Patienten (eine Frau, sieben Männer) mit einem Durchschnittsalter von  $60,8 \pm 7,6$  Jahren. Bei jedem Patienten war gemäß den Diagnosekriterien der „UK Parkinson’s Disease Brain Bank“ [Gibb & Lees 1988] ein idiopathisches Parkinson-Syndrom diagnostiziert worden.

In unsere Studie wurden nur Patienten mit einem rechtsbetonten Krankheitsbild vom akinetisch-rigiden Typ eingeschlossen, die eine signifikante, klinische Besserung nach L-Dopa-Gabe erfuhren. Keiner dieser Patienten zeigte einen ausgeprägten Ruhetremor. Es wurden nur Patienten ausgewählt, die sich in einem frühen Stadium der Erkrankung befanden (im Mittel Stadium 1,5 nach Hoehn und Yahr [Hoehn & Yahr 1967]), um sicher zu stellen, dass sie auch im Off-Zustand die motorische Aufgabe ausführen konnten.

Von den untersuchten Parkinson-Patienten befanden sich vier bereits unter einer konstanten Therapie mit L-Dopa oder einem DA-Agonisten, die anderen benötigten noch keine medikamentöse Therapie. Weitere klinische Details sind in Tabelle 1 aufgeführt.

**Tabelle 1** Klinische Daten der untersuchten Parkinson-Patienten

Patient	Alter (Jahre)	Dauer der Erkrankung (Jahre)	Medikation	Hoehn & Yahr Stadium	UPDRS off	UPDRS on
1 (M)	60	2	L + DAA	2	18,5	11,5
2 (M)	69	1,25	Keine	1	11	9
3 (M)	69	1,5	Keine	2	24,5	18
4 (M)	65	1,5	L + DAA	2	20,5	15
5 (M)	59	0,5	Keine	1	15	12
6 (M)	60	0,5	Keine	1	7	7
7 (M)	59	4	L + DAA	2	20,5	16
8 (W)	45	3,5	L + DAA	1	9	5,5
<b>Mittelwert (SD)</b>	<b>60,75 (7,65)</b>	<b>1,84 (1,29)</b>		<b>1,5 (0,73)</b>	<b>15,75 (6,26)</b>	<b>11,75 (4,42)</b>

M: männlich, W: weiblich, L: L-Dopa, DAA: DA-Agonist, SD: Standardabweichung, UPDRS: Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (motorischer Teil), Off: vor L-Dopa, On: nach L-Dopa

Die Patienten wurden nüchtern und nach 12stündiger Medikamentenabstinenz im Kernspintomographen untersucht (der langwirksame DA-Agonist Cabergolin wurde bereits vier Tage vor der Untersuchung abgesetzt). Jeder Patient erhielt zwei Tage vor der Untersuchung dreimal täglich 10 mg Domperidon (Motilium® Suspension, Byk Gulden, Konstanz, Deutschland) zur Verhinderung von gastrointestinalen Nebenwirkungen des Levodopas und zur Blockierung peripherer vaskulärer DA-Rezeptoren [Sabatini et al. 1991]. Nach Beendigung des ersten Teils der fMRT-Untersuchung erhielten die Parkinson-Patienten im Tomographen mit Hilfe eines dünnen Plastikschauches 250 mg L-Dopa/ Benserazid (Madopar LT®, Roche, Grenzach-Wyhlen, Deutschland), das in Wasser aufgelöst worden war. Alle Patienten wurden vor und nach der L-Dopa-Gabe entsprechend des motorischen Teils der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) [Fahn & Elton 1987] untersucht.

Die Kontrollgruppe bildeten acht neurologisch und psychiatrisch gesunde Probanden (vier Frauen, vier Männer) mit einem Durchschnittsalter von  $54,4 \pm 5,0$  Jahren. Bei keinem der gesunden Probanden waren in der klinisch-neurologischen Untersuchung Auffälligkeiten oder in der Anamnese neurologische Vorerkrankungen festzustellen.

Sämtliche Probanden waren strikte Rechtshänder gemäß den Kriterien des Edinburgh Händigkeitstests [Oldfield 1971]. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München genehmigt. Alle Probanden wurden ausführlich über die Studie informiert und gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Untersuchung.

## 2.2 Paradigma

Für die motorische Aufgabe verwendeten wir einen selbst konstruierten, nicht-magnetischen Joystick, der so positioniert wurde, dass die Probanden den Hebel bequem mit den Fingern der rechten Hand in alle vier Hauptrichtungen (links, rechts, vorn, hinten) bewegen konnten. Ein Computer generierte asynchron zu den Kernspinaufnahmen mit einem randomisierten Abstand zwischen 7 und 15 s einen Triggerton, der den Probanden über Ohrstöpsel (EAR-Link 3a, Cabot Safety, Indianapolis IN) eingespielt wurde. Die Probanden wurden gebeten, nach jedem Ton zügig eine frei gewählte Joystickbewegung in eine der vier Richtungen und wieder zurück in die Mittelstellung durchzuführen. Sie sollten darauf achten, dass sie Wiederholungen vermeiden und den Joystick nicht nach starren Mustern bewegen. Die Bewegungen bei dieser Aufgabe waren demzufolge, obwohl sie extern getriggert wurden,

zu einem gewissen Teil intern generiert, da sie die Wahlmöglichkeit der Richtung beinhalteten. Die Augen sollten während der Untersuchung geschlossen bleiben.

Ein fixierendes Stirnband und seitlich zwischen Kopf und Spule eingeklemmte Schaumstoffpolster dienten zur Stabilisierung der Kopfhaltung. Außerdem wurden die Probanden gebeten, den Kopf so wenig wie möglich zu bewegen.

## 2.3 Datenakquisition

Die funktionellen Kernspinnmessungen wurden in einem 1,5 T Philips Gyroscan NT (Hamburg, Deutschland) am Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München durchgeführt. Der Kernspintomograph war mit PT 6000 - Gradienten und einer zirkulär-polarisierten Empfangsspule ausgestattet.

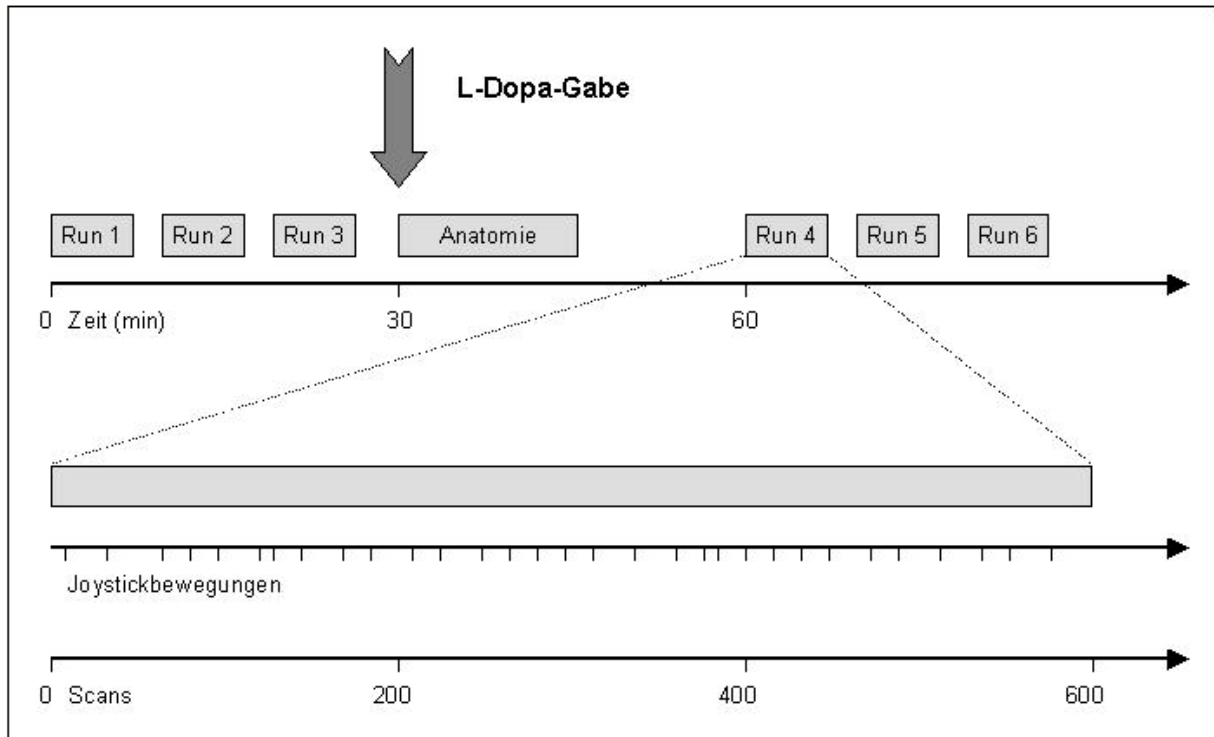
Für die funktionellen Aufnahmen wählten wir sechs benachbarte, apikal positionierte und parallel zu einer gedachten Linie zwischen Commissura anterior und Commissura posterior gelegene Schichten. Jede einzelne Schicht war 0,6 cm dick, es gab keinen Abstand zwischen den einzelnen Schichten. Ein Akquisitionsvolumen von 23 x 23 x 3,6 cm erlaubte, die Hirnregionen des primär motorischen Kortex sowie parietale und frontale motorische Assoziationsareale zu erfassen. Für die funktionellen Aufnahmen, die jeweils 300 s dauerten, verwendeten wir eine High-Speed-EPI-Sequenz mit einer TR von 500 ms, einer TE von 50 ms, einer Matrix von 64 x 64 Pixel und einem Anregungspuls mit einem Pulswinkel (flip angle) von 50°.

Bei den gesunden Probanden führten wir drei funktionelle Durchgänge mit je 600 Bildern durch. Die Patienten absolvierten nach 12stündigem Medikamentenentzug (d.h. im Off-Zustand) drei funktionelle Aufnahmeserien und nochmals drei funktionelle Durchgänge eine halbe Stunde nach L-Dopa-Gabe (im On-Zustand) mit ebenfalls jeweils 600 Bildern (vgl. Abbildung 3).

Zusätzlich wurde vor und nach jedem funktionellen Durchgang ein Ganzhirn-EPI-Datensatz mit einer Schichtdicke von ebenfalls 0,6 cm aufgenommen. Außerdem nahmen wir bei jedem Probanden nach den ersten drei funktionellen Durchgängen einen hoch aufgelösten T1-gewichteten 3D-Ganzhirn-Datensatz auf, der uns als anatomische Referenz diente.

Während der Messungen wurden mit Hilfe eines auf LabView™ basierenden elektrophysiologischen Überwachungssystems auf vier Kanälen sowohl die Joystickbewegungen in x- und in y-Richtung, der Triggerton als auch mit Hilfe einer Triggerbox die Datenakquisition aufgezeichnet. Dadurch war es nicht nur möglich, die

Ausführung des Paradigmas durch den Probanden während der Messung zu überwachen, sondern auch im Nachhinein verschiedene Bewegungsparameter wie Reaktions- und Bewegungszeit zu ermitteln.



**Abb. 3** Übersicht über eine fMRT-Messung bei Parkinson-Patienten

## 2.4 Datenauswertung

Die aufgezeichneten Ausführungsparameter wurden mit Hilfe selbst geschriebener IDL-Routinen ausgewertet. Berechnet wurden die genauen Zeitpunkte der Datenakquisition, bei denen der Proband eine Bewegung ausführte. Fehlende oder zusätzliche Bewegungen wurden ebenso registriert wie die benötigten Zeiten zwischen Signalton und Bewegungsstart sowie die Dauer einer Bewegung.

Zur Auswertung der funktionellen Kernspinaufnahmen verwendeten wir SPM 99 - Software (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK), die auf dem allgemeinen linearen Modell basiert [Friston *et al.* 1995b; Friston *et al.* 1995c]. Die Berechnungen wurden an zwei Pentium II 400 PCs durchgeführt, die mit dem Betriebssystem LINUX ausgestattet waren.

### 2.4.1 Vorverarbeitung

Von jedem funktionellen Durchgang wurden die ersten zehn Bilder verworfen, da in diesen Bildern noch keine „Steady-State“-Kondition erreicht ist, d.h. die Magnetisierung der Protonen in der Bildregion noch kein Equilibrium erreicht hat. Man kann davon ausgehen, dass in allen nach dem zehnten Bild aufgenommenen Bildern die magnetischen Verhältnisse gleich sind und der Bildkontrast nur noch die Anatomie und Physiologie des Gehirns widerspiegelt. Die Vorverarbeitung der Daten [Friston *et al.* 1991] unterteilte sich in die folgenden Schritte:

Zuerst wurde eine Phasenkorrektur der unterschiedlichen Akquisitionszeiten der EPI-Schichten („slice timing“) durchgeführt, so dass die Daten jeder Schicht den gleichen Zeitpunkt darstellten [Henson *et al.* 1999; Josephs & Henson 1999].

Als nächstes bestimmten wir anhand der anatomischen T1-Aufnahmen die genaue Lokalisation der Commissura anterior (AC) und übertrugen diese auf alle funktionellen sowie auf die Ganzhirn-EPI-Datensätze.

Danach wurde jedes Bild in einem funktionellen Scan mittels affiner Transformation und Sinc Interpolation auf das in diesem Scan erste Bild abgebildet, um die Artefakte zu minimieren, die durch während der Datenakquisition aufgetretene Kopfbewegungen entstanden waren („realignment“) [Friston *et al.* 1995a].

Diese bewegungskorrigierten Bilder wurden stereotaktisch normalisiert, d.h. sie wurden in einen Standardraum abgebildet, der dem 1988 von Talairach und Tournoux als Standard definierten Gehirn nachempfunden wurde [Talairach & Tournoux 1988]. Die hierfür benötigten anatomischen Parameter wurden aus einem für jeden Durchgang angefertigten Referenzbild berechnet, das durch Koregistrierung der beiden dem funktionellen Scan vorangegangenen und folgenden Ganzhirn-EPI-Datensätze erzeugt worden war.

Am Ende der Vorverarbeitung wurden die Bilder mit einem Gauß-Filter von 12 x 12 x 12 mm geglättet, um das Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern und die interindividuellen anatomischen Unterschiede zu berücksichtigen („smoothing“) [Friston *et al.* 1995a; Hopfinger *et al.* 2000].

### 2.4.2 Statistische Auswertung

Für die statistische Analyse erstellten wir für jede Versuchsperson ein ereigniskorreliertes („event-related“) Studiendesign [Friston *et al.* 1998b; Josephs *et al.* 1997; Josephs & Henson 1999]:

Für die gesunden Probanden wurde eine Designmatrix für alle drei funktionellen Scans erzeugt. Bei den Patienten fertigten wir je eine Designmatrix für die drei funktionellen Scans vor bzw. nach L-Dopa-Gabe an. In diese Designmatrix wurde der exakte Zeitpunkt des Beginns jeder Joystickbewegung eingegeben. Ein Hochpassfilter [Holmes *et al.* 1997] diente dazu, niedrigfrequente Störeffekte wie Puls und Atmung zu eliminieren. Als Basisfunktion für die ereigniskorrelierte statistische Auswertung wurde eine einfache hämodynamische Antwortfunktion ausgewählt [Friston *et al.* 1998a; Josephs *et al.* 1997]. Eine proportionale Skalierung trug globalen Blutflussänderungen Rechnung. Nach einer ersten statistischen Analyse („fixed effects“) [Friston *et al.* 1999] erhielten wir schließlich eine statistische parametrische Karte (SPM) und ein dazugehöriges Kontrastbild für jeden gesunden Probanden und jeden Patienten vor und nach L-Dopa-Gabe, die den Effekt der motorischen Aktivierung gegenüber der Ruhephase auf den BOLD-Effekt wiedergaben.

Diese Kontrastbilder wurden in einem zweiten Auswerteschritt („second level analysis“) zum Gruppenvergleich („random effects“) herangezogen [Josephs & Henson 1999]. Mit Hilfe eines ungepaarten, einseitigen T-Tests wurden hierbei die bewegungsassoziierten Signalanstiege im Patienten- bzw. Kontrollkollektiv analysiert.

Um die Effekte der L-Dopa-Gabe auf die Hirnaktivierung bei Patienten statistisch auszuwerten, wurde innerhalb des Patientenkollektivs ein gepaarter, einseitiger T-Test verwandt. Dagegen wurden Unterschiede zwischen Gesunden und Patienten mit einem ungepaarten T-Test anhand der Kontrastbilder analysiert. Eine statistische Schwelle von einem unkorrigierten p-Wert von weniger als 0,001 wurde als signifikante Aktivierung gewertet. Ein unkorrigierter p-Wert von 0,01 bei der Auswertung der Aktivierungskarten wurde als Aktivierungstrend bewertet.



### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Klinische Untersuchung

In Tabelle 2 sind die klinischen Parameter der Parkinson-Patienten vor und nach L-Dopa-Gabe dargestellt. Alle Patienten zeigten gemäß der UPDRS durch die Medikation eine signifikante Verbesserung ihrer klinischen Symptome. Während sie vor L-Dopa-Gabe einen durchschnittlichen Punktwert von  $15.75 \pm 6.26$  im motorischen Teil der UPDRS hatten, verbesserte sich der Wert nach der Einnahme von L-Dopa auf durchschnittlich  $11.75 \pm 4.42$  ( $p < 0,001$ ). Ein Patient klagte nach der Einnahme von L-Dopa über eine leichte Übelkeit. Alle anderen Patienten vertrugen das Medikament ohne Nebenwirkungen.

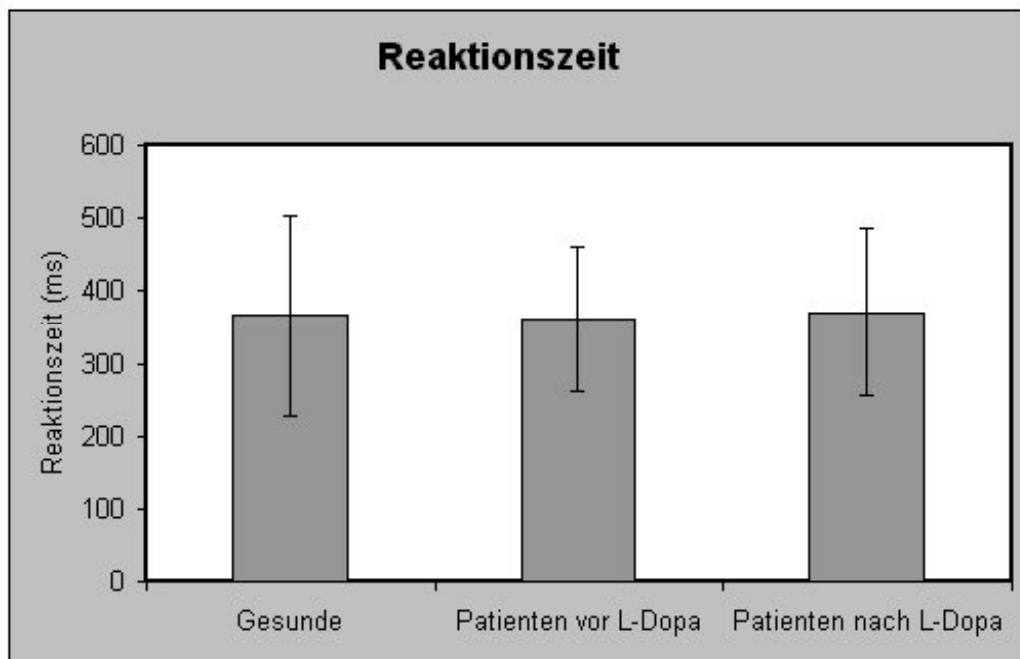
**Tabelle 2** Ausführungsparameter der Parkinson-Patienten und der gesunden Probanden

Patient	$t_R$ (ms) off	$t_R$ (ms) on	$t_B$ (ms) off	$t_B$ (ms) on
1	271.50	296.93	865.75	811.72
2	224.45	228.63	979.54	1128.16
3	367.55	444.62	1076.71	1110.98
4	298.08	327.55	916.27	1004.70
5	386.75	316.58	1066.50	811.11
6	477.16	586.94	1027.93	894.75
7	508.83	456.65	1609.45	1931.63
8	354.61	310.51	1304.27	1058.36
<b>Mittelwert (SD)</b>	<b>360.84 (98.86)</b>	<b>371.05 (115.94)</b>	<b>1107.0 (246.31)</b>	<b>1093.93 (359.07)</b>
Proband	$t_R$ (ms)		$t_B$ (ms)	
1	266.88		1058.11	
2	231.67		724.34	
3	466.26		722.90	
4	611.03		927.39	
5	313.28		994.61	
6	471.86		1058.44	
7	269.94		687.59	
8	293.93		945.70	
<b>Mittelwert (SD)</b>	<b>365.61 (137.95)</b>		<b>889.89 (155.64)</b>	

$t_B$  = Bewegungszeit,  $t_R$  = Reaktionszeit, SD = Standardabweichung, off = vor L-Dopa, on = nach L-Dopa

Eine genaue Ergebnisdarstellung der Ausführungsparameter enthält Tabelle 2. Sowohl die gesunden Probanden als auch die Parkinson-Patienten führten das Paradigma ohne Schwierigkeiten und korrekt aus.

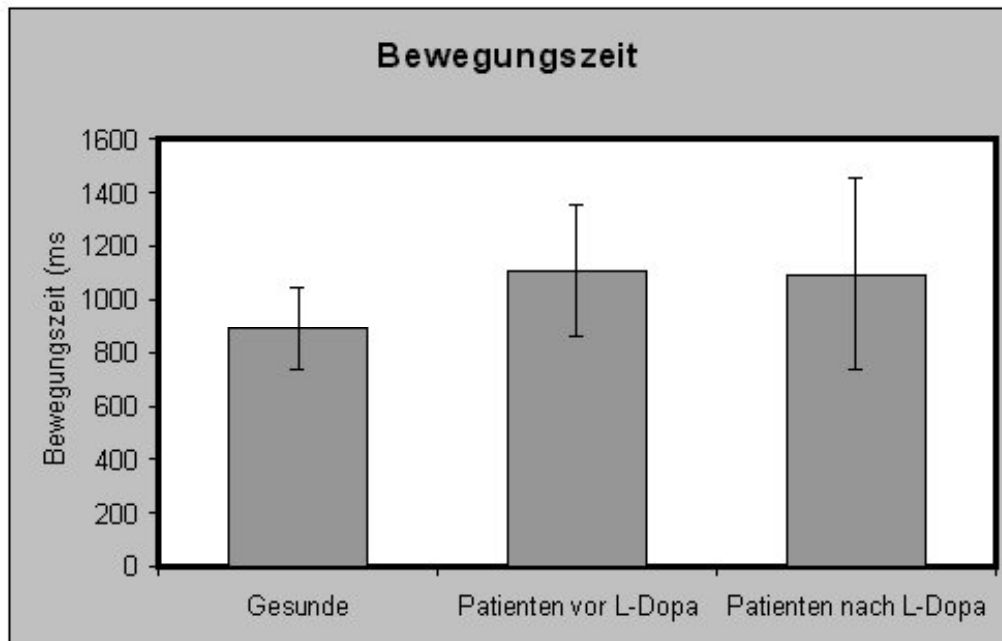
Als Reaktionszeit ( $t_R$ ) wird die Zeit vom Triggerton bis zum Beginn der Bewegung bezeichnet. Gesunde Probanden zeigten eine durchschnittliche  $t_R$  von  $365,6 \pm 137,9$  ms. Die Reaktionszeit der Parkinson-Patienten betrug vor L-Dopa-Gabe  $360,8 \pm 98,9$  ms und nach Medikation  $371,0 \pm 115,9$  ms. Dabei lassen sich keine signifikanten Unterschiede der Reaktionszeit zwischen Gesunden und Parkinson-Patienten nachweisen. Ebenso wenig gibt es einen signifikanten Unterschied innerhalb des Patientenkollektivs vor und nach L-Dopa-Gabe. Einen Überblick über die Reaktionszeiten gibt Abbildung 4.



**Abb. 4** Vergleich der Reaktionszeiten zwischen Parkinson-Patienten vor bzw. nach L-Dopa-Gabe und gesunden Probanden

Die benötigte Zeit, den Joystick aus der Mittelstellung in eine Richtung und wieder zur Neutralposition zurückzuführen, wird hier als Bewegungszeit ( $t_B$ ) bezeichnet. Während gesunde Probanden durchschnittlich  $889,9 \pm 155,6$  ms für eine Joystickbewegung benötigten, war die Bewegungszeit bei Parkinson-Patienten sowohl vor ( $t_B=1107,0 \pm 246,3$  ms) als auch

nach ( $t_B=1093,9 \pm 359,1$  ms) L-Dopa-Gabe im Vergleich zu den gesunden Probanden signifikant verlängert. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Bewegungszeiten der Parkinson-Patienten vor und nach L-Dopa-Gabe festgestellt werden. Abbildung 5 verdeutlicht die Unterschiede zwischen den Bewegungszeiten von gesunden Probanden und Parkinson-Patienten vor und nach L-Dopa-Gabe.



