

**Aus der Klinik für Neurologie
der
Universität zu Lübeck
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med D. Kömpf**

***Die Beteiligung des menschlichen Cerebellums an der
Koordination der Augen- und Handbewegung und der
Aufmerksamkeitsverschiebung.
Eine fMRT Studie***

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- aus der medizinischen Fakultät -

Vorgelegt von

Thorben Arp

aus Husum

Lübeck, 2007

1. Berichterstatter: **PD Dr. med. Matthias Nitschke**

2. Berichterstatter: **PD Dr. med. Christoph Koch**

Tag der mündlichen Prüfung: **11.12.2007**

Zum Druck genehmigt: **Lübeck, den 11.12.2007**

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach

- Dekan der Medizinischen Fakultät -

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Grundlagen	5
1.1 Das Cerebellum	6
1.1.1 Makroskopischer Aufbau	6
1.1.2 Mikroskopischer Aufbau	9
1.2 Funktionelle Kernspintomographie (fMRT)	13
1.3 Studienlage	14
1.4 Zielsetzung der Arbeit	16
 2 Material und Methoden	 17
2.1 Ethikantrag	17
2.2 Wahl der Probanden	17
2.3 Versuchsparadigma	17
2.4 Messprotokoll	19
2.5 Messsequenzen	20
2.5.1 Voreinstellungen	20
2.6 Versuchsaufbau	21
2.6.1 Lagerung des Probanden	21
2.6.2 Kontrollsysteme	22
2.7 Datentransfer	27
2.8 Datennachbearbeitung	27
2.8.1 Epi-Bilder	27
 3. Ergebnisse	 29
3.1 Ergebnisse der sakkadischen Augenbewegungsaufgabe	29
3.2 Ergebnisse der zielgeführten Handbewegungsaufgabe	31

3.3 Ergebnisse der kombinierten Augen- und	
Handfolgeaufgabe	33
3.4 Ergebnisse der coverten Aufmerksamkeitsaufgabe	37
3.5 Ergebnisse der Koordinationsleistung	39
 4. Diskussion	 43
4.1 Sakkadische Augenbewegungen	43
4.2 Zielgeführte Handfolgebewegungen	44
4.3 Kombinierte Augen- und Handfolgebewegung	45
4.4 Coverte Aufmerksamkeit	46
4.5 Koordinationsleistung	47
 5. Zusammenfassung	 50
 6. Literaturverzeichnis	 52
 7. Danksagung	 61
 8. Curriculum vitae	 62

1. Einleitung

Für das Kleinhirn interessierte sich die Wissenschaft erst spät. Erste Erkenntnisse basierten auf Rolando's Beobachtungen bei Kleinhirnablationen 1809, die zu Störungen der Feinmotorik und des aufrechten Ganges führten. Durch wachsendes wissenschaftliches Interesse am Kleinhirn in den folgenden Jahren, konnte ihm Bedeutung bei der Koordination zielgerichteter und spontaner Bewegungen, sowie dem Gleichgewicht (Holmes, 1917 und 1939), der Kontrolle von Reflexen (MacKay, 1979) und der bedarfsgerechten Adaptation und Modifikation von Bewegungsprozessen (Ito, 1984, Lisberger, 1988) zugeordnet werden. Durch Läsionsstudien (Holmes, 1917) ist der Einfluß des Kleinhirns an der Koordination bekannt. Tierexperimentelle Daten belegen die Beteiligung des Kleinhirns an der Kontrolle von Muskelkontraktion, Kraft, Richtung und Geschwindigkeit (Ito, 1984; Thach et al. 1992).

Noch heute scheint das volle Ausmaß der Bedeutung der Kleinhirnfunktion für die Motorik, die Verarbeitung sensibler Einflüsse und das Ausführen kognitiver Funktionen nicht vollständig verstanden zu sein.

Während Holmes (Holmes, 1917, 1939) noch durch Läsionsstudien indirekt auf die Funktion des Kleinhirns schließen musste, ergab sich mit der Einführung der Positronen Emissions Tomographie (PET) die Möglichkeit, durch ein bildgebendes Verfahren die funktionelle Organisation des Gehirns darzustellen. Neue Erkenntnisse über den Einfluß des Kleinhirns auf das motorische System basieren auf diesen PET-Studien, wie z.B. dem Nachweis von cerebellären Motorarealen (Roland et al., 1980; Fox et al., 1985; Seitz et al., 1990). Der wissenschaftliche Vorteil der Nachweisbarkeit

und Zuordbarkeit der durch eine Aufgabe aktivierten Areale zur Kleinhirnmorphologie konnte in den letzten Jahren durch die Technik der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) noch bedeutend ausgebaut werden (Cohen und Bookheimer, 1994; Kleinschmidt et al., 1995; Le Bihan, 1996). Die Ära der funktionellen Magnetresonanztomographie begann mit dem Nachweis aktivierter Hirnareale bei Ausübung motorischer Aufgaben, wird aber durch Verfeinerung dieser Technik auch mehr und mehr zur Erforschung höherer kognitiver Funktionen eingesetzt. Auch wir nutzen diese Technik zur weiteren Erforschung der noch immer nicht vollständig geklärten Rolle des Kleinhirns als Teil des motorischen Systems.

1.1 Das Cerebellum

Im Folgenden sei noch einmal kurz der anatomische Aufbau des Kleinhirns vorgestellt, und die, für das weitere Verständnis dieser Arbeit wichtige, Einteilung nach der Schmahmann-Klassifikation dargelegt. Sie stellt die Grundlage der anatomischen Zuordbarkeit der im fMRT -gemessenen Aktivierungskarten dar.

1.1.1 Makroskopischer Aufbau

Ein Kleinhirn findet sich bei allen Wirbeltieren. Es liegt dem Hirnstamm dorsal an und umgreift ihn teilweise. Das Kleinhirn ist vom Okzipitallappen des Großhirns, unter dem es topographisch in der hinteren Schädelgrube liegt, durch das Tentorium cerebelli, einer aufgespannten Platte der Dura mater getrennt. Mit dem Hirnstamm ist es auf jeder Seite mit drei

Kleinhirnstielen, den Pedunculi cerebellares superiores, mediales und inferiores, verbunden. Die etwa 2000 cm² große Oberfläche des Kleinhirns gliedert sich in den 1 bis 2 cm breiten, medial gelegenen und das ganze Kleinhirn sagital umgreifenden Wurm (Vermis) und die beiderseits daran anschließenden Kleinhirnhemisphären. Auf ihrer Oberfläche fallen zahlreiche, über Wurm und Hemisphären hinwegziehende, annähernd parallel verlaufende Furchen, die Fissurae cerebelli, auf, die den Wurm, wie auch die beiden Hemisphären in zahlreiche Lobuli teilen. Durch die besonders prominente Fissura prima wird der ihr anterior gelegene Lobus anterior von dem posterior gelegenen und die Hauptmasse des Kleinhirns einnehmenden Lobus posterior unterschieden. Kaudal schließt sich der Lobus flocculonodularis an, der durch die Fissura posterolateralis vom Lobus posterior getrennt ist. Larsell (Larsell, 1952, 1958), der die Lobuli der Hemisphären lediglich als seitliche Ausläufer der Lobuli des Wurms betrachtete, unterschied 10 solcher Lobuli, die er mit den römischen Ziffern I-X durchnummerierte und im Bereich der Hemisphären zusätzlich mit einem H kennzeichnete. Larsell's Klassifikation findet aufgrund seiner einfachen Logik und Orientierbarkeit auch heute noch weit verbreitete Anwendung. Die Larsellsche' Einteilung ist auch Grundlage des von Schmahmann et al. (Schmahmann et al., 1999) entwickelten 3-dimensionalen Atlases, der die Zuordnung der Aktivierungen in mit fMRT gemessenen Bildern stark vereinfacht und auch in der vorliegenden Studie Anwendung findet. Ein Auszug dieses Atlases ist in den folgenden Abbildungen (Abb. 1 a-e) dargestellt.

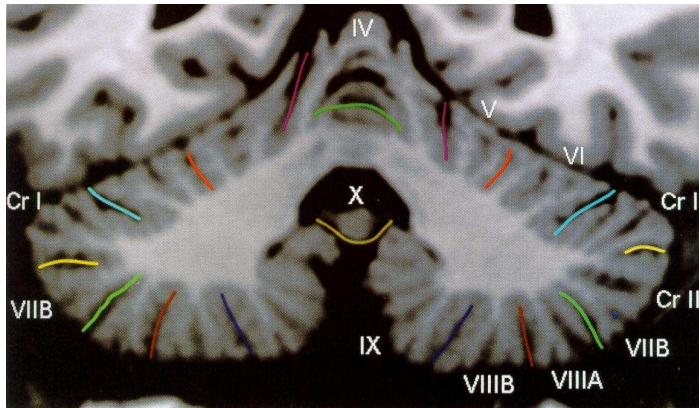


Abb. 1a

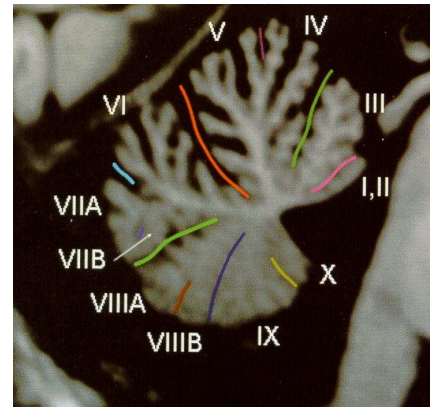


Abb. 1b

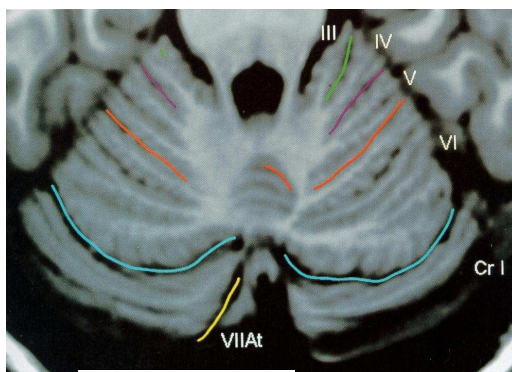


Abb. 1c

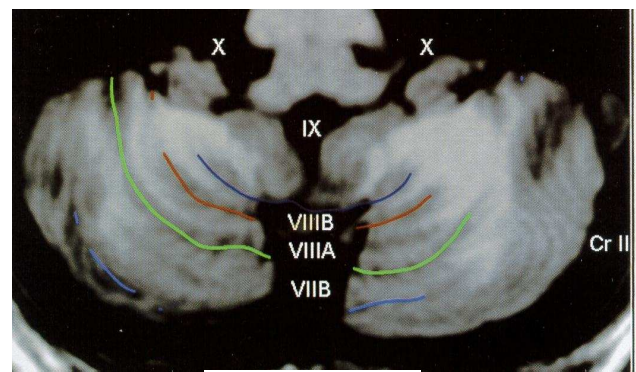


Abb. 1d

VERMIS Lobule I,II	FISSURE	HEMISPHERE Lobule I,II
	Precentral	
III	Preculminate	III
IV	Intraculminate	IV
V	Primary	V
VI	Superior Posterior	VI
VIIAf	Horizontal	Crus I
VIIAt	Ansoparamedian	Crus II
VIIIB	Prepyramidal/Prebiventer	VIIIB
VIIIA	Intrabiventer	VIIIA
VIIIIB	Secondary	VIIIIB
IX	Posterolateral	IX
X		X

Abb. 1e

Abb. 1a-e:

3-D Stereotaktischer Atlas nach
Schmahmann et al. (1999).

Die Lappcheneinteilung basiert auf der
Larsell-Klassifikation. Die Nummerierung
der einzelnen Lappchen ist nach Larsell
modifiziert worden. Die Abbildungen 1 a-d
stellen die Zuordnung der einzelnen Lobuli
dar, die voneinander durch die farblich
abgesetzten Fissuren getrennt sind.

Abb. 1a: coronare Schichtführung, Abb. 1b
sagittale Schichtführung, Abb. 1d,c:

horizontale Schichtführung,

Abb. 1e zeigt tabellarisch die einzelnen
Fissuren und ihre entsprechende
Farbeinteilung.

1.1.2 Mikroskopischer Aufbau

Im Inneren gliedert sich das Kleinhirn in die Rinde (Cortex) und den Markraum (Corpus medullare) mit den Kleinhirnkernen (Nuclei cerebellares).

Die Kleinhirnrinde ist ca. 1mm dick, besteht aus grauer Substanz und lässt sich mikroskopisch in drei Schichten unterteilen.

Körnerschicht (Stratum granulosum; innere Schicht)

Die zellreichste Schicht mit 99% aller kortikalen Neurone. Die glutamatergen Körnerzellen sind die einzigen erregenden Zellen des cerebellären Cortex. In komplexen Synapsenfeldern, den sogenannten Glomeruli cerebellares werden sie von Moosfaserterminalen erreicht, die das größte Kontingent afferenter Kleinhirnfasern darstellen. Ihre Axone sind nicht myelinisiert und steigen zur zellarmen Molekularschicht auf.

Hier finden sich außerdem die großen, aber in Ihrer Zahl relativ geringen Golgi-Zellen. Diese GABAergen Nervenzellen bewirken eine rückwärtsgerichtete Hemmung im Sinne einer Renshaw-Einheit an den Körnerzellen

Purkinje-Zellschicht (Stratum neuronorum piriformium; mittlere Schicht)

Diese einzellige Schicht besteht aus den großen Purkinje-Zellen. Die GABAergen Neuriten der Purkinje-Zellen sind die einzigen efferenten Fasern, die die Kleinhirnrinde verlassen. Ihre Afferenzen

erhalten sie hauptsächlich über von der Olive direkt aufsteigenden Kletterfasern und von den Moosfasern nach Umschaltung an den Körnerzellen und in der Molekularschicht. Ihre Axone sind myelinisiert und wirken inhibitorisch an Neuronen cerebellärer Kerne und einiger im Hirnstamm.

Molekularschicht (*Stratum molekulare; äußere Schicht*)

Die Molekularschicht bildet die Rindenoberfläche, ist zellarm und faserreich. Neben Glia befinden sich hier inhibitorische, GABAerge Korb- und Sternzellen, welche für die vorwärtsgerichtete Hemmung der hemmenden Purkinje-Zellen zuständig sind (Mayr, 1988).

