

Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München

Visuelle Kontrolle von Schreibbewegungen: eine PET- Aktivierungsstudie

Michael Weiss

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

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

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. A. Drzezga
2. Univ.-Prof. Dr. Dr. R. Senekowitsch-Schmidtke

Die Dissertation wurde am 25. 09. 2006 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 13. 12. 2006 angenommen.

Meiner Familie gewidmet:

*Meinen Eltern,
meinem Bruder,
meinen Großeltern*

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	9
1.1	Kinematische Modelle der Handschrift	9
1.2	Positronen–Emissions–Tomographie	13
1.2.1	<i>Physikalische Grundlagen</i>	14
1.2.2	<i>Technische Grundlagen</i>	15
1.2.3	<i>PET-Aktivierungsstudien</i>	16
1.3	Funktionelle Neuroanatomie von Schreibbewegungen	18
1.4	Fragestellung	20
2	MATERIAL UND METHODEN.....	23
2.1	Probanden	23
2.2	Experimentelles Design	23
2.3	Untersuchungsablauf.....	26
2.3.1	<i>Versuchsaufbau</i>	26
2.3.2	<i>H₂¹⁵O-PET-Messung des normalisierten rCBF</i>	27
2.4	Auswertung der PET-Daten	28
2.4.1	<i>Vorbereitung, Preprocessing der PET-Aufnahmen</i>	28
2.4.1.1	Bewegungskorrektur (engl.: „ <i>Realignment</i> “)	28
2.4.1.2	Räumliche Normalisierung (engl.: „ <i>Spatial normalization</i> “)	29
2.4.1.3	Glättung (engl.: „ <i>Smoothing</i> “).....	29
2.4.2	<i>Statistische parametrische Kartierung (SPM)</i>	30
2.4.2.1	Aufgabenabhängige Veränderungen des regionalen Blutflusses.....	30
2.4.2.2	Regressionsanalyse	31
2.5	Schriftspuranalyse	32

3	ERGEBNISSE.....	35
3.1	Kinematische Analyse der Verhaltensdaten.....	35
3.2	Aufgabenabhängige Veränderung des regionalen zerebralen Blutflusses	37
3.2.1	<i>Schreiben „per se“ gegen Ruhebedingung (Stift halten).....</i>	<i>37</i>
3.2.2	<i>Untersuchung schreibaufgabenselektiver Unterschiede des rCBF</i>	<i>40</i>
3.3	Regressionsanalyse	44
3.3.1	<i>Einfluss des Automatisierungsgrades</i>	<i>44</i>
3.3.2	<i>Einfluß der Wiederholungsgenauigkeit der Aufstrichlänge.....</i>	<i>46</i>
4	DISKUSSION.....	51
4.1	Kinematische Ergebnisse	51
4.2	Funktionelle Bildgebung.....	52
4.2.1	<i>Automatisches Schreiben ohne Feedbackmanipulation.....</i>	<i>52</i>
	Kaudales supplementär-motorisches Areal (SMA-proper).....	53
	Rechter dorsolateraler präfrontaler Kortex.....	54
	Zerebellum und Basalganglien.....	55
4.2.2	<i>Präzises Schreiben</i>	<i>56</i>
	Primär-sensomotorischer Kortex.....	57
	Prä-SMA	57
	Zerebellum	57
	Parietaler Kortex	58
4.2.3	<i>Variables Schreiben</i>	<i>58</i>
	Sonstige Hirnareale	61
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	63
6	ANHANG	67

VISUELLE KONTROLLE VON SCHREIBBEWEGUNGEN

6.1	PET-Subtraktionsanalysen.....	67
6.2	Abkürzungsverzeichnis.....	73
6.3	Tabellenverzeichnis	75
6.4	Abbildungsverzeichnis.....	77
6.5	Literaturverzeichnis	81

VISUELLE KONTROLLE VON SCHREIBBEWEGUNGEN

1 Einleitung

1.1 Kinematische Modelle der Handschrift

Ein wesentliches Merkmal der menschlichen Motorik ist eine im Vergleich zu anderen Spezies hochgradig entwickelte Fingerfertigkeit und Handpräferenz. Komplexe manuelle Fähigkeiten können mit einem außerordentlichen Maß an Routine durchgeführt werden. Eine Fingerfertigkeit von ausgesprochener Alltagsrelevanz ist das Schreiben. Schreibbewegungen sind auch klinisch von herausragender Bedeutung, da diese bei vielen Bewegungsstörungen frühzeitig beeinträchtigt sind. Im Fokus der Schreibforschung standen bis Ende der Achtziger Jahre des letzten Jahrhunderts vor allem kognitiv-sprachliche Aspekte der Schrifterzeugung. Die zugrunde liegenden exekutiven Mechanismen, also die Koordination der motorischen Programme und die Integration der sensiblen Feedbackinformation durch das Zentralnervensystem fanden dagegen lange Zeit nur wenig Beachtung. Erst mit der Entwicklung verbesserter Methoden zur Aufzeichnung der Schriftspur sowie der Gehirnaktivität am Ende des 20. Jahrhunderts haben sich die Neurowissenschaften der funktionellen Neuroanatomie von Schreibbewegungen vermehrt angenommen.

Die normale Schreibspur (Schrift) wird durch ein koordiniertes und präzises Zusammenspiel der Muskeln der dominanten Hand erzeugt (Mai N, 1992: 84-95; Mai N et al., 1995: 20-7). Das Schreibgerät muss zum einen durch die Finger gehalten werden und zum anderen mit konstantem Auflagedruck auf die Schreibunterlage aufgedrückt werden. Die Schriftspur wird schließlich aus regelhaften Bewegungen des Stiftes in der Schreibebeine generiert. Alle Komponenten des Schreibens werden durch das Zentralnervensystem übergreifend gesteuert und koordiniert.

Hollerbach hat die Regelmäßigkeit dieser Bewegungen durch die Annahme dreier Oszillatoren im Nervensystem beschrieben (Hollerbach J, 1981: 139-156). In seinem Modell bestimmen zwei Oszillatoren die Position des Schreibgerätes in der Schreibebeine in einer horizontalen x - und einer vertikalen y -Achse. Der dritte Oszillator reguliert den Aufdrückdruck in der Vertikalen zur Ebene. Wesentlich vereinfachen lässt sich dieses Modell, wenn lediglich der y -Oszillator beobachtet wird, der in der Vertikalen innerhalb der Schreibebeine schwingt. Ein derartig reduziertes Modell wird dadurch motiviert, dass die vertikalen Schreibbewegungen die hauptsächlichen Bewegungskomponenten der

lateinischen Schreibschrift ausmachen. Eine Schriftspur wird so vereinfacht als Serie von Auf- und Abstrichen (engl.: „*strokes*“) betrachtet und einer sequentiellen kinematischen Analyse zugänglich (Mai N, 1992: 84-95; Marquardt C et al., 1996: 87-97; Marquardt C et al., 1994: 39-45).

Automatisches Schreiben – In der Regel sind Schreibbewegungen durch hochgradig überlernte, automatisierte Bewegungsabläufe gekennzeichnet. Anhand der vertikalen Schreibbewegungen entlang der y -Achse (Auf- und Abbewegungen) lässt sich dieser schnelle, „automatische“ Schreibmodus kinematisch charakterisieren. Schreibbewegungen dieser Art zeichnen sich durch ein glattes, glockenförmiges und eingipfliges Geschwindigkeitsprofil und eine hohe Wiederholungsgenauigkeit aus (Mai N und Marquardt C, 1995: 20-7; Marquardt C et al., 1999: 224-8). Der Stift wird in der y -Achse zu Beginn eines Auf- oder Abstriches kontinuierlich beschleunigt. Die Geschwindigkeit erreicht genau ein Maximum in der Mitte der Bewegung und wird dann wiederum gleichmäßig abgebremst. Der Grad an Automatisierung lässt sich hierbei numerisch durch die Zahl der Geschwindigkeitswechsel pro Strich bewerten (engl.: „*number of inversions in velocity*“ – NIV). Ein Geschwindigkeitswechsel pro Strich zeigt einen perfekt automatisierten Schreibmodus an. Die Flanken eines solchen glockenförmigen Geschwindigkeitsprofil sind glatt, die NIV liegt unter 1,5 (Eichhorn T et al., 1996: 289-97). Im Regelfall sind unsere Schreibbewegungen durch einen hohen Grad an Automatisierung gekennzeichnet, da die Schreibbewegungen über Jahre gelernt und eingeübt sind und deshalb mit einem hohen Maß an Routine durchgeführt werden können.

Ein weiteres bestimmendes Prinzip prädiktiv durchgeführter, „automatischer“ Schreibbewegungen ist die Isochronie. Dies bedeutet, dass die Geschwindigkeit an die jeweilige Strichamplitude derart angepasst wird, dass die für einen Strich benötigte Schreibdauer von der erforderlichen Amplitude unabhängig ist.

Ob eine kontinuierliche visuelle Kontrolle für einen automatisierten Schreibmodus erforderlich ist, wird kontrovers diskutiert. Ebied et al. (2004) fanden, dass das Ausschalten jeglicher visueller Rückkopplung einen Verlust an Automatisierungsgrad der Schreibbewegung zur Folge hat (Ebied AM et al., 2004: 862-6). Marquardt et al. zeigten dagegen, dass das Fehlen der visuellen Rückkopplung keinen Einfluß auf den Automatisierungsgrad oder die Leserlichkeit hat (Marquardt C et al., 1999: 224-8). Im automatisierten Schreibmodus dient die visuelle Überwachung der Handschrift der globalen Ganzfeldkontrolle. Die zeitkritische sensomotorische Verarbeitung wird so auf ein Minimum reduziert und erlaubt die rasche und flüssige Ausführung sequentieller

Schreibbewegungen (Freund H et al., 1985: 697-733; Mai N und Marquardt C, 1995: 20-7). Die sensomotorische Steuerung dieses Modus ist prädiktiv. Im Sinne eines offenen Regelkreises werden die motorischen Efferenzen mit den sensorischen und visuellen Afferenzen integriert (engl.: „*feed forward*“-Kontrolle) (Plamondon R, 1995: 295-307, 1995: 309-20).

Präzises Schreiben – Der automatisierte Schreibmodus kann immer dann nicht mehr aufrecht erhalten werden, wenn sich die Ausführung des Schreibens auf bestimmte Teilaspekte wie z.B. das Einhalten einer vorgegebenen Schriftgröße oder einer Schreibgeschwindigkeit konzentriert. Der Modus des Schreibens schlägt nun in einen „kontrollierten“ präzisen Modus um (Marquardt C et al., 1996: 87-97; Marquardt C et al., 1999: 224-8; Siebner HR et al., 2001: 726-36). Die Handbewegungen werden durch kontinuierliche visuelle und kinästhetische Rückkopplung bestimmt im Sinne einer

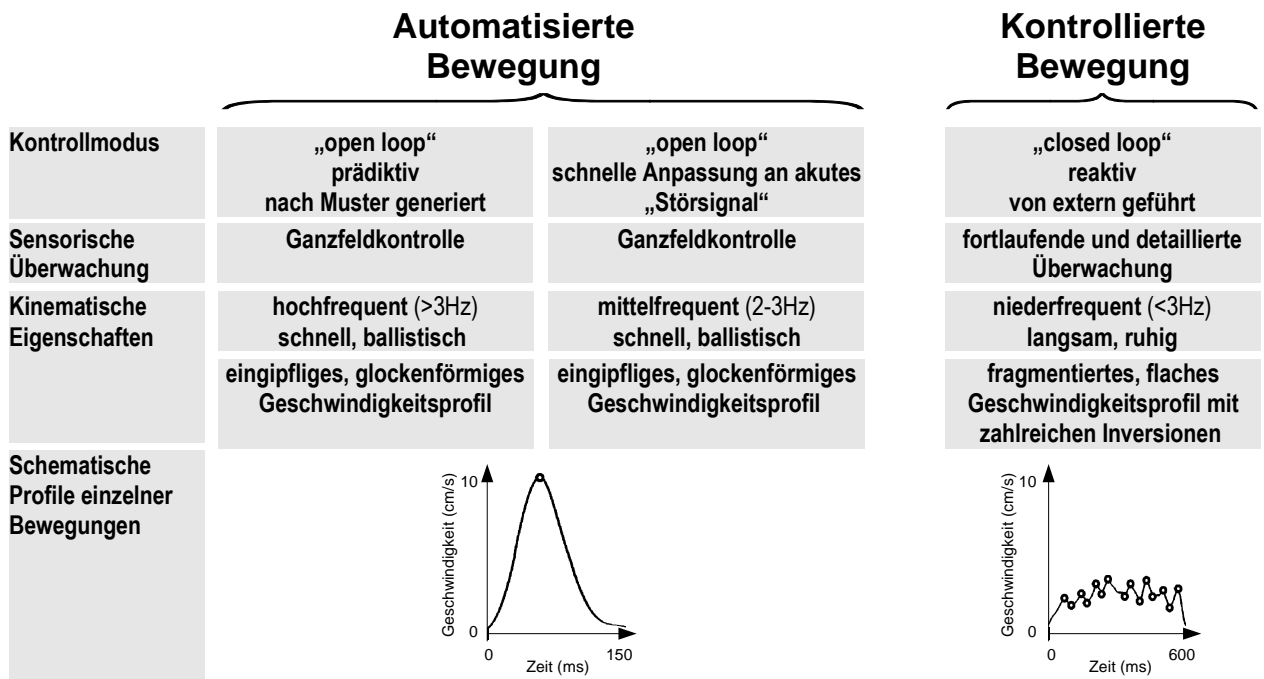


Abbildung 1.1: Gegenüberstellung der verschiedenen Kontrollmodi von Schreibbewegungen (modifiziert nach (Freund H, 1986: 287-294; Siebner HR et al., 2001: 726-36)).

geschlossenen Regelschleife (engl.: „*closed loop*“). Entsprechend zeigen die kinematischen Profile einzelner Schreibbewegungen (Striche, engl. „*strokes*“) zahlreiche kleinere Wechsel in der Geschwindigkeit im Sinne subtiler Korrekturbewegungen, die mit dem bloßen Auge nicht erkennbar sind. Die Zahl der Geschwindigkeitswechsel pro Strich nimmt deutlich zu (>2). Die höheren Anforderungen an die zentrale sensomotorische Verarbeitung führen zu einer Verlangsamung der mittleren Schreibgeschwindigkeit, was

sich in einer deutlichen Abflachung des Geschwindigkeitsprofil widerspiegelt (Abbildung 1.1).

Sensomotorische Anpassung während des automatischen Schreibens – Der automatisierte und der kontrollierte Bewegungsmodus stehen sich nicht diametral gegenüber. Auch während automatisierter Finger- und Handbewegungen kann das sensomotorische System eine schnelle Anpassung des Bewegungsprogramms an sensorische Feedbacksignale vornehmen. Für die Kontrolle von Schreibbewegungen konnten Marquardt et al. zeigen, dass die Integration visueller Information in automatisierte Handbewegungen zur Modifizierung von laufenden Bewegungen genutzt wird, ohne den automatisierten Kontrollmodus wesentlich zu beeinträchtigen (Marquardt C et al., 1999: 224-8). In dieser Untersuchung schrieben gesunde Probanden wiederholt das Buchstabenpaar „ll“ und mussten eine konstante Buchstabengröße aufrechterhalten. Die Buchstabenhöhe wurde über zwei horizontale Linien auf einem PC-Bildschirm vorgegeben, der ein indirektes Feedback der Schriftspur gab. Die Probanden konnten ihre Schreibhand nicht direkt sehen. Während des Schreibens von Buchstabenpaaren („ll“) wurde eine akute Manipulation des vertikalen visuellen Feedbacks vorgenommen. Dies führte zu einer raschen, effizienten Anpassung der vertikalen Schriftgröße unter Beibehaltung eines glatten, glockenförmigen Geschwindigkeitsprofils. Marquardt et al. folgerten aus dieser Untersuchung, dass auch während des automatisierten Schreibens effiziente sensomotorische Feinadjustierungen möglich sind (Marquardt C et al., 224-8).

Eine leistungsfähige „on line“-Adjustierung wurde auch für visuell geführte ballistische Greif- und Zeigebewegungen nachgewiesen und mit sensomotorischen Integrationsprozessen im parietalen Kortex und Kleinhirn in Zusammenhang gebracht (Grea H et al., 2002: 2471-80). Diese Befunde passen gut zu dem „internen Modell“ sensomotorischer Kontrolle (Wolpert DM et al., 1995: 1880-2). Demnach generiert die akute Manipulation des Feedbacks ein Fehlersignal, welches zur dynamischen Aktualisierung der Bewegungstrajektorien genutzt wird. Das Fehlersignal entsteht aus dem Vergleich einer internen Schätzung der Handposition gegen visuelle Information, welche die Position des Zieles enthält. Die Schätzung der Handposition geschieht dabei aus der Verrechnung von Efferenzkopien des motorischen Systems mit propriozeptiven Informationen (Hoff B et al., 1993: 175-192; Wolpert DM et al., 1995: 460-70). Bildgebende Untersuchungen, Läsionsstudien sowie Experimente mit der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) legen nahe, dass diese sensomotorische Leistung über zerebelloparietale Schleifen vermittelt wird (Desmurget M et al., 1999: 563-7; Desmurget

M et al., 2001: 2919-28; Rizzolatti G et al., 2003: 146-57; Tunik E et al., 2005: 505-11) (Desmurget M et al., 2001: 2919-28; Grea H et al., 2002: 2471-80; Rizzolatti G und Matelli M, 146-57).

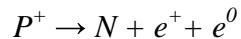
In einer aktuellen Studie setzten Tunik et al. eine virtuelle Läsion mit Hilfe der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) im linken anterioren parietalen Sulcus (aIPS) während einer Greifaufgabe (engl. „*reach to grasp movement*“). Die TMS wurde 65 ms nach Manipulation der visuell vorgegebenen Griffapertur bzw. -orientierung gegeben. Dies führte zu einer Störung der dynamischen Anpassung der Griffapertur und zeigt, dass der aIPS eine wichtige Rolle bei der „*on line*“—Kontrolle von Greifbewegungen spielt. Ein ähnlicher Befund wurde von Desmurget et al. für Zeigebewegungen nach TMS des posterioren Parietalkortex gezeigt (Desmurget M et al., 1999: 563-7; Tunik E et al., 505-11). Die gleiche Gruppe zeigte mit der Positronen–Emissions–Tomographie (PET), dass eine unmerkliche Veränderung des Zielpunktes während einer Zeigebewegung den linken posterioren parietalen Kortex, das rechte anteriore paramediane Zerebellum und den linken primär-motorischen Kortex aktivierte (Desmurget M et al., 2001: 2919-28). Van Mier et al. untersuchten in der PET eine motorische Lernaufgabe und zeigten, dass eine lernbedingte Abnahme der Fehler mit einer verminderten Aktivierung des Zerebellums einhergeht (van Mier H et al., 2177-99).

1.2 Positronen–Emissions–Tomographie

Die Positronen–Emissions–Tomographie (PET) erlaubt die nichtinvasive Darstellung biochemischer und physiologischer Prozesse *in vivo* (Ostertag H, 1991: 1-10, 1992: 77-83). Die Methode beruht auf der Messung der lokalen Aktivitätskonzentration positronenemittierender Radioisotope, die dem Körper zuvor, gebunden an ein geeignetes Trägermolekül, zugeführt werden. Sie bedient sich hierzu den anfangs für die Computertomographie entwickelten rechnergestützten Bildrekonstruktionstechniken und ist so als Schnittbildverfahren in der Lage, regionale Isotopenaktivitäten im Raum, z.B. im Gehirnvolumen, wiederzugeben. Die durch die PET messbaren biologischen Prozesse werden von der verwendeten Träger- oder Tracersubstanz bestimmt und schließen die Messung des regionalen cerebralen Blutflusses (rCBF) ebenso wie der regionalen Glukoseaufnahme mit ein.

1.2.1 Physikalische Grundlagen

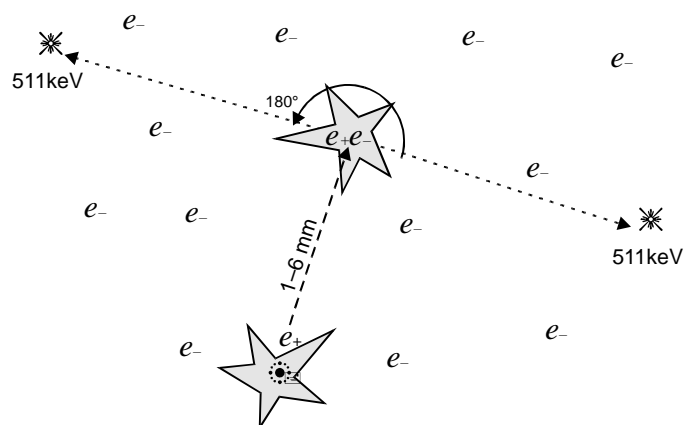
Physikalische Grundlage der PET ist der Beta-Zerfall der Protonen instabiler Isotope unter Entstehung eines Neutrons und Emission eines Positrons und eines Neutrinos:



Freiwerdende Positronen reagieren in der umgebenden Materie in nahem Abstand zur Entstehung rasch mit ihren Antiteilchen, den Elektronen, wohingegen Neutrinos keine Wechselwirkungen eingehen. Die durch das Positron zurückgelegte Strecke von ca. 1-2mm in Körpergewebe ist dabei von seiner Energie und der Dichte der umgebenden Materie abhängig.

Bei der Annihilation im Zusammenstoß von Positron und Elektron werden ihre jeweiligen Massen unmittelbar in Gammastrahlung umgewandelt. Charakteristisch ist die Emission zweier Lichtquanten von 511 keV im Winkelabstand von 180° zueinander. Dieses Phänomen wird technisch zur Rekonstruktion der Schnittbilder genutzt.

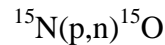
Abbildung 1.2: Schema der Positronenemission. Nach wenigen Millimetern Wegstrecke durch die umgebende Materie trifft ein emittiertes Positron (e^+) auf das Antiteilchen, ein Elektron (e^-). Die Auslöschung beider Teilchen resultiert in der Emission zweier Photonen definierter Energie (γ) im Winkel von 180° zueinander.



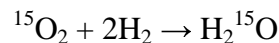
Gebräuchliche Isotope mit einem derartigen Protonenüberschuss sind ^{11}C , ^{13}N , ^{18}F und ^{15}O , die als Substitution stabiler Isotope zur Markierung in verschiedene Biomoleküle, z.B. H_2O oder auch in Pharmaka eingebracht werden können. Voraussetzung für den Einsatz als Radiopharmakon ist, dass die biologischen Eigenschaften des Tracermoleküls durch Einbringung des Isotops nicht verändert werden. Die markierten Tracersubstanzen werden dem Körper durch intravenöse Injektion oder Inhalation zugeführt.

Das in dieser Studie verwendete Nuklid ^{15}O hat eine sehr kurze Halbwertszeit von nur 2,05 Minuten. Dies hat den Vorteil, dass die notwendigen Zeiten zwischen zwei Messungen, in denen die zugeführte Radioaktivität abklingen soll, kurz gehalten werden kann. Allerdings muss das kurzlebige Isotop in unmittelbarer Nähe des PET-Scanners hergestellt werden. Speziell entwickelte kompakte Teilchenbeschleuniger (Zyklotrons), in denen die Teilchen

im Vakuum durch ein Hochfrequenzfeld beschleunigt werden, machen dies möglich. Die auf einer zirkulären Bahn beschleunigten Ionen werden aus dieser Bahn elektromagnetisch ausgelenkt und prallen auf ein entsprechend gewähltes Zielgas (Wienhard K et al., 1989). Im vorliegenden Experiment wurde protonenreicher Sauerstoff $^{15}\text{O}_2$ durch Protonenbeschuss von $^{15}\text{N}_2$ erzeugt:



In einer palladiumkatalysierten Knallgasreaktion mit H_2 entsteht bei 200°C H_2^{15}O , das anschließend direkt zur intravenösen Applikation am Probanden kam:



1.2.2 Technische Grundlagen

Die physikalische Basis der PET ist die gleichzeitige Emission zweier Gammaquanten in um 180° entgegengesetzter Richtung. Diese Emission wird in den ringförmig um die Probe angeordneten Strahlungsdetektoren registriert. Die Verwendung mehrerer solcher Ringe in einem Detektor erlaubt die Messung von Zerfallsereignissen in einer entsprechenden Anzahl von Schichten, die zusammen die Rekonstruktion eines dreidimensionalen Datensatzes erlauben.

Da sich die bei der Auslöschung von Positronen und Elektronen emittierten Photonen mit Lichtgeschwindigkeit fortbewegen, treffen sie aufgrund der kurzen Distanz zwischen Probe und Empfänger nahezu gleichzeitig, d.h. koinzident in gegenüberliegenden Detektorenpaaren ein und lösen im Kristallgitter des Detektorkristalles messbare Lichtblitze aus. Durch Registrierung solcher koinzidenten Zerfallsereignisse sind Rückschlüsse auf den Ursprungsort der Photonenquelle und eine Lokalisierung des Tracers im Körper des Probanden möglich.

Fehlerquellen

Geschieht eine Positronenannihilation außerhalb des Empfangsfeldes der Detektoren, kann keine Koinzidenzregistrierung stattfinden, ebenso, wenn Photonen aus einem Annihilationsereignis im sensiblen Feld durch Streuung abgelenkt werden und den Detektor verfehlen.

Zu fehlerhaften Mehrdetektionen im Sinne eines falsch-positiven Signals kommt es hingegen, wenn Photonen auf ihrem Weg zum Detektor durch den Compton-Effekt gestreut werden und dadurch fälschlicherweise als koinzidentes Ereignis registriert werden.

Eine Einschränkung dieses Streufehlers ist einerseits möglich durch eine Erhöhung der zur Detektion notwendigen Energieschwelle für die im Annihilationsereignis mit 511 keV emittierten Photonen, andererseits durch Verwendung von Trennsepten zwischen den Detektorenringen.

Zu berücksichtigen sind weiterhin zufällige Koindizenzereignisse, also zwei Annihilationsereignisse, die aufgrund des limitierten zeitlichen Auflösungsvermögens der Messtechnik als koinzident registriert werden und ein falsches Signal verursachen. Zählverluste entstehen, wenn Impulse während der Totzeit des Detektorsystems, also in Abständen unterhalb des zeitlichen Auflösungsvermögens der Technik, eintreffen, weiterhin durch Absorption von freigesetzten Photonen in der umgebenden Materie. Die zusätzliche Messung der Photonenabsorption mit entsprechenden, um den Probanden rotierenden Strahlungsquellen ist Voraussetzung zur Bestimmung der lokalen, dem Isotopenzerfall entstammenden Aktivität im Körper des Probanden. Zu diesem Zweck findet vor den eigentlichen PET-Messungen eine sogenannte Transmissionsmessung für die Photonenabschwächung statt, welche eine nachfolgende Absorptionskorrektur erlaubt.

