

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

**Repräsentation von funktionellen cortico-cerebellären Netzwerken
während der Verarbeitung von Sakkaden
und der Coverten Verschiebung der Aufmerksamkeit**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
-Aus der Medizinischen Fakultät-

vorgelegt von
Katja Vassilev
(geb. Ludwig)
aus Berlin

Lübeck 2007

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Matthias F. Nitschke
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Jens Meyer

Tag der mündlichen Prüfung: 09.05.2008
Zum Druck genehmigt. Lübeck, den: 09.05.2008

Gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach
-Dekan der Medizinischen Fakultät-

Inhaltsverzeichnis	Seiten
1. Einleitung	3 - 15
1.1 Das cortico-cerebelläre Netzwerk für sakkadische Augenbewegungen	3 - 7
1.2 Das cortico-cerebelläre Netzwerk der Coverten Verschiebung der Aufmerksamkeit	8 - 9
1.3 Anatomischer Aufbau des Cerebellums	10 - 12
1.4 Die Fragestellungen der Studie	13 - 15
2. Material und Methoden	16 - 24
2.1 Funktionelle Magnetresonanztomographie	16
2.2 Zusammensetzung der Probandengruppe	17
2.3 Versuchsparadigma	17
2.4 Versuchsablauf	17 - 18
2.5 Versuchsdesign	18 - 21
2.6 Messprotokoll	21
2.7 Messesequenzen	21
2.8 Technische Daten des Eyetrackers	22
2.9 Versuchsaufbau	23
2.10 Datennachbereitung	24
3. Ergebnisse	25 - 36
3.1 Fehlerkorrektur	25
3.2 Primäre Analyse der Sakkaden AVIGO Aufgabe	26
3.3 Primäre Analyse der Sakkaden GO Aufgaben	27 - 28
3.4 Primäre Analyse der Sakkaden NOGO Aufgaben	28 - 29
3.5 Zusammenfassung der Primären Analyse der Sakkaden-Aufgaben	29 - 30

3.6	Primäre Analyse der CSA GO Aufgaben	30 - 31
3.7	Primäre Analyse der CSA NOGO Aufgaben	31 - 32
3.8	Zusammenfassung der Primären Analyse der CSA-Aufgaben	33
3.9	Primäre Analyse der POSNOGO Aufgabe	33 - 34
3.10	Differentielle faktorielle Analyse	34 - 36
4.	Diskussion	37 - 47
4.1	Der Nachweis der funktionellen Beteiligung und Organisation des Cerebellums bei der Verarbeitung und der Ausführung von Sakkaden.	37 - 38
4.2	Die funktionelle cerebelläre Organisation bei der Ausführung im Vergleich zur Vorbereitung einer Sakkade	39 - 41
4.3	Darstellung der Beteiligung des Cerebellums an der Mnemonik-Kontrolle bei der Ausführung von Sakkaden	41 - 42
4.4	Vergleich der cerebellären funktionellen Beteiligung bei der Steuerung von Sakkaden und der Verarbeitung von Coverter Verschiebung der Aufmerksamkeit (CSA). Existiert die teilweise im Cortex vorhandene starke Überlappung der Areale, denen funktionell die Verarbeitung der Coverten Verschiebung der Aufmerksamkeit und der Sakkaden zugeordnet werden, auch im Cerebellum.	43 - 46
4.5	Graphische Zusammenfassung der Diskussion	47
5.	Zusammenfassung der Arbeit	48 - 49
6.	Literaturverzeichnis	50 - 61
7.	Anhang	62 - 63
8.	Danksagung	64
9.	Curriculum vitae	65 - 66
10.	Präsentationen und Veröffentlichungen	66

1.1 Das cortico-cerebelläre Netzwerk für sakkadische Augenbewegungen

Sakkaden sind schnelle konjugierte Positionsänderungen des Auges. Visuell ausgelöste oder spontane Sakkaden bewegen die Augen zwischen den Fixationspunkten und dienen dazu, die Fovea auf ein neues Objekt zu richten. Die sechs äußeren Augenmuskeln, die diese Bewegungen des Augapfels durchführen, werden von den Motoneuronen aus den drei Hirnstammkernen, dem Nucleus oculomotorius (III), dem Nucleus trochlearis (IV) und dem Nucleus abducens (VI), innerviert.

Durch verschiedene Bildgebungsstudien ist es in den letzten Jahren gelungen das Netzwerk der an der Sakkadensteuerung beteiligten corticalen Areale beim Menschen bildmorphologisch darzustellen (5, 24, 47). So werden sakkadische Augenbewegungen cortical durch ein Netzwerk frontaler und parietaler Hirnareale kontrolliert. Diese Neuronen sind bereits prä-sakkadisch aktiv und sind entsprechend ihrer Rolle für motorische und kognitive Hirnleistungen funktionell unterschiedlich spezialisiert.

Anatomisch handelt es sich hierbei:

- um das Frontale Augenfeld (FAF), das im mittleren Bereich des Sulcus praecentralis und im angrenzenden Teil des Gyrus praecentralis (5, 24, 32, 63) liegt.
- um den dorsolateralen präfrontalen Cortex (PFC), der sich anterior des FAF befindet und die supplementär-motorische Area (SMA).
- um den hinteren parietalen Cortex (PPC) im inferioren Parietallappen, er enthält beim Menschen das Parietale Augenfeld (PAF) und beim Affen die laterale intraparietale Area (LIP). Das PAF befindet sich im Bereich des mittleren Sulcus intraparietalis, an der Grenze zwischen Gyrus supramarginalis und angularis (Area 39 und 40 nach Brodmann) (5, 64).

Die aufgezählten Hirnareale lassen sich unterteilen in solche, die Sakkaden triggern können und direkt nach subcortical zu den Colliculi superiores ziehen. Dazu gehören das FAF (Abb.1; VII.), der PPC (Abb.1; II.), das SMA (Abb.1; IV.) und solche die an der Sakkadenprogrammierung präparatorisch und modulatorisch beteiligt sind.

Dazu gehören wiederum der PFC (Abb.1), als räumliches Arbeitsgedächtnis, die Hippocampusregion, als zeitliches Gedächtnis und der PPC außerhalb des PAF, als Zentrum für visuomotorische Integration und Raumorientierung (4).

Die jedoch für die Sakkadengenerierung wichtigste corticale Region ist das bereits oben erwähnte FAF. Die Projektionen des FAF enden im motorischen Colliculus superior (6), (Abb. 1; VII.) und in der pontinen retikulären Formation (PPRF) (50, 74), (Abb. 1; I.).

Eine weitere tonisch inhibitorische Bahn verläuft vom FAF über Kaudatum, Substantia nigra, Pars reticularis und Colliculus superior zur PPRF. (Abb. 1; III.)

Neben den rein motorischen Neuronen, die nur im Zusammenhang mit einer sakkadischen Bewegung feuern, befinden sich im FAF auch Zellen mit visuellen rezeptiven Feldern die den Zeitpunkt der Sakkade definieren (33).

Der PPC, der ebenfalls wie das FAF visuell induzierte Sakkaden initiiert, besitzt dagegen Bahnen, die über den Colliculus superior direkt zur PPRF ziehen. (Abb. 1; II). Die wichtigste Aufgabe des parietalen visuellen Cortex scheint daher, im Gegensatz zur FAF, die Transformation von visuellen Informationen in motorische Koordination zu sein (17). Andersen et al., 1992, (3) sehen wie früher schon Mountcastle et al., 1975, (54) deshalb die Zellen im posterioren parietalen Cortex als Kommandoneuronen an. So werden die meisten sakkadenassoziierten Neurone im posterioren parietalen Cortex bereits durch das Erscheinen eines visuellen Zielpunktes aktiviert (67). Das bedeutet, der posteriore parietale Cortex enthält Zellen, die vor dem Sakkadenanfang zu feuern beginnen (54). Wird nun zusätzlich eine Sakkade zum Zielpunkt generiert ist die Aktivierung dieser parietalen Zellen verstärkt (87). Daher nimmt man an, dass sie eine wichtige Rolle bei der sensomotorischen Integration visueller Signale spielen (2).

Der Colliculus superior, der, wie bereits oben erläutert, den modulierenden corticalen Efferenzen des FAF und des PPC unterliegt, befindet sich gemeinsam mit dem Nucleus oculomotorius und dem Nucleus trochlearis im Mesencephalon. Er ist maßgeblich an der Umsetzung visueller Reize in motorische Signale beteiligt. Nach elektrischer Stimulation des Colliculus superiores erfolgt eine Sakkade nach kontralateral, deren Amplitude und Richtung vom Stimulationsort abhängt. Im kaudalen Colliculus superior werden große Sakkaden, oft kombiniert mit Kopfbewegungen, ausgelöst, im rostralen Bereich kleine Sakkaden (55, 78).

Das oben erwähnte PPRF spielt eine Schlüsselrolle bei der Auslösung von Sakkaden. Es erhält sowohl Eingänge von den frontalen und supplementären Augenfeldern des Cortex (77, 79) (Abb.1; I) als auch vom Colliculus superior (14) (Abb.1; II). Nachdem die PPRF Eingänge aus dem FAF und dem Colliculus superior erhalten hat (Abb. 1; I, II), werden

hier unter Einbeziehung aller Informationen die endgültigen Signale für eine Sakkade generiert. Da die prämotorischen Neuronen für horizontale Sakkaden in der PPRF liegen, wurde die PPRF ursprünglich auch als das Areal dessen Zerstörung zu einer horizontalen Blickparese nach ipsilateral führt definiert (51).

Die PPRF projiziert direkt zu den drei Hirnstammkernen dem Nucleus oculomotorius, dem Nucleus trochlearis und dem Nucleus abducens (Abb. 1; VI.), welche die äußeren Augenmuskeln innervieren. Nach der Innervation der Neuronen des Nucleus abducens durch die PPRF bilden diese die anatomische Grundlage für konjugierte horizontale Augenbewegungen.

Bei Makaken wurden in der rostralen Kappe vom Nucleus abducens Neurone identifiziert, die funktionell zu den Zellgruppen der paramedianen Trakte (PMT Zellen) gezählt werden. Diese Zellen erhalten von allen okulomotorischen prämotorischen Zentren Eingänge und projizieren selbst zur Flokkulusregion des Cerebellums (11, 48). Diese Neuronen tragen also möglicherweise das Augenpositionssignal zum Cerebellum – eine Annahme, mit der sich manche Blickhaltestörungen nach Läsionen dieser Neuronen erklären ließen (15).

Der schematische Transversalschnitt durch den Nucleus abducens beim Menschen zeigt verschiedene Neuronenpopulationen unter denen sich auch PMT-Neuronen nachweisen lassen. Dies könnte eine funktionelle Verschaltung zwischen dem corticalen Netzwerk für sakkadische Augenbewegungen und dem Cerebellum darstellen, welche die Vermutung verstärken würde, dass das Cerebellum, neben dem Cortex, eine komplexe funktionelle Bedeutung bei der Sakkadenplanung und Ausführung besitzt und in das funktionelle corticale Sakkaden-Netzwerk integriert ist. Bis jetzt werden die Funktionen des Cerebellums im funktionellen sakkadischen System aber hauptsächlich der Regulation der Metrik (Kontrolle der Sakkadenamplitude) zugeordnet.

Dabei werden bei der Generierung normometrischer Sakkaden vom Cerebellum folgende Teilaufgaben wahrgenommen:

1. Sakkadische Pulskalibrierung: Die Amplitude des sakkadischen Pulses wird so reguliert, dass daraus eine Sakkade mit adäquater Amplitude zur Fixation des visuellen Zielpunktes resultiert.
2. Sakkadische Stepkalibrierung: Sie dient dazu, nach dem Ende der Sakkade, die Augenposition gegen die elastischen Kräfte der Muskeln und des Bindegewebes zu halten.

3. Cerebelläre Integratorregulation: Die Integration des sakkadischen Pulssignals wird vom Kleinhirn so reguliert, dass der postsakkadische Drift minimal bleibt.

Sowohl für die sakkadische Stepkalibrierung als auch für die Integratorregulation sind Bereiche des Flokkulus und des Paraflokkulus zuständig (88). Soweit bekannt ist, hat der Flokkulus jedoch keine Bedeutung für die Steuerung von Sakkaden, allerdings kommt es nach Flokkulusläsionen zum postsakkadischen Drift (61).

Für die sakkadische Pulskalibrierung dagegen sind der dorsale Vermis (Lobuli VI und VII) und der darunter liegende kaudale Nucleus fastigii verantwortlich (60, 66, 84). So wurden in den Lobuli VI / VII des Vermis als auch in dem kaudalen Nucleus fastigii Neuronen nachgewiesen, die sich Sakkaden korreliert entladen (13, 30, 41, 80). Die Lobuli VI / VII des Vermis projizieren zum ipsilateralen Nucleus fastigii (Abb.1; VIII). Der Nucleus fastigii projiziert bilateral zu der PPRF (Abb.1; IX) in die Region des Nucleus abducens, dem Colliculus superior (58, 70, 86).

Das PPRF und der Colliculus superior wurden bereits im corticalen Netzwerk für sakkadische Augenbewegungen der Generierung der endgültigen Signale für eine Sakkade zugeordnet. Somit lässt sich bereits vermuten, dass das Cerebellum, speziell der Vermis, an diesem Netzwerk funktionell beteiligt ist.

Weiterhin zeigten bereits tierexperimentelle Untersuchungen, dass eine auf den okulomotorischen Vermis beschränkte Läsion zu hypometrischen Sakkaden führt (36) und dass nach Läsionen des Vermis und des Nucleus fastigii Versuchstiere nicht mehr fähig sind, Lähmungen von Augenmuskeln und damit sakkadische Hypometrien zu kompensieren (60). Ebenfalls konnte bei Patienten mit Wallenberg-Syndrom, welches mit einer Läsion des vermalen Kletterfasereingangs im inferioren cerebellären Pedunkels einhergeht, eine beeinträchtigte Fähigkeit, die Sakkadenamplitude an veränderte Stimulusamplituden zu adaptieren, dargestellt werden (85). Diese Studien verdeutlichen, dass der Vermis eine wichtige funktionelle Rolle bei der Regulierung der Amplitude während der Sakkadenausführung besitzt. Es existieren bis jetzt jedoch keine genaueren Untersuchungen darüber, welche Funktionen der Vermis neben der sakkadischen Pulskalibrierung speziell bei der Vorbereitung und der Ausführung von Sakkaden übernimmt.

Obwohl bereits, wie oben erwähnt, Neurone, die sich Sakkaden-korreliert entladen, im Vermis nachgewiesen wurden, ist nicht endgültig geklärt ob der Vermis auch koordinierend und korrigierend in die Phase der corticalen Sakkadenvorbereitung und -ausführung eingreift.

Trotz des detaillierten Wissens über das corticale Netzwerk für sakkadische Augenbewegungen ist bisher kaum bekannt welche Funktion die einzelnen cerebellären Lobuli in diesem funktionellen Schaltkreis übernehmen.