Zur besseren Illustration des Funktionsschemas des Kleinhirns soll die folgende Abbildung dienen (Abb. 2 und 3, umgezeichnet nach Rauber und Kopsch, Anatomie des Menschen Band III, Nervensystem und Sinnesorgane, 1987)

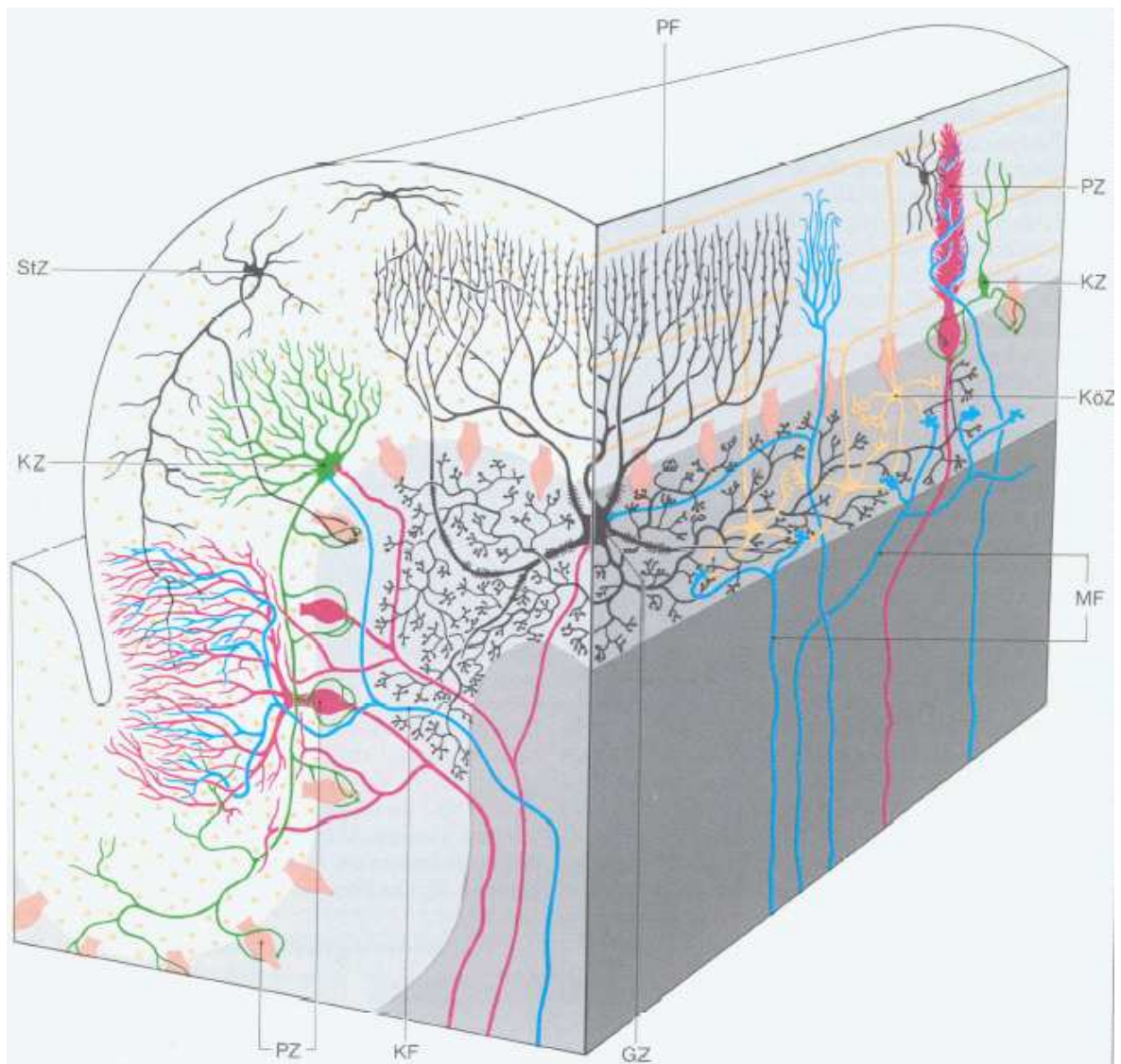


Abb. 2: Funktionsschema der Kleinhirnrinde

PZ	Purkinjezelle
KZ	Korbzelle
KöZ	Körnerzelle
StZ	Sternzelle
GZ	Golgizelle
KF	Kletterfaser
MF	Moosfaser
PF	Parallelfasern

Das Verhältnis zwischen Afferenzen und Efferenzen, also zwischen Input und Output beträgt, ca. 40:1. Dies unterstreicht die große integrative Funktion des Kleinhirns. Alle afferenten Axone geben Kollateralen zu den Kleinhirnkernen ab, die auf der folgenden Abbildung (Abb. 3) dargestellt sind.

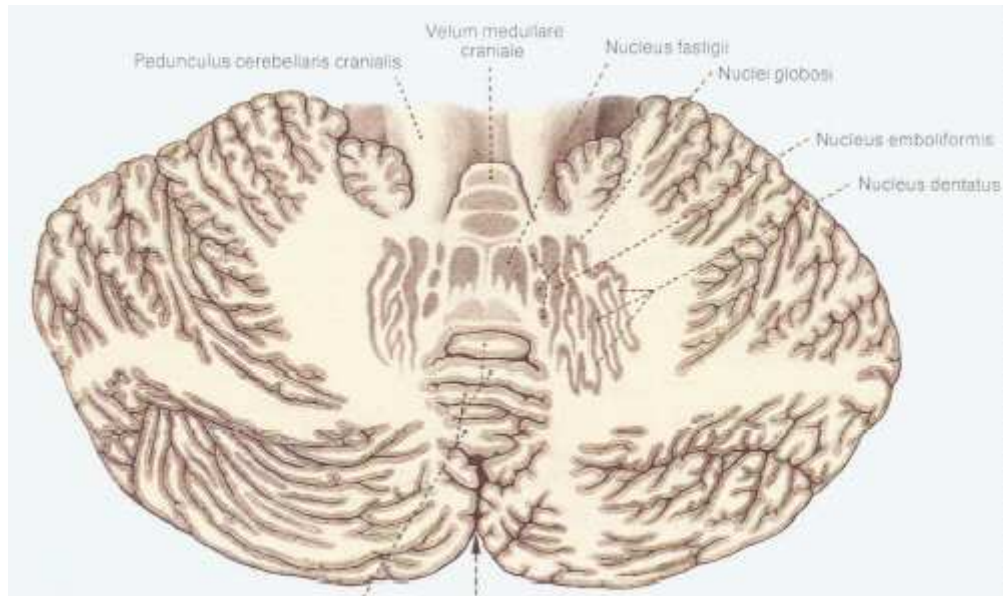


Abb. 3: Kleinhirnkerne

Durch diese Kollateralen der afferenten Kleinhirnfasern werden die Neurone der Kleinhirnkerne in erhöhtem Erregungszustand gehalten, die dann durch die Purkinje-Zellen der Kleinhirnrinde moduliert wird. Den Kleinhirnkernen entstammen dann, mit der einzigen Ausnahme der cerebellovestibulären Fasern, alle efferenten Fasern des Kleinhirns.

1.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Die Magnetresonanztomographie ist ein aus dem klinischen Alltag nicht mehr wegzudenkendes diagnostisches Verfahren. Im Gegensatz zur strahlenintensiven konventionellen Röntgenaufnahmen oder der CT werden keine ionisierenden Strahlen eingesetzt. Impulse eines starken Magnetfeldes induzieren eine Impulsantwort in der gewählten Schicht, aus der ein zweidimensionales Bild berechnet werden kann. Dicke und räumliche Orientierung der Schicht können frei gewählt werden, sodass horizontale, sagittale und coronare Schichten möglich sind.

Diese Art der Untersuchung kann heute nicht nur an jeder mittelgroßen Klinik durchgeführt werden, durch Ihre Non-Invasivität lässt sie sich auch beliebig häufig wiederholen, welches funktionelle Untersuchungen erlaubt.

Durch Ausnutzung des **BOLD** – Kontrast Effektes (blood oxygenation level dependent contrast) kann Blut als endogenes Kontrastmittel in der Bildgebung genutzt werden (Ogawa et al., 1990). Die magnetischen Eigenschaften des Blutes ändern sich in Abhängigkeit von dem Anteil des Deoxyhämoglobins im Blut, welches zu einem sogenannten Suszeptibilitätseffekt führt. Dieser Anteil ist direkt vom Ausmaß der lokalen Durchblutung abhängig, welche ihrerseits von Aktivierungsgrad des betreffenden Hirnareals bestimmt wird. Oxygeniertes Hämoglobin verhält sich diamagnetisch, deoxygeniertes Hämoglobin dagegen paramagnetisch. Hieraus entstehen dann mit Hilfe von statistischen Verfahren der Bildbearbeitung Karten mit lokalen Signalanhebungen.

Mit hoher räumlicher Auflösung können kortikale Reaktionen auf externe Stimuli nachgewiesen werden. Die entstehenden Aktivierungskarten können über die zuvor durchgeführten anatomischen Scans gelegt werden, welches

die anatomische Zuordnung denkbar vereinfacht. Über weitere Aspekte der Kernspintomographie gibt die Fachliteratur (z.B. Stark und Bradley, 1988; Schild, 1990; Cohen und Bookheimer, 1994; DeYoe et al., 1994; Henning et al., 1995; Le Bihan, 1996) Aufschluss.

1.3. Studienlage

Die Koordination von Augen- und Handbewegungen im Raum wird durch ein Cerebro-Cerebelläres- Netzwerkes kontrolliert (Nobre et al., 2000; Culham and Kanwisher, 2001; Nitschke et al., 2005).

Der spezielle Einfluss der kortikalen Areale wie dem prefrontalen, dem motorischem oder parietalem Kortex, zusammen mit dem Cerebellum auf die Kontrolle von Augen- und Handbewegungen konnte bis vor kurzer Zeit noch nicht im Menschen im funktionellen Kontext der stattfindenden Bewegung untersucht werden. Auf der Basis der relativ neuen Technik der funktionellem Magnetresonanztomographie untersuchten wir nun die Repräsentation der isolierten und kombinierten Augen- und Handbewegung im Cerebellum.

Die Planung eines erwünschten Bewegungsablaufes, sowie dessen Anpassung an die tatsächliche Bewegung und neue sensorische Informationen scheint teilweise im Cerebellum verarbeitet zu werden. Es wird angenommen, dass das Kleinhirn ein internes Bewegungsmodell als feedforward Kommando bereitstellt, welches durch Fehlermeldungen, übermittelt durch die Kletterfasern an das Moosfasern –Purkinje-Zellen – Parallelfasern-System, moduliert wird (Kawato, 1999; Ito, 2000).

Dass das Cerebellum an der Ausführung motorischer Leistungen beteiligt ist, konnte in PET und fMRT-Studien bereits demonstriert werden: Die

Lobuli IV-V des ipsilateralen anterioren Cerebellums waren bei einfachen Finger- und Handbewegungen aktiviert (Fox et al., 1985; Grafton et al., 1993; Nitschke et al., 1996; Lotze et al., 1999). Diese Aktivierungsbilder schlossen ebenfalls den korrespondierenden, kontralateralen anterioren Lobus und mediale Teile der posterioren Hemisphären, Lobuli VII-VIII, mit ein (Desmond et al., 1997; Luft et al., 1998; Nitschke et al., 1998; Grodd et al., 2001).

Anatomische Daten aus Untersuchungen an Affen lassen eine funktionale Trennung innerhalb der cerebellären Hemisphären vermuten. Die kortikalen Motorareale projizieren danach in den anterioren Lobus, prefrontale in die Lobi VI-VII und parietale in die Lobuli VII-VIII (Brodal and Bjaalie, 1992; Middleton and Strick, 1994, 1997, 2001). Außerdem konnte eine zunehmende Aktivierung im posterioren Lobus des Cerebellums bei komplexer werdenden Bewegungen, sowie in der Phase der Bewegungsvorbereitung beobachtet werden (Sadato et al., 1996; Catalan et al., 1998; Cui et al., 2000).

Das Cerebellum hat auch einen Anteil an der Steuerung von Augenbewegungen. Im Vermis lässt sich ein Areal abgrenzen, welches besonders bei extern getriggerten sakkadischen Augenbewegungen aktiviert ist (Nitschke et al., 2004).

Über die cerebelläre Beteiligung an Aufmerksamkeit ist noch nicht viel bekannt, denn die Tatsache, dass insbesondere die Region um den Lobus VII der Hemisphären des Kleinhirns bei Aufmerksamkeitsaufgaben aktiviert ist, wird mit der Einbindung an Planung, Ausführung und Korrektur von Bewegungsabläufen erklärt (Sadato et al., 1996; Cui et al., 2000).

1.4 Zielsetzung der Arbeit

Ein Ziel unserer Studie war es, die Beteiligung des menschlichen Kleinhirns an der Koordination von Augen- und Handbewegungen nachzuweisen. In einer sich daraus ableitenden Teilaufgabe untersuchten wir die Beteiligung des menschlichen Kleinhirns an der Aufmerksamkeitssteuerung.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Ethikantrag

Für die Durchführung dieser hier beschriebenen Versuche erfolgte eine Genehmigung durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck, unter der Antragsnummer 99-052.

2.2 Wahl der Probanden

Für den Versuchsablauf wurden gesunde, rechtshändige Normalprobanden im Alter zwischen 23 und 26 Jahren untersucht. Nach 5 Vorversuchmessungen im MRT, die zum Trainieren des komplexen Versuchsaufbaus und der Überwachungsinstanzen dienten, wurden 14 verschiedene Probanden (6 weiblich und 8 männlich) gemessen.

2.3 Versuchsparadigma

Um die Kleinhirnbeteiligung an der Auge-Hand-Koordination und Aufmerksamkeitsverschiebung zu untersuchen, wurden den Probanden 4 verschiedene optische Signale projiziert, die jeweils für eine spezielle Aufgabe standen. Abbildung 4 stellt diese tabellarisch vor.

Es galt, einem horizontal im Gesichtsfeld bewegten, projizierten Punkt entweder nur mit den Augen (Sakkaden), mit Augen und dem rechten Zeigefinger, bei fixierten Augen nur mit dem rechten Zeigefinger,

beziehungsweise bei fixierten Augen und ruhiger Hand nur mit der Aufmerksamkeit zu folgen.

Die auf dem Rücken liegenden Versuchspersonen hatten durch einen auf der Kopfspule befestigten Spiegel freie Sicht auf eine zu ihren Füßen angebrachte, weiße Leinwand.

Vom Überwachungsraum aus projizierten wir mittels eines Videobeamers (A+K AstroBeam 530) rückwärtig die vom eigens hierfür von Herrn Dipl. Ing. Erdmann geschriebenen Projektionsprogrammes produzierten Stimuli.

Stimulus	Aufgabe
Blauer Kreis	Nur sakkadische Augenbewegung
Roter Kreis	Nur zielgeführte Handbewegungen unter zentraler Fixation
Halb blauer, halb roter Kreis	Kombinierte sakkadische Augen- und Handbewegungen
Weißer Kreis	Nur covert Aufmerksamkeitsverschiebung, keine Augen- oder Handbewegungen

Abb. 4: Die projizierten Stimuli und die damit verbundenen Probandenaufgaben.

Der zentrale Fixationspunkt wurde durch ein weißes X markiert. Alle Stimuli starteten dort. Dem Probanden wurde ein Stimulus (ein Farbsymbol) pro Aktivierungsphase beginnend am zentralen X-Symbol vom Projektionsprogramm präsentiert. Dieses Symbol erschien dann pseudorandomisiert an jeweils 3.75 Grad auseinanderliegenden Stellen auf der Geraden mit einer Maximalauslenkung von 15 Grad. An eine 24

Sekunden dauernde Aktivierungsphase schloss sich jeweils eine 18 Sekunden dauernde Ruhephase an, in der nur das zentrale X als Fixationspunkt in Ruhe projiziert wurde. Für jeden Stimulus gab es 6 aktive Phasen, mit Ausnahme des weißen Kreises, der aus technischen Gründen nur 5 mal dargestellt wurde. Der Abstand zwischen dem Auge des Probanden und der Projektionsleinwand betrug 2.30m. Der Abstand zwischen der Projektionsmitte (weißes X) und der Maximalauslenkung betrug 62,5 cm.

2.4 Messprotokoll

Vor der Platzierung der Probanden im Kernspintomographen wurden die Aufgaben am Monitor geübt. Die Probanden wurden angewiesen, in den Ruhephasen das weiße X zu fixieren und sich ansonsten zu entspannen.

Beginnend mit einer 18 Sekunden dauernden Ruhephase wechselten sich diese mit 24 Sekunden dauernden Aktivitätsphasen ab. Das verwendete MRT (Siemens Symphony 1,5 Tesla) benötigt in der EPI-Sequenz 6 Sekunden zum Messen eines Volumendatensatzes. Daher wurden in jeder Ruhephase 3 und in jeder Aktivitätsphase 4 Volumendatensätze gemessen. Da der Versuch auch mit einer Ruhebedingung endete, beinhaltet das Messprotokoll 24 Ruhe- und 23 Aktivitätsphasen. (Siehe Abb. 5)

Die Messzeit der funktionellen Daten betrug damit 16 Minuten und 24 Sekunden ($24 \times 18s + 23 \times 24s = 984s$).