1.2.3 PET-Aktivierungsstudien

PET-Aktivierungsstudien beruhen auf der quantitativen Messung des rCBF im Gehirn mit Hilfe der PET-Kamera. Der rCBF korreliert dabei eng mit der regionalen neuronalen und synaptischen Aktivität (Raichle M, 1987: 643-74; Roy C et al., 1980: 85-108). Anders als relativ langsam veränderliche Stoffwechselfparameter wie der regionale Sauerstoffverbrauch steigt der rCBF rasch, in enger zeitlicher Kopplung zur lokalen neuronalen Aktivität an. Diese Veränderungen im rCBF beruhen, wie tierexperimentelle Befunde zeigten, vorwiegend auf Veränderungen der interneuronalen und afferenten synaptischen Aktivität (Kadekaro M et al., 1985: 6010-3; Logothetis N, 1003-37, 3963-71; Schwartz W et al., 1979: 723-5) Der mit rCBF-Veränderungen assoziierte Begriff der „Aktivität“ kann allerdings nicht zwischen Exzitation und Inhibition als zellulär gebundenen Phänomenen neuronaler Erregbarkeit in „aktivierten“ Gehirnregionen unterscheiden.

Die relative Änderung der Blutflusswerte kann aufgrund der nahezu linearen Beziehung von rCBF und lokaler Konzentration des Radiopharmakons zueinander aus der alleinigen Messung der lokalen Aktivität des Radiopharmakons bestimmt werden, da dessen Verteilung als Annäherung an den rCBF betrachtet werden darf (Fox P et al., 1984: 1109-20.; Herscovitch P et al., 1983: 782-9). Um eine für Berechnungen ausreichend hohe

Zählrate zu erhalten und der Idealvorstellung eines über das gesamte Messintervall homogen verteilten Blutflusses zu entsprechen, ist eine Aquisitionszeit von 1-2 Minuten erforderlich (Koepp R et al., 1987: 1695-1703). Aufgrund dieser begrenzten zeitlichen Auflösung werden mit der PET am ehesten *steady-state*-Funktionszustände des Gehirns während einer spezifischen motorischen, sensorischen oder kognitiven Aufgabe (oder Kontext) dargestellt. Der Vergleich dieser Funktionszustände erlaubt Rückschlüsse auf die mit dem experimentellen Zustand assoziierte regionale neuronale Aktivität im Gehirn.

Der in Serienaufnahmen gemessene Unterschied im rCBF, der den unterschiedlichen, der jeweiligen Fragestellung entsprechenden Experimentalbedingungen zuordenbar ist, geht in die Analyse ein. Effekte, die nicht auf den Unterschieden in den Aufgaben beruhen, werden durch Konstanthaltung aller anderen, nicht interessierenden experimentellen Rahmenbedingungen kontrolliert.

Gruppenuntersuchungen ermöglichen es, konsistente Aktivierungsmuster in einer definierten Population zu beschreiben. Das Signal-zu-Rausch-Verhältnis bei der PET kann durch Untersuchungen an mehreren Probanden zusammen mit der Validität der getroffenen Aussagen verbessert werden. Bei derartigen Gruppenuntersuchungen treten jedoch auch verschiedene Probleme auf, wie z. B. durch individuelle Unterschiede in Hirngröße und –anatomie und unterschiedliche globale Hirndurchblutung. Diese interindividuellen Differenzen müssen durch entsprechende Korrekturen anatomisch „normalisiert“ werden, da nur so miteinander vergleichbare PET-Aufnahmen des rCBF einer statistischen Analyse unterzogen werden können. Vergleichbarkeit wird durch Korrektur für die Bewegungen zwischen einzelnen Aufnahmen sowie Normalisierung der Bilder in einem standardisierten stereotaktischen Raum erreicht. Ebenso ist es wichtig, unspezifische Veränderungen im globalen Hirnblutfluss zu berücksichtigen. Dieses Problem wird dadurch gelöst, dass der rCBF auf die mittlere globale Hirndurchblutung unter jeder experimentellen Bedingung normalisiert wird (Fox P und Raichle M, 1984: 1109-20.). Die mit der aktivierenden Bedingung verknüpften Änderungen im rCBF können in Subtraktionsbildern (aktivierende Bedingungen minus Kontrollzustand) dargestellt werden. Durch eine Kovarianzanalyse wird der Einfluss von Änderungen im globalen auf den regionalen zerebralen Blutfluss berücksichtigt (Friston K et al., 1990: 458-66). Intra- und interindividuelle Variationen des zerebralen Blutflusses können berechnet werden. Die dabei entstandenen Bilder sind anschließend einer statistisch-parametrischen Analyse zugänglich (Friston K et al., 458-66).

1.3 Funktionelle Neuroanatomie von Schreibbewegungen

Funktionelle bildgebende Untersuchungen konnten übereinstimmend ein überlappendes neuronales Netzwerk abgrenzen, welches an der Planung und Steuerung von Schreibbewegungen beteiligt ist (Ceballos-Baumann AO et al., 1997: 571-582; Ibañez V et al., 1999: 96-105; Seitz RJ et al., 1997: 378-89; Siebner HR et al., 2001: 726-36). Zu diesem System gehören subkortikale Strukturen wie der mediale und laterale Anteil des oberen Kleinhirns, das Putamen (und angrenzend das Claustrum) sowie der Thalamus. Kortikale Aktivierungen fanden sich im Frontal- und Parietallappen beider Hemisphären mit deutlicher linkshemisphärischer Betonung. Diese motorischen Kortexareale umfassen den primär-sensomotorischen Kortex (SM1), den dorsalen und ventralen lateralen prämotorischen Kortex (PMd und PMv), anteriore und posteriore Anteile des Parietallappens sowie das supplementär-motorische Areal (SMA) und der motorische Anteil des anterioren cingulären Kortex (ACC).

Zwei bildgebende Studien gingen der Frage nach, welche Areale innerhalb dieses funktionellen Netzwerkes an der sensomotorischen Kontrolle spezifischer Aspekte der Schreibbewegungen beteiligt sind. Die Untersuchung von Seitz et al. (Seitz RJ et al., 1997: 378-89) befasste sich mit der visuellen Kontrolle von Schreibbewegungen. Die Teilnehmer konnten ihre Schreibhand zwar nicht direkt sehen, jedoch wurden die Schreibbewegungen mit einer Kamera aufgenommen und über ein Bildschirm ein indirektes visuelles Feedback der Schreibbewegungen gegeben. Die Teilnehmer mußten wiederholt den Buchstaben „r“ mit der rechten Hand schreiben. Die Buchstabengröße wurde durch zwei horizontale Linien vorgegeben. Die rechtshändigen Probanden wurden angewiesen, entweder so schnell wie möglich oder (in Hinblick auf die vorgegebene Buchstabengröße) so exakt als möglich zu schreiben. Es wurde also ein automatisierter flüssiger Schreibmodus während des schnellen Schreibens mit einem kontrollierten Schreibmodus während des exakten Schreibens verglichen. Zusätzliche experimentelle Bedingungen beinhalteten das Erlernen von „unsinnigen Ideogrammen“ (buchstabenartige Zeichen) sowie die visuomotorische Vorstellung dieser Ideogramme. Für die vorliegende Arbeit sind jedoch nur die Aktivierungen während des automatisierten und exakten Schreibens von Buchstaben relevant. Im Vergleich zum exakten Schreiben führte das schnelle automatisierte Schreiben zu einer weiter ausgedehnten Aktivierung in den sensomotorischen Kortexarealen, insbesondere im primären sensomotorischen und prämotorischen Kortex, aber auch im motorischen Zerebellum. Dies lässt sich allerdings nicht eindeutig auf sensomotorische Kontrollmechanismen zurückführen, da allein die größere Zahl an ausgeführten

Bewegungen in der schnellen Schreibbedingung diese Aktivierungsunterschiede erklären kann.

Die zweite Untersuchung wurde an der TU München von Limmer et al. durchgeführt und widmete sich den Aspekten der kinästhetischen Kontrolle der Handschrift ohne visuelles Feedback (Siebner HR et al., 2001: 726-36). Hier wurden rechtshändige Probanden angewiesen, alle sechs Sekunden das Wort „bellen“ einmal mit gewohnter Geschwindigkeit „flüssig“ (automatisiertes Schreiben) und ein anderes Mal mit der Hälfte der gewohnten Geschwindigkeit zu schreiben (geschwindigkeitskontrolliertes Schreiben). In beiden Bedingungen sollten die Probanden eine konstante Schreibgeschwindigkeit beibehalten. Im Unterschied zu Seitz et al. (Seitz RJ et al., 1997: 378-89) war somit die Zahl der Schreibbewegungen pro PET-Messung gleich, allerdings war hier die absolute Schreibdauer während des geschwindigkeitskontrollierten Schreibens etwa doppelt so lang wie in der automatischen Schreibbedingung. Der kategoriale Vergleich der Schreibbedingung ergab für das automatisierte Schreiben im Vergleich zum geschwindigkeitskontrollierten Schreiben lediglich eine relative Mehraktivierung im rechten primärmotorischen Kortex ipsilateral zur Schreibhand. Umgekehrt führte das geschwindigkeitskontrollierte Schreiben zu einer bilateralen Mehraktivierung im intraparietalen Sulcus, im rechten lateralen prämotorischen Kortex und im linken rostralen Putamen. Eine Korrelationsanalyse, welche die Aktivierung beider Schreibaufgaben berücksichtigte, zeigte graduelle Aktivierungen mit zunehmendem Ausmaß sensomotorischer Kontrolle (ausgedrückt durch die Zahl der Geschwindigkeitswechsel pro Schreibbewegung) im linken primär-sensomotorischen Kortex (SM1), rechten lateralen dorsalen prämotorischen Kortex (PMd), linken anterioren intraparietalen Sulcus (aIPS), linken rostralen SMA und rechten Präguncus sowie linkem rostralem Putamen. Dieser lineare Zusammenhang zwischen regionaler Aktivität und Ausmaß an sensomotorischer Kontrolle belegt, dass diese Areale zur kinästhetischen Feedbackkontrolle der Schreibbewegungen beitragen. Kein Areal zeigte eine zunehmende Aktivierung mit dem Ausmaß an Automatisierung.

1.4 Fragestellung

Die beiden Voruntersuchungen mit der PET zeigten, dass der Schreibmodus bzw. die sensomotorische Kontrollstrategie das zerebrale Aktivierungsmuster mitbestimmen (Seitz RJ et al., 1997: 378-89; Siebner HR et al., 2001: 726-36). Anknüpfend an die Voruntersuchung von Limmer zur kinästhetischen Kontrolle von Schreibbewegungen nutzte die vorliegende Arbeit die PET des normalisierten rCBF, um den Einfluss der visuellen Rückkopplung während des Schreibens auf die regionale Hirnaktivität zu untersuchen. Hierbei wurde wie in der Studie von Limmer der automatisierte flüssige Schreibmodus, der einer visuellen Ganzfeldkontrolle unterlag, mit dem exakten Schreibmodus (Detailkontrolle) verglichen, jedoch stand hier nicht die Kontrolle der Schreibgeschwindigkeit, sondern die der vertikalen Schriftgröße im Mittelpunkt. Zusätzlich zum Vergleich des flüssigen und präzisen Schreibens wurde eine dritte Schreibbedingung untersucht, in der die Teilnehmer zwar in einem flüssigen Schreibmodus schrieben, aber „on-line“ eine abrupte Änderung des Verstärkungsfaktors des visuellen Feedbacks der Schriftgröße kompensieren mussten. Diese dritte Schreibbedingung ermöglichte es, sensomotorische Areale abzugrenzen, die an der flexiblen Anpassung der Schriftgröße während des flüssigen Schreibens beteiligt sind.

Während der PET-Messungen erfolgte die fortlaufende Erhebung kinematischer Daten über ein in die Untersuchungssituation integriertes Grafik-Digitalisierungstablett. Dies erlaubte es uns, neben der Klassifikation der Schreibleistung in den unterschiedlichen Bedingungen auch auf Zusammenhänge zwischen kinematischen Aspekten der Schreibleistung und dem Ausmaß der regionalen Aktivierung zu untersuchen. Ausgehend von den bereits publizierten Studien (Seitz RJ et al., 378-89; Siebner HR et al., 726-36) prüften wir folgende Hypothesen:

1. Während des flüssigen automatischen Schreibens wurde eine stärkere Aktivierung im kaudalen SMA (SMA-proper) und dem kontralateralen motorischen Handareal (SM1) im Vergleich zum exakten sensomotorisch kontrollierten Schreiben erwartet. Subkortikal wurde eine Zunahme der Aktivierung im motorischen Anteil des vorderen Kleinhirns ipsilateral zur Schreibhand, im oberen Kleinhirnwurm und im kaudalen Putamen kontralateral zur Schreibhand angenommen. Diese Hirnregionen wurden in Voruntersuchungen mit dem Ausmaß an Bewegungsautomatisierung, also mit einem „open-loop“-Modus sensomotorischer Kontrolle, in Zusammenhang gebracht (Picard N et al., 342-53; Poizner H et al., 2000: 279-92; Siebner HR et al., 2001: 726-36) (van Mier H et al., 2177-99).

Dagegen erwarteten wir eine vermehrte Aktivierung des rostralen supplementär-motorischen Areals (rostrale SMA) und des posterolateralen Kleinhirns mit Abnahme des Automatisierungsgrades (also mit zunehmendem „*closed-loop*“ Modus sensomotorischer Kontrolle).

2. Untersuchungen an Primaten sowie bildgebende Aktivierungsstudien am Menschen zeigten, dass insbesondere das rostrale SMA, der laterale prämotorische und parietale Kortex sowie das Cerebellum an der visuomotorischen Kontrolle von Handbewegungen teilnehmen (Inoue K et al., 117-25; Picard N und Strick P, 1996: 342-53; Rizzolatti G et al., 2001: 889-901; Rizzolatti G und Matelli M, 2003: 146-57). So spielt der vordere Anteil des kontralateralen Sulcus intraparietalis eine kritische Rolle bei der multimodalen sensomotorischen Integration während der Ausführung von Greifbewegungen (Binkofski F et al., 1999: 3276-86). Wir postulieren daher eine in Abhängigkeit vom Modus der sensomotorischen Kontrolle unterschiedlich akzentuierte Aktivierung der einzelnen Komponenten dieses Systems zwischen den experimentellen Schreibbedingungen.

Voruntersuchungen zur schnellen *on line*-Adjustierung beim Greifen und Zeigen schreiben dem parietalen Kortex und dem Kleinhirn eine wichtige Rolle bei der schnellen Verarbeitung eines sensomotorischen Fehlersignals zu. In einer Studie von Desmurget et al. (1999) zeigten gesunde Probanden auf einen Zielpunkt, der sich während der Zielbewegung verschob. Die Anpassung der Bewegung an die Dislokation des Ziels konnte durch Magnetstimulation des linken parietalen Kortex gestört werden (Desmurget M et al., 1999: 563-7). Die spätere Untersuchung derselben Aufgabe mit der PET deckte Blutflusszunahmen im linken primär-sensomotorischen Kortex, im linken posterioren Parietalkortex und im rechts-anterioren intermediären Kleinhirn beim Zeigen auf einen akut dislozierten gegenüber einem stationären Zielpunkt auf (Desmurget M et al., 2001: 2919-28). Analog konnten Tunik et al. (2005) mit der TMS des linken anterioren Sulcus intraparietalis (aIPS) die schnelle Adjustierung von visuell geführten Greifbewegungen stören. Probanden mussten ihre Griffweite bzw. Handorientierung an einen drehbaren Quader, der eine Quer- oder Längsorientierung einnehmen konnte, anpassen. Defizite in der Anpassung des Greifens traten regelmäßig bei einer Magnetstimulation 65ms nach Modifikation des Griffobjektes und nur bei Stimulation des linken aIPS auf (Tunik E et al., 2005: 505-11). Daher erwarteten wir, dass die exakte Schreibbedingung, welche eine

kontinuierliche Feinadjustierung der Schriftgröße erforderte, mit einer vermehrten Aktivierung im aIPS einhergeht.

3. Untersuchungen zur kontinuierlichen visuomotorisch gesteuerten Feinadjustierung der Handmotorik legen ein Konzept nahe, demnach distinkte Kleinhirnanteile und mit dem Kleinhirn verbundene parietale Kortexareale an der Feinabstimmung von Bewegungen und der schnellen sensomotorischen Integration eines Fehlersignals beteiligt sind (Desmurget M et al., 2001: 2919-28; Jueptner M et al., 1997: 1325-37; Turner RS et al., 2003: 3958-66; Van Mier H et al., 2002: 334-53) Dies geschieht durch Abgleich des Fehlersignals mit dem „internen Modell“, welches den Bewegungsablauf innerhalb des Zentralnervensystems prädiktiv simuliert (Wolpert DM et al., 1995: 1880-2). Deshalb erwarteten wir, dass bestimmte posterolaterale Kleinhirnanteile bei der raschen Größenadaptation der Handschrift nach Perturbation des visuellen *Feedbacks* sowie beim exakten Schreiben eine Zunahme des rCBF zeigen.

2 Material und Methoden

In dieser Studie wurde die $H_2^{15}O$ -PET des normalisierten rCBF eingesetzt, um die regionale Zunahme der neuronalen Aktivität während der visuellen Kontrolle der Schriftgröße zu untersuchen. Das Experiment bestand aus vier Untersuchungsbedingungen, drei Schreibbedingungen und einer Kontrollbedingung („Stift halten“). Die vier Aufgaben wurden pro Experiment dreimal in pseudorandomisierter Abfolge wiederholt. Diese Reihenfolge wurde für jeden Probanden neu gewählt.

2.1 Probanden

Eingeschlossen wurden 9 männliche Probanden im Alter zwischen 25 und 32 Jahren. Alle Versuchsteilnehmer hatten eine unauffällige neurologisch-psychiatrische Anamnese und waren konsistente Rechtshänder mit einem Lateralisierungsquotienten von mehr als 75 im Edinburgh-Händigkeitstest (Oldfield R, 1971: 97-113). Jeder Proband gab zu Beginn der Untersuchung seine schriftliche Zustimmung zur Teilnahme an der Studie gemäß der Deklaration von Helsinki. Zuvor wurde er durch Mitarbeiter der neurologischen und nuklearmedizinischen Kliniken über den Ablauf der Studie sowie über die Risiken der PET aufgeklärt. Die Probanden wurden über Aushänge an der Universitätsklinik der Technischen Universität München rekrutiert. Als Aufwandsentschädigung erhielt jede Testperson nach Abschluss der vierstündigen Untersuchung 150 DM (75 €). Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München und den zuständigen Strahlenschutzbehörden genehmigt.

2.2 Experimentelles Design

Die drei Schreibaufgaben bestanden darin, viermal hintereinander das Buchstabenpaar „ll“ unter Einhaltung einer vorgegebenen Schriftgröße von 9 mm zu schreiben. Diese wurde durch zwei horizontale Linien auf einem PC-Bildschirm vorgegeben. Die Schriftspur des Probanden wurde mit einer Abtastrate von 200 Hz über ein WACOM UD1212R Grafiktablett (Wacom Company, Vancouver, WA, USA) mit dem Softwarepaket CS (MedCom, München) und einem MS-DOS-Personalcomputer aufgezeichnet. Die Position des Stiftes wurde über ein induktives Verfahren ermittelt, wobei die räumliche Auflösung $50\mu\text{m} \pm 0,025\text{mm}$ betrug. Neben der Schriftspur wurde über dieses System der vertikale Aufpreßdruck in 1024 Stufen von 0 bis 412g erfasst.

Gleichzeitig wurde die Schriftspur auf einem 15 Zoll-TFT-Flachbildschirm dem im PET-Scanner liegenden Probanden dargeboten, so dass der Proband seine Schriftspur während des Schreibens kontinuierlich verfolgen konnte. Dieses indirekte *Feedback* über den Monitor ermöglichte es, während des Schreibens das visuelle *Feedback* systematisch zu manipulieren.

Während einer PET-Messung wurde jede Schreibaufgabe alle sechs Sekunden wiederholt. Vor Beginn der PET-Untersuchung wurde der Proband ca. 20 Minuten in der Durchführung der Aufgaben trainiert, um ihn mit der veränderten Schreibsituation und den Aufgaben vertraut zu machen und eine stabile Schreibleistung während der PET-Messung sicher zu gewährleisten. Die Probanden wurden angehalten, in ihrer gewohnten Schreibhaltung zu schreiben. Während der Aufnahmen wurde der Scannerraum abgedunkelt; der Proband sah seine Schreibbewegungen auf dem Bildschirm, konnte die schreibende Hand und das Blatt, auf dem geschrieben wurde, allerdings nicht sehen.

Das Experiment bestand aus vier Versuchsbedingungen (Abb. 2.1):

Bedingung A: Automatisches Schreiben mit konstanter Schreibgröße

Der Proband wurde angewiesen, in gewohnter Geschwindigkeit vier Buchstabenpaare hintereinander (viermal „ll“) zu schreiben und die durch zwei horizontale Linien auf dem Monitor vorgegebene Schriftgröße ungefähr einzuhalten. Hierbei lag die Betonung auf einem flüssigen Schreibstil.

Bedingung B: Präzises Schreiben mit konstanter Schreibgröße

In dieser Schreibbedingung sollte der Proband möglichst genau die durch die zwei horizontalen Linien vorgegebene Schreibgröße einhalten. Da diese Aufgabe die Schreibgeschwindigkeit verlangsamte, schrieben die Probanden nur zwei Buchstabenpaare. In dieser Aufgabe hatte die Genauigkeit der Schriftgröße Vorrang vor der Schnelligkeit bzw. Flüssigkeit des Schreibens.

Bedingung C: Variables *feedback*-adaptiertes Schreiben mit Manipulation des vertikalen visuellen *Feedbacks* der Schriftspur

In dieser Schreibbedingung wurde über das TFT-Display die visuelle Rückkopplung manipuliert. Es wurde nach dem Schreiben des ersten Buchstabenpaares das vertikale *Feedback* zufällig in jeweils $\frac{1}{3}$ der Fälle mit 66%, 100% oder 133% des Originalmaßstabs fortgeführt. Der Proband wurde angewiesen, durch Änderung der Schrifthöhe die durch die Linien vorgegebene Buchstabengröße aufrecht zu erhalten, also die Schrift entsprechend

dem manipulierten visuellen *Feedback* zu vergrößern, unverändert fortzuführen oder zu verkleinern. Die Probanden wurden wie in Bedingung A angehalten, einen flüssigen Schreibstil zu verwenden und mit der gewohnten Geschwindigkeit zu schreiben.

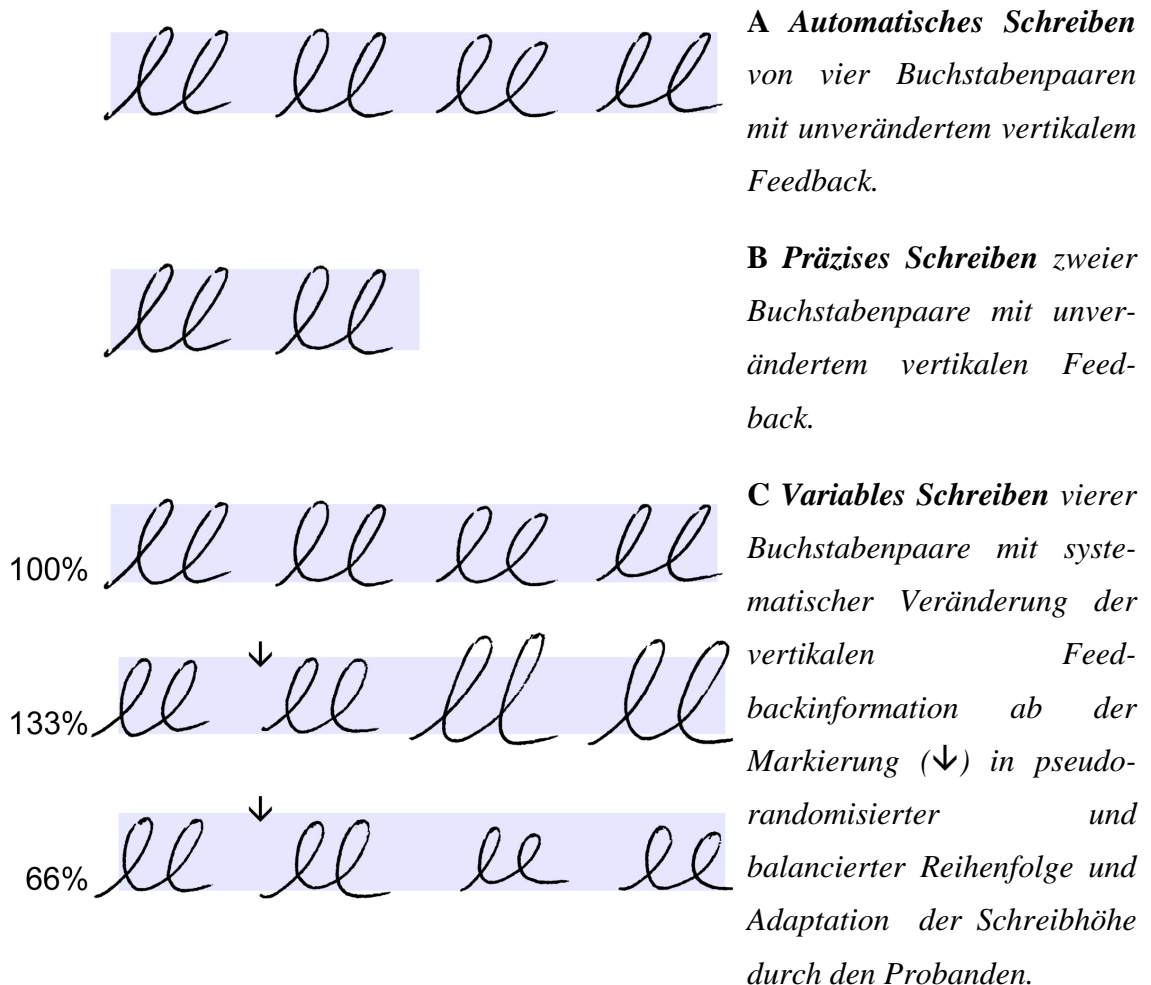


Abbildung 2.1: Übersicht über die experimentellen Schreibbedingungen.