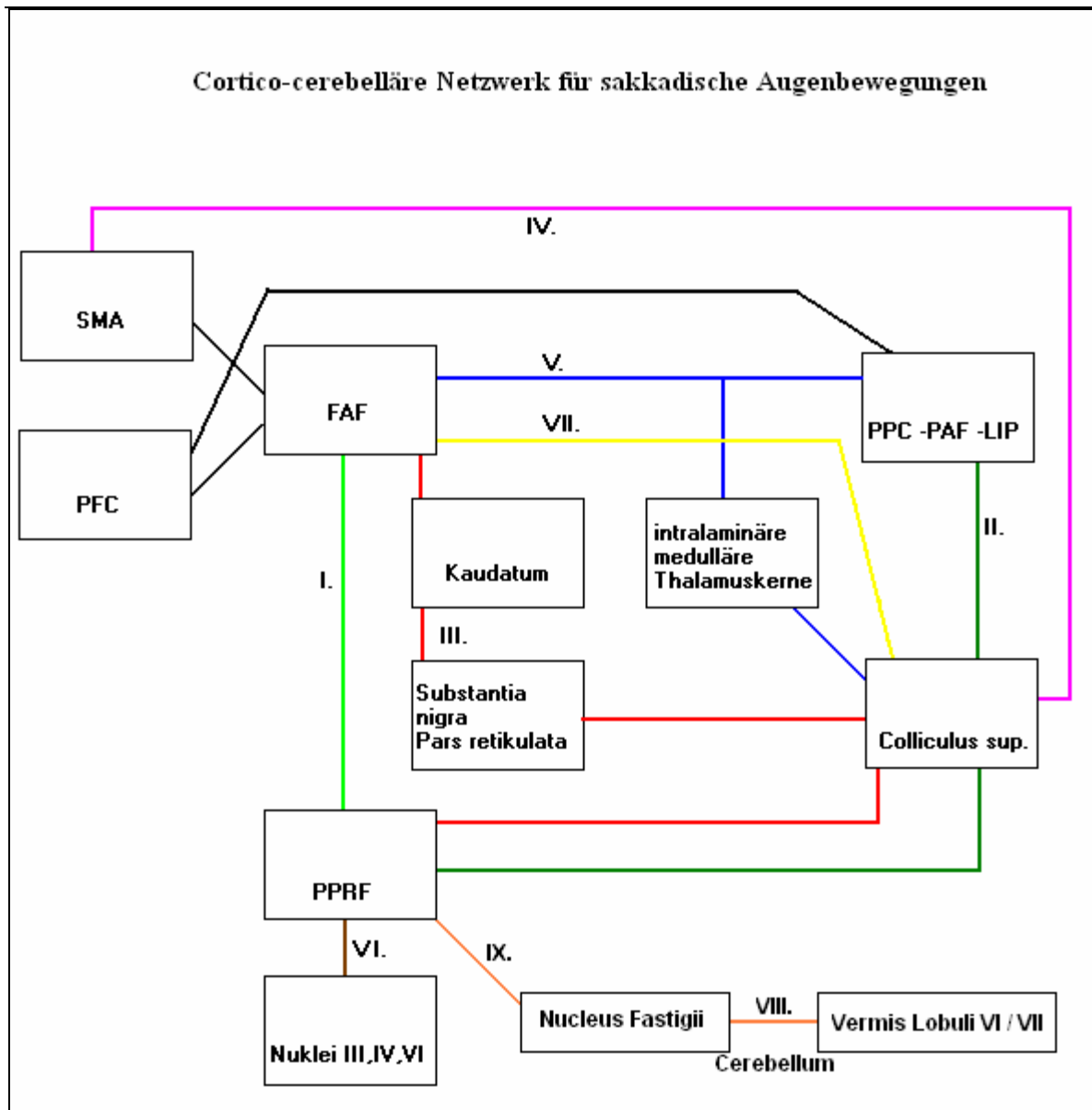


Abb.1 Das cortico-cerebelläre Netzwerk für sakkadische Augenbewegungen,
Nach Huber und Kömpf, Thieme, 1997, S. 50, (38) umgezeichnet und ergänzt.

- SMA- Supplementär motorische Area
- PFC- Präfrontaler Cortex
- FAF- Frontales Augenfeld
- PPRF- Paramediane Pontine Retikulärformation
- PPC- posteriorer parietaler Cortex im inferioren Parietallappen
- PAF- Parietales Augenfeld
- LIP- laterale intraparietale Area beim Affen, entspricht beim Menschen dem PAF

1.2 Das cortico-cerebelläre Netzwerk der Coverten Verschiebung der Aufmerksamkeit (CSA)

Deutet der Mensch auf bestimmte Punkte innerhalb des zentralen oder peripheren Gesichtsfeldes wird die visuelle Aufmerksamkeit benötigt (62). So ist bekannt, dass während die Aufmerksamkeit unabhängig von der fovealen Fixierung gesteuert werden kann, die Foveation die Aufmerksamkeit erhöht (37).

Indovina und Sanes, 2001, (39) zeigten in Ihrer Studie, dass während des gleichzeitigen Ausführens von visueller Aufmerksamkeit und motorischer Bewegung die darstellbaren Aktivierungen flächenmäßig signifikant größer waren als bei der getrennten Ausführung einer motorischen Bewegung und visuellen Aufmerksamkeit. So ließen sich in der Studie von Indovina und Sanes, 2001, (39) bei der Ausführung von motorischen Fingerbewegungen Aktivierungen in den bekannten motorischen corticalen Arealen und dem Cerebellum darstellen. Die Ausführung der visuellen Aufmerksamkeit allein dagegen zeigte Aktivierungen im Frontallappen, im Okzipital Cortex und bilateral im Cerebellum.

Während bei der gleichzeitigen Ausführung von motorischen Fingerbewegungen und visueller Aufmerksamkeit dagegen signifikant ausgedehntere Aktivierungen im cerebralen Cortex und im Cerebellum dargestellt werden konnten. Sie interpretierten dies als Überlappung der funktionellen Areale bei der visuellen Aufmerksamkeit und der motorischen Bewegung im menschlichen Cortex. So konnten ebenfalls bereits Corbetta, 1998, (18) und Nobre et al., 2000, (57) in ihren Studien eine erhebliche Überlappung zwischen den Frontalen und Parietalen Arealen für die Augenbewegung und der visuellen Aufmerksamkeit darstellen und interpretierten diese funktionale Überlappung zwischen der okulomotorischen und der Aufmerksamkeitsverarbeitung als „okulomotorische Bereitschaft“.

In den verschiedenen Studien wird die cerebrale Aufmerksamkeit bereits unterteilt in die coverte, die visuelle, die räumliche und die allgemein motorische Aufmerksamkeit.

So haben Rushworth et al., 2001, (71) und Indovina und Sanes, 2001, (39) dem linken parietalen Cortex eine spezifische Funktion für die zur Motorik nötigen Aufmerksamkeit zugeschrieben. Sie vermuten aber, dass die einzelnen, oben genannten, spezifischen Aufmerksamkeitsfunktionen während einer Bewegung in unterschiedlichen Arealen innerhalb des parietalen Lobulus verarbeitet werden. Dies wird bestätigt durch Daten aus dem Neuroimaging und elektrophysiologischen Studien die den Nachweis gebracht haben, dass es eine Aufteilung der Gehirnseiten, die Frontalen und die Parietalen Netzwerke

beinhaltend gibt, die die verschiedenen Aspekte der Aufmerksamkeit inklusive der Coverten Verschiebung der Aufmerksamkeit und der Orientierung umfassen (18, 75, 42). Trotz all dieser Erkenntnisse ist nicht eindeutig geklärt wie genau die einzelnen spezifischen Aufmerksamkeitsfunktionen im cerebralen Netzwerk eingebaut sind und ob es ein einziges funktionelles Netzwerk die Verarbeitung der Aufmerksamkeit betreffend gibt oder ob die spezifischen Aufmerksamkeitsfunktionen in voneinander unabhängigen funktionellen Netzwerken verarbeitet werden.

Die Rolle des Cerebellums ist dabei ebenfalls noch nicht eindeutig geklärt. So zeigen die Daten aus der Studie von Allen et al., 1997, (1), dass das Cerebellum neben dem cerebralen Cortex eine Reihe von neuronalen Netzwerken beeinflusst inklusive dem Aufmerksamkeitssystem und anderen kognitiven und nonkognitiven Systemen.

Bereits Le et al., 1998, (49) konnten nachweisen, dass auch die visuelle Aufmerksamkeit zu cerebellären Aktivierungen führt (49). So führen die gezielte Aufmerksamkeit und motorische Bewegungen unabhängig voneinander zu Aktivierungen in verschiedenen cerebellären Arealen (1).

Es wurde also bereits die Überlappung der funktionellen Verarbeitung von Okulomotorik und Aufmerksamkeit in den Fronto-Parietalen Arealen des cerebralen Cortex (18, 57) nachgewiesen und im Cerebellum ist bekannt, dass gezielte Aufmerksamkeit und motorische Bewegungen unabhängig zu cerebellären Aktivierungen führen (49).

Daher wird deutlich, dass die synergistisch zusammenhängenden funktionellen Netzwerke zur Steuerung der visuellen Aufmerksamkeit und der skelettmotorischen Bewegung sich nicht nur auf den Cortex sondern auch auf das Cerebellum beziehen könnten.

Es ist jedoch noch nicht geklärt ob es auch im Cerebellum, wie im cerebralen Cortex, eine Überlappung der funktionellen Areale die Verarbeitung der Aufmerksamkeit und der Okulomotorik betreffend gibt.

Besonders die Beteiligung des Cerebellums speziell an der Verarbeitung der Aufmerksamkeit im okulomotorischen Netzwerk ist noch weitestgehend unbekannt. Daher war eine Fragestellung, ob es cerebelläre Aktivierungen, welche die Verarbeitung der Aufmerksamkeit innerhalb der Sakkadensteuerung regeln, gibt und ob es sich dabei um dieselben cerebellären Areale die auch der Coverten Verschiebung der Aufmerksamkeit zugeordnet werden können handelt und somit auch eine Überlappung der funktionellen Verarbeitung von Okulomotorik und Aufmerksamkeit im Cerebellum existiert.

1.3 Anatomischer Aufbau des Cerebellums

Die anatomischen Grundlagen der makroskopischen und mikroskopischen Einteilung des Cerebellums bilden die Voraussetzung für die Zuordnung der bei der funktionellen MRT Untersuchung dargestellten Aktivierungen zu den entsprechenden anatomischen Arealen.

Das Cerebellum sitzt in der hinteren Schädelgrube der Medulla oblongata und der Pons von hinten her auf und bildet das Dach des dritten Ventrikels. Vom Hinterhauptslappen des Großhirns wird das Cerebellum durch eine Duraduplikatur dem Tentorium cerebelli getrennt. Das Cerebellum liegt dem Hirnstamm dorsal an und ist mit ihm durch drei Paare von Pedunculi verbunden.

Das Cerebellum ist makroskopisch aufgeteilt in die zwei lateralen Hemisphären und in den zwischen ihnen median gelegenen Vermis. Trotz der Unterteilung des Cerebellums in die Hemisphären und den Vermis stehen die Lobuli des Vermis mit denen der Hemisphären durch die Kontinuität der Folien miteinander in Verbindung. Des weiteren steht jede Hemisphäre über den Pedunculus cerebellaris superior mit dem Mittelhirn, über den Pedunculus cerebellaris medius mit der Pons und über den Pedunculus cerebellaris inferior mit der Medulla oblongata in Verbindung. Diese Pedunculi bestehen nur aus Nervenfasern und enthalten die afferenten und efferenten Leitungsbahnen des Cerebellums.

Larsell hat nach eingehenden vergleichenden anatomischen Untersuchungen, in denen ihm die Feststellung homologer Teile von Cerebella der gesamten Wirbeltiere gelang, eine für Mensch und Tier gleichermaßen anwendbare Lobulieinteilung mit Ziffern (Vermis I bis X, Hemisphären HI bis HX) geschaffen. Durch die Larsell'sche Einteilung ist es möglich, Aktivierungen in den einzelnen cerebellären Arealen präziser zuordnen zu können.

So kann zum Beispiel eine Aktivierung in der funktionellen MRT Bildgebung nun nicht mehr nur dem Areal Vermis zugeordnet werden, sondern es ist möglich den genauen Ort im Vermis anzugeben. Die Larsell'sche Einteilung bildet daher die Grundlage der Lokalisationsangabe der Aktivierungen im Cerebellum in dieser Studie.

Für die Funktionelle MRT Diagnostik wurde anschließend von Schmahmann et al., 2000 (72) ein dreidimensionaler Atlas entwickelt, der auf der Larsell'schen Einteilung basiert.

In der vorliegenden Studie wurden die Aktivierungen anhand der Vorlage des dreidimensionalen Atlas von Schmahmann et al., 2000 (72) den einzelnen cerebellären Arealen zugeordnet.

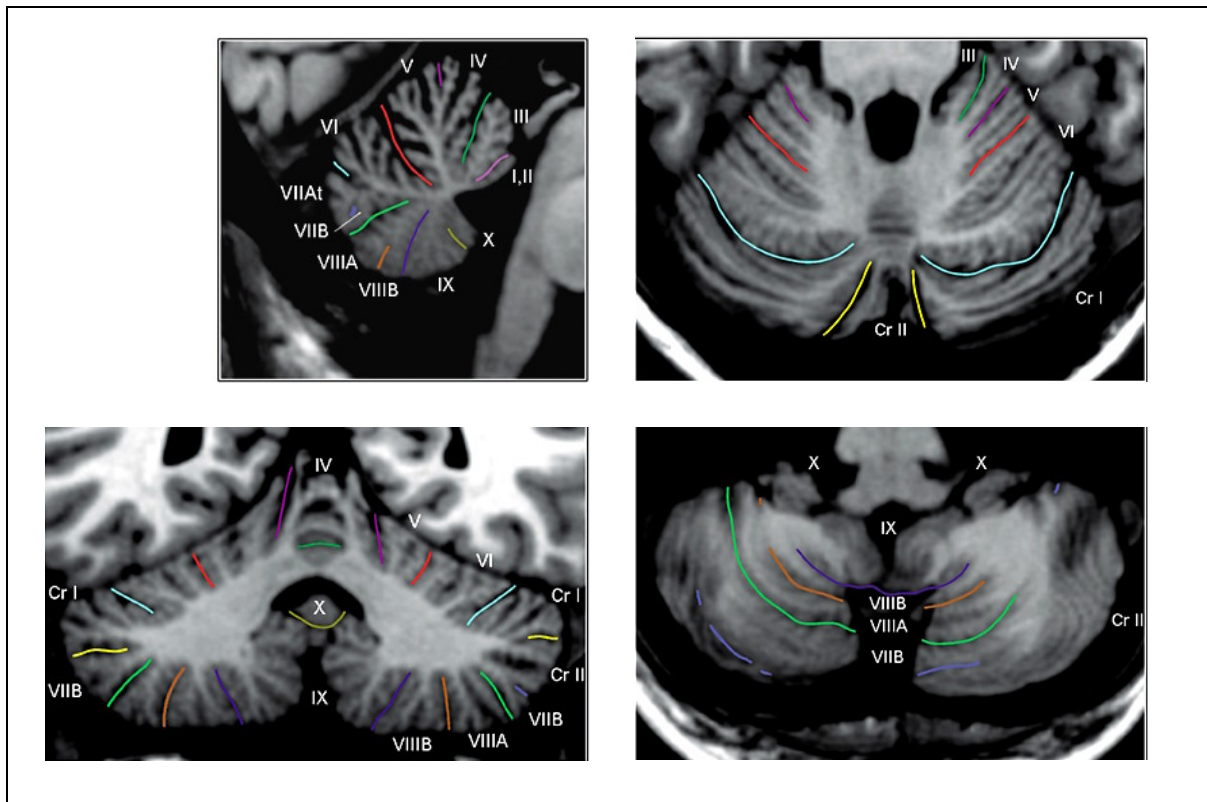


Abb.2 Darstellung des dreidimensionalen stereotaktischen Atlas nach Schmahmann et al., 2000, (72) Einteilung der Lobuli basierend auf der Larsell- Klassifikation. Die vier Abbildungen verdeutlichen die Zuordnung der einzelnen Lobuli, die voneinander durch farblich abgesetzte Fissuren getrennt sind. Oben links: sagittale Schichtführung; unten links: coronare Schichtführung; rechts oben und unten: axiale Schichtführung

Es ist bereits seit längerem bekannt, dass das Cerebellum ein wichtiges Integrationszentrum für die Koordination und Feinabstimmung von motorischen Bewegungsabläufen ist.

So lassen sich die afferenten Erregungszuflüsse zum Cerebellum in zwei funktionell verschiedene Gruppen gliedern, das System der Kletterfasern und das System der Moosfasern. Funktionell entscheidend dagegen ist das synergistische Zusammenspiel des Kletterfaser- und Moosfasersystems. Das Moosfasersystem liefert wahrscheinlich Informationen über die Bewegungen im dreidimensionalen Raum und deren Geschwindigkeit. Das Kletterfasersystem dagegen spielt bei der Korrektur von Fehlschaltungen, d.h. wenn eine Bewegung nicht so ausgeführt wird wie sie von den kortikalen oder subkortikalen Programmen intendiert war, eine Rolle (68).

Die efferenten Fasern des Cerebellums projizieren zu verschiedenen Nuklei cerebellares (23). Die Axone der Nuklei cerebellares wiederum bilden efferente Bahnen (nukleofugale

Efferenzen), die das Cerebellum über die Pedunculi cerebellares cranialis und caudalis verlassen, um an die Projektionskerne des Cerebellums zu ziehen.

Über diese efferenten Leitungsbahnen greift das Cerebellum steuernd in die Motorik ein, löst dabei aber selbst keine Bewegungen aus und ist allen motorischen Zentren vorgeschaltet.