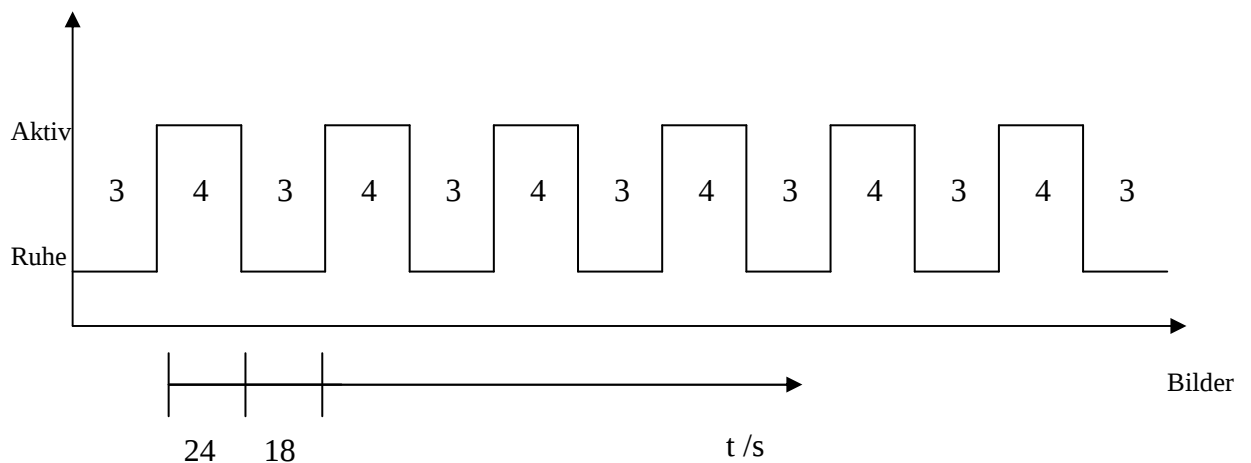


Abb. 5: Graphische Darstellung des Messverlaufs bei EPI-Sequenz.

2.5 Messesequenzen

2.5.1 Voreinstellungen

Die folgenden Voreinstellungen am MRT-Gerät wurden der Reihe nach vorgenommen:

Benutzt wurde ein Siemens MRT Symphony mit 1,5 Tesla Feldstärke und einer Standartkopfspule.

EPI-Sequenz:

Die funktionellen Daten wurden mittels einer EPI-Sequenz in 38 verschachtelten (Gap=0) Schichten, einer Schichtdicke von 5mm, mit einer 128erMatrix, in 63 Phasenkodierschritten und einem Field of View von 256 x 256 mm² gemessen.

Es wurde eine TR/TE/flip angle = 158ms/81ms/0° verwendet.

Diese Messung erfolgte in transversaler Ausrichtung.

Flash-Sequenz:

Zum Erhalt der anatomischen Daten der Probanden wurde eine sagitale Flash-3D- Sequenz mit 72 Schichten, einer konsekutiven (Gap=0) Schichtdicke von 2,5mm und einem FoV (Field of View) von 256 x 256 mm² eingestellt. Es handelte sich dabei um eine 256er Matrix mit 63 Phasenkodierschritten.

2.6 Versuchsaufbau

2.6.1 Lagerung des Probanden

Die Probanden lagen in Rückenlage und mit einem Lärmschutz versehen auf der MRT-Liege. Der Kopf wurde zur Vermeidung von Bewegungsartefakten zusätzlich in einer Vakuumkappe fixiert. Die Spiegelkonstruktion mit dem an ihm befestigten Kontrollsystem Eyetracker wurde mit der sich über dem Probandenkopf befindenden Kopfspule verbunden und der Eyetracker dann mittels visuellem Modus auf das Probandenauge eingestellt und danach individuell geeicht.

Ein Ultraschallempfänger für das Kontrollsystem Zebris fand rechtsseitig neben der MRT-Liege Platz und wurde vor Eichung auf den Bewegungsumfang des rechten Probandenarms eingestellt.

Der Ultraschallsender des Zebrissystems wurde mittels eines Klebestreifens auf dem Nagel des rechten Zeigefingers angebracht.

Nach dem Einfahren der MRT-Liege wurde der Spiegel für ein freies Sichtfeld auf die am Fußende normiert positionierte Leinwand eingestellt.

Für die Untersuchung wurde der Raum komplett verdunkelt, was das Abkleben der MRT-Anzeigen und Bedienflächen im Untersuchungsraum und das Abdunkeln des Kontrollraumes mit einschließt.

2.6.2 Kontrollsysteme

Um die Augenfolgebewegungen bei den Stimuli „Blauer Kreis“ und „Blau-Roter Kreis“, sowie die Fixation des Auges bei den Stimuli „Roter Kreis“ und „Weißer Kreis“ zu kontrollieren, benutzten wir den MR-Eyetracker (Cambridge Research Systems) und ein von Herrn Dipl. psy. Sprenger geschriebenes Programm. Er misst mittels infraroter Strahlung die Blickrichtung des Auges. Die Abb 6. zeigt exemplarisch den Zusammenhang zwischen dem Target-Verlauf und der vom Eyetracker registrierten Augenbewegung eines Probanden, wie er vom Auswertprogramm dargestellt wird, im Verhältnis zur Versuchszeit und dem Winkelgrad der Augenbewegung. In der mit aufgezeichneten Ruhebedingung sind 5 Lidschläge dargestellt.

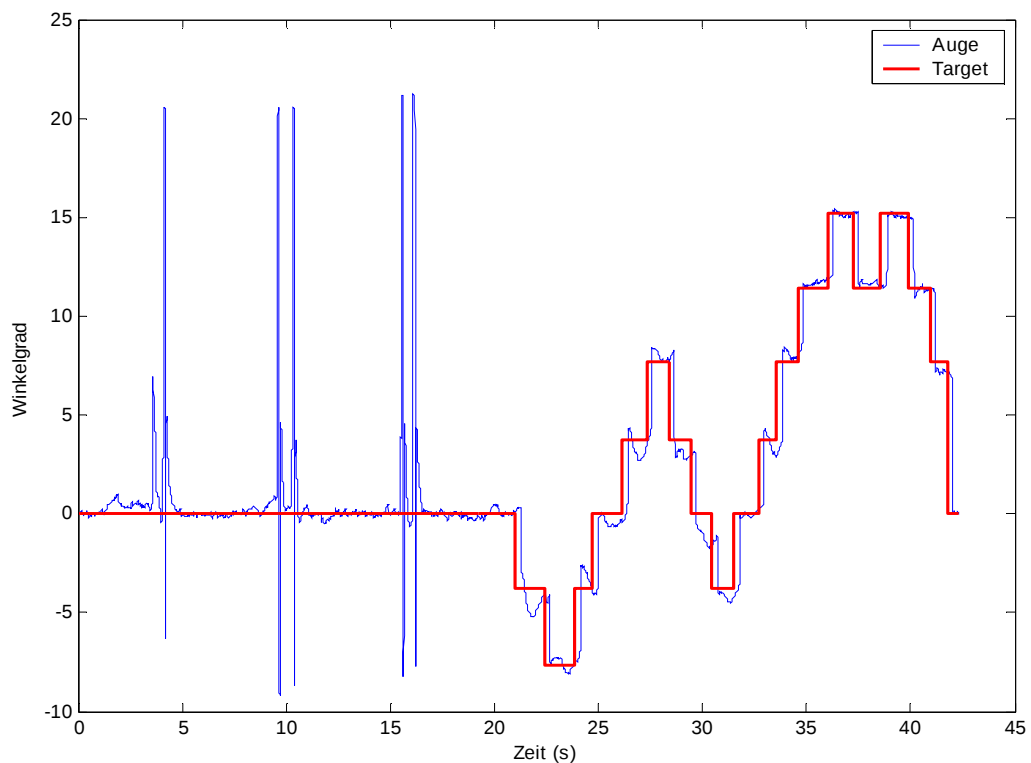


Abb 6.: Beispiel-Aufnahmesequenz des Eyetrackersystems. In der Ruhebedingung sind 5 Lidschläge dargestellt.

Ebenso lassen sich die Latenzzeiten der Augenbewegungen bei einem Targetsprung der 14 für die Gruppenanalyse verwerteten Probanden darstellen. Diese Latenzzeiten zur Ausführung einer Sakkade bei einem Targetsprung liegen im Normbereich. Abb. 7 zeigt diese Sakkadenausführung für die reine Augen- und für die kombinierte Auge- und Handaufgabe im Verhältnis zum ausgeführten Winkelgrad.

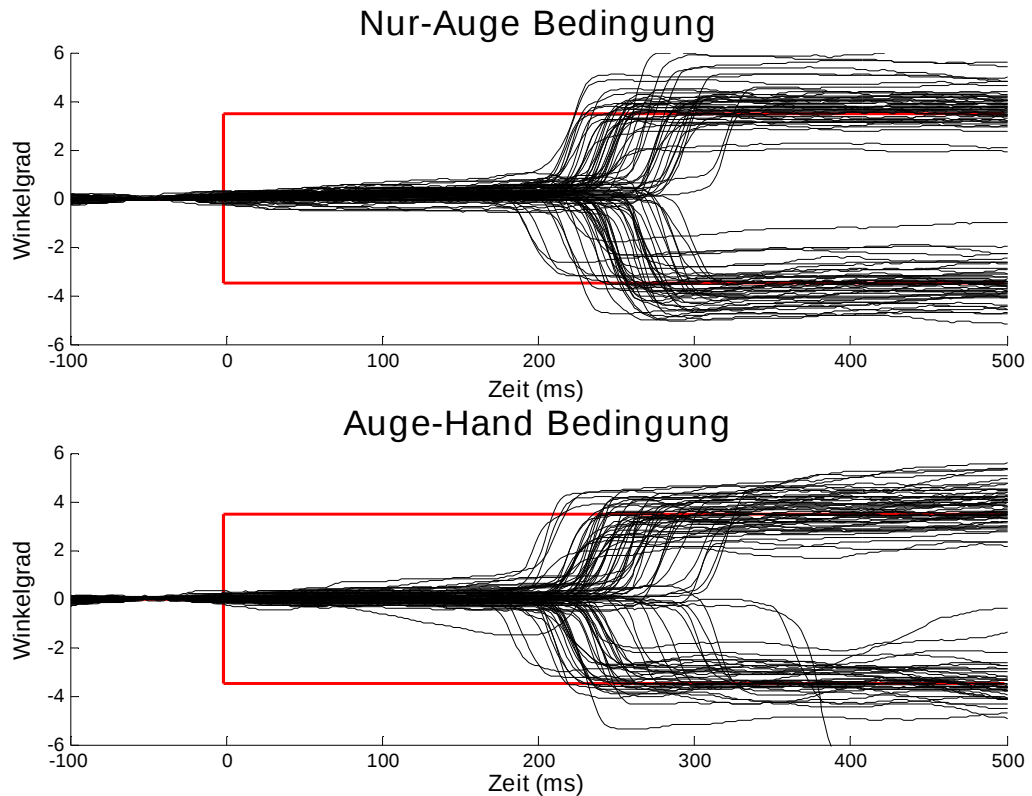


Abb. 7: Beispiel der Augenfolgelatenz und Genauigkeit der 14 Probanden.

Um auch eine Kontrolle über die tatsächlich ausgeführten Handbewegungen zu haben, schlossen wir ein Zebrissystem mit Originalsoftware mit in den Versuchsaufbau ein.

Dieses Gerät misst den vom an der Probandenhand befestigten Sender emittierten Ultraschall mittels eines Empfängers an der rechten Probandenseite. Hiermit lassen sich die Handbewegungen in allen drei Raumebenen überwachen.

Im Kontrollraum waren vier Computerrechner beteiligt: Die MRT-Rechanlage, der Stimulusgenerator, der Rechner zur Aufzeichnung der Zebrisdaten und der Rechner, der die Augenbewegungsdaten darstellte und speicherte.

Die folgenden Abbildungen 8 – 10 sollen die Messapparatur verdeutlichen.

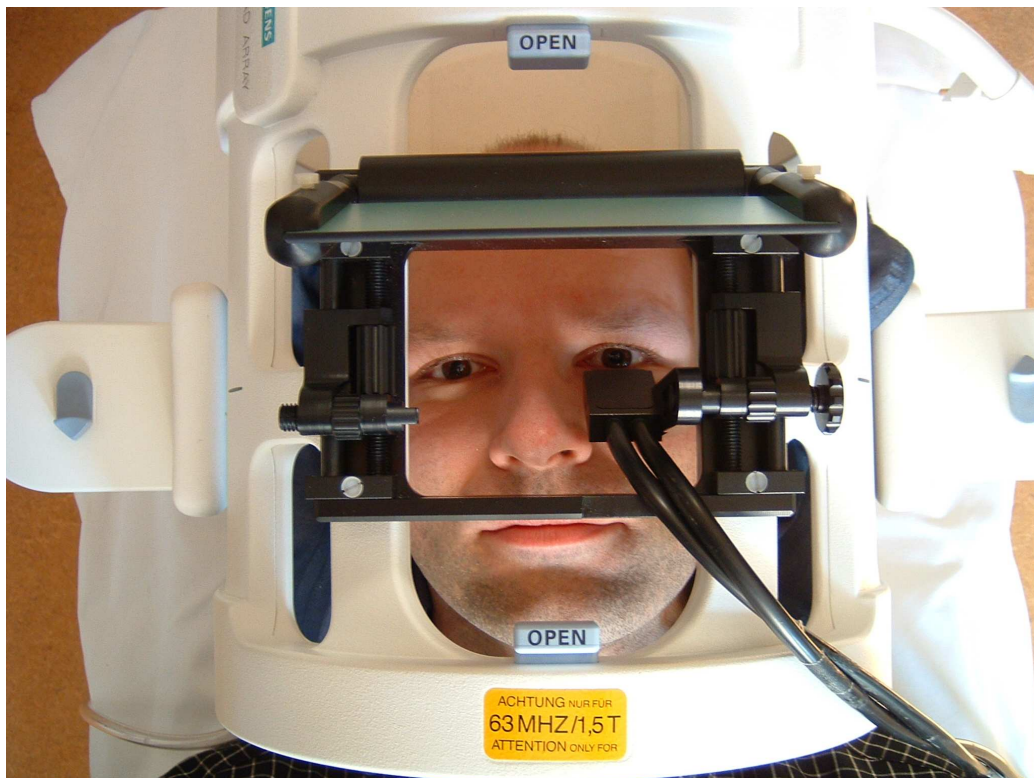




Abb. 8, 9 und 10:

Das 1. Farbfoto zeigt die Position des Probanden im MRT, die Position der Zebrisantenne, die Ausführung von zielgeführten Handbewegungen, sowie, Farbfoto 2, das Spiegelgestell auf der Kopfspule mit dem daran befestigten Eyetracker. Über diesen Spiegel war es den Probanden möglich, auf eine an ihren Füßen aufgestellte Leinwand zu blicken, auf die wir rückwärtig die farbigen Stimuli projizierten. Die nachgestellte Abbildung 10 zeigt den kleinen auf dem Fingernagel des Zeigefingers befestigten Ultraschallsender.

Die Kontrolldaten wurden während der Versuchsdurchführungen ständig online aufgenommen. Bei Fehlern wurde der Versuch abgebrochen, nochmals an die Aufgabenstellung erinnert und neu gestartet.

Um auch eine Kontrollmöglichkeit über die Mitarbeit bei der Aufgabe „coverte Aufmerksamkeitsverschiebung“ zu haben, bauten wir eine frei wählbare Anzahl zwischen 1 und 5 Ereignissen in den Stimulus „Weißer Kreis“ ein, indem sich der Kreis kurz in ein weißes DREIECK verwandelte. Nach dem Versuch wurden die Probanden dann nach Anzahl der beobachteten Dreiecke befragt. Es sei schon jetzt den Ergebnissen

vorweggenommen, dass alle Probanden die richtige Anzahl der Dreiecke erkannt haben.