Bedingung D: Ruhebedingung – „Stift halten“

Als Kontrollbedingung sollte der Stift an einem Punkt des Grafiktablets zu Beginn eines Durchgangs kurz aufgesetzt werden und dann wieder abgehoben werden.

Der zeitliche Ablauf der Aufgaben wurde durch das CS-Programm gesteuert. Pro PET-Messung führte der Proband die jeweilige Schreibaufgabe 15mal durch. Ein Durchgang dauerte 6 Sekunden. Am Ende jedes Durchganges wurde der Bildschirm gelöscht und neu aufgebaut. Die Probanden wurden angewiesen, nach Vollendung der Schreibaufgabe mit dem Stift in die Startposition zurückzukehren und, sobald sich der Bildschirm neu

aufgebaut hatte, mit dem nächsten Durchgang zu beginnen. Das Aufsetzen des Stiftes triggerte dabei den Beginn eines Durchgangs.

2.3 Untersuchungsablauf

2.3.1 Versuchsaufbau

Der Versuchsaufbau ist in Abbildung 2.2 schematisch dargestellt. Dem Probanden wurde ein venöser Zugang in der linken Ellenbeuge gelegt. Anschließend wurde der Proband auf der Liege des PET-Scanners bequem gelagert. Die Knie wurden mit einer Polsterrolle unterstützt. Der Kopf des Probanden ruhte in einer Plexiglasschale und wurde zusätzlich mit einem Klettband über der Stirn fixiert. Die korrekte Position des Kopfes wurde im Lauf der Untersuchung wiederholt anhand von Kalibrierungsmarken auf der Haut mit einem Laserstrahl kontrolliert.

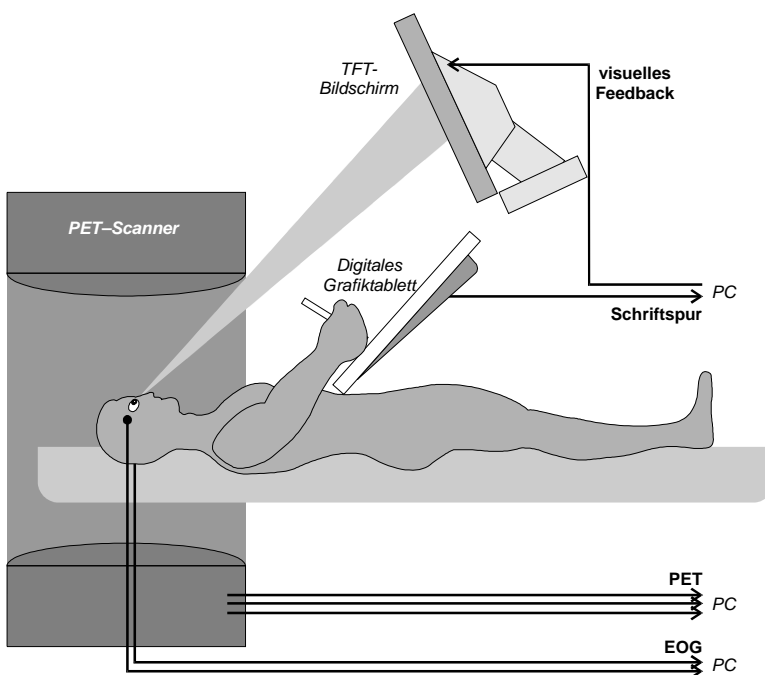


Abbildung 2.2:
Versuchsaufbau im PET-Scanner (siehe auch Abbildung 2.3).

Das Grafiktablett wurde vor dem Probanden an einen Geräteturm fest montiert und zum Bauch und Oberschenkel hin mit einem Schaumstoffkeil gestützt. Der Winkel des Tablett zur Achse des Patienten wurde so eingestellt, dass eine bequeme Schreibhaltung eingenommen werden konnte und betrug circa 45° . Am Kopf des Geräteturms befand sich das TFT-Display, auf dem der Proband seine Schriftspur verfolgen konnte. Während der linke Arm auf einer Schiene gelagert wurde, wurde der rechte Oberarm mit Schaumstoffelementen unterstützt und mit einer Binde am Oberkörper fixiert, um Mitbewegungen des Oberarms und proximale Haltearbeit während des Schreibens zu verhindern. Nur der rechte Unterarm blieb frei beweglich.

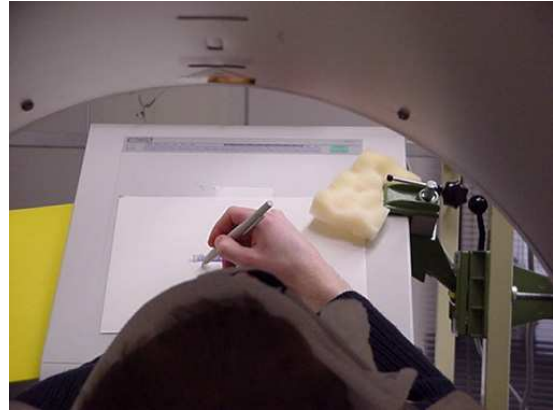
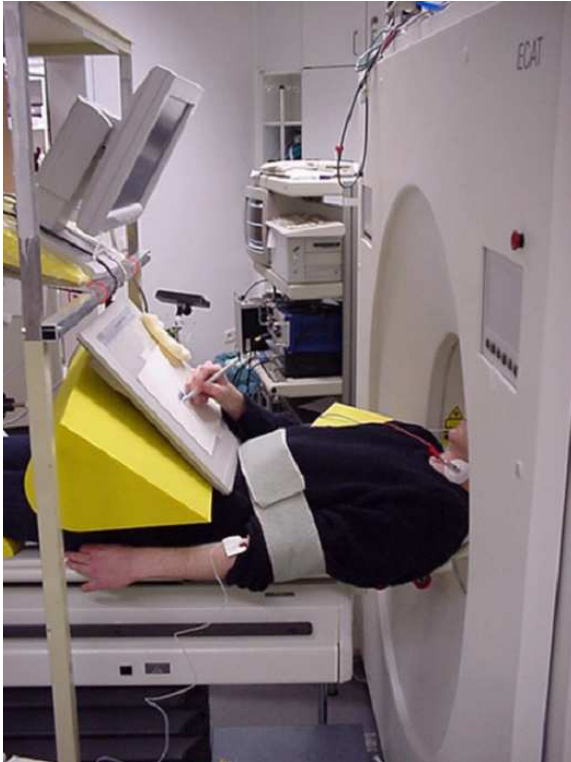


Abbildung 2.3: Lagerung eines Probanden im Scanner. In der linken Kubitalvene befand sich ein Zugang zur intravenösen Injektion des Tracerbolus; die rechte Hand blieb zur Durchführung der Schreibbewegungen frei beweglich. Über ein TFT-Display im Gesichtsfeld des Probanden geschah die Darbietung des visuellen Feedbacks.

2.3.2 $H_2^{15}O$ -PET-Messung des normalisierten rCBF

Der normalisierte rCBF wurde mit einem ECAT HR+ Gerät der Firma Siemens-CTI (CTI, Knoxville, TN, USA) gemessen. Die Kamera wurde im 3D-Modus mit retrahierten Septa betrieben. Zwischen den Schichten befand sich kein Totraum.

Nach der Lagerung wurde vor Beginn der eigentlichen Untersuchung eine für die Schwächungskorrektur notwendige 20-minütige Transmissionsmessung mithilfe einer externen $^{68}Ge/^{68}Ga$ -Ringquelle durchgeführt. Anschließend erfolgte die Messung des relativen rCBF mit Hilfe der $H_2^{15}O$ -Bolusmethode (Fox P und Raichle M, 1984: 1109-20.).

Für jede PET-Messung wurde über eine Venenverweilkanüle in der linken Ellenbeuge mithilfe einer Infusionspumpe eine Semibolusinjektion von 7,5 mCi $H_2^{15}O$ appliziert. Gleichzeitig wurde der Proband durch ein Kommando aufgefordert, mit den Schreibaufgaben (s.u.) zu beginnen. 60 bis 90 Sekunden später begann die PET-Datenaquisition mit dem Anfluten des Tracerbolus in den Hirnarterien. Eine PET-Aufnahme dauerte circa 90 Sekunden. Um dreidimensionale Aufnahmen hoher Auflösung zu ermöglichen, haben wir auf die Verwendung der Abschirmsepten verzichtet. Dies führte zu einer bis zu sechsmal höheren Ausbeute an Koinzidenzereignissen. Vor der nächsten Aufnahme wurde eine Pause von 8 bis 10 Minuten eingelegt, um ein weitgehendes Abklingen der injizierten Radioaktivität zu gewährleisten.

Für die Datenaufzeichnung und Vorverarbeitung wurde ein SPARC 2 Rechner (Sun Microsystems Inc.) unter Nutzung kommerzieller interaktiver Bilddarstellungssoftware verwendet. Nach der Korrektur für Abschwächung, Streu- und zufällige Koinzidenzen, sowie für die Totzeit geschah die Bildrekonstruktion mittels gefilterter Rückprojektion. In der gemessenen Aktivitätsverteilung wurden dabei die Messpunkte entlang der Verbindungsgeraden eines Detektorenpaares rückprojiziert, wobei die Intensität der Rückprojektionslinie proportional zur Zählrate des Detektorenpaares war. Aus der Überlagerung der rückprojizierten Messpunkte entstand das spätere Bild.

Jedoch können hier durch einfache Aufsummierung Projektionsartefakte entstehen, wenn beispielsweise an einem punktförmigen Objekt mit maximaler Aktivität im Zentrum des Objektes die Aktivität am Rand kontinuierlich abnimmt. Zur Vermeidung dieses Artefaktes wurde vor der Rückprojektion ein Hanning-Filter mit einer Abschneidefrequenz von 0,5 Zyklen pro Projektionselement auf die Bilddaten angewendet, wodurch die Aktivitätsanstiege an den Flanken eines Objektes negativiert wurden und sich in der anschließenden Rückprojektion gegenseitig aufhoben (Alexander G et al., 1986: 357-81).

2.4 Auswertung der PET-Daten

2.4.1 Vorbereitung, Preprocessing der PET-Aufnahmen

Die erhobenen und im ECAT-6-Format gespeicherten Bilddaten wurden mit SPM99 innerhalb der Umgebung MatLab 5.3 (Fa. MatWorks, Natick, MA, USA) bearbeitet (Friston K, 1995: 361-70; Friston K et al., 1991: 690-9). Alle Bilddaten wurden einer dreistufigen Vorbereitung unterworfen, bestehend aus Bewegungskorrektur, räumlicher Normalisierung und Glättung.

2.4.1.1 Bewegungskorrektur (engl.: „*Realignment*“)

Translations- und Rollbewegungen des Kopfes von Aufnahme zu Aufnahme schränken ohne entsprechende Korrektur einen späteren Vergleich sequentieller Aufnahmen ein, da topographisch identische Voxel (engl.: „*volume elements*“) an unterschiedlichen Orten zur Abbildung kommen.

Aus diesem Grund wurde zunächst das von SPM99 bereitgestellte Modul zur Bewegungskorrektur benutzt. Hierbei wurde anhand der Positionen der vorderen und hinteren Kommissur eine Matrix von Vektoren für jedes Volumen erstellt, die Verschiebungs- und Verrollungskorrekturen entlang und um die x-,y- und z-Achse, relativ zum ersten Volumen

der Serie eines Probanden, enthält. Anschließend wurden alle Volumina neu berechnet und geschrieben.

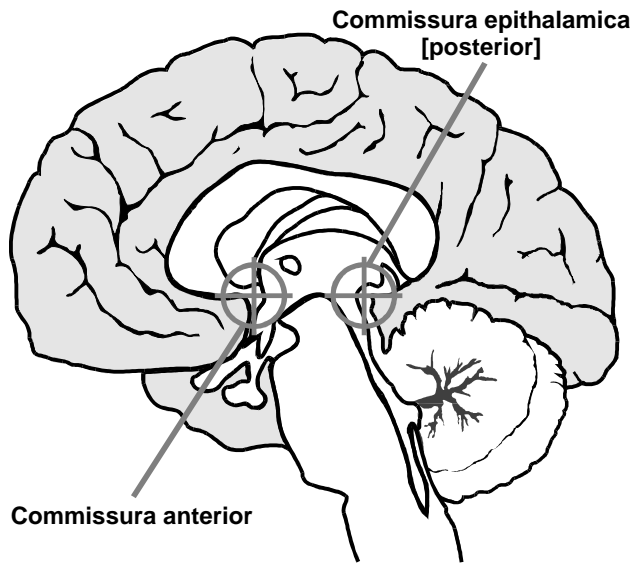


Abbildung 2.4: Realignment durch SPM99: Bestimmung der Lage der vorderen und hinteren Kommissur als Referenzlinie.

2.4.1.2 Räumliche Normalisierung (engl.: „Spatial normalization“)

Interindividuelle Unterschiede der Gehirnvolumina schränken die Vergleichbarkeit der Aktivitätskarten der Probanden ein. Das von SPM99 bereitgestellte Normalisierungs-Modul gleicht die individuellen Gehirne an eine vorgegebene Schablone an (engl.: „Template“), die aus den Daten eines am Montreal Neurological Institute erhobenen Normkollektivs erstellt wurde.

Durch Anpassung an eine gleich bleibende Vorlage wurden die unterschiedlichen Gehirnvolumina in einen standardisierten anatomischen Raum, der das von TALAIRACH und TOURNOUX entwickelte Koordinatensystem verwendete, überführt (Talairach J et al., 1988). So konnte sichergestellt werden, dass topographisch identische Aktivierungen in verschiedenen Probanden als gleich erkannt werden konnten. Wiederum wurde anhand der o.g. Vorlage eine Matrix von Vektoren für Stauchung bzw. Dehnung für die einzelnen Volumina eines Probanden errechnet, angewendet und die transformierten Volumina neu geschrieben (Friston K et al., 1991: 634-9; Minoshima S et al., 1992: 1579-85; Minoshima S et al., 1994: 1528-37; Minoshima S et al., 1993: 322-9).

2.4.1.3 Glättung (engl.: „Smoothing“)

Abschließend wurden alle Datensätze mit einem isotropen Gauß'schen Filter (engl.: *FWHM*, „full width at half maximum“) von 12mm geglättet. Hierdurch ergab sich durch Kontrastierung relevanter Blutfluss-signale gegenüber zufälligem Rauschen ein verbessertes Signal-zu-Rausch-Verhältnis. Zudem konnte bei Annahme einer auch nach

stereotaktischer Normalisierung interindividuell geringfügig unterschiedlichen Anatomie eine bessere Vergleichbarkeit der Gehirne über das Probandenkollektiv erreicht werden, wenn auch auf Kosten der räumlichen Auflösung. Voxel der in dieser Form vorverarbeiteten Volumina hatten eine effektive Größe von $2 \times 2 \times 4 \text{ mm}^3$.

2.4.2 Statistische parametrische Kartierung (SPM)

2.4.2.1 Aufgabenabhängige Veränderungen des regionalen Blutflusses

Nach der Vorverarbeitung erfolgte ein kategorialer Vergleich des normalisierten rCBF auf signifikante Unterschiede zwischen den Bedingungen. In einem ersten Schritt wurden die normalisierten rCBF während der drei Schreibbedingungen (automatisches, präzises und variables Schreiben) einzeln gegen die Durchblutung während des Stift haltens (Bedingung D) verglichen.

Dabei wurde die Gültigkeit des allgemeinen linearen Modells und der Gaußschen Feldtheorie angenommen. Es handelt sich hier um einen Ansatz, eine experimentell gemachte Beobachtung als lineare Kombination eines erwarteten Teiles und eines Restfehlers zu sehen. Das parametrische Vergleichen des normalisierten rCBF durch einen voxelbasierten t -Test erzeugte sogenannte statistische parametrische Karten (engl.: „*statistic parametric maps*“) oder kurz SPM(t), die nach der Gaußschen Feldtheorie in SPM(Z)-Karten transformiert wurden (Friston K, 1995: 361-70).

Die so errechneten Voxel ließen sich als Punktwolke (engl.: „*cluster*“) mit jeweiligen Spitzenaktivierungen und räumlichen Ausdehnungen zusammenfassen (Poline J et al., 1997: 83-96). Die Anwendung eines Schwellenwertes für die parametrische Karte eines linearen Kontrastes erlaubte weiterhin eine Unterscheidung in Bildpunkte bzw. Cluster, die bei Anlegen einer Signifikanzschwelle von $p < 0,05$ der Korrektur für multiple unabhängige Vergleiche standhielten oder unterlagen. Letztere wurden, sofern sie die Signifikanzschwelle von $p < 0,001$ erreichten, als Trendaktivierungen oder –deaktivierungen betrachtet.

Für die nachfolgenden Analysen diente das bei diesem kategorialen Vergleich ermittelte Aktivierungsbild als Inklusivmaske und ermöglichte so eine Beschränkung der weiteren Analyse auf Hirnregionen, die während der Vergleiche der automatisierten und kontrollierten Schreibbedingungen gegen der Ruhebedingung zumindest eine Trendaktivierung aufwiesen.

In einem zweiten Schritt wurden die normalisierten rCBF während des automatischen, variablen und präzisen Schreibens ohne Einbeziehung der Ruhebedingung gegeneinander verglichen, um eine zwischen den Experimentalbedingungen differentielle Aktivierung neuronaler Netzwerke aufzudecken. Für diese Subtraktionskontraste wählten wir ein unkorrigiertes Konfidenzintervall von $p < 0,001$ sowie eine räumliche Schwelle (engl.: „*extent threshold*“) von 80 Voxel Ausdehnung. In beiden Fällen wurden immer jeweils zwei gegenseitig linear gewichtete Kontraste, für im Vergleich der Bedingungen aktivierte und deaktivierte Areale, verwendet. Um nur Hirnareale einzuschließen, die an der Durchführung der Schreibaufgaben beteiligt waren, wurden die entsprechenden Kontraste mit einer Maske versehen, die aus der Summe der Aktivierungen während des Schreibens erstellt wurde.

Allerdings sind in dieser Art von Analyse spezifische Kenntnisse über die beteiligten Hirnareale vonnöten, da sowohl Strukturen für Prozesse der Motorik als auch für andere Prozesse, hier vor allem Gedächtnis und Aufmerksamkeit, sichtbar gemacht werden.

Blutflusszunahmen in Hirnarealen, für die wir *a priori* eine differenzielle Aktivierung in Abhängigkeit von der experimentellen Schreibbedingung annahmen, wurden lediglich einer Korrektur für kleine Volumina unterzogen (engl.: „*small volume correction*“, SVC). Eine SVC wurde für die SMA, den lateralen prämotorischen Kortex, den lateralen Parietallappen, das anteriore und laterale Kleinhirn und das Putamen durchgeführt (siehe Kapitel 1.4). Ebenso erwarteten wir mit einer zunehmenden Bedeutung der visuellen Fehlerkontrolle *a priori* Blutflusszunahmen in Putamen und primär-visuellen Arealen des Okzipitallappens.

Der Korrektur für kleine Volumina wurde eine Kugel mit einem Durchmesser von 30 mm zugrunde gelegt. Die jeweiligen Aktivierungsmaxima im gemeinsamen Kontrast aller Schreibbedingungen gegen Ruhe bildeten die Zentren der Kugeln.

2.4.2.2 Regressionsanalyse

Zusätzlich wurden in einem korrelativen Ansatz die kinematischen Variablen der Schriftspur mit dem rCBF unter den verschiedenen Schreibaufgaben in Beziehung gesetzt. Die Mittelwerte der kinematischen Parameter für die jeweilige rCBF-Messung gingen als Vektoren in die Regressionsanalyse ein. Dies erlaubte eine Zuordnung der aktivierten Hirnareale zu einzelnen kinematischen Kennwerten des Schreibens (Boecker H et al., 1998: 1070-1080; Turner RS et al., 1998: 2162-76; van Mier H et al., 1998: 2177-99).

In den Aufgaben des automatischen und präzisen Schreibens wurden Korrelationen des rCBF mit den Inversionen im Geschwindigkeitsprofil (engl.: „*number of inversions in velocity*“, NIV) und dem Variabilitätskoeffizienten der Aufstrichlänge durchgeführt (Kapitel 2.5).

In die Regressionsanalyse gingen die während der Schreibaufgaben gemessenen rCBFs der einzelnen Probanden zusammen mit einem jeweils zugeordneten kinematischen Wert getrennt ein, wobei die Abwesenheit von Störvariablen angenommen wurde.

2.5 Schriftspuranalyse

Alle Schriftspuren wurden mit der Software CS digital aufgezeichnet. In der kinematischen Analyse, die durch die vom Programm bereitgestellten Module erfolgte, wurde jedes Buchstabenpaar („ll“) der einzelnen Schriftspuren getrennt ausgewertet. Nach der Bestimmung statistischer Kennwerte für jeweils eine gesamte Schriftspur wie z.B. des mittleren Aufpressdruckes erfolgte eine Segmentierung der Schriftspur in elementare Schreibbewegungen in Form aufeinander folgender Auf- und Abstriche, die einer weitergehenden statistischen Analyse zugänglich waren (Hollerbach J, 1981: 139-156). Vertikale Schreibbewegungen mit einer Amplitude von > 0.5 mm und einer Mindestdauer von 50 ms wurden so als einzelne Auf- oder Abstriche definiert und ihre Frequenz in der Schreibbewegung bestimmt. Weitere kinematische Kennwerte wie die mittlere vertikale Strichlänge oder die Anzahl der Umkehrungen im Geschwindigkeitsprofil wurden für jeden Auf- und Abstrich gesondert errechnet (Marquardt C und Mai N, 1994: 39-45).

Aus Voruntersuchungen ist bekannt, dass der Grad der Automatisierung einer Schreibbewegung mit zunehmender Dauer eines „*strokes*“ und steigenden Geschwindigkeitswechselzahlen abnimmt, gleichzeitig die Bedeutung des sensorischen Feedbacks aus der schreibenden Hand zunimmt (Eichhorn T et al., 1996: 289-97). Um nur die eigentlichen Schreibbewegungen in die kinematische Analyse einzuschließen, wurden Beginn und Ende der in Frage kommenden Buchstabenpaare einer Schriftspur interaktiv markiert und lediglich der bei aufgesetztem Stift innerhalb der Markierungen befindliche Teil durch CS ausgewertet.

Eine Kernschätzung ($v+4$), die von der Software vor der Auswertung durchgeführt wurde, sollte das Signal/Rausch-Verhältnis verbessern und mögliche Fehler eliminieren (Marquardt C und Mai N, 1994: 39-45). Resultierende Genauigkeiten nach der Glättung durch die Kernschätzung waren bei der durch das Gerät gegebenen Auflösung ± 4 mm/s für die Geschwindigkeit und ± 120 mm/s² für die Beschleunigung.

Die erhaltenen kinematischen Daten wurden für die spätere statistische Auswertung um zusätzliche Spalten für Kennzahl der Bedingung und, im Fall der Bedingung 4, variables Schreiben, für die Reihenfolge (1 bis 4) innerhalb der jeweiligen Schriftspur ergänzt.

Aus jedem Buchstabenpaar entstand somit ein eigener Satz kinematischer Daten, der jeweils eindeutig zu Proband, Bedingung, Reihenfolge in einer Schriftspur und PET-Scan zuzuordnen war. Schließlich erfolgte pro Proband und Aufnahme die Berechnung jeweils eines Mittelwertes und der dazugehörigen Standardabweichung unter Zuhilfenahme der Software SPSS 11.5 (SPSS, Inc. USA) für folgende kinematische Parameter:

- **vertikaler Anpressdruck** beim Schreiben
- **Frequenz** der Auf- und Abstriche
- **Zahl der Geschwindigkeitswechsel pro Auf- oder Abstrich**
- **Strichlänge**
- **Variabilitätskoeffizient der mittleren Strichlänge**

Der Variabilitätskoeffizient der Aufstrichlängen wurde für jede PET-Aufnahme gesondert bestimmt als Quotient der Standardabweichung durch den Mittelwert aus den kinematischen Daten jeweils einer Aufnahme.

Die kinematischen Parameter wurden anschließend separat mit einer univariaten Varianzanalyse (ANOVA) für Messwiederholungen untersucht. Als experimentelle Faktoren innerhalb einer Versuchsperson gingen die Reihenfolge der PET-Messungen (1-3) und die Schreibbedingungen in die Analyse ein. Das Signifikanzniveau setzten wir mit $p < 0,05$ fest.

Für die Schreibbedingung, in der das visuelle Feedback manipuliert wurde, ermittelten wir zusätzlich ein Maß für die Güte der Anpassung an die veränderte visuelle Rückkopplung. Dazu bildeten wir den Quotienten aus geschriebenem Ist-Wert (tatsächlicher Schriftgröße) und dem durch das CS-Programm vorgegebenen Sollwert der Schriftgröße. Zur Berechnung der relativen Veränderung der Aufstrichlängen gingen die Werte des vierten und ersten Buchstabenpaares innerhalb eines Durchganges in die Berechnung ein mit erwarteten Relativwerten zwischen 0,66 und 1,33.

3 Ergebnisse

3.1 Kinematische Analyse der Verhaltensdaten

Die Gruppendaten der mit dem CS-System aufgezeichneten und analysierten kinematischen Kennwerte der Schriftspuren sind in Tabelle 3.1 und Abbildung 3.1 dargestellt. Die Varianzanalyse (ANOVA) für wiederholte Messungen zeigt signifikante Unterschiede zwischen den drei Schreibbedingungen für die mittlere Frequenz, die mittlere Anzahl der Inversionen im Geschwindigkeitsprofil pro Strich sowie für den Variationskoeffizient der Aufstrichlängen. Dagegen fanden sich keine Unterschiede zwischen den Bedingungen für den vertikalen Aufpressdruck und die mittlere Aufstrichlänge (Tabelle 3.1). Keiner der kinematischen Parameter zeigte eine Interaktion zwischen der Versuchsbedingung und dem Zeitpunkt der Messung. Dies belegt eine vergleichbare Schreibleistung für alle Schreibbedingungen während den einzelnen PET-Messungen im Verlauf des Experiments.