Obwohl man bereits, wie oben erläutert, über ein detailliertes Wissen über die mikroskopischen Verschaltungen, die Afferenzen und Efferenzen des Cerebellums verfügt und weitestgehend deren genaue Funktion in Bezug auf die Koordination und Feinabstimmung von motorischen Bewegungsabläufen kennt, ist es bis heute weitgehend unerforscht, ob diese cerebellären Verschaltungen funktionell auch an der Präparation und Modulation von Bewegungsabläufen wie Sakkaden und Aufmerksamkeitsverschiebungen beteiligt sind.

Es ist bekannt, dass aufgrund der funktionellen Verschaltungen eine Funktionsteilung im Cerebellum existiert, so bearbeitet die Vermisregion vor allem die Kontrolle des Gleichgewichts (Vestibulocerebellum), die Pars intermedia der Stützmotorik (Spinocerebellum) und die Pars lateralis mit den Hemisphären der Feinmotorik (Cerebrocerebellum).

Es wird weiterhin vermutet, dass das Cerebellum durch die Struktur seiner Verschaltungen in der Lage ist den zeitlichen Ablauf der Motorik zu registrieren. So hat die spezifische räumliche Anordnung der Purkinje-Zell-Dendriten und der Parallelfasern zu Überlegungen geführt, nach denen das Cerebellum in erster Linie als Zeitmesser fungiert. Dabei wären die Parallelfasern die Messstrecke und die quer gestellten Dendritenbäume definieren durch ihre Abstände die zeitliche Abfolge der Erregungsausbreitung. Damit wäre die strukturelle Grundlage dafür geschaffen, dass das Cerebellum die einzelnen Sequenzen einer Bewegung aufeinander abstimmen kann (89).

Es ist aber noch nicht geklärt, ob das Cerebellum auch an der Abstimmung der einzelnen Sequenzen einer Sakkadenvorbereitung und Sakkadenausführung funktionell beteiligt ist und somit die strukturelle Grundlage der räumlichen Anordnung der zellulären Bestandteile des Cerebellums auch auf die Sakkadenkoordination anwendbar ist.

1.4 Die Fragestellungen der Studie

In den letzten Jahren wurden viele funktionelle MRT-Studien veröffentlicht, in denen die funktionelle Organisation des Sakkaden-Netzwerkes des Großhirns dargestellt ist. Es ist jedoch weitestgehend unbekannt, welche exakten Funktionen das Cerebellum innerhalb des Sakkaden-Netzwerkes übernimmt. Deshalb ist es ein Ziel dieser Studie darzustellen, welche Funktionen von welchen exakten anatomischen Arealen des Cerebellums im bereits bekannten corticalen Netzwerk bei der Planung und Ausführung von Sakkaden übernommen werden.

Des Weiteren konnte bereits nachgewiesen werden, dass auch die Covert Verschiebung der Aufmerksamkeit zu großflächigen bilateralen cerebellären Aktivierungen führt (49). Trotz dieser Erkenntnisse ist nicht geklärt wie spezifische Aufmerksamkeitsfunktionen im cerebellären Netzwerk funktionell verarbeitet werden.

Werden die spezifischen Aufmerksamkeitsfunktionen und die Okulomotorik in von einander unabhängigen cerebellären funktionellen Netzwerken verarbeitet oder existiert auch im Cerebellum eine Überlappung der funktionellen Verarbeitung von Okulomotorik und Aufmerksamkeit, wie sie bereits für die Verarbeitung der Aufmerksamkeit und der Okulomotorik betreffend, im Großhirn dargestellt werden konnten (18, 57).

Das Aufgabendesign in dieser Studie ermöglichte zum ersten Mal eine getrennte Darstellung von funktionell aktivierten cerebellären Arealen während der Vorbereitung und der Ausführung von Sakkaden und während der Vorbereitung und der Ausführung von der Coverten Verschiebung der Aufmerksamkeit (CSA).

Dadurch soll eine exakte Zuordnung der einzelnen cerebellären Aktivierungen in den verschiedenen Aufgaben zu den funktionellen Sakkaden und Aufmerksamkeits-Netzwerken ermöglicht werden.

Im Einzelnen:

1. Der Nachweis der funktionellen Beteiligung und Organisation des Cerebellums bei der Verarbeitung und der Ausführung von Sakkaden.

Anhand der Sakkaden-Aufgaben soll die funktionelle Beteiligung und Organisation des Cerebellums bei der Verarbeitung und der Ausführung von Sakkaden diskutiert werden.

Um die Aussagekraft und den Zusammenhang der cerebellären Aktivierungen mit der Sakkadensteuerung zu belegen, sollen die funktionellen corticalen Aktivierungen ebenfalls dargestellt und den bereits aus früheren Studien bekanntem Sakkaden-Netzwerk des Großhirns zugeordnet werden.

2. Die funktionelle cerebelläre Organisation bei der Ausführung im Vergleich zur Vorbereitung einer Sakkade.

Studien haben gezeigt, dass der cerebelläre Vermis eine wichtige funktionelle Rolle bei der Regulierung der Amplitude während der Sakkadenausführung hat. Es gibt jedoch keine detaillierten Untersuchungen darüber, ob der Vermis innerhalb des corticalen Sakkaden-Netzwerkes eine funktionelle Bedeutung speziell bei der Planung und der Ausführung von Sakkaden besitzt.

Durch die Aufteilung der Aufgaben in Sakkaden-Aufgaben, in denen es zur Planung und Ausführung einer Sakkade durch den Probanden kommt und solche in denen es nur zur Vorbereitung einer Sakkade durch den Probanden kommt, soll in der vorliegenden Studie die funktionelle Organisation des Vermis speziell bei der Vorbereitung einer Sakkade verglichen mit der Ausführung einer Sakkade dargestellt werden.

3. Darstellung der Beteiligung des Cerebellums an der Mnemonik-Kontrolle bei der Ausführung von Sakkaden

Es ist bereits formuliert worden, dass neuronale Aktivierungen im Cerebellum die mit neuronaler Aktivität im prefrontalen Cortex einhergehen stark zusammenhängend mit kognitiven Funktionen (53) wie zum Beispiel der Mnemonik-Kontrolle sind. Wobei Mnemonik für die im cerebralen Gedächtnis gespeicherten Ausführungen von Sakkaden zu bestimmten Zielpunkten steht.

Anhand der verschiedenen Sakkaden-Aufgaben sollen die cerebellären Aktivierungen, die mit gleichzeitigen Aktivierungen im Prefrontalen Cortex dargestellt werden können, die funktionelle Beteiligung des Cerebellums an der Mnemonik-Kontrolle bei der Ausführung von Sakkaden untersucht werden.

4. Vergleich der cerebellären funktionellen Beteiligung bei der Steuerung von Sakkaden und der Verarbeitung von Coverter Verschiebung der Aufmerksamkeit (CSA). Existiert die teilweise im Cortex vorhandene starke Überlappung der Areale, denen funktionell die Verarbeitung der Coverten Verschiebung der Aufmerksamkeit und der Sakkaden zugeordnet werden, auch im Cerebellum?

Um nachzuweisen, dass das Cerebellum unabhängig von der funktionellen Beteiligung am Sakkaden-Netzwerk auch an der Verarbeitung und Steuerung von der Coverten Verschiebung der Aufmerksamkeit beteiligt ist, wurden in der vorliegenden Studie die CSA-Aufgaben mit den Sakkaden-Aufgaben verglichen. Das Aufgabendesign der vorliegenden Studie soll dazu beitragen festzustellen, ob es sich rein um die Okulomotorik betreffende Aufmerksamkeit handelt, oder unabhängig davon auch kognitive Prozesse wie die Coverte Verschiebung der Aufmerksamkeit cerebellär verarbeitet und gesteuert werden.

2. Methoden

Die vorliegende Studie beinhaltet die Repräsentation mittels Funktioneller Magnetresonanztomographie gemessener aktivierter Areale im Cerebellum bei der Vorbereitung und Ausführung von Sakkaden und bei der Vorbereitung und Ausführung von Coverter Verschiebung der Aufmerksamkeit (CSA).

2.1 Funktionelle Magnetresonanztomographie

Bei der Aktivierung von Hirnarealen kommt es zu einer Depolarisation des Membranpotentials von Neuronen. Die Erhaltung und Wiederherstellung des Membranpotentials benötigt Energie und Sauerstoff, deshalb kommt es in dem aktivierten Hirnareal zu einer Steigerung von Blutfluss und Sauerstoffverbrauch. Es kommt also zu einem Anstieg des oxygenierten Hämoglobins in den Kapillaren des aktivierten Hirnareals. Vollständig oxygeniertes Hämoglobin ist diamagnetisch und hat eine negative Suszeptibilität, dagegen ist desoxygeniertes Blut paramagnetisch.

Ogawa et al., 1990, (59) und Turner et al., 1991, (83) haben gezeigt, dass die Änderungen der Oxygenierung des Blutes durch die veränderte Suszeptibilität zu Signaländerungen in MRT Bildern führen. Hirngewebe hat eine Suszeptibilität die eher dem Blut mit oxygenierten Hämoglobin entspricht, dadurch kommt es zu einer Störung der magnetischen Flussdichte in der Umgebung von Gefäßen mit Blut, das vermehrt desoxygeniertes Hämoglobin enthält.

Verwendet man T2* gewichtete Sequenzen lässt sich durch diesen Unterschied eine Aktivierung, die mit einem Anstieg der Oxygenierung des Hämoglobin verbunden ist, eine Signalerhöhung der aktivierten Hirnareale nachweisen. Dieser Effekt wird als „Blood Oxygenation Level Dependent“ (BOLD) - Kontrast bezeichnet. Die Arbeitsgruppe Kwong et al., 1992, (46) nutzte erstmalig diesen Effekt zum Nachweis funktionell aktivierter Hirnareale des Menschen bei visueller Stimulation.

Klose et al., 1999 (44) gibt eine weiterführende ausführliche Beschreibung der funktionellen Magnetresonanztomographie.

2.2 Zusammensetzung der Probandengruppe

Zur Erreichung der Zielsetzung dieser Studie waren 16 Probanden erforderlich. In der Studie wurden 8 weibliche und 8 männliche gesunde Probanden im Alter zwischen 21 und 39 Jahren ohne neurologische und ophthalmologische Vorerkrankungen untersucht. Alle Probanden waren Rechtshänder. Alle Probanden gaben nach der Erklärung der geplanten Untersuchung ihr schriftliches Einverständnis.

Die Untersuchungen wurden genehmigt durch die lokale Forschungskommission des NeuroImage Nord der Universitäten Hamburg, Kiel, Lübeck basierend auf dem genehmigten Ethikantrag in Lübeck 99-052: fMRT bei Normalpersonen und Patienten mit Kleinhirnläsionen.

2.3 Versuchsparadigma

Das Aufgabenparadigma der vorliegenden Studie beinhaltete 13 verschiedene Aufgaben. Jede der 13 verschiedenen Aufgaben wurde insgesamt 15 Mal in einer pseudorandomisierten, für die Probanden nicht vorhersehbaren Abfolge ausgeführt. Zusätzlich gab es 15 Nullevents. Das Messdesign entsprach dem so genannten „event-related“ Schema und wurde als Gruppenanalyse ausgewertet.

2.4 Versuchsablauf

Die Probanden sahen während der gesamten Messung auf einem schwarzen Bildschirm folgendes weißes Bild



Dieses Bild blieb während des gesamten Ablaufes einer Aufgabe auf dem Bildschirm stehen. Wobei der Proband im Ruhebild, im Vorinformationsbild sowie im Pausenbild immer den mittleren Kreis fixierte. Bei den 13 verschiedenen Aufgaben werden die entsprechenden Zeichen, die die zugehörigen Informationen zur jeweiligen Aufgabe geben, durch ein kurzes Aufblinken (500 ms Dauer) hervorgehoben.

Der zeitliche Ablauf der dem Probanden gezeigten Bildschirmpräsentation während der Messung der Aufgaben ist in Tabelle 1 dargestellt.

Bildschirmbilder		Dauer
Ruhebild		
Vorinformation		500 ms
Pausenbild		1500 ms
Ausführungsbild		500 ms
Ruhebild		6000 ms

Tabelle 1: Darstellung des zeitlichen Ablaufs der Bildschirmpräsentation. Die Zeitangabe in der Spalte Dauer gibt an, wie lange dem Probanden das jeweilige Bild auf dem Bildschirm präsentiert wurde.

Das Ruhebild und das Pausenbild waren bei jeder der 13 verschiedenen Aufgaben identisch. Das Vorinformationsbild und das Ausführungsbild unterschieden sich bei den verschiedenen Aufgaben.

2.5 Versuchsdesign

In Tabelle 2 werden die 13 verschiedenen Aufgaben, die die Probanden auszuführen hatten, aufgezählt und im Anschluss an die tabellarische Darstellung wird das Aufgabendesign jeder einzelnen Aufgabe erklärt.

Bedingungen	Sakkaden (A)	Aufmerksamkeit (CSA)
Volle Information (VI)	AVI	CSVI
Effektor (EFF)	AEFF	CSEFF
Position (POS)	APOS	CSPOS
Null Information (NI)	ANI	CSNI
Volle Information No Go (VINOGO)	AVINOGO	CSVINOGO
Effektor No Go (EFFNOGO)	AEFFNOGO	CSEFFNOGO
Position No Go (POSNOGO)	POSNOGO	

Tabelle 2: Darstellung der insgesamt 13 verschiedenen Aufgaben, davon 6 Sakkaden-, 6 Coverte Verschiebung der Aufmerksamkeit und eine Positions-Aufgabe. Die Spalte Bedingungen zählt die Aufgabenzusammensetzung der einzelnen Aufgaben auf und die Spalten Sakkaden und Aufmerksamkeit nennen die jeweils im Studienverlauf verwendete Aufgaben Bezeichnung.

AVI in der Vorinformation wird das Auge als Effektor und die Richtung vorgegeben. Das Ausführungsbild gibt die Ausführung der Sakkade vor. Der Effektor steht für die auszuführende Tätigkeit, dies ist in der vorliegenden Studie erstens die Sakkade und zweitens die Covert Verschiebung der Aufmerksamkeit (CSA). Es gibt daher im vorliegenden Versuchsdesign zwei Effektoren, den Effektor Sakkade und den Effektor CSA.

AEFF in der Vorinformation wird der Effektor Sakkade jedoch nicht die Richtung vorgegeben. Erst das Ausführungsbild gibt die Richtung und die Ausführung der Sakkade an.

APOS in der Vorinformation wird die Richtung vorgegeben. Erst das Ausführungsbild gibt, die Information ob eine Sakkade oder eine Covert Verschiebung der Aufmerksamkeitsverschiebung auszuführen ist.

ANI der Proband erhält keine Vorinformation. Erst das Ausführungsbild zeigt den Effektor Sakkade und die Richtung der Sakkade an.

AVINOGO in der Vorinformation wird die Sakkade als Effektor und die Richtung vorgegeben. Das Ausführungsbild gibt den Abbruch der Aufgabe vor (das Signal für den Probanden die vorbereitete Aufgabe nicht auszuführen).

AEFFNOGO in der Vorinformation wird die Sakkade als Effektor jedoch nicht die Richtung vorgegeben. Das Ausführungsbild gibt den Abbruch der Aufgabe vor.

POSNOGO in der Vorinformation wird die Richtung jedoch kein Effektor vorgegeben. Das Ausführungsbild gibt den Abbruch der Aufgabe vor.

CSVI, CSEFF, CSPOS, CSNI, CSVINOGO, CSEFFNOGO, hatten das gleiche Aufgabendesign wie die äquivalenten Sakkaden-Aufgaben mit dem Unterschied das der Proband die Covert Verschiebung der Aufmerksamkeit durchführte, anstatt eine Sakkade auszuführen.

Bei den 15 Nullevents erhält der Proband keine Vorinformationen und das Ausführungsbild gibt den Abbruch der Aufgabe vor. Man kann diese Aufgabe als „Null Information NOGO (NING)“ bezeichnen.

In den Tabellen 3 und 4 sind beispielhaft für den Versuchsablauf der zeitliche Ablauf und die einzelnen Vorinformationsbilder und Ausführungsbilder für die sechs verschiedenen Bedingungen der Sakkaden-Aufgaben und der POSNOGO Aufgabe dargestellt.