2.7 Datentransfer

Die Bilddatensätze des MRT-Gerätes wurden über das sogenannte PACS-System (Picture Archivation and Communication System) der MRT-Konsole auf einen PC mit Linux-Betriebssystem und 800MHz Prozessorleistung transferiert. Die übertragenen Bilder wurden hier zunächst gespeichert und zur Auswertung vorbereitet.

2.8 Datennachbearbeitung

Beim Wechsel von der Ruhebedingung zur aktiven Phase des Versuches kommt es mit einer Latenz von wenigen Sekunden in nun verstärkt genutzten Hirnarealen zu einem Anstieg der Durchblutung. Die Abnahme des (paramagnetischen) Deoxyhämoglobin-Anteils führt durch Verlangsamung des Relaxationsprozesses zu einem Signalanstieg. Die Signalintensitätssteigerung liegt bei einer Magnetfeldstärke von 1.5 Tesla im Bereich von lediglich 2-6%. Zur Darstellung aktiver Regionen bedarf es daher einer mathematischen Nachbearbeitung der Bilder

2.8.1 Epi-Bilder

Die fMRT-Bilder wurden mittels des Software-Paketes SPM `99, welches sich zu einem internationalen Standard der funktionellen Bildgebung entwickelt hat (Friston et al. 1994a,b; 1995; Friston, 1997), ausgewertet.

Für die Analyse mit SPM wurden die Bildstapel einer Bewegungskorrektur unterzogen (Friston et al., 1995; Friston, 1997). Um die aktivierten Regionen anhand von SPM-MNI-Koordinaten lokalisieren zu können und natürliche morphologische Hirnvariabilitäten auszugleichen, mussten die Daten in einen stereotaktischen Raum überführt werden (Talairach und Tournoux 1988). (Ausgehend von diesen Koordinaten ist eine Umrechnung in Talairach-Koordinaten möglich.) Dies geschah durch Normalisation, bei der die Aktivierungskarten auf ein, aus einer großen Normalpopulation gewonnenes, im Programm vorgesehenes Standardhirn übertragen werden. Um eine Gruppenanalyse der aktivierten Regionen zu ermöglichen, wurden die Aktivierungskarten durch einen Gaußschen Filter mit einem Radius von 5mm geglättet und auf das vorgegebene Standardhirn projiziert (Steinmetz et al. 1990). Die sich abwechselnden Phasen von Aktivierung und Kontrollbedingung wurden mit einer verzögerten box-car Referenzfunktion modelliert. Wie nach Friston et al. (Friston et al. 1994a,b, 1995a,b, 1997) empfohlen, wurden die signifikant aktivierten Pixel nach dem "General Linear Model" segmentiert. Nur Pixel, die eine definierte Wahrscheinlichkeitsschwelle (height-threshold) erfüllten, wurden in die Aktivierungskarten aufgenommen. Als Ausdehnungsschwelle (extend-threshold) wählten wir (soweit nicht anders angegeben) einen Wert von zumindest 10 Voxel. Die resultierenden aktivierten Voxel wurden farbcodiert und auf das Standardgehirn von SPM'99 projiziert. Die aktivierten Regionen wurden mit Hilfe anatomischer Landmarken identifiziert.

3. Ergebnisse

Im Folgenden möchte ich die Ergebnisse der Probandenaufgaben einzeln darstellen.

Nach einer Beschreibung der von uns gefundenen Kleinhirnaktivierungen schließt sich jeweils eine bildliche Darstellung und eine tabellarische an. Die folgenden Angaben zu aktivierten Arealen beziehen sich auf die Schmahmann Nomenklatur des Kleinhirns (Schmahmann et al., 1999). Bei der Auswertung der Messergebnisse für die Probanden konnten eindeutige und statistisch signifikante Aktivierungsareale gezeigt werden. Die statistische Signifikanz ist bei der von uns benutzten Auswertungssoftware bei einem korrigiertem P-Wert von 0,001 gegeben. Bei den Abbildungen handelt sich um normalisierte Aktivierungskarten aus den Datensätzen der Gruppenanalyse erstellt durch SPM99.

3.1 Ergebnisse der sakkadischen Augenbewegungsaufgabe

Bei der Ausführung der isolierten Augenbewegung zeigte sich eine deutliche Aktivierung beider Kleinhirnhemisphären sowie des Vermis. In der rechten wie der linken Kleinhirnhemisphäre wurden die Areale VI / Crus I, sowie links das Areal VII B/ VIII A/ VIII B und rechts das Areal VIII B aktiviert.

Abbildung 11 zeigt die Lokalisation der aktivierten Areale anhand einer Übersicht und repräsentativer Schnittbilder in sagittalen, coronaren und horizontalen Ebenen.

Abbildung 12 gibt die Ergebnisse der isolierten sakkadischen Augenbewegung tabellarisch wieder.

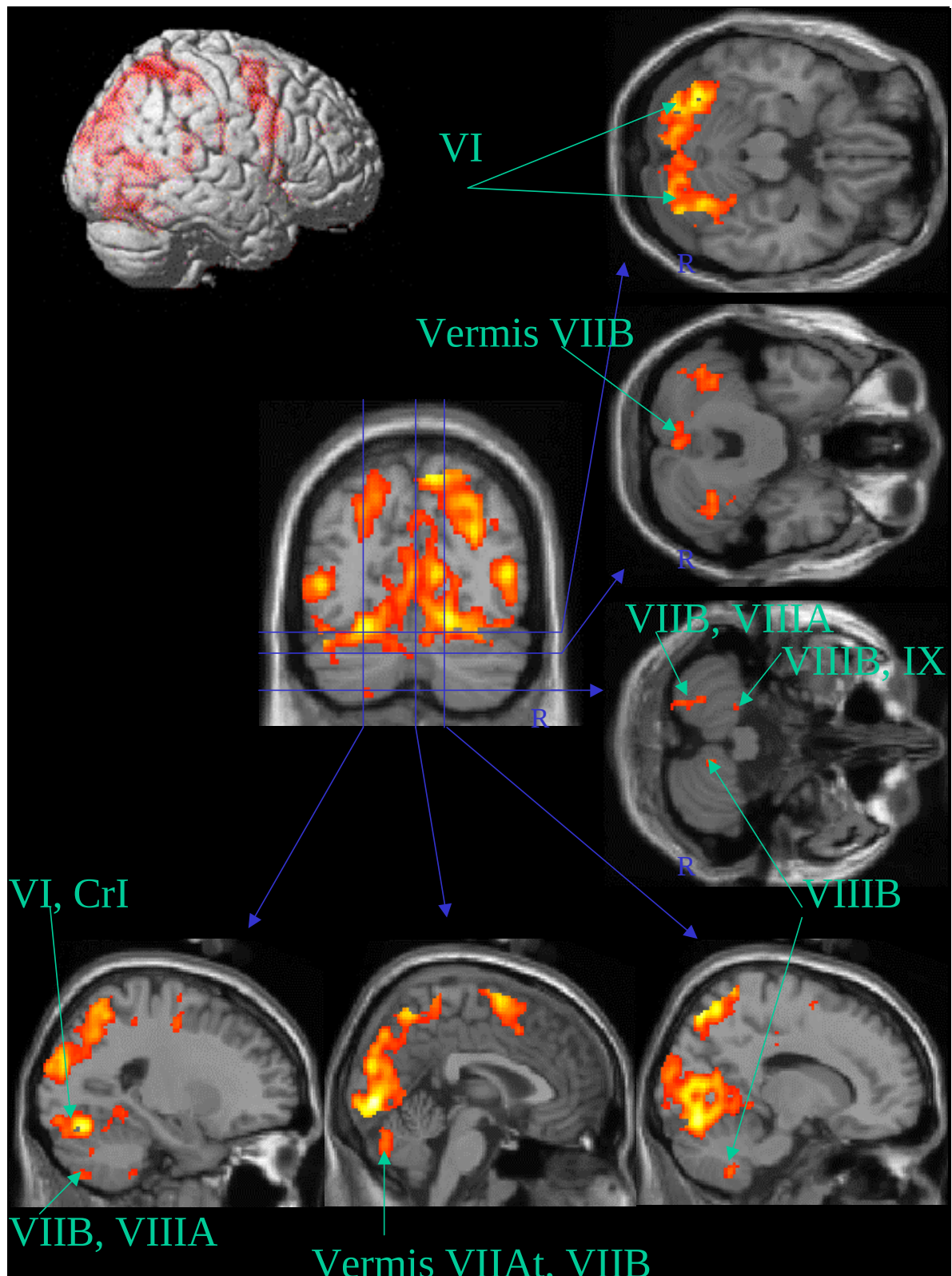


Abb. 11:

Normalisierte Aktivierungskarten aus den Datensätzen der Gruppenanalyse erstellt durch SPM99. P-Wert von 0,001.

Die Aktivierungskarte zeigt anhand einer Übersicht und repräsentativer Schnittbilder in coronarer, sowie in sagittalen und horizontalen Ebenen die aktivierten Areale der isolierten, sakkadischen Augenbewegung. In der rechten wie der linken Kleinhirnhemisphäre wurden die Areale VI / Crus I, sowie links das Areal VII B/ VIII A/ VIII B und rechts das Areal VIII B aktiviert.

Linke Kleinhirnhemisphäre			Kleinhirn-Vermis			Rechte Kleinhirnhemisphäre		
Lobuli	Lokales Maximum	T-Wert	Lobuli	Lokales Maximum	T-Wert	Lobuli	Lokales Maximum	T-Wert
VI / Cr I	-34/-64/-20	8,89	VII At / VII B	2/-76/-28	4,85	VI / Cr I	32/-62/-20	8,05
VII B / VIII A / VIII B	-24/-74/-50	4,31				VIII B	14/-56/-48	4,84

Abb. 12:

Die Tabelle zeigt den Zusammenhang zwischen den durch die isolierte Augenbewegung aktivierten Kleinhirnarealen, den Koordinaten der lokalen Maxima (x,y,z) und den dort gemessenen T-Werten aus den Datensätzen der Gruppenanalyse mit einem P-Wert von 0,001.

3.2. Ergebnisse der zielgeführten Handbewegungsaufgabe

Bei der Durchführung isolierter, zielgerichteter Handbewegungen mit zentraler Fixation ohne Augenbewegungen wurden im Vermis die Lobuli V bis VIII B aktiviert. In der linken Kleinhirnhemisphäre zeigten die Lobuli V, VI und Crus I, sowie IX und VIII A eine Signalverstärkung. In der rechten Kleinhirnhemisphäre wurde ein Areal aus den Lobuli V, VI und Crus I mit Übergang in VIII B aktiviert. Abbildung 13 stellt diese Ergebnisse graphisch, Abbildung 14 in tabellarischer Form dar.

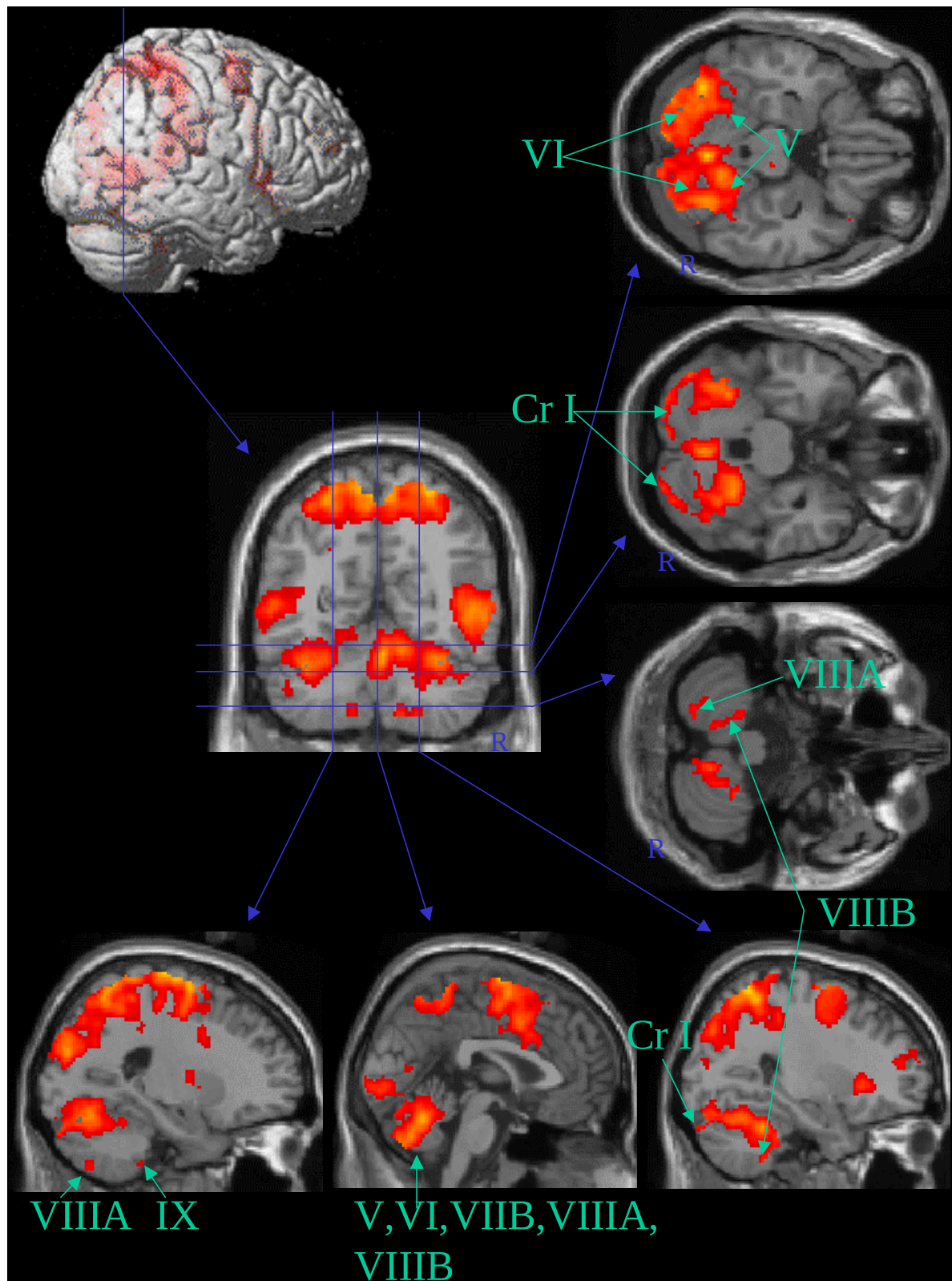


Abb. 13:
 Repräsentative Schnittbilder durch die normalisierten Aktivierungskarten aus den Datensätzen der Gruppenanalyse erstellt durch SPM99 mit einem P-Wert von 0,001. Die Aktivierungskarte zeigt anhand einer Übersicht und repräsentativer Schnittbilder in coronarer, sowie in sagittalen und horizontalen Ebenen die durch zielgeführten Handbewegungen aktivierten Areale. Im Vermis bestehen diese aus den Lobuli V bis VIII B, in der linken Kleinhirnhemisphäre aus den Lobuli V, VI und Crus I, sowie IX und VIII A, und in der rechten Kleinhirnhemisphäre aus den Lobuli V, VI und Crus I mit Übergang in VIII B.

Linke Kleinhirnhemisphäre			Kleinhirn-Vermis			Rechte Kleinhirnhemisphäre		
Lobuli	Lokales Maximum	T- Wert	Lobuli	Lokales Maxi- mum	T-Wert	Lobuli	Lokales Maximum	T- Wert
V / VI / Cr I	-36/-64/-22	12,25	V / VI / VII At / VII B / VIII A / VIII B	4/-60/-22	12,74	V / VI / Cr I / VIII B	28/-46/-28	10,31
IX / VIII A	-14/-74/-18	10,51						

Abb. 14:

Die Tabelle zeigt den Zusammenhang zwischen den durch die isolierte, zielgeführte Handbewegung aktivierten Kleinhirnnarealen, den Koordinaten der lokalen Maxima und den dort gemessenen T-Werten aus den Datensätzen der Gruppenanalyse mit einem P-Wert von 0,001.