**Abb. 5** Vergleich der Bewegungszeiten zwischen Parkinson-Patienten vor bzw. nach L-Dopa-Gabe und gesunden Probanden

## 3.2 Funktionelle MRT-Messungen

### 3.2.1 Motorische Aktivierungen bei gesunden Probanden

Die Ergebnisse der motorischen Aktivierung bei den gesunden Probanden im Vergleich zur Ruhekondition sind in Tabelle 3 und Abbildung 6 dargestellt.

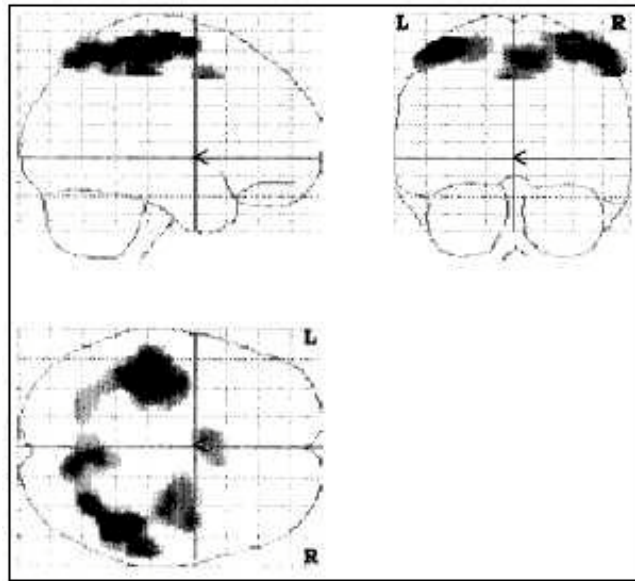
Bei den gesunden Probanden fanden wir eine signifikante Erhöhung des BOLD-Kontrastes in Relation zu einer Joystickbewegung im primär sensomotorischen Kortex (BA 4/3), im benachbarten lateral prämotorischen Kortex (BA 6) sowie im superioren parietalen Kortex (BA 5/7) jeweils sowohl kontra- als auch ipsilateral zu der den Joystick bewegenden

Hand. Außerdem konnte eine signifikante BOLD-Kontrasterhöhung bilateral im mesialen prämotorischen Kortex, also der rostralen SMA (BA 6) ermittelt werden.

**Tabelle 3** Gruppenanalyse der kortikalen Aktivierungen bei gesunden Probanden und Parkinson-Patienten vor (off) und nach (on) L-Dopa-Gabe

Cluster		BA	X	Y	Z	T-Wert
<b>Gesunde</b>						
1	L primär sensomotorisch	4/3	-40	-32	62	9.35
	L lateral prämotorisch	6	-34	-10	68	4.96
	L superior parietal	7	-26	-64	62	3.66
2	R superior parietal	5/7	48	-44	60	9.12
	R lateral prämotorisch/ primär sensomotorisch	6/4	40	-2	66	4.79
3	L mesial prämotorisch/ Prä-SMA	6	-6	6	46	3.88
<b>Patienten off</b>						
1	L primär motorisch	4	-42	-22	60	13.56
	L lateral prämotorisch	6	-18	-16	64	6.99
	L superior parietal	7	-34	-54	64	5.94
2	R lateral prämotorisch	6	34	-20	64	6.68
	R primär sensomotorisch	4	54	-2	52	4.19
<b>Patienten on</b>						
1	L primär sensomotorisch	3/4	-36	-32	58	8.55
	L lateral prämotorisch	6	-26	-20	58	7.46
	L superior parietal	7	-12	-40	64	3.95
	R lateral prämotorisch/ primär motorisch	4/6	26	-16	58	7.05
	mesial prämotorisch/ SMA	6	4	-12	58	7.03

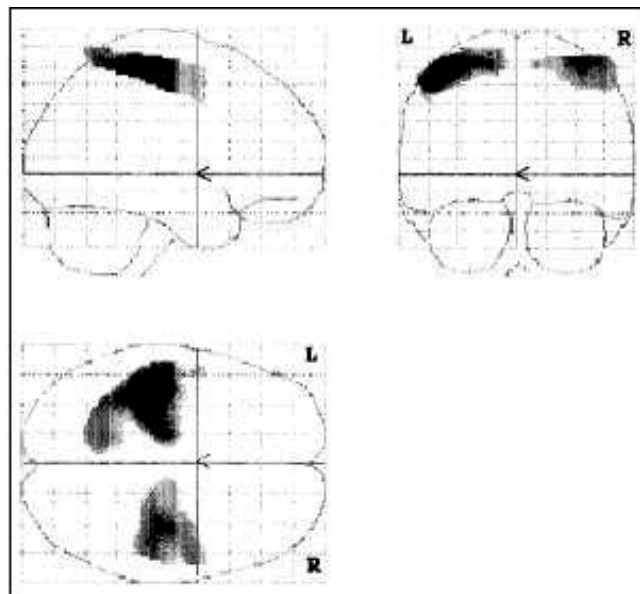
X, Y, Z: bestimmen die Position des Voxels mit der höchsten Aktivierung innerhalb des Clusters in mm relativ zur Commissura anterior im stereotaktischen Raum nach Talairach und Tournoux [Talairach & Tournoux 1988] ( $p < 0,01$ , unkorrigiert, Ausdehnungsschwelle 10 Voxel):  
 X = lateraler Abstand von der Mittellinie (+ rechts, - links),  
 Y = anteroposteriorer Abstand von AC (+ anterior, - posterior),  
 Z = Höhe relativ zur AC-Linie (+ kranial, - kaudal).  
 BA: Brodmann Area, L: links, R: rechts



**Abb. 6** Kortikale Aktivierung gesunder Probanden bei eigeninitiierten Joystickbewegungen

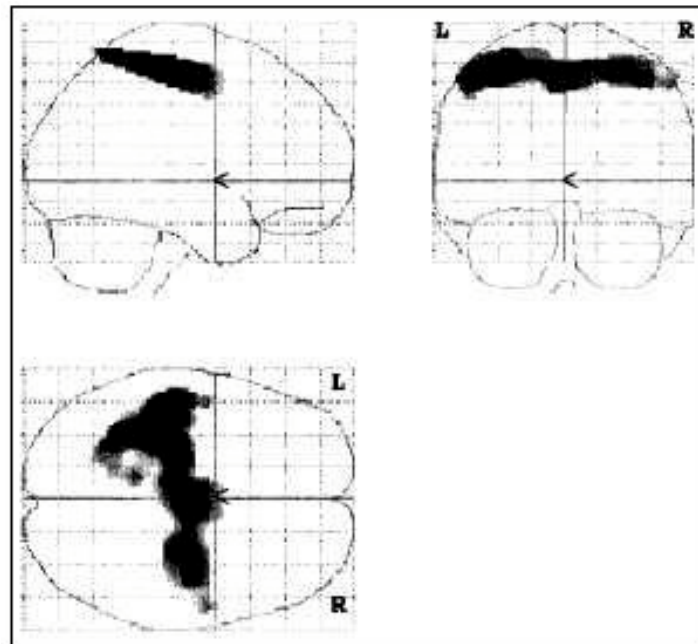
### 3.2.2 Motorische Aktivierungen bei Parkinson-Patienten

Die motorischen Aktivierungen der Patienten vor und nach L-Dopa-Gabe im Vergleich zur Ruhekondition zeigt Tabelle 3: Vor L-Dopa (vgl. Abbildung 7) zeigte sich ein Signalanstieg jeweils beidseits im primär sensomotorischen Kortex (BA 4) und im lateral prämotorischen Kortex (BA 6). Außerdem fanden wir eine Aktivierung im linken superior parietalen Kortex (BA 7).



**Abb. 7** Kortikale Aktivierung der Parkinson-Patienten vor L-Dopa bei eigeninitiierten Joystickbewegungen

Nach der Einnahme von L-Dopa zeigte sich bei den Parkinson-Patienten ein ähnliches Aktivierungsmuster wie vor L-Dopa-Gabe. Wir fanden Signalerhöhungen bilateral im primär sensomotorischen und lateral prämotorischen Kortex sowie im linken superior parietalen Kortex. Zusätzlich ergaben sich allerdings signifikante BOLD-Kontrastanstiege in den mesial prämotorischen Arealen, also in der SMA beider Hemisphären (siehe Abbildung 8).



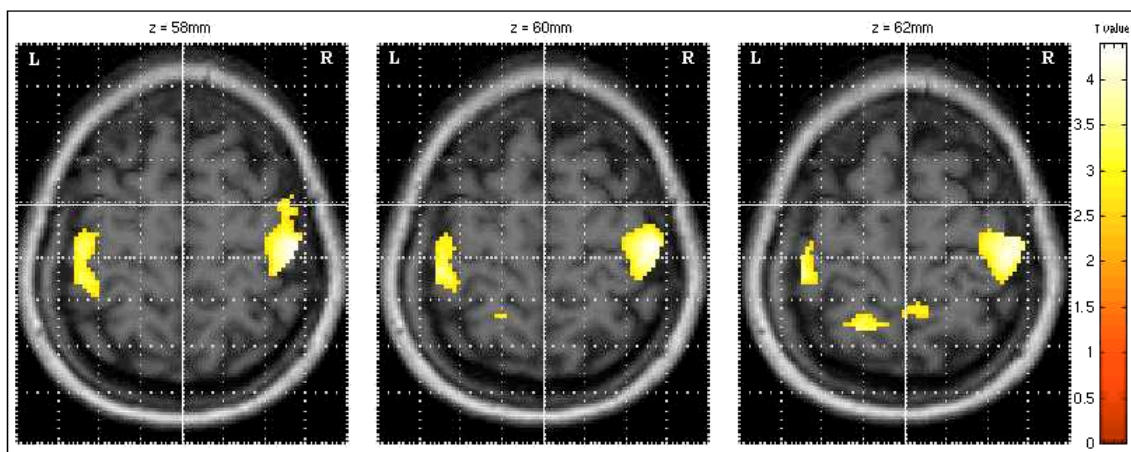
**Abb. 8** Kortikale Aktivierung der Parkinson-Patienten nach L-Dopa bei eigeninitiierten Joystickbewegungen

In Tabelle 4 sind die Ergebnisse des Gruppenvergleichs der motorischen Aktivierung der Parkinson-Patienten vor und nach L-Dopa-Gabe aufgeschlüsselt: Verglichen mit der Aktivierung vor L-Dopa-Gabe ergab sich nach Einnahme des Medikamentes ein signifikanter Signalanstieg in den rostralen und kaudalen Anteilen des mesial prämotorischen Kortex, also der SMA (BA 6) sowie in angrenzenden lateral prämotorischen Arealen beider Hemisphären. Im Unterschied dazu war vor L-Dopa-Gabe das BOLD-Signal im primär sensomotorischen Kortex (BA 4/3) und im rechten lateral prämotorischen Kortex signifikant höher als nach L-Dopa. Einen Trend ( $p < 0,01$ ) zur Mehraktivierung vor Medikation zeigten der bilaterale superior parietale Kortex und der linke prämotorische Kortex. Die Unterschiede in den Aktivierungen zeigen die Abbildungen 9 und 10.

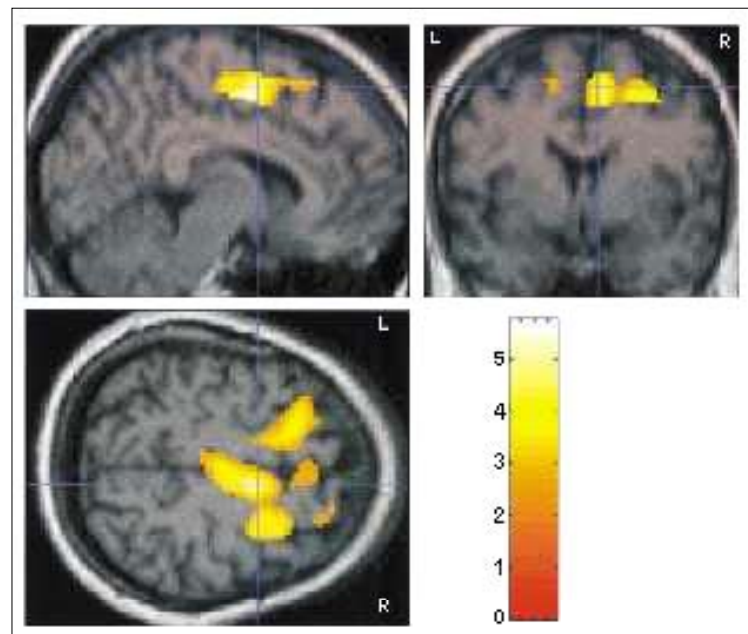
**Tabelle 4** Gruppenvergleich der motorischen Aktivierung bei Parkinson-Patienten vor (off) und nach (on) L-Dopa

Cluster		BA	X	Y	Z	T-Wert
On > off						
1	Mesial prämotorisch (SMA proper)	6	8	-4	48	5.74*
	L lateral prämotorisch	6	-16	16	58	5.54*
	R lateral prämotorisch	6	32	0	50	4.33*
	Mesial prämotorisch (Prä-SMA)	6	10	4	50	3.96*
Off > on						
1	R primär sensomotorisch	4/3	50	-22	60	4.40*
	R lateral prämotorisch	6	52	0	54	3.50*
2	L primär sensomotorisch	4/3	-46	-18	56	3.91*
3	L superior parietal	7	-20	-56	62	3.45
4	R superior parietal	7	8	-50	62	3.02
5	L lateral prämotorisch	6	-50	8	42	2.81

X, Y, Z: bestimmen die Position des Voxels mit der höchsten Aktivierung innerhalb des Clusters in mm relativ zur Commissura anterior im stereotaktischen Raum nach Talairach und Tournoux [Talairach & Tournoux 1988] (\* $p < 0,001$  bzw.  $p < 0,01$ , unkorrigiert, Ausdehnungsschwelle 10 Voxel):  
 X = lateraler Abstand von der Mittellinie (+ rechts, - links),  
 Y = anteroposteriorer Abstand von AC (+ anterior, - posterior),  
 Z = Höhe relativ zur AC-Linie (+ kranial, - kaudal),  
 BA: Brodmann Area, L: links, R: rechts.



**Abb. 9** Kortikale Mehraktivierungen bei Parkinson-Patienten vor L-Dopa-Gabe (off) im Vergleich zum On-Zustand bei eigeninitiierten Joystickbewegungen



**Abb. 10** Kortikale Mehraktivierungen bei Parkinson-Patienten nach L-Dopa-Gabe (on) im Vergleich zum Off-Zustand bei eigeninitiierten Joystickbewegungen

### 3.2.3 Gruppenvergleich der Parkinson-Patienten mit Gesunden

Die Ergebnisse des Gruppenvergleiches zwischen gesunden Probanden und den Parkinson-Patienten vor bzw. nach L-Dopa-Gabe enthält Tabelle 5.

Verglichen mit den gesunden Probanden wiesen die Parkinson-Patienten vor L-Dopa-Gabe eine signifikante Unteraktivität bilateral im rostralen mesialen sowie im angrenzenden lateral prämotorischen Kortex (SMA, BA 6) auf. Außerdem zeigte der rechte superior parietale Kortex einen Trend ( $p < 0,01$ ) zur Unteraktivität bei den Patienten. Diese Minderaktivierungen verdeutlicht Abbildung 11a. Eine signifikante Überaktivität fand sich beidseits im primär sensomotorischen Kortex (BA 4/3) bei den Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden. Im lateral prämotorischen Kortex (BA 6) existierte ebenfalls ein Trend zur Mehraktivierung (Abbildung 11b).

Nach der Einnahme von L-Dopa persistierte die signifikante Unteraktivität im rostralen mesial prämotorischen Kortex und im superior parietalen Kortex neben einer zusätzlichen



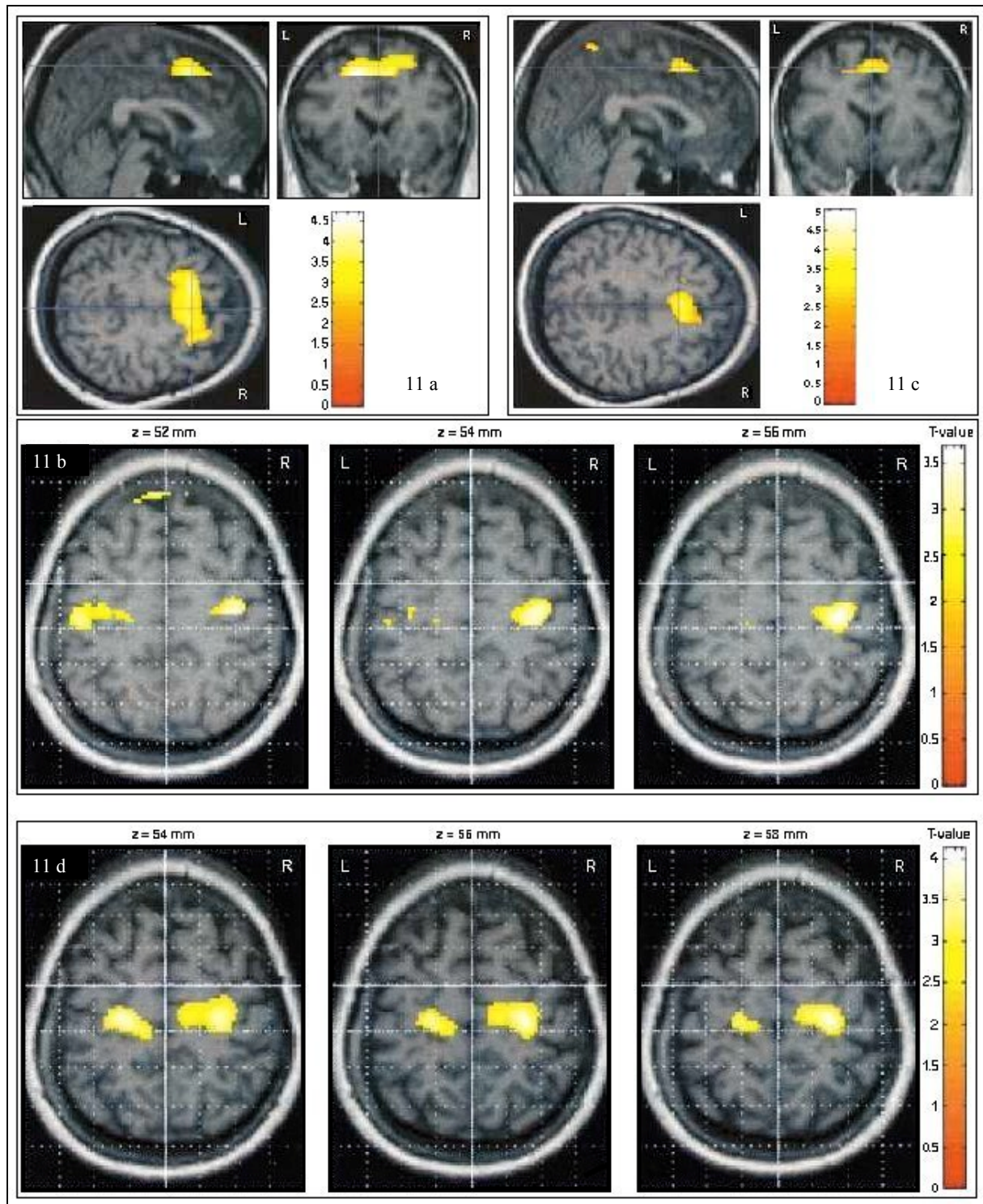
Minderaktivierung des primär sensorischen Kortex (BA 2) bei den Parkinson-Patienten verglichen mit den Gesunden (vgl. Abbildung 11c). Außerdem war bei den Patienten eine Überaktivität in beiden primär motorischen und ein Trend zur Mehraktivierung in beiden lateral prämotorischen Arealen festzustellen (Abbildung 11d).

**Tabelle 5** Gruppenvergleich der kortikalen Aktivierungen der Parkinson-Patienten vor (off) und nach (on) L-Dopa-Gabe mit denen der gesunden Probanden

Cluster		BA	X	Y	Z	T-Wert
Gesunde > Patienten off						
1	L mesial/ benachbart lateral prämotorisch	6	-18	18	48	4.68*
	R mesial/ benachbart lateral prämotorisch	6	8	16	48	3.92*
2	R superior parietal	7	14	-50	68	2.68
Patienten off > Gesunde						
1	R primär sensomotorisch	4	34	-20	64	4.35*
	R lateral prämotorisch	6	22	-18	64	2.93
2	L primär sensomotorisch	4/3	-46	-18	48	3.56*
	L lateral prämotorisch	6	-20	-18	52	2.53
Gesunde > Patienten on						
1	R primär sensorisch	2	46	-38	62	5.02*
2	R superior parietal	7	8	-52	62	4.64*
3	Mesial prämotorisch/ Prä-SMA	6	0	16	46	4.05*
4	R superior parietal	7	32	-54	66	3.03
Patienten on > Gesunde						
1	R primär motorisch	4	28	-18	58	4.15*
	R lateral prämotorisch	6	16	-16	58	3.29
2	L primär motorisch	4	-24	-18	52	3.99*
	L lateral prämotorisch	6	-38	-4	48	2.66

X, Y, Z: bestimmen die Position des Voxels mit der höchsten Aktivierung innerhalb des Clusters in mm relativ zur Commissura anterior im stereotak-tischen Raum nach Talairach und Tournoux [Talairach & Tournoux 1988] (\*p<0,001 bzw. p<0,01, unkorrigiert, Ausdehnungsschwelle 10 Voxel):

X = lateraler Abstand von der Mittellinie (+ rechts, - links),  
 Y = anteroposteriorer Abstand von AC (+ anterior, - posterior),  
 Z = Höhe relativ zur AC-Linie (+ kranial, - kaudal),  
 BA: Brodmann Area, L: links, R: rechts.



**Abb. 11** Vergleich der kortikalen Aktivierungen der gesunden Probanden mit den Parkinson-Patienten im On- bzw. - Off-Zustand bei eigeninitiierten Joystickbewegungen

11a) gesunde Probanden > Parkinson-Patienten off    11b) Parkinson-Patienten off > gesunde Probanden  
 11c) gesunde Probanden > Parkinson-Patienten on    11d) Parkinson-Patienten on > gesunde Probanden

## 4 Diskussion

In dieser Studie ist es erstmals gelungen, die Modulation der kortikalen motorischen Areale bei Parkinson-Patienten durch L-Dopa mit Hilfe der funktionellen Kernspintomographie zu untersuchen. Die Verwendung eines ereigniskorrelierten Studiendesigns ermöglichte es außerdem, zerebrale Signalveränderungen in einen direkten Zusammenhang mit einer singulären Bewegung zu bringen und so zu zeigen, dass die motorischen Dysfunktionen bei Morbus Parkinson weitaus komplexer sind, als bisherige PET-Studien und eine fMRT-Studie mit einem Blockdesign vermuten ließen [Ceballos-Baumann *et al.* 1999; Jahanshahi *et al.* 1995; Jenkins *et al.* 1992; Playford *et al.* 1992; Sabatini *et al.* 2000; Samuel *et al.* 1997b; Samuel *et al.* 1997a].

Die drei wichtigsten Ergebnisse unserer Studie sind:

1. Die mesial prämotorische Unteraktivität bei Morbus Parkinson ist direkt mit einer frei gewählten Willkürbewegung assoziiert.
2. Bei Parkinson-Patienten kommt es außerdem während der Ausführung einfacher Willkürbewegungen zu einer lateral prämotorischen und einer primär motorischen Minderaktivität.
3. L-Dopa-Gabe führt zu einer relativen Normalisierung der dysfunktionellen Aktivierungen nicht nur im Bereich des mesialen sondern auch im lateralen prämotorischen Kortex, im primär motorischen Areal und im parietalen Kortex.

### 4.1 Methodische Aspekte

#### 4.1.1 Funktionelle Kernspintomographie

Wir untersuchten Parkinson-Patienten und gesunde Versuchspersonen mit Hilfe der funktionellen Kernspintomographie. Diese nicht-invasive Methode der Bildgebung erzielt ohne Strahlenbelastung eine deutliche höhere räumliche und zeitliche Auflösung als beispielsweise die Positronenemissionstomographie. Dabei fanden wir im Vergleich zwischen Gesunden und Parkinson-Patienten signifikante Unterschiede in der Aktivierung

verschiedener motorischer Areale. Allerdings muss man sich zuerst darüber klar werden, was in diesem Zusammenhang „Aktivierung“ des Gehirns bedeutet.

Ein fMRT-Datensatz setzt sich aus einzelnen Voxel zusammen. Ein Voxel stellt einen aufgenommenen Volumenanteil des Gehirns mit einer definierten Kantenlänge dar, das im Laufe der Datenakquisition sein Signalverhalten je nach physiologischem Zustand der darin enthaltenen Neuronen ändern kann. Wenn sich die Signalintensität eines Voxels ändert, bedeutet das, dass sich der durchschnittliche BOLD-Kontrast aufgrund einer anderen metabolischen Stoffwechsellage in diesem definierten Volumen ändert.

Da sowohl exzitatorische als auch inhibitorische synaptische Aktivität mit einem erhöhten Energiebedarf einhergehen [Nudo & Masterton 1986], lässt sich keine Aussage darüber treffen, ob ein stärkeres Signal exzitatorische oder inhibitorische Nervenaktivität in diesem Voxel anzeigt. Auch über die Art der Erhöhung des Energiebedarfs, die in einer BOLD-Änderung resultiert, lassen sich nur Spekulationen anstellen. Es sind demzufolge keine Aussagen darüber möglich, ob die zugrundeliegende Energiebedarfserhöhung durch präsynaptische Aktivität, durch Depolarisation des Neurosomas oder durch unterschwellige Depolarisation hervorgerufen wird [Jueptner & Weiller 1995].