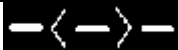
Bildschirmbilder		Dauer	AVI Rechts	AEFF Rechts	APOS Rechts	ANI Rechts
Ruhebild						
Vorinformation		500 ms				
Pausenbild		1500 ms				
Ausführungsbild		500 ms				
Ruhebild		6000 ms				

Tabelle 3

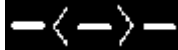
Bildschirmbilder		Dauer	AVINOGO Rechts	AEFFNOGO	POSNOGO Rechts
Ruhebild					
Vorinformation		500 ms			
Pausenbild		1500 ms			
Ausführungsbild		500 ms			
Ruhebild		6000 ms			

Tabelle 4

Tab. 3 und 4: Darstellung des zeitlichen Ablaufs und der Vorinformationsbilder und Ausführungsbilder für die sechs verschiedenen Bedingungen der Sakkaden-Aufgaben und der POSNOGO Aufgabe. Der mittlere Kreis signalisiert dem Probanden bei Blaufärbung eine Sakkade. Für die Covert Verschiebung der Aufmerksamkeit wäre der mittlere Kreis gelb gefärbt. Die Pfeile links und rechts des mittleren Kreises geben die Richtung an. Das Aufblinken des Pfeils wird durch rote Pfeile hervorgehoben. Die Abbruchsignale bzw. keine Vorinformation sind durch das Aufblinken von Bindestrichen anstelle der Kreise dargestellt.

Von den jeweils 15 Wiederholungen einer Aufgabe musste der Proband in einer pseudorandomisierten Abfolge sieben Sakkaden bzw. Covert Verschiebungen der Aufmerksamkeit nach rechts und entsprechend acht nach links ausführen. In den einzelnen Aufgaben waren es ebenfalls nach einer pseudorandomisierten Einteilung abwechselnd sieben oder acht nach links bzw. rechts. Die Pfeile waren auf dem Bildschirm bei jeder Aufgabe weiß und wurden durch ein Aufblinken von 500 ms Dauer für den Probanden

hervorgehoben. Der mittlere Kreis bzw. beim Ausführungsbild der rechte oder linke Kreis blinkten von 500 ms Dauer entsprechend blau oder gelb gefärbt auf. Erfolgte keine Vorinformation blinkten anstelle der drei Kreise drei Querstriche von 500 ms Dauer auf. Erschien als Ausführungsbild das Abbruchsignal blinkten ebenfalls drei Querstriche von 500 ms Dauer anstelle der drei Kreise auf.

2.6 Messprotokoll

Den Probanden wurde das Versuchsparadigma 24 Stunden vor der Messung im MRT Gerät erklärt und anhand einer Computersimulation gezeigt. Die Übungszeit am Computer betrug zehn Minuten, um eine Gewöhnung oder einen Merkeffekt zu vermeiden.

2.7 Messsequenzen

Die funktionellen Bilddaten wurden im Klinikum Hamburg-Eppendorf an einem Siemens Trio 3 Tesla MRT Scanner (Gruppe Neuroimage Nord) aufgenommen. Dabei wurde eine T2*-gewichtete Epi Sequenz (Echo Planar Sequenz) verwendet. Das angewandte Gradientensystem hieß: SONATA. Es wurden 1377 Bilder bei einer TR von 3 Sekunden, TE = 24 ms, Flipwinkel = 80°, einer Auflösung von 3,28 x 3,28 x 4 mm, Matrix 64, field of view 210, Schichtenanzahl = 38 aufgenommen.

2.8 Technische Daten des Eyetracker

Für die Aussagekraft der Aktivierungen im Gehirn war es notwendig zu wissen, ob die Probanden auch tatsächlich im richtigen Moment die Sakkaden korrekt ausgeführt haben. Dafür fand der in Abbildung 3 dargestellte „MR-Eyetracker limbus tracker for oculomotor functional brain imaging research“ von Dr. H. Kimmig, M. W. Grennlee, F. Huethe Anwendung. Der Eyetracker kann Sakkadensprünge von maximal 20° horizontal und 10° vertikal messen. Die in der vorliegenden Studie stattgefundenen Sakkadensprünge von 9° Grad liegen somit genau im Messbereich. Weitere technische Details und Daten sind unter www.crs ltd.com/catalog/mr-eyetracker aufgelistet.

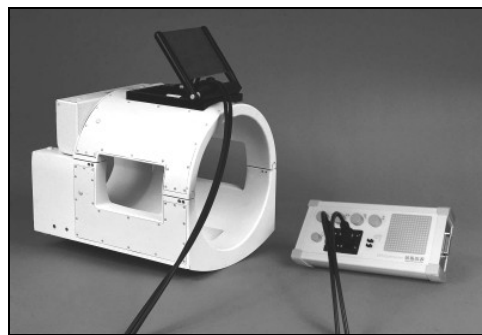


Abb. 3: Darstellung der Kopfspule mit aufgesetztem Spiegel und Infrarot Sensitiven Diode und dem MR-Eyetracker. Fiber Optic Kabel führen Infrarot-Licht von einer Quelle außerhalb des Scanners zu der Kopfspule und von dort auf das Auge des Probanden. Dieses Licht wird durch die Kanten der Iris reflektiert und zurück zu der neben dem Spiegel platzierten Infrarot Sensitiven Diode geführt. Diese Photodioden sind an den Amplifier des MR-Eyetracker angeschlossen der die horizontalen und vertikalen Augenpositionen eines Auges bestimmt.

Dipl.-Psychologe A. Sprenger von der Klinik für Neurologie der Universitätsklinik Schleswig Holstein Campus Lübeck hat die vom Eyetracker aufgezeichneten Augendaten in das von ihm für Matlab 6.5 geschriebene interaktive Sakkadenauswertungsprogramm eingelesen, die Sakkaden konnten so pro Aufgabe einzeln dargestellt werden. Mit Hilfe dieses Programms, war es möglich zu kontrollieren, ob die Probanden nur wenn es die Aufgabe vorgab eine Sakkade ausführten und ob diese auch in die vorgegebene Richtung ausgeführt wurde.

2.9 Versuchsaufbau

In der Abbildung 4 wird der Versuchsaufbau während der funktionellen MRT Messung graphisch dargestellt.

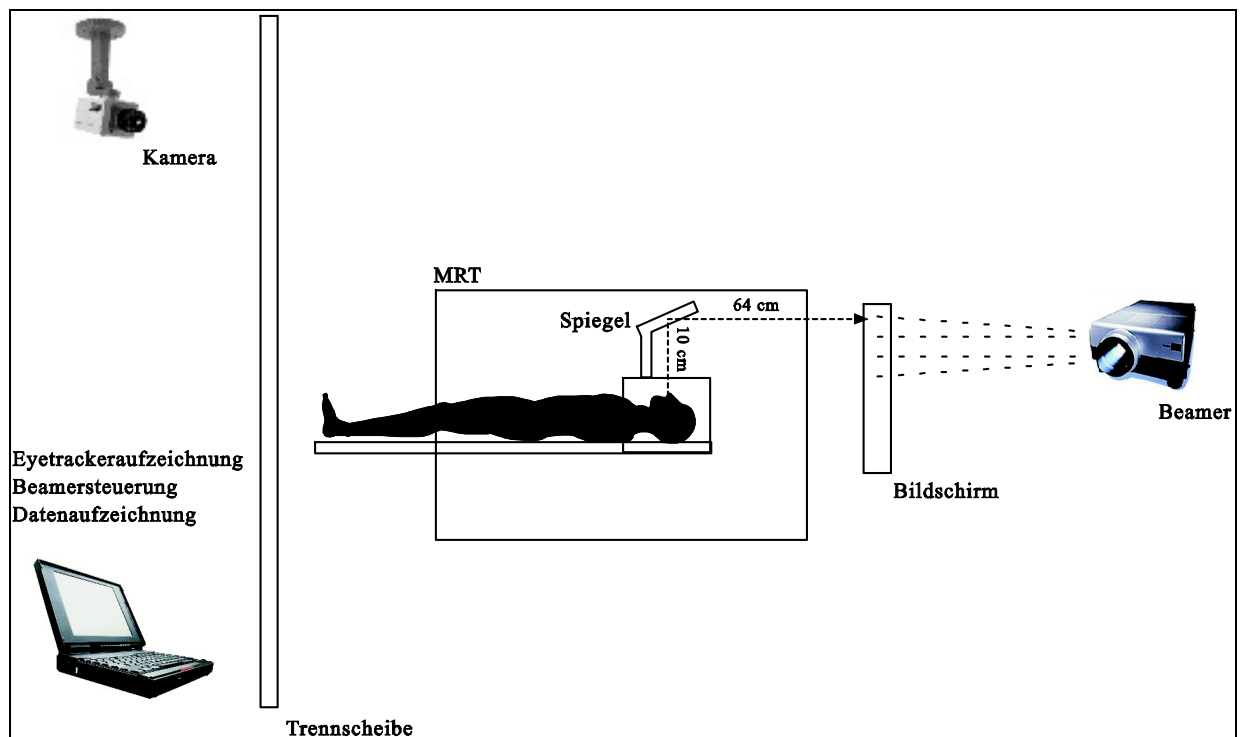


Abb. 4: Darstellung des Versuchsaufbaus während der funktionellen MRT Messung.

Die Probanden wurden entsprechend den Sicherheitsbestimmungen für MRT gelagert und optimal in der Kopfspule ausgerichtet. Verwendet wurde eine Bruker-Kopfspule, auf der Infrarot Sensitiven Diode und der Spiegel befestigt waren. Zur Vermeidung von Bewegungsartefakten wurde der Kopf des Probanden seitlich fixiert. Der Kopf wurde zusätzlich mittels einer harten Nackenrolle leicht überstreckt, um ein Abkippen des Kopfes nach vorn zu verhindern.

Die Aufgabenstellung wurde mit dem Stimulationsprogramm „Presentation Version 0.71“ auf dem Bildschirm visualisiert. Das Programm steuerte einen Beamer, der die Aufgabe, nach hinten aus dem MRT Gerät heraus, auf eine Leinwand projiziert.

Die Probanden sahen durch den Spiegel den hinter der MRT-Röhre befindlichen Bildschirm. Der Abstand der Augenlinse zum Spiegel betrug 10 cm; der Abstand vom Spiegel zum Bildschirm 64 cm. Der Abstand des mittleren Kreises auf der Projektionswand zu den beiden äußeren Kreisen betrug jeweils 11 cm. Daraus resultieren Sakkadensprünge vom mittleren Kreis nach links bzw. nach rechts von je 9°, die außerhalb des Messraumes durch den Eyetracker aufgezeichnet wurden.

2.10 Datennachbereitung

Die mittels Epi Sequenz aufgenommenen Bilder wurden mit dem Programm „SPM 2“ (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/spm2.html>), ausgewertet (27, 29).

Für die Analyse mit „SPM 2“ wurden die Bilddaten einem Time Slicing unterzogen. Die Bewegungskorrektur wurde nach SPM 2-Bewertung mit der Qualitätstufe 1 und der Interpolationsmethode „7th Degree B-Spline“ durchgeführt (26, 28). Anschließend erfolgte eine Normalisation nach „SPM 2“. Danach erfolgte eine zeitliche und eine räumliche Glättung. Verwendet wurde dafür ein Gaußfilter mit dem Smothfaktor $6,56 \times 6,56 \times 8$ mm. Die Glättung verbessert das Signal-Rauschverhältnis und erwirkt eine räumliche Normalverteilung des statistischen Fehlers.

Von jedem einzelnen Probanden wurde dann eine First-Level-Analyse, in die nur die fehlerfreien Onsets aufgenommen wurden, durchgeführt. Die fehlerhaften Ausführungen der Probanden dagegen wurden als extra Contrast definiert.

Nachfolgend wurden für die 13 Gruppenanalysen Second-Level-Analysen durchgeführt. Die 13 verschiedenen Gruppen wurden im Second-Level mit einem T-Test, $p = 0,005$ und 20 Voxel, siehe SPM 2, betrachtet. Die anatomischen Zuordnungen erfolgten nach dem Schmahmann Atlas (73).

3. Ergebnisse

3.1 Fehlerkorrektur

Um sicher zu stellen, dass die Probanden nur wenn sie in der Aufgabe dazu aufgefordert wurden eine Sakkade ausführten, wurden die Bilddaten der einzelnen Probanden mit Hilfe des Sakkadenauswertungsprogrammes analysiert und alle fehlerhaft ausgeführten Sakkaden herausgefiltert. Nur dadurch ist es möglich die Aktivierungen der einzelnen Aufgaben im Cerebellum als funktionell korrekt dem okulomotorischen Netzwerk oder dem Aufmerksamkeit (CSA) Netzwerk zuzuordnen.

In der Tabelle 5 wird die Anzahl der fehlerhaft ausgeführten Sakkaden pro Proband bei den 13 Aufgaben dargestellt. Jede einzelne Aufgabe wurde 15 Mal ausgeführt, um die Zahl der korrekt ausgeführten Sakkaden zu erhöhen.

Aufgaben	Probanden															
	0362	0363	0364	0367	0368	0370	0446	0447	0448	0449	0450	0451	0466	0467	0468	0469
CSVI	2	1	6	0	6	1	0	3	0	0	0	3	0	1	1	3
CSEFF	3	1	5	0	7	1	1	4	1	0	0	4	1	1	0	2
CSPOS	9	2	5	2	10	0	0	5	0	0	0	6	1	1	1	1
CSNI	7	1	9	0	6	1	1	5	1	0	0	4	0	1	3	2
AVI	0	0	0	1	0	4	0	0	2	0	0	0	0	0	6	1
AEFF	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	8	1
APOS	1	0	0	0	0	2	0	2	1	1	0	0	0	0	9	2
ANI	1	1	0	0	0	2	0	0	1	0	0	0	0	0	9	1
CSVINO	0	0	1	0	1	2	0	1	2	0	0	3	1	4	1	2
CSEFFNO	1	0	0	0	3	1	1	1	0	0	0	3	0	6	2	3
AVINO	4	0	0	0	4	2	0	2	0	0	1	5	0	3	3	6
AEFFNO	2	1	3	0	2	4	0	0	1	0	0	2	1	1	3	7
POSNO	2	1	3	0	4	1	1	2	2	0	0	5	1	6	2	4

Tabelle 5 Anzahl der, innerhalb der 15 Wiederholungen pro Sakkaden-Aufgabe, fehlerhaft ausgeführten Sakkaden. Für die CSA-Aufgaben ist ebenfalls die Anzahl der auftretenden Sakkaden pro Proband dargestellt. Die Anzahl der fehlerhaften Sakkadenausführungen in den Sakkaden-Aufgaben und die Anzahl der auftretenden Sakkaden in den CSA-Aufgaben, entsprechen der Anzahl der Wiederholungen die nicht in die Second-Level-Analysen der jeweiligen Aufgaben aufgenommen wurden.

Der Proband 0467 wurde aufgrund technischer Artefakte aus der kompletten Auswertung herausgenommen. Zusätzlich mussten bei der Analyse der Einzeldaten aufgrund von Artefakten teilweise ein bis drei weitere Datensätze aus der Gruppenanalyse herausgenommen werden. Danach wurden die Second-Level-Analysen, in die nur die korrekt ausgeführten Aufgaben der 15 Wiederholungen aufgenommen wurden, durchgeführt. Die 13 verschiedenen Gruppen wurden im Second-Level mit einem T-Test, $p = 0,005$ und 20 Voxel, siehe SPM 2, betrachtet. Bei der Auswertung der Messergebnisse für die Probanden konnten eindeutige und statistisch signifikante Aktivierungsareale gezeigt werden. Als statistisch signifikant wurden Aktivierungen definiert, die mindestens einen T-Wert größer gleich 3 besitzen.

3.2 Primäre Analyse der Sakkaden AVIGO Aufgabe

Die Aufgabe AVIGO setzte sich zusammen aus dem Cue-Signal, das den Probanden informiert, dass er eine Sakkade nach rechts oder links vorbereiten soll und dem Kommando GO, das die Ausführung der Sakkade signalisiert.

Die bildlich darstellbaren corticalen Aktivierungen dieser Aufgabe werden den bekannten funktionellen Netzwerkarealen der Sakkadensteuerung zugeordnet. So lassen sich im Großhirn bei der Aufgabe AVIGO in der Abb. 5 statistisch signifikante Aktivierungen in den an der Sakkadenausführung beteiligten funktionellen Netzwerkarealen des FEF, des PPC und der SMA als auch im visuellen Cortex darstellen.