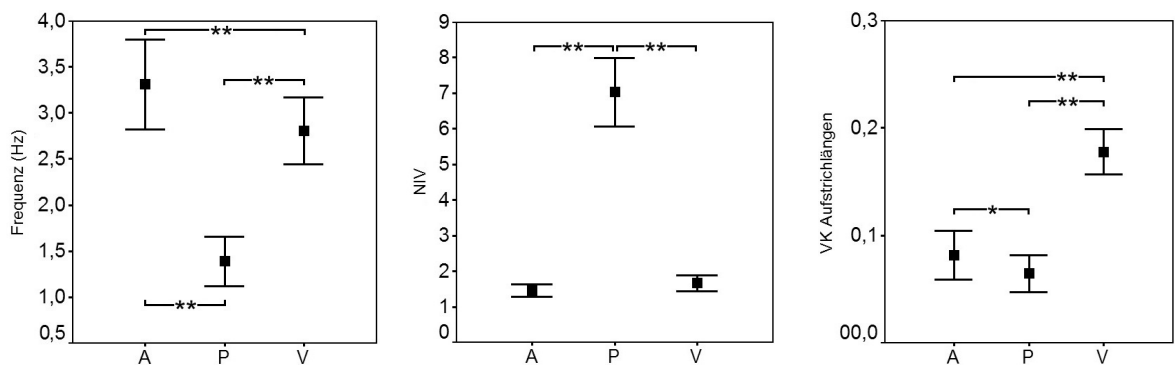


Abbildung 3.1a-c: Mittlere Frequenz der Auf- und Abstriche, Zahl der Geschwindigkeitswechsel pro Strich (NIV) und Variationskoeffizient (von links nach rechts) für die einzelnen Schreibbedingungen A: Automatisches, P: Präzises, V: Variables bzw. größenadaptiertes Schreiben. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung. ** entspricht einem Signifikanzniveau von $p < 0,001$; * entspricht einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$.

Während die mittlere Frequenz der Auf- und Abstriche während des automatischen Schreibens am höchsten war, war die mittlere Strichfrequenz während des präzisen Schreibens deutlich reduziert. Im Vergleich zum automatischen Schreiben ohne Manipulation des visuellen Feedback führte die Manipulation des Feedbacks in der variablen Schreibbedingung zu einer geringfügigen, aber konsistenten Abnahme der

mittleren Frequenz der vertikalen Auf- und Abstriche (Abbildung 3.1a). Die mittlere Frequenz war jedoch während des größenangepassten Schreibens noch deutlich höher als während des präzisen Schreibens.

Ebenso fanden sich Unterschiede in der Anzahl der Geschwindigkeitswechsel zwischen dem präzisen Schreiben und den beiden anderen Schreibbedingungen (automatisches und variables Schreiben). Das präzise Schreiben zeigte eine deutlich erhöhte Anzahl an Geschwindigkeitswechseln als Beleg für einen kontrollierten Schreibmodus. Automatisches und variables Schreiben zeigten keinen signifikanten Unterschied zueinander. Die Zahlen der Geschwindigkeitswechsel lagen in diesen Schreibbedingungen deutlich unter 2 pro Strich. Dies belegt, dass die Schreibbewegungen während des automatischen und variablen (größenadaptierten Schreibens) einen hohen Grad an Automatisierung aufwiesen (Abbildung 3.1b).

	Automatisiertes Schreiben	Kontrolliertes Schreiben	Variables Schreiben	F-Wert	p-Wert
Frequenz (Hz)	3,31 ±0,59	1,39 ±0,31	2,81 ±0,49	227,69	<0,001
Druck (N)	1,46 ±0,65	1,57 ±0,62	1,41 ±0,60	1,32	-/-
Aufstrichlänge (mm)	8,29 ±1,07	8,31 ±0,90	8,52 ±1,68	1,37	-/-
NIV	1,78 ±1,18	7,26 ±3,17	1,86 ±1,29	72,52	<0,001
Variabilitätskoeffizient	0,08 ±0,023	0,06 ±0,017	0,18 ±0,021	102,42	<0,001

Tabelle 3.1: Mittelwerte und Standardabweichungen der kinematischen Kennwerte

Ein signifikanter Unterschied bezüglich der Variabilität der vertikalen Strichlänge fand sich zwischen automatischem und präzisem Schreiben auf der einen und dem größenangepassten Schreiben auf der anderen Seite (Abbildung 3.1c). Dies ist bedingt durch die Manipulation des visuellen Feedbacks während des größenangepassten Schreibens. Hier wurde der Vergrößerungsfaktor des Feedbacks der Schriftgröße während eines Durchgangs manipuliert und führte deshalb zu einer Zunahme des Variationskoeffizienten der vertikalen Schriftgröße. Es fand sich allerdings auch ein signifikanter Unterschied zwischen der automatisierten und präzisen Schreibaufgabe mit einem geringeren Variationskoeffizienten während des präzisen Schreibens. Die geringe Variabilität der vertikalen Strichlänge belegt, dass die vermehrte visuelle Kontrolle in der Tat zu einer genaueren, „weniger variablen“ Schreibleistung während des präzisen Schreibens führte.

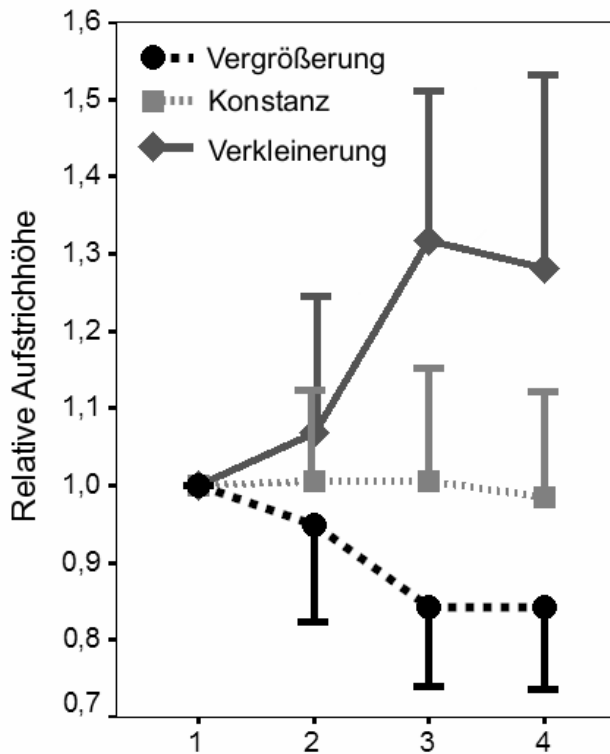


Abbildung 3.2: Prozentuale Veränderung der Aufstrichhöhe während des variablen Schreibens. Dargestellt ist die relative Veränderung der Buchstabengröße des zweiten, dritten und vierten Buchstabenpaares im Vergleich zum ersten Buchstabenpaar. Die Linien entsprechen den einzelnen Unterbedingungen: Vergrößerung (rot), Verkleinerung (grün) und Konstanz (blau) des vertikalen Vergrößerungsfaktors des visuellen Feedbacks. Die Abbildung zeigt, dass die Versuchsteilnehmer in der Lage waren, die vertikale Schriftgröße an das veränderte Feedback rasch und effizient anzupassen.

3.2 Aufgabenabhängige Veränderung des regionalen zerebralen Blutflusses

3.2.1 Schreiben „per se“ gegen Ruhebedingung (Stift halten)

In einer ersten Subtraktionsanalyse wurde der normalisierte rCBF während der drei Schreibbedingungen, dem automatischen, präzisen und größenangepassten Schreiben gegen die Ruhebedingung (Stift halten) verglichen. Die relativen Zunahmen (Aktivierungen) und Abnahmen des normalisierten rCBF (Deaktivierungen) während des Schreibens sind in Abbildung 3.3 als Oberflächenprojektionen der statistischen parametrischen Karten dargestellt.

Während der drei Schreibbedingungen kam es zu einer ausgedehnten Zunahme des rCBF im gesamten motorischen System. Die regionalen Spitzenaktivierungen und die Anzahl aktivierter Voxel sind in Tabelle 6.1 im Anhang aufgelistet.

Die große linkshemisphärische frontoparietale Aktivierungszone („Cluster“) umfasste neben dem primären sensomotorischen Kortex auch den linken lateralen prämotorischen Kortex, den intraparietalen Sulcus und den Lobus parietalis superior. Mesial wurden das kaudale supplementär-motorische Areal (SMA) und der Präcuneus bilateral aktiviert.

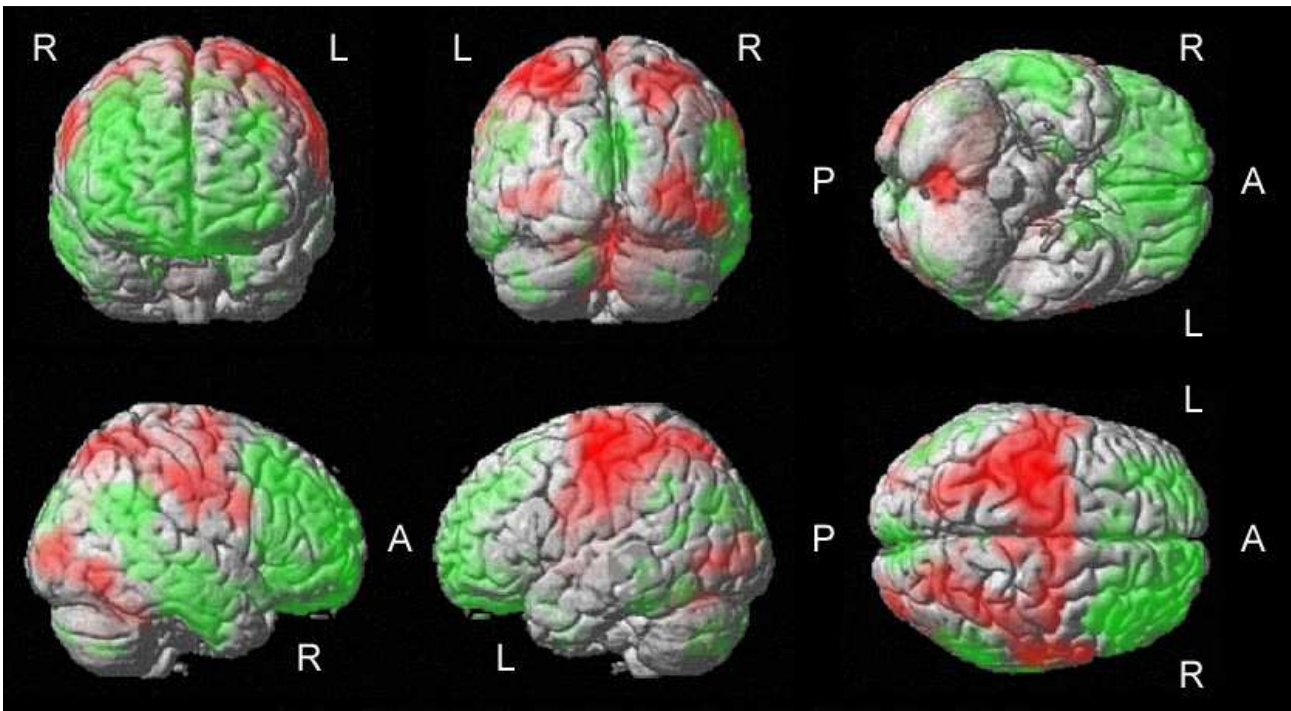


Abbildung 3.3: Gehirnregionen, die eine Änderung des normalisierten rCBF während der drei Schreibbedingungen im Vergleich zur Kontrollbedingung („Stift halten“) aufwiesen. Die Aktivierungskarten (SPMc) sind als Oberflächenprojektionen dargestellt: Die rot markierten Gehirnregionen zeigen eine Zunahme des normalisierten rCBF während des Schreibens gegen die Ruhebedingung an. Eine relative Abnahme des normalisierten rCBF während des Schreiben gegenüber der Ruhebedingung fand sich in den grün markierten Gehirnregionen. Signifikanzschwelle $p < 0,05$, korrigiert. L=linke Hemisphäre, R=rechte Hemisphäre, A=anterior, P=posterior.

Rechtshemisphärisch fanden sich eine Zunahme des rCBF im primären sensomotorischen Kortex, dem anterioren Lobulus parietalis superior (SPL) und im lateralen prämotorischen Kortex. Im frontalen Kortex rostral der Commissura anterior fand sich während des Schreibens keine Aktivierung. Okzipital fanden sich Aktivierungen im Gyrus occipitalis medius links, entsprechend den Brodmann-Arealen 18 und 19. Eine vergleichbare Aktivierung zeigte sich auch auf der rechten Seite im Gyrus occipitalis medius (Brodmann-Area 18).

Subkortikal zeigten sich Blutflusszunahmen vor allem im Kleinhirnwurm, in der rechten oberen Kleinhirnhemisphäre in Höhe des superioren Segments 6, im linken Putamen sowie im ventromedialen und anterioren Anteil des linken Thalamus. Während der Schreibaufgaben kam es zu einer relativen Abnahme des normalisierten rCBF in frontalen, temporalen und mittelliniennahen occipitalen Strukturen im Vergleich zur Ruhebedingung (vgl. Tabelle 6.2, Abbildung 3.3).

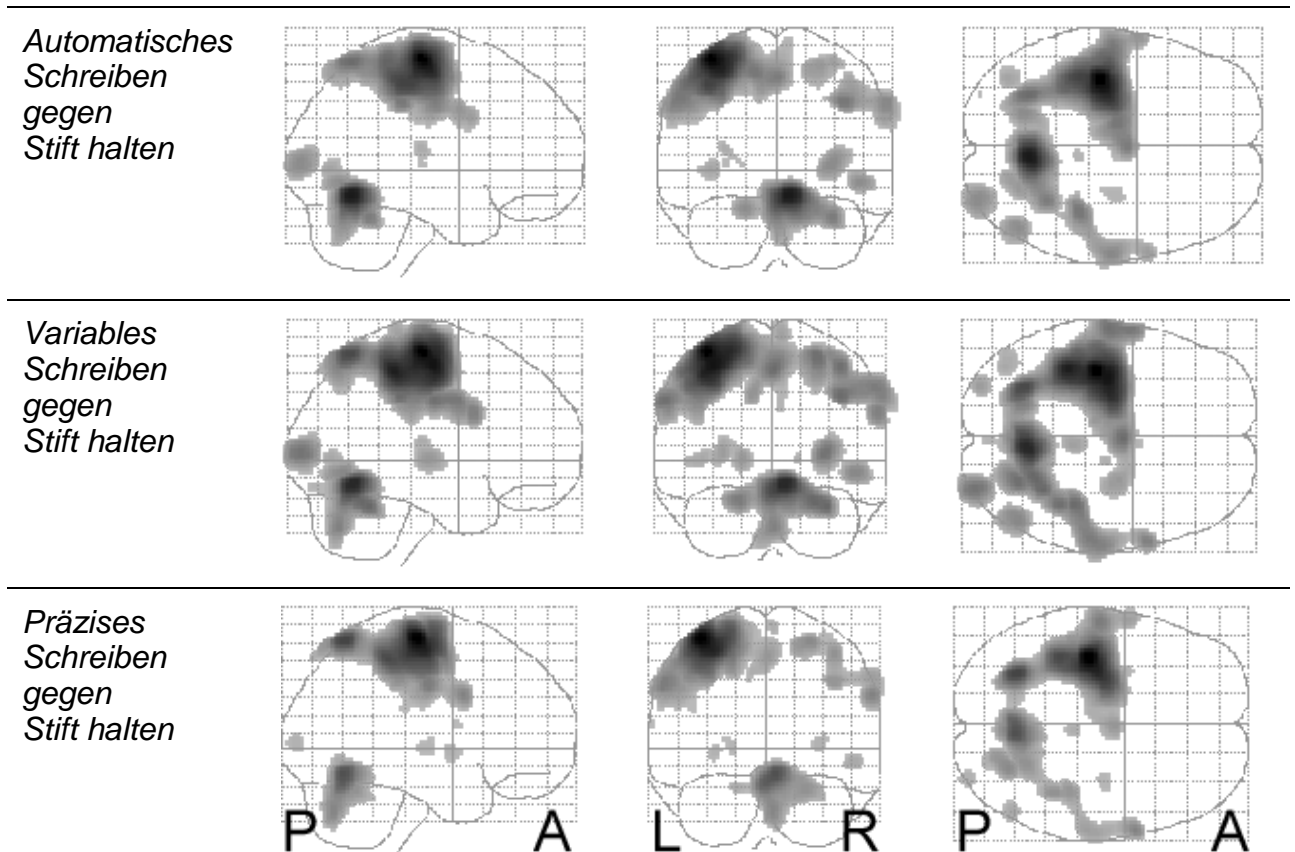


Abbildung 3.4 a-c: Durchsichtprojektionen der statistischen parametrischen Karten des rCBF. Relative Blutflußzunahmen während des automatisierten (kontinuierlichen), variablen (größenadaptierten) und präzisen Schreibens gegenüber Ruhe, von oben nach unten. Signifikanzschwelle $p < 0,05$ (korrigiert); Ausdehnungsschwelle $k=0$ Voxels. Abkürzungen analog zu Abbildung 3.3.

In drei separaten Analysen wurden die einzelnen Schreibbedingungen mit der Ruhebedingung verglichen (Abbildung 3.3b). Insgesamt waren die aufgabenspezifischen Aktivierungsmuster während der drei Schreibaufgaben sehr ähnlich (Abbildung 3.4a-c). Eine Zusammenstellung dieser Areale findet sich in Tabelle 6.3, Tabelle 6.4 und Tabelle 6.5 im Anhang.

Das **automatisierte Schreiben** führte im Vergleich gegen Ruhe zu einer ausgedehnten Zunahme des rCBF im motorischen System unter Einschluß der primär-motorischen und prämotorischen Areale der linken Hemisphäre sowie des kaudalen SMA, zudem im rechten Kleinhirn (Tabelle 6.3, Abbildung 3.4a). Herauszustellen ist weiterhin eine Aktivierung des dorsalen und ventralen prämotorischen Kortex der rechten Seite. Im mittleren und inferioren Okzipitallappen waren rechtsbetont sekundäre und tertiäre visuelle Areale beider Seiten vermehrt durchblutet. Weitere Blutflusszunahmen fanden sich linksseitig im Putamen und Thalamus.

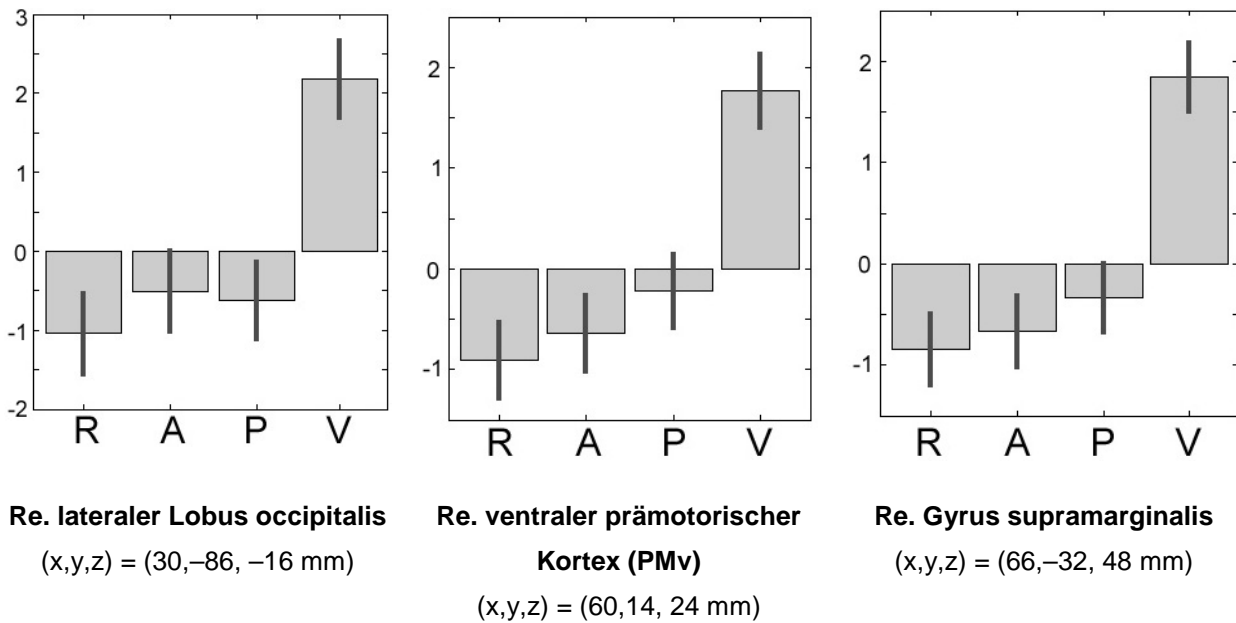


Abbildung 3.5: Relative rCBF-Veränderungen während der vier experimentellen Bedingungen. Abkürzungen: R = Ruhebedingung (Stift halten), A = Automatisches Schreiben, P = Präzises Schreiben, V = Variables Schreiben. Relative Zunahme des rCBF während des variablen, größenadaptierten Schreibens gegenüber den anderen Schreibbedingungen.

Neben einer starken Aktivierung des motorischen Systems mit Blutflusszunahmen auch im prämotorischen Kortex der rechten Seite fand sich während des **variablen Schreibens** zudem eine starke bilaterale Zunahme des normalisierten rCBF in visuellen Arealen des Okzipital- und posterioren Parietallappens (Tabelle 6.4, Abbildung 3.4b).

Während des **präzisen Schreibens** (Tabelle 6.5, Abbildung 3.4c) fanden sich im wesentlichen ähnliche Aktivierungen in ausgedehnten Bereichen des linken frontoparietalen Kortex, des rechten Kleinhirnes, des rechten superioren und inferioren Parietallappens, sowie im inferior-temporalen Kortex. Subkortikal fanden sich wiederum Aktivierungen des Putamens und des Thalamus. Aktivierungen sekundär-visueller Areale im vorderen Okzipitallappen waren geringer ausgeprägt als bei den anderen Schreibbedingungen.

3.2.2 Untersuchung schreibaufgabenselektiver Unterschiede des rCBF

In einem zweiten Schritt wurden Unterschiede in der regionalen neuronalen Aktivität zwischen den drei Schreibbedingungen analysiert. Hier interessierte uns, welche motorischen Hirnareale eine spezifische Aktivierung während einer bestimmten Schreibaufgabe im Vergleich zu den übrigen Schreibaufgaben zeigten.

Ein mittelliniennahes Areal im rechten oberen Kleinhirn sowie das linke kaudale SMA-proper zeigten eine spezifische Zunahme des rCBF während des automatisierten Schreibens (Abbildung 3.6, Tabelle 3.2). Im umgekehrten Kontrast fand sich ein Trend zur Aktivierung im rechten Gyrus supramarginalis (Tabelle 3.2).

Das variable, größenadaptierte Schreiben führte im Vergleich zu den anderen beiden Schreibbedingungen zu einer vermehrten neuronalen Aktivität mittelliniennah im rechten posterioren Cerebellum, sowie beiderseits im inferioren Parietalkortex, im rechten ventralen prämotorischen Kortex sowie im occipitalen visuellen Kortexarealen (Tabelle 3.4).

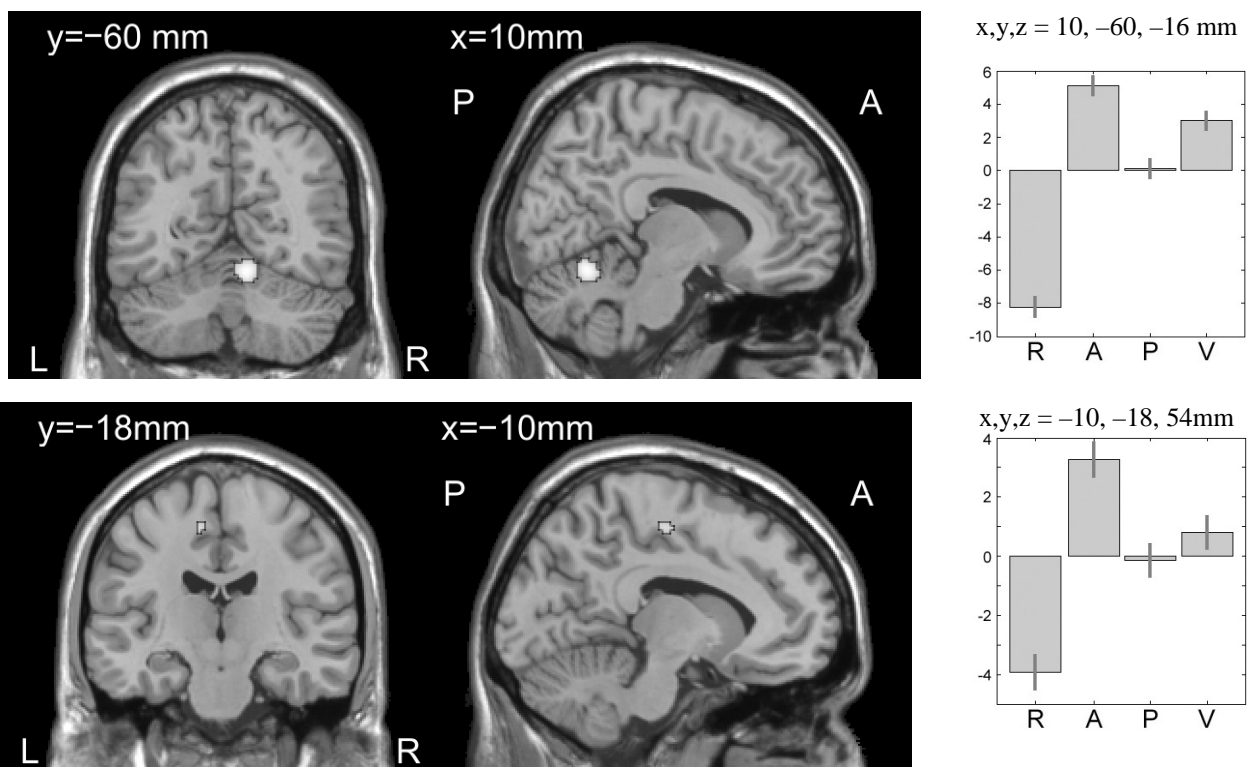


Abbildung 3.6: Gehirnregionen, die eine Zunahme der neuronalen Aktivität während des automatisierten Schreibens zeigten ($A > \{P \vee V\}$). Eine vermehrte Aktivierung fand sich in den dorsalen Anteilen des rechten Kleinhirns bei $(x, y, z) = 10, -60, -16$ mm sowie im kaudalen SMA / anterioren Cingulum bei $(x, y, z) = -10, -18, 54$ mm. Voxelschwelle $p < 0,001$; maskiert durch den Hauptkontrast $\{A \vee V \vee P\} > R$. Überlagerung auf eine normalisierte T1-gewichtete kranielle Magnetresonanztomographie. Abkürzungen analog zu Abbildung 3.3 und Abbildung 3.5.