„Gehirnaktivität“ bedeutet daher in der Sprache der fMRT, dass sich in einem Voxel der durchschnittliche metabolische Zustand von Neuronen durch vor allem präsynaptische Aktivität [Duncan *et al.* 1987; Duncan & Stumpf 1991] so verändert, dass es zur Erhöhung des regionalen zerebralen Blutflusses und damit zu einer Signalerhöhung in diesem Gebiet kommt.

Die Signalveränderungen eines Voxels sind jedoch nicht nur von der Aktivität der darin enthaltenen Neurone abhängig, sondern unterliegen auch anderen Faktoren. So spielt nicht nur der Desoxyhämoglobingehalt des Blutes [Ogawa *et al.* 1990a] sondern auch die Orientierung eines in dem Voxel enthaltenen Blutgefäßes zur Ebene des äußeren Magnetfeldes eine entscheidende Rolle für das Signalverhalten eines Voxels [Weisskoff 1999]. Bei der konventionellen Gradienten-Echo-Bildgebung konzentriert sich der BOLD-Kontrast nicht nur im aktiven Hirngewebe sondern auch um größere venöse Gefäße. Daher können Aktivierungen, die eine enge räumliche Beziehung z.B. zum Sinus sagittalis superior aufweisen, leicht mit solchen Gefäßartefakten verwechselt werden [Tyszka *et al.* 1994]. Aber auch technische Parameter wie die Schichtdicke einzelner Scans, die Relation zwischen Scanebene und gyraler Orientierung oder die Stärke des äußeren Magnetfeldes beeinflussen das Signalverhalten [Frahm *et al.* 1993].

Wie alle Neurobildgebungsverfahren ist auch die fMRT – obgleich weniger als die PET [Josephs & Henson 1999] - anfällig für Artefakte, die durch Kopf- oder Körperbewegungen der Probanden, aber auch durch Körperfunktionen wie Herzschlag und Atmung hervorgerufen werden. Obwohl man davon ausgehen kann, dass die zerebrale Durchblutung in Ruhe relativ konstant ist [Belliveau *et al.* 1991], findet sich bei fMRT-Aufnahmen praktisch immer ein mehr oder weniger stark ausgeprägtes Hintergrundrauschen, in dem Veränderungen des BOLD-Kontrastes von geringerer Stärke untergehen [Rao *et al.* 1993]. Die bewegungsassoziierten Artefakte der fMRT-Daten wurden in dieser Studie durch das Realignment heraus gerechnet [Friston *et al.* 1995a]. Um physiologischen Schwankungen des BOLD-Effektes durch Herzschlag und Atmung Rechnung zu tragen, wurde ein Hochpassfilter verwendet [Holmes *et al.* 1997].

Unter Beachtung dieser Einschränkungen war es möglich, die fMRT in den letzten zehn Jahren zu einem der wichtigsten Verfahren der neurologischen Forschung zu entwickeln. Schon ein Jahr nach der Entdeckung des BOLD-Kontrastes (1990) zeigten Belliveau und seine Kollegen an visuell stimulierten Probanden, dass man mit der fMRT kognitive Prozesse im menschlichen Gehirn in einer hohen Auflösung darstellen kann [Belliveau *et al.* 1991]. Seitdem wurden zahllose Studien veröffentlicht, die die Funktionen des Gehirns anhand sensomotorischer, visueller oder sprachassoziierteter Areale mit der fMRT erforschten [Bandettini *et al.* 1992] [Kwong *et al.* 1992; Connelly *et al.* 1993; Hinke *et al.* 1993; McCarthy *et al.* 1993; Van Oostende *et al.* 1997; Allison *et al.* 2000; Haslinger *et al.* 2002].

#### 4.1.2 Ereigniskorreliertes Studiendesign

Bei den herkömmlichen Versuchsanordnungen in der Positronenemissionstomographie wechselt man Phasen der Ruhe mit Phasen der Aktivierung ab. Diese Aktivierungszeiträume werden als Block bezeichnet und haben meist eine Dauer von 30 Sekunden bis zu eineinhalb Minuten, in denen die Versuchspersonen bestimmte Aufgaben, z.B. Bewegungen, in einer starren Frequenz ausführen [Jenkins *et al.* 1992; Playford *et al.* 1993; Samuel *et al.* 1997a] [Samuel *et al.* 1997b]. Dieses Design erlaubt nur die Registrierung länger wählender Hirnaktivität und den Vergleich zur Ruhekondition.

Um die Vorteile der funktionellen Kernspintomographie hinsichtlich ihrer exzellenten zeitlichen Auflösung ausschöpfen zu können, wurde in dieser Studie ein ereigniskorreliertes (event-related) Studiendesign angewandt. Mit dieser Studienanordnung ist es möglich, transiente hämodynamische Antworten auf sehr kurze Stimuli oder Ereignisse direkt

aufzuspüren [Josephs & Henson 1999]. Die einzelnen Ereignisse lassen sich einfacher randomisieren als ganze Aktivierungsblocks, und unvorhersehbare Ereignisse sind besser zu überwachen. Zudem ist die Messung ausführungsspezifischer Parameter wie Reaktionszeiten wesentlich präziser. Diese Resultate können besser mit Studienergebnissen verglichen werden, die mit anderen Methoden mit hoher zeitlicher Auflösung wie z.B. den evozierten Potentialen oder dem EEG gewonnen wurden [Josephs & Henson 1999].

Die ereigniskorrelierte fMRT erlaubt es, Veränderungen der Hirnaktivität in einer Zeit von weniger als 50 ms zu ermitteln [Sandman *et al.* 1984; Belliveau *et al.* 1992]. Theoretisch ist die Echozeit (TE) der limitierende Faktor der zeitlichen Auflösung. Allerdings gibt es eine bedeutsame Diskrepanz zwischen dem zeitlichen Ablauf eines neuronalen Ereignisses und der darauf folgenden hämodynamischen Antwort [Chen & Ogawa 1999]. Während sich neuronale Ereignisse in einem Zeitraum von wenigen Millisekunden abspielen [Villringer 1999], setzt die hämodynamische Antwort je betrachtetem Rindenareal erst zwei bis fünf Sekunden nach dem Ereignis ein, um nach etwa sieben bis zehn Sekunden Maximalwerte zu erreichen [Kim *et al.* 1997; Logothetis *et al.* 2001]. Das setzt die zeitliche Auflösung der BOLD-fMRT im motorischen Kortex auf vier Sekunden im motorischen Kortex herab [Kim *et al.* 1997]. Dem Rechnung tragend wurden in unserer Studie die Triggersignale in einem randomisierten Intervall von sieben bis fünfzehn Sekunden eingespielt.

Um eine ausreichend hohe Repetitionszeit erreichen zu können, mussten wir aufgrund der technischen Gegebenheiten des Gerätes die Schichtanzahl begrenzen. Wir konzentrierten uns daher auf die SMA, da wir in diesem Areal besonders relevante Aktivierungsunterschiede zwischen Gesunden und Parkinson-Patienten erwarteten [Playford *et al.* 1992; Sabatini *et al.* 2000]. Der Nachteil dieser Vorgehensweise ist natürlich, dass über andere bei der Parkinson-Erkrankung beeinträchtigte Gebiete keine Aussagen gemacht werden können. Dazu zählen die Basalganglien, das Kleinhirn oder der dorsolaterale präfrontale Kortex. Diese Areale sollten in einer weiterführenden Studie untersucht werden.

Trotz dieser Einschränkungen war es in dieser Studie erstmalig möglich, mit Hilfe der ereigniskorrelierten fMRT funktionelle Unterschiede in der Hirnaktivierung zwischen Gesunden und Parkinson-Patienten nachzuweisen und den Einfluss von L-Dopa auf diese Dysfunktionen nachzuvollziehen, wie Abbildung 6, 7 und 8 zeigen. Diese Ergebnisse stimmen sehr gut mit denen früherer PET-Studien überein und konnten auch die Resultate einer Blockdesign-fMRT-Studie nachvollziehen [Playford *et al.* 1992; Sabatini *et al.* 2000].

### 4.1.3 Paradigma

Um die funktionellen Unterschiede zwischen Parkinson-Patienten und gesunden Probanden mit Hilfe der ereigniskorrelierten funktionellen Kernspintomographie darzustellen, verwendeten wir ein motorisches Paradigma, das sich bereits in vielen PET- und EEG-Studien bei Gesunden und Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom oder anderen motorischen Erkrankungen bewährt hat [Boecker *et al.* 1997; Ceballos-Baumann *et al.* 1995; Deiber *et al.* 1991; Jenkins *et al.* 1992; Kew *et al.* 1993; Limousin *et al.* 1997; Playford *et al.* 1992; Praamstra *et al.* 1995; Touge *et al.* 1995]. Dabei bewegt die Versuchsperson einen Joystick nach einem Signal oder eigeninitiiert entweder in eine vorgegebene oder eine frei gewählte Richtung. Die genannten Studien bedienten sich eines Blockdesigns. Die Aktivierungsblöcke umfassen einen Zeitraum von dreißig Sekunden bis zu eineinhalb Minuten, in denen die Probanden Bewegungen mit einer vorgegebenen oder einer frei gewählten Frequenz ausführen. Je nach gewählter Frequenz kommt es zwischen einzelnen Bewegungen daher wieder zu kurzen Phasen der Ruhe. Das Blockdesign erlaubt daher nicht die Beurteilung einer einzelnen Bewegung.

In unserer Studie wurde dieses Joystickparadigma an ein ereigniskorreliertes fMRT-Studiendesign adaptiert, um Aussagen über einzelne, sehr kurze Bewegungen treffen zu können: Die Probanden sollten nach einem Triggerton nur eine einzelne Joystickbewegung in eine frei gewählte Richtung und wieder zurück in die Ausgangsposition ausführen. Da die zeitliche Auflösung der fMRT aufgrund der verzögerten hämodynamischen Antwort auf ein neuronales Ereignis in motorischen Arealen bei etwa vier Sekunden liegt [Kim *et al.* 1997], wählten wir eine Triggertonfolge zwischen sieben und fünfzehn Sekunden. Daher war es möglich, einzelne Bewegungen gegen die dazwischen liegenden Ruheepisoden abzugrenzen und die mit einer Bewegung assoziierten Veränderungen des BOLD-Kontrastes zu analysieren, wie die Tabelle 3 für gesunde Probanden und Parkinson-Patienten zeigt.

Das besondere Augenmerk lag bei dieser Studie auf dem mesial prämotorischen Kortex. Wie aus vorangegangenen Studien bekannt ist, findet sich hier bei Morbus Parkinson eine Minderaktivierung [Jahanshahi *et al.* 1995; Jenkins *et al.* 1992; Rascol *et al.* 1992; Sabatini *et al.* 2000]. Um eine signifikante SMA-Aktivierung zu erreichen, sollten die Probanden die Richtung der Joystickbewegung frei wählen, da besonders eigeninitiierte, d.h. mit einer aktiven Entscheidung verbundene Bewegungen mit SMA-Aktivierung einhergehen [Jahanshahi *et al.* 1995]. Um eine gleiche Anzahl an Bewegungen bei Patienten und Gesunden und damit eine statistische Vergleichbarkeit zu erreichen, musste berücksichtigt werden, dass bradykinetische Parkinson-Patienten Probleme beim Ausführen eigeninitiiert

Bewegungen haben könnten. Als Folge würden die Patienten weniger Joystickbewegungen ausführen als die Gesunden. Deshalb wurde die Frequenz der Bewegungen akustisch vorgegeben, um den Patienten die Ausführung zu erleichtern.

Durch diese Adaptationen des Joystickparadigmas lassen sich unsere Ergebnisse sehr gut mit denen aus vorherigen PET-Studien vergleichen, in denen Patienten mit Morbus Parkinson im Vergleich mit gesunden Probanden eine mesiale Unterfunktion aufwiesen, die sich durch verschiedene therapeutische Interventionen verbesserte [Boecker *et al.* 1997; Ceballos-Baumann *et al.* 1999; Jenkins *et al.* 1992; Playford *et al.* 1992; Playford *et al.* 1993].

#### 4.1.4 Probandenauswahl

In der vorliegenden Studie wurden erstmals mit Hilfe der funktionellen Bildgebung Patienten mit einem relativ milden Stadium der Parkinson-Krankheit untersucht (Hoehn & Yahr: durchschnittlich 1,5). In bisher veröffentlichten Studien testete man weitaus schwerer erkrankte Patienten (vgl. Tabelle 6).

**Tabelle 6** Übersicht über Bildgebungsstudien bei Parkinson-Patienten und das Hoehn & Yahr-Stadium der in diesen Studien untersuchten Patienten mit Morbus Parkinson

<b>Autor</b>	<b>Stadium nach Hoehn &amp; Yahr</b>
[Dick <i>et al.</i> 1989]	3,14
[Jenkins <i>et al.</i> 1992]	4,4
[Playford <i>et al.</i> 1992]	2,67
[Rascol <i>et al.</i> 1992]	2,9
[Grafton <i>et al.</i> 1995]	3,8
[Jahanshahi <i>et al.</i> 1995]	2,67
[Samuel <i>et al.</i> 1997a]	2,1
[Catalan <i>et al.</i> 1999]	2,1
[Sabatini <i>et al.</i> 2000]	2,7

Da sich die hämodynamische Antwort mit dem Alter verringert [Hock *et al.* 1995; Villringer 1999], wurden in dieser Studie Patienten und Gesunde gleichen Alters untersucht. Es existiert aber darüber hinaus eine deutliche interindividuelle und eine weniger ausgeprägte intraindividuelle Variabilität des BOLD-Effektes [Josephs & Henson 1999].



Nicht zuletzt bleibt zu erwähnen, dass in dieser Studie, wie in ähnlichen PET-Studien auch, keine Aufmerksamkeitsparameter überwacht wurden. Dies lässt die Frage offen, ob bradykinetische Parkinson-Patienten durch die für sie erhöhte Schwierigkeit des Paradigmas ein höheres Aufmerksamkeitsniveau haben, das per se zu hämodynamischen Unterschieden führen könnte. Die Aufzeichnungen der Reaktions- und Bewegungszeiten zwischen Gesunden und Patienten legen jedoch die Annahme nahe, dass Konzentrationsunterschiede kaum ins Gewicht fallen, können dies aber nicht sicher ausschließen.

Unsere Ergebnisse zeigen allerdings deutlich, dass selbst bei Patienten mit einem relativ milden Stadium der Erkrankung die bekannten funktionellen Störungen bereits ausgeprägt sind und durch die Gabe von L-Dopa relativ normalisiert werden können.

Erstmalig konnte in dieser Studie nachgewiesen werden, dass sich die bereits in zahllosen Blockdesign-Studien gefundenen funktionellen Veränderungen im Gehirn von Parkinson-Patienten auch mit Hilfe der ereigniskorrelierten fMRT nachvollziehen lassen. Dies lässt den Schluss zu, dass bereits bei einfachsten Bewegungen Dysfunktionen durch die pathologischen Veränderungen bei Morbus Parkinson auftreten. Außerdem konnten wir erstmalig diese Veränderungen bei relativ mild betroffenen Parkinson-Patienten nachweisen.

## 4.2 Klinische Gesichtspunkte und Ausführungsparameter

Alle Patienten zeigten nach L-Dopa-Gabe bei der klinischen Untersuchung eine deutliche Verbesserung von Akinese und Rigor. Dies spiegelt die signifikante Verringerung des Punktwertes im motorischen Teil der UPDRS wider (vgl. Tabelle 1).

Die Bewegungszeiten gelten als das wichtigste Kriterium der Akinese. Leider spricht man in vielen Bildgebungsstudien nur von einer sog. „response time“ [Catalan *et al.* 1999; Jenkins *et al.* 1992; Playford *et al.* 1992; Samuel *et al.* 1997a; Samuel *et al.* 1997b]. Darunter verstehen die Autoren die Zeitspanne von dem Erscheinen eines Triggersignals bis zum Ende der Bewegung [Samuel *et al.* 1997b]. Dies lässt eine Vergleichbarkeit mit den von uns aufgezeichneten Reaktions- und Bewegungszeiten nur bedingt zu.

### 4.2.1 Reaktionszeit

Die Tabelle 2 und Abbildung 4 zeigen, dass es in unserer Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen den Reaktionszeiten der Probanden und der von Parkinson-Patienten

sowohl vor als auch nach L-Dopa-Gabe gab. Ebenso konnte Weiss bei Parkinson-Patienten mit einem Hoehn & Yahr-Stadium von durchschnittlich 2,7 keine signifikanten Unterschiede in den Reaktionszeiten zwischen Patienten und Gesunden nachweisen [Weiss *et al.* 1997].

In anderen Studien besaßen Parkinson-Patienten mit einem durchschnittlichen Hoehn & Yahr-Stadium von 2,67 bzw. einer mittleren Krankheitsdauer von zehn Jahren und entsprechend moderater bis schwerer Klinik im Off- wie auch im On-Zustand signifikant längere Reaktionszeiten als gesunde Probanden [Jahanshahi *et al.* 1995; Stelmach *et al.* 1986].

Auch Evarts und Kollegen fanden bei Parkinson-Patienten signifikant verlängerte Reaktionszeiten im Vergleich zu gesunden Probanden. Allerdings wiesen hier einige Patienten, die an einer deutlichen Bradykinese litten, keine Unterschiede in der Reaktionszeit zu gesunden Probanden auf. Andererseits gab es bei Patienten ohne Bradykinese Verlängerungen der Reaktionszeit. Die Autoren folgerten daraus, dass eine verlängerte Reaktionszeit im Gesamtkollektiv der Patienten nicht zwangsläufig eine Konsequenz der Bradykinese sein muss. Die unterschiedliche Beeinträchtigung der Reaktionszeiten von Parkinson-Patienten ließe sich mit der großen Symptomvariabilität bei den untersuchten Patientenkollektiven erklären [Evarts *et al.* 1981].

Außerdem könnte die Krankheitsdauer und damit die Schwere der Erkrankung ein entscheidender Faktor für die Verlängerung der Reaktionszeit bei Parkinson-Patienten sein: In einem Patientenkollektiv, in dem insgesamt keine signifikante Verlängerung der Reaktionszeiten nachweisbar war, zeigte das am schwersten von der Erkrankung betroffene Drittel der Patienten eine signifikante Zunahme der Reaktionszeiten [Talland 1963]. Filipovic fand außerdem eine schwache, statistisch jedoch nicht signifikante positive Korrelation zwischen der Reaktionszeit und dem Krankheitsstadium nach Hoehn und Yahr. Je weiter die Erkrankung demnach bei den Patienten fortschreitet, umso stärker wird die Reaktionszeit beeinträchtigt [Filipovic *et al.* 1997].

Dass wir in unseren Untersuchungen keine Unterschiede der Reaktionszeiten zwischen den gesunden Probanden und den Parkinson-Patienten weder vor noch nach L-Dopa-Gabe feststellten, kann darauf zurückgeführt werden, dass sich unser Patientenkollektiv in einem vergleichsweise milden Krankheitsstadium befand und dass sich daher bei ihnen noch keine Verschlechterung dieses Parameters eingestellt hatte.

## 4.2.2 Bewegungszeit

Tabelle 2 und Abbildung 5 zeigen signifikant verlängerte Bewegungszeiten der Parkinson-Patienten unserer Studie vor und nach L-Dopa-Gabe im Vergleich zu den gesunden Probanden. Dieser Befund steht im Einklang mit anderen Studien, die ebenfalls über verlängerte Bewegungszeiten bei Patienten in unterschiedlichen Stadien der Parkinson-Erkrankung gegenüber gesunden Kontrollpersonen berichteten:

Stelmach et al. berichteten über signifikant verlängerte Bewegungszeiten bei schwer erkrankten Parkinson-Patienten mit dopaminerger Medikation gegenüber Gesunden [Stelmach *et al.* 1986]. Weiss et al. fanden bei Parkinson-Patienten eine Stunde nach Medikamenteneinnahme ebenfalls signifikant längere Bewegungszeiten als bei gesunden Kontrollpersonen. Außerdem waren in dieser Untersuchung wie auch in unserer Studie die Bewegungs- stärker als die Reaktionszeiten der Patienten beeinträchtigt [Weiss *et al.* 1997]. Auch Evarts und Kollegen stellten bei Parkinson-Patienten Verlängerungen der Bewegungszeit fest. Sie berichteten zudem, dass die Bewegungszeit bei Parkinson-Patienten wesentlich stärker als die Reaktionszeit beeinträchtigt war [Evarts *et al.* 1981]. Außerdem können Reaktions- und Bewegungszeit unabhängig voneinander bei jedem einzelnen Patienten verändert sein, d.h. während bei einem Patienten die Reaktionszeit normal, die Bewegungszeit jedoch verlängert ist, kann bei einem anderen Parkinson-Patienten die Reaktionszeit verlängert, die Bewegungszeit hingegen unauffällig sein [Evarts *et al.* 1981]. Filipovic et al. wiesen eine signifikante positive Korrelation zwischen der Bewegungszeit und dem Stadium der Erkrankung nach Hoehn und Yahr nach, demzufolge wird mit zunehmendem Krankheitsstadium auch die Bewegungszeit beeinträchtigt [Filipovic *et al.* 1997].

Es herrscht ein breiter Konsens darüber, dass eine verlängerte Bewegungszeit ein direktes Resultat und damit das aussagefähigste Kriterium der Bradykinese darstellt [Evarts *et al.* 1981; Filipovic *et al.* 1997; Weiss *et al.* 1997]. Dies erklärt, dass die Patienten in unserer Studie mit einem Krankheitsbild vom akinetisch-rigiden Typ sogar bei einfachen, kurzen Joystickbewegungen eine gegenüber Gesunden verlängerte Bewegungszeit aufwiesen.

Dass es in unserer Studie keinen signifikanten Effekt von L-Dopa auf die Bewegungszeiten gab, steht allerdings im Gegensatz zu verschiedenen Ergebnissen anderer Studien, die über eine signifikante Verbesserung der Bewegungszeit durch eine therapeutische Intervention berichten:

Jenkins und Kollegen fanden bei Parkinson-Patienten mit einem durchschnittlichen Hoehn & Yahr-Wert von 4,4 eine signifikante Verkürzung der sog. „response time“ nach der

Gabe von Apomorphin im Vergleich zum Off-Zustand [Jenkins *et al.* 1992]. Bei Parkinson-Patienten mit chronischer STN-Stimulation, die eine komplexe Joystickbewegung ausführten, fanden sich im On-Zustand kürzere Reaktionszeiten und auch kürzere Bewegungszeiten als im Off-Zustand [Ceballos-Baumann *et al.* 1999].

Der fehlende Effekt von L-Dopa auf die Bewegungszeit unserer Parkinson-Patienten kann wie folgt erklärt werden: Erstens befand sich unser Patientenkollektiv mit einem Hoehn & Yahr-Stadium von 1,5 in einem Frühstadium der Erkrankung (vgl. Tabelle 6). Zweitens ist bei Betrachtung der stark variierenden Bewegungszeiten bei einzelnen Patienten durchaus ein Trend zu einer Verkürzung der Bewegungszeit nach L-Dopa-Gabe zu erkennen (vgl. Tabelle 2, Patienten 1, 5, 6 und 8). Drittens bestand die motorische Aufgabe in einer sehr kurzen Bewegung. Die Einfachheit der Aufgabe scheint ein wichtiger Grund für den fehlenden Effekt von L-Dopa auf die Bewegungszeit zu sein. Benecke *et al.* verglichen die Bewegungszeiten bei komplexen und einfachen Bewegungen bei Parkinson-Patienten vor und nach L-Dopa-Gabe mit denen gesunder Probanden. Nach Medikation besserten sich die Bewegungszeiten der Patienten v.a. bei komplexen Bewegungen, während Levodopa auf einfache Bewegungen kaum Einfluss hatte [Benecke *et al.* 1987]. Die Autoren diskutieren, dass durch die Erkrankung nicht nur einzelne Bewegungen verlangsamt werden, sondern auch die Sequenzierung von motorischen Programmen, die für komplexere Bewegungen nötig sind. Durch die Gabe von Levodopa wird demzufolge nicht nur eine einzelne Bewegung beschleunigt, sondern auch die Geschwindigkeit der Sequenzierung der einzelnen Komponenten eines komplexeren motorischen Programmes. Da einfache Bewegungen kaum eine Sequenzierung erfordern, ist die Beeinträchtigung geringer als bei sequentiellen Bewegungen, bei denen sich diese beiden Effekte addieren. Darum kann die Wirkung von Levodopa bei komplexen Bewegungsmustern besser beobachtet werden als bei kurzen Bewegungen [Benecke *et al.* 1987].

### 4.3 Kortikale Aktivierungen bei gesunden Probanden

Signifikante Erhöhungen des BOLD-Signals bei Joystickbewegungen im Vergleich zur Ruhekondition bei gesunden Probanden sind in Tabelle 3 und Abbildung 6 dargestellt. Es fanden sich bewegungsassoziierte Aktivierungen bilateral im primär sensomotorischen Kortex, im lateral prämotorischen Kortex sowie im superior parietalen Kortex. Außerdem zeigten die gesunden Probanden eine Aktivierung im linken mesial prämotorischen Kortex, der Prä-SMA.