3.3 Ergebnisse der kombinierten Augen- und Handbewegungsaufgabe

Diese von uns den Probanden gestellte Aufgabe bestand in der Kombination der sakkadischen Augenbewegung mit zielgeführter Handbewegung.

In beiden cerebellären Hemisphären wurden ein Areal in den Lobuli IV, V, VI und Crus I, sowie eines aus den Lobuli VIII A, VIII B und VII B aktiviert. Der Vermis zeigte großflächige Aktivierungen in den Lobuli IV, V, VI, VII At, VII B, VIII A, VIII B und IX.

Abbildung 15 zeigt diese Areale anhand der Übersicht und repräsentativer Schnittbilder in sagittalen, coronaren und horizontalen Ebenen. Die tabellarische Auflistung der aktivierten Lobuli, der lokalen Maxima und T-Werte sind in der Tabelle der Abbildung 16 dargestellt.

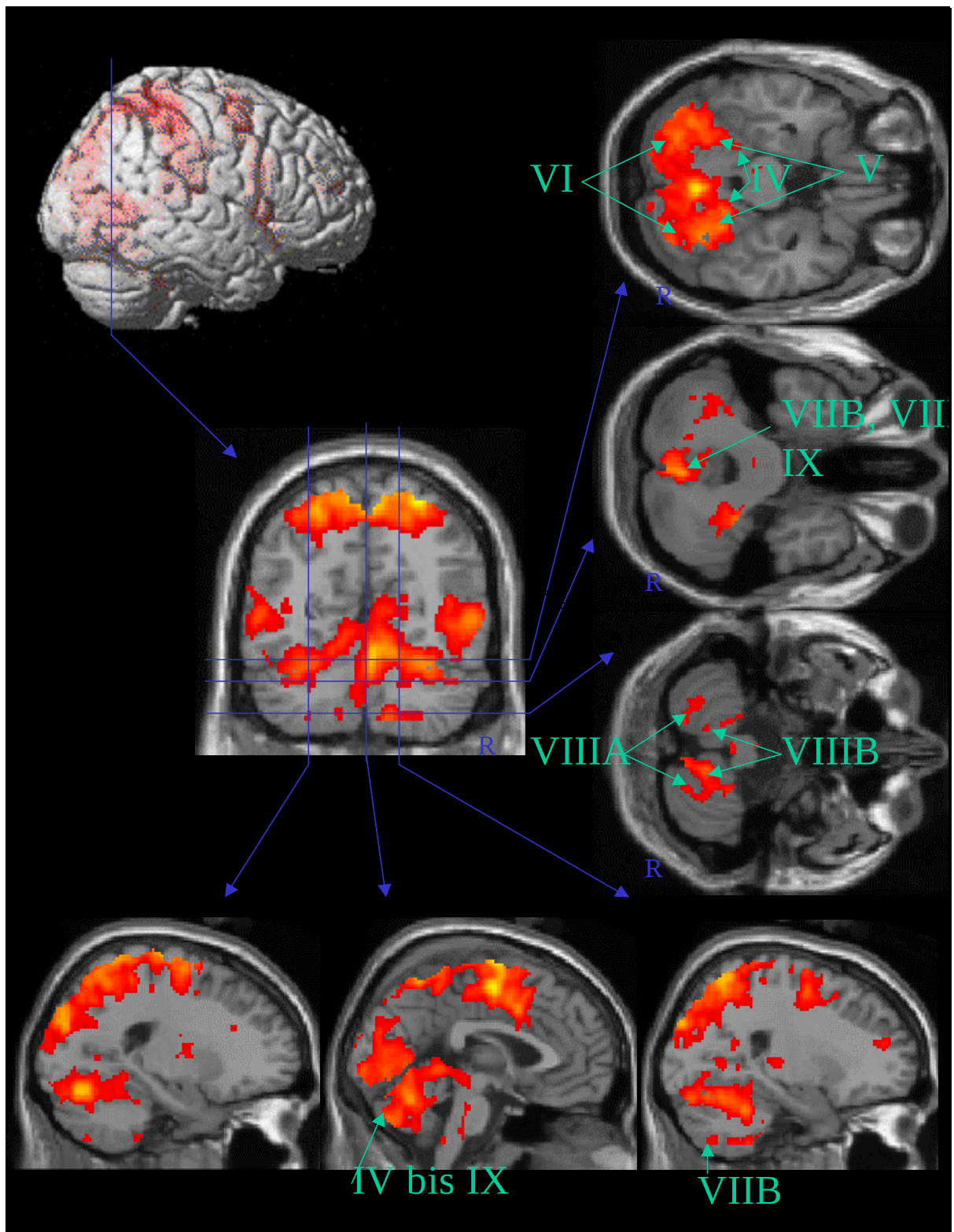


Abb. 15:

Rot dargestellt sind die aktivierten Areale der kombinierten Auge- und Handbewegung auf der Übersicht und in repräsentativen Schnittbildern in einer coronaren und jeweils drei sagittalen und horizontalen Ebenen. Es handelt sich ebenfalls um Ergebnisse der normalisierte Aktivierungskarten aus den Datensätzen der Gruppenanalyse erstellt durch SPM99 mit einem P-Wert von 0,001. Der Vermis zeigte großflächige Aktivierungen in den Lobuli IV bis IX. In beiden cerebellären Hemisphären wurden ein Areal in den Lobuli IV-VI mit Crus I, sowie eines aus den Lobuli VII B - VIII B aktiviert.

Linke Kleinhirnhemisphäre			Kleinhirn-Vermis			Rechte Kleinhirnhemisphäre		
Lobuli	Lokales Maximum	T-Wert	Lobuli	Lokales Maximum	T-Wert	Lobuli	Lokales Maximum	T-Wert
IV / V / VI / Crus I	-24/-72/-18	13,91	IV / V / VI / VII At / VII B / VIII A /	4/-62/-20	14,64	IV / V / VI	28/-82/-20	9,46
VII B / VIII A / VIII B	-16/-74/-16	12,42	VIII B / IX			VII B / VIII A / VIII B	14/-76/-16	12,54

Abb. 16:

Die Ergebnisse der kombinierten Auge- und Handbewegung in tabellarischer Übersicht.

Gruppenanalyse mit einem P-Wert von 0,001.

Die folgende Abbildung (Abb. 17) soll den Zusammenhang der bei isolierter und kombinierter Versuchsdurchführung aktivierten Kleinhirnareale darstellen.

In dieser Abbildung sind in horizontaler, coronarer und sagittaler Ebene die durch die isolierten, sakkadische Augenbewegung aktivierten Areale blau, die durch die isolierte, zielgerichtete Handbewegung gelb und die Areale der kombinierten Ausführung rot dargestellt.

Die Handbewegungen (gelb) aktivieren die kortikalen Arealen (M1, SMA, prämotorischer (PM), parietaler Kortex) und die cerebellären Hemisphären (Lobuli V-Crus I, VIII) und den Vermis. Sakkaden (blau) aktivierten neben

den bekannten Sakkaden-Arealen (frontales, supplementäres Augenfeld (FEF, SEF), intraparietaler Sulcus (IPS) cerebellär primär den Vermis. Die kombinierten Augen– Handbewegungen (rot) aktivierten ein gemeinsames cerebro-cerebelläres Netzwerk.

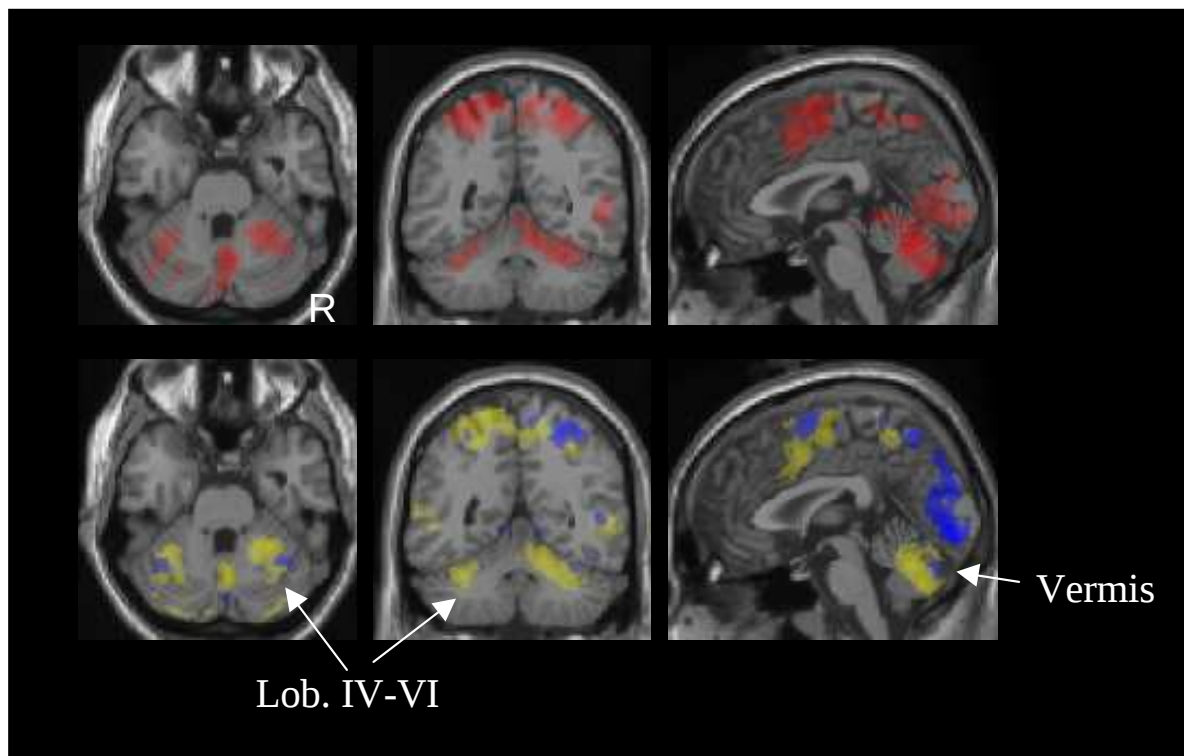


Abb. 17:
Schichtbilder in horizontaler, coronarer und sagittaler Ebene. Sakkaden (blau) aktivierten neben den bekannten Sakkaden-Arealen (frontales, supplementäres Augenfeld (FEF, SEF), intraparietaler Sulcus (IPS) cerebellär primär den Vermis, die Handbewegungen (gelb) entsprechend in die kortikalen Arealen (M1, SMA, prämotorischer (PM), parietaler Kortex) und die cerebellären Hemisphären (Lobuli V-Crus I, VIII) und den Vermis. Die kombinierten Augen– Handbewegungen (rot) aktivierten ein gemeinsames cerebro-cerebelläres Netzwerk. Daten der normalisierte Aktivierungskarten aus den Datensätzen der Gruppenanalyse erstellt durch SPM99 mit einer auf einen P-Wert von 0,005 erhöhten Schwelle zur besseren Eingrenzung der Aktivierungsfoci.

3.4 Ergebnisse der coverten Aufmerksamkeitsverschiebungen

Bei Durchführung dieser Aufgabe fixierten die Probanden ein zentral projiziertes Kreuz und folgten lediglich mit ihrer Aufmerksamkeit dem wandernden Punkt auf der Leinwand. Im Vermis wurden bei dieser Aufgabe keine Areale oberhalb unserer Signifikanzschwelle aktiviert. In den Kleinhirnhemisphären zeigten jedoch beidseits die Lobuli VI / Crus I , und zusätzlich rechts noch der Crus II eine Signalverstärkung, welche auf den folgenden Seiten graphisch in der Abbildung 18 und tabellarisch in der Abbildung 19 dargestellt sind.

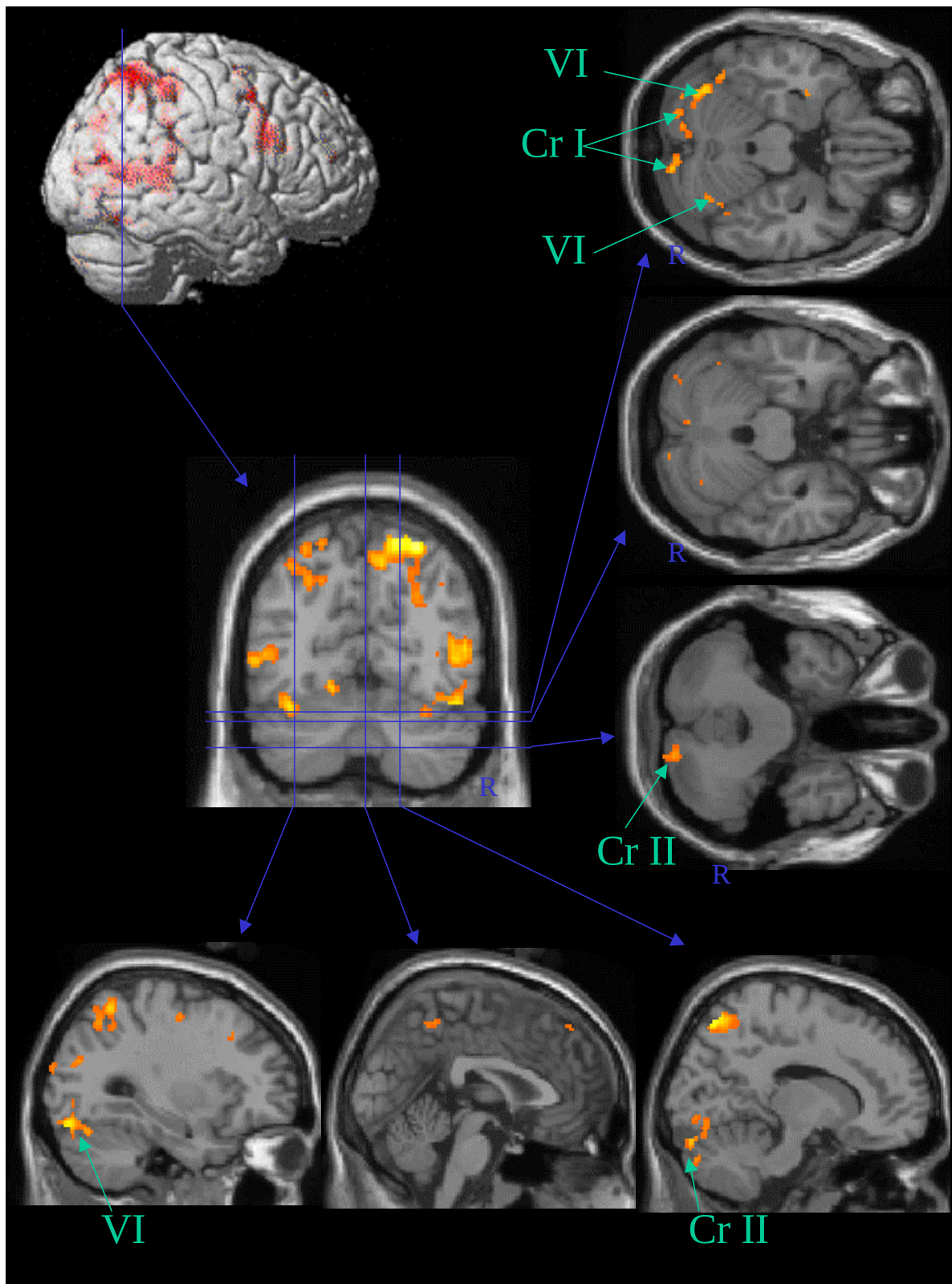


Abb. 18:
 Die Aktivierungskarte zeigen anhand einer Übersicht und repräsentativer Schnittbilder in sagittalen, coronaren und horizontalen Ebenen die aktivierten Areale der coverten Aufmerksamkeitsverschiebung in normalisierten Aktivierungskarten aus den Datensätzen der Gruppenanalyse erstellt durch SPM99 mit einem P-Wert von 0,001.
 Im Vermis stellen sich keine Signalverstärkungen dar. Beidseits in den Kleinhirnhemisphären sind aktivierte Areale in den Lobuli VI / Crus I , und zusätzlich rechts noch im Crus II dargestellt.