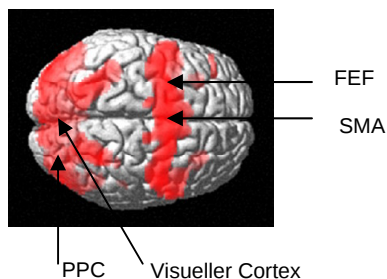


Abb.5 Corticale Netzwerkaktivierungen der Aufgabe AVIGO ; $P = 0.005$; 10 Voxel

Die cerebellären funktionellen Aktivierungen, die während dieser Aufgabe in Abb. 6 bildlich dargestellt werden können, dienen dem Nachweis der funktionellen Beteiligung des Cerebellums an der Steuerung von Sakkaden. Um die Aktivierungen während der einzelnen Aufgaben übersichtlicher präsentieren zu können, werden sie im folgendem getrennt nach den von Larsell klassifizierten Vermalen und Hemisphären Lobuli dargestellt. Im Cerebellum konnten funktionelle Aktivierungen in den vermalen Lobuli VI, VIII, VII und IX und in den Hemisphären Lobuli HVI, Cr I bilateral und HVIIB rechts und links der Hemisphären dargestellt werden.

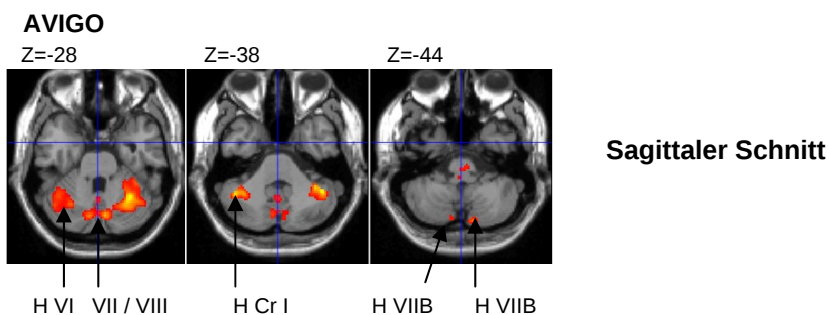


Abb.6 Cerebelläre Aktivierungen der Aufgabe AVIGO; $P = 0.005$; 10 Voxel in den Schichten $Z = -28, -38, -44$

3.3 Primäre Analyse der Sakkaden GO Aufgaben

Die Sakkaden GO Aufgaben beinhalten die Vorbereitung und die Ausführung der Sakkade, um eine detaillierte Zuordnung der Aktivierungen zu den einzelnen spezifischen Funktionen innerhalb der cerebellären Sakkadensteuerung vornehmen zu können, wurden die Sakkaden GO Aufgaben in drei weitere verschiedene Cue-Signale aufgeteilt:

AEFFGO	das Cue-Signal gibt den Effektor jedoch nicht die Richtung vor,
APOSGO	dieses Cue-Signal gibt die Richtung vor,
ANIGO	der Proband erhält kein Cue-Signal.

Bei jeder dieser drei Aufgaben gibt das GO Signal die volle Information zur Ausführung der Sakkade vor.

In allen drei Sakkaden GO Aufgaben ließen sich in Abb. 7 Aktivierungen in den vermalen Lobuli VI, VII darstellen. Zusätzlich dazu konnte einzig in der Aufgabe AEFFGO eine Aktivierung in den vermalen Lobuli VIII und IX dargestellt werden.

In den cerebellären Hemisphären können in allen drei Sakkaden GO Aufgaben bilaterale Aktivierungen in den Lobuli H VI und H Cr I dargestellt werden. Die Aktivierungen des Lobulus H VI bilateral und H Cr I links in der Aufgabe AEFFGO sind im Vergleich zu den Aktivierungen derselben funktionellen Areale während der übrigen Sakkaden GO Aufgaben mit maximalen T-Werten > 9 signifikant stärker aktiviert.

Der in den tiefen Schichten des Cerebellums liegende rechte Hemisphären Lobulus H VIIB ist nur in der Aufgabe APOSGO aktiviert.

Die Aktivierungsintensität der vermalen Lobuli und der Hemisphären Lobuli in den einzelnen Sakkaden GO Aufgaben sind in den Tabellen 6 und 7 im Anhang dargestellt.

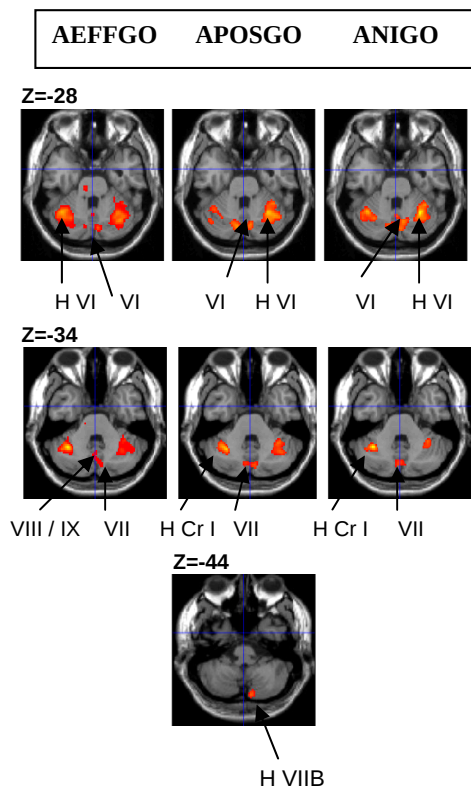


Abb.7 Cerebelläre Aktivierungen der Aufgaben AEFFGO, APOSGO, ANIGO ; $P = 0.005$; 10 Voxel; in den Schichten $Z = -28, -34, -44$

3.4 Primäre Analyse der Sakkaden NOGO Aufgaben

Eine zentrale Fragestellung der Studie ist der Nachweis der unterschiedlich funktionellen Organisation des Cerebellums zwischen der reinen Vorbereitung einer Sakkade und der reinen Ausführung einer Sakkade. Um diese funktionelle Unterscheidung der Aktivierungen zwischen der Vorbereitung und der Ausführung von Sakkaden im Cerebellum zu ermöglichen, führten die Probanden Sakkaden NOGO Aufgaben aus.

Im Gegensatz zu den Sakkaden GO Aufgaben, in denen die cerebellären Aktivierungen der Vorbereitung und der Ausführung einer Sakkade dargestellt werden, beinhalten die Sakkaden NOGO Aufgaben nur funktionelle Aktivierungen der Sakkaden Vorbereitung.

Auch hierbei wurden die Aufgaben in zwei verschiedenen Cue-Signale aufgeteilt, um eine detaillierte Zuordnung der Aktivierungen zu den einzelnen spezifischen Funktionen innerhalb der cerebellären Sakkadenvorbereitung vornehmen zu können.

AVINOGO das Cue-Signal gibt das Auge als Effektor und die Richtung vor.

AEFFNOGO das Cue-Signal gibt den Effektor jedoch nicht die Richtung vor.

Das NOGO Signal gibt das nicht Ausführen der Aufgabe vor.

In beiden Sakkaden NOGO Aufgaben waren in Abb. 8 die vermalen Lobuli VI und VII ebenso wie bereits bei allen Sakkaden GO Aufgaben aktiviert.

Verglichen mit den Ergebnissen der Sakkaden GO Aufgaben zeigen die beiden Sakkaden NOGO Aufgaben in Abb. 8 ebenfalls bilateral auftretende Aktivierungen in den identischen Arealen der Hemisphären Lobuli H VI und H Cr I. Weiterhin lassen sich in beiden Aufgaben, wie schon in den beiden Sakkaden GO Aufgaben AVIGO und APOSGO, Aktivierungen in dem Hemisphären Lobuli HVIIB rechts darstellen.

Die Aktivierungsintensität der vermalen Lobuli und der Hemisphären Lobuli in den einzelnen Sakkaden NOGO Aufgaben sind in den Tabellen 8 und 9 im Anhang dargestellt.

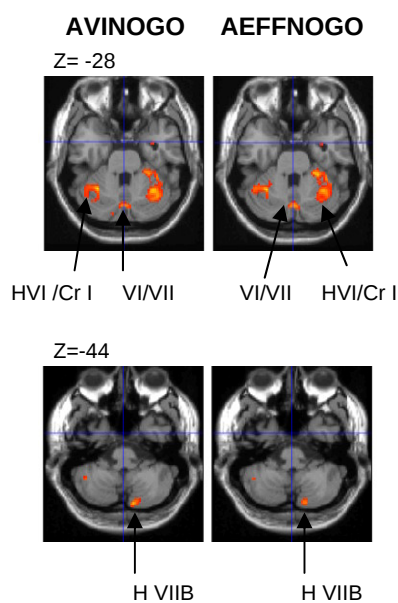


Abb.8 Cerebelläre Aktivierungen der Aufgaben AVINOGO und AEFNOGO; $P = 0.005$; 10 Voxel; in den Schichten $Z = -28, -44$

3.5 Zusammenfassung der Primären Analyse der Sakkaden Aufgaben:

Die vermalen Lobuli VI und VII zeigen sowohl in allen vier Sakkaden GO Aufgaben (Abb.6, 7) als auch in beiden Sakkaden NOGO Aufgaben (Abb.8) identisch signifikante Aktivierungen. Die vermalen Lobuli VIII und IX dagegen sind nur in den beiden Sakkaden ausführenden Aufgaben AVIGO (Abb.6) und AEFIGO (Abb.7) aktiviert.

In den Hemisphären können bilateral in den Lobuli H VI und H Cr I in allen Sakkaden GO und in beiden Sakkaden NOGO Aufgaben (Abb.6, 7, 8) Aktivierungen dargestellt werden.

In den tiefen Schichten des Cerebellums zeigen nur die Aufgaben AVIGO (Abb.6), APOSGO (Abb.7) und die beiden Sakkaden vorbereitenden Aufgaben AVINOGO und AEFFNOGO (Abb.8) Aktivierungen in dem rechten Hemisphären Lobulus H VIIB. Nur in der Aufgabe AVIGO (Abb.6) dagegen sind ebenfalls Aktivierungen in dem linken Hemisphären Lobulus H VIIB in den tiefen Schichten des Cerebellums darstellbar.

3.6 Primäre Analyse der CSA GO Aufgaben.

Anhand der gezielten Coverten Verschiebung der Aufmerksamkeit (CSA) soll in dieser Studie nachgewiesen werden, wie das Cerebellum funktionell an der Verarbeitung von Aufmerksamkeit beteiligt ist. Um dies zu erreichen führten die Probanden neben den Sakkaden-Aufgaben die verschiedenen CSA-Aufgaben durch. Um zuordnen zu können, welche speziellen Aufgaben das Cerebellum im funktionellen Netzwerk der Aufmerksamkeit übernimmt, wurden diese Aufgaben ebenfalls in die vier verschiedenen bereits bekannten Cue-Signale unterteilt:

- CSVIGO das Cue-Signal gibt CSA als Effektor und die Richtung vor,
- CSEFFGO das Cue-Signal gibt den Effektor jedoch nicht die Richtung vor,
- CSPOSGO das Cue-Signal gibt die Richtung vor,
- CSNIGO der Proband erhält kein Cue-Signal.

Bei jeder dieser vier Aufgaben gibt das GO Signal die volle Information zur Ausführung der CSA vor.

Im Gegensatz zu den in allen Sakkaden-Aufgaben vorhandenen Aktivierungen in den vermalen Lobuli VI und VII konnte in keiner der verschiedenen CSA GO Aufgaben in Abb.9 eine vermale Aktivierung dargestellt werden.

In den Hemisphären können in den Lobuli HVI bilateral signifikante Aktivierungen in allen CSA GO Aufgaben dargestellt werden. Im Gegensatz zu den Sakkaden GO und NOGO Aufgaben sind bei den CSA GO Aufgaben nicht in allen Aufgaben Aktivierungen in den bilateralen Hemisphären Lobuli H Cr I nachweisbar. Nur in den beiden Aufgaben CSEFFGO und CSNIGO sind signifikante Aktivierungen in H Cr I bilateral darstellbar. Der rechte Hemisphären Lobulus HVIIB dagegen ist hier in den Aufgaben CSEFFGO, CSPOSGO und CSNIGO signifikant aktiviert.

Die Aktivierungsintensität der Hemisphären-Lobuli in den einzelnen CSA GO Aufgaben sind in der Tabelle 10 im Anhang dargestellt.

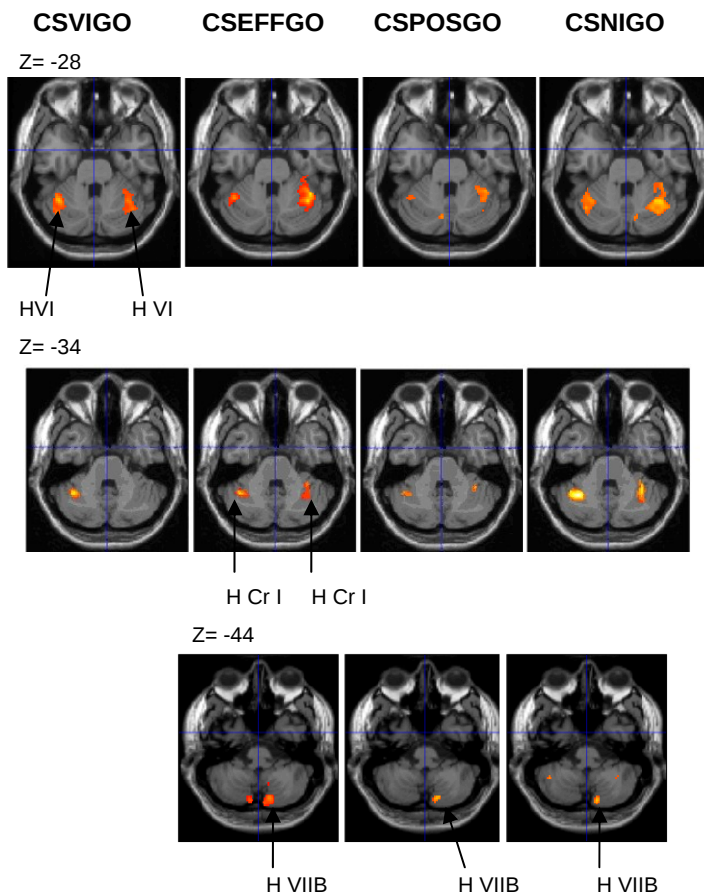


Abb.9 Cerebelläre Aktivierungen der Aufgaben CSVIGO, CSEFFGO, CSPOSGO, CSNIGO; $P = 0.005$; 20 Voxel; in den Schichten $Z = -28, -34, -44$

3.7 Primäre Analyse der CSA NOGO Aufgaben.

Wie die Sakkaden NOGO Aufgaben dienen auch die CSA NOGO Aufgaben dazu die funktionellen Aktivierungen in den einzelnen anatomischen Arealen der Vorbereitung oder der Ausführung einer Aufgabe zuordnen zu können. In diesem Fall ermöglichen die CSA NOGO Aufgaben die Darstellung von rein die gezielte Coverte Verschiebung der Aufmerksamkeit (CSA) vorbereitenden Arealen. Um die Aktivierungen während der Vorbereitung einer Aufmerksamkeitsverschiebung den spezifischen Funktionen genau zuordnen zu können, wurden auch die CSA NOGO Aufgaben in zwei verschiedene Cue-Signale eingeteilt:

CSVINOGO	das Cue-Signal gibt CSA als Effektor und die Richtung vor,
CSEFFNOGO	das Cue-Signal gibt den Effektor jedoch nicht die Richtung vor.

Das NOGO Signal gibt das nicht Ausführen der Aufgabe vor.

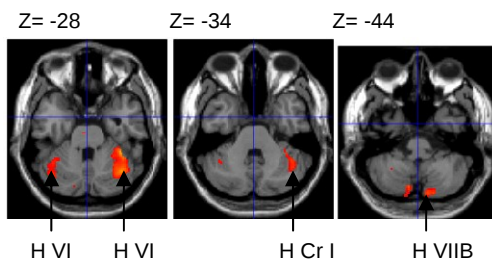
Bei beiden CSA NOGO Aufgaben in Abb. 10 gibt es, wie bereits bei den CSA GO Aufgaben, keinerlei vermale Aktivierungen.

In den Hemisphären können in beiden Aufgaben bilateral Aktivierungen in den Hemisphären Lobuli H VI dargestellt werden.

Im Lobulus H Cr I sind in beiden Aufgaben signifikante Aktivierungen darstellbar, es ist hervorzuheben, das die Aktivierungen in diesem Lobulus bei der Aufgabe CSEFFNOGO mit $T_{max} > 9$ signifikant höhere Werte aufweisen als in der Aufgabe CSVINOGO, in der $T_{max} < 7$ ist. In beiden CSA NOGO Aufgaben können Aktivierungen in dem rechten Hemisphären Lobulus HVIIB dargestellt werden.