### 4.3.1 Supplementär motorisches Areal

Die von uns gefundene Beteiligung der SMA an der Ausführung von Willkürbewegungen beim Gesunden belegen zahlreiche Studien:

Zunächst wurde mit Messungen des regionalen zerebralen Blutflusses an gesunden Probanden festgestellt, dass das supplementär motorische Areal sowohl bei der Ausführung als auch bei der Planung willkürlicher Bewegungen von Händen, Füßen, Mund und Augen aktiv ist. Je komplexer dabei die Bewegungsmuster waren, desto deutlicher zeigte sich eine Aktivierung der SMA. Außerdem wurde ausgeschlossen, dass dieses Areal an bloßen tonischen Muskelkontraktionen oder dem sog. „inneren Monolog“ beteiligt sein könnte [Orgogozo & Larsen 1979; Roland *et al.* 1980a; Roland *et al.* 1980b].

Auch in der Positronenemissionstomographie wurden SMA-Aktivierungen bei Willkürbewegungen der Extremitäten [Fink *et al.* 1997] ebenso wie bei der Ausführung von Joystickbewegungen in eine frei gewählte Richtung registriert [Playford *et al.* 1992]. Außerdem verursachten Bewegungen, die Probanden nach eigenem Ermessen ausführten, mehr SMA-Aktivierung als solche, die z.B. durch einen Triggerton von außen gesteuert wurden [Deiber *et al.* 1991].

Diese Ergebnisse konnten mit der funktionellen Kernspintomographie nachvollzogen werden. So berichteten Gordon *et al.* über eine deutliche Zunahme der Aktivierung innerhalb der SMA mit zunehmender Komplexität der motorischen Aufgabe [Gordon *et al.* 1998]. In einer anderen fMRT-Studie konnte nachgewiesen werden, dass dieses Areal nicht nur an der Ausführung, sondern auch bei der Planung und Vorstellung von Willkürbewegungen, in diesem Fall sequentielle Finger-Daumen-Oppositionen, aktiv ist [Tyszka *et al.* 1994].

Elektrophysiologische Studien, die ein über dem Vertex abgeleitetes negatives Potential (Bereitschaftspotential) als Indiz für eine SMA-Aktivität während der Planung und Ausführung von Willkürbewegungen beschrieben, sowie Einzelzelleableitungen beim Affen, bei denen neuronale Entladungen der SMA während Bewegungen gefunden wurden, konnten eine Beteiligung der SMA an der Planung und Ausführung von Willkürbewegungen nachweisen [Deecke *et al.* 1969; Benecke *et al.* 1985; Kitamura *et al.* 1993; Lang *et al.* 1988; Tanji *et al.* 1987; Tanji *et al.* 1988].

Zahllose anatomische Studien verdeutlichen die Funktion des supplementär motorischen Areals bei einer Willkürbewegung: Aus phylogenetischer Sicht entstammt die SMA ursprünglich dem Hippocampus und hat daher enge Verbindungen zum limbischen Kortex

des anterioren Cingulums. Außerdem stellt sie die Hauptrichtung der Projektionen des ventrolateralen Thalamus dar. Während der thalamische VLo-Kern Informationen der Basalganglien zur SMA sendet, erhält sie über den VPLo-Kern vor allem zerebelläre Informationen [Wiesendanger *et al.* 1987; Tanji 1994]. Die SMA ist daher sowohl über eine transzerebelläre kortiko-kortikale Schleife über Pons und Thalamus als auch über eine transstriatale Schleife via Pallidum und Thalamus in die Bewegungskvorbereitung involviert. Dies verdeutlicht die duale Natur der SMA: Sie hat sowohl eine exekutiv-motorische Funktion der kaudalen Anteile als auch eine komplexere, rostrale Funktion. [Wiesendanger *et al.* 1987].

Deshalb wird zwischen einem rostralen und einem kaudalen Teil der mesialen Brodmann Area 6 unterschieden, die sich nicht nur in ihren anatomischen Gegebenheiten sondern zusätzlich auch in ihrer Funktion voneinander abgrenzen lassen:

Der kaudale Teil (SMA proper) steht in direktem Kontakt zum VLo-Kern des Thalamus und wird dadurch von den Basalganglien beeinflusst [Tanji 1994]. Außerdem unterhält die SMA proper reziproke Verbindungen zum primär motorischen Kortex [Luppino *et al.* 1993; Matsuzaka *et al.* 1992] und projiziert direkt zum Rückenmark [Tanji 1994]. Sie scheint daher eher direkt an der Ausführung von Bewegungen beteiligt zu sein.

Der rostrale Teil der SMA (Prä-SMA) hingegen projiziert nicht direkt zum primär motorischen Kortex [Dum & Strick 1991] sondern zur SMA proper [Luppino *et al.* 1993]. Neben dem thalamo-zerebellären Input [Tanji 1994] unterhält die Prä-SMA zusätzlich zahlreiche Verbindungen zum anterioren Cingulum, zum dorsolateralen präfrontalen Kortex, zu anterioren lateral prämotorischen und zu parietalen Arealen – also zu Gebieten des Gehirns, die zur assoziativen Planung von Bewegungen beitragen [Luppino *et al.* 1993].

Diese Unterschiede in der Funktion der SMA-Anteile wurden in verschiedensten Studien verdeutlicht: So konnte mit Hilfe von Einzelzelleableitungen der kaudalen und rostralen SMA des Affen gezeigt werden, dass in der Vorbereitungsphase einer Bewegung vor allem in der Prä-SMA neuronale Entladungen stattfinden, während die Nervenzellen der SMA proper hauptsächlich direkte bewegungsassoziierte Aktivität zeigen [Matsuzaka *et al.* 1992; Tanji 1994]. Andere elektrophysiologische Untersuchungen an Primaten lassen vermuten, dass die Prä-SMA eine zentrale Rolle bei der Vorbereitung intern generierter, sequentieller Bewegungen spielt [Halsband *et al.* 1994; Tanji 1994; Tanji & Shima 1994].

Auch in Bildgebungsstudien konnten die unterschiedlichen Funktionen der beiden Anteile des supplementär motorischen Areals nachgewiesen werden. Eine Aktivierung der Prä-SMA zeigt sich vor allem dann, wenn die Probanden eine Entscheidung zwischen

verschiedenen Bewegungsmöglichkeiten wie der Richtung einer Joystickaktion oder der zu bewegenden Armbereiche treffen müssen [Deiber *et al.* 1991; Deiber *et al.* 1996], während die kaudale SMA eher bei stereotypen Bewegungsmustern aktiv ist [Colebatch *et al.* 1991]. Boecker und Kollegen zeigten im PET, dass eine positive Korrelation zwischen der Komplexität einer Bewegung und der Aktivierung der Prä-SMA besteht, während in der kaudalen SMA keine solche Beziehung gefunden werden konnte [Boecker *et al.* 1998]. Mit Hilfe der funktionellen Kernspintomographie wurde nachgewiesen, dass die Prä-SMA außerdem beim Erlernen und bei der Auswahl sequentieller Bewegungen involviert ist, während die kaudale SMA wiederum nur bei der Ausführung dieser Bewegungen aktiv ist [Hikosaka *et al.* 1996; Lee *et al.* 1999].

Die SMA in ihrer Gesamtheit ist demnach vor allem an der Programmierung von intern generierten, motorischen Subroutinen, d.h. an der Planung und Ausführung von Willkürbewegungen, maßgeblich beteiligt [Orgogozo & Larsen 1979; Roland *et al.* 1980a; Roland *et al.* 1980b; Eccles 1982; Marsden *et al.* 1996]. Dabei finden im rostralen Teil dieses Areals vor allem frühe kognitive Entscheidungs- und Planungsprozesse über die Determinierung „welche Bewegung und zu welchem Zeitpunkt“ [Sakai *et al.* 2000] statt, während in der kaudalen SMA eher die spätere Initiierung und Exekution einer Bewegung reguliert wird [Lee *et al.* 1999; Van Oostende *et al.* 1997].

In Zusammenschau der anatomischen Beziehungen der SMA zum limbischen System und zu assoziativen Kortexgebieten lässt sich schlussfolgern, dass im supplementär motorischen Areal externe Stimuli mit internen Bedürfnissen verglichen werden und daraus eine bestimmte Willkürbewegung entwickelt und initiiert wird. Daher ist der mesial prämotorische Kortex ein sehr wichtiges, möglicherweise das übergeordnete Zentrum der Bewegungskontrolle [Orgogozo & Larsen 1979].

Die in unserer Studie bei gesunden Probanden gefundene Prä-SMA-Aktivierung bei einzelnen, kurzen Joystickbewegungen fügt sich sehr gut in diese Theorie ein und zeigt, dass selbst bei kurzen Bewegungen von etwa einer Sekunde Dauer (vgl. Tabelle 2) mit Hilfe der fMRT die in der SMA stattfindenden neuronalen Initiierungsprozesse nachvollzogen werden können. Die Probanden sollten nach einem externen Impuls eine Bewegung ausführen, mussten dabei jedoch eine Entscheidung über die Richtung der Joystickbewegung treffen. Dieser Entscheidungsprozess erklärt die Aktivierung der rostralen SMA. Es kann angenommen werden, dass die auszuführenden Bewegungen zeitlich und räumlich zu

geringfügig waren, dass dabei keine signifikante Aktivierung des kaudalen Anteils des mesialen prämotorischen Kortex darstellbar wurde.

### 4.3.2 Primär motorischer Kortex

Während der Ausführung der Joystickbewegungen zeigten die gesunden Probanden eine bilaterale Aktivierung des primär sensomotorischen Kortex.

Bereits im 19. Jahrhundert wurde an Hunden [Fritsch & Hitzig 1870] und Affen [Ferrier 1875] demonstriert, dass sich mit elektrischer Stimulation der Brodmann Area 4 direkte Bewegungen der kontralateralen Körperhälfte provozieren lassen. Mit Hilfe von Einzelzelleableitungen des primär motorischen Kortex bei Affen, die sequentielle, von außen gesteuerte oder intern generierte Bewegungen ausführten, konnten bei allen Konditionen Entladungen im primär motorischen Kortex nachgewiesen werden [Tanji & Kurata 1982; Mushiake *et al.* 1991].

In zahllosen Bildgebungsstudien mit PET und fMRT wurden bei der Ausführung verschiedenster Arten von repetitiven oder sequentiellen, eigen- oder fremdgetriggerten Bewegungen der Beine, Arme oder Finger Aktivierungen im kontralateralen primär sensomotorischen Kortex gefunden [Kim *et al.* 1993a; Kim *et al.* 1993b; Rao *et al.* 1993; Jahanshahi *et al.* 1995; Fink *et al.* 1997; Van Oostende *et al.* 1997; Boecker *et al.* 1998; Gordon *et al.* 1998; Haslinger *et al.* 2002].

Als Ursprungsort der Pyramidenbahn hat der präzentrale, primär motorische Kortex direkten Einfluss auf die  $\alpha$ -Motoneurone des Rückenmarks. Außerdem unterhält der primär motorische Kortex reziproke Verbindungen zu allen prämotorischen Arealen, die ebenfalls kortikospinale Bahnen entsenden. Obwohl in letzter Zeit auch eine Beteiligung des primär motorischen Kortex an der Prozessierung von v.a. visuell gesteuerten Bewegungen diskutiert wird [Shen & Alexander 1997], scheint doch seine wichtigste Funktion das Starten einer Bewegung der kontralateralen Körperhälfte in Form der Erregung der Pyramidenbahn zu sein.

Man geht davon aus, dass der primär motorische Kortex – im Gegensatz zur SMA – nur wenig an der Planung oder der alleinigen Vorstellung von Bewegungen beteiligt ist [Roland *et al.* 1980a; Stephan *et al.* 1995]. Auch besteht keine Korrelation zwischen der Komplexität oder der Frequenz einer motorischen Aufgabe und dem Aktivierungsgrad des M1 [Boecker *et al.* 1998; Haslinger *et al.* 2002]; [Sadato *et al.* 1996]. Außerdem gibt es keinen Unterschied in



der M1-Aktivität bei eigeninitiierten oder fremdgesteuerten Bewegungen [Jahanshahi *et al.* 1995]. Van Oostende verglich in der fMRT stereotype, randomisierte und selbstgewählte Fingertappingbewegungen und fand in allen Konditionen die gleichen Aktivierungslevel im kontralateralen M1 [Van Oostende *et al.* 1997].

Bei der Bewegungsausführung wird regelmäßig außer dem primär motorischen Kortex auch der primär sensorische Kortex aktiviert [Catalan *et al.* 1999; Jahanshahi *et al.* 1995; Jenkins *et al.* 1992; Playford *et al.* 1992]. Die meisten Autoren sprechen deshalb vom primär sensomotorischen Kortex. In unserer Studie wurde bei einfachen Bewegungen ebenfalls der sensorische Kortex aktiv. Man kann davon ausgehen, dass während der Ausführung einer Bewegung kutane und propriozeptive Informationen von der bewegten Hand den sensorischen Kortex erreichen und dort verarbeitet werden [Gordon *et al.* 1998].

In der vorliegenden Studie wurde bei den gesunden Probanden auch eine ipsilaterale M1-Aktivierung festgestellt. Dies steht im Gegensatz zu PET-Studien, die ebenfalls das Joystickparadigma verwendeten und hierbei nur kontralaterale Aktivität fanden [Deiber *et al.* 1991; Playford *et al.* 1992; Playford *et al.* 1993].

Diese ipsilaterale primär motorische Aktivität ist noch nicht vollkommen geklärt. Es konnte gezeigt werden, dass ungefähr 15 % der Fasern im lateralen kortikospinalen Trakt beim Menschen ungekreuzt verlaufen [Nyberg-Hansen & Rinvik 1963]. Einzelzelleableitungen [Tanji *et al.* 1988; Donchin *et al.* 1998] und Experimente mit kortikaler Mikrostimulation [Aizawa *et al.* 1990] belegten, dass es bei distalen Willkürbewegungen auch eine Kontrolle durch den ipsilateralen Kortex gibt.

Allison und Kollegen erregten mit Hilfe der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) den primär motorischen Kortex und berichteten über eine Inhibition des kontralateralen Kortex, die möglicherweise auf transkollosale inhibitorische GABAerge Neurone zurückzuführen ist [Allison *et al.* 2000]. Auch konnte während einer durch TMS des primär motorischen Kortex hervorgerufenen Bewegung eine transiente Stille im Elektromyogramm der ipsilateralen Muskeln nachgewiesen werden [Wassermann *et al.* 1991; Chiappa *et al.* 1995]. Bei unveränderten ipsilateralen H-Reflexen muss diese Inhibition der ipsilateralen Muskeln proximal der alpha-Motoneurone des Rückenmarks stattfinden [Wassermann *et al.* 1991]. Eine zwischen der kontralateralen motorischen Antwort und der transienten Stille im EMG der ipsilateralen Muskeln gefundene geringe Latenz deutet darauf hin, dass diese inhibitorischen Effekte von transkollosalen Fasern vermittelt werden könnten. Hierfür spricht,

dass bei Patienten mit Agenesie oder Läsionen des Corpus callosum diese interhemisphärische Inhibition nach TMS ausbleibt [Meyer *et al.* 1995].

Andere fMRT-Studien ergaben ebenfalls eine mehr oder weniger starke Aktivität des ipsilateralen primär motorischen Kortex [Kim *et al.* 1993a; Kim *et al.* 1993b; Rao *et al.* 1993; Gordon *et al.* 1998; Boecker *et al.* 1998]. Boecker konnte in der fMRT eine direkte Korrelation zwischen der Komplexität einer motorischen Aufgabe und der Aktivierung des ipsilateralen Kortex nachweisen [Boecker *et al.* 1998]. Ipsilaterale Aktivität wurde bisher eher bei komplexen sequentiellen, nicht aber bei kurzen Bewegungen gefunden [Kim *et al.* 1993a; Rao *et al.* 1993; Shibasaki *et al.* 1993; Gordon *et al.* 1998]. In unserer Studie demonstrierten wir allerdings eine ipsilateral primär motorische Aktivität bei sehr einfachen, kurzen Joystickbewegungen von etwa einer Sekunde Dauer.

Da der von uns aufgezeichnete ipsilaterale Anstieg des BOLD-Signals sowohl von exzitatorischer als auch von inhibitorischer neuronaler Aktivität herrühren kann, ist sowohl eine Beteiligung dieses Areals an der Bewegungsprozessierung als auch eine Inhibition der ipsilateralen Muskulatur als Ursache für den Abfall der Desoxyhämoglobinkonzentration in diesem Areal denkbar.

### 4.3.3 Lateral prämotorischer Kortex

Während der Ausführung der Joystickbewegungen fanden wir bei den gesunden Probanden eine bilaterale Aktivierung des lateral prämotorischen Kortex, d.h. der lateralen Brodmann Area 6.

In zahlreichen PET- und fMRT-Bildgebungsstudien, in denen Versuchspersonen einfaches Fingertapping [Boecker *et al.* 1994; Catalan *et al.* 1999], sequentielles Schreibmaschineschreiben [Gordon *et al.* 1998], repetitive Extensions- und Flexionsbewegungen der Knie, Arme und Finger [Fink *et al.* 1997], sequentielles Tastendrücken unterschiedlicher Komplexität [Haslinger *et al.* 2002] aber auch - wie in unserer Studie - frei gewählte, extern getriggerte Joystickbewegungen [Deiber *et al.* 1991; Playford *et al.* 1992] ausführten, wurden ein- oder beidseitige Blutflusserhöhungen in diesem Areal nachgewiesen.

Der lateral prämotorische Kortex gehört mit dem parietalen Kortex und dem Zerebellum zu einem motorischen System, das vor allem für Bewegungen verantwortlich ist, die als

Reaktion auf visuelle, akustische oder taktile Umweltreize erzeugt werden [Haslinger *et al.* 2002]. Im Gegensatz dazu generiert die SMA mit den Basalganglien und dem Cingulum Bewegungen, die aus einem „inneren Drang“ - einem Produkt aus Gedächtnis und momentanen Körperfunktionen - heraus entstehen [Eccles 1982; Tanji 1994]. Für diese Auffassung spricht, dass Affen mit SMA-Läsionen keine Schwierigkeiten hatten, auf visuelle oder akustische Reize zu reagieren, während bei Artgenossen mit Läsionen des lateral prämotorischen Kortex die motorische Antwort auf erlernte Schlüsselreize defizitär blieb [Passingham 1987]. Auch Patienten mit Läsionen im lateral prämotorischen Kortex zeigen Schwierigkeiten bei der Assoziation zwischen externen Stimuli und einer Bewegung [Halsband & Freund 1990]. Man geht davon aus, dass Informationen über die Außenwelt, seien es akustische, visuelle oder taktile, über den prämotorischen Kortex zur Bewegungsplanung herangezogen werden [Weinrich & Wise 1982].

Diese Betrachtungsweise der motorischen Prozessierung scheint jedoch zu einfach zu sein. So wurden bei Einzelzelleableitungen während der Ausführung sowohl von intern generierten als auch von extern getriggerten Bewegungen Entladungen im lateral prämotorischen Kortex gefunden [Okano & Tanji 1987; Kurata & Wise 1988].

Viele Bildgebungsstudien konnten nachweisen, dass die Funktion des lateral prämotorischen Kortex mit seinen einzelnen Bestandteilen wesentlich vielschichtiger ist, als man bisher annahm. Es wurden Korrelationen zwischen der Komplexität [Haslinger *et al.* 2002] und der Länge [Catalan *et al.* 1998] einer motorischen Aufgabe oder dem Erlernen von Bewegungssequenzen [Jenkins *et al.* 1994; Kurata *et al.* 2000] gefunden.

Durch die engen anatomischen Beziehungen des lateral prämotorischen Kortex zu präfrontalen Gebieten und zum Zerebellum [Tanji 1994], zum superior parietalen Kortex [Pandya & Kuypers 1969; Petrides & Pandya 1984] und letztendlich auch zur Prä-SMA [Kunzle 1978; Barbas & Pandya 1987; Kurata 1993] ist dieses Hirnareal an der Generierung, Speicherung und Abrufung motorischer Sequenzen im Arbeitsgedächtnis [Catalan *et al.* 1999] beteiligt. Der Hauptschwerpunkt liegt hierbei wahrscheinlich in der Programmierung sequentieller Bewegungen unter sensorischer Kontrolle sowie in der Auffindung abstrakter Aktionspläne aus parietalen Assoziationsarealen [Harrington *et al.* 2000].

Es scheint ein komplexes neuronales Netzwerk zu existieren, in dem in der SMA Art und Zeitpunkt einer Bewegung determiniert werden, während im lateral prämotorischen Kortex parallel dazu sensorisch integrative Prozesse zusammenlaufen, die ein endgültiges

motorisches Programm aufstellen [Sakai *et al.* 2000]. Die in unserer Studie dokumentierte Aktivierung des lateral prämotorischen Kortex stützt diese Auffassung.

#### 4.3.4 Superior parietaler Kortex

Die gesunden Probanden unserer Studie zeigten während der Ausführung der Joystickbewegungen bilaterale Aktivierungen im superior parietalen Kortex, der Brodmann Area 7.

Bei Untersuchungen mit Hilfe der PET, in denen ebenfalls das Joystickparadigma verwendet wurde, konnten signifikante Blutflusserhöhungen bei frei gewählten Bewegungen in diesem Areal nachgewiesen werden [Deiber *et al.* 1991; Playford *et al.* 1992]. Bei anderen Arten von motorischen Paradigmen wie dem sequentiellen Drücken von Tasten [Gordon *et al.* 1998; Haslinger *et al.* 2002], bei komplexen Fingertappingaufgaben [Sadato *et al.* 1996; Catalan *et al.* 1998; Boecker *et al.* 1998; Van Oostende *et al.* 1997], bei der Verfolgung eines Zieles im Raum mit der Hand [Grafton *et al.* 1992], bei willkürlichen Augensakkaden in Dunkelheit [Petit *et al.* 1993] und bei der Bewegungsvorstellung [Stephan *et al.* 1995] wurden ebenfalls Aktivierungen im superior parietalen Kortex gefunden. Dabei bestehen enge Korrelationen zwischen der Komplexität oder der Länge eines motorischen Paradigmas und der Aktivierung der BA 7 [Deiber *et al.* 1991; Sadato *et al.* 1996; Gordon *et al.* 1998; Boecker *et al.* 1998; Haslinger *et al.* 2002; Catalan *et al.* 1998].

Doch die Funktion des superior parietalen Kortex lässt sich nicht auf die Bewegungssteuerung reduzieren. Auch nicht-motorische Prozesse wie Schmerzverarbeitung, Rechnen oder Meditation führen zu erhöhten Aktivierungen in diesem Areal [Culham & Kanwisher 2001]. Neben zahlreichen Funktionen des Arbeitsgedächtnisses und der räumlichen Reizverarbeitung, die in vielen parietalen Assoziationsfeldern eine Rolle spielen, lässt sich in der BA 7 ein starker Einfluss der Aufmerksamkeit nachweisen [Grafton *et al.* 1998]: Man konnte zeigen, dass bereits vor einem zu erwartenden visuellen Signal die Aktivität in diesem Gebiet steigt [Kastner *et al.* 2002]. Daher erscheint es möglich, dass Aktivitätsanstiege der Brodmann Area 7, die lediglich eine erhöhte Aufmerksamkeit [Sadato *et al.* 1996] oder andere generelle kognitive Prozesse reflektieren könnten, fälschlicherweise mit einem Paradigma in Verbindung gebracht werden. Für diese Annahme spricht auch das Ergebnis einer ereigniskorrelierten fMRT-Untersuchung, bei der demonstriert wurde, dass die superior parietale Aktivität zwar zeitlich vor einer Bewegung, allerdings erst nach der

prämotorischen Aktivierung stattfindet [Lee *et al.* 1999]. Die Autoren diskutierten, dass es zu einer Aufmerksamkeitsverlagerung hin zur erwarteten Bewegung kommen könnte.

Roland und Kollegen gehen jedoch davon aus, dass die Aktivität der BA 7 in direktem Zusammenhang mit der Bewegungsprozessierung steht. Sie untersuchten den Unterschied zwischen Bewegungen im intra- und extrapersonalen Raum. Dabei wiesen sie nur bei letzteren eine Erhöhung des regionalen zerebralen Blutflusses im superior parietalen Kortex nach. Die Autoren vertraten den Standpunkt, dass die hier ansässigen Neurone Informationen über die erforderliche Richtung der Bewegung und die Position der Körperachse im Raum weiterleiten [Roland *et al.* 1980b].

Außerdem wird der superior parietale Kortex von vielen Autoren als Teil eines neuronalen Systems verstanden, das zusammen mit dem lateral prämotorischen Kortex an der motorischen Prozessierung beteiligt ist [Deiber *et al.* 1991; Grafton *et al.* 1992; Bonda *et al.* 1995; Bonda *et al.* 1996; Van Oostende *et al.* 1997; Haslinger *et al.* 2002]. Dabei scheint die BA 7 eine besondere Bedeutung bei der multimodalen Integration von sensorischen Informationen [Catalan *et al.* 1998] und räumlichen Aspekten [Boecker *et al.* 1998] in die Prozessierung von Bewegungen, die durch externe Stimuli [Deiber *et al.* 1991; Grafton *et al.* 1992] gesteuert werden, zu besitzen.