Linke Kleinhirnhemisphäre			Kleinhirn-Vermis			Rechte Kleinhirnhemisphäre		
Lobuli	Lokales Maximum	T-Wert	Lobuli	Lokales Maximum	T-Wert	Lobuli	Lokales Maximum	T-Wert
VI / Crus I	-36/-84/-16	5,99				VI / Crus I	36/-58/-18	5,21
						Crus II	18/-86/-36	4,31

Abb. 19:

Bei der Durchführung der coverten Aufmerksamkeitsverschiebung aktivierten sich zwei Areale der rechten und ein Areal der linken Kleinhirnhemisphäre. Der Vermis zeigte keine Aktivierung.

3.5 Ergebnisse der Koordinationsleistung

Um Kleinhirnareale zu identifizieren, die spezifisch für die Koordination der kombinierten Augen- und Handbewegung zuständig sind, subtrahierten wir die Summe aus isolierter Augen- und Handbewegung (welche die coverte Aufmerksamkeitsverschiebung enthält) von der Summe aus coverter Aufmerksamkeitsverschiebung und kombinierter Augen- und Handbewegung.

So erhielten wir eine Aktivierungskarte mit zwei Arealen in der rechten Hemisphäre, welche bei der kombinierten Ausführung spezifisch aktiviert waren: Crus I zum einen, sowie ein Areal aus den Lobuli Crus II und VII B. Der Vermis und die linke Kleinhirnhemisphäre zeigten keine aktivierten Areale oberhalb unserer Schwelle. Abbildung 19 zeigt diese Areale als farbig markierte Areale in einer Graphik, Abbildung 20 in einer Tabelle.

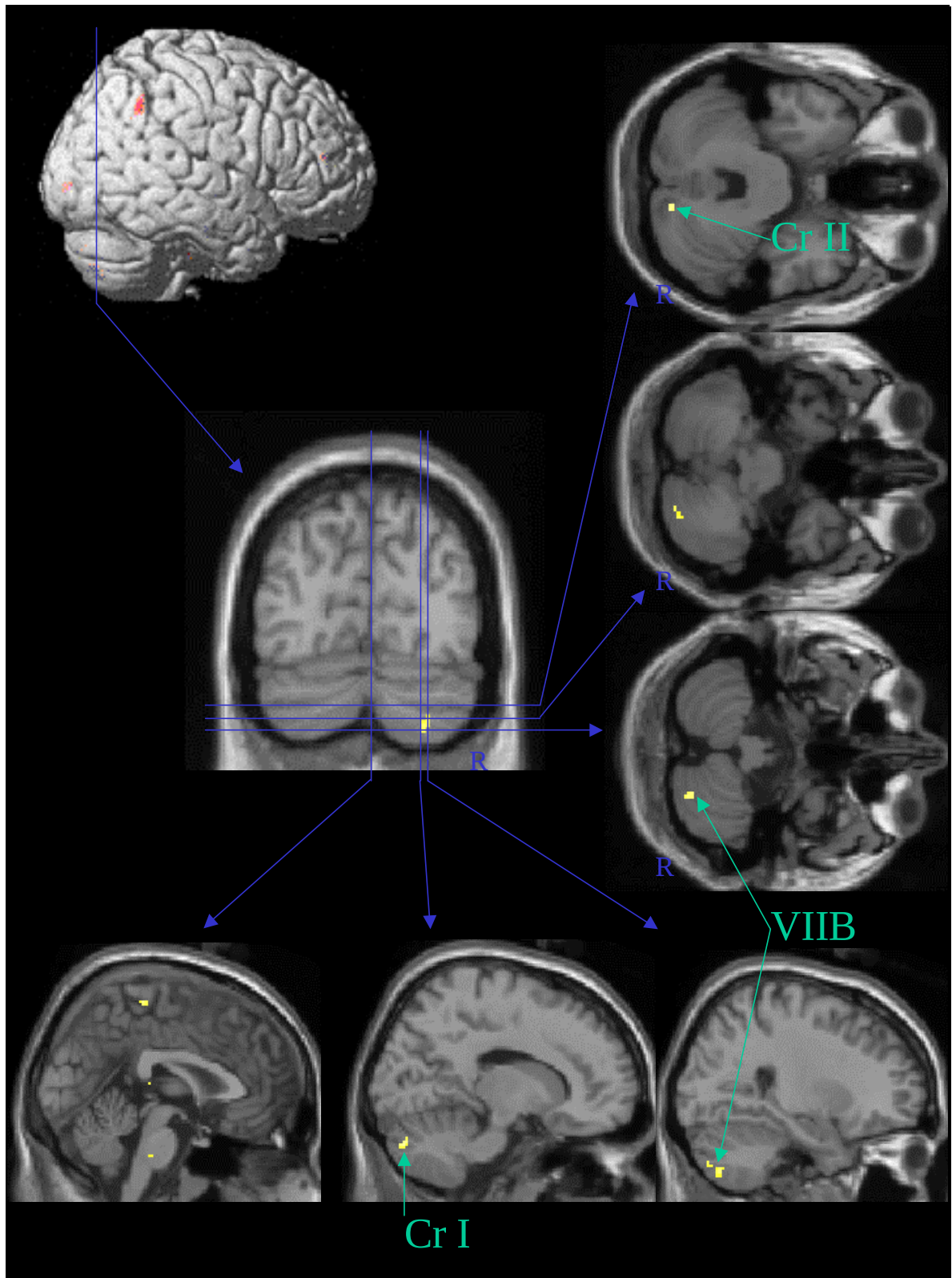


Abb. 19:

In der Übersicht, sowie in einer coronaren und mehreren sagittalen und horizontalen Schnittbilder dargestellt sind die beiden spezifisch der Koordinationsleistung zuzuweisenden Areale der rechten Kleinhirnhemisphäre, welche bei der Subtraktion der Summe aus isolierter Augen- und Handbewegung von der Summe aus coverter Aufmerksamkeitsverschiebung und kombinierter Augen- und Handbewegung entstanden sind. Der Vermis und die linke Hemisphäre zeigten keine aktivierten Areale. Gruppenanalyse mit einem P-Wert von 0,001.

Linke Kleinhirnhemisphäre			Kleinhirn-Vermis			Rechte Kleinhirnhemisphäre		
Lobuli	Lokales Maxi- mum	T-Wert	Lobuli	Lokales Maxi- mum	T- Wert	Lobuli	Lokales Maximum	T- Wert
						Crus I	16/-82/-32	3,97
						Crus II / VII B	28/-74/-46	3,61

Abb.20:

Die Tabelle gibt über die lokalen Maxima mit den dazugehörigen T-Werten in den durch kombinierte Ausführung der Augen- und Handbewegung zusätzlich aktivierten Areale in der rechten Kleinhirnhemisphäre Aufschluss.

Zur Verdeutlichung der Funktion dieser Kleinhirnareale an der Koordination von kombinierten Augen- und Handbewegungen führten wir eine Untersuchung des Signalverlaufs in den Koordinaten des Areals im Crus I durch. Die Signalverlaufskurve in der Abbildung 21 zeigt deutlich, wie dieses Areal bei der isolierten Durchführung einer Handbewegung (blau) und einer Augenbewegung (rot) nicht aktiviert, ja sogar eher deaktiviert wird. Bei der kombinierten Ausführung (grün) zeigt sich jedoch ein deutlicher Signalanstieg.

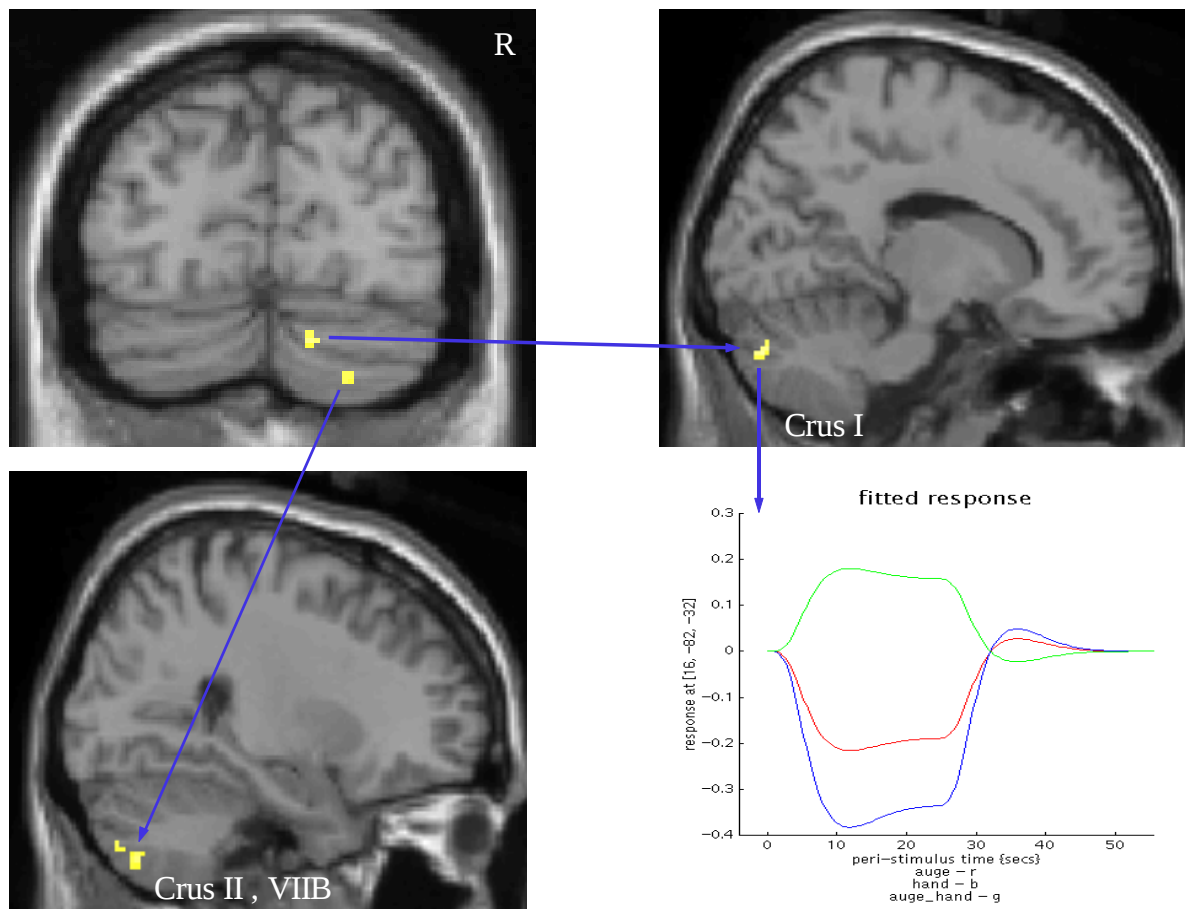


Abb. 21: Die Berechnung der Koordinationsleistung durch Subtraktion der Summe aus isolierter Augen- und Handbewegung von der Summe aus coverter Aufmerksamkeitsverschiebung und kombinierter Augen- und Handbewegung bringt zwei sicher aktivierte Areale zur Darstellung: 1. Crus I und 2. Crus II mit Übergang in Lobulus VII.

Besonders dem Crus I scheint eine besondere Koordinationsaufgabe zuzukommen, wie der Signalverlauf in dieser Region zeigt. (Rot = isolierte Augenbewegung; Blau = isolierte Handbewegung; Grün = kombinierte Augen- und Handbewegung). Ergebnisse der Gruppenanalyse mit einem P-Wert von 0,001.

4. Diskussion

4.1 Sakkadische Augenbewegungen:

Bei der Ausführung der isolierten sakkadischen Augenbewegung konnten wir eine deutliche Aktivierung beider Kleinhirnhemisphären, sowie des Vermis nachweisen. In der rechten wie der linken Kleinhirnhemisphäre wurden die Areale VI / Crus I sowie links das Areal VII B / VIII A / VIII B und rechts das Areal VIII B aktiviert. Der Vermis zeigte Aktivierungen in dem Lobuli VII At und VIIB.

Anatomische und elektrophysiologische Experimente an Primaten, ebenso wie klinische Daten, demonstrieren die Bedeutung des posterioren Kleinhirnvermis und des Nukleus fastigii bei der Kontrolle der zeitlichen und akkuraten Durchführung einer Sakkade (Fuchs et al., 1993; Barash et al., 1999, Büttner, 1999; Thier et al., 2000).

Auch Studien, welche sich einer PET-Untersuchung bedienten, konnten vermehrte Aktivitäten nachweisen (Sweeney et al., 1996; Dejudin et al., 1998, Desmurget et al., 1998). Der okulomotorische Vermis ist besonders bei external getriggerten sakkadischen Augenbewegungen, zumindest deutlicher als bei internal generierten Sakkaden, aktiviert (Nitschke et al., 2004).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind vergleichbar mit den Ergebnissen modernerer fMRI-Arbeiten (Hayakawa et al., 2002; Stephan et al., 2002).

Hier zeigten bei ähnlichem Versuchsaufbau Bereiche des Vermis zwischen primärer und horizontaler Fissur, sowie in den Kleinhirnhemisphären symmetrisch im Bereich des superioren

semilunaren Lobus Aktivierungen. Diese aktivierten Bereiche konnten durch die vorliegende Studie deutlich genauer lokalisiert werden.

4.2 Zielgeführte Handfolgebewegungen:

Bei der Durchführung isolierter Handfolgebewegungen mit der rechten Hand bei einem zentralem Fixationspunkt wurden die Lobuli V bis VIII B des Vermis aktiviert. In der linken, kontralateralen Kleinhirnhemisphäre zeigten die Lobuli V, VI und Crus I, sowie IX und VIII A eine Aktivierung. In der ipsilateralen, rechten Kleinhirnhemisphäre wurde ein Areal aus den Lobuli V, VI und Crus I mit Übergang in VIII B aktiviert. Es repräsentiert ein zerebelläres Netzwerk, welches auch in typischer Weise bei eher einfachen Finger- und Handbewegungen aktiviert ist (Luft et al., 1998; Grodd et al., 2001). Physiologische Daten nach Stimulation peripherer Nerven (Ekerot and Larsen, 1982; Voogd and Glickstein, 1998) und nach natürlicher, taktiler Stimulation (Miles and Wiesendanger, 1975; Kassel et al., 1984; Shambes et al., 1987) maßen die Aktivität von Kletter- und Moosfasern im posterioren und lateralen Anteil des Anterioren Lobus, welches den Lobuli IV-VI entspricht. Es zeigt sich hier eine somatotopie Ordnung (Hampson et al., 1945; Snider and Eldred, 1951), bei der dem medialen Cerebellum eine herausgehobene Stellung als Motorregion und dem lateralen Cerebellum die Aufgabe der Aquisition und Diskrimination sensorischer Informationen, zuzukommen scheint (Grodd et al., 2001). Nachdem Grodd und Kollegen das Kleinhirn in vier saggitale Zonen auf einer transversalen Achse unterteilen, sprechen sie besonders der vermalen und intermedio-vermalen Zone eine Aufgabe bei Bewegungen des Arms und des Gesichtes zu. Cui und Kollegen fanden eine beidseitige Nutzung der Lobuli V-VII in den Kleinhirnhemisphären bei

sequentiellen Fingerbewegungen und deuteten diese als Zonen der Bewegungsausführung, aber auch Bewegungsvorbereitung (Cui et al., 2000).