Die Aktivierungsintensität der der Hemisphären Lobuli in den einzelnen CSA GO Aufgaben sind in der Tabelle 11 im Anhang dargestellt.

CSVINOGO



CSEFFNOGO

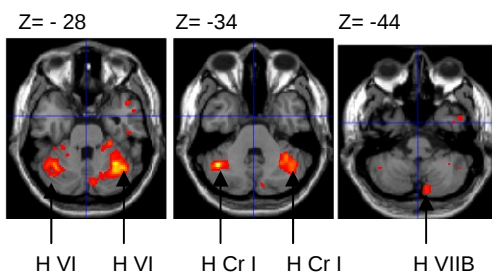


Abb.10 Cerebelläre Aktivierungen der Aufgaben CSVINOGO und CSEFFNOGO; $P = 0.005$; 20 Voxel; in den Schichten $Z = -28, -34, -44$

3.8 Zusammenfassung der Primären Analyse der CSA-Aufgaben:

Sowohl bei den CSA GO (Abb. 9) als auch bei den CSA NOGO (Abb. 10) Aufgaben konnten keine Aktivierungen in den vermalen Lobuli dargestellt werden. Im Gegensatz dazu zeigten alle Sakkaden-Aufgaben vermale Aktivierungen.

Alle CSA-Aufgaben (Abb. 9, 10) zeigten, wie bereits alle Sakkaden-Aufgaben, bilaterale Aktivierungen in den Hemisphären Lobuli HVI. Allerdings ließen sich nur in den Aufgaben CSEFFGO und CSNIGO (Abb. 9) sowie in den beiden CSA NOGO (Abb. 10) Aufgaben bilaterale Aktivierungen in den Hemisphären Lobuli H Cr I nachweisen.

Wogegen diese Lobuli jedoch in jeder Sakkaden-Aufgabe Aktivierungen zeigten. Der rechte Hemisphären Lobulus HVIIB ist bis auf CSVIGO in allen CSA GO Aufgaben und in beiden CSA NOGO Aufgaben (Abb. 9, 10) aktiviert.

3.9 Primäre Analyse der POSNOGO Aufgabe

Die Aufgabe POSNOGO dient dazu nachzuweisen, ob es im Cerebellum ein funktionelles Areal, das für die räumliche Position im Raum bei der Verarbeitung von Sakkaden und Aufmerksamkeit verantwortlich ist, gibt.

Bei dieser Aufgabe wird mit dem Cue-Signal nur die Richtung vorgegeben und das Kommando NOGO gibt das nicht Ausführen der Aufgabe vor, dadurch soll die Darstellung der räumlich vorbereitenden Aktivierungen ermöglicht werden.

In der Aufgabe POSNOGO können in Abb. 11 im Gegensatz zu den Sakkaden-Aufgaben, wie auch schon bei den CSA-Aufgaben, keine signifikanten vermalen Aktivierungen dargestellt werden. In den Hemisphären sind die Lobuli H VI und H Cr I bilateral zwar aktiviert, allerdings ist deutlich zu erkennen, dass die Aktivierungen in diesen Lobuli flächenmäßig im Vergleich zu den Aktivierungen in den Sakkaden- und den CSA-Aufgaben wesentlich geringer und schwächer sind. Weiterhin sind Aktivierungen im rechten und linken Hemisphären Lobulus H VIIB in der Aufgabe POSNOGO darstellbar. Auffallend ist, dass der linke Hemisphären Lobulus HVIIB neben der Aufgabe POSNOGO sonst nur in der ausführenden Aufgaben AVIGO aktiviert ist.

Die Aktivierungsintensität der Hemisphären Lobuli in der POSNOGO Aufgabe sind in der Tabelle 12 im Anhang dargestellt.

POSNOGO

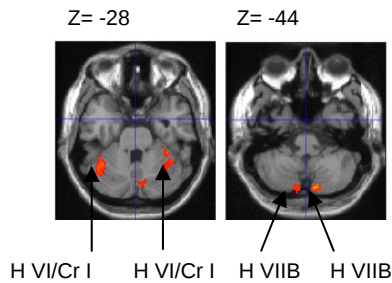


Abb.11 Cerebelläre Aktivierungen der Aufgabe POSNOGO; $P = 0.005$; 10 Voxel; in den Schichten $Z = -28, -44$

3.10 Differentielle faktorielle Analyse

Um festzustellen, ob die okulomotorische Aufmerksamkeit und die Covert Verschiebung der Aufmerksamkeit (CSA) in identischen oder in verschiedenen cerebellären Arealen funktionell gesteuert und verarbeitet werden, wurde mit den Sakkaden GO und den CSA GO Aufgaben eine Anovaberechnung durchgeführt. Alle vier Sakkaden GO Aufgaben wurden gegen alle vier CSA GO Aufgaben gleichzeitig mittels SPM 2 gegengerechnet.

In dieser Anovaberechnung (AGO)-(CSGO) werden somit die okulomotorischen Aktivierungen in Abgrenzung zu den rein aufmerksamkeitsabhängigen Aktivierungen dargestellt. Das bedeutet, dass alle aufmerksamkeitspezifischen Aktivierungen die sowohl bei der Steuerung und Verarbeitung der Okulomotorik als auch bei der Coverten Verschiebung der Aufmerksamkeit vorkommen und nötig sind, herausgenommen wurden. Die in dieser Anovaberechnung bildlich darstellbaren Aktivierungen entsprechen daher der rein okulomotorischen Verarbeitung.

Die Anovaberechnung (AGO)-(CSGO), die das okulomotorische Netzwerk beinhaltet, wurde auf ein dreidimensionales Großhirn (Abb.12) gelegt, um auch die corticalen Aktivierungen und deren Zugehörigkeit zu den bereits bekannten okulomotorischen funktionellen Netzwerken des Großhirns darzustellen. Als Vergleich wurden die Aktivierungen der Aufgabe CSVIGO, die das funktionelle Netzwerk das die Aufmerksamkeit im Cortex verarbeitet darstellt, darüber gelegt.

Bei den in Abb. 12 rot dargestellten Aktivierungen der Aufgabe (AGO)-(CSGO) werden die okulomotorischen Netzwerke das FEF und das SEF, die an der Ausführung von Sakkaden beteiligt sind (5, 57) und der visuelle Cortex dargestellt.

Bei den grün dargestellten Aktivierungen der Aufgabe CSVIGO handelt es sich um das PPC, das eine dominante Rolle für die Verarbeitung der räumlichen

Aufmerksamkeitsverschiebung spielt (45) und dem dorsolateralen prefrontalen Cortex, dem funktionell die Aufmerksamkeit bei Bewegungen zugeordnet wurde (40).

Rot= AGO-CSGO; Grün= CSVIGO

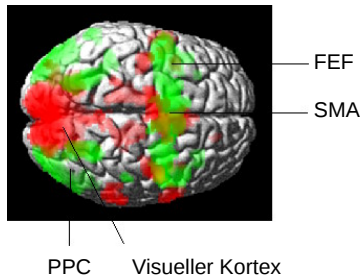


Abb.12 Corticale Netzwerkaktivierungen der Anova AGO-CSGO (rot) und CSVIGO (grün); $P = 0.005$; 10 Voxel

In Abb. 13 werden nun die cerebellären Aktivierungen der Anovaberechnung (AGO)-(CSGO) dargestellt.

Hierbei können im Vermis, wie bereits in den Sakkaden GO Aufgaben, Aktivierungen in den Lobuli VI, VII, VIII, IX dargestellt werden.

In den Hemisphären sind bilateral die Lobuli H VI aktiviert, allerdings lassen sich hier keine Aktivierungen in den Lobuli H Cr I darstellen.

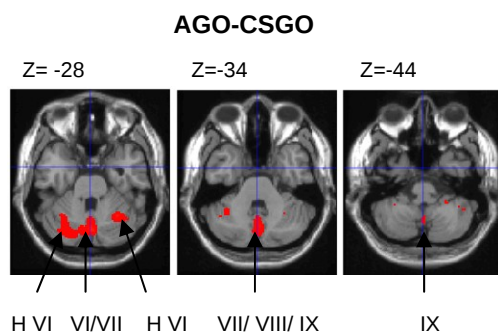


Abb.13 Cerebelläre Netzwerkaktivierungen der Anova AGO CSGO; $P = 0.005$; 10 Voxel; In den Schichten $Z = -28, -34, -44$

Um zusätzlich zu der oben erläuterten Anovaberechnung die Verarbeitung der räumlichen Position innerhalb des okulomotorischen Netzwerkes zu verdeutlichen, wurden die kortikalen Peak-Aktivierungen der Sakkadenaufgaben, in denen der Proband keine Positionsangabe erhält (AEFFGO, AEFFNOGO) und der Positionsaufgaben, in denen der Proband keinen Effektor erhält (APOSGO, POSNOGO) dargestellt.

In Abb.14 werden funktionelle Aktivierungen im FEF als Teil des okulomotorischen Netzwerkes und in V6A einem Areal, dass vorwiegend an der Verarbeitung der räumlichen Position bei Augenbewegungen beteiligt ist dargestellt.

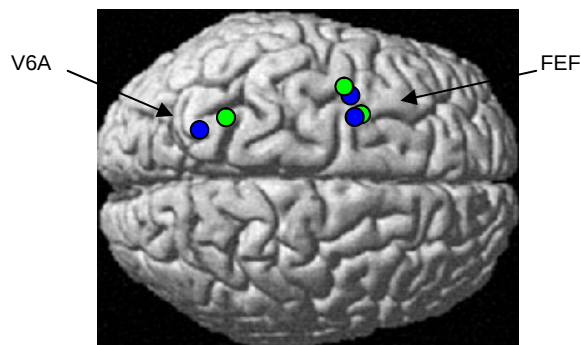


Abb. 14 Anovaberechnung der corticalen Peak-Aktivierungen der Sakkadenaufgaben AEFFGO und AEFFNOGO in grün und der Positionsaufgaben APOSGO und POSNOGO in blau

4. Diskussion

Die Ergebnisse der Untersuchungen dieser Studie werden in der Reihenfolge der, in der Einleitung genannten, Fragestellungen diskutiert.

4.1 Der Nachweis der funktionellen Beteiligung und Organisation des Cerebellums bei der Verarbeitung und der Ausführung von Sakkaden.

Anhand der Aufgabe AVIGO soll die funktionelle Beteiligung des Cerebellums bei der Verarbeitung und der Ausführung von Sakkaden diskutiert werden.

Um die Aussagekraft und den Zusammenhang der cerebellären Aktivierungen mit der Sakkadensteuerung zu belegen, wurden die funktionellen corticalen Aktivierungen ebenfalls untersucht und den bereits aus früheren Studien bekannten okulomotorischen Netzwerken des Großhirns zugeordnet. So konnten (Abb. 5) bei der Aufgabe AVIGO signifikante corticale Aktivierungen in den funktionellen Arealen des FEF, des SEF und des PPC dargestellt werden. Diese drei Areale wurden bereits in der Studie von Heide et al., 2001 (34) zu den klassischen frontoparietalen Sakkaden-Gebieten zusammengefasst.

Bedingt durch das Aufgabendesign kommt es in der Aufgabe AVIGO neben der reinen Ausführung auch zur Vorbereitung der Sakkade durch den Probanden. Dies wird durch die Aktivierungen in dem Areal des PPC sehr schön belegt, denn Astafiev et al., 2003, (8) und Corbetta et al., 2000, (19) vermuten, dass diese Region speziell während der Vorbereitung von Sakkaden aktiviert ist.

Die in der Aufgabe AVIGO dargestellten corticalen Aktivierungen in den frontoparietalen Arealen des okulomotorischen Netzwerkes erlauben daher, die signifikanten Aktivierungen im Cerebellum im funktionellen Zusammenhang mit den Sakkaden assoziierten Netzwerken des Großhirns zu betrachten und zu diskutieren.

Beim Betrachten der cerebellären Aktivierungen fällt als erstes auf, dass in jeder Sakkaden-Aufgabe die vermalen Lobuli aktiviert sind (Abb. 6, 7, 8), jedoch kommt es im Gegensatz dazu in keiner CSA-Aufgabe zu vermalen Aktivierungen (Abb. 9, 10). Dieses Ergebnis stimmt mit Resultaten vorheriger Studien überein, in denen dem Vermis bereits eine Zugehörigkeit zur Ausführung von Sakkaden zugeteilt worden ist (20, 21, 56, 81).

Die einzelnen Aktivierungen des Vermis können den vermalen Lobuli VI, VII, VIII und IX zugeordnet werden. Nitschke et al., 2004 (56) formulierten bereits, dass die posterioren vermalen Lobuli VI – VII eine wichtige Rolle in der Kontrolle aller sakkadischen

Augenbewegungen spielen. Zusätzlich haben elektrophysiologische Experimente und klinische Daten die Kontrolle der sakkadischen Augenbewegungen innerhalb der vermalen Lobuli VI-VII näher definiert als selektive Kontrolle der Sakkaden-Metrik (30, 41, 80) und der Sakkadenanpassung (9, 21). Das wird durch Daten aus Läsionsstudien bestätigt, in denen unilaterale Läsionen des okulomotorischen Vermis zu hypometrischen ipsilateralen und hypermetrischen kontralateralen Sakkaden führen (7, 12, 16).

Die vermalen Aktivierungen der Lobuli VI und VII in den Sakkaden GO Aufgaben bestätigen ebenfalls die Ergebnisse von Helmchen et al., 2003, (35), die posteriore Aktivierungen in den vermalen Lobuli VI und VII während der Ausführung selbst bestimmter horizontaler Sakkaden aufgezeigt haben.

Aufgrund der Darstellbarkeit der Aktivierungen in den funktionellen Arealen des Großhirns, die dem okulomotorischen Netzwerk zugeordnet werden, können die vermalen Aktivierungen in den Sakkaden-Aufgaben eindeutig der Verarbeitung der Sakkadensteuerung zugeordnet werden. Und somit die funktionelle Beteiligung des Cerebellums speziell der vermalen Lobuli bei der Verarbeitung und der Ausführung von Sakkaden nachgewiesen werden.

Das Aufgabendesign in der Studie von Helmchen et al., 2003, (35) beinhaltete jedoch keine Aufteilung der Aufgaben in die Phasen der Sakkadenplanung und der Sakkadenausführung. Und somit war es bisher nicht möglich zu definieren, ob die Aktivierungen in den vermalen Lobuli VI und VII eine bestimmte Funktion speziell während der Sakkadenplanung oder während der Sakkadenausführung übernehmen. Durch die Ausführung von Sakkaden-Aufgaben mit vier verschiedenen Cue-Signalen und den zwei verschiedenen Ausführungssignalen GO und NOGO ist es in dieser Studie jedoch möglich eine differenzierte Aussage über die Aktivierungen in den vermalen Lobuli VI, VII, VIII und IX in Bezug auf ihre funktionelle Beteiligung zur Sakkadenplanung und Sakkadenausführung zu treffen. Darauf soll in der Frage 4.2. in dieser Studie näher eingegangen werden.

4.2 Die funktionelle cerebelläre Organisation bei der Ausführung im Vergleich zur Vorbereitung einer Sakkade.

Durch den Vergleich der Sakkaden GO Aufgaben mit den Sakkaden NOGO Aufgaben soll diskutiert werden, welche funktionelle Aufgaben innerhalb der Vorbereitung und der Ausführung einer Sakkade von den verschiedenen vermalen Lobuli wahrgenommen werden.

Die Aktivierungen in den vermalen Lobuli VI und VII kommen sowohl in den Sakkaden GO Aufgaben als auch in den Sakkaden NOGO Aufgaben vor (Abb. 6, 7, 8). Die Aktivierungen in den vermalen Lobuli VI, VII in den beiden Sakkaden NOGO Aufgaben (Abb. 8) allerdings lassen vermuten, dass es sich eher um ein Sakkaden vorbereitendes Areal handelt. Denn in diesen zwei Aufgaben kommt es, wie in den Sakkaden GO Aufgaben, zwar zur Vorbereitung aber, im Gegensatz zu den Sakkaden GO Aufgaben, nicht zur Ausführung einer Sakkade.

Jedoch ist unklar welche Funktion die vermalen Lobuli VI und VII bei der Vorbereitung einer Sakkade innerhalb des Sakkadennetzwerkes übernehmen.