Die genaue Funktion dieses Areals lässt sich auch anhand der Ergebnisse unserer Studie nicht hinreichend klären. So bleibt es letztendlich offen, ob die bewegungsassoziierte Aktivierung lediglich ein Resultat erhöhter Aufmerksamkeit darstellt oder ob während der Bewegungsprozessierung bei den gesunden Probanden in diesem Areal räumliche Informationen wie die Lage des Joystickhebels und die Errechnung der auszuführenden Bewegungsparameter verarbeitet wurden.

#### 4.4 Kortikale Aktivierungen bei Parkinson-Patienten ohne Medikation

Wir stellten während der Joystickbewegungen eine Unteraktivität bei Parkinson-Patienten vor L-Dopa-Gabe im Vergleich zu den gesunden Probanden im mesial prämotorischen Kortex, im angrenzenden lateral prämotorischen Arealen sowie im superior parietalen Kortex fest. Außerdem zeigten der primär sensomotorische Kortex und der lateral prämotorische Kortex bilaterale Mehraktivierungen.

#### 4.4.1 Supplementär motorisches Areal

Die von uns gefundene Minderaktivierung des rostralen supplementär motorischen Areals bei Parkinson-Patienten wurde bereits in PET-, SPECT- und auch in einer Blockdesign-fMRT-Studie beschrieben.

Bei Untersuchungen im PET, während denen die Patienten wie in unserer Studie einen Joystick nach einem Triggerton in eine frei gewählte oder stereotyp in eine vorgegebene Richtung bewegen mussten, fanden die Untersucher eine Minderaktivität der SMA während der selbst gewählten Bewegungen gegenüber gesunden Probanden [Jenkins *et al.* 1992; Playford *et al.* 1992; Playford *et al.* 1993]. Aber auch bei anderen Bewegungen, bei deren Vorbereitung die Patienten eine Entscheidung über den Zeitpunkt oder die Richtung einer Bewegung treffen mussten, wurde supplementär motorische Minderaktivität nachgewiesen. Rascol und Kollegen untersuchten mit Hilfe von PET und SPECT Finger-Daumen-Oppositionsbewegungen bei Parkinson-Patienten und Gesunden, die ebenfalls zu einem frei gewählten Zeitpunkt ausgeführt wurden [Rascol *et al.* 1992; Rascol *et al.* 1997]. Auch hier wiesen die Autoren eine Minderaktivierung des mesialen prämotorischen Kortex bei den Patienten nach. In diesen Studien wurde nicht zwischen Prä-SMA und SMA proper unterschieden.

Andere PET-Studien, in denen die Patienten Extensionsbewegungen des Zeigefingers [Jahanshahi *et al.* 1995], sequentielles Tastendrücken [Samuel *et al.* 1997a] oder sequentielles Fingertapping [Catalan *et al.* 1999] durchführten und dabei eine Entscheidung über den Zeitpunkt oder die Art einer Bewegung fällen sollten, stehen in Einklang mit unseren Studienergebnissen. Die zu erwartende Minderaktivierung ist vor allem in den rostralen Anteilen des supplementär motorischen Areals zu finden.

Nur Catalan und Kollegen wiesen in einer Kondition eine Überaktivität der SMA bei den Parkinson-Patienten nach [Catalan *et al.* 1999]. In diesem Fall führten die Probanden allerdings extern getriggerte, vorgeschriebene und bereits erlernte sequentielle Fingertappingaufgaben durch. Dabei wurde den Patienten keinerlei Entscheidung über Zeitpunkt, Richtung oder Art der Bewegung überlassen, sie hatten nur automatisch auf einen äußeren Stimulus zu reagieren. Die Autoren erklären dieses Ergebnis mit der Beteiligung der SMA an der Generierung sequentieller Bewegungen. Parkinson-Patienten müssten dieses Areal besonders stark heranziehen, um diese Aufgabe bewältigen zu können.

Diese Annahme steht jedoch im Gegensatz zu der ersten fMRT-Studie bei Parkinson-Patienten [Sabatini *et al.* 2000]. Hier zeigten die Autoren eine Minderaktivierung in der rostralen SMA von Parkinson-Patienten bei der Durchführung komplexer Bewegungen, allerdings wurde auch eine Überaktivität der kaudalen SMA nachgewiesen. Sabatini erklärte die Überaktivität der kaudalen Aktivität mit der Komplexität des motorischen Paradigmas und stellte die Hypothese auf, dass die kaudale SMA, die enge Verbindungen zu parietalen Arealen und zum primär motorischen Kortex aufweist, eher zum parieto-frontalen System gehören könnte. Deshalb könne die kaudale SMA ebenso wie der primär sensomotorische Kortex bei sehr komplexen Bewegungen als Kompensation für die subkortikale Dysfunktion von Parkinson-Patienten, die sich in der Minderaktivierung der rostralen SMA äußert, herangezogen werden.

Abgesehen von der kaudal supplementär motorischen Überaktivität stimmen unsere Ergebnisse sehr gut mit den fMRT-Ergebnissen von Sabatini und Kollegen überein. Im Unterschied zu unserer Studie untersuchte diese Arbeitsgruppe Parkinson-Patienten mit einem deutlich fortgeschrittenen Krankheitsstadium (vgl. Tabelle 6), die in einem Blockdesign ein äußerst komplexes Paradigma erfüllten: Die Patienten sollten mit einer Frequenz von einem Hertz den Daumen zu jedem Finger der rechten Hand führen, danach die Faust zweimal schließen, im Anschluss die Finger in der umgekehrten Reihenfolge bewegen und letztendlich wieder die Faust zweimal schließen. Diese schon für Gesunde recht anspruchsvolle Aufgabe lässt vermuten, dass hierbei durchaus andere Aktivierungen beansprucht werden, als bei einer einzelnen, kurzen Joystickbewegung.

Diese deutlichen Unterschiede in der Komplexität der motorischen Aufgaben können als Erklärung für die unterschiedlichen Muster der motorischen Aktivität des supplementär motorischen Areals dienen. Sabatini und Kollegen gehen davon aus, dass die gefundene SMA-Überaktivität auf der engen Beziehung der SMA proper zu primär motorischen und parietalen Arealen beruht, die zur Kompensation der Dysfunktionen der Basalganglien herangezogen werden. Letztlich erscheint die hohe Komplexität des Paradigmas in der Arbeit von Sabatini schlechter geeignet zu sein, konkrete Zusammenhänge zwischen motorischer Aufgabe und gefundenen Arealen darzustellen.

Der Unterschied in der SMA-Aktivierung zwischen der vorliegenden Studie und der Arbeit von Sabatini und Kollegen mag demnach vor allem durch die in unserem Paradigma notwendige Überlegung, welche Bewegung als nächstes auszuführen ist, begründet sein. Bei Sabatini wurde zwar eine sehr komplexe motorische Aufgabe gestellt, diese musste jedoch nach dem Erlernen nicht mehr modifiziert werden.

Nicht zuletzt bleibt anzumerken, dass bei Sabatini wesentlich schwerer erkrankte Patienten untersucht wurden als in unserer Studie. Diese Patienten hatten wahrscheinlich weitaus mehr Schwierigkeiten, ein komplexes motorisches Paradigma auszuführen als unsere leicht erkrankten Patienten, die nur eine einfache Joystickbewegung durchführen mussten. Man kann schlussfolgern, dass das von uns verwendete Joystickparadigma eine bessere Darstellung motorischer Prozesse im Gehirn von Parkinson-Patienten erlaubt, da aufmerksamkeitspezifische Parameter und Lernprozesse aufgrund der Einfachheit der Aufgabe kaum ins Gewicht fallen sollten.

Eine neuere fMRT-Studie untersuchte den Einfluss von Aufmerksamkeit bei repetitiven, extern getriggerten Bewegungen auf die zerebrale Aktivierung von Parkinson-Patienten [Rowe *et al.* 2002]. Hier sollten die Patienten in einer Kondition gelerntes Fingertapping durchführen und in einer anderen Kondition bei dem gleichen Paradigma an die nächste auszuführende Bewegung denken. Rowe fand im Vergleich zu gesunden Probanden bei den Patienten während der einfachen Aufgabe eine signifikante höhere Aktivierung der kaudalen SMA, während im aufmerksamkeitspezifischen Paradigma keine SMA-Aktivierung nachzuweisen war. Daher scheint es bei Parkinson-Patienten in der SMA zu einer kontextbezogenen Deafferenzierung und weniger zu einer generellen Minderaktivierung zu kommen.

Wir werten die von uns gefundene Minderaktivierung der rostralen SMA als einen weiteren Beleg für die allgemein anerkannte Theorie einer sekundären Deafferenzierung der mesialen prämotorischen Kortexareale durch das dopaminerge Defizit in den Basalganglien bei Parkinson-Patienten: Durch die Degeneration der nigrostriatalen Projektionen entsteht ein Dopaminmangel in den Basalganglien [Garnett *et al.* 1984; Brooks *et al.* 1990], der sich im PET als deutliche Minderaktivierung des Putamens darstellt [Playford *et al.* 1992; Samuel *et al.* 1997a]. Anatomische Studien zeigten, dass die Basalganglien via GPi und ventrolateralen Thalamus vor allem zur SMA projizieren [Schell & Strick 1984]. Während das supplementär motorische Areal vor allem an der Planung, Initiierung und Aufrechterhaltung motorischer Aktivität beteiligt ist, kommt den Basalganglien eine unterstützende Funktion bei der Prozessierung von bewegungsbezogenen Parametern zu. Durch einen hemmenden Einfluss der Basalganglien über den Thalamus können Bewegungen kontrolliert werden [Goldberg 1985].



Durch den Verlust der nigrostriatalen Bahnen bei der Parkinson-Erkrankung entsteht über den Thalamus eine exzessive Hemmung des Kortex, die im Tiermodell an mit MPTP behandelten Affen nachgewiesen wurde [DeLong 1990]. Die Minderaktivierung des supplementär motorischen Areals in Bildgebungsstudien spiegelt diesen hemmenden Einfluss wieder. Auch in der Elektroenzephalographie konnte anhand der frühen Komponente des Bereitschaftspotentials, die vor allem die Aktivität der rostralen SMA widerspiegeln soll, gezeigt werden, dass besonders bei selbst initiierten Bewegungen die Amplitude dieses Anteils des Bereitschaftspotentials bei Patienten mit Morbus Parkinson vermindert ist [Dick *et al.* 1989; Jahanshahi *et al.* 1995; Oishi *et al.* 1995]. Da bei Parkinson-Patienten die evozierten Potentiale normal sind [Rascol *et al.* 1992] und die Akinese, also die Defizite bei der Ausführung eigeninitiiertter Bewegungen, daher nicht auf den intakten kortikospinalen Bahnen [Dick *et al.* 1984] beruhen kann, scheint die Minderaktivierung der Prä-SMA ein direktes funktionelles Korrelat der Akinese zu sein. Diese Auffassung unterstützen auch Beobachtungen an Patienten, bei denen im Rahmen eines epilepsiechirurgischen Eingriffs eine SMA entfernt wurde [Laplaine *et al.* 1977] oder die einen Schlaganfall in diesem Gebiet erlitten hatten [Dick *et al.* 1986; Watson *et al.* 1986]. Diese Patienten leiden unter einer z.T. transienten, globalen Akinese und haben Schwierigkeiten bei spontanen oder komplexen Willkürbewegungen [Tanji 1994].

Lewis und Kollegen wiesen bei Parkinson-Patienten vor allem Beeinträchtigungen sequentieller Bewegungen nach [Lewis *et al.* 2000]. Diese Bewegungen sind aber sehr wichtig für das tägliche Leben, da auch einfache Tätigkeiten wie Essen, Schreiben oder Laufen sehr komplexe Prozessierungsvorgänge erfordern, die bei akinetischen Parkinson-Patienten schwer beeinträchtigt sind. In unserer Studie zeigten wir erstmals, dass bei diesen Patienten nicht nur diese sehr komplexen, sondern bereits einzelne kurze Bewegungen mit einer kortikalen Dysfunktion einhergehen. Da in früheren Bildgebungsstudien aufgrund längerer Akquisitionszeiten auch Aspekte der Bewegungsvorbereitung und –bereitschaft in die Datenaufnahme einbezogen wurden, waren diese PET- und Block-Design-fMRT-Untersuchungen nicht in der Lage, eine einzelne Bewegung zu analysieren. Dies ist uns mit Hilfe der ereigniskorrelierten Kernspintomographie gelungen, weil hier nur die wenigen Sekunden einer Joystickbewegung gegen die Zeit verglichen wurde, in der keine hämodynamische Antwort zu erwarten war. So konnte bereits während einer extern getriggerten, kurzen Bewegung von ein bis zwei Sekunden bei Parkinson-Patienten eine Minderaktivierung des rostralen mesial prämotorischen Kortex nachgewiesen werden.

#### 4.4.2 Primär motorischer Kortex

In der vorliegenden ereigniskorrelierten fMRT-Studie wurde eine bilaterale Überaktivität des primär sensomotorischen Kortex bei Parkinson-Patienten, die kurze Joystickbewegungen durchführten, gefunden.

In keiner bisherigen PET- oder SPECT-Studie wurde eine pathologische Aktivität in diesem Areal gezeigt, weder bei Joystick- noch bei sequentiellen Fingerbewegungen unterschiedlicher Komplexität [Playford *et al.* 1992; Jenkins *et al.* 1992] [Jahanshahi *et al.* 1995; Samuel *et al.* 1997a; Rascol *et al.* 1997; Catalan *et al.* 1999]. In einer einzigen SPECT-Studie fand man allerdings Hinweise auf eine Unterfunktion des zur Bewegung kontralateralen primär motorischen Kortex, die mit der Minderaktivierung der SMA und damit einer konsekutiven Deafferenzierung des primär sensomotorischen Kortex erklärt wurden [Rascol *et al.* 1992]. Dieses Ergebnis konnte jedoch in keiner anderen Studie bei Parkinson-Patienten nachvollzogen werden.

Erst in neueren fMRT-Studien wiesen mehrere Autoren eine pathologische Überaktivität des primär motorischen Kortex nach [Humberstone *et al.* 1998; Sabatini *et al.* 2000]. Sabatini und Kollegen zeigten bei einem sehr komplexen motorischen Paradigma im Blockdesign eine bilaterale Überaktivität bei nicht-medizierten Parkinson-Patienten im Vergleich zu Gesunden, die trotz der bereits erörterten Komplexitätsunterschiede sehr gut mit unserem Ergebnis übereinstimmt.

Der primär motorische Kortex besitzt enge reziproke Verbindungen sowohl zum lateral prämotorischen Kortex [Matelli *et al.* 1986; Pandya & Vignolo 1971] als auch zu parietalen Assoziationsarealen [Cavada & Goldman-Rakic 1989; Godschalk *et al.* 1984], deren im PET nachgewiesene Überaktivität als Kompensationsmechanismus für die subkortikalen Dysfunktionen bei Morbus Parkinson verstanden wird [Catalan *et al.* 1999; Samuel *et al.* 1997a]. Daher vermuten Sabatini *et al.*, dass die primär motorische Überaktivität bei Parkinson-Patienten bei der Bewegungsausführung Teil dieser kortikalen Reorganisation zur Kompensation der subkortikalen und damit der mesial prämotorischen Dysfunktion ist [Sabatini *et al.* 2000].

Für eine ipsilaterale Beteiligung des primär motorischen Areals an der Bewegungskontrolle im gesunden Gehirn liefern eine Reihe anatomischer [Nyberg-Hansen & Rinvik 1963; Armand 1982], elektrophysiologischer [Tanji *et al.* 1988; Chen *et al.* 1997] und

bildgebender Studien [Allison *et al.* 2000; Boecker *et al.* 1998; Kim *et al.* 1993a; Shibasaki *et al.* 1993] deutliche Hinweise.

Andere Studien belegen, dass der ipsilaterale primär motorische Kortex eine große Rolle bei der kortikalen Reorganisation bei verschiedensten Erkrankungen spielt. So zeigten Studien an Patienten, die aufgrund eines dysplastischen primär motorischen Kortex vor einem epilepsiechirurgischen Eingriff mit fMRT und TMS untersucht wurden, eine Verlagerung der motorischen Funktionen der linken Hand in die linke Hemisphäre [Macdonell *et al.* 1999]. Bei Patienten mit Schlaganfällen [Chollet *et al.* 1991; Weiller *et al.* 1992] oder schweren Läsionen einer Hemisphäre [Sabatini *et al.* 1994], die ihre ursprünglichen Funktionen wieder erlangen konnten, wurde eine Beteiligung des ipsilateralen primär motorischen Kortex zur Kompensierung des kontralateralen Funktionsausfalls nachgewiesen. Auch Patienten mit erworbener Hemidystonie zeigen eine Überaktivität im bilateral prämotorischen Kortex zur Kompensation subkortikaler Defizite [Ceballos-Baumann *et al.* 1995].

Diese Erkenntnisse über die Plastizität und Kompensationsfähigkeit des Gehirns können erklären, warum bei den von uns untersuchten Parkinson-Patienten nicht nur der kontralaterale, sondern ebenfalls der ipsilaterale primär motorische Kortex zum Ausgleich der subkortikalen Defizite herangezogen wird und im Vergleich zu Gesunden eine gesteigerte Aktivität bei der Ausführung selbst kurzer Bewegungen aufweist.

#### 4.4.3 Lateral prämotorischer Kortex

Wir fanden bei den Parkinson-Patienten vor L-Dopa-Gabe einen Trend zur bilateralen Überaktivität im lateral prämotorischen Kortex.

In einer PET-Studie, in der Parkinson-Patienten ebenfalls extern getriggerte, selbst gewählte Joystickbewegungen durchführten, ließ sich keine Überaktivität in der lateralen Brodmann Area 6 feststellen [Playford *et al.* 1992]. Bei einer anderen Studie derselben Arbeitsgruppe wurde jedoch ein Trend zur Überaktivität in diesem Gebiet bei Patienten ohne Medikation bei der Ausführung des Joystickparadigmas beschrieben [Jenkins *et al.* 1992]. Spätere Untersuchungen im PET [Samuel *et al.* 1997a; Catalan *et al.* 1999] und mittels fMRT [Sabatini *et al.* 2000] bei Parkinson-Patienten, in denen komplexere Bewegungsmuster als eine Joystickbewegung durchgeführt wurden, zeigten eine deutliche Überaktivität im lateral prämotorischen Kortex. Catalan und Kollegen wiesen außerdem eine Korrelation zwischen der Länge einer motorischen Sequenz und der Überaktivierung dieses Areals nach [Catalan *et*

*al.* 1999]. Bei gesunden Probanden konnte in der fMRT gezeigt werden, dass der lateral prämotorische Kortex umso mehr zur Bewegungsplanung herangezogen wird, je höher die Komplexität einer Bewegung ist [Haslinger *et al.* 2002].

Der lateral prämotorische Kortex als Teil des Arbeitsgedächtnisses entwickelt Bewegungen unter Einbeziehung von im Parietallappen gespeicherten abstrakten Aktionsplänen [Harrington *et al.* 2000]. In anatomischen Studien wurde nachgewiesen, dass der laterale Teil der BA 6 visuell-räumliche Informationen aus dem parietalen Kortex [Glickstein *et al.* 1985] und afferente Bahnen von tiefen zerebellären Kernen [Schell & Strick 1984] erhält. Diese Kenntnisse erklären auch eine bei Parkinson-Patienten gefundene Überaktivität der ipsilateral zur Bewegung gelegenen zerebellären Hemisphäre [Rascol *et al.* 1997], da das Kleinhirn und der lateral prämotorische Kortex gemeinsam mit parietalen Arealen einem motorischen System angehören, das vor allem - jedoch nicht ausschließlich - für die Ausführung von extern getriggerten, komplexen Bewegungen zuständig ist [Passingham 1987; Mushiake *et al.* 1991; Deiber *et al.* 1991; Haslinger *et al.* 2002].

Man nimmt an, dass dieses laterale prämotorische System als Kompensation der Defizite in der kortiko-subkortikalen Schleife zwischen SMA und Basalganglien bei Parkinson-Patienten verstärkt zur Bewegungsinitiierung herangezogen wird [Rascol *et al.* 1997; Samuel *et al.* 1997a; Catalan *et al.* 1999]. Diese kompensatorische Überaktivität würde auch die deutliche Bewegungsverbesserung bei Parkinson-Erkrankten durch Präsentation visueller [Dietz *et al.* 1990; Flowers 1976; Georgiou *et al.* 1994] oder akustischer [Thaut *et al.* 1996; McIntosh *et al.* 1997] Reize erklären. In einer kürzlich erschienenen SPECT-Studie belegten Hanakawa und Kollegen, dass während einer Verbesserung des Gangbildes bei Parkinson-Patienten durch Linien auf dem Boden eine verstärkte Rekrutierung des rechten lateral prämotorischen Kortex mit parietalen und zerebellären Signalanstiegen einher geht [Hanakawa *et al.* 1999]. Auch eine Arbeitsgruppe um Cunnington zeigte im EEG neben einer Amplitudenminderung eine Lateralisierung der bewegungsassoziierten Potentiale bei Parkinson-Patienten im Vergleich zu Gesunden, die sie als Hinweis für die Kompensation des mesialen Defizits durch laterale motorische Systeme deuteten [Cunnington *et al.* 2001].

Der Trend zur Überaktivität im lateral prämotorischen Kortex in unserer Studie weist darauf hin, dass Parkinson-Patienten sogar schon bei sehr einfachen und kurzen Bewegungen den lateral prämotorischen Kortex verstärkt in die Bewegungsplanung einbeziehen, um die Unterfunktion der striatokortikalen Projektionen zu kompensieren. Die Vermutung liegt nahe,

dass es beim Morbus Parkinson zu einer Umstellung von der beeinträchtigten striato-mesialfrontalen hin zu einer relativ intakten Schleife kommt, die den prämotorischen Kortex einbezieht, um die Bewegungsinitiierung zu erleichtern.

#### 4.5 Der Effekt von L-Dopa auf die motorische Aktivierung

In dieser Studie wurde erstmals der Effekt von Levodopa auf bewegungsassoziierte fMRT-BOLD-Signalveränderungen in kortikalen Arealen untersucht. Nach der Applikation von L-Dopa wurde eine signifikante Mehraktivierung des supplementär motorischen Areals bei den Parkinson-Patienten während der Ausführung kurzer Joystickbewegungen gefunden. Im Gegensatz dazu zeigte sich vor L-Dopa-Gabe eine signifikante Signalerhöhung jeweils beidseitig im Bereich des primär motorischen Kortex, im lateral prämotorischen Kortex sowie im superior parietalen Kortex im Vergleich zum On-Zustand.

Prinzipiell muss geklärt werden, ob Levodopa selbst zu Änderungen der zerebralen Durchblutung führt und daher die von uns gefundenen Signalveränderungen nach L-Dopa-Gabe lediglich ein vaskulärer Effekt des Medikamentes sein könnten. Sabatini und Kollegen zeigten bei Apomorphin-naiven Versuchspersonen, dass subkutane Injektionen des Dopaminagonisten Apomorphin die zerebrale Durchblutung erhöhen. Sie vermuteten eine Stimulation peripherer, also außerhalb der Blut-Hirn-Schranke ansässiger, vaskulärer DA-Rezeptoren, die zur Vasodilatation führt. Außerdem wurde von dieser Arbeitsgruppe nachgewiesen, dass die zusätzliche Gabe von Domperidon diesen durchblutungssteigernden Effekt der dopaminergen Substanzen verhindert [Sabatini *et al.* 1991]. Bei Parkinson-Patienten, die eine lang währende dopaminerge Medikation bekamen, zeigte sich allerdings kein vaskulärer Effekt durch die Medikation, unabhängig von einer Domperidon-Behandlung [Jenkins *et al.* 1992]. Da die Hälfte der in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten noch keine chronische dopaminerge Medikation erhielt (siehe Tabelle 1), wurde allen Patienten Domperidon verabreicht, so dass wir davon ausgehen können, dass die gefundenen Aktivierungsveränderungen nicht auf den vaskulären Effekten des Levodopas beruhen, sondern tatsächlich intrazerebrale Aktivitätsveränderungen durch das Medikament darstellen.

Die mit einer klinischen Verbesserung der Akinese einher gehenden Aktivitätsanstiege in rostralen und kaudalen Anteilen der SMA nach L-Dopa-Gabe bei den Parkinson-Patienten stimmen sehr gut mit den Ergebnissen anderer Studien überein. So wurden die Einflüsse

dopaminergem Medikamente [Rascol *et al.* 1997] wie Apomorphin [Jenkins *et al.* 1992; Rascol *et al.* 1992] und Levodopa [Rascol *et al.* 1994] auf die Minderaktivierung im supplementär motorischen Areal beschrieben. In allen genannten Untersuchungen wurde nachgewiesen, dass die Gabe von Dopaminagonisten oder Levodopa die funktionellen Dysfunktionen in der SMA normalisiert.

Auch andere Therapieverfahren wie die Pallidotomie [Ceballos-Baumann *et al.* 1994; Grafton *et al.* 1995; Samuel *et al.* 1997b], die STN-Hochfrequenzstimulation [Ceballos-Baumann *et al.* 1999; Limousin *et al.* 1997] oder die Implantation embryonaler Zellen in das Mittelhirn von Parkinson-Patienten [Ceballos-Baumann *et al.* 1996] führen zu vermehrten Aktivierungen im supplementär motorischen Areal.

In Analogie zu diesen Ergebnissen belegen elektrophysiologische Messungen, dass die frühe Komponente des Bereitschaftspotentials, die als EEG-Korrelat der SMA-Aktivität angesehen wird [Deecke 1987; Eccles 1982; Praamstra *et al.* 1996; Simonetta *et al.* 1991] und bei Parkinson-Patienten [Shibasaki *et al.* 1978; Dick *et al.* 1989; Jahanshahi *et al.* 1995; Cunnington *et al.* 1995] sowie bei Patienten mit Läsionen der SMA [Deecke *et al.* 1987] oder der Basalganglien [Fève *et al.* 1994] reduziert ist, nach einer effizienten Behandlung der durch die Grunderkrankung hervorgerufenen Akinese normalisiert werden kann [Dick *et al.* 1987; Fève *et al.* 1992; Gerschlagler *et al.* 1999].

Durch die Gabe von Levodopa kommt es zu einer Verbesserung des dopaminergen Defizits der Basalganglien und damit zu einer Normalisierung der kortiko-striato-kortikalen Schleife [Jenkins *et al.* 1992], die in einer sekundären partiellen Reafferenzierung des supplementär motorischen Areals resultiert [Rascol *et al.* 1992]. Klinisch gehen diese Effekte mit einer signifikanten Verbesserung der Akinese einher [Jenkins *et al.* 1992].

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass sich durch dopaminerge Medikation trotz einer signifikanten Akinesebesserung (vgl. Tabelle 1) die Funktion der striato-mesialfrontalen Schleife zwar verbessern, aber letztlich nur teilweise wiederherstellen lässt, denn im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe zeigten die Parkinson-Patienten auch nach L-Dopa-Gabe noch immer eine signifikante Minderaktivierung der SMA (vgl. Abbildung 11c).

Eine neue Erkenntnis dieser Studie ist, dass durch die Gabe von Levodopa parallel zu der Verbesserung der mesial prämotorischen Funktion auch die kortikalen Überaktivierungen im primär motorischen und im lateral prämotorischen Kortex relativ normalisiert werden. Bisher wurde in PET- [Samuel *et al.* 1997a] und fMRT-Studien [Sabatini *et al.* 2000]

lediglich die vermehrte Aktivität im lateral prämotorischen und primär motorischen Kortex bei Parkinson-Patienten im Off-Zustand beschrieben. Dopaminerge Effekte auf diese Dysfunktionen wurden jedoch nicht untersucht.

Lediglich eine SPECT-Studie, in der eine Überaktivierung der ipsilateralen zerebellären Hemisphäre bei Parkinson-Erkrankten gezeigt wurde, wies nach, dass durch Applikation dopaminergener Medikamente diese Dysfunktion wieder normalisiert werden konnte [Rascol *et al.* 1997]. Das Zerebellum gehört zusammen mit dem lateral prämotorischen Kortex zu einem motorischen System, das hauptsächlich für die Ausführung extern getriggert Bewegungen zuständig ist [Haslinger *et al.* 2002]. Vermehrte Aktivierungen dieses neuronalen Netzwerkes bei Parkinson-Patienten werden als Kompensation für die defekte motorische Schleife zwischen Basalganglien, Thalamus und SMA, die vor allem an der Generierung intern generierter Bewegungen beteiligt ist, angesehen [Rascol *et al.* 1997; Sabatini *et al.* 2000; Samuel *et al.* 1997a]. Diese stärkere Inanspruchnahme erklärt die Fähigkeit der Patienten, ihre Bewegungen durch Zuhilfenahme externer Stimuli zu verbessern, wie bei der klinischen Beobachtung, dass Parkinson-Patienten Schwierigkeiten haben, einen Ball zu werfen, während sie ohne weiteres in der Lage sind, einen von jemandem geworfenen Ball aufzufangen [Georgiou *et al.* 1994].

Nach der Verminderung des dopaminergen Defizits der Basalganglien durch die Gabe von Levodopa kann die mesiale motorische Schleife wieder an der Bewegungsplanung teilnehmen, und die kompensatorischen Überaktivierungen in der lateralen motorischen Schleife zwischen lateral prämotorischem Kortex und Zerebellum treten zurück. Diese Hypothese wird durch die relativ verminderte Aktivität im lateral prämotorischen Kortex nach L-Dopa-Gabe in unserer Studie gestützt (vgl. Abbildungen 9 und 10).

Die Mehraktivierung im primär motorischen Kortex wird von Sabatini [Sabatini *et al.* 2000] ebenfalls als Kompensationsmechanismus für die defizitäre mesiale motorische Schleife angesehen. Einen indirekten Beweis für die pathophysiologische Bedeutung des primär motorischen Kortex bei Morbus Parkinson liefern PET-Studien während STN-Stimulation. Zwei voneinander unabhängige Arbeiten zeigten bei einer effizienten, die Akinese verbessernden STN-Stimulation eine starke Verminderung des regionalen zerebralen Blutflusses im primär motorischen Kortex im Vergleich zur Off-Kondition [Ceballos-Baumann *et al.* 1999; Limousin *et al.* 1997]. Wir konnten erstmals in der vorliegenden Studie belegen, dass durch L-Dopa-Gabe im primär motorischen Kortex die motorischen Funktionen der Parkinson-Patienten teilweise normalisiert werden können. Auch hier könnte die

funktionelle Reafferenzierung der mesialen motorischen Schleife durch Verbesserung des dopaminergen Defizits zu einer verminderten Kompensationsnotwendigkeit durch den primär motorischen Kortex führen.

Eine andere Erklärungsmöglichkeit für den Effekt von Levodopa auf die primär motorischen Dysfunktionen bei Parkinson-Patienten liefern Studien, in denen die Erregbarkeit primär motorischer kortiko-kortikaler inhibitorischer Kreisläufe vor und nach dopaminergem Therapie mit EMG und transkranieller Magnetstimulation untersucht wurden [Ridding *et al.* 1995]. Bei den Patienten im Off-Zustand wurde eine Verminderung dieser Inhibition im Vergleich zu gesunden Probanden beschrieben, die sich nach L-Dopa-Gabe verbesserte. Diese Veränderungen werden mit der Dysfunktion in den Basalganglien und inhibitorischen thalamo-kortikalen Verbindungen in Zusammenhang gebracht [Dioszeghy *et al.* 1999].

Da BOLD-Signalveränderungen keine Aussage darüber zulassen, ob die zugrunde liegenden neuronalen Ereignisse exzitatorischen oder inhibitorischen Charakter besitzen [Nudo & Masterton 1986] und vor allem präsynaptische Aktivität zu Blutflusserhöhungen führt [Duncan *et al.* 1987], könnte eine gestörte kortiko-kortikale Inhibition ebenfalls für die Mehraktivierung im primär motorischen Areal bei Parkinson-Patienten im Off verantwortlich sein. Da diese Inhibition wie auch die Überaktivität im primär motorischen Kortex durch L-Dopa-Gabe normalisiert wird [Ridding *et al.* 1995], könnte auch diese Funktionsstörung als Erklärung für die in unserer Studie gefundenen Aktivierungsunterschiede zu den gesunden Probanden dienen (vgl. Abbildungen 9 und 11d). Eine erhöhte Aktivität im primär motorischen Kortex könnte demnach zu der gestörten kortiko-kortikalen Inhibition passen und ein neuronales Substrat des Rigors darstellen.

In der vorliegenden Studien waren bei Parkinson-Patienten vor L-Dopa-Gabe die BOLD-Signalanstiege im superior parietalen Kortex beidseits signifikant höher als nach Medikamenteneinnahme. Diese dopaminerge Modulation ist bisher noch nicht beschrieben worden. Der Befund legt die Vermutung nahe, dass L-Dopa eine unphysiologische parietale Aktivität bei Parkinson-Patienten modifiziert. Wir konnten – im Gegensatz zu anderen PET- [Samuel *et al.* 1997a; Catalan *et al.* 1999] oder fMRT- [Sabatini *et al.* 2000] Studien - keine Überaktivität im parietalen Kortex bei Parkinson-Patienten vor bzw. nach L-Dopa-Gabe im Vergleich zu den Gesunden feststellen. In den genannten Studien wurden allerdings wesentlich komplexere sequentielle Bewegungen untersucht. Da die Aktivität im superior



parietalen Kortex direkt mit der Komplexität einer motorischen Aufgabe korreliert [Haslinger *et al.* 2002] und eine einzelne Joystickbewegung sehr wenig Arbeitsgedächtnis im Vergleich zu verschiedenen sequentiellen Fingertappingaufgaben benötigt, ist es möglich, dass deshalb in unserer Studie keine signifikanten Überaktivierungen gezeigt werden konnten. Jedoch wurde zum ersten Mal ein Effekt von Levodopa auf die Aktivierung im superior parietalen Areal nachgewiesen.

Enge anatomische Verbindungen zwischen der Brodmann Area 7 und lateralen und mesialen prämotorischen Arealen lassen auf eine wichtige Rolle dieses Gebietes bei der Bewegungsplanung schließen [Godschalk *et al.* 1984; Petrides & Pandya 1984; Cavada & Goldman-Rakic 1989]; [Luppino *et al.* 1993]. Da angenommen wird, dass der superior parietale Kortex ein Bestandteil des lateral prämotorischen Systems ist [Haslinger *et al.* 2002], wird die Überaktivierung in diesem Gebiet gemeinsam mit der vermehrten Aktivität im lateral prämotorischen Kortex und im Zerebellum als Indiz für eine Kompensation der defizitären mesial prämotorischen Schleife durch laterale motorische Systeme verstanden [Rascol *et al.* 1997; Sabatini *et al.* 2000; Samuel *et al.* 1997a].

Vor diesem Hintergrund lässt sich die in dieser Studie beschriebene Modulation der Aktivierung durch L-Dopa als Hinweis auf eine geringere Inanspruchnahme des lateralen Systems nach L-Dopa-Gabe verstehen, da nach Medikation die Integrität der mesialen Schleife partiell wiederhergestellt wird.

Die vorliegende Arbeit ist die erste Studie, in der die dopaminerge Modulation prämotorischer Areale bei Morbus Parkinson mit der ereigniskorrelierten, funktionellen Kernspintomographie untersucht wurde. Dabei konnte eine supplementär motorische Minderaktivierung durch die Gabe von L-Dopa teilweise normalisiert werden. Erstmals konnte mit dieser Methode gezeigt werden, dass die Gabe dopaminergener Medikation sogar einen normalisierenden Einfluss auf Generierung einfacher, kurzer Bewegungen im Gehirn von Parkinson-Patienten hat. Auch konnte erstmalig nachgewiesen werden, dass die Mehraktivierungen im lateral prämotorischen und primär motorischen Kortex selbst bei einfachen, kurzen Bewegungen auftreten und ebenfalls durch dopaminerge Medikation relativ normalisiert werden. Darüber hinaus verdeutlichte unsere Studie bei Parkinson-Patienten einen dopaminergen Effekt im Sinne einer verminderten Aktivierung im superior parietalen Kortex während der Ausführung sehr kurzer, einfacher Bewegungen.

Diese Überaktivierungen werden als Ausdruck eines Kompensationsmechanismus für die defizitäre mesiale motorische Schleife verstanden. L-Dopa-Gabe verschiebt die motorischen Aktivierungen teilweise wieder in Richtung Basalganglien und SMA.

## 5 Ausblick

Mit Hilfe der exzellenten zeitlichen Auflösung der funktionellen Kernspintomographie wird es in Zukunft möglich sein, genauere Erkenntnisse über die Bewegungsabläufe im Gehirn von Gesunden und Kranken zu erhalten. Besonders die ereigniskorrelierte, funktionelle Kernspintomographie wird dazu beitragen, die genaue zeitliche Sequenz der Aktivierung unterschiedlicher Hirnstrukturen zu klären, so dass man genauer Aufschluss über die einzelnen Funktionen einzelner Areale erhalten wird. Durch das bessere Verständnis von Anatomie und Funktion des Gehirns werden diese Kenntnisse nicht nur bei der Parkinson-Erkrankung, sondern auch bei anderen neurologischen und psychiatrischen Störungen zu weiteren therapeutischen Fortschritten führen.

## 6 Zusammenfassung

Die vorliegende Studie untersuchte erstmalig die motorische Aktivierung im Gehirn von Parkinson-Patienten in einem milden Krankheitsstadium (Hoehn & Yahr 1,5) mit Hilfe der ereigniskorrelierten, funktionellen Kernspintomographie. Acht Patienten mit einem rechtsbetonten idiopathischen Parkinson-Syndrom vom akinetisch-rigiden Typ und acht gesunde Probanden wurden eingeschlossen. Die Versuchspersonen sollten während des motorischen Paradigmas einen Joystick nach einem externen Triggersignal in eine frei gewählte Richtung und wieder zurück zur Mittelstellung bewegen. Die Patienten wurden im Off-Zustand und nach Gabe von 250 mg Levodopa untersucht. Klinisch zeigte sich eine signifikante Verbesserung der motorischen Symptome im motorischen Teil der Unified Parkinson's Disease Rating Scale nach der Medikation.

Mit Hilfe dieser neuen Methode war es möglich, die Ergebnisse vorangegangener PET-, SPECT- und fMRT-Studien nachzuvollziehen: Die Patienten zeigten verglichen mit den gesunden Probanden eine bewegungsassoziierte Minderaktivierung des mesial prämotorischen Kortex (rostrale und kaudale SMA), die sich nach Gabe von Levodopa teilweise normalisierte. Diese Minderaktivierung der SMA bei Parkinson-Patienten wird als funktionelle Deafferenzierung durch das dopaminerge Defizit der Basalganglien aufgrund der nigrostriatalen Degeneration interpretiert. Die Gabe dopaminerger Substanzen führt zu einer relativen Normalisierung der Dysfunktionen dieser mesialen motorischen Schleife.

Außerdem fanden sich bei den Patienten signifikante bewegungsassoziierte Mehraktivierungen im primär motorischen Kortex und im lateral prämotorischen Kortex im Vergleich zu Gesunden. Diese Überaktivierungen ließen sich ebenfalls durch die Gabe von Levodopa teilweise normalisieren. Sie werden als Kompensationsmechanismus für die durch das dopaminerge Defizit der Basalganglien beeinträchtigte mesiale motorische Schleife gedeutet, wobei eine kortiko-zerebello-thalamo-kortikale motorische Schleife vermehrt in die Steuerung motorischer Funktionen einbezogen wird. Die funktionelle Reafferenzierung der SMA durch dopaminerge Medikation bewirkt offenbar eine verminderte Nutzung dieses Kompensationsmechanismus.

Zusätzlich fanden wir eine dopaminerge Modulation im superior parietalen Kortex, die bislang nicht beschrieben wurde. Als Teil des lateralen motorischen Systems wird auch dieses Areal zur Kompensation des mesialen Defizits herangezogen. Nach einer Verbesserung der Funktionen der mesialen motorischen Schleife, vor allem der SMA, durch die Medikation kommt es zu einer verringerten Nutzung des superior parietalen Kortex.

Hervorzuheben ist, dass in dieser Studie erstmals bei Parkinson-Patienten in einem sehr milden Stadium der Erkrankung die bereits bekannten motorischen Defizite nachgewiesen wurden.

Außerdem ist es in der vorliegenden Arbeit erstmalig gelungen, die mesiale Minderaktivierung und die kompensatorische Mehraktivierung des lateral motorischen Systems bei sehr kurzen, einfachen Bewegungen zu demonstrieren. Bisherige Studien bedienten sich sehr komplexer motorischer Paradigmen oder analysierten Bewegungsblöcke mit Blockdesign. Diese Paradigmen haben den Nachteil, dass aufmerksamkeitspezifische Veränderungen und die Abrufung erlernter Routinen ebenfalls zu Aktivierungen im Gehirn führen. Die dabei gefundenen Aktivierungen konnten demnach nicht ausschließlich mit den ausgeführten Bewegungen in Zusammenhang gebracht werden. In der vorliegenden Studie machten wir uns die exzellente zeitliche Auflösung der ereigniskorrelierten, funktionellen Kernspintomographie zunutze und konnten dadurch direkt die hämodynamischen Antworten auf Bewegungen von einer Sekunde Dauer analysieren.

Die von uns gefundenen Aktivierungen bei Parkinson-Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden spiegeln sehr zuverlässig die bewegungsassoziierten, motorischen Dysfunktionen und deren relative Normalisierung nach dopaminergem Medikation wider.

## Glossar und Abkürzungen

<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>AC</b>	Commissura anterior
<b>Apomorphin</b>	Dopaminagonist
<b>BA</b>	Brodmann Area
<b>Benserazid</b>	Dopa-Decarboxylase-Hemmer, passiert nicht die Blut-Hirn-Schranke und verhindert dadurch den peripheren Abbau von L-Dopa. Wird in Kombination mit L-Dopa in der Parkinson-Therapie eingesetzt.
<b>BOLD-Effekt</b>	<b>B</b> lood- <b>o</b> xxygenation- <b>l</b> evel- <b>d</b> eependent, durch paramagnetische Eigenschaften des Desoxyhämoglobins besteht in T2*-gewichteten Aufnahmen eine inverse Korrelation zwischen der Desoxyhämoglobinkonzentration des Blutes und der Signalintensität des Bildes
<b>Bromocriptin</b>	Dopaminagonist
<b>bzw.</b>	Beziehungsweise
<b>d.h.</b>	das heißt
<b>D1-/D2-Rezeptor</b>	Dopaminrezeptoren im Gehirn
<b>DA</b>	Dopamin, Neurotransmitter
<b>Designmatrix</b>	Reflektiert die funktionellen Messungen entweder einer Versuchsperson oder der gesamten Studie. Hier werden die Runs eingetragen mit den im Paradigma verwendeten Zeiten der Aufgabe. Auf der Designmatrix basieren die statistischen Berechnungen, die zu den funktionellen Karten führen
<b>Domperidon</b>	Benzimidazol-Derivat, wirkt durch Blockade von Dopaminrezeptoren in der Area postrema antiemetisch und verhindert durch Blockade extrazerebraler Dopaminrezeptoren an Gefäßen einen dopaminerg induzierten Blutflussanstieg
<b>EEG</b>	Elektroenzephalographie
<b>EPI</b>	Echo Planar Imaging = Echo Planare Bildgebung, sehr schnelle Bildgebung, die für die meisten funktionellen Studien verwendet wird, sehr laut und mit Bildverzerrungen und Signalinhomogenitäten belastet
<b>FMRT</b>	Funktionelle Magnetresonanztomographie, synonym funktionelle Kernspintomographie. Beruht auf dem BOLD-Effekt
<b>GPe</b>	Globus pallidus externus
<b>GPI</b>	Globus pallidus internus
<b>Hz</b>	Hertz, Maßeinheit der Frequenz (1/min)
<b>Koregistrierung</b>	Bilder unterschiedlicher Modalität (z.B. EPI und T1) werden durch affine Transformation aufeinander abgebildet.
<b>L-Dopa</b>	Levodopa, Vorstufe des Dopamins, wird im Körper durch die

	DOPA-Decarboxylase zu Dopamin umgewandelt. Da L-Dopa im Gegensatz zu Dopamin die Blut-Hirn-Schranke passieren kann, wird es in Kombination mit einem peripheren Decarboxylasehemmer (z.B. Benserazid) bei der Therapie des Morbus Parkinson eingesetzt.
<b>M1</b>	Primär motorischer Kortex, Brodmann Area 4
<b>Mg</b>	Milligramm
<b>Ms</b>	Millisekunde
<b>MPTP</b>	1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin, Neurotoxin, das selektiv die Substantia nigra schädigt und im Tierversuch als Modell für Parkinson-Syndrome verwandt wird.
<b>Normalisierung</b>	Rechenvorgang, bei dem ein anatomischer Raum (z.B. das aufgenommene Gehirn) auf einen anderen standardisierten Raum mathematisch abgebildet wird, um Gruppenvergleiche durchführen zu können.
<b>Off</b>	Parkinson-Patienten im nicht-therapierten Zustand (ohne dopaminerge Medikamente, Tiefenhirnstimulation oder stereotaktische Eingriffe)
<b>On</b>	Parkinson-Patienten im therapierten Zustand, d.h. während der Wirkung dopaminergere Medikamente oder effizienter Tiefenhirnstimulation
<b>Paradigma</b>	In der funktionellen Bildgebung die vom Patienten zu bewältigende Aufgabe einschließlich des zeitlichen Ablaufes innerhalb eines ‚Runs‘
<b>PC</b>	Commissura posterior
<b>PET</b>	Positronenemissionstomographie, radioaktiv markierte Substanzen (z.B. $C^{15}O_2$ oder $H_2^{15}O$ ) werden der Versuchsperson appliziert. Die abgestrahlten Positionen können im Ringdetektor erfasst werden. Erhöhte Signale entstehen in Gebieten, in denen der Tracer besonders hohe Konzentrationen erreicht, z.B. in Gebieten mit erhöhtem Blutfluss.
<b>Pixel</b>	Bildpunkt
<b>Pulswinkel <math>\alpha</math></b>	= flip angle, Anregungspuls (auch B1-Puls), beeinflusst die Kontrastwichtung und das Signal-Rausch-Verhältnis bei der Bildgebung. Der Pulswinkel $\alpha$ ist von der TR abhängig
<b>RCBF</b>	Regional cerebral blood flow, regionaler zerebraler Blutfluss.
<b>Realignment</b>	Bewegungskorrektur in SPM, bei der durch affine Transformation und Sinc Interpolation Zeitserien aufeinander abgebildet werden, um Artefakte durch Kopfbewegungen zu verringern.
<b>Run</b>	Viele Mehrschichtbilder, die hintereinander automatisiert ohne Unterbrechung aufgezeichnet werden
<b>S</b>	Sekunde
<b>Scan</b>	Ein einzelnes Mehrschichtbild
<b>SD</b>	Standardabweichung

<b>Session</b>	Alle Messungen an einem Probanden
<b>Slice timing</b>	In der EPI-Bildgebung werden die Bilder der Schichten eines Scans sequentiell aufgezeichnet. Die Aufzeichnung einer Schicht dauert hier etwa 85 ms, eines Scans 506 ms. Deshalb ist jede Schicht zu einer leicht unterschiedlichen Zeit aufgezeichnet. Die Funktion ‚slice timing‘ in SPM99 interpoliert die Bilder aus aufeinander folgenden Scans so, dass die entstehende Zeitreihe aus diskreten Zeiten für das gesamte akquirierte Volumen besteht.
<b>SMA</b>	Supplementär motorisches Areal, mesial prämotorischer Kortex, mesiale Brodmann Area 6, wird unterteilt in einen rostralen (Prä-SMA) und einen kaudalen (SMA proper) Anteil
<b>Smoothing</b>	Räumlicher Tiefpassfilter oder Weichzeichner. Die Folge des Smoothing ist eine Reduzierung des Rauschens in den Bildern und Zeitreihen. Smoothing hat auch eine unter Umständen irreführende Vergrößerung der aktivierten Region zur Folge.
<b>SNC</b>	Substantia nigra Pars compacta
<b>SNr</b>	Substantia nigra Pars reticularis
<b>sog.</b>	sogenannte/r/s
<b>SPECT</b>	Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie. Durch i.v.-Applikation von Gammastrahlern (z.B. $^{133}\text{Xe}$ ) können Veränderungen im Blutfluss durch Konzentrationsveränderungen des Tracers mit Hilfe der Gammakamera aufgenommen werden.
<b>SPM</b>	Statistical parametric mapping, Statistikprogramm zur Auswertung funktioneller MRT-Datensätze
<b>STN</b>	Nucleus subthalamicus
<b>T1-Kontrast</b>	Kontrast, der sich sehr gut eignet, Liquor (schwarz), graue Substanz (grau) und weiße Substanz (weiß) zu unterscheiden, wird in der funktionellen Bildgebung für anatomische Bilder verwendet, auf denen die funktionellen Karten abgebildet werden.
<b>T2*-Kontrast</b>	Kontrast, der bei BOLD-Bildgebung verwendet wird. Erfordert relativ lange Echozeit (TE) und angepassten Pulswinkel $\alpha$ .
<b>T2-Kontrast</b>	Kontrast, der in der funktionellen Bildgebung keine Rolle spielt, sich aber in anderen Bereichen der Neurobildgebung bewährt hat
<b>TE</b>	Echozeit, ist die nominelle Zeit, die zwischen dem Anregungspuls und der Akquisition des den Kontrast determinierenden Datenpunktes verstreicht, angegeben in ms.
<b>TMS</b>	Transkranielle Magnetstimulation
<b>TR</b>	Repetitionszeit, im allgemeinen die Zeit zwischen 2 Anregungspulsen, bei der EPI-Bildgebung ist TR die Zeit, die für einen Scan benötigt wird, angegeben in ms
<b>u.a.</b>	unter anderem
<b>UPDRS</b>	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
<b>VL</b>	Nucleus ventrolateralis thalami