„Automatisches“ > „Variables/Präzises Schreiben“	Nr.	k _E	Z	p _{SVC}	x,y,z (mm)
Re. Cerebellum, Segment 6, mittelliniennah	1	113	3,90	0,007	10 -60 -16
Li. kaudales SMA	2	14	3,39	0,049	-10 -18 54
„Variables/Präzises“ > „Automatisches Schreiben“	Nr.	k _E	Z	p _{SVC}	x,y,z (mm)
Re. Gyrus supramarginalis	1	11	3,37	0,053	68 -30 46

Tabelle 3.2: Vergleich der neuronalen Aktivität während des automatischen Schreibens gegen die anderen Schreibbedingungen. Anwendung einer Inklusivmaske {A∨V∨P} > R mit $p < 0,05$ nach Korrektur für kleine Volumina für eine Sphäre von 30 mm Durchmesser um das Aktivierungsmaximum. k_E: Raumausdehnung der Aktivierung angegeben als die Zahl aktiverter Voxel bei $p < 0,001$ (unkorrigiert).

„Variables“ > Automatisches Schreiben	Nr.	k _E	Z	p _{SVC}	x,y,z (mm)
Re. Gyrus supramarginalis	1	77	4,66	0,073	68 -30 46
Re. ventraler prämotorischer Kortex (PMv)	2	23	3,86	0,202	60 12 24
Li. anteriorer Sulcus intraparietalis (aIPS)	3	79	3,80	0,071	-50 -42 48
Re. Lobulus parietalis superior (SPL)	4	21	3,45	0,212	34 -42 56

Tabelle 3.3: Variables gegen automatisches Schreiben. Es wurde eine Inklusivmaske (Hauptkontrast {A∨V∨P} > R; $p < 0,05$ korrigiert) verwendet. $p < 0,001$ (unkorrigiert). p_{SVC}: p-Wert für eine Signifikanzschwelle von $p < 0,001$ nach Korrektur für kleine Volumina (SVC, engl. small volume correction, Sphäre von 30 mm Durchmesser um das Aktivierungsmaximum) aller Schreibbedingungen gegen Ruhe. k_E: räumliche Ausdehnung der Aktivierung in Voxeln.

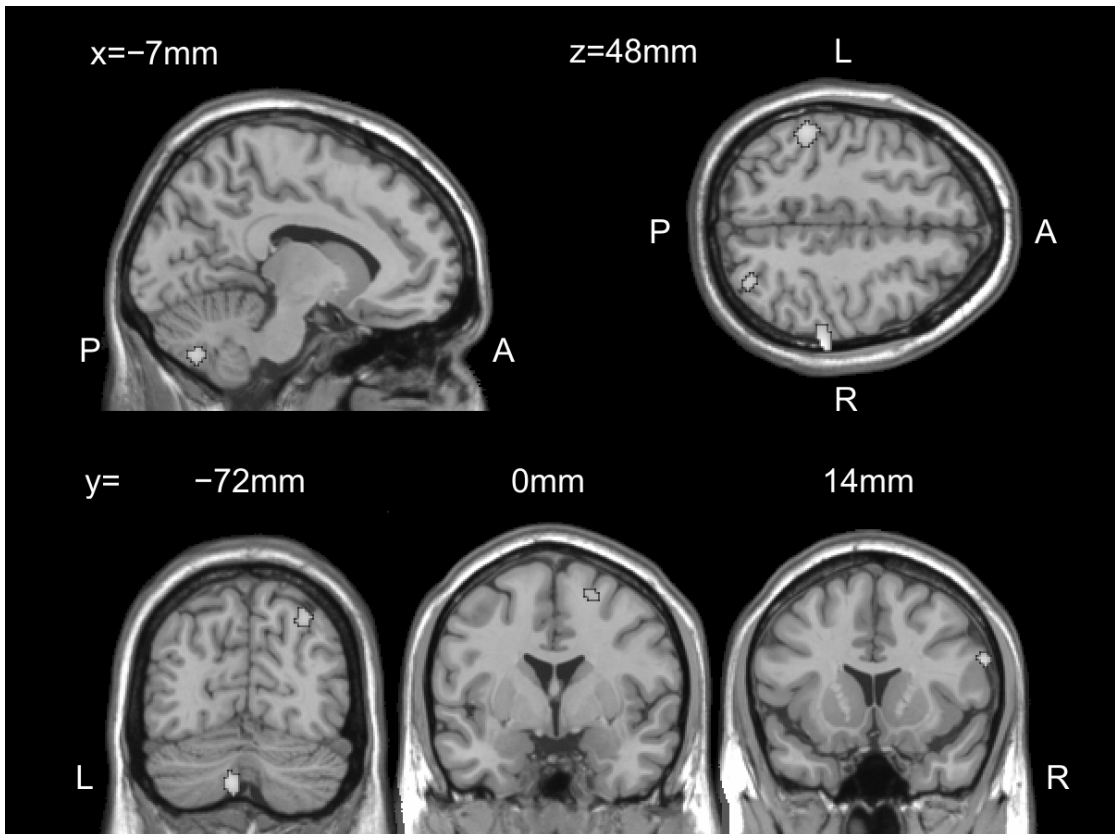


Abbildung 3.7: Relative Blutflusszunahmen bilateral und zerebellär während der variablen gegenüber den anderen Schreibbedingungen. Signifikanzschwelle $p < 0,001$ (unkorrigiert), maskiert mit dem Hauptkontrast $\{A \vee V \vee P\} > R$ ($p < 0,05$ korrigiert). Überlagerung auf eine T1-gewichtete MR-Schablone. Verwendete Abkürzungen analog zu Abbildung 3.3.

Während des präzisen Schreibens fand sich in den Kontrasten sowohl gegen automatisches als auch größenadaptiertes Schreiben eine fokale Mehraktivierung im Bereich des linken Gyrus angularis. Diese Aktivierung mit einem Maximum bei $(x,y,z) = -56, -66,30$ mm und einer Ausdehnung von 228 Voxel und einem maximalen Z-Wert von 4,32 fand sich nach Inklusivmaskierung mit einem Kontrast aller Schreibbedingungen gegen die Ruhebedingung nicht mehr, das heißt, diese Mehraktivierung lag außerhalb des durch Schreiben per se aktivierten motorischen Netzwerks und wurde selektiv während des präzisen Schreibens aktiviert.

„Variables“ > Automatisches \vee präzises Schreiben	Nr.	k_E	Z	p_{SVC}	x,y,z (mm)
Re. ventraler prämotorischer Kortex (PMv)	2	25	3,87	0,036	60 14 24
Re. dorsaler prämotorischer Kortex (PMd)	7	22	3,22	0,039	22 0 60
Li. anteriorer Sulcus intraparietalis (aiPS)	4	123	3,84	0,006	-50 -40 46
Re. Sulcus postcentralis	1	124	4,37	0,006	66 -32 48
Re. Gyrus occipitalis inferior	5	22	3,65	0,039	30 -86 -16
Re. Gyrus occipitalis superior / Gyrus angularis	6	45	3,57	0,023	32 -72 48
Li. Inferiore Kleinhirnhemisphäre, Segment 8, medial	3	83	3,85	0,012	-8 -70 -42

Tabelle 3.4: Vergleich des variablen Schreibens gegen die anderen Schreibbedingungen. Es wurde eine Inklusivmaske (Hauptkontrast $\{A \vee V \vee P\} > R$; $p < 0,05$ korrigiert) verwendet. p_{SVC} : p -Wert für eine Signifikanzschwelle von $p < 0,001$ nach Korrektur für kleine Volumina (SVC, engl. small volume correction, Sphäre von 30 mm Durchmesser um das Aktivierungsmaximum) aller Schreibbedingungen gegen Ruhe. k_E : räumliche Ausdehnung der Aktivierung in Voxeln.

3.3 Regressionsanalyse

Hier wurde für die einzelnen Schreibbedingung getestet, welche Gehirnregionen eine lineare Beziehung zwischen dem normalisierten rCBF und der mittleren Zahl der Inversionen im Geschwindigkeitsprofil pro Strich als Maß für den Automatisierungsgrad oder dem mittleren Variationskoeffizient als Maß für die Regelmäßigkeit der Geschwindigkeitsprofile aufwiesen.

3.3.1 Einfluss des Automatisierungsgrades

Eine lineare Zunahme des rCBF mit zunehmender Automatisierung, also einer abnehmenden Zahl an Geschwindigkeitswechseln, fand sich für das *automatische Schreiben* in der rostralen SMA-proper und im rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex (Tabelle 3.5). Lediglich ein Trend zu relativen Blutflussanstiegen mit abnehmendem Grad an Automatisierung fand sich bilateral in beiden Gyri temporales inferiores, sowie im Gyrus temporalis medius der linken Seite.

Positive Korrelationen mit der Zahl der Geschwindigkeitswechsel während des *präzisen Schreibens* fanden sich im rostralen Anteil des SMA und im linken Gyrus postcentralis (Tabelle 3.5). Eine negative lineare Beziehung bestand mit einer Aktivierung der linken posterolateralen Kleinhirnhemisphäre.

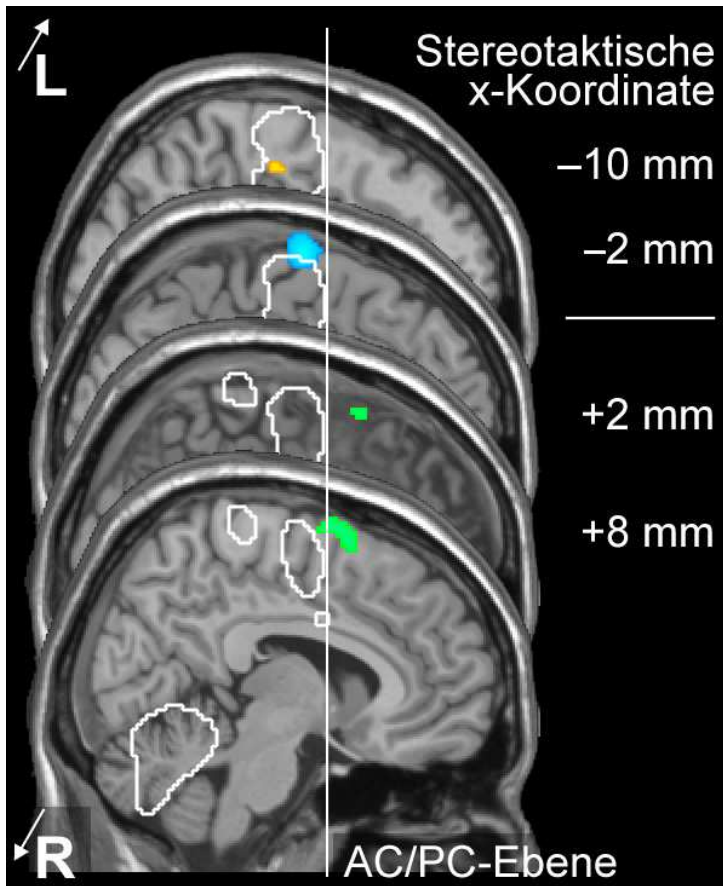


Abbildung 3.8: Räumlich disperse Aktivierung des SMA. Die weiss umrandete Fläche kennzeichnet Voxel, die im Subtraktionskontrast aller drei Schreibbedingungen gegen Ruhe eine Zunahme des rCBF zeigten ($p < 0,05$, korrigiert). Während des automatischen Schreibens ($A > \{P \vee V\}$) zeigte sich eine Zunahme des rCBF im hinteren Anteil des kaudalen SMA (orange). In der Regressionsanalyse fanden sich ein negativer linearer Zusammenhang Korrelationen zwischen der Zahl der Geschwindigkeitswechsel pro Strich und dem regionalen rCBF im anterioren Anteil des kaudalen SMA während des automatischen Schreibens (blau) sowie eine positive lineare Beziehung in der rostralen SMA während der präzisen Schreibbedingung (grün). Die Regressionsanalyse zeigte keine Modulation des rCBF durch den mittleren Variabilitätskoeffizienten der Aufstrichlänge im SMA. $p < 0,001$ für alle Kontraste.

Während des Schreibens mit veränderlichem visuellem Feedback zeigten Areale bilateral im Kleinhirn, in linkem Putamen und Sulcus calcarinus zunehmende, mit dem Grad der Automatisierung einhergehende Aktivierungen. Hingegen fanden sich umgekehrt bei zunehmender Anzahl der NIVs, entsprechend einem zunehmenden Maß an sensomotorischer Kontrolle linksseitige Aktivitätszunahmen im Operculum des Gyrus frontalis inferior sowie des lateralen frontobasalen und prämotorischen Kortex der linken Seite.

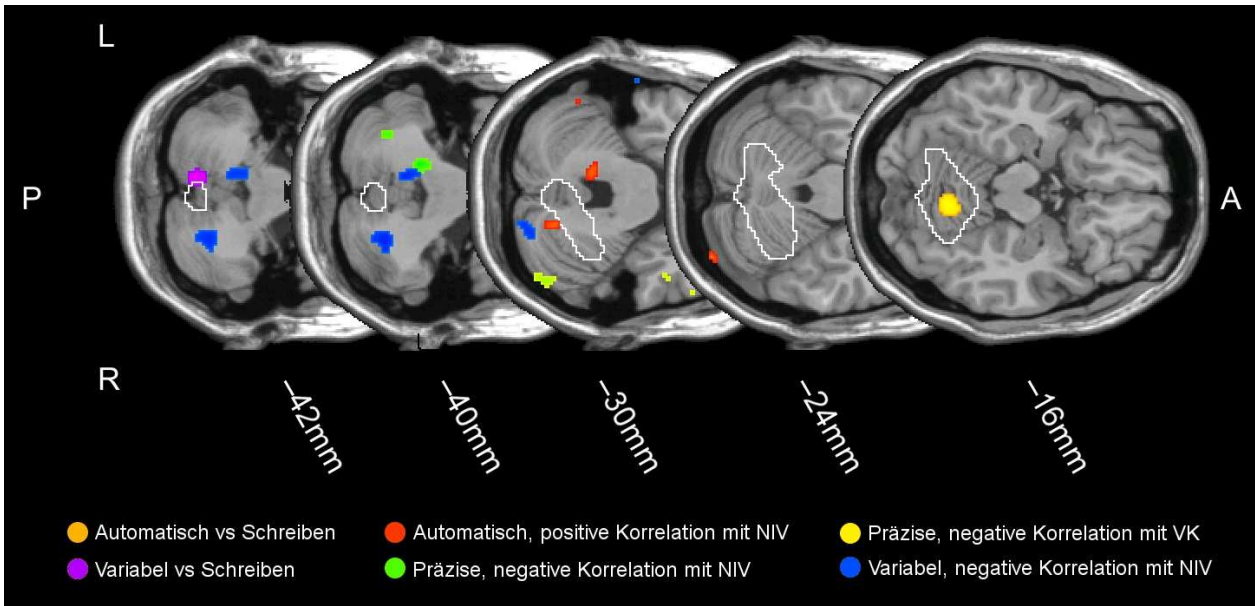


Abbildung 3.9: Aktivierung des Cerebellums während verschiedener Schreibbedingungen. Die weiss umrandete Fläche kennzeichnet Voxel, die im Subtraktionskontrast aller drei Schreibbedingungen gegen Ruhe eine Zunahme des rCBF zeigten ($p < 0,05$, korrigiert). Während des automatischen Schreibens ($A > \{P \vee V\}$) nahm der rCBF in rostralen Anteilen des Kleinhirns innerhalb des allgemeinen neuronalen Netzwerkes für Schreiben relativ zu den anderen Bedingungen stärker zu (orangene Füllfarbe). Für den Vergleich des Schreibens mit variablem visuellen Feedback fand sich hingegen eine relative rCBF-Zunahme kaudal paramedian (violette Füllfarbe). – Blau und grün eingefärbte Bereiche zeigten Blutflußzunahmen mit abnehmenden NIV, also zunehmender Automatisierung während des variablen (blau) und präzisen Schreibens (grün). $p < 0,001$ für alle Kontraste.

3.3.2 Einfluß der Wiederholungsgenauigkeit der Aufstrichlänge

Während des automatischen Schreibens kam es zu einer linearen Zunahme des rCBF mit dem Variabilitätskoeffizienten der Aufstrichlänge im linken Globus pallidus und linken lateralen präfrontalen Kortex. Eine negative lineare Beziehung fand sich mit der Aktivität im linken Präcuneus und rechten Gyrus supramarginalis (Tabelle 3.6).

Eine positive Korrelation des Variationskoeffizienten der Aufstrichlängen mit dem Blutfluß während des präzisen Schreibens war in mehreren Arealen des linken Lobulus parietalis inferior nachweisbar (Tabelle 3.6). Areale, in denen der rCBF negativ mit dem Variabilitätskoeffizient korrelierte, fanden sich für das präzise Schreiben lediglich im rechten lateralen Kleinhirn.

Positive lineare Beziehung	k_E	Z-Wert	p_{SVC}	x,y,z (mm)	
Automatisches Schreiben					
Li. Crus cerebelli, Segment 1	1	16	4,47	0,054	-38 -92 -24
Li. paramedianes Kleinhirn, Segment 9	2	32	4,02	0,023	-12 -48 -30
Re. Cerebellum, Segment 6	3	28	4,17	0,028	20 -70 -28
Präzises Schreiben					
Li. Sulcus centralis (SM1)	1	43	4,57	0,014	-42 -10 54
Li. Lobulus paracentralis (SM1)	2	22	3,63	0,039	-4 -34 70
Re. rostrales SMA	3	94	3,64	0,003	8 6 72
Li. anteriorer insulärer Kortex	4	5	3,99	0,114	-32 24 16
Variables Schreiben					
Li. frontales Operculum	1	49	4,60	0,010	-46 6 10
Li. dorsaler prämotorischer Kortex	2	25	3,62	0,031	-22 -18 54
negative lineare Beziehung					
Automatisches Schreiben					
Re. dorsolateraler präfrontaler Kortex	1	25	4,33	0,033	28 32 52
Li. kaudales SMA (SMA-proper)	2	121	4,14	0,001	-2 -6 74
Präzises Schreiben					
Li. pramedianes Kleinhirn, Segment 9	1	78	4,83	0,004	-16 -44 -40
Variables Schreiben					
Li. paramediane Kleinhirnhemisphäre*	1	95	4,42	0,002	-10 -52 -36
Re. Cerebellum, Segment 8	2	119	3,84	0,001	28 -64 -40
Re. Crus cerebelli, Segment 1	3	42	3,56	0,013	20 -86 -28
Li. Globus pallidus internus	4	17	3,54	0,050	-14 4 -4
Li. kaudales Putamen*	5	31	3,47	0,023	-28 -6 -8
Li. Sulcus calcarinus*	6	26	4,34	0,030	-18 -94 -6

Tabelle 3.5: Positive und negative lineare Beziehung zwischen der Zahl der Inversionen im Geschwindigkeitsprofil (NIV) und dem normalisierten regionalen Blutfluß (rCBF). Signifikanzniveau: $p < 0,001$, alle Werte auf Clusterebene korrigiert für kleine Volumina (SVC) unter Verwendung einer Sphäre mit einem Durchmesser von 30mm.

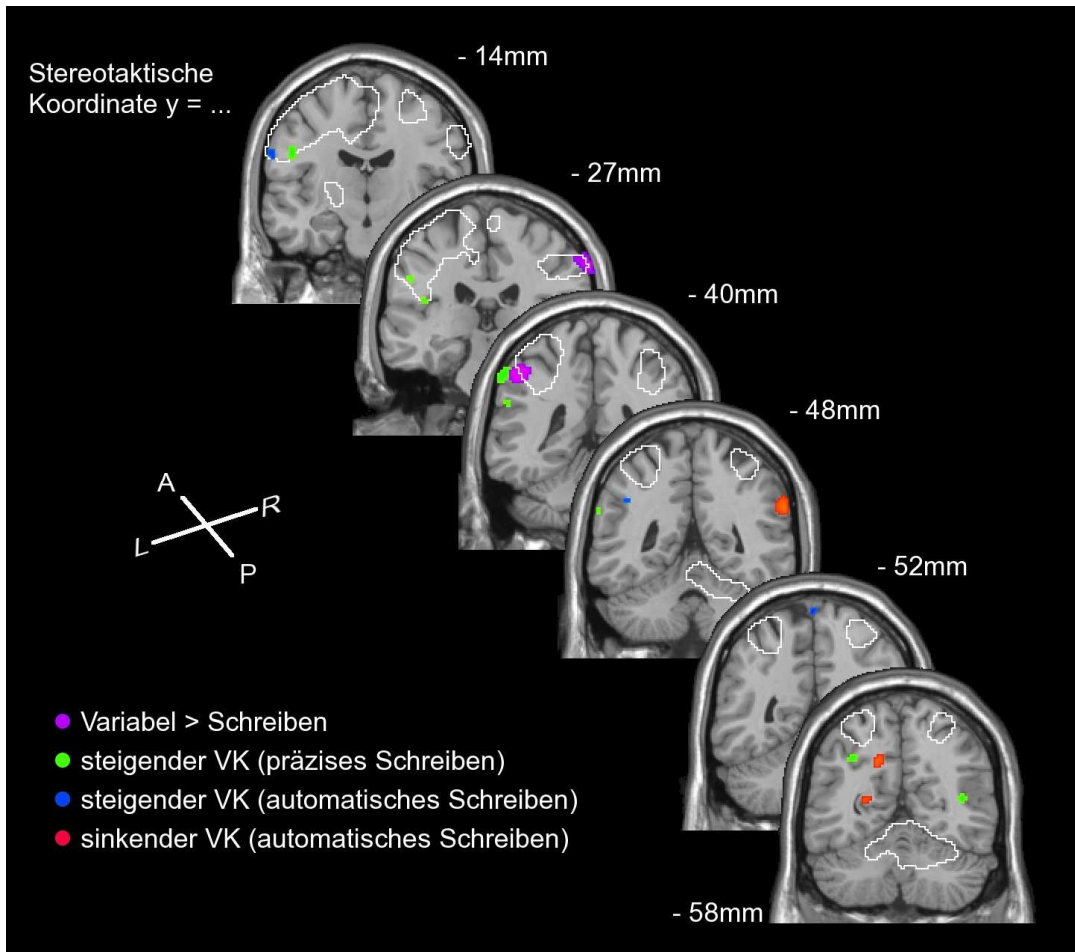


Abbildung 3.10: Aktivierungsunterschiede im Parietallappen während der drei Schreibbedingungen ($p < 0,001$). Die weiss umrandete Fläche kennzeichnet Voxel, die im Subtraktionskontrast aller drei Schreibbedingungen gegen Ruhe eine Zunahme des rCBF zeigten ($p < 0,05$, korrigiert). Violett gefärbte Areale zeigten eine rCBF-Zunahme während des variablen Schreibens gegenüber den anderen Schreibbedingungen.

In der Regressionsanalyse zeigten die rot gefärbten Areale für das automatische Schreiben eine lineare Zunahme des rCBF mit sinkenden Variabilitätskoeffizienten, blau gefärbte Areale für steigende Variabilitätskoeffizienten. In den grün gefärbten Arealen kam es zu einer linearen Zunahme des rCBF mit steigendem Variabilitätskoeffizienten während des präzisen Schreibens.

positive lineare Beziehung	k_E	Z-Wert	p_{SVC}	x,y,z (mm)
Automatisches Schreiben				
Li. Globus pallidus internus	1	10	4,33	0,079 -16 2 6
Li. dorsolateraler PFC	2	82	4,00	0,003 -32 38 34
Präkuneus	3	6	3,92	0,106 0 -52 74
Präzises Schreiben				
Li. Gyrus supramarginalis	1	64	4,27	0,006 -60 -38 46
Li. parietales Operculum (SII)	2	33	3,66	0,021 -50 -14 30
Li. Gyrus angularis	3	32	3,57	0,022 -32 -58 38
Li. anteriorer insulärer Kortex	4	20	4,06	0,042 -44 2 -2
Negative lineare Beziehung	k_E	Z-Wert	p_{SVC}	x,y,z (mm)
Automatisches Schreiben				
Li. posteriorer intraparietaler Sulcus	1	38	3,86	0,017 -16 -56 36
Re. Gyrus supramarginalis	2	78	3,78	0,003 62 -48 30
Li. Sulcus calcarinus	3	17	4,08	0,051 -22 -54 12
Re. Sulcus calcarinus	4	26	3,94	0,031 6 -66 20
Präzises Schreiben				
Re. Kleinhirnhemisphäre, Segment 1	1	24	4,09	0,034 52 -76 -28
Li. Hippocampus	2	25	4,03	0,032 -20 -28 -6

Tabelle 3.6: Positive und negative lineare Beziehung zwischen den Variabilitätskoeffizienten der Strokelänge und dem normalisierten regionalen Blutfluß. Signifikanzniveau $p < 0,001$, alle Werte auf Clusterebene korrigiert für kleine Volumina (SVC) unter Annahme einer Sphäre mit Durchmesser 30mm um die Spitzenaktivierung.

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden die sensomotorischen Kontrollmechanismen der Schriftgröße mit der $H_2^{15}O$ -PET untersucht. Die gleichzeitige Aufzeichnung der Schreibbewegungen während der $H_2^{15}O$ -PET ermöglichte es, die Schreibleistung während einer rCBF-Messung mit dem zerebralen Aktivierungsmuster direkt in Beziehung zu setzen. Es wurden drei Schreibbedingungen untersucht, die sich bezüglich der Anforderungen an die visuelle Kontrolle der Schriftgröße unterschieden. Hierdurch konnten wir Hirnareale abgrenzen, in denen die neuronale Aktivität mit spezifischen sensomotorischen Kontrollprozessen assoziiert war.

4.1 Kinematische Ergebnisse

Die kinematische Analyse der Schriftspur belegte, dass die Probanden die drei Schreibaufgaben entsprechend den Instruktionen ausführten. So waren beide automatisierten Schreibbedingungen durch eine deutlich höhere Frequenz und eine niedrige Zahl an Geschwindigkeitswechslern gekennzeichnet. Trotz der schnellen Bewegungsausführung erreichten die Probanden eine gute Wiederholungsgenauigkeit der Aufstrichlängen. Allerdings konnte die Wiederholungsgenauigkeit während des präzisen Schreibens durch die vermehrte visuelle Kontrolle weiter gesteigert werden. Dies geschah jedoch auf Kosten des Automatisierungsgrades, denn der Schreibmodus war während des präzisen Schreibens durch einen „kontrollierten“ Schreibmodus mit niedriger Frequenz und zahlreichen Geschwindigkeitswechslern pro Strich gekennzeichnet.