Die Tatsache, dass sich die Aktivität, sowie das Ausmaß der aktivierten Areale bei randomisierten, gegenüber sequentiellen Finger- Oppositionsbewegungen vergrößert, scheint die Hypothese zu unterstreichen, dass ihnen auch eine Rolle bei der Bewegungsvorbereitung und Ausführung komplexerer Bewegungsmuster zukommt (Nitschke et al., 2003).

Die zielgeführte Handfolgebewegung beinhaltet, da diese unter visueller Kontrolle bei zentraler Fixation stattfindet, notwendiger Weise auch die unter 4.4 noch gesondert dargelegte Aufgabe der coverten Aufmerksamkeitsverschiebung und damit eine Aktivierung der Lobuli VI und Crus I bds.

4.3 Kombinierte Augen- und Handbewegungen

Bei der kombinierten Ausführung von Handfolge- und Augenfolgebewegungen werden Kleinhirnareale wie bei den spezifischen Einzeltests aktiviert.

In beiden cerebellären Hemisphären wurden ein Areal in den Lobuli IV, V, VI und Crus I, sowie eines aus den Lobuli VIII A, VIII B und VII B aktiviert. Der Vermis zeigte großflächige Aktivierungen in den Lobuli IV, V, VI, VII At, VII B, VIII A, VIII B und IX.

Im Besonderen kommt ein aktivierter Bereich im Lobus VII B der rechten Kleinhirnhemisphäre zur Darstellung, welcher bei den Einzelaufgaben der Hand- bzw. der Augenfolgebewegung alleine noch nicht oberhalb der Nachweisschwelle aktiviert war. Diesem Areal scheint

also eine spezifische Rolle bei der kombinierten Ausführung zuzukommen.

Diese Untersuchung der kombinierten Ausführung von Handfolge- und Augenfolgebewegungen ist Grundvoraussetzung für die Identifizierung spezifischer koordinierender Areale, für deren Verständnis aber zunächst die Erklärung der Aufmerksamkeitsaufgabe notwendig ist, weshalb ich unter Punkt 4.5. darauf zurückkommen möchte.

4.4 Coverte Aufmerksamkeit:

Interessanter Weise fanden Stephan und Kollegen eine verminderte Aktivierung in den Kleinhirnhemisphären beim unmittelbar angeschlossenen zweiten Durchlauf einer Augenfolgebewegung. Sie deuteten dies entweder als einen Effekt von Bewegungsoptimierung und Lernen oder aber als Abnahme der Aufmerksamkeit.

Die Annahme, dass den Kleinhirnhemisphären eine zusätzliche Bedeutung bei der Aufmerksamkeitsverschiebung zukommt, deckt sich mit den Ergebnissen der coverten Aufmerksamkeitsverschiebungsaufgabe der hier vorliegenden Studie.

Eine Aufgabe an die Probanden bestand darin, bei zentraler Augenfixation einem auf der Leinwand wanderndem Punkt lediglich mit der visuellen Aufmerksamkeit zu folgen.

Allen et al., 1997, fand bei ähnlicher Aufgabe eine Aktivierung der Areale VIIA und des Crus I bds. in den Kleinhirnhemisphären. Eine andere Studie fand eine beidseitige Aktivierung in den Lobuli VII bei nachfolgender, visueller Aufmerksamkeit (Le et al., 1998) und zusätzlich eine Aktivierung im Vermis im Bereich des Lobulus VII.

Wir konnten ebenfalls eine Aktivierung der Lobuli VI und Crus I bds., sowie des Crus II rechts nachweisen.

Aber Im Gegensatz zu zwei anderen Studien fanden wir keine Aktivierungen im Vermis, was möglicherweise an unterschiedlichen Auflösungsschwellen liegt, aber auch gut damit erklärt werden könnte, dass der Vermis primär an der motorischen Ausführung beteiligt ist (Le et al., 1998; Indovina and Sanes, 2001).

Die Daten von Indovina und Sanes decken sich bezüglich der Lobuli VI und des Crus I bds. gut mit den Ergebnissen dieser Studie. Während Indovina und Sanes aber eine Aktivierung des Lobulus VII rechts aufzeigten, fand sich bei der vorliegenden Studie eine Aktivierung des Crus II rechts. Diese Areale sind direkt benachbart und möglicherweise ist dieser Unterschied auch auf eine Identifizierungsunschärfe in den Aktivierungskarten zurückzuführen.

Die Beteiligung des Kleinhirns, insbesondere in der Region um den Lobus VII der Hemisphären, scheint in die Planung, Ausführung und Korrektur von Bewegungsabläufen eingebunden zu sein (Sadato et al., 1996; Cui et al., 2000) und wird daher besonders bei Aufmerksamkeitsaufgaben aktiviert.

4.5 Koordinationsleistung:

Bereits aus älteren Läsionsstudien des Kleinhirns ist bekannt, dass eine cerebelläre Schädigung zu einer Störung und dem Verlust der visuellen Kontrolle der Arm- und Handbewegungen führen kann (Holmes 1939; Beppu et al., 1987; Haggard et al., 1995). Die Augenfolge verbessert sich, wenn die Hand das gleiche Ziel mitverfolgt (Vercher and Gauthier, 1988; Brown et al., 1993; Vercher et al., 1996; Van Donkelaar, 1997). Wo wird die Zusammenarbeit der Augen- und Handbewegung koordiniert?

Bereits in den Aktivierungskarten der kombinierten Ausführung von Augenfolge- und Handfolgebewegung unserer Studie zeigte sich ein zusätzlich aktiviertes Areal im Bereich des Lobus VII B der rechten Kleinhirnhemisphäre.

Um ausschließlich diese, bei der kombinierten Ausführung zusätzlich aktivierten Areale darzustellen, also um Kleinhirnareale zu identifizieren, die spezifisch für die Koordination der kombinierten Augen- und Handbewegung zuständig sind, bedurfte es einer speziellen Rechenoperation. Hierzu subtrahierten wir die Summe aus isolierter Augen- und Handbewegung von der Summe aus Aufmerksamkeitsaufgabe und kombinierter Augen- und Handbewegung. Die Hinzunahme der Aufmerksamkeitsaufgabe zur kombinierten Aufgabe der Augen- und Handbewegung scheint aus unserer Sicht notwendig, weil sich in der Summe der isolierten Augen- und Handbewegung ja auch in jedem der beiden Einzelaufgaben je einmal eine Aktivierung aufgrund von Aufmerksamkeit befindet, diese aber bei der primär kombinierten Aufgabe nur einmal eingeflossen ist.

Es ergaben sich Aktivierungen in der rechten Hemisphäre im Crus I und einem Areal aus den Lobuli Crus II und VII B.

Zur Verdeutlichung der Funktion dieser Kleinhirnareale an der Koordination von kombinierten Augen- und Handbewegungen führten wir eine Untersuchung des Signalverlaufs in den Koordinaten des Areals im Crus I durch. Die Signalverlaufskurve zeigt bei der isolierten Durchführung einer Handbewegung und einer Augenbewegung deutlich, wie dieses Areal nicht aktiviert, ja sogar eher deaktiviert wird. Bei der kombinierten Ausführung der Augen- und Handbewegung zeigt sich jedoch ein deutlicher Signalanstieg. Dies passt zu den Daten einer anderen Studie in der nachgewiesen werden konnte, das besonders dem ansiformen Lobus, in der Schmahmann-Klassifikation entsprechend

einem Areal aus Lobus VI, Crus I, Crus II und VII B der rechten Hemisphäre eine Sonderrolle in der Integration von sensorischem In- und motorischem Output zukommt, da es zum deutlichem Aktivitätszuwachs bei kombinierter Ausführung in diesem Areal kommt (Miall et al., 2000). Passend hierzu ist es uns mit dem Nachweis der Aktivierung in Crus I der rechten Hemisphäre gelungen, einem isolierten Kleinhirnareal eine Koordinationsleistung nachzuweisen.

5. Zusammenfassung

Das Kleinhirn ist trotz seiner heute bekannten Bedeutung erst spät in den wissenschaftlichen Fokus getreten. Während Holmes Anfang des letzten Jahrhunderts nur durch Läsionsstudien indirekt auf die Funktionen des Kleinhirnes rückschließen konnte, erbrachten PET und später dann vor allem fMRT einen rasanten Wissensgewinn. Ziel der vorliegenden Arbeit war die weitere Erforschung der Beteiligung des Kleinhirns an der Koordination der Augen- und Handbewegung, sowie bei der Aufmerksamkeitsverschiebung.

Wir forderten 14 Normalprobanden auf, aus Rückenlage in einem 1,5 Tesla Siemens Symphony MRT mit Standardkopfspule, über ein auf dieser befestigtem Spiegelsystem wahlweise mit den Augen und/oder mit dem Zeigefinger der rechten Hand einem projiziertem, farbigen Signal auf einer zu den Füßen der Probanden aufgebauten Leinwand zu folgen. Je nach Farbsignal war eine isolierte sakkadische Augenbewegung, eine isolierte zielgeführte Handfolgebewegung bei zentraler Augenfixation oder die Kombination gefordert. In einer weiteren Aufgabe sollte einem wandernden Signal lediglich mit der Aufmerksamkeit bei zentraler Augenfixation gefolgt werden. Die Kontrolle der Augenbewegungen erfolgte mittels eines MR-Eyetracker, die der Handbewegung mittels eines Zebrissystems. Für die weitere Datenverarbeitung benutzten wir verschiedene Computersysteme und SPM99.

Die Augen- und Handbewegungsaufgaben aktivierten Areale in beiden Kleinhirnhemisphären und im Vermis, wobei die kombinierte Ausführung zusätzliche Areale aktivierte. Bei der coverten Aufmerksamkeitsverschiebung blieb der Vermis von Aktivierungen ausgespart.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass die Ergebnisse dieser Studie, insbesondere die ermittelten aktivierten Areale bei der coverten Aufmerksamkeitsverschiebung und den Augen- und Handfolgebewegungsaufgaben sich gut mit denen vorhergegangener Studien decken, nun aber deutlich präziser lokalisiert werden konnten.

Bei der Untersuchung der kombinierten Ausführung der Augen- und Handfolgebewegungsaufgabe stellte sich bereits ein zusätzlich aktivierter Bereich in der rechten Kleinhirnhemisphäre dar.

Mittels einer Signalverlaufsuntersuchung konnten wir nun erstmals dem Crus I der rechten Kleinhirnhemisphäre eine Koordinationsleistung zuschreiben.

6. Literaturverzeichnis

- Allen, G., Buxton, R.B., Wong, E.C. and Courchesne, E. (1997):**
Attentional activation of the cerebellum independent of motor involvement. *Science*, 275: 1940-1943.
- Barash, S., Melikyan, A., Sivakov, A., Zhang, M., Glickstein, M. and Thier, P. (1999):** Saccadic dysmetria and adaptation after lesions of the cerebellar cortex. *J. Neurosci.*, 19: 10931-10939.
- Beppu H, Nagaoka M, Tanaka R. (1987):** Analysis of cerebellar motor disorders by visually-guided elbow tracking movement.
2. Contribution of the visual cues on slow ramp pursuit. *Brain.*, Feb;110 (Pt 1):1-18.
- Brodal, P. and Bjaalie, J.G. (1992):** Organization of the pontine nuclei. *Neurosci. Res.*, 13: 83-118.
- Brown SH, Kessler KR, Hefter H, Cooke JD, Freund HJ. (1993):**
Role of the cerebellum in visuomotor coordination. I. Delayed eye and arm initiation in patients with mild cerebellar ataxia. *Exp Brain Res.*,94(3):478-88.
- Büttner, U. (1999):** Eye movements deficits in cerebellar disease. In *Current Oculomotor Research* (Becker, U., et al., Eds.), pp. 383-389. Plenum Press, New York.
- Catalan, M.J., Honda, M., Weeks, R.A., Cohen, L.G. and Hallett, M. (1998):** The functional neuroanatomy of simple and complex sequential finger movements: a PET study. *Brain*, 121: 253-264.
- Cohen M.S., Vevea J.M., Brady T.J., Rosen B.R. (1991):** Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science* 254:716-719

- Cui, S.Z., Li, E.Z., Zang, Y.F., Wenig, X.C., Ivry, R. and Wang, J.J. (2000):** Both sides of human cerebellum involved in preparation and execution of sequential movements. *Neuroreport*, 11: 3849-3853.
- Culham, J.C. and Kanwisher, N.G. (2001):** Neuroimaging of cognitive functions in human parietal cortex. *Curr Opin Neurobiol*, 11: 157-163.
- Dejardin, S., Dubois, S., Bodart, J.M., Schiltz, C., Delinte, A., Michel, C., Roucoux, A. and Crommelinck, M. (1998):** PET study of human voluntary saccadic eye movements in darkness: effect of task repetition on the activation pattern. *Eur. J. Neurosci.*, 10: 2328-2336.
- Desmond, J.E., Gabrieli, J.D., Wagner, A.D., Ginier, B.L. and Glover, G.H. (1997):** Lobular patterns of cerebellar activation in verbal working-memory and finger-tapping tasks as revealed by functional MRI. *J. Neurosci.*, 17: 9675-9685.
- Desmurget, M., Pelisson, D., Urquizar, C., Prablanc, C., Alexander, G.E. and Grafton, S.T. (1998):** Functional anatomy of saccadic adaptation in humans. *Nat. Neurosci.*, 1: 524-528.
- DeYoe E.A., Bandettini P., Neitz J., Miller D., Winans P. (1994):** Functional magnetic resonance imaging (fMRI) of the human brain. *Journal of Neuroscience Methods* 54:171-187
- Ekerot, C.F. and Larson, B. (1982):** Branching of olivary axons to innervate pairs of sagittal zones in the cerebellar anterior lobe of the cat. *Exp. Brain. Res.*, 48: 185-198.
- Fox, P.T., Fox, J.M., Raichle, M.E. and Burde, R.M. (1985):** The role of cerebral cortex in the generation of voluntary saccades: a positron emission tomography study. *J. Neurophysiol.*, 54: 348-369.

- Friston K.J. (1997):** Testing for anatomically specified regional effects. *Hum Brain Mapp* 5(2):133-6
- Friston K.J., Frith C.D., Passingham R.E., Liddle P.F., Frackowiack R.S.J. (1992):** Motor practice and neurophysiological adaptation in the cerebellum: a positron emission tomography study. *Proc R Soc London* 248:223-228
- Friston K.J., Jezzard P., Turner R. (1994) a:** Analysis of functional MRI time-series. *Hum Brain Mapp* 1: 153-171
- Friston K.J., Worsley K.J., Frackowiak R.S.J., Maziotta J.C., Evans A.C. (1994) b:** Assessing the significance of focal activation using their spatial extent. *Hum Brain Mapp* 1: 210-220
- Friston K.J., Holmes A.P., Poline J.B., Grasby P.J., Williams S.C.R., Frackowiak R.S.J., Turner R. (1995):** Analysis of fMRI time series revisited. *Neuroimage* 2:45-53
- Fuchs, A.F., Robinson, F.R. and Straube, A. (1993):** Role of the caudal fastigial nucleus in saccade generation. I. Neuronal discharge patterns. *J. Neurophysiol.*, 70: 1723-1740.
- Grafton, S.T., Woods, R.P. and Mazziotta, J.C. (1993):** Within-arm somatotopy in human motor areas determined by positron emission tomography imaging of cerebral blood flow. *Exp. Brain. Res.*, 95: 172-176.
- Grodd W., Hülsmann E., Lotze M., Widgruber D., Erb M. (2001):** Sensorimotor mapping of the human cerebellum: fMRI evidence of somatotopic organization. *Hum Brain Mapp* 13(2):55-73
- Haggard P, Miall RC, Wade D, Fowler S, Richardson A, Anslow P, Stein J. (1995):** Damage to cerebellocortical pathways after closed head injury: a behavioural and magnetic resonance imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*, Apr;58(4):433-8.
- Hampson J.L., Harrison C.R., Woolsey C.N. (1945):** Somatotopic

localization in anterior lobe and lobus simplex of cerebellum in cat and dog. *Federation Proc.*, 4:31

Hayakawa, Y., Nakajima, T., Takagi, M., Fukuhara, N. and Abe, H.