<b>VLo</b>	Nucleus ventrolateralis Pars oralis
<b>Voxel</b>	Datensatz, der eine definierte 3D-Volumeneinheit des untersuchten Gewebes darstellt und in dem Signaländerungen auftreten können. Im Gehirn setzt sich ein Voxel aus der Gesamtheit der darin enthaltenen Nervenzellen, Gefäße, Gliazellen und extrazellulärer Matrix zusammen, die in ihrer Gesamtheit das Signalverhalten bestimmen. Ein Voxel präsentiert sich in einem zweidimensionalen Bild als Pixel.
<b>VPLo</b>	Nucleus ventralis posterolateralis Pars oralis

## Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1 Grafik N. Kämpfe, modifiziert nach [Alexander & Crutcher 1990, S. 267; Bergman *et al.* 1990, S. 1436; Conrad 1996, S. 23]
- Abb. 2 Grafik N. Kämpfe, modifiziert nach [Alexander & Crutcher 1990, S. 267; Bergman *et al.* 1990, S. 1436; Conrad 1996, S. 23]
- Abb. 3 Grafik N. Kämpfe
- Abb. 4 Grafik N. Kämpfe
- Abb. 5 Grafik N. Kämpfe
- Abb. 6 Grafik N. Kämpfe
- Abb. 7 Grafik N. Kämpfe
- Abb. 8 Grafik N. Kämpfe
- Abb. 9 Grafik N. Kämpfe
- Abb. 10 Grafik N. Kämpfe
- Abb. 11a-d Grafik N. Kämpfe

## Literaturverzeichnis

- Aizawa H, Mushiake H, Tanji J.** An output zone of the monkey primary motor cortex specialized for bilateral hand movements. *Exp.Brain Res.* 1990; 82: 219-221.
- Alexander GE & Crutcher MD.** Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *TINS* 1990; 13: 266-271.
- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL.** Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu.Rev.Neurosci.* 1986; 9: 357-381.
- Allison JD, Meador KJ, Loring DW, Figueroa RE, Wright JC.** Functional MRI cerebral activation and deactivation during finger movement. *Neurology* 2000; 54: 135-142.
- Armand J.** The origin, course and terminations of corticospinal fibers in various mammals. *Prog.Brain Res.* 1982; 57: 329-360.
- Bandettini PA, Wong EC, Hinks RS, Tikofsky RS, Hyde JS.** Time course EPI of human brain function during task activation. *Magn Reson.Med.* 1992; 25: 390-397.
- Barbas H & Pandya DN.** Architecture and frontal cortical connections of the premotor cortex (area 6) in the rhesus monkey. *J Comp Neurol.* 1987; 256: 211-228.
- Belliveau JW, Kennedy DN, Jr., McKinstry RC, Buchbinder BR, Weisskoff RM, Cohen MS, Vevea JM, Brady TJ, Rosen BR.** Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science* 1991; 254: 716-719.
- Belliveau JW, Kwong KK, Kennedy DN, Baker JR, Stern CE, Benson R, Chesler DA, Weisskoff RM, Cohen MS, Tootell RB, .** Magnetic resonance imaging mapping of brain function. Human visual cortex. *Invest Radiol.* 1992; 27 Suppl 2: S59-S65.
- Benabid AL, Pollak P, Gross C, Hoffmann D, Benazzouz A, Gao DM, Laurent A, Gentil M, Perret J.** Acute and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Stereotact.Funct.Neurosurg.* 1994; 62: 76-84.
- Benabid AL, Pollak P, Seigneuret E, Hoffmann D, Gay E, Perret J.** Chronic VIM thalamic stimulation in Parkinson's disease, essential tremor and extra-pyramidal dyskinesias. *Acta Neurochir.Suppl.(Wien)* 1993; 58: 39-44.
- Benecke R, Dick JP, Rothwell JC, Day BL, Marsden CD.** Increase of the Bereitschaftspotential in simultaneous and sequential movements. *Neurosci.Lett.* 1985; 62: 347-352.
- Benecke R, Rothwell JC, Dick JP, Day BL, Marsden CD.** Simple and complex movements off and on treatment in patients with Parkinson's disease. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 1987; 50: 296-303.
- Bergman H, Wichmann T, DeLong MR.** Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 1990; 249: 1436-1438.

- Bloch M, Hansen WW, Packard M.** The Nuclear Induction Experiment. *Phys.Rev.* 1946; 70: 474.
- Boecker H, Dagher A, Ceballos-Baumann AO, Passingham RE, Samuel M, Friston KJ, Poline J, Dettmers C, Conrad B, Brooks DJ.** Role of the human rostral supplementary motor area and the basal ganglia in motor sequence control: investigations with H2 15O PET. *J.Neurophysiol.* 1998; 79: 1070-1080.
- Boecker H, Kleinschmidt A, Requardt M, Hanicke W, Merboldt KD, Frahm J.** Functional cooperativity of human cortical motor areas during self- paced simple finger movements. A high-resolution MRI study. *Brain* 1994; 117: 1231-1239.
- Boecker H, Wills AJ, Ceballos-Baumann A, Samuel M, Thomas DG, Marsden CD, Brooks DJ.** Stereotactic thalamotomy in tremor-dominant Parkinson's disease: an H2(15)O PET motor activation study. *Ann.Neurol.* 1997; 41: 108-111.
- Bonda E, Frey S, Petrides M.** Evidence for a dorso-medial parietal system involved in mental transformations of the body. *J Neurophysiol.* 1996; 76: 2042-2048.
- Bonda E, Petrides M, Frey S, Evans A.** Neural correlates of mental transformations of the body-in-space. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 1995; 92: 11180-11184.
- Brodmann K.** Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellaufbaus. Leipzig: Barth, 1909.
- Brooks DJ, Ibanez V, Sawle GV, Quinn N, Lees AJ, Mathias CJ, Bannister R, Marsden CD, Frackowiak RS.** Differing patterns of striatal 18F-dopa uptake in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Ann.Neurol.* 1990; 28: 547-555.
- Catalan MJ, Honda M, Weeks RA, Cohen LG, Hallett M.** The functional neuroanatomy of simple and complex sequential finger movements: a PET study. *Brain* 1998; 121: 253-264.
- Catalan MJ, Ishii K, Honda M, Samii A, Hallett M.** A PET study of sequential finger movements of varying length in patients with Parkinson's disease. *Brain* 1999; 122: 483-495.
- Cavada C & Goldman-Rakic PS.** Posterior parietal cortex in rhesus monkey: II. Evidence for segregated corticocortical networks linking sensory and limbic areas with the frontal lobe. *J Comp Neurol.* 1989; 287: 422-445.
- Ceballos-Baumann AO, Boecker H, Bartenstein P, von FI, Riescher H, Conrad B, Moringlane JR, Alesch F.** A positron emission tomographic study of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease: enhanced movement-related activity of motor-association cortex and decreased motor cortex resting activity. *Arch.Neurol.* 1999; 56: 997-1003.
- Ceballos-Baumann AO, Jenkins IH, Morrish PR, Odin P, Lindvall O, Brooks DJ.** Increase of movement related activity after foetal mesencephalic grafting in Parkinson's disease [abstract]. *Neurology* 1996; 46 (suppl.2): A458.

- Ceballos-Baumann AO, Obeso JA, Vitek JL, DeLong MR, Bakay R, Linazasoro G, Brooks DJ.** Restoration of thalamocortical activity after posteroventral pallidotomy in Parkinson's disease [letter]. *Lancet* 1994; 344: 814.
- Ceballos-Baumann AO, Passingham RE, Marsden CD, Brooks DJ.** Motor reorganization in acquired hemidystonia. *Ann.Neurol.* 1995; 37: 746-757.
- Chen R, Cohen LG, Hallett M.** Role of the ipsilateral motor cortex in voluntary movement. *Can.J Neurol.Sci.* 1997; 24: 284-291.
- Chen W & Ogawa S.** Principles of BOLD Functional MRI. In: Moonen CTW, Bandettini PA (Hrsg.). *Functional MRI.* Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1999: 103-13.
- Chiappa KH, Cros D, Kiers L, Triggs W, Clouston P, Fang J.** Crossed inhibition in the human motor system. *J Clin.Neurophysiol.* 1995; 12: 82-96.
- Chollet F, DiPiero V, Wise RJ, Brooks DJ, Dolan RJ, Frackowiak RS.** The functional anatomy of motor recovery after stroke in humans: a study with positron emission tomography. *Ann.Neurol.* 1991; 29: 63-71.
- Colebatch JG, Deiber MP, Passingham RE, Friston KJ, Frackowiak RS.** Regional cerebral blood flow during voluntary arm and hand movements in human subjects. *J Neurophysiol.* 1991; 65: 1392-1401.
- Connelly A, Jackson GD, Frackowiak RS, Belliveau JW, Vargha-Khadem F, Gadian DG.** Functional mapping of activated human primary cortex with a clinical MR imaging system. *Radiology* 1993; 188: 125-130.
- Conrad B.** Pathophysiologie der Bewegungsstörungen. In: Conrad B, Ceballos-Baumann AO (Hrsg.). *Bewegungsstörungen in der Neurologie: Richtig erkennen und behandeln.* Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1996: 11-29.
- Culham JC & Kanwisher NG.** Neuroimaging of cognitive functions in human parietal cortex. *Curr.Opin.Neurobiol.* 2001; 11: 157-163.
- Cunnington R, Iansek R, Bradshaw JL, Phillips JG.** Movement-related potentials in Parkinson's disease. Presence and predictability of temporal and spatial cues. *Brain* 1995; 118: 935-950.
- Cunnington R, Lalouschek W, Dirnberger G, Walla P, Lindinger G, Asenbaum S, Brucke T, Lang W.** A medial to lateral shift in pre-movement cortical activity in hemi-Parkinson's disease. *Clin.Neurophysiol.* 2001; 112: 608-618.
- Deecke L.** Bereitschaftspotential as an indicator of movement preparation in supplementary motor area and motor cortex. *Ciba.Found.Symp.* 1987; 132: 231-250.
- Deecke L.** Electrophysiological correlates of movement initiation. *Rev.Neurol.(Paris.)* 1990; 146: 612-619.
- Deecke L, Lang W, Heller HJ, Hufnagl M, Kornhuber HH.** Bereitschaftspotential in patients with unilateral lesions of the supplementary motor area.

J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry 1987; 50: 1430-1434.

**Deecke L, Scheid P, Kornhuber HH.** Distribution of readiness potential, pre-motor positivity, and motor potential of the human cerebral cortex preceding voluntary finger movements. *Exp.Brain Res.* 1969; 7: 158-168.

**Deiber MP, Ibanez V, Sadato N, Hallett M.** Cerebral structures participating in motor preparation in humans: a positron emission tomography study. *J.Neurophysiol.* 1996; 75: 233-247.

**Deiber MP, Passingham RE, Colebatch JG, Friston KJ, Nixon PD, Frackowiak RS.** Cortical areas and the selection of movement: a study with positron emission tomography. *Exp.Brain Res.* 1991; 84: 393-402.

**DeLong MR.** Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends.Neurosci.* 1990; 13: 281-285.

**DeLong MR.** Overview of basal ganglia function. In: Mano N, Hamada I, DeLong MR (Hrsg.). *Role of the cerebellum and basal ganglia in voluntary movement.* Amsterdam, London, New York, Tokyo: Excerpta medica, 1993: 65-70.

**Dick JP, Benecke R, Rothwell JC, Day BL, Marsden CD.** Simple and complex movements in a patient with infarction of the right supplementary motor area. *Mov.Disord.* 1986; 1: 255-266.

**Dick JP, Cantello R, Buruma O, Gioux M, Benecke R, Day BL, Rothwell JC, Thompson PD, Marsden CD.** The Bereitschaftspotential, L-DOPA and Parkinson's disease. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 1987; 66: 263-274.

**Dick JP, Cowan JM, Day BL, Berardelli A, Kachi T, Rothwell JC, Marsden CD.** The corticomotoneurone connection is normal in Parkinson's disease. *Nature* 1984; 310: 407-409.

**Dick JP, Rothwell JC, Day BL, Cantello R, Buruma O, Gioux M, Benecke R, Berardelli A, Thompson PD, Marsden CD.** The Bereitschaftspotential is abnormal in Parkinson's disease. *Brain* 1989; 112: 233-244.

**Dietz MA, Goetz CG, Stebbins GT.** Evaluation of a modified inverted walking stick as a treatment for parkinsonian freezing episodes. *Mov Disord.* 1990; 5: 243-247.

**Dioszeghy P, Hidasi E, Mechler F.** Study of central motor functions using magnetic stimulation in Parkinson's disease. *Electromyogr.Clin.Neurophysiol.* 1999; 39: 101-105.

**Donchin O, Gribova A, Steinberg O, Bergman H, Vaadia E.** Primary motor cortex is involved in bimanual coordination. *Nature* 1998; 395: 274-278.

**Dum RP & Strick PL.** The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. *J Neurosci.* 1991; 11: 667-689.

**Duncan GE & Stumpf WE.** Brain activity patterns: assessment by high resolution radiographic imaging of radiolabeled 2-deoxyglucose and glucose uptake. *Prog.Neurobiol.*

1991; 37: 365-382.

**Duncan GE, Stumpf WE, Pilgrim C.** Cerebral metabolic mapping at the cellular level with dry-mount autoradiography of [3H]2-deoxyglucose. *Brain Res.* 1987; 401: 43-49.

**Duus P.** Neurologisch-topische Diagnostik: Anatomie, Physiologie, Klinik. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1995.

**Eccles JC.** The initiation of voluntary movements by the supplementary motor area. *Arch.Psychiatr.Nervenkr.* 1982; 231: 423-441.

**Evans AJ, Hedlund LW, Herfkens RJ, Utz JA, Fram EK, Blinder RA.** Evaluation of steady and pulsatile flow with dynamic MRI using limited flip angles and gradient refocused echoes. *Magn Reson.Imaging* 1987; 5: 475-482.

**Evarts EV, Teravainen H, Calne DB.** Reaction time in Parkinson's Disease. *Brain* 1981; 104: 167-186.

**Fahn S & Elton R.** Committee atmotUPsDRSD. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne D (Hrsg.). *Recent developments in Parkinson's Disease.* New York: Mac Millan, 1987: 153-63.

**Ferrier D.** Experiments in the brain of monkeys. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1875; 23: 409-430.

**Feve A, Bathien N, Rondot P.** Abnormal movement related potentials in patients with lesions of basal ganglia and anterior thalamus. *J Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 1994; 57: 100-104.

**Feve AP, Bathien N, Rondot P.** Chronic administration of L-dopa affects the movement-related cortical potentials of patients with Parkinson's disease. *Clin.Neuropharmacol.* 1992; 15: 100-108.

**Filipovic SR, Covickovic-Sternic N, Radovic VM, Dragasevic N, Stojanovic-Svetel M, Kostic VS.** Correlation between Bereitschaftspotential and reaction time measurements in patients with Parkinson's disease. Measuring the impaired supplementary motor area function? *J.Neurol.Sci.* 1997; 147: 177-183.

**Fink GR, Frackowiak RS, Pietrzyk U, Passingham RE.** Multiple nonprimary motor areas in the human cortex. *J.Neurophysiol.* 1997; 77: 2164-2174.

**Flowers KA.** Visual 'closed-loop' and 'open-loop' characteristic of voluntary movement in patients with parkinsonism and intention tremor. *Brain* 1976; 99: 269-310.

**Fox PT & Raichle ME.** Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 1986; 83: 1140-1144.

**Frahm J, Merboldt KD, Hancicke W.** Functional MRI of human brain activation at high spatial resolution. *Magn Reson.Med.* 1993; 29: 139-144.

- Friston KJ, Ashburner J, Frith CD, Poline JB, Heather JD, Frackowiak RSJ.** Spatial registration and normalization of images. *Hum.Brain Mapp.* 1995a; 3: 165-189.
- Friston KJ, Fletcher P, Josephs O, Holmes A, Rugg MD, Turner R.** Event-related fMRI: characterizing differential responses. *Neuroimage.* 1998a; 7: 30-40.
- Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Frackowiak RS.** Comparing functional (PET) images: the assessment of significant change. *J Cereb.Blood Flow Metab* 1991; 11: 690-699.
- Friston KJ, Holmes AP, Poline JB, Grasby PJ, Williams SC, Frackowiak RS, Turner R.** Analysis of fMRI time-series revisited. *Neuroimage.* 1995b; 2: 45-53.
- Friston KJ, Holmes AP, Price CJ, Buchel C, Worsley KJ.** Multisubject fMRI Studies and Conjunction Analyses. *Neuroimage.* 1999; 10: 385-396.
- Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JB, Frith CD, Frackowiak RSJ.** Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Hum.Brain Mapp.* 1995c; 2: 189-210.
- Friston KJ, Josephs O, Rees G, Turner R.** Nonlinear event-related responses in fMRI. *Magn.Reson.Med.* 1998b; 39: 41-52.
- Fritsch G & Hitzig E.** Über die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns. *Arch Anat Physiol Wiss Med* 1870; 37: 300-332.
- Frostig RD, Lieke EE, Ts'o DY, Grinvald A.** Cortical functional architecture and local coupling between neuronal activity and the microcirculation revealed by in vivo high-resolution optical imaging of intrinsic signals. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 1990; 87: 6082-6086.
- Garnett ES, Nahmias C, Firnau G.** Central dopaminergic pathways in hemiparkinsonism examined by positron emission tomography. *Can.J Neurol.Sci* 1984; 11: 174-179.
- Georgiou N, Bradshaw JL, Iansek R, Phillips JG, Mattingley JB, Bradshaw JA.** Reduction in external cues and movement sequencing in Parkinson's disease. *J Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 1994; 57: 368-370.
- Gerfen CR, Engber TM, Mahan LC, Susel Z, Chase TN, Monsma FJ Jr, Sibley DR.** D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science* 1990; 250: 1429-1432.
- Gerschlagel W, Alesch F, Cunnington R, Deecke L, Dirnberger G, Endl W, Lindinger G, Lang W.** Bilateral subthalamic nucleus stimulation improves frontal cortex function in Parkinson's disease. An electrophysiological study of the contingent negative variation. *Brain* 1999; 122: 2365-2373.
- Gibb WR & Lees AJ.** The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 1988; 51: 745-752.
- Glickstein M, May JG, Mercier BE.** Corticopontine projection in the macaque: the distribution of labelled cortical cells after large injections of horseradish peroxidase in the



pontine nuclei. *J Comp Neurol.* 1985; 235: 343-359.

**Godschalk M, Lemon RN, Kuypers HG, Ronday HK.** Cortical afferents and efferents of monkey postarcuate area: an anatomical and electrophysiological study. *Exp.Brain Res.* 1984; 56: 410-424.

**Goldberg G.** Supplementary motor area structure and function: Review and hypotheses. *Behav.Brain.Sci.* 1985; 8: 567-616.

**Gordon AM, Lee JH, 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.* 1998; 121: 153-166.

**Grafton ST, Fagg AH, Arbib MA.** Dorsal premotor cortex and conditional movement selection: A PET functional mapping study. *J Neurophysiol.* 1998; 79: 1092-1097.

**Grafton ST, Mazziotta JC, Presty S, Friston KJ, Frackowiak RS, Phelps ME.** Functional anatomy of human procedural learning determined with regional cerebral blood flow and PET. *J.Neurosci.* 1992; 12: 2542-2548.

**Grafton ST, Waters C, Sutton J, Lew MF, Couldwell W.** Pallidotomy increases activity of motor association cortex in Parkinson's disease: a positron emission tomographic study. *Ann.Neurol.* 1995; 37: 776-783.

**Halsband U & Freund HJ.** Premotor cortex and conditional motor learning in man. *Brain* 1990; 113: 207-222.

**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.* 1994; 20: 149-155.

**Hanakawa T, Fukuyama H, Katsumi Y, Honda M, Shibasaki H.** Enhanced lateral premotor activity during paradoxical gait in Parkinson's disease. *Ann.Neurol.* 1999; 45: 329-336.

**Harrington DL, Rao SM, Haaland KY, Bobholz JA, Mayer AR, Binderx JR, Cox RW.** Specialized neural systems underlying representations of sequential movements. *J Cogn Neurosci.* 2000; 12: 56-77.

**Haslinger B, Erhard P, Weilke F, Ceballos-Baumann AO, Bartenstein P, Grafm vE, 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.* 2002; 13: 159-168.

**Hassler R.** Zur Pathologie der paralysis agitans und des postenzephalitischen Parkinsonismus. *J Psychol Neurol* 1938; 48: 387-476.

**Henson RN, Buchel C, Josephs O, Friston KJ.** The slice-timing problem in event-related fMRI [abstract]. *Neuroimage* 1999; 9: S125.

- Hikosaka O, Sakai K, Miyauchi S, Takino R, Sasaki Y, Putz B.** Activation of human presupplementary motor area in learning of sequential procedures: a functional MRI study. *J.Neurophysiol.* 1996; 76: 617-621.
- Hilbig M.** Ein Parkinsonist erwacht. 1996. <http://www.parkinson-net.de/psy/biogr/mpmorgen.htm>
- Hinke RM, Hu X, Stillman AE, Kim SG, Merkle H, Salmi R, Ugurbil K.** Functional magnetic resonance imaging of Broca's area during internal speech. *Neuroreport* 1993; 4: 675-678.
- Hock C, Muller-Spahn F, Schuh-Hofer S, Hofmann M, Dirnagl U, Villringer A.** Age dependency of changes in cerebral hemoglobin oxygenation during brain activation: a near-infrared spectroscopy study. *J Cereb.Blood Flow Metab* 1995; 15: 1103-1108.
- Hoehn MM & Yahr MD.** Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17: 427-442.
- Holmes AP, Josephs O, Buchel C, Friston KJ.** Statistical modelling of low frequency confounds in fMRI [abstract]. *Neuroimage* 1997; 5: S480.
- Hopfinger JB, Buchel C, Holmes AP, Friston KJ.** A study of analysis parameters that influence the sensitivity of event-related fMRI analyses. *Neuroimage.* 2000; 11: 326-333.
- Humberstone M, Clare S, Morris PG, Sawle GV.** Functional MRI demonstrates cortical mechanisms underlying rigidity and bradykinesia in Parkinson's disease [abstract]. *Mov Disord.* 1998; 13 Suppl. 2: 107.
- Ingvar DH & Risberg J.** Influence of mental activity upon regional cerebral blood flow in man. A preliminary study. *Acta Neurol.Scand.Suppl* 1965; 14: 183-186.
- Ingvar DR, Baldy-Moulinier M, Sulg I, Horman S.** Regional cerebral blood flow related to EEG. *Acta Neurol.Scand.Suppl* 1965; 14: 179-182.
- Jahanshahi M, Jenkins IH, Brown RG, Marsden CD, Passingham RE, Brooks DJ.** Self-initiated versus externally triggered movements. I. An investigation using measurement of regional cerebral blood flow with PET and movement-related potentials in normal and Parkinson's disease subjects [see comments]. *Brain* 1995; 118: 913-933.
- James W.** *The principles of Psychology.* New York: Holt, 1890.
- Jenkins IH, Brooks DJ, Nixon PD, Frackowiak RS, Passingham RE.** Motor sequence learning: a study with positron emission tomography. *J.Neurosci.* 1994; 14: 3775-3790.
- Jenkins IH, Fernandez W, Playford ED, Lees AJ, Frackowiak RS, Passingham RE, Brooks DJ.** Impaired activation of the supplementary motor area in Parkinson's disease is reversed when akinesia is treated with apomorphine. *Ann.Neurol.* 1992; 32: 749-757.
- Jenner P & Marsden CD.** The actions of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine in animals as a model of Parkinson's disease. *J Neural Transm.Suppl* 1986; 20: 11-39.