Die kinematische Analyse zeigte ferner, dass die Probanden die Schriftgröße an eine akute Veränderung des Feedbacks rasch und effektiv anpassen konnten. Allerdings nahm die Schreibfrequenz aufgrund der höheren Anforderungen an die sensomotorische Integration im Vergleich zur normalen automatisierten Schreiben geringfügig ab. Dabei blieb aber ein hoher Automatisierungsgrad erhalten, denn es kam zu keiner Zunahme der Geschwindigkeitswechsel. Dies bestätigt eine Voruntersuchung von Marquardt et al. (1999), die bereits eine dynamische und effektive Anpassung der Schriftgröße an eine abrupte Perturbation des visuellen Feedbacks in dieser Schreibaufgabe zeigen konnten. In der Voruntersuchung schrieben die Probanden in einer normalen Schreibhaltung im Sitzen. Die gute Vergleichbarkeit der Verhaltensdaten zeigt, dass die im Liegen erhobenen Untersuchungsergebnisse während der PET-Aufnahmen mit den Scanner sich weitgehend auf normale Schreibverhältnisse übertragen lassen.

4.2 Funktionelle Bildgebung

Wir fanden während der drei Schreibbedingungen ein räumlich stark überlappendes Aktivierungsmuster gegenüber der Ruhebedingung (Stift halten). Dies umfasste linkshemisphärisch den primär-sensomotorischen Kortex sowie in beiden Hemisphären ausgedehnte Teile des lateral-prämotorischen und parietalen Kortex. Im Interhemisphärenspalt kam es zu einer Aktivierung des SMA, des angrenzenden anterioren zingulären Kortex (ACC) und des Präcuneus. Subkortikal fand sich eine Zunahme des normalisierten rCBF im Kleinhirnoberwurm und dem rechten oberen paramedianen Kleinhirn sowie im linken Thalamus und Putamen.

Die mit dem Schreiben assoziierten Aktivierungsmuster decken sich gut mit den Ergebnissen von Voruntersuchungen (Ceballos-Baumann AO et al., 1997: 571-82; Seitz RJ et al., 378-89; Siebner HR et al., 726-36), obwohl in den Untersuchungen unterschiedliche Schreibaufgaben gewählt wurden. Während in der Untersuchung von Limmer et al. (2001) und Ceballos-Baumann et al. (1997) ganze Wörter („dog“ oder „bellen“) während der PET geschrieben wurden, ließen Seitz et al. (1997), ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit, nur Buchstabenpaare schreiben. In der Zusammenschau kann somit gefolgert werden, dass die aktivierten Regionen ein kortiko-subkortikales System („Netzwerk“) für die Generierung und Steuerung von Schreibbewegungen bilden. In Abhängigkeit vom Modus der visuellen Kontrolle der Schriftgröße fanden wir jedoch auch relevante Unterschiede in der regionalen Aktivierung, die im Folgenden diskutiert werden.

4.2.1 Automatisches Schreiben ohne Feedbackmanipulation

Während des automatisierten Schreibens ohne Feedbackmanipulation zeigten nur zwei Areale eine vermehrte Aktivierung im Vergleich zu den anderen Schreibbedingungen. Entsprechend unserer *a-priori*-Hypothese zum automatisierten Schreiben fand sich im hinteren Anteil des kaudalen SMA (kaudale SMA-proper) und im oberen Kleinhirnwurm eine relative Zunahme des rCBF während des automatisierten Schreibens ohne Feedbackmanipulation.

Bildgebende Untersuchungen zum Erlernen motorischer Fähigkeiten zeigten, dass ein zunehmender Automatisierungsgrad der Bewegungsausführung im Laufe des Erlernens motorischer Fertigkeiten mit einer Minimierung der Aktivierung im sensomotorischen System einhergeht, was auf ein effizienteres neuronales Zusammenspiel mit zunehmender Automatisierung zurückgeführt wurde (Wu T et al., 2005: 605-15; Wu T et al., 2004: 1690-8). Passend dazu fand sich keine regionale Zunahme des rCBF während des

automatisierten Schreibens des Wortes „bellen“ ohne visuelles Feedback im Vergleich zum Schreiben des Wortes „bellen“ in einem kontrollierten Schreibmodus (Siebner HR et al., 726-36). Daher ist es nicht überraschend, dass lediglich zwei Areale eine vermehrte Aktivierung während des automatisierten Schreibmodus zeigten.

Weiterhin kam es mit zunehmender Automatisierung des Schreibmodus zu einer linearen Zunahme des rCBF im vorderen Anteil des kaudalen SMA (rostrale SMA-proper) und dem rechtem dorsolateralen präfrontalen Kortex, ipsilateral zur Schreibhand. In mehreren Arealen des Kleinhirns zeigte sich ein gegenläufiges Muster mit linearer Zunahme des rCBF bei abnehmender Automatisierung der Schreibbewegungen.

Während des automatisierten Schreibens war die Wiederholungsgenauigkeit der Schreibgröße, angezeigt durch den Variationskoeffizient der vertikalen Aufstrichlänge, ebenfalls mit graduellen Änderungen des rCBF assoziiert. Mit zunehmender Wiederholungsgenauigkeit kam es zu einer linearen Zunahme des rCBF im posteriomedialen Anteil des linken intraparietalen Sulcus und im rechten Gyrus supramarginalis sowie im occipitalen visuellen Kortex. Dagegen zeigte der linke Globus pallidus internus und der linke dorsolaterale präfrontale Kortex zusammen mit dem Præcuneus eine lineare Zunahme des rCBF mit abnehmender Wiederholungsgenauigkeit.

Im Folgenden werden die wesentlichen Aktivierungsmuster näher diskutiert.

Kaudales supplementär-motorisches Areal (SMA-proper)

Das SMA beim Primaten lässt sich in eine rostrale SMA und eine kaudale SMA (SMA-proper) einteilen, wobei im menschlichen Gehirn eine senkrechte Linie durch die anteriore Kommissur die ungefähre Grenze zwischen rostraler und kaudaler SMA markiert (Luppino G et al., 1991: 463-82; Matelli M et al., 1995: 83-92; Picard N und Strick P, 1996: 342-53; Vorobiev V et al., 1998: 2199-203) (Johansen-Berg H et al., 13335-40). Die rostrale SMA ist wesentlich an der kognitiven Kontrolle von Bewegungen beteiligt, während die kaudale SMA vorwiegend an der Bewegungskontrolle teilnimmt (Johansen-Berg H et al., 2004: 13335-40; Matelli M et al., 1995: 83-92; Picard N und Strick P, 1996: 342-53). Neuroanatomische post-mortem-Untersuchungen am Menschen legen nahe, dass sich die kaudale SMA weiter in zwei Subregionen einteilen lässt (Vorobiev V et al., 1998: 2199-203). Die Neurobildgebung belegte eine funktionelle Subspezialisierung in der kaudalen SMA. So kam es zu Aktivierungen des kaudalen SMA-proper während der Ausführung, aber nicht der Imagination von Bewegungen. Umgekehrt wurde das rostrale SMA-proper während der Vorstellung von Bewegungen, nicht jedoch bei deren Ausführung aktiviert

(Stephan K et al., 1995: 373-86; Tyszka J et al., 1994: 746-9); (Roth M et al., 1996: 1280-4).

Die vermehrte Aktivierung der kaudalen SMA-proper während des automatisierten Schreibens ohne Feedbackmanipulation unterstreicht die Rolle der SMA als exekutivmotorisches Areal und spricht für eine wesentliche Rolle der SMA bei der automatisierten Ausführung hochgradig überlernter, komplexer Handbewegungen.

Aber nicht nur der kaudale Anteil scheint hier eine Rolle zu spielen. Die Regressionsanalyse zeigte eine graduelle Zunahme des normalisierten rCBF in der rostralen SMA-proper mit zunehmender Bewegungsautomatisierung. Personen mit einer stärkeren Aktivierung der rostralen SMA-proper wiesen einen besonders hohen Automatisierungsgrad auf. Somit tragen sowohl der rostrale als auch der kaudale Anteil der SMA-proper zu einem automatisierten Schreibmodus bei.

Rechter dorsolateraler präfrontaler Kortex

Während des automatisierten Schreibens fanden wir auch eine vom Grad der Automatisierung abhängige Zunahme des rCBF im rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex ipsilateral zur bewegten Hand. Playford et al. (1992) fanden in gesunden Probanden ebenfalls eine Aktivierung des ipsilateralen rechten dlPFC bei der Ausführung freigewählter Joystickbewegungen mit der rechten Hand (Playford ED et al., 1992: 151-61). Interessanterweise ist die Aktivierung dieses Areals bei nicht-medizierten Patienten mit Morbus Parkinson bei der Ausführung von Bewegungen vermindert (Jahanshahi M et al., 1995: 913-33; Playford ED et al., 1992: 151-61). Die vorliegende Untersuchung belegt einen positiven linearen Zusammenhang zwischen der Aktivierung des rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex und einer effizienten Automatisierung. Es ist daher möglich, dass die defiziente Aktivierung des dorsolateralen präfrontalen Kortex bei Patienten mit Morbus Parkinson in einem Zusammenhang mit der gestörten Generierung hochgradig überlernter, automatisierter Bewegungsabläufe steht.

Welche Rolle spielt der dorsolaterale präfrontale Kortex bei der Automatisierung von hochgradig überlernten Schreibbewegungen? Bildgebende Untersuchungen an gesunden Probanden fanden eine konsistente Aktivierung des rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex bei Aufgaben, die eine aktive Unterdrückung einer motorischen Antwort verlangten (Asahi S et al., 245-51; Kelly A et al., 2004: 3105-12; Rubia K et al., 2003: 351-8; Wager T et al., 323-40). Die graduelle Zunahme der Aktivierung im dorsolateralen präfrontalen Kortex mit zunehmender Automatisierung könnte daher Ausdruck einer besonders

effizienten Inhibition unerwünschter bzw. inadäquater Bewegungsabläufe sein und hierdurch die flüssige automatisierte Generierung der Schreibbewegungen fördern.

Zerebellum und Basalganglien

Viele Untersuchungen legen nahe, dass das motorische Zerebellum für das Erlangen eines hohen Automatisierungsgrades von Bewegungsabläufen wichtig ist (Lang C et al., 1336-47; Wu T und Hallett M, 2005: 605-15; Wu T et al., 2004: 1690-8). Passend zu dieser Annahme, zeigten motorische Kleinhirnareale in früheren Bildgebungsstudien eine positive Korrelation mit der Bewegungsfrequenz (Kim J et al., 2504-11). Ältere Menschen und Patienten mit Morbus Parkinson zeigten eine vermehrte Aktivierung des anterioren Kleinhirns bei der Durchführung automatisierter Bewegungen (Wu T und Hallett M, 605-15; Wu T et al., 1690-8). Patienten mit cerebellären Läsionen entwickeln trotz intensivem Training keine automatisierten, routinierten Bewegungsabläufe, sondern verharren in einem kontrollierten Modus der Bewegungsausführung. (Lang C und Bastian A, 1336-47).

Bengtson et al. (2004) untersuchten die Aktivierung des oberen vorderen Kleinhirnwurms bei der zeitlichen und sequentiellen Kontrolle von Bewegungssequenzen (Bengtsson S et al., 2004: 2591-602). Der Kleinhirnwurm war dann besonders aktiv, wenn ordinale und temporale Aspekte gleichzeitig kontrolliert werden mussten. Dies legt nahe, dass diese Struktur die Feinabstimmung zeitlicher und sequentieller Aspekte komplexer Bewegungsabläufe übernimmt. Passend zu dieser Hypothese zeigte der rostrale Kleinhirnwurm eine relative Blutflusszunahme während des automatisierten Schreibens ohne Feedbackmanipulation gegenüber den anderen Schreibbedingungen. Dies passt gut zu der Annahme, dass die Funktion des motorischen Kleinhirns für einen schnellen, flüssigen Bewegungsablauf hochgradig überlearnter Handbewegungen erforderlich ist.

Im anterioren oberen Kleinhirn fand sich keine Zunahme des regionalen Blutflusses mit zunehmendem Automatisierungsgrad (mit der Abnahme der NIV). Dagegen zeigten mehrere Areale im lateralen posterioren Kleinhirn eine graduelle Zunahme des rCBF mit abnehmendem Automatisierungsgrad (mit der Zunahme der NIV) während des automatisierten Schreibens. In der Zusammenschau belegen die regionalen Aktivierungsmuster eine funktionelle Spezialisierung im Kleinhirn. Der obere Kleinhirnwurm ist wichtig für die Automatisierung von Schreibbewegungen; die zunehmende Aktivierung lateraler posteriorer Kleinhirnareale bei suboptimaler Automatisierung spiegeln dagegen ein vermehrtes *Monitoring* des Bewegungsablaufs wider.

Im Gegensatz zum Kleinhirn kam es in den Basalganglien zu keiner regionalen Zunahme der Aktivierung während des automatisierten Schreibens. Allerdings fand im linken Globus pallidus internus (GPI) eine lineare Zunahme des rCBF mit steigender Variabilität der Schrifthöhe während des automatisierten Schreibens statt. Dieselbe Region zeigte auch eine Trendaktivierung während des variablen Schreibens (Automatisierung bei gleichzeitiger Feedbackmanipulation). Dieses Aktivierungsmuster ist gut vereinbar mit der Annahme, dass die Basalganglien als „*on line*“-Monitor fungieren, der bei Abweichungen vom erwarteten bzw. vorgegebenen Bewegungsziel ein Fehlersignal generiert und somit die Ausführungsgüte der Bewegungsabläufe kontrolliert und adjustiert. An der Automatisierung von Schreibbewegungen per se scheinen die Basalganglien jedoch nicht beteiligt zu sein. Die Literaturrecherche erbrachte keine Bildgebungsstudie, welche die Aktivierung der Basalganglien mit dem Automatisierungsgrad sequentieller Bewegungen in Zusammenhang bringen. Lediglich Lehericy et al. berichteten über eine Aktivierung der motorischen Eingangsstruktur der Basalganglien in einer späten Phase des Lernens von Bewegungssequenzen (Lehericy S et al., 2005: 12566-71). Aber hier bleibt offen, ob die Probanden während der Untersuchung wirklich ein hohes Mass an Automatisierung erworben hatten. Auch bei Patienten mit Basalganglienläsionen waren Kraftkontrolle und die zeitliche Kontrolle von Bewegungen nicht oder nur geringfügig beeinträchtigt (Aparicio P et al., 62-74).

4.2.2 Präzises Schreiben

Während des exakten Schreibens, bei dem die Anforderung an die Bewegungsausführung auf einer exakten Einhaltung der vorgegebenen Schriftgröße lag, zeigten sich im Vergleich gegen die anderen Schreibbedingungen keine signifikanten regionalen Blutflusszunahmen. Dieser Negativbefund ist allerdings nur mit Vorsicht zu interpretieren, da in dieser Bedingung nur halb so viele Schreibbewegungen wie in den anderen Schreibbedingungen ausgeführt wurden. Die Regressionsanalyse erlaubt eine bessere Interpretation, da hier auf graduelle Aktivierungsunterschiede in Abhängigkeit von der Bewegungsausführung während dieser Schreibbedingung getestet wurde.

Die Regressionsanalyse erbrachte einen negativen linearen Zusammenhang zwischen der Automatisierung des präzisen Schreibens und der regionalen Aktivierung im primären sensomotorischen Kortex, dem linken vorderen insulären Kortex und dem rostralen SMA. Dagegen zeigte ein Areal im linken paramedianen Kleinhirn eine positive lineare Beziehung zwischen der Bewegungsautomatisierung und der regionalen Aktivierung.

Im linken inferioren parietalen Kortex nahm die regionale Aktivierung mit der Variabilität der Schrifthöhe zu, während im rechten lateralen Kleinhirn die regionale Aktivierung mit der Variabilität der Schrifthöhe abnahm.

Primär-sensomotorischer Kortex

Der primär-sensorische Kortex kontralateral zur Schreibhand zeigte eine positive lineare Beziehung zwischen dem rCBF und der Anzahl an Geschwindigkeitswechsel. Dies zeigte sich auch in der Studie von Siebner et al. (Siebner HR et al., 2001: 726-36) während des Schreibens ohne visuelles Feedback. Die graduelle Mehraktivierung mit abnehmender Automatisierung der Schreibbewegungen spiegelt daher am ehesten eine zunehmende kortikale Verarbeitung des somatosensorischen Feedbacks von der Schreibhand und eine zunehmende Fragmentierung der kortikomuskulären Innervationsmuster als rasche Folge von Be- und Entschleunigungen wider.

Prä-SMA

Im Gegensatz zur Aktivierung des SMA-proper während des automatischen Schreibens zeigte die prä-SMA eine lineare Zunahme der regionalen Aktivierung mit dem Grad an sensorischer Kontrolle bzw. der Abnahme an Automatisierung. Eine graduelle Zunahme der Aktivität in der prä-SMA mit der Abnahme an Automatisierung fand sich auch in einer Voruntersuchung zum geschwindigkeitskontrollierten Schreiben (Siebner HR et al., 2001: 726-36). Diese Befunde stützen eine funktionelle Beteiligung des rostralen SMA an der bewussten „kognitiven“ Kontrolle von Bewegungen (Luppino G et al., 2000: 219-224; Rizzolatti G und Luppino G, 2001: 889-901; Vorobiev V et al., 1998: 2199-203).

Zerebellum

Im Zerebellum zeigten zwei Regionen eine graduelle Modulation ihrer Aktivität in Abhängigkeit von der Schreibleistung. Negative Korrelationen des normalisierten rCBF mit der Anzahl der Geschwindigkeitswechsel fanden sich im linken paramedianen Kleinhirn und belegen eine zunehmende Aktivierung dieses Areal mit steigender Automatisierung. Dieses Areal deckt sich nicht mit dem Areal, das während des automatisierten Schreibens vermehrt aktiviert wurde. Dies ist dadurch zu erklären, dass während des präzisen Schreibens im Gegensatz zur automatisierten Schreibbedingung nie ein hoher Automatisierungsgrad erreicht wurde.

Thickbroom et al. beschrieben eine konsistente ipsilaterale Aktivierung im anterioren und posterioren Kleinhirnlappen während passiver und aktiver Handbewegungen (Thickbroom

G et al., 670-4). Während des präzisen Schreibens nahm im rechten lateralen Kleinhirn die regionale Aktivierung mit zunehmender Wiederholungsgenauigkeit der Schriftgröße zu. Dieser Befund belegt die Bedeutung der ipsilateralen lateralen Kleinhirnhemisphäre für die effiziente Verarbeitung des bewegungsassoziierten Feedbacks.

Parietaler Kortex

Im linken inferioren Parietallappen war eine steigende Aktivierung mit zunehmender Variabilität der Schriftgröße während des präzisen Schreibens zu verzeichnen. Das gleiche Areal wurde auch während der variablen Schreibbedingung vermehrt aktiviert. Zusammengenommen zeigen die Aktivierungsmuster, dass dieses Areal im linken inferioren Parietallappen besonders dann beansprucht wird, wenn die tatsächliche Schreibperformance – sei es durch intern generierte Fehler (endogene Variabilität beim präzisen Schreiben) oder durch externe Perturbation (Feedbackmanipulation beim variablen Schreiben) – von der Zielgröße, in dieser Untersuchung die Konstanz der Schriftgröße, abweicht. Das gleiche Areal zeigte in der Studie von Siebner et al. (2001) eine lineare Zunahme der Aktivierung mit den NIV beim Schreiben ohne visuellen Feedback. Die parietalen Aktivierungen und ihre mögliche funktionelle Bedeutung werden im Abschnitt 4.2.3. näher diskutiert.

4.2.3 Variables Schreiben

Das Hauptinteresse der Untersuchung lag auf der regionalen Hirnaktivierung während der schnellen Adaptation der Schriftgröße an eine akute Perturbation des vertikalen visuellen Feedbacks unter Beibehaltung eines automatischen Schreibmodus. Der kategoriale Vergleich der drei Schreibbedingungen deckte aufgabenspezifische Blutflusszunahmen während des variablen Schreibens bilateral im anterioren inferioren Parietalkortex sowie im linken inferioren paramedianen Kleinhirn und rechtsseitig im ventralen und dorsalen prämotorischen Kortex (PMv und PMd) und in occipitalen Arealen auf. Der direkte Vergleich mit der automatisierten Schreibbedingung ohne Feedbackmanipulation zeigte während der variablen Schreibbedingung im wesentlichen eine rechtshemisphärische Mehraktivierung in umschriebenen frontoparietalen Arealen: dem rechten Gyrus supramarginalis, Lobulus parietalis superior und PMv. Linksseitig war lediglich ein Areal im vorderen Sulcus intraparietalis während des variablen Schreibens vermehrt aktiv. Die Regressionsanalyse zeigte in dieser Schreibbedingung eine zunehmende Aktivierung im linken frontalen Operculum und dorsalen prämotorischen Kortex mit abnehmender Automatisierung. Dagegen kam es in mehreren Zonen des Kleinhirns und in den linken

Basalganglien zu einer graduellen Zunahme der Aktivierung mit zunehmender Automatisierung.

Gestützt auf tierexperimentellen Befunden am Affen formulierte die Arbeitsgruppe um Rizzolatti ein einflussreiches Modell zur funktionellen Organisation des parietofrontalen Kortex (Rizzolatti G et al., 1998: 283-96). Nach diesem Modell sind bestimmte frontale und parietale Areale über reziproke kortikokortikale Projektionen miteinander verknüpft und bilden parallel zueinander organisierte funktionelle Schleifen. Jede dieser Schleifen ist an spezifischen Teilaspekten sensomotorischer Transformationen beteiligt. Dies erlaubt dem sensomotorischen System, in Abhängigkeit von der sensorischen Information passende Bewegungsschablonen auszuwählen und sinnvolle, zielgerichtete Bewegungen zu generieren (Abbildung 4.1). Insbesondere die funktionelle Neurobildgebung hat in den letzten Jahren gezeigt, dass es zahlreiche Analogien zwischen der funktionellen Organisation des parietofrontalen Kortex des Affen und des Menschen gibt.

Auch das Aktivierungsmuster während des variablen Schreibens deckt sich gut mit aktuellen Konzepten zur Funktion des parieto-prämotorischen Kortex. Die während des variablen Schreibens aktivierten parietofrontalen Kortexareale entsprechen am ehesten den ventralen parietofrontalen Schleifen, welche den inferioren und anterioren Anteil des inferioren parietalen Lobulus und intraparietalen Sulcus mit dem ventralen prämotorischen Kortex verbinden (Rizzolatti G und Luppino G, 889-901; Rizzolatti G et al., 1998: 283-96). Diese ventralen parietofrontalen Regionen spielen eine wichtige Rolle für die sensomotorische Steuerung des Werkzeuggebrauchs (Rizzolatti G et al., 2002: 149-54). Binkofski et al. konnten beim Menschen eine ähnliche parietofrontale Aktivierung während der taktilen Manipulation von Objekten nachweisen (Binkofski F et al., 210-3). Eine aktuelle Untersuchung von Schmitz et al. (2005) zeigte eine Aktivierung im rechten frontalen operkulären Kortex und supramarginalen parietalen Kortex sowie des linken parietalen operkulären Kortex bei der Feinadjustierung der Griffkraft bei Änderung der zu hebenden Last (Schmitz C et al., 1498-509). Die Studie von Schmitz et al. belegt eine funktionelle Beteiligung dieser ventralen parietofrontalen Regionen an der schnellen Anpassung der Griffkraft an Änderungen im somatosensorischen Feedback. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass die schnelle Anpassung der Schriftgröße an ein verändertes visuelles Feedback ebenfalls zu einer Aktivierung dieser Areale führt. In der Zusammenschau kann daher geschlossen werden, dass der anteriore inferiore parietale Kortex zusammen mit dem ventralen prämotorischen und operkulären Kortex eine parietofrontale Schleife bildet, die somatosensorische und visuelle Information multimodal integriert, um feine manipulative Greifbewegungen zu generieren (Tanabe H et al., 385-

96). Diese Schleife ist in der Lage, falls erforderlich, den motorischen „*Output*“ zeitnah und ohne wesentliche Beeinträchtigung des Automatisierungsgrades an eine Veränderung des sensorischen „*Input*“ anzupassen.

Anteriorer parietaler Kortex

Die besondere Rolle des anterioren intraparietalen Sulcus und angrenzender Kortexareale wird durch zwei weitere funktionelle Bildgebungsstudien unterstrichen. In einer Voruntersuchung an der TU München führte das geschwindigkeitskontrollierte Schreiben im Gegensatz zum automatisierten Schreiben zu einer bilateralen Aktivierung im anterioren intraparietalen Sulcus (Siebner HR et al., 2001: 726-36). Frey et al. berichteten über eine konsistente Aktivierung im Bereich der Kreuzungsstelle des anterioren intraparietalen Sulcus mit dem postzentralen Sulcus während visuell geführter Greifbewegungen (Frey S et al., 397-405).

Wir erklären die Beteiligung des anterioren inferioren parietalen Kortex mit der durch die Feedbackmanipulation erforderlichen, intra- und intermodalen Integration sensomotorischer und visueller Information zu einem Fehlersignal. Diese Interpretation ist ebenfalls gut vereinbar mit der graduellen Zunahme der Aktivität im linken anterioren parietalen Kortex mit zunehmender Variabilität der Schriftgröße während des präzisen Schreibens. Tunik et al. induzierten mit der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) eine passagere „virtuelle“ Läsion über dem anterioren inferioren parietalen Kortex. Diese von außen erzeugte Funktionsstörung des anterioren inferioren parietalen Kortex störte die rasche Anpassung der Grifföffnung der Hand an ein sich veränderndes Greifobjekt in einer visuell gesteuerten, zielgeführten Greifaufgabe (Tunik E et al., 505-11). Auch diese Untersuchung unterstreicht eindrucksvoll die zentrale Beteiligung des anterioren inferioren parietalen Kortex an der dynamischen Integration eines sensomotorischen Fehlersignals in die Bewegungsausführung während des Greifens.