Die Aufgabe POSNOGO dient in dieser Studie zur Überprüfung, ob es im Cerebellum funktionelle Areale gibt, die an der Steuerung und Verarbeitung der räumlichen Position einer Sakkade innerhalb des Sakkadennetzwerkes beteiligt sind.

Vergleicht man die vermalen Aktivierungen der beiden Sakkaden NOGO Aufgaben (Abb. 8) und der POSNOGO Aufgabe (Abb. 11) fällt auf, dass es bei der POSNOGO Aufgabe in der es zur reinen Vorbereitung einer räumlichen Position kommt, keine vermalen Aktivierungen darstellbar sind. Daher scheinen die vermalen Lobuli VI und VII nicht an der Vorbereitung und Verarbeitung der räumlichen Ausrichtung einer Sakkade funktionell beteiligt zu sein.

Die Abb. 14 zeigt, dass es im Cortex dagegen funktionelle Aktivierungen bei der Verarbeitung der räumlichen Position innerhalb des der Okulomotorik zugeordneten FEF gibt.

Die Ergebnisse deuten daraufhin, dass es sich bei den vermalen Lobuli VI und VII also eher um allgemein okulomotorisch vorbereitende Areale handelt, deren genauen Funktionen innerhalb der Sakkadenvorbereitung in weiteren Studien zugeordnet werden müssen.

Im Gegensatz zu den in allen Sakkaden-Aufgaben vorhandenen Aktivierungen in den vermalen Lobuli VI / VII lassen sich die Aktivierungen in den vermalen Lobuli VIII und IX einzig in den beiden Aufgaben AVIGO und AEFFGO darstellen (Abb. 6, 7).

Bereits in der Studie von Helmchen et al., 2003 (35) konnten Aktivierungen im vermalen Lobulus IX während der Ausführung willkürlicher horizontaler Sakkaden dargestellt werden. In dieser Studie konnte, bedingt durch das Aufgabendesign, keine Unterscheidung der funktionellen Zugehörigkeit dieses Areals zur Vorbereitungs- oder Ausführungsphase einer Sakkade getroffen werden. In der vorliegenden Studie dagegen führt die fehlende Aktivierung in den vermalen Lobuli VIII und IX in den Sakkaden NOGO Aufgaben (Abb. 8) zu der Vermutung, dass es sich um ein funktionelles Areal, das nur bei der Ausführung einer Sakkade aktiv ist, handeln könnte. Allerdings ist damit nicht klar definiert, welche genaue Aufgabe dieses Areal in dem funktionellen Netzwerk während der Sakkaden Ausführung übernimmt.

Helmchen et al., 2003 (35) definieren das Cerebellum als einen Teil des „Feedback Kontroll Systems“ für die Sakkadenausführung. Da die Aktivierungen der Lobuli VIII und IX nur in den beiden Sakkaden GO Aufgaben, in denen es zur Sakkadenausführung kommt, auftreten, könnte das Fehlen dieser Aktivierungen in den beiden Sakkaden NOGO Aufgaben, in denen es nur zur Sakkadenvorbereitung kommt, die funktionelle Zugehörigkeit der vermalen Lobuli VIII und IX zu dem funktionellen „Feedback Kontroll System“ während der Sakkaden Ausführung belegen.

Ramnan et al., 2000, (65) vermuten, dass das Cerebellum im Rahmen des „Feedback Kontroll Systems“, neben dem posterior parietalen Cortex, speziell an der Verarbeitung der Propriozeptiven und Efferenzkopie-Signale für die Koordinierung von Bewegungen beteiligt ist (65). Entsprechend der Aktivierungen in den Lobuli VIII und IX bei den Aufgaben AVIGO und AEFFGO in dieser Studie könnten dies die funktionellen Areale sein, die eine Efferenzkopie benutzend, die exakte Umsetzung des Sakkadenentwurfs bei der Sakkadenausführung innerhalb des „Feedback Kontroll System“ kontrollieren.

Diese These wird durch das Fehlen von funktionellen Aktivierungen in den vermalen Lobuli VIII und IX während der Aufgabe ANIGO (Abb. 7) erhärtet.

In dieser Aufgabe kommt es, bedingt durch das Aufgabendesign, nicht zur Vorbereitung einer Sakkade. Daher dürfte es in dieser Aufgabe auch nicht zur Kontrolle der fehlerfreien Umsetzung des Sakkadenentwurfs bei der Sakkadenausführung innerhalb des „Feedback Kontroll System“ kommen. Das würde das Fehlen einer funktionellen Aktivierung in den vermalen Lobuli VIII, IX in der Aufgabe ANIGO erklären und die oben genannte Hypothese bestätigen.

Die Aktivierungen in den vermalen Lobuli VI, VII scheinen also im okulomotorischen Netzwerk funktionell an der Sakkadenplanung, aber nicht an der Vorbereitung der Richtung im Raum der Sakkade, zugehörig zu sein. Während die vermalen Lobuli VIII, IX im okulomotorischen Netzwerk neben dem posterior parietalen Cortex innerhalb des „Feedback Kontroll System“ an der Kontrolle der korrekten Umsetzung des Sakkadenentwurfs bei der Sakkadenausführung beteiligt sind.

4.3 Darstellung der Beteiligung des Cerebellums an der Mnemonik-Kontrolle bei der Ausführung von Sakkaden

In der vorliegenden Studie konnten nur bei der Sakkaden-Aufgabe AVIGO (Abb. 6) und bei der Aufgabe POSNOGO (Abb. 11) Aktivierungen im linken cerebellären Hemisphären Lobulus H VIIB dargestellt werden.

Bereits in der Studie von Nitschke et al., 2004, (56) konnten während der Durchführung von selbst gesteuerten Sakkaden, zu einem im Gedächtnis bereits bekannten Zielpunkt, Aktivierungen in diesem Lobulus gezeigt werden. Nitschke et al., 2004, (56) interpretierten dies als Beweis dafür, dass das Cerebellum neben der Verarbeitung von Motorik und Okulomotorik, auch an der Mnemonik-Kontrolle von Sakkaden beteiligt ist. Wobei Mnemonik für die im cerebralen Gedächtnis gespeicherten Sakkadenausführungen zu bestimmten Zielpunkten steht.

Um die funktionelle Zugehörigkeit der Aktivierungen im linken Hemisphären Lobulus H VIIB zur Mnemonik-Kontrolle zu belegen, wurden in der Studie von Nitschke et al., 2004, (56) außerdem die corticalen Aktivierungen untersucht. So konnten in den Aufgaben Aktivierungen in den prefrontalen Arealen des cerebralen Cortex dargestellt werden. Bereits Middleton und Strick, 2000, (53) formulierten, dass neuronale Aktivität innerhalb des Cerebellums mit gleichzeitiger neuronaler Aktivität im Prefrontalen Cortex stark zusammenhängen mit kognitiven Funktionen (53), zu denen auch die Mnemonik zählt. Dies bekräftigte die Vermutung der funktionellen Zugehörigkeit der cerebellären Aktivierungen im Hemisphären Lobulus H VIIB zur Mnemonik-Verarbeitung.

Um auch die Aktivierungen in diesem Lobulus in der vorliegenden Studie funktionell detailliert zuordnen zu können, wurden daher auch hier die corticalen Aktivierungen zusätzlich dargestellt. Die Aktivierungen des linken cerebellären Hemisphären

Lobulus H VIIB während der AVIGO Aufgabe in der vorliegenden Studie werden ebenfalls von Aktivierungen in den prefrontalen Arealen des cerebralen Cortex begleitet (Abb. 5). Dies verstärkt den Verdacht, dass es sich in der vorliegenden Studie um

dieselben, die Mnemonik-Kontrolle der Sakkaden beinhaltende, funktionellen Aktivierungen wie in der Studie von Nitschke et al., 2004, (56), handelt.

Aufgrund des Aufgabendesigns der vorliegenden Studie ist allerdings eine differenziertere Zuordnung zur speziellen Funktion der Mnemonik-Kontrolle während der Ausführung von Sakkaden möglich. Die Aktivierung im linken cerebellären Hemisphären Lobulus H VIIB in der Aufgabe POSNOGO, in der es zur reinen gedanklichen Vorbereitung einer räumlichen Position im Raum kommt, weist daraufhin, dass es sich um ein funktionelles Areal handeln könnte, das speziell an der die Richtung im Raum bezogene Mnemonik-Kontrolle der Sakkaden Ausführung beteiligt ist.

Das heißt, dass die im Gedächtnis bereits existierende bestimmte räumliche Ausrichtung einer Sakkade in diesem Areal funktionell verarbeitet zu werden scheint, wenn es zur tatsächlichen Ausführung dieser Sakkade kommt.

Middleton und Strick, 1994, (52) haben nachgewiesen, dass Neurone des cerebellären Nukleus Dentatus via Thalamus zum Prefrontalen Cortex im Primaten projizieren, eine Region die an der kognitiven Verarbeitung des räumlichen Arbeitsgedächtnisses beteiligt ist. Da in der Aufgabe POSNOGO ebenfalls der Prefrontale Cortex aktiviert ist, würde dies die Vermutung, dass es sich bei der funktionellen Aktivierung des linken Lobulus H VIIB um die funktionelle Steuerung bei der Ausführung einer Sakkade zu einem, bereits im cerebralen Gedächtnis gespeicherten, bestimmten Zielpunkt handelt, bekräftigen.

Innerhalb der vorliegenden Studie wird diese Hypothese durch die Tatsache das es im Gegensatz zu der Sakkaden GO Aufgabe AVIGO bei den Sakkaden NOGO Aufgaben (Abb. 8), in denen es zur Vorbereitung aber nicht zur Ausführung einer Sakkade kommt, keine Aktivierungen innerhalb des linken Hemisphären Lobulus VIIB gibt, verstärkt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie deuten daraufhin, dass der linke cerebelläre Hemisphären Lobulus H VIIB nicht nur, wie bereits von Nitschke et al., 2004, (56) beschrieben, die allgemeine Mnemonik-Kontrolle der Sakkaden übernimmt, sondern es sich im Rahmen der Mnemonik-Kontrolle speziell um die Verarbeitung eines bereits cerebral gespeicherten räumlichen Zielpunktes der Sakkaden Ausführung handelt.

4.4 Vergleich der cerebellären funktionellen Beteiligung bei der Steuerung von Sakkaden und der Verarbeitung von Coverter Verschiebung der Aufmerksamkeit (CSA). Existiert die teilweise im Cortex vorhandene starke Überlappung der Areale, denen funktionell die Verarbeitung der Coverten Verschiebung der Aufmerksamkeit und der Sakkaden zugeordnet werden, auch im Cerebellum.

Bereits Tesche & Karhu, 2000, (82) haben vermutet, dass die funktionelle Rolle des Cerebellums nicht auf die Kontrolle der Motorik beschränkt ist, sondern dass das Cerebellum in Erwartung somatosensorischer Ereignisse aktiviert zu werden scheint, selbst wenn diese Ereignisse keine tatsächliche Antwort erfordern.

So ist die Rolle der cerebellären Hemisphären bei kognitiven Prozessen, wie z. B. beim Lernen, in früheren Studien belegt worden (25, 69, 76) und Dietrich et al., 2000, (22) vermuten sogar, dass die Aktivierungen in den cerebellären Hemisphären hauptsächlich mit der Coverten Verschiebung der Aufmerksamkeit assoziiert zu sein scheinen.

Um nachzuweisen, dass das Cerebellum unabhängig von der funktionellen Beteiligung am Sakkaden Netzwerk auch an der Verarbeitung und Steuerung von der Coverten Verschiebung der Aufmerksamkeit beteiligt ist, wurden in der vorliegenden Studie die CSA-Aufgaben mit den Sakkaden-Aufgaben verglichen.

Durch den direkten Ergebnisvergleich zwischen den Sakkaden GO Aufgaben (Abb. 6, 7) und den CSA GO Aufgaben (Abb. 9) wird deutlich, dass bei beiden die Hemisphären Lobuli H VI und H Cr I bilateral aktiviert sind. Das stimmt mit Ergebnissen früherer Studien, in denen sowohl in den okulomotorischen Tasks als auch bei der Coverten Verschiebung der Aufmerksamkeit die cerebellären Hemisphären Lobuli H VI und H Cr I aktiviert waren (1, 31, 43), überein. Die cerebellären Hemisphären scheinen also, unabhängig von der Okulomotorik, auch bei der funktionellen Verarbeitung der Coverten Verschiebung der Aufmerksamkeit beteiligt zu sein.

Es ist jedoch noch nicht geklärt, ob die cerebellären Hemisphären Lobuli bei der okulomotorischen Verarbeitung und bei der Coverten Verschiebung der Aufmerksamkeit die gleichen funktionellen Aufgaben übernehmen. Auffallend ist, dass in den CSA-Aufgaben, im Gegensatz zu den Sakkaden-Aufgaben, keine Aktivierungen in den bereits bekannten Arealen des okulomotorischen Vermis dargestellt werden konnten (Abb. 9). Bereits Allen et al., 1997 (1), konnten bei der Ausführung von Aufmerksamkeits Tasks keinerlei Aktivierung in den motorischen Arealen des Cerebellums zeigen. Umgekehrt gab es eine Aktivierung in den Aufmerksamkeit assoziierten Arealen des Cerebellum bei der

Ausführung von Motor Tasks. Sie vermuteten daher, dass die Initiierung von motorischen Bewegungen ein gewisses Maß an selektiver Aufmerksamkeit benötigt.

Weiterhin fällt auf, dass die Aktivierungen der Sakkaden-Aufgaben eine größere flächenmäßige Ausdehnung in Bezug auf die Aktivierungen in den Hemisphären Lobuli H VI / H Cr I als bei den CSA-Aufgaben haben. Denn bei den CSA-Aufgaben zeigen nur die CSNIGO und die CSA NOGO Aufgaben (Abb. 9, 10) dieselben flächenmäßig ausgedehnten Aktivierungen in den Lobuli H Cr I wie bei den Sakkaden-Aufgaben (Abb. 6, 7, 8). Daher könnte man vermuten, dass die Verarbeitung einer okulomotorischen Bewegung eine größere funktionelle Kapazität für die Koordination beansprucht als die Verarbeitung einer imaginären Coverten Verschiebung der Aufmerksamkeit und sich dies in der Größe der funktionellen Aktivierungsfläche in den Lobuli H VI / H Cr I widerspiegelt.

Ergänzend dazu beschrieben auch Indovina und Sanes, 2001, (39) in ihrer Studie, dass die beim gleichzeitigen Ausführen von motorischen Fingerbewegungen und visueller Aufmerksamkeit darstellbaren cerebellären Aktivierungen über die aktivierten Areale bei der alleinigen motorischen Ausführung oder der alleinigen visuellen Aufmerksamkeit-Ausführung zugehörigen Aktivierungen stark hinausragten. Dass von der Größe der Aktivierungsfläche auf die Intensität der cerebellären Aufmerksamkeitsverarbeitung geschlossen werden kann, belegen die Auswertungen der Aktivierungsflächen in der CSNIGO und den CSA NOGO Aufgaben.

Die CSNIGO Aufgabe, in der der Proband mit dem Cue-Signal keine Vorinformation erhält, und die CSA NOGO Aufgaben (Abb. 9, 10), in denen es für den Probanden zu einem nicht vorhersehbaren Abbruch der bereits geplanten Aufgabe kommt, zeigen im Gegensatz zu den restlichen CSA-Aufgaben flächenmäßig ausgedehntere Aktivierungen in den Hemisphären Lobuli H Cr I. Gleichzeitig waren in diesen Aufgaben die Aktivierungen innerhalb des Lobuli H VI mit T- Werten > 9 (Tab. 10, 11) signifikant stärker als bei den übrigen CSA GO Aufgaben. Die Tatsache, dass die Aktivierungen in diesen Aufgaben in ihrer Ausdehnung und Aktivierungsstärke denen der Sakkaden-Aufgaben ähneln, könnte bedeuten, dass die Ausführung einer Coverten Verschiebung der Aufmerksamkeit ohne die vom Probanden erwarteten Informationen zur Vorbereitung dieser oder bei einem für den Probanden nicht vorhersehbaren Nicht-Ausführen der geplanten CSA-Aufgabe eine verstärkte funktionelle Verarbeitung der Aufmerksamkeit nötig ist, die der für die Koordination, Planung und Korrektur einer okulomotorischen Bewegung nötigen Aufmerksamkeit entspricht. Im Gegensatz zu der anscheinend geringer erforderlichen

Aufmerksamkeit bei Verarbeitung einer imaginären Coverten Verschiebungen der Aufmerksamkeit mit voller Vorinformation und Ausführung.