- Josephs O & Henson RN.** Event-related functional magnetic resonance imaging: modelling, inference and optimization [Review]. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 1999; 354: 1215-1228.
- Josephs O, Turner R, Friston KJ.** Event-related fMRI. *Hum. Brain Mapp.* 1997; 5: 243-248.
- Jueptner M & Weiller C.** Review: does measurement of regional cerebral blood flow reflect synaptic activity? Implications for PET and fMRI. *Neuroimage* 1995; 2: 148-156.
- Kahle W.** Nervensystem und Sinnesorgane. In: Kahle W, Leonhardt H, Platzer W (Hrsg.). *Taschenatlas der Anatomie für Studium und Praxis.* Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, Deutscher Taschenbuch Verlag, 1991: 128.
- Kastner S, Pinsk MA, De Weerd P, Desimone R, Ungerleider LG.** Increased activity in human visual cortex during directed attention in the absence of visual stimulation. *Neuron* 2002; 22: 751-761.
- Kelly PJ, Ahlskog JE, Goerss SJ, Daube JR, Duffy JR, Kall BA.** Computer-assisted stereotactic ventralis lateralis thalamotomy with microelectrode recording control in patients with Parkinson's disease. *Mayo Clin. Proc.* 1987; 62: 655-664.
- Kew JJ, Goldstein LH, Leigh PN, Abrahams S, Cosgrave N, Passingham RE, Frackowiak RS, Brooks DJ.** The relationship between abnormalities of cognitive function and cerebral activation in amyotrophic lateral sclerosis. A neuropsychological and positron emission tomography study. *Brain* 1993; 116: 1399-1423.
- Kim SG, Ashe J, Georgopoulos AP, Merkle H, Ellermann JM, Menon RS, Ogawa S, Ugurbil K.** Functional imaging of human motor cortex at high magnetic field. *J Neurophysiol.* 1993a; 69: 297-302.
- Kim SG, Ashe J, Hendrich K, Ellermann JM, Merkle H, Ugurbil K, Georgopoulos AP.** Functional magnetic resonance imaging of motor cortex: hemispheric asymmetry and handedness. *Science* 1993b; 261: 615-617.
- Kim SG, Richter W, Ugurbil K.** Limitations of temporal resolution in functional MRI. *Magn Reson. Med* 1997; 37: 631-636.
- Kitamura J, Shibasaki H, Takagi A, Nabeshima H, Yamaguchi A.** Enhanced negative slope of cortical potentials before sequential as compared with simultaneous extensions of two fingers. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1993; 86: 176-182.
- Kornhuber HH & Deecke L.** Hirnpotentialänderungen bei Willkürbewegungen und passiven Bewegungen des Menschen: Bereitschaftspotential und reafferente Potentiale. *Pflueger Arch Ges Physiol* 1965; 284: 1-17.
- Kunzle H.** An autoradiographic analysis of the efferent connections from premotor and adjacent prefrontal regions (areas 6 and 9) in *Macaca fascicularis*. *Brain Behav Evol* 1978; 15: 185-234.
- Kurata K.** Premotor cortex of monkeys: set- and movement-related activity reflecting amplitude and direction of wrist movements. *J Neurophysiol.* 1993; 69: 187-200.

- Kurata K, Tsuji T, Naraki S, Seino M, Abe Y.** Activation of the dorsal premotor cortex and pre-supplementary motor area of humans during an auditory conditional motor task. *J Neurophysiol.* 2000; 84: 1667-1672.
- Kurata K & Wise SP.** Premotor and supplementary motor cortex in rhesus monkeys: neuronal activity during externally- and internally-instructed motor tasks. *Exp.Brain Res.* 1988; 72: 237-248.
- Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP, Kennedy DN, Hoppel BE, Cohen MS, Turner R, .** Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 1992; 89: 5675-5679.
- Lang W, Lang M, Uhl F, Koska C, Kornhuber A, Deecke L.** Negative cortical DC shifts preceding and accompanying simultaneous and sequential finger movements. *Exp.Brain Res.* 1988; 71: 579-587.
- Laplane D, Talairach J, Meininger V, Bancaud J, Orgogozo JM.** Clinical consequences of corticectomies involving the supplementary motor area in man. *J.Neurol.Sci.* 1977; 34: 301-314.
- Lauterbur PC.** Progress in n.m.r. zeugmatography imaging. *Philos.Trans.R.Soc.Lond B Biol.Sci.* 1980; 289: 483-487.
- Lee KM, Chang KH, Roh JK.** Subregions within the supplementary motor area activated at different stages of movement preparation and execution. *Neuroimage.* 1999; 9: 117-123.
- Lewis GN, Byblow WD, Walt SE.** Stride length regulation in Parkinson's disease: the use of extrinsic, visual cues. *Brain* 2000; 123: 2077-2090.
- Limousin P, Greene J, Pollak P, Rothwell J, Benabid AL, Frackowiak R.** Changes in cerebral activity pattern due to subthalamic nucleus or internal pallidum stimulation in Parkinson's disease. *Ann.Neurol.* 1997; 42: 283-291.
- Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le BJ, Broussolle E, Perret JE, Benabid AL.** Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 1995; 345: 91-95.
- Lindvall O, Rehncrona S, Gustavii B, Brundin P, Astedt B, Widner H, Lindholm T, Bjorklund A, Leenders KL, Rothwell JC.** Fetal dopamine-rich mesencephalic grafts in Parkinson's disease [letter]. *Lancet* 1988; 2: 1483-1484.
- Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A.** Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 2001; 412: 150-157.
- Luppino G, Matelli M, Camarda R, Rizzolatti G.** Corticocortical connections of area F3 (SMA-proper) and area F6 (pre-SMA) in the macaque monkey. *J Comp Neurol.* 1993; 338: 114-140.

- Macdonell RA, Jackson GD, Curatolo JM, Abbott DF, Berkovic SF, Carey LM, Syngeniotin A, Fabinyi GC, Scheffer IE.** Motor cortex localization using functional MRI and transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1999; 53: 1462-1467.
- Magistretti PJ & Pellerin L.** Regulation of Cerebral Energy Metabolism. In: Moonen CTW, Bandettini PA (Hrsg.). *Functional MRI*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1999: 25-34.
- Marsden CD, Deecke L, Freund HJ, Hallett M, Passingham RE, Shibasaki H, Tanji J, Wiesendanger M.** The functions of the supplementary motor area. Summary of a workshop. *Adv.Neurol.* 1996; 70: 477-487.
- Matelli M, Camarda R, Glickstein M, Rizzolatti G.** Afferent and efferent projections of the inferior area 6 in the macaque monkey. *J Comp Neurol.* 1986; 251: 281-298.
- Matsuzaka Y, Aizawa H, Tanji J.** A motor area rostral to the supplementary motor area (presupplementary motor area) in the monkey: neuronal activity during a learned motor task. *J.Neurophysiol.* 1992; 68: 653-662.
- McCarthy G, Blamire AM, Rothman DL, Gruetter R, Shulman RG.** Echo-planar magnetic resonance imaging studies of frontal cortex activation during word generation in humans. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 1993; 90: 4952-4956.
- McIntosh GC, Brown SH, Rice RR, Thaut MH.** Rhythmic auditory-motor facilitation of gait patterns in patients with Parkinson's disease. *J Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 1997; 62: 22-26.
- Meyer BU, Roricht S, Grafm vE, Kruggel F, Weindl A.** Inhibitory and excitatory interhemispheric transfers between motor cortical areas in normal humans and patients with abnormalities of the corpus callosum. *Brain* 1995; 118: 429-440.
- Mushiake H, Inase M, Tanji J.** Neuronal activity in the primate premotor, supplementary, and precentral motor cortex during visually guided and internally determined sequential movements. *J Neurophysiol.* 1991; 66: 705-718.
- Narabayashi H, Maeda T, Yokochi F.** Long-term follow-up study of nucleus ventralis intermedius and ventrolateralis thalamotomy using a microelectrode technique in parkinsonism. *Appl.Neurophysiol.* 1987; 50: 330-337.
- Nudo RJ & Masterton RB.** Stimulation-induced [<sup>14</sup>C]2-deoxyglucose labeling of synaptic activity in the central auditory system. *J Comp Neurol.* 1986; 245: 553-565.
- Nyberg-Hansen R & Rinvik E.** Some comments on the pyramidal tract with special reference to its individual variations in man. *Acta Neurol.Scand.* 1963; 39: 1-30.
- Ogawa S & Lee TM.** Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: in vivo and in vitro measurements and image simulation. *Magn Reson.Med.* 1990; 16: 9-18.
- Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW.** Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 1990a; 87: 9868-9872.

- Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, Glynn P.** Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson.Med.* 1990b; 14: 68-78.
- Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H, Ugurbil K.** Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 1992; 89: 5951-5955.
- Oishi M, Mochizuki Y, Du C, Takasu T.** Contingent negative variation and movement-related cortical potentials in parkinsonism. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 1995; 95: 346-349.
- Okano K & Tanji J.** Neuronal activities in the primate motor fields of the agranular frontal cortex preceding visually triggered and self-paced movement. *Exp.Brain Res.* 1987; 66: 155-166.
- Oldfield RC.** The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia.* 1971; 9: 97-113.
- Orgogozo JM & Larsen B.** Activation of the supplementary motor area during voluntary movement in man suggests it works as a supramotor area. *Science* 1979; 206: 847-850.
- Pandya DN & Kuypers HG.** Cortico-cortical connections in the rhesus monkey. *Brain Res.* 1969; 13: 13-36.
- Pandya DN & Vignolo LA.** Intra- and interhemispheric projections of the precentral, premotor and arcuate areas in the rhesus monkey. *Brain Res.* 1971; 26: 217-233.
- Parkinson J.** An essay on the shaking palsy. London: Sherwood, 1817.
- Passingham RE.** Two cortical systems for directing movement. *Ciba Found.Symp.* 1987; 132: 151-164.
- Passingham RE, Thaler DE, Chen Y.** Supplementary motor cortex and self-initiated movement. In: Ito M (Hrsg.). *Neural programming.* Basel: Karger, 1989: 13-24.
- Petit L, Orssaud C, Tzourio N, Salamon G, Mazoyer B, Berthoz A.** PET study of voluntary saccadic eye movements in humans: basal ganglia-thalamocortical system and cingulate cortex involvement. *J.Neurophysiol.* 1993; 69: 1009-1017.
- Petrides M & Pandya DN.** Projections to the frontal cortex from the posterior parietal region in the rhesus monkey. *J Comp Neurol.* 1984; 228: 105-116.
- Playford ED, Jenkins I.H., Passingham R, Frackowiak R, Brooks DJ.** Impaired Activation of Frontal Areas During Movement in Parkinson's Disease: A PET Study. *Adv.Neurol.* 1993; 60: 506-510.
- Playford ED, Jenkins IH, Passingham RE, Nutt J, Frackowiak RS, Brooks DJ.** Impaired mesial frontal and putamen activation in Parkinson's disease: a positron emission tomography study. *Ann.Neurol.* 1992; 32: 151-161.

- Poewe W, Ceballos-Baumann AO, Conrad B.** Parkinson-Krankheit. In: Conrad B, Ceballos-Baumann AO (Hrsg.). *Bewegungsstörungen in der Neurologie: Richtig erkennen und behandeln*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1996: 30-67.
- Praamstra P, Stegeman DF, Horstink MW, Brunia CH, Cools AR.** Movement-related potentials preceding voluntary movement are modulated by the mode of movement selection. *Exp.Brain Res.* 1995; 103: 429-439.
- Praamstra P, Stegeman DF, Horstink MW, Cools AR.** Dipole source analysis suggests selective modulation of the supplementary motor area contribution to the readiness potential. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 1996; 98: 468-477.
- Purcell EM, Torrey HC, Pound RV.** Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid. *Phys.Rev.* 1946; 69: 37.
- Raichle ME, Grubb RL, Jr., Gado MH, Eichling JO, Ter Pogossian MM.** Correlation between regional cerebral blood flow and oxidative metabolism. In vivo studies in man. *Arch.Neurol.* 1976; 33: 523-526.
- Rao SM, Binder JR, Bandettini PA, Hammeke TA, Yetkin FZ, Jesmanowicz A, Lisk LM, Morris GL, Mueller WM, Estkowski LD.** Functional magnetic resonance imaging of complex human movements. *Neurology* 1993; 43: 2311-2318.
- Rascol O, Sabatini U, Chollet F, Celsis P, Montastruc JL, Marc-Vergnes JP, Rascol A.** Supplementary and primary sensory motor area activity in Parkinson's disease. Regional cerebral blood flow changes during finger movements and effects of apomorphine. *Arch.Neurol.* 1992; 49: 144-148.
- Rascol O, Sabatini U, Chollet F, Fabre N, Senard JM, Montastruc JL, Celsis P, Marc-Vergnes JP, Rascol A.** Normal activation of the supplementary motor area in patients with Parkinson's disease undergoing long-term treatment with levodopa. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 1994; 57: 567-571.
- Rascol O, Sabatini U, Fabre N, Brefel C, Loubinoux I, Celsis P, Senard JM, Montastruc JL, Chollet F.** The ipsilateral cerebellar hemisphere is overactive during hand movements in akinetic parkinsonian patients. *Brain* 1997; 120: 103-110.
- Ridding MC, Inzelberg R, Rothwell JC.** Changes in excitability of motor cortical circuitry in patients with Parkinson's disease. *Ann.Neurol.* 1995; 37: 181-188.
- Roland PE, Larsen B, Lassen NA, Skinhoj E.** Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man. *J Neurophysiol.* 1980a; 43: 118-136.
- Roland PE, Skinhoj E, Lassen NA, Larsen B.** Different cortical areas in man in organization of voluntary movements in extrapersonal space. *J Neurophysiol.* 1980b; 43: 137-150.
- Rowe J, Stephan KE, Friston K, Frackowiak R, Lees A, Passingham R.** Attention to action in Parkinson's disease: Impaired effective connectivity among frontal cortical regions. *Brain* 2002; 125: 276-289.

- Roy CS & Sherrington CS.** On the regulation of the blood supply of the brain. *J Physiol* 1890; 11: 85-108.
- Sabatini U, Boulanouar K, Fabre N, Martin F, Carel C, Colonnese C, Bozzao L, Berry I, Montastruc JL, Chollet F, Rascol O.** Cortical motor reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease: a functional MRI study. *Brain* 2000; 123: 394-403.
- Sabatini U, Rascol O, Celsis P, Houin G, Rascol A, Marc-Vergnes JP, Montastruc JL.** Subcutaneous apomorphine increases regional cerebral blood flow in parkinsonian patients via peripheral mechanisms. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 1991; 32: 229-234.
- Sabatini U, Toni D, Pantano P, Brughitta G, Padovani A, Bozzao L, Lenzi GL.** Motor recovery after early brain damage. A case of brain plasticity. *Stroke* 1994; 25: 514-517.
- Sadato N, Campbell G, Ibanez V, Deiber M, Hallett M.** Complexity affects regional cerebral blood flow change during sequential finger movements. *J Neurosci.* 1996; 16: 2691-2700.
- Sakai K, Hikosaka O, Takino R, Miyauchi S, Nielsen M, Tamada T.** What and When: Parallel and Convergent Processing in Motor Control. *J Neurosci.* 2000; 20: 2691-2700.
- Samuel M, Ceballos-Baumann AO, Blin J, Uema T, Boecker H, Passingham RE, Brooks DJ.** Evidence for lateral premotor and parietal overactivity in Parkinson's disease during sequential and bimanual movements. A PET study. *Brain* 1997a; 120: 963-976.
- Samuel M, Ceballos-Baumann AO, Turjanski N, Boecker H, Gorospe A, Linazasoro G, Holmes AP, DeLong MR, Vitek JL, Thomas DG, Quinn NP, Obeso JA, Brooks DJ.** Pallidotomy in Parkinson's disease increases supplementary motor area and prefrontal activation during performance of volitional movements an H2(15)O PET study. *Brain* 1997b; 120: 1301-1313.
- Sandman CA, O'Halloran JP, Isenhardt R.** Is there an evoked vascular response? *Science* 1984; 224: 1355-1357.
- Schell GR & Strick PL.** The origin of thalamic inputs to the arcuate premotor and supplementary motor areas. *J Neurosci.* 1984; 4: 539-560.
- Schumacher JM, Ellias SA, Palmer EP, Kott HS, Dinsmore J, Dempsey PK, Fischman AJ, Thomas C, Feldman RG, Kassissieh S, Raineri R, Manhart C, Penney D, Fink JS, Isacson O.** Transplantation of embryonic porcine mesencephalic tissue in patients with PD. *Neurology* 2000; 54: 1042-1050.
- Shen L & Alexander GE.** Neural correlates of a spatial sensory-to-motor transformation in primary motor cortex. *J Neurophysiol.* 1997; 77: 1171-1194.
- Shibasaki H, Sadato N, Lyshkow H, Yonekura Y, Honda M, Nagamine T, Suwazono S, Magata Y, Ikeda A, Miyazaki M.** Both primary motor cortex and supplementary motor area play an important role in complex finger movement. *Brain* 1993; 116: 1387-1398.



- Shibasaki H, Shima F, Kuroiwa Y.** Clinical studies of the movement-related cortical potential (MP) and the relationship between the dentatorubrothalamic pathway and readiness potential (RP). *J Neurol.* 1978; 219: 15-25.
- Simonetta M, Clanet M, Rascol O.** Bereitschaftspotential in a simple movement or in a motor sequence starting with the same simple movement. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 1991; 81: 129-134.
- Springer CS, Jr., Patlak CS, Pályka I, Huang W.** Principles of Susceptibility Contrast-Based Functional MRI: The Sign of the Functional MRI Response. In: Moonen CTW, Bandettini PA (Hrsg.). *Functional MRI.* Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1999: 91-102.
- Stehling MK, Firth JL, Worthington BS, Guilfoyle DN, Ordidge RJ, Coxon R, Blamire AM, Gibbs P, Bullock P, Mansfield P.** Observation of cerebrospinal fluid flow with echo-planar magnetic resonance imaging. *Br.J Radiol.* 1991a; 64: 89-97.
- Stehling MK, Turner R, Mansfield P.** Echo-planar imaging: magnetic resonance imaging in a fraction of a second. *Science* 1991b; 254: 43-50.
- Stelmach GE, Worringham CJ, Strand EA.** Movement Preparation in Parkinson's Disease. The Use of Advance Information. *Brain* 1986; 109: 1179-1194.
- Stephan KM, Fink GR, Passingham RE, Silbersweig D, Ceballos-Baumann AO, Frith CD, Frackowiak RS.** Functional anatomy of the mental representation of upper extremity movements in healthy subjects. *J.Neurophysiol.* 1995; 73: 373-386.
- Talairach J & Tournoux P.** Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. Stuttgart: Thieme, 1988.
- Talland GA.** Manual skill in Parkinson's Disease. *Geriatrics* 1963; 18: 613-620.
- Tanji J.** The supplementary motor area in the cerebral cortex. *Neurosci.Res.* 1994; 19: 251-268.
- Tanji J, Kazuhiko O, Kazuko CS.** Neuronal activity in cortical motor areas related to ipsilateral, contralateral, and bilateral digit movements of the monkey. *J.Neurophysiol.* 1988; 60: 325-343.
- Tanji J & Kurata K.** Comparison of movement-related activity in two cortical motor areas of primates. *J Neurophysiol.* 1982; 48: 633-653.
- Tanji J, Okano K, Sato KC.** Relation of neurons in the nonprimary motor cortex to bilateral hand movement. *Nature* 1987; 327: 618-620.
- Tanji J & Shima K.** Role for supplementary motor area cells in planning several movements ahead. *Nature* 1994; 371: 413-416.
- Thaut MH, McIntosh GC, Rice RR, Miller RA, Rathbun RA, Brault JM.** Rhythmic auditory stimulation in gait training for Parkinson's disease patients. *Mov Disord.* 1996; 11: 193-200.

- Thulborn KR, Waterton JC, Matthews PM, Radda GK.** Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. *Biochim.Biophys.Acta* 1982; 714: 265-270.
- Tomczak R, Schmidt M, Rieber A, Pickuth D, Friedrich J-M.** Magnetresonanztomographie - Physikalische Grundlagen. In: Pickuth D, Frommhold H, Müller-Gärtner HW (Hrsg.). *Klinische Radiologie systematisch. Band I - Diagnostische Radiologie, Nuklearmedizin, Strahlentherapie in zwei Bänden.* Bremen: UNI-MED Verlag AG, 1998: 270-5.
- Touge T, Werhahn KJ, Rothwell JC, Marsden CD.** Movement-related cortical potentials preceding repetitive and random-choice hand movements in Parkinson's disease. *Ann.Neurol.* 1995; 37: 791-799.
- Tyszka JM, Grafton ST, Chew W, Woods RP, Colletti PM.** Parceling of Mesial Frontal Motor Areas During Ideation and Movement using Functional Magnetic Resonance Imaging at 1.5 Tesla. *Ann.Neurol.* 1994; 35: 746-749.
- Van Oostende S, Van Hecke P, Sunaert S, Nuttin B, Marchal G.** FMRI studies of the supplementary motor area and the premotor cortex. *Neuroimage.* 1997; 6: 181-190.
- Vidal F, Bonnet M, Macar F.** Programming the duration of a motor sequence: role of the primary and supplementary motor areas in man. *Exp.Brain Res.* 1995; 106: 339-350.
- Villringer A.** Physiological Changes during Brain Activation. In: Moonen CTW, Bandettini PA (Hrsg.). *Functional MRI.* Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1999: 3-13.
- von Schulthess GK.** Magnetresonanztomographie. In: Fuchs WA (Hrsg.). *Radiologie - Diagnostik durch bildgebende Verfahren.* Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Verlag Hans Huber, 1996: 49-54.
- Wassermann EM, Fuhr P, Cohen LG, Hallett M.** Effects of transcranial magnetic stimulation on ipsilateral muscles. *Neurology* 1991; 41: 1795-1799.
- Watson RT, Fleet WS, Gonzalez-Rothi L, Heilman KM.** Apraxia and the supplementary motor area. *Arch.Neurol.* 1986; 43: 787-792.
- Weiller C, Chollet F, Friston KJ, Wise RJ, Frackowiak RS.** Functional reorganization of the brain in recovery from striatocapsular infarction in man. *Ann.Neurol.* 1992; 31: 463-472.
- Weinrich M & Wise SP.** The premotor cortex of the monkey. *J Neurophysiol.* 1982; 43: 60-68.
- Weiss P, Stelmach GE, Hefter H.** Programming of a movement sequence in Parkinson's disease. *Brain* 1997; 120: 91-102.
- Weisskoff RM.** Basic Theoretical Models of BOLD Signal Change. In: Moonen CTW, Bandettini PA (Hrsg.). *Functional MRI.* Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1999: 115-23.

**Wichmann T & DeLong MR.** Pathophysiology of parkinsonian motor abnormalities. Adv.Neurol. 1993; 60: 53-61.

**Wiesendanger M, Hummelsheim H, Bianchetti M, Chen DF, Hyland B, Maier V, Wiesendanger R.** Input and output organization of the supplementary motor area. Ciba Found.Symp. 1987; 132: 40-62.

**Yarowsky PJ & Ingvar DH.** Symposium summary. Neuronal activity and energy metabolism. Fed.Proc. 1981; 40: 2353-2362.

## Lebenslauf

Nina Kämpfe

<b>Geburtstag</b>	19. August 1975
<b>Geburtsort</b>	Halle (Saale)
<b>Familienstand</b>	Ledig
<b>Konfession</b>	Konfessionslos
<b>Eltern</b>	Dr. rer. nat. Elke Kämpfe, geb. Bandlow (Diplombiologin) Dr. med. Joachim Ulrich Kämpfe (Arzt)
<b>Schulbildung</b>	1982-1984 104. Polytechnische Oberschule Leipzig 1984-1992 27. Polytechnische Oberschule Leipzig <i>Realschulabschluss</i> 1992-1995 Donau-Gymnasium Kelheim <i>Abitur mit der Note 1,2</i>
<b>Studium</b>	1995-1997 Universität Regensburg (Humanmedizin) <i>2.10.1997 Ärztliche Vorprüfung (Physikum)</i>  1997-2001 Technische Universität München (Humanmedizin) <i>18.9.1998 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung</i> <i>9.4.2001 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung</i>  2001-2002 Universität Regensburg (Humanmedizin, Praktisches Jahr) <i>23.4.2002 Ärztliche Prüfung mit der Note „Gut“</i>
<b>Beruflicher Werdegang</b>	<i>3.5.2002 Erlaubnis für die Tätigkeit als Ärztin im Praktikum (Regierung der Oberpfalz)</i> 1.6.2002 – 30.11.2003 Ärztin im Praktikum Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg <i>1.12.2003 Approbation als Ärztin (Regierung von Oberbayern)</i> Seit Assistenzärztin 1.12.2003 Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Regensburg
<b>Veröffentlichungen</b>	Haslinger B, Erhard P, <u>Kämpfe N</u> , Boecker H, Rummeny E, Schwaiger M, Conrad B, Ceballos-Baumann AO (2001). Event- related functional magnetic resonance imaging in Parkinson's disease before and after levodopa. <i>Brain</i> 124: 558-70.  <u>Kämpfe N</u> , Haslinger B, Ceballos-Baumann AO, Schwaiger M, Conrad B, Erhard P (2000). Temporal characteristics of motor activation in Parkinson's Disease: An event related fMRI study. <i>Movement Disorders</i> 15 Suppl. 3: 207.

## Danksagung

Mein Dank gilt in erster Linie meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. A. O. Ceballos-Baumann, für die Bereitstellung des spannenden Themas, für das in mich gesetzte Vertrauen sowie für die gute Betreuung.

Sehr herzlich möchte ich mich bei meinen Betreuern, Herrn Dr. med. B. Haslinger und Herrn Dr. rer. nat. Peter Erhard, für die exzellente Betreuung und die gemeinsame lustige Zeit bedanken.

Ganz besonders zu Dank verpflichtet bin ich den Parkinson-Patienten und den Probanden, die keine Mühen und Anstrengungen gescheut haben, an dieser Studie teilzunehmen. Danke für Ihr Engagement.

Weiterhin danke ich meiner Familie und meinen Freunden für wertvolle Tips, Computerhilfe und alles andere. Außerdem danke ich Herrn Prof. Dr. med. J. Winkler und Herrn PD Dr. med. A. May für ihre Hilfe und Ansporn, Herrn Prof. Dr. M. Schwaiger und selbstverständlich Herrn Prof. Dr. B. Conrad für die Zusammenarbeit.

Nicht zuletzt danke ich für die finanzielle Unterstützung der SFB 462 „Sensomotorik“, der Deutschen Forschungsgemeinschaft Bonn, der „Kommission Klinische Forschung“ und dem „Gerhard und Irmgard Schulz“-Fond.