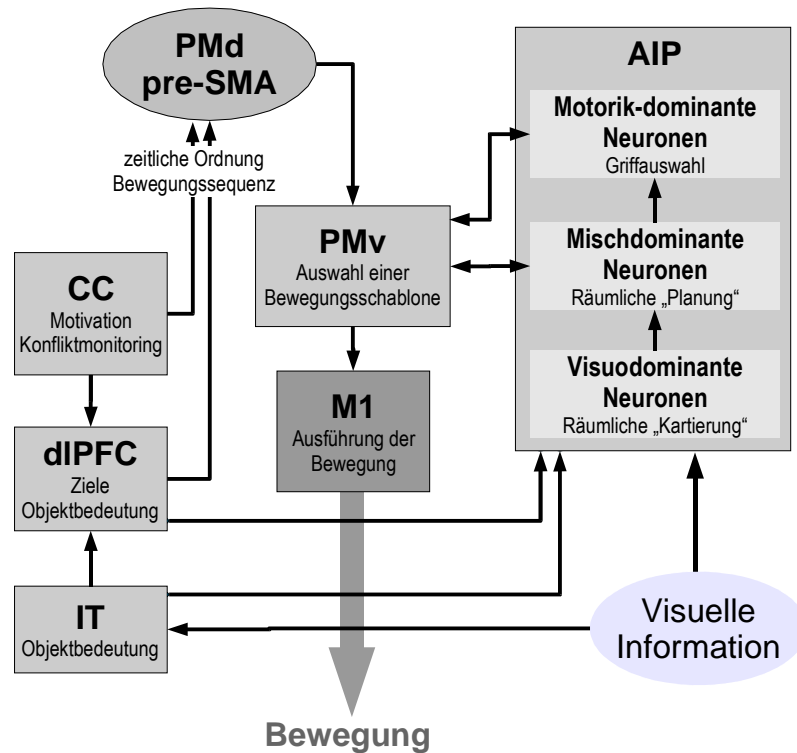


Abbildung 4.1: Schematisches Modell der an visuomotorischen Transformationen beteiligten Kortexareale für die Greifmotorik (modifiziert nach (Rizzolatti G und Luppino G, 889-901)). PMd, PMv: prämotorisch-dorsaler/ -ventraler Cortex; pre-SMA: prä-supplementär motorisches Areal, AIP: anteriorer Anteil des Sulcus intraparietalis; M1: primärer Motorkortex; CC: Zingulärer Cortex; dIPFC: dorsolateraler präfrontaler Cortex; IT: inferior-temporaler Cortex.

Sonstige Hirnareale

Die Regressionsanalyse zeigte in der automatischen Schreibbedingung mit Feedbackmanipulation eine graduell zunehmende Aktivierung im linken frontalen Operculum und dem PMd mit abnehmender Automatisierung der Schreibbewegungen. Dagegen ging ein höherer Grad an Automatisierung mit einer zunehmenden Aktivierung in Arealen des Zerebellums und der Basalganglien einher. Diese Aktivierungsmuster legen nahe, dass eine vermehrte kortikale Kontrolle über frontale prämotorische Areale zu einer Abnahme der Bewegungsausführung führt, während eine erhaltene Automatisierung mit einer effektiven Aktivierung der Basalganglien und zerebellärer Strukturen einhergeht. Dies unterstreicht die Bedeutung subkortikaler motorischer Strukturen für die schnelle *on-line*-Anpassung von Bewegungen an das sensorische Feedback und die Aufrechterhaltung eines hohen Automatisierungsgrades von überlernten sequentiellen Bewegungen unter erschwerten Schreibbedingungen, z.B. der akuten Perturbation des Feedbacks.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit nutzten wir die Messung des rCBF mit der $H_2^{15}O$ -Positronen-Emissions-Tomographie, um neuroanatomische und funktionelle Korrelate visuomotorischer Integration während des Schreibens zu untersuchen. Hierzu wurden acht rechtshändige gesunde Probanden aufgefordert, wiederholt Buchstabenpaare („//“) während der Messung des regionalen cerebralen Blutflusses auf ein Graphiktablett zu schreiben. Die visuelle Rückkopplung erfolgte fortlaufend über einen an das Graphiktablett angeschlossenen Bildschirm. Es wurden drei Schreibbedingungen untersucht, die gegen eine Ruhebedingung verglichen wurden. In der ersten Bedingung wurden die Probanden aufgefordert, unter Nutzung der unverzerrt dargebotenen visuellen Rückkopplung flüssig in ihrer normalen Handschrift zu schreiben (automatisiertes Schreiben ohne Feedbackmanipulation). In der zweiten Bedingung erfolgte nach dem Schreiben des ersten Buchstabenpaares eine unvorhersagbare Vergrößerung oder Verkleinerung der vertikalen Verstärkung für die visuelle Rückkopplung. Nichtsdestotrotz sollten die Probanden in dieser Bedingung versuchen, die virtuelle Buchstabengröße, wie sie auf dem Bildschirm ausgegeben wurde konstant zu halten, was eine Größenadaptierung der physikalischen Buchstabengröße auf dem Schreibtisch erforderte (größenadaptiertes automatisches Schreiben mit Feedbackmanipulation). In der letzten Bedingung wurden die Probanden gebeten, ungefähr halb so schnell wie in den Vorbedingungen und mit möglichst konstanter Schreibgeschwindigkeit zu schreiben, während die visuelle Rückkopplung unverändert blieb (präzises Schreiben ohne Feedbackmanipulation). Die digital aufgezeichnete Schriftspur wurde nach Ende der Messungen analysiert und durchschnittliche Werte für die Zahl der Inversionen im Geschwindigkeitsprofil (engl. *number of inversions in velocity*, NIV), der Frequenz der Auf- und Abstriche und des Variabilitätskoeffizienten pro PET-Aufnahme ermittelt. Dies erlaubte es zum einen, die Schreibmodi während der drei Bedingungen in Bezug auf Flüssigkeit, Automatisierungsgrad und Güte der Schreibbewegungen zu charakterisieren, zum anderen, die funktionellen und kinematischen Daten zueinander in Verhältnis zu setzen.

Die kinematische Analyse der Schriftspur belegte, dass die „automatisierten“ Schreibbedingungen sowohl mit als ohne Feedbackmanipulation in der Tat durch einen entsprechenden automatisierten Bewegungsablauf gekennzeichnet war. Während des präzisen Schreibens nahm die Bewegungsautomatisierung deutlich ab. Während der automatischen Schreibbedingung mit Feedbackmanipulation zeigte die kinematische

Analyse, dass die Probanden die Schriftgröße rasch und effektiv an ein verändertes visuelles Feedback anpassen konnten.

In separaten Analysen wurden die einzelnen Schreibbedingungen mit der Ruhebedingung verglichen. Insgesamt waren die aufgabenspezifischen Aktivierungsmuster während der drei Schreibaufgaben ähnlich und umfassten eine Aktivierung (gekennzeichnet durch eine Zunahme des rCBF) des primären sensomotorischen Kortex, parietaler und prämotorischer Areale sowie motorischer Areale in den Basalganglien und dem Kleinhirn.

Der Vergleich des rCBF zwischen den Schreibbedingungen zeigte aber auch regionale Unterschiede im Aktivierungsmuster in Abhängigkeit von den aufgabenspezifischen Anforderungen an das sensomotorische System. So kam es während des automatischen Schreibens ohne Feedbackmanipulation zu einer stärkeren Aktivierung des ipsilateralen rechten Cerebellum und der kaudalen SMA-proper und einer schwächeren Aktivierung des linken Gyrus supramarginalis. Während des variablen größenadaptierten Schreibens zeigten kontralateral der linke anteriore intraparietale Sulcus (aIPS) und Anteile der linken unteren Kleinhirnhemisphäre sowie ipsilateral der rechte dorsale und ventrale prämotorische Kortex, der Sulcus postcentralis und der Gyrus occipitalis superior und inferior eine vermehrte Aktivierung. Im speziellen Vergleich des variablen gegen das automatische Schreiben waren Blutflusszunahmen nur mehr im ipsilateralen Gyrus supramarginalis, im ventralen prämotorischen Kortex (PMv) und im Lobulus parietalis superior (SPL) zu finden, daneben kontralateral im aIPS.

Darüber hinaus wurde für jede Schreibbedingung separat eine Regressionsanalyse durchgeführt. Hier wurde für jede der drei Schreibbedingungen geprüft, in welchen Hirnregionen ein linearer Zusammenhang zwischen dem regionalen Blutfluss während der Schreibbedingung und den kinematischen Kennwerten besteht. Als kinematische Kennwerte dienten die mittlere Anzahl an Geschwindigkeitswechseln als Maß für die Automatisierung sowie der Variabilitätskoeffizient der Schriftgröße als Maß für die Wiederholungsgenauigkeit.

Während des automatischen Schreibens ohne Feedbackmanipulation zeigten der rechte dorsolaterale präfrontale Kortex (dlPFC) und der rostralen Anteil des SMA-proper eine lineare Zunahme des rCBF mit zunehmender Automatisierung. Während des präzisen Schreibens fand sich in den oberen Segmenten der linken Kleinhirnhemisphäre eine graduelle Zunahme des rCBF mit zunehmender Automatisierung. Während des größenadaptierten Schreibens mit veränderlichem visuellem Feedback korrelierten

Blutflusszunahmen bilateral im Kleinhirn, im linken Putamen und im linken Sulcus calcarinus mit dem Grad der Automatisierung.

Umgekehrt kam es während des automatischen Schreibens ohne Feedbackmanipulation zu einer linearen Zunahme des rCBF paramedian und beidseitig hemisphäral im Zerebellum mit zunehmender sensomotorischer Feedbackkontrolle (abnehmender Automatisierung). Dagegen zeigten während des präzisen Schreibens der linke primär-sensomotorische Kortex und das prä-SMA eine lineare Zunahme des rCBF mit zunehmender sensomotorischer Feedbackkontrolle. Während des Schreibens mit größenadaptierten visuellen Feedback kam es im linken Operculum des Gyrus frontalis inferior sowie im linken lateralen frontobasalen und prämotorischen Kortex zu einer graduellen Zunahme des rCBF mit zunehmender sensomotorischer Feedbackkontrolle.

Nahm die Wiederholungsgenauigkeit der Schriftgröße während des automatischen Schreibens ab, war dies mit einer linearen Zunahme des rCBF im inneren Segment des Globus pallidum und im rechten dlPFC assoziiert. Eine hohe Wiederholungsgenauigkeit während des automatischen Schreibens ging dagegen mit einer linearen Zunahme des rCBF im rechten Gyrus supramarginalis und linken Präcuneus einher. Während des präzisen Schreibens stieg die Aktivität des linksseitigen inferioren Parietallappen linear an, je variabler die Schriftgröße war. Dagegen korrelierte eine hohe Konstanz der vertikalen Schriftgröße während des präzisen Schreibens mit einer graduellen Zunahme des rCBF in der lateralen rechten Kleinhirnhemisphäre.

Unsere Ergebnisse belegen, dass bestimmte kortikale und subkortikale Hirnareale an bestimmten Aspekten der visuomotorischen Kontrolle des Schreibens präferenziell beteiligt sind. So zeigen die Resultate, dass ein automatisierter Bewegungsablauf mit einer effizienten Aktivierung der SMA-proper, des oberen Kleinhirnwurms und des rechten dlPFC assoziiert ist. Das prä-SMA scheint dagegen für die kontinuierliche visuomotorische Kontrolle der Schreibbewegungen relevant zu sein. In dieser Schreibbedingung scheint die Güte der motorischen Performance, also die Wiederholungsgenauigkeit, an eine effiziente Aktivierung der ipsilateralen lateralen Kleinhirnhemisphäre gekoppelt zu sein.

Wie auch schon zuvor lieferte die Regressionsanalyse für das *größenadaptierte Schreiben* Hinweise für eine vermehrte kortikale Kontrolle der Motorik für zunehmend weniger automatisiertes Schreiben. Entgegengesetzt demonstrierte eine Mehraktivierung von Cerebellum und Basalganglien die Bedeutung subkortikaler Strukturen für die schnelle Adaptation motorischer Kommandos an sensorisches Feedback. Die schnelle Anpassung der Schriftgröße an eine veränderliche visuelle Rückkopplung wird in umschriebenen

frontoparietalen Kortexarealen vorgenommen, die den linken frontaloperkulären und prämotorisch-dorsalen Kortex und ventrale Anteile des inferioren anterioren Parietallappens und des aIPS einschließen. Dieses Aktivierungsmuster passt gut zu tierexperimentellen Untersuchungen an Affen und bildgebenden Voruntersuchungen am Menschen und belegt, dass spezifische parietofrontale Schleifen die schnelle visuomotorische Anpassung manipulativer Handbewegungen vermitteln. Die nun vorliegenden Resultate legen den Schluss nahe, dass die frontoparietalen Kortexareale sowohl endogen entstandene, durch schlechte Performance bedingte als auch durch externe Perturbation nach der Feedbackmanipulation entstehende Fehlersignale verarbeiten und die daraus gewonnenen Informationen unmittelbar in die Bewegungsausführung integrieren.

6 Anhang

6.1 PET-Subtraktionsanalysen

Region	Nr.	kE	Z	x, y, z (mm)
Linker Gyrus präcentralis (M1)	1	10835	Inf	-38 -20 64
Links-anteriorer intraparietaler Sulcus (aIPS)			Inf	-38 -36 52
Linker Lobulus parietalis superior (SPL)			Inf	-28 -62 62
Linker Gyrus postcentralis			7,75	-58 -14 38
Ventrokaudales supplementär-motorisches Areal (SMA)			7,73	2 -6 54
Linker Gyrus präcentralis (M1)			7,08	-62 0 36
Linker Sulcus cinguli, BA24			6,54	-8 -18 46
Linker Gyrus postcentralis / Handareal (S1)			5,03	-66 2 18
Rechter Vermis cerebelli, Segment 6	2	3688	Inf	6 -62 -14
Rechter Lobus anterior cerebelli, Segment 6			7,73	22 -58 -22
Rechte Hemisphera cerebelli, Segment 6			7,54	32 -52 -26
Rechter Gyrus supramarginalis	3	3125	7,73	40 -32 38
Rechter Lobulus parietalis superior (SPL)			7,43	26 -68 62
Rechter Gyrus präcentralis (M1)			7,21	62 6 32
Rechter Gyrus occipitalis medius	4	610	7,16	32 -92 4
Rechter Lobus temporalis inferior	5	414	6,92	50 -66 -6
Rechter dorsaler prämotorischer Kortex (rPMd)	6	428	5,96	30 -12 58
Linker Thalamus	7	319	5,91	-18 -18 2
Linkes Putamen			5,64	-28 -20 12
Rechter Lobulus paracentralis	8	153	5,88	6 -32 72
Linker Gyrus occipitalis medius	9	167	5,77	-28 -90 6
Linker Gyrus occipitalis medius	10	153	5,30	-40 -74 2
Rechter intermediärer cingulärer Kortex	11	43	5,00	4 2 32
Linkes Putamen	12	14	4,79	-28 0 0

Tabelle 6.1: Aktivierungen im schreibenden Gehirn (Subtraktionskontrast aller Schreibbedingungen zusammen gegen Stift aufsetzen). $p < 0,05$ (korrigiert); Raumschwelle kE 10 voxel.

VISUELLE KONTROLLE VON SCHREIBBEWEGUNGEN

Region	Nr.	kE	Z	x, y, z (mm)
Rechter Gyrus frontalis superior, medial	1	795	7,38	16 70 10
Rechter Gyrus frontalis inferior, pars orbitalis	2	3437	6,93	28 36 -10
Rechter Gyrus frontalis medius			6,74	38 48 14
Rechter Gyrus frontalis medius			6,53	46 26 42
Rechter Gyrus frontalis superior, pars orbitalis			6,47	32 60 -4
Rechter Gyrus frontalis medius			6,38	36 60 2
Rechter Gyrus frontalis medius			6,37	32 54 6
Rechter Gyrus frontalis superior, pars orbitalis			6,30	20 58 -14
Rechter Gyrus frontalis medius			6,04	34 42 34
Rechter Gyrus temporalis medius	3	1439	6,80	62 -20 -14
Rechter Gyrus frontalis inferior, pars orbitalis	4	398	6,56	50 28 -4
Rechter Gyrus frontalis medius			4,90	44 40 -10
Rechter Gyrus angularis	5	944	6,45	56 -54 30
Rechter Lobus temporalis medius			5,56	58 -46 4
Linker Gyrus frontalis medius	6	402	6,29	-34 46 34
Linker Gyrus frontalis medius			5,96	-34 32 42
Linker inferiorer Lobus frontalis	7	1111	5,94	-10 46 -30
Linker Gyrus frontalis medius, pars orbitalis			5,69	-34 54 -6
Linker Gyrus rectus			5,45	-2 48 -26
Linker Gyrus frontalis superior, pars orbitalis			5,39	-16 60 -8
Linker Gyrus frontalis inferior, pars orbitalis			5,09	-36 40 -10
Linker Gyrus rectus			5,07	-2 52 -16
Linker Gyrus frontalis medius, pars orbitalis			5,04	0 48 -10
Linker Cuneus	8	423	5,65	6 -90 34
Rechter Cuneus			5,06	12 -74 30
Linker Gyrus occipitalis medius	9	73	5,38	-44 -80 28
Prä-SMA links anterior	10	60	5,31	-2 20 56
Rechtes anteriores Cingulum	11	94	5,30	4 36 28
Rechter Lobus frontalis inferior, pars triangularis	12	88	5,26	62 24 12
Linkes anteriores Cingulum	13	105	5,16	-6 28 -4
Gyrus rectus rechts	14	155	5,13	4 18 -26
Linker Gyrus frontalis medius	15	26	5,03	-30 58 18
Linker Gyrus fusiformis	16	34	4,96	-22 2 -38

Tabelle 6.2: Deaktivierungen im schreibenden Gehirn (Subtraktionskontrast Ruhebedingung gegen alle Schreibbedingungen zusammen). $p < 0,001$ (korrigiert); Raumschwelle $kE = 10$ voxel.

VISUELLE KONTROLLE VON SCHREIBBEWEGUNGEN

Region	Nr.	kE	Z	x, y, z (mm)
Linker Gyrus präcentralis	1	8002	Inf	-38 -22 64
Linker Lobus parietalis superior			7,4	-28 -62 62
Linkes kaudales SMA-proper			7,06	-12 -12 56
Rechter Vermis cerebelli, Declive, Segment 6	2	2831	Inf	8 -62 -14
Rechter Lobus anterior cerebelli			6,94	32 -52 -26
Linker Lobus posterior cerebelli, Crus			6,36	-18 -64 -22
Rechter Gyrus supramarginalis	3	1098	7,05	40 -32 40
Rechter Gyrus postcentralis			6,51	64 -14 38
Rechter inferiorer Gyrus präcentralis			5,83	62 6 32
Rechter Gyrus occipitalis medius	4	426	6,42	32 -92 4
Rechter Lobus temporalis inferior	5	238	6,35	48 -68 -6
Rechter Lobulus parietalis superior (SPL)	6	472	5,92	24 -68 60
Rechts-anteriorer intraparietaler Sulcus (aIPS)			5,61	32 -50 64
Linker Gyrus occipitalis medius	7	108	5,45	-38 -74 2
Linkes Putamen	8	38	5,26	-30 -22 14
Linker Thalamus			4,64	-20 -22 4
Rechter dorsaler prämotorischer Kortex (rPMd)	9	46	4,9	28 -12 58
Rechter posteriorer Lobulus paracentralis	10	12	4,9	6 -34 74

Tabelle 6.3: Im Subtraktionskontrast automatisches Schreiben gegen Ruhe aktive Cluster. $p < 0,001$ (korrigiert); $kE = 0$ voxel.

VISUELLE KONTROLLE VON SCHREIBBEWEGUNGEN

Region	Nr.	kE	Z	x, y, z (mm)
Linker Gyrus präcentralis	1	10333	Inf	-38 -22 64
Linker dorsaler prämotorischer Kortex (PMd)			Inf	-34 -14 56
Linker anteriorer Sulcus intraparietalis (aIPS)			Inf	-38 -38 52
Rechter Vermis cerebelli, Declive, Segment 6	2	3270	Inf	8 -62 -14
Rechter Lobus anterior cerebelli, Culmen			7,36	26 -56 -24
Linker Lobus posterior cerebelli, Crus cerebelli			6,83	-18 -64 -22
Rechter Gyrus supramarginalis	3	2628	7,25	40 -34 38
Rechter Lobulus parietalis superior (SPL)			7,16	28 -66 60
Rechts-anteriorer Sulcus intraparietalis (aIPS)			7,14	40 -42 54
Rechter Gyrus occipitalis medius	4	578	7	32 -92 6
Rechter Gyrus präcentralis (M1)	5	234	6,71	62 8 28
Rechter Gyrus temporalis inferior	6	346	6,47	50 -66 -6
Linkes internes Pallidum	7	238	5,89	-18 -16 2
Linkes Putamen			5,13	-28 -22 12
Linker Gyrus occipitalis medius	8	135	5,71	-28 -88 6
Rechter Lobulus paracentralis	9	128	5,6	6 -34 74
Linker Gyrus occipitalis medius	10	105	5,23	-40 -74 2
Rechter Thalamus	11	14	5,00	16 -16 2

Tabelle 6.4: Aktivierungen während des variablen Schreibens gegen Ruhe. $p < 0,05$ (korrigiert).

VISUELLE KONTROLLE VON SCHREIBBEWEGUNGEN

Region	Nr.	kE	Z	x, y, z (mm)
Linker Gyrus präcentralis, Handareal (M1)	1	7282	Inf	-38 -20 64
Linker Lobulus parietalis superior (SPL)			Inf	-30 -62 64
Linker anteriorer Sulcus intraparietalis (aIPS)			Inf	-38 -38 52
Rechter Vermis cerebelli, Declive, Segment 6	2	1899	Inf	6 -64 -14
Rechter Vermis cerebelli, Uvula			6,44	4 -70 -34
Rechter Lobus anterior cerebelli			6,13	24 -58 -22
Rechter Gyrus präcentralis inferior (M1)	3	921	6,55	62 6 32
Rechts-anteriorer Sulcus intraparietalis (aIPS)			6,11	40 -42 56
Rechter Gyrus supramarginalis			5,98	40 -32 40
Rechter Lobulus parietalis superior (SPL)	4	277	6,36	26 -68 62
Rechter Gyrus temporalis inferior	5	66	5,3	52 -66 -6
Rechter Lobulus paracentralis	6	27	5,1	4 -30 70
Rechter Gyrus occipitalis medius	7	47	5	32 -90 4
Linkes Putamen	8	38	5	-30 0 -2
Linkes laterales Pallidum	9	33	4,9	-20 -14 2
Rechter dorsaler prämotorischer Kortex (rPMd)	10	58	4,9	34 -12 62

Tabelle 6.5: Aktivierungen während des präzisen Schreibens gegen Ruhe. $p > 0,05$.

6.2 Abkürzungsverzeichnis

ACC Anteriorer cingulärer Kortex

aIPS Anteriorer parietaler Sulcus

dIPFC Dorsolateraler präfrontaler Kortex

GPi Globus pallidus internus

NIV Zahl der Geschwindigkeitswechsel pro Strich (engl.: „number of inversions in velocity“)

PET Positronenemissionstomographie

PMd Dorsaler prämotorischer Kortex

PMv Ventraler prämotorischer Kortex

rCBF Regionaler cerebraler Blutfluss

SM1 Primär-sensomotorischer Kortex

SMA Supplementär-motorisches Areal

SPL Lobulus parietalis superior

SPM Statistische parametrische Kartierung (engl.: „statistical parametric mapping“)

SVC Korrektur für kleine Volumina (engl.: „small volume correction“)

TMS Transkranielle Magnetstimulation

Voxel Volumeneinheit (engl.: „volume element“)

6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1: Mittelwerte und Standardabweichungen der kinematischen Kennwerte.....	36
Tabelle 3.2: Vergleich der neuronalen Aktivität während des automatischen Schreibens gegen die anderen Schreibbedingungen. Anwendung einer Inklusivmaske $\{A \vee V \vee P\} > R$ mit $p < 0,05$ nach Korrektur für kleine Volumina für eine Sphäre von 30 mm Durchmesser um das Aktivierungsmaximum. k_E : Raumausdehnung der Aktivierung angegeben als die Zahl aktivierter Voxel bei $p < 0.001$ (unkorrigiert).	42
Tabelle 3.3: Variables gegen automatisches Schreiben. Es wurde eine Inklusivmaske (Hauptkontrast $\{A \vee V \vee P\} > R$; $p < 0,05$ korrigiert) verwendet. $p < 0,001$ (unkorrigiert). p_{SVC} : p-Wert für eine Signifikanzschwelle von $p < 0,001$ nach Korrektur für kleine Volumina (SVC, engl. small volume correction, Sphäre von 30 mm Durchmesser um das Aktivierungsmaximum) aller Schreibbedingungen gegen Ruhe. k_E : räumliche Ausdehnung der Aktivierung in Voxeln.	42
Tabelle 3.4: Vergleich des variablen Schreibens gegen die anderen Schreibbedingungen. Es wurde eine Inklusivmaske (Hauptkontrast $\{A \vee V \vee P\} > R$; $p < 0,05$ korrigiert) verwendet. p_{SVC} : p-Wert für eine Signifikanzschwelle von $p < 0,001$ nach Korrektur für kleine Volumina (SVC, engl. small volume correction, Sphäre von 30 mm Durchmesser um das Aktivierungsmaximum) aller Schreibbedingungen gegen Ruhe. k_E : räumliche Ausdehnung der Aktivierung in Voxeln.	44
Tabelle 3.5: Positive und negative lineare Beziehung zwischen der Zahl der Inversionen im Geschwindigkeitsprofil (NIV) und dem normalisierten regionalen Blutfluß (rCBF). Signifikanzniveau: $p < 0,001$, alle Werte auf Clusterebene korrigiert für kleine Volumina (SVC) unter Verwendung einer Sphäre mit einem Durchmesser von 30mm.....	47
Tabelle 3.6: Positive und negative lineare Beziehung zwischen den Variabilitätskoeffizienten der Strokelänge und dem normalisierten regionalen Blutfluß. Signifikanzniveau $p < 0,001$, alle Werte auf Clusterebene korrigiert für kleine Volumina (SVC) unter Annahme einer Sphäre mit Durchmesser 30mm um die Spitzenaktivierung.	49
Tabelle 6.1: Aktivierungen im schreibenden Gehirn (Subtraktionskontrast aller Schreibbedingungen zusammen gegen Stift aufsetzen). $p < 0,05$ (korrigiert); Raumschwelle k_E 10 voxel.	67

Tabelle 6.2: Deaktivierungen im schreibenden Gehirn (Subtraktionskontrast Ruhebedingung gegen alle Schreibbedingungen zusammen). $p < 0,001$ (korrigiert); Raumschwelle $kE = 10$ voxel.....	68
Tabelle 6.3: Im Subtraktionskontrast automatisches Schreiben gegen Ruhe aktive Cluster. $p < 0,001$ (korrigiert); $kE = 0$ voxel.....	69
Tabelle 6.4: Aktivierungen während des variablen Schreibens gegen Ruhe. $p < 0,05$ (korrigiert).....	70
Tabelle 6.5: Aktivierungen während des präzisen Schreibens gegen Ruhe. $p > 0,05$	71

6.4 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: Gegenüberstellung der verschiedenen Kontrollmodi von Schreibbewegungen (modifiziert nach (Freund H, 1986: 287-294; Siebner HR et al., 2001: 726-36)).	11
Abbildung 1.2: Schema der Positronenemission. Nach wenigen Millimetern Wegstrecke durch die umgebende Materie trifft ein emittiertes Positron (e^+) auf das Antiteilchen, ein Elektron (e^-). Die Auslöschung beider Teilchen resultiert in der Emission zweier Photonen definierter Energie (ν) im Winkel von 180° zueinander.	14
Abbildung 2.1: Übersicht über die experimentellen Schreibbedingungen.	25
Abbildung 2.2: Versuchsaufbau im PET-Scanner (siehe auch Abbildung 2.3).	26
Abbildung 2.3: Lagerung eines Probanden im Scanner. In der linken Kubitalvene befand sich ein Zugang zur intravenösen Injektion des Tracerbolus; die rechte Hand blieb zur Durchführung der Schreibbewegungen frei beweglich. Über ein TFT-Display im Gesichtsfeld des Probanden geschah die Darbietung des visuellen Feedbacks.	27
Abbildung 2.4: Realignment durch SPM99: Bestimmung der Lage der vorderen und hinteren Kommissur als Referenzlinie.	29
Abbildung 3.1a-c: Mittlere Frequenz der Auf- und Abstriche, Zahl der Geschwindigkeitswechsel pro Strich (NIV) und Variabilitätskoeffizient (von links nach rechts) für die einzelnen Schreibbedingungen A: Automatisches, P: Präzises, V: Variables bzw. größenadaptiertes Schreiben. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung. ** entspricht einem Signifikanzniveau von $p < 0,001$; * entspricht einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$.	35
Abbildung 3.2: Prozentuale Veränderung der Aufstrichhöhe während des variablen Schreibens. Dargestellt ist die relative Veränderung der Buchstabengröße des zweiten, dritten und vierten Buchstabenpaares im Vergleich zum ersten Buchstabenpaar. Die Linien entsprechen den einzelnen Unterbedingungen: Vergrößerung (rot), Verkleinerung (grün) und Konstanz (blau) des vertikalen Vergrößerungsfaktors des visuellen Feedbacks. Die Abbildung zeigt, dass die Versuchsteilnehmer in der Lage waren, die vertikale Schriftgröße an das veränderte Feedback rasch und effizient anzupassen.	37
Abbildung 3.3: Gehirnregionen, die eine Änderung des normalisierten rCBF während der drei Schreibbedingungen im Vergleich zur Kontrollbedingung („Stift halten“) aufwiesen.	

Die Aktivierungskarten (SPMc) sind als Oberflächenprojektionen dargestellt: Die rot markierten Gehirnregionen zeigen eine Zunahme des normalisierten rCBF während des Schreibens gegen die Ruhebedingung an. Eine relative Abnahme des normalisierten rCBF während des Schreiben gegenüber der Ruhebedingung fand sich in den grün markierten Gehirnregionen. Signifikanzschwelle $p < 0,05$, korrigiert. L=linke Hemisphäre, R=rechte Hemisphäre, A=anterior, P=posterior.38

Abbildung 3.4 a-c: Durchsichtprojektionen der statistischen parametrischen Karten des rCBF. Relative Blutflußzunahmen während des automatisierten (kontinuierlichen), variablen (größenadaptierten) und präzisen Schreibens gegenüber Ruhe, von oben nach unten. Signifikanzschwelle $p < 0,05$ (korrigiert); Ausdehnungsschwelle $k=0$ Voxels. Abkürzungen analog zu Abbildung 3.3.39

Abbildung 3.5: Relative rCBF-Veränderungen während der vier experimentellen Bedingungen. Abkürzungen: R = Ruhebedingung (Stift halten), A = Automatisches Schreiben, P = Präzises Schreiben, V= Variables Schreiben. Relative Zunahme des rCBF während des variablen, größenadaptierten Schreibens gegenüber den anderen Schreibbedingungen.....40

Abbildung 3.6: Gehirnregionen, die eine Zunahme der neuronalen Aktivität während des automatischen Schreibens zeigten ($A > \{P \vee V\}$). Eine vermehrte Aktivierung fand sich in den dorsalen Anteilen des rechten Kleinhirns bei $(x,y,z)=10,-60,-16$ mm sowie im kaudalen SMA / anterioren Cingulum bei $(x,y,z)=-10, -18, 54$ mm. Voxelschwelle $p < 0,001$; maskiert durch den Hauptkontrast $\{A \vee V \vee P\} > R$. Überlagerung auf eine normalisierte T1-gewichtete kranielle Magnetresonanztomographie. Abkürzungen analog zu Abbildung 3.3 und Abbildung 3.5.....41

Abbildung 3.7: Relative Blutflusszunahmen bilateral und zerebellär während der variablen gegenüber den anderen Schreibbedingungen. Signifikanzschwelle $p < 0,001$ (unkorrigiert), maskiert mit dem Hauptkontrast $\{A \vee V \vee P\} > R$ ($p < 0,05$ korrigiert). Überlagerung auf eine T1-gewichtete MR-Schablone. Verwendete Abkürzungen analog zu Abbildung 3.3.....43

Abbildung 3.8: Räumlich disperse Aktivierung des SMA. Die weiss umrandete Fläche kennzeichnet Voxel, die im Subtraktionskontrast aller drei Schreibbedingungen gegen Ruhe eine Zunahme des rCBF zeigten ($p < 0,05$, korrigiert). Während des automatischen Schreibens ($A > \{P \vee V\}$) zeigte sich eine Zunahme des rCBF im hinteren Anteil des kaudalen SMA (orange). In der Regressionsanalyse fanden sich ein negativer linearer Zusammenhang Korrelationen zwischen der Zahl der Geschwindigkeitswechsel pro Strich

und dem regionalen rCBF im anterioren Anteil des caudalen SMA während des automatischen Schreibens (blau) sowie eine positive lineare Beziehung in der rostralen SMA während der präzisen Schreibbedingug (grün). Die Regressionsanalyse zeigte keine Modulation des rCBF durch den mittleren Variabilitätskoeffizienten der Aufstrichlänge im SMA. $p < 0,001$ für alle Kontraste..... 45

Abbildung 3.9: Aktivierung des Cerebellums während verschiedener Schreibbedingungen. Die weiss umrandete Fläche kennzeichnet Voxel, die im Subtraktionskontrast aller drei Schreibbedingungen gegen Ruhe eine Zunahme des rCBF zeigten ($p < 0,05$, korrigiert). Während des automatischen Schreibens ($A > \{P \vee V\}$) nahm der rCBF in rostralen Anteilen des Kleinhirns innerhalb des allgemeinen neuronalen Netzwerkes für Schreiben relativ zu den anderen Bedingungen stärker zu (orangene Füllfarbe). Für den Vergleich des Schreibens mit variablem visuellen Feedback fand sich hingegen eine relative rCBF-Zunahme kaudal paramedian (violette Füllfarbe). – Blau und grün eingefärbte Bereiche zeigten Blutflußzunahmen mit abnehmenden NIV, also zunehmender Automatisierung während des variablen (blau) und präzisen Schreibens (grün). $p < 0,001$ für alle Kontraste. 46

Abbildung 3.10: Aktivierungsunterschiede im Parietallappen während der drei Schreibbedingungen ($p < 0,001$). Die weiss umrandete Fläche kennzeichnet Voxel, die im Subtraktionskontrast aller drei Schreibbedingungen gegen Ruhe eine Zunahme des rCBF zeigten ($p < 0,05$, korrigiert). Violett gefärbte Areale zeigten eine rCBF-Zunahme während des variablen Schreibens gegenüber den anderen Schreibbedingungen..... 48

Abbildung 4.1: Schematisches Modell der an visuomotorischen Transformationen beteiligten Kortexareale für die Greifmotorik (modifiziert nach (Rizzolatti G und Luppino G, 889-901)). PMd, PMv: prämotorisch-dorsaler/ -ventraler Kortex; pre-SMA: prä-supplementär motorisches Areal, AIP: anteriorer Anteil des Sulcus intraparietalis; M1: primärer Motorkortex; CC: Zingulärer Kortex; dIPFC: dorsolateraler präfrontaler Kortex; IT: inferior-temporaler Kortex..... 61

6.5 Literaturverzeichnis

1. Alexander G, DeLong M, Strick P. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 9: 357-81, 1986.
2. Aparicio P, Diedrichsen J, Ivry R. Effects of focal basal ganglia lesions on timing and force control. *Brain Cogn* 58 (1): 62-74, 2005.
3. Asahi S, Okamoto Y, Okada G, Yamawaki S, Yokota N. Negative correlation between right prefrontal activity during response inhibition and impulsiveness: a fMRI study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 254 (4): 245-51, 2004.
4. Bengtsson S, Ehrsson H, Forssberg H, Ullen F. Dissociating brain regions controlling the temporal and ordinal structure of learned movement sequences. *Eur J Neurosci* 19 (9): 2591-602, 2004.
5. Binkofski F, Buccino G, Posse S, Seitz RJ, Rizzolatti G, Freund H. A fronto-parietal circuit for object manipulation in man: evidence from an fMRI-study. *Eur J Neurosci* 11 (9): 3276-86, 1999.
6. Binkofski F, Buccino G, Stephan KM, Rizzolatti G, Seitz RJ, Freund HJ. A parieto-premotor network for object manipulation: evidence from neuroimaging. *Exp Brain Res* 128 (1-2): 210-3, 1999.
7. Boecker H, Dagher A, Ceballos-Baumann AO, Passingham R, Samuel M, Friston K. Role of human rostral supplementary motor area and the basal ganglia in motor sequence control: investigations with H₂¹⁵O-PET. *J Neurophysiol* 79: 1070-1080, 1998.
8. Ceballos-Baumann AO, Sheean G, Passingham RE, Marsden CD, Brooks DJ. Botulinum toxin does not reverse the cortical dysfunction associated with writer's cramp. A PET study. *Brain* 120 (Pt 4): 571-82, 1997.
9. Ceballos-Baumann AO, Sheehan G, Passingham R, Marsden CD, Brooks D. Botulinum toxin does not reverse the cortical dysfunction associated with writer's cramp. A PET study. *Brain* 120: 571-582, 1997.
10. Desmurget M, Epstein C, Turner RS, Prablanc C, Alexander GE, Grafton S. Role of the posterior parietal cortex in updating reaching movements to a visual target. *Nat Neurosci* 2 (6): 563-7, 1999.
11. Desmurget M, Gréa H, Grethe J, Prablanc C, Alexander GE, Grafton S. Functional Anatomy of Nonvisual Feedback Loops during Reaching: A Positron Emission Tomography Study. *J Neurosci* 21 (8): 2919-28, 2001.
12. Ebied AM, Kemp GJ, Frostick SP. The role of cutaneous sensation in the motor function of the hand. *J Orthop Res* 22 (4): 862-6, 2004.
13. Eichhorn T, Gasser T, Mai N, Marquardt C, Arnold C, Schwarz J, Oertel W. Computational analysis of open loop handwriting movements in Parkinson's disease: a rapid method to detect dopaminergic effects. *Mov Disord* 11 (3): 289-97, 1996.
14. Fox P, Raichle M. Stimulus rate dependence of regional cerebral blood flow in human striate cortex, demonstrated by positron emission tomography. *J Neurophysiol* 54: 1109-20., 1984.
15. Freund H. Time control of hand movements. *Prog Brain Res* 64: 287-294, 1986.
16. Freund H, Hummelsheim H. Lesions of premotor cortex in man. *Brain* 108: 697-733, 1985.
17. Frey S, Vinton D, Norlund R, Grafton S. Cortical topography of human anterior intraparietal cortex active during visually guided grasping. *Brain Res Cogn Brain Res* 23 (2-3): 397-405, 2005.
18. Friston K. Commentary and opinion: II. Statistical parametric mapping: ontology and current issues. *J Cereb Blood Flow Metab* 15 (3): 361-70, 1995.

19. Friston K, Frith C, Liddle P, Dolan R, Lammertsma A, Frackowiak R. The relationship between global and local changes in PET scans. *J Cereb Blood Flow Metab.* 10 (4): 458-66, 1990.
20. Friston K, Frith C, Liddle P, Frackowiak R. Comparing functional (PET) images: the assessment of significant change. *J Cereb Blood Flow Metab.* 11 (4): 690-9, 1991.
21. Friston K, Frith C, Liddle P, Frackowiak R. Plastic transformation of PET images. *J Comput Assist Tomogr* 15 (4): 634-9, 1991.
22. Grea H, Pisella L, Rossetti Y, Desmurget M, Tilikete C, Grafton S, Prablanc C, Vighetto A. A lesion of the posterior parietal cortex disrupts on-line adjustments during aiming movements. *Neuropsychologia* 40 (13): 2471-80, 2002.
23. Hershcovitch P, Markham J, Raichle M. Brain blood flow measured with intravenous H₂(15)O. I. Theory and error analysis. *J Nucl Med* 24: 782-9, 1983.
24. Hoff B, Arbib M. Models of Trajectory Formation and Temporal Interaction of Reach and Grasp. *J Mot Behav* 25 (3): 175-192, 1993.
25. Hollerbach J. An oscillation theory of handwriting. *Biol Cybern* 39: 139-156, 1981.
26. Ibañez V, Sadato N, Karp B, Deiber M, Hallett M. Deficient activation of the motor cortical network in patients with writer's cramp. *Neurology* 53: 96-105, 1999.
27. Inoue K, Kawashima R, Satoh K, Kinomura S, Goto R, Koyama M, Sugiura M, Ito M, Fukuda H. PET study of pointing with visual feedback of moving hands. *J Neurophysiol* 79 (1): 117-25, 1998.
28. Jahanshahi M, Jenkins I, Brown R, Marsden C, Passingham R, Brooks D. Self-initiated versus externally triggered movements. I. An investigation using measurement of regional cerebral blood flow with PET and movement-related potentials in normal and Parkinson's disease subjects. *Brain* 118 (Pt 4): 913-33, 1995.
29. Johansen-Berg H, Behrens T, Robson M, Drobnjak I, Rushworth M, Brady J, Smith S, Higham D, Matthews P. Changes in connectivity profiles define functionally distinct regions in human medial frontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101 (36): 13335-40, 2004.
30. Jueptner M, Frith C, Brooks D, Frackowiak R, Passingham R. Anatomy of motor learning. Subcortical structures and learning by trial and error. *J Neurophysiol* 77: 1325-37, 1997.
31. Kadokaro M, Crane A, Sokoloff L. Differential effects of electrical stimulation of sciatic nerve on metabolic activity in spinal cord and dorsal root ganglion in the rat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 82: 6010-3, 1985.
32. Kelly A, Hester R, Murphy K, Javitt D, Foxe J, Garavan H. Prefrontal-subcortical dissociations underlying inhibitory control revealed by event-related fMRI. *Eur J Neurosci* 19 (11): 3105-12, 2004.
33. Kim J, Eliassen J, Sanes J. Movement quantity and frequency coding in human motor areas. *J Neurophysiol* 94 (4): 2504-11, 2005.
34. Koeppe R, Hutchins G, Rothley J, Hichwa R. Examination of assumptions for focal cerebral blood flow studies in PET. *J Nucl Med* 28: 1695-1703, 1987.
35. Lang C, Bastian A. Cerebellar damage impairs automaticity of a recently practiced movement. *J Neurophysiol* 87 (3): 1336-47, 2002.
36. Lehericy S, Benali H, Van de Moortele P, Pelegrini-Issac M, Waechter T, Ugurbil K, Doyon J. Distinct basal ganglia territories are engaged in early and advanced motor sequence learning. *Proc Natl Acad Sci* 102 (35): 12566-71, 2005.
37. Logothetis N. The neural basis of the blood-oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging signal. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 357 (1424): 1003-37, 2002.
38. Logothetis N. The underpinnings of the BOLD functional magnetic resonance imaging signal. *J Neurosci* 23 (10): 3963-71, 2003.

39. Luppino G, Matelli M, Camarda R, Gallese V, Rizzolatti G. Multiple representations of body movements in mesial area 6 and the adjacent cingulate cortex: an intracortical microstimulation study in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 311 (4): 463-82, 1991.
40. Luppino G, Rizzolatti G. The Organization of the Frontal Motor Cortex. *News Physiol Sci* 15: 219-224, 2000.
41. Mai N. Differentielle Ansätze zur Behandlung zerebraler Schreibstörungen. *Praxis Ergotherapie* 5: 84-95, 1992.
42. Mai N, Marquardt C. Schreibtraining in der neurologischen Rehabilitation. *EKN-Materialien für die Rehabilitation* 8: 20-7, 1995.
43. Marquardt C, Gentz W, Mai N. On the role of vision in skilled handwriting. In: Simner M, Leedham G, Thomaassen A, eds. *Handwriting and drawing research*. Amsterdam: IOS Press, pp. 87-97, 1996.
44. Marquardt C, Gentz W, Mai N. Visual control of automated handwriting movements. *Exp Brain Res* 128 (1-2): 224-8, 1999.
45. Marquardt C, Mai N. Computational procedures for movement analysis in handwriting. *J Neurosci Methods* 52: 39-45, 1994.
46. Matelli M, Luppino G, Rizzolatti G. Convergence of pallidal and cerebellar outputs on the frontal motor areas. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 66 (3-4): 83-92, 1995.
47. Minoshima S, Berger K, Lee K, Mintun M. An automated method for rotational correction and centering of three-dimensional functional brain images. *J Nucl Med* 33 (8): 1579-85, 1992.
48. Minoshima S, Koeppe R, Frey K, Kuhl D. Anatomic standardization: linear scaling and nonlinear warping of functional brain images. *J Nucl Med* 35 (9): 1528-37, 1994.
49. Minoshima S, Koeppe R, Mintun M, Berger K, Taylor S, Frey K, Kuhl D. Automated detection of the intercommissural line for stereotactic localization of functional brain images. *J Nucl Med* 34 (2): 322-9, 1993.
50. Oldfield R. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9 (1): 97-113, 1971.
51. Ostertag H. PET instrumentation. Technologists Sessions German I. In: *EANM Congress*, Wien, 1991.
52. Ostertag H. Positronen-Emissions-Tomographie. Ein diagnostisches Verfahren zur in vivo Stoffwechseluntersuchung mit Positronenstrahlern. *Phys Bl* 48: 77-83, 1992.
53. Picard N, Strick P. Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation. *Cereb Cortex* 6 (3): 342-53, 1996.
54. Plamondon R. A kinematic theory of rapid human movements. Part I. Movement representation and generation. *Biol Cybern* 72 (4): 295-307, 1995.
55. Plamondon R. A kinematic theory of rapid human movements. Part II. Movement time and control. *Biol Cybern* 72 (4): 309-20, 1995.
56. Playford ED, Jenkins IH, Passingham R, Nutt J, Frackowiak R, Brooks DJ. Impaired mesial frontal and putamen activation in Parkinson's disease: a positron emission tomography study. *Ann Neurol* 32 (2): 151-61, 1992.
57. Poizner H, Feldman AG, Levin MF, Berkinblit MB, Hening WA, Patel A, Adamovich SV. The timing of arm-trunk coordination is deficient and vision-dependent in Parkinson's patients during reaching movements. *Exp Brain Res* 133 (3): 279-92, 2000.
58. Poline J, Worsley K, Evans A, Friston K. Combining spatial extent and peak intensity to test for activations in functional imaging. *Neuroimage* 5 (2): 83-96, 1997.
59. Raichle M. Circulatory and metabolic correlates of brain function in normal humans. In: Mountcastle V, Plum F, Geiger S, Bethesda M, eds. *Handbook of*

- Physiology, The nervous system: American Physiological Society, pp. 643-74, 1987.
60. Rizzolatti G, Fogassi L, Gallese V. Motor and cognitive functions of the ventral premotor cortex. *Curr Opin Neurobiol* 12 (2): 149-54, 2002.
 61. Rizzolatti G, Luppino G. The cortical motor system. *Neuron* 31 (6): 889-901, 2001.
 62. Rizzolatti G, Luppino G, Matelli M. The organization of the cortical motor system: new concepts. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 106 (4): 283-96, 1998.
 63. Rizzolatti G, Matelli M. Two different streams form the dorsal visual system: anatomy and functions. *Exp Brain Res* 153 (2): 146-57, 2003.
 64. Roth M, Decety J, Raybaudi M, Massarelli R, Delon-Martin C, Segebarth C, Morand S, Gemignani A, Decorps M, Jeannerod M. Possible involvement of primary motor cortex in mentally simulated movement: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroreport* 7 (7): 1280-4, 1996.
 65. Roy C, Sherington C. On the regulation of the blood supply of the brain. *J Physiol* 11: 85-108, 1980.
 66. Rubia K, Smith A, Brammer M, Taylor E. Right inferior prefrontal cortex mediates response inhibition while mesial prefrontal cortex is responsible for error detection. *Neuroimage* 20 (1): 351-8, 2003.
 67. Sadato N, Campbell G, Ibañez V, Deiber M, Hallett M. Complexity affects regional cerebral blood flow change during sequential finger movements. *J Neurosci* 16: 2691-2700, 1996.
 68. Schmitz C, Jenmalm P, Ehrsson H, Forssberg H. Brain activity during predictable and unpredictable weight changes when lifting objects. *J Neurophysiol* 93 (3): 1498-509, 2005.
 69. Schwartz W, Smith C, Davidsen L, Savaki H, Sokoloff L, Mata M, Fink D, Gainer H. Metabolic mapping of functional activity in the hypothalamo-neurohypophysial system of the rat. *Science* 205: 723-5, 1979.
 70. Seitz RJ, Canavan AG, Yaguez L, Herzog H, Tellmann L, Knorr U, Huang Y, Homberg V. Representations of graphomotor trajectories in the human parietal cortex: evidence for controlled processing and automatic performance. *Eur J Neurosci* 9 (2): 378-89, 1997.
 71. Siebner HR, Limmer C, Peinemann A, Bartenstein P, Drzezga A, Conrad B. Brain correlates of fast and slow handwriting in humans: a PET-performance correlation analysis. *Eur J Neurosci* 14 (4): 726-36, 2001.
 72. Stephan K, Fink G, Passingham R, Silbersweig D, Ceballos-Baumann A, Frith C, Frackowiak R. Functional anatomy of the mental representation of upper extremity movements in healthy subjects. *J Neurophysiol*: 373-86, 1995.
 73. Talairach J, Tournoux P. Co-planar stereotactic Atlas of the Human Brain. Stuttgart: Thieme, 1988.
 74. Tanabe H, Kato M, Miyauchi S, Hayashi S, Yanagida T. The sensorimotor transformation of cross-modal spatial information in the anterior intraparietal sulcus as revealed by functional MRI. *Brain Res Cogn Brain Res* 22 (3): 385-96, 2005.
 75. Thickbroom G, Byrnes M, Mastaglia F. Dual representation of the hand in the cerebellum: activation with voluntary and passive finger movement. *Neuroimage* 18 (3): 670-4, 2003.
 76. Tunik E, Frey S, Grafton S. Virtual lesions of the anterior intraparietal area disrupt goal-dependent on-line adjustment of grasp. *Nat Neurosci* 8 (4): 505-11, 2005.
 77. Turner RS, Desmurget M, Grethe J, Crutcher MD, Grafton S. Motor Subcircuits Mediating the Control of Movement Extent and Speed. *J Neurophysiol* 90: 3958-66, 2003.

78. Turner RS, Grafton S, Votaw JR, DeLong M, Hoffman J. Motor subcircuits mediating the control of movement velocity: a PET study. *J Neurophysiol* 80 (4): 2162-76, 1998.
79. Tyszka J, Grafton S, Chew W, Woods R, Colletti P. Parceling of mesial frontal motor areas during ideation and movement using functional magnetic resonance imaging at 1.5 tesla. *Ann Neurol* 35 (6): 746-9, 1994.
80. Van Mier H, Petersen S. Role of the cerebellum in motor cognition. *Ann N Y Acad Sci* 978: 334-53, 2002.
81. van Mier H, Tempel LW, Perlmutter JS, Raichle ME, Petersen SE. Changes in brain activity during motor learning measured with PET: effects of hand of performance and practice. *J Neurophysiol* 80 (4): 2177-99, 1998.
82. Vorobiev V, Govoni P, Rizzolatti G, Matelli M, Luppino G. Parcellation of human mesial area 6: cytoarchitectonic evidence for three separate areas. *Eur J Neurosci* 10 (6): 2199-203, 1998.
83. Wager T, Sylvester C, Lacey S, Nee D, Franklin M, Jonides J. Common and unique components of response inhibition revealed by fMRI. *Neuroimage* 27 (2): 323-40, 2005.
84. Wienhard K, Wagner R, Heiss W. PET. Grundlagen und Anwendungen der Positronen-Emissions-Tomographie.: Springer-Verlag, Berlin, 1989.
85. Wolpert DM, Ghahramani Z, Jordan MI. Are arm trajectories planned in kinematic or dynamic coordinates? An adaptation study. *Exp Brain Res* 103 (3): 460-70, 1995.
86. Wolpert DM, Ghahramani Z, Jordan MI. An internal model for sensorimotor integration. *Science* 269 (5232): 1880-2, 1995.
87. Wu T, Hallett M. The influence of normal human ageing on automatic movements. *J Physiol* 562 (Pt 2): 605-15, 2005.
88. Wu T, Kansaku K, Hallett M. How self-initiated memorized movements become automatic: a functional MRI study. *J Neurophysiol* 91 (4): 1690-8, 2004.

Danksagung

Ich danke dem Direktor der Klinik für Nuklearmedizin, Herrn Prof. Dr. med. M. Schwaiger, sowie dem Direktor der Klinik für Neurologie der TU München, Herrn Prof. Dr. med. B. Conrad, für die Möglichkeit, diese Arbeit durchführen zu können.

Weiterhin danke ich allen, die mir bei der Durchführung der Experimente mit Rat und Tat zur Seite standen, namentlich der radiologisch-technischen Assistentin im PET, Frau B. Dzewas. Zu großem Dank bin ich auch den an der Klinik tätigen Assistenten, Frau Beatrice Takano, Herrn Martin Peller, Frau Claudia Mentschel sowie Herrn Claus Limmer verpflichtet.

Vor allem aber danke ich Herrn Prof. Dr. med. H. Siebner, der mir in allen Lagen bei der Erstellung dieser Arbeit beratend zur Seite stand und mir anhaltende und motivierte Unterstützung gab. Ohne ihn wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