Die bei okulomotorischen Bewegungen nötige Grundaufmerksamkeit sowie die allgemeine Coverte Verschiebung der Aufmerksamkeit scheinen also unabhängig voneinander in den cerebellären Hemisphären Lobuli H VI funktionell verarbeitet zu werden. Wogegen die für die Koordination, Planung und Korrektur von okulomotorischen Bewegungen sowie von unvorhersehbaren Änderungen einer bereits entworfenen imaginären CSA nötige gesteigerte Aufmerksamkeit funktionell zusätzlich in den cerebellären Hemisphären Lobuli H Cr I verarbeitet zu werden scheint.

Diese Hypothese wird durch die Ergebnisse der durchgeführten Anovaberechnung (AGO)-(CSGO) bestätigt. Die in dieser Berechnung darstellbaren Aktivierungen entsprechen, wie bereits in Kapitel 3.10 erklärt, der rein okulomotorischen Verarbeitung im Cerebellum. Hierbei lassen sich neben den vermalen Aktivierungen nur in den Hemisphären Lobuli H VI bilateral Aktivierungen darstellen (Abb. 13). In den CSA-Aufgaben konnten, wie bereits oben erläutert, auch Aktivierungen in den Hemisphären Lobuli H VI dargestellt werden.

Da dieses funktionelle Areal sowohl in der nur die Okulomotorik beinhaltende Anovaberechnung als auch in den CSA-Aufgaben aktiviert ist, würde dies die Hypothese bestätigen, dass es sich um ein funktionelles Areal, das mehr übergeordnete Aufmerksamkeit verarbeitet, handelt. Und zwar unabhängig voneinander, sowohl bei der Verarbeitung von der für die Sakkadenausführung nötige Grundaufmerksamkeit als auch bei der Verarbeitung von Coverter Verschiebung der Aufmerksamkeit.

Wogegen die Nicht-Darstellbarkeit von Aktivierungen in dem Hemisphären Lobuli H Cr I in der Anovaberechnung die Vermutung bestätigt, dass es sich hierbei um das funktionelle Areal für die Verarbeitung von nicht selektiver Aufmerksamkeit handelt, unabhängig davon ob es sich bei dem Effektor um Sakkaden oder Coverter Verschiebung der Aufmerksamkeit handelt. Somit scheint die funktionelle Überlappung der Sakkaden- und der CSA-Areale, die bereits im Cortex existiert, auch im Cerebellum in den Hemisphären Lobuli H VI und H Cr I vorhanden zu sein.

Im direkten Ergebnis des Vergleiches der Sakkaden- und der CSA-Aufgaben fällt eine weitere Aktivierung auf, die auf eine funktionelle Überlappung der Sakkaden- und CSA-Netzwerke im Cerebellum hindeutet. Dabei handelt es sich um den rechten Hemisphären Lobulus H VIIIB. Um dies zu erläutern sollen zunächst die bekannten Projektionen des Cortex zu diesem Lobulus betrachtet werden.

Es ist bekannt, dass die prefrontalen Areale des Cortex zu den Hemisphären Lobuli H VI / H VII und die parietalen corticalen Areale zu den Lobuli H VII / H VIII projizieren (10). Dem posterioren parietalen Cortex (PPC) werden sowohl die Triggerung von Sakkaden (4) als auch Funktionen im Verschieben der räumlichen Aufmerksamkeit (Shifting Spatial Attention) (45) zugeschrieben. Im Prefrontalen Cortex können bei der Coverten Verschiebung der Aufmerksamkeit als auch bei der Ausführung von Sakkaden Aktivierungen dargestellt werden. Jueptner et al., 1997, (40) ordnen den Prefrontalen Cortex außerdem funktionell der Aufmerksamkeit bei Bewegungen zu.

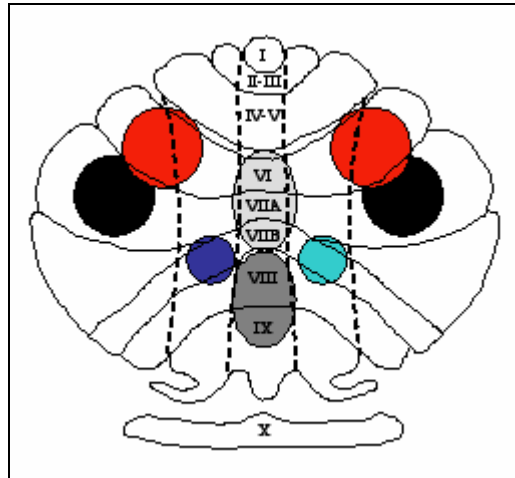
Die Tatsache, dass die beiden Areale des Cortex bei denen bereits eine funktionelle Überlappung des Sakkaden- und des CSA-Netzwerkes bekannt ist, zum selben cerebellären Lobulus projizieren und dieser Lobulus unabhängig sowohl bei Sakkaden- als auch bei CSA-Aufgaben aktiviert ist, deutet auf eine ebenfalls in diesem cerebellären Lobulus existierende funktionelle Überlappung hin.

Der Vergleich der beiden Aufgaben CSEFFNOGO (Abb. 10) und AEFNOGO (Abb. 8) soll dies belegen. Bedingt durch das Aufgabendesign, kommt es bei CSEFFNOGO nur zur reinen Vorbereitung einer gezielten Coverten Verschiebung der Aufmerksamkeit und bei AEFNOGO zur reinen Sakkaden Vorbereitung. Und in beiden Aufgaben ist H VIIIB rechts aktiviert.

In der vorliegenden Studie deuten die Aktivierungen im rechten cerebellären Hemisphären Lobulus H VIIIB daraufhin, dass es sich hierbei um ein funktionelles Areal, das ebenfalls an beiden funktionellen Netzwerken beteiligt zu sein scheint, handelt und die aus dem Cortex bekannte funktionelle Überlappung der Sakkaden- und der CSA-Netzwerke auch im Cerebellum vorhanden ist.

Die genaue funktionelle Aufgabe des rechten Hemisphären Lobulus H VIIIB in den Netzwerken der Okulomotorik und der Coverten Verschiebung der Aufmerksamkeit muss allerdings in weiteren Studien näher untersucht werden.

4.5 Graphische Zusammenfassung der Diskussion



	Die vermalen Lobuli VI, VII sind funktionell an der Planung von Sakkaden beteiligt
	Die vermalen Lobuli VIII, IX sind unter Verarbeitung der Efferenzkopie für die exakte Umsetzung des Sakkadenentwurfes während der Ausführung von Sakkaden zuständig.
	Der linke Hemisphären Lobulus H VIIB verarbeitet die auf die Richtung im Raum bezogene Mnemonik Kontrolle bei der Ausführung von Sakkaden.
	Der rechte Hemisphären Lobulus H VIIB ist sowohl bei der gedanklichen Vorbereitung der Coverten Verschiebung der Aufmerksamkeit als auch der Sakkaden beteiligt.
	Die Hemisphären Lobuli H VI sind funktionell an der, zur corticalen Verarbeitung von Sakkaden nötigen, Grundaufmerksamkeit und der allgemeinen Coverten Verschiebung der Aufmerksamkeit beteiligt.
	Die Hemisphären Lobuli H Cr I sind an der funktionellen Verarbeitung der zur Koordination, Planung und Korrektur von Sakkaden nötigen gesteigerten Aufmerksamkeit sowie den nicht vorhersehbaren Änderungen im Ablauf der Coverten Verschiebung der Aufmerksamkeit beteiligt.

Abb. 15 Die funktionellen Aktivierungen, die in der vorliegenden Studie diskutiert wurden, sind auf ein anatomisches Kleinhirnschema in dem die Lobuli nach Larsell zugeordnet sind aufgetragen. Die einzelnen Aktivierungen sind den cerebellären Lobuli zugeordnet und nebenstehend werden deren funktionelle Aufgaben, welche in der vorliegenden Studie nachgewiesen werden konnten, erläutert.

5. Zusammenfassung

In Studien ist bereits das corticale Netzwerk der Sakkadensteuerung beim Menschen bildmorphologisch dargestellt worden. Das Erste Ziel dieser fMRI Studie ist der Nachweis der funktionellen Beteiligung des Cerebellums bei der Sakkadensteuerung und den einzelnen cerebellären Lobuli die Funktion an der Abstimmung der einzelnen Sequenzen der Sakkadenplanung und der Sakkadenausführung diesem funktionellen Schaltkreis zuzuordnen.

Die Beteiligung des Cerebellums speziell an der Verarbeitung der Aufmerksamkeit im okulomotorischen Netzwerk ist noch weites gehend unbekannt. Das Zweite Ziel dieser Studie ist es daher nachzuweisen, ob das Cerebellum an der Verarbeitung der Aufmerksamkeit innerhalb der Sakkadensteuerung funktionell beteiligt ist und unabhängig davon auch die Coverte Verschiebung der Aufmerksamkeit cerebellär verarbeitet wird. Ob es sich dabei um dieselben cerebellären Areale handelt und somit eine Überlappung der funktionellen Verarbeitung von Sakkaden und Coverter Verschiebung der Aufmerksamkeit (CSA) im Cerebellum, wie fürs Großhirn bekannt, existiert gilt es nachzuweisen.

16 gesunde Probanden zwischen 21 und 39 Jahren führten 6 Sakkaden-, 6 Coverte Verschiebung der Aufmerksamkeit (CSA)- und 1 Positions Aufgaben aus. Die Aufgaben bestanden aus einer Vorbereitungsphase, in der die Sakkade oder die Coverte Verschiebung der Aufmerksamkeit gedanklich vorbereitet wurde und einer Ausführungsphase, in der die Probanden den jeweiligen Entwurf ausführten (GO-Aufgaben) oder das Signal zum nicht Ausführen (NOGO-Aufgabe) bekamen.

Die funktionellen Bilddaten wurden an einem Siemens Trio 3 Tesla MRT Scanner gemessen. Für die Auswertung mit „SPM 2“ wurden die als Epi Sequenz aufgenommenen Bilddaten einem Time Slicing, einer Bewegungskorrektur (Qualitätsstufe 1, Interpolationsmethode „7th Degree B-Splines“), einer Normalisation und einer zeitlichen und einer räumlichen Glättung mit einem Gaußfilter mit Smoothingfaktor 6,56 x 6,56 x 8 mm unterzogen. Von jedem Einzelprobanden wurde eine First-Level-Analyse, in die nur die fehlerfreien Onsets aufgenommen wurden, durchgeführt. Nachfolgend wurden für die 13 Gruppenanalysen Second-Level-Analysen durchgeführt und mit $p = 0,005$ und 20 Voxel, betrachtet. Die anatomischen Zuordnungen erfolgten nach dem Schmahmann Atlas (73).

Die vermalen Lobuli VI und VII zeigten in allen Sakkaden GO und NOGO Aufgaben Aktivierungen. Die vermalen Lobuli VIII und IX dagegen waren nur in zwei Sakkaden GO

Aufgaben aktiviert. Die cerebellären vermalen Lobuli VI, VII können daher im okulomotorischen Netzwerk funktionell der Planung einer Sakkade zugeordnet werden. Während die cerebellären vermalen Lobuli VIII, IX im okulomotorischen Netzwerk neben dem Posterior Parietalen Cortex der Verarbeitung der Efferenzkopie für die exakte Umsetzung des Sakkadenentwurfs bei der Ausführung einer Sakkade zuzuordnen sind. Nur in der Sakkaden GO Aufgabe AVIGO und der Positionsaufgabe POSNOGO sind Aktivierungen in dem linken Hemisphären Lobulus H VIIB darstellbar. Die in diesen beiden Aufgaben ebenfalls darstellbaren Aktivierungen in den prefrontalen Arealen des cerebralen Cortex belegen den Zusammenhang dieser funktionellen cerebellären Aktivierungen mit dem räumlichen Arbeitsgedächtnis und erlauben so die Schlussfolgerung, dass der linke cerebelläre Hemisphären Lobulus H VIIB die funktionelle Steuerung bei der Ausführung einer Sakkade zu einem, bereits im cerebralen Gedächtnis gespeicherten, bestimmten Zielpunkt im Rahmen der Mnemonik Kontrolle verarbeitet. Sowohl in den Sakkaden-Aufgaben als auch in den CSA-Aufgaben weisen die Hemisphären Lobuli H VI und H Cr I funktionelle Aktivierungen auf. Die Aktivierungen in den Sakkaden-Aufgaben weisen eine größere flächenmäßige Ausdehnung in den Lobuli H Cr I auf als die CSA-Aufgaben. Nur die CSNIGO- und CSANOGO Aufgaben weisen dieselbe flächenmäßige Ausdehnung in den Lobuli H Cr I auf. Die bei der corticalen Verarbeitung von Sakkaden nötige Grundaufmerksamkeit sowie die allgemeine Covert Verschiebung der Aufmerksamkeit scheint daher in den cerebellären Hemisphären Lobuli H VI funktionell verarbeitet zu werden. Wogegen die für die Koordination, Planung und Korrektur von Sakkaden, sowie nicht vorhersehbare Änderungen im Ablauf der Coverten Verschiebung der Aufmerksamkeit, nötige gesteigerte Aufmerksamkeit dagegen zusätzlich in den cerebellären Hemisphären Lobuli H Cr I funktionell verarbeitet zu werden scheint. Somit scheint die funktionelle Überlappung der Sakkaden- und der CSA-Areale die bereits im Cortex existiert auch im Cerebellum in den Hemisphären Lobuli H VI und H Cr I vorhanden zu sein. Durch die Darstellung von funktionellen Aktivierungen in dem rechten Hemisphären Lobulus H VIIB sowohl in der Aufgabe in der es zur rein gedanklichen Vorbereitung einer Sakkade (AEFFNOGO) als auch in der Aufgabe in der es zu rein gedanklichen Vorbereitung einer Coverten Verschiebung der Aufmerksamkeit (CSEFFNOGO) kam, konnte ein weiteres funktionelles Areal dargestellt werden, das ebenfalls an beiden Netzwerken funktionell beteiligt zu sein scheint. Die genaue Aufgabe dieses Lobulus in diesen beiden Netzwerken muss in weiteren Studien untersucht werden.

6. Literaturverzeichnis

(1)

Allen G, Buxton RB, Wong EC, Courchesne E: Attentional activation of the cerebellum independent of motor involvement. *Science* 275, 1997, S. 1940-1943

(2)

Andersen RA: The role of the inferior parietal lobule in spatial preception and visual-motor integration. In: Plum F, Mountcastle V B: *The nervous system*, Vol 1 Am Physiol Soc, M.D. Bethesda, 1987, S. 483-518

(3)

Andersen RA, Brotchie PR, Mazzoni P: Evidence for the lateral intraparietal area as the parietal eye field. *Curr Opin Neurobiol.* 2, 1992, S. 840-846

(4)

Anderson RA, Gnadt JW: Posterior parietal cortex. In: Wurtz R H, Goldberg M E: *The neurobiology of saccadic eye movements, Review of oculomotor research*, Vol.3, Elsevier, Amsterdam, 1989, S. 315-335

(5)

Anderson TJ, Jenkins IH, Brooks DL, Hawken MB, Frackowiak RSJ, Kennard C: Cortical Control of saccades and fixation in man, A PET study. *Brain* 117, 1994, S. 1073-1084

(6)

Astruc J: Corticofugal connections of area 8 (frontal eye field) in *Macaca Mulatta*. *Brain Res* 33, 1971, S. 241

(7)

Aschoff JC, Cohen B: Changes in saccadic eye movements produced by cerebellar cortical lesions. *Exp Neurol* 32, 1971, S. 123-133

(8)

Astafiev SV, Shulman GL, Stanley CM, Snyder AZ, van Essen DC, Corbetta M: Functional organization of human intraparietal and frontal cortex for attending, looking and pointing. *J. Neurosci* 23, 2003, S. 4689-4699

(9)

Barash S, Melikyan A, Sivakov A, Zhang M, Glickstein M, Thier P: Saccadic dysmetria and adaption after lesions of the cerebellar cortex. *J. Neurosci* 19, 1999, S. 10931-10939

(10)

Brodal P, Bjaalie JG: Organisation of the pontine nuclei. *Neurosci Res* 13, 1992, S. 83-118

(11)

Büttner-Ennever J: Paramedian tract cell groups: A review of connectivity and oculomotor function. In