(2002): Human cerebellar activation in relation to saccadic eye movements: a functional magnetic resonance imaging study.

Ophthalmologica, 216: 399-405

Henning J., Speck O., Lönneker T., Janz C. (1995): Grundlagen der

funktionellen Magnetresonanztomographie. *Radiologe* 35:221-227

Holmes G. (1917): The symptoms of acute cerebellar injuries due to

gunshot injuries. *Brain* 40:461-535

Holmes G. (1922): The clinical symptoms of cerebellar disease and their

interpretation. *Lancet* Vol I:1177-1182, 1231-1237; Vol II:59-65, 111-115

Holmes G. (1939): The cerebellum of man. *Brain* 62:1-30

Indovina, I. and Sanes, J.N. (2001): Combined visual attention and

finger movement effects on human brain representations. *Exp. Brain Res.*, 140: 265-279.

Ito M. (1984): The cerebellum and neural control. *Raven Press* N.Y.

Ito, M. (2000): Neurobiology: internal model visualised. *Nature*, 403:

153-154.

Ivry R. (1996): The representation of temporal information in perception

and motor control. *Curr Opin Neurobiol.* 6:851-857

Jueptner M. und Weiller C. (1998): A review of differences between

basal ganglia and cerebellar control of movements as revealed by functional imaging studies. *Brain* 121:1437-1449

Kassel, J., Shambes, G.M. and Welker, W. (1984): Fractured cutaneous

projections to the granule cell layer of the posterior cerebellar hemisphere of the domestic cat. *J. Comp. Neurol.*, 225: 458-468.

- Kawato, M. (1999):** Internal models for motor control and trajectory planning. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 9: 718-727.
- Kleinschmidt A., Hänicke W., Requard M., Merboldt K.-D., Frahm J. (1995):** Strategien der Datenanalyse in Hirnaktivierungsstudien mit funktioneller MR-Tomographie. *Radiologe* 35:242-251
- Larsell O. (1952):** The morphogenesis and adult pattern of the lobules and fissures of the cerebellum of the white rat. *J. Comp. Neurol.* 97(2):281-356
- Larsell O. (1958):** Lobules of the mammalian and human cerebellum. *Anat Rec.* 130:329-330
- Le, T.H., Pardo, J.V. and Hu, X.. (1998):** 4 T-fMRI study of nonspatial shifting of selective attention: cerebellar and parietal contributions. *J. Neurophysiol.*, 79:1535-1548.
- Le Bihan D. (1996):** Functional MRI offers window into the brain. *Diagnostic Imaging Europe* 4/5:53-62
- Leiner H.C., Leiner A.L., Dow R.S. (1991):** The human cerebro-cerebellar system: its computing, cognitive and language skills. *Behav. Brain. Res.* 44:113-128
- Lisberger SG. (1988):** The neural basis for learning of simple motor skills. *Science* 242 : 728-35.
- Lisberger SG. (1988):** The neural basis for motor learning in the vestibulo-ocular reflex in monkeys. *Trends Neurosc.* 11:147-52.
- Lotze, M., Montoya, P., Erb, M., Hülsmann, E., Flor, H., Klose, U., Birbaumer, N. and Grodd, W. (1999) :** Activation of cortical and cerebellar motor areas during executed and imagined hand movements: an fMRI study. *J. Cogn. Neurosci.*, 11: 491-501.
- Luft, A.R., Skalej, M., Stefanou, A., Klose, U. and Voigt, K. (1998):**

Comparing motion- and imagery-related activation in the human cerebellum: a functional MRI study. *Hum. Brain Mapp.*, 6: 105-113.

Mayr R. (1988): Das Kleinhirn. In: *Neuroanatomie* (Firbas W., Gruber H. und Mayr R., Eds.) 1. Auflage, p139-161 Maudrich, Wien

Miall, R.C., Imamizu, H. and Miyauchi, S. (2000): Activation of the cerebellum in co-ordinated eye and hand tracking movements: an fMRI study. *Exp. Brain Res.*, 135: 22-33.

Middleton F.A. und Strick P.L. (1998): Cerebellar output: motor and cognitive channels. *Trends in Cognitive Sciences* 2(9):348-354

Miles, T.S. and Wiesendanger ,M. (1975): Organization of climbing fibre projections to the cerebellar cortex from trigeminal cutaneous afferents and from the SI face area of the cerebral cortex in the cat. *J. Physiol. (Lond.)*, 245: 409-424.

Nitschke MF, Arp T, Stavrou G, Erdmann C, Heide W. (2005): The cerebellum in the cerebro-cerebellar network for the control of eye and hand movements—an fMRI study. *Prog Brain Res.* ,2005;148:151-64.

Nitschke MF, Binkofski F, Buccino G, Posse S, Erdmann C, Kompf D, Seitz RJ, Heide W. (2004): Activation of cerebellar hemispheres in spatial memorization of saccadic eye movements: an fMRI study. *Hum Brain Mapp.*, Jun;22(2):155-64.

Nitschke, M.F., Hahn, C., Melchert, U.H., Handels, H. and Wessel, K. (1998): Activation of the human anterior cerebellum by finger movements and sensory finger stimulation: A functional magnetic resonance imaging study. *J. Neuroimaging*, 8: 127-131.

- Nitschke, M.F., Kleinschmidt, A., Wessel, K. and Frahm, J. (1996):**
Somatotopic motor representation in the human anterior cerebellum. A high resolution functional MRI study. *Brain*, 119: 1023-1029.
- Nitschke MF, Stavrou G, Melchert UH, Erdmann C, Petersen D, Wessel K, Heide W. (2003):** Modulation of cerebellar activation by predictive and non-predictive sequential finger movements. *Cerebellum*, 2(3):233-40.
- Nobre, A.C., Gitelman, D.R., Dias, E.C. and Mesulam, M.M. (2000):** Covert visual spatial orienting and saccades: overlapping neural systems. *Neuroimage*, 11: 210-221.
- Ogawa S, Lee T-M., Nayak S., Glynn P. (1990):** Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med* 14:68-78
- Petit, L., Clark, V.P., Ingeholm, J. and Haxby, J.V. (1997):**
Dissociation of saccade-related and pursuit-related activation in human frontal eye fields as revealed by functional fMRI. *J. Neurophysiol.*, 77: 3386-3390.
- Roland P.E., Larsen B., Lassen N.A., Skinhoj E. (1980):**
Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man. *J Neurophysiol* 43:118-136
- Sadato, N., Campbell, G., Ibanez, V., Deiber, M.P. and Hallett, M. (1996):** Complexity affects regional cerebral blood flow change during sequential finger movements. *J. Neurosci.*, 16: 2693-2700.
- Sakai K., Takino R., Hikosaka O., Miyauchi S., Sasaki Y., Putz B., Fujimaki N. (1998):** Separate cerebellar areas for motor control. *Neuroreport* 9(10):2359-63
- Schild H. (1990):** MRI made easy. *Verlag H. Heeneman*, Berlin
- Schmahmann J.D., Sherman J.C. (1998):** The cerebellar cognitive

affective syndrome. *Brain* 121:561-79

Schmahmann J.D., Doyon J., McDonald D., Holmes C., Lavoie K., Hurwitz A.S., Kabani N., Toga A., Evans A., Petrides M. (1999):

Three-Dimensional Atlas of the Human Cerebellum in Proportional Stereotactic Space. *NeuroImage* 10:233-260

Seitz R.J., Roland E., Bohm C., Greitz T., Stone-Elander S. (1990):

Motor learning in man: a positron emission tomographic study. *NeuroReport* 1:57-60

Shambes, G.M., Gibson, J.M. and Welker, W.I. (1987): Fractured

somatotopy in granular cell tactile areas in rat cerebellar

hemispheres revealed by micromapping. *Brain. Behav. Evol.*, 15: 94-140.

Snider, R.S. and Eldred, E.(1952): Cerebro-cerebellar relationships in

the monkey. *J. Neurophysiol.*, 15: 27-40.

Stark D.D. und Bradley W.D. (Ed.) (1988): Magnetic Resonance

Imaging. CV Mosby, St. Louis

Steinmetz H., Furst G., Freund H.J. (1990): Variation of perisylvian and calcarine anatomic landmarks within stereotaxic proportional coordinates. *AJNR Am J. Neuroradiol* 11(6):1123-30

Stephan, T., Mascolo, A., Yousry, T.A., Bense, S., Brandt, T. and

Dieterich, M. (2002): Changes in cerebellar activation pattern

during two successive sequences of saccades. *Hum, Brain Mapp.*, 16: 63-70.

Straube A., Deubel H., (1995): Rapid gain adaption affects the dynamics of saccadic eye movements in humans. *Vision Res.* 35:3451-8

Sweeney, J.A., Mintun, M.A., Kwee, S., Wiseman, M.B., Brown, D.L., Rosenberg, D.R. and Carl, J.R. (1996): Positron emission

tomography study of voluntary saccadic eye movements and spatial working memory. *J. Neurophysiol.*, 75: 454-468.

Tailarach, J. and Tournoux, P. (1988): Co-Planar Stereotactic Atlas of the Human Brain. *Thieme Medical Publishers, Stuttgart, New York.*

Thier, P., Haarmeier, T., Treue, S. and Barash, S. (1999): Absence of a common functional denominator of visual disturbances in cerebellar disease. *Brain*, 122 :2133-2146.

Thier, P., Dicke, P.W., Haas, R. and Barash, S. (2000): Encoding of movement time by populations of cerebellar Purkinje cells. *Nature*, 405: 72-76.

Thach, W.T. (1996): On the specific role of the cerebellum in motor learning and cognition: clues from PET activation and lesion studies in man. *Behav. Brain Sci.*, 19: 411-431.

Van Donkelaar, P. (1997): Eye-hand interactions during goal-directed pointing movements. *Neuroreport.*, Jul 7;8(9-10):2139-42.

Vercher JL, Gauthier GM. (1988): Cerebellar involvement in the coordination control of the oculo-manual tracking system: effects of cerebellar dentate nucleus lesion. *Exp Brain Res.*,73(1):155-66.

Vercher, JL., Gauthier, GM., Guedon, O., Blouin, J., Cole, J.,

Lamarre, Y. (1996): Self-moved target eye tracking in control and deafferented subjects: roles of arm motor command and proprioception in arm-eye coordination. *J Neurophysiol.*, Aug;76(2):1133-44.

Voogd, J. and Glickstein, M. (1998): The anatomy of the cerebellum. *Trends Neurosci.*, 21: 370-375.

7. Danksagung

Zunächst sei mir gestattet, Herrn Prof. Dr. med D. Kömpf für die freundliche Überlassung des Themas meiner Doktorarbeit zu danken. Ich bin Ihm dafür sehr verbunden.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer PD Dr. med Matthias Nitschke, der mich für die Wissenschaft begeisterte und selbst trockene Computerauswertungen durch seinen Humor und sein Fachwissen spannend werden ließ.

Mein herzlichster Dank geht auch an das Team der AG fMRI. Besonders erwähnen möchte ich Herrn Dipl. Ing. Erdmann, der mir nicht nur ein paar seiner Wochenenden lieh, sondern immer auch ein offenes Ohr. SPM ist eine Wissenschaft für sich.

Den Professoren Weiss und Petersen, Direktoren der Klinik für Radiologie und Neuroradiologie sei an dieser Stelle für die Überlassung des MRT-Gerätes gedankt, und meinen lieben Kommilitonen für die Teilnahme an dieser Studie.

Neben meinem Jugendfreund Oliver Schmidt für seine kompromisslose Freundschaft bin ich meiner wunderbaren Familie dankbar. Sie gaben mir immer Vertrauen, Zuversicht und einen Ort der Geborgenheit. Meiner Mutter möchte ich besonders für ihr psychologisches Geschick, meinem Vater für seine Klarheit und meiner Schwester für ihr Organisationstalent danken. Meine Großeltern werden mir in ihrer Weltoffenheit und Güte immer ein Vorbild bleiben.

Ganz besonders Danke ich meiner Frau Silke dafür, das Sie mir das Wichtigste im Leben ist!

8. Curriculum vitae

Thorben Arp

Persönliche Angaben	○ Geboren am 3.08.76 in Husum, Kreis Nordfriesland ○ Verheiratet ○ Anschrift: Kiebitzstr. 5, 22089 Hamburg
Schul- ausbildung	○ 1983-1987 Grundschule Friedrichstadt ○ 1987-1989 Realschule Friedrichstadt ○ 1989-1996 Herman – Tast – Gymnasium Husum ○ 1996 Abitur mit den Hauptfächern Mathematik und Physik
Weiterer Lebenslauf	○ 1996-1997 Zivildienst beim Rettungsdienst Nordfriesland mit Ausbildung zum Rettungssanitäter ○ 1997-2004 Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck ○ 1999 Ärztliche Vorprüfung (Physikum) ○ 2000 1.Staatsexamen ○ 2000/2001 Auslandsaufenthalt im Wintersemester ○ 2003 2.Staatsexamen ○ 2004 3.Staatsexamen
Praktisches Jahr	○ 2003-2004: Innere Medizin im Sana-Klinikums Süd, Lübeck; Kinder- und Jugendmedizin an der Universitätsklinik Lübeck; Chirurgie im Stadtspital Waid, Zürich
Berufliche Tätigkeit	○ Seit August 2004 Assistenzarzt in der Pädiatrie im Altonaer Kinderkrankenhaus Hamburg (Direktor Prof. Dr. F. Riedel) und seit Juni 2006 in der Intensivabteilung unter der Leitung von Herrn Dr. A. von der Wense.
Dissertation	○ 2002 Durchführung der Experimente

- Publikationen
- Nitschke MF, Arp T, Stavrou G, Erdmann C, Heide W. The cerebellum in the cerebro-cerebellar network for the control of eye and hand movements – a fMRI study. *Prog Brain Res* 2005;148:151-64.
 - Nitschke MF, Arp T, Erdmann C, Melchert U, Sprenger A, Petersen D, Kömpf D, Binkofski F, Heide W. Cerebro-cerebellar activation during covert shifts of attention compared to saccadic eye movements [abstract]. Presented at the 9th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, 2004, Budapest, Hungary. Available on CD-ROM in *NeuroImage* 2004.
 - Heide W, Nitschke MF, Trillenber P, Arp T, Erdmann C, Sprenger A, Petersen D, Helmchen C, Kömpf D, Binkofski F. Cortical control of rapid goal-directed eye and hand movements: an fMRI and lesion study [abstract]. Presented at the 10th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, 2003, New York. Available on CD-ROM in *NeuroImage* 2003.
 - Nitschke MF, Arp T, Sprenger A, Erdmann C, Melchert U, Petersen D, Kömpf D, Binkofski F, Heide W. Zerebro-zerebelläre Aktivierungen bei koverten Verschiebungen der Aufmerksamkeit im Vergleich zu Augenbewegungen. *Klin Neurophysiol* 2003; S34.
 - Nitschke MF, Arp T, Sprenger A, Erdmann C, Melchert U, Petersen D, Kömpf D, Binkofski F, Heide W. Zentrale Repräsentation der Steuerung von zielgerichteten Bewegungen. *Aktuelle Neurologie* 2003; S16.
 - Nitschke MF, Arp T, Erdmann C, Melchert U, Sprenger A, Petersen D, Kömpf D, Heide W. Aktivierungen des cerebro-cerebellären Netzwerkes bei isoliert und in Kombination ausgeführten zielgerichteten Augen- und Handbewegungen - eine fMRT-Studie. *Akt Neurologie* 2002; 29: S167. Posterpräsentation auf der 47. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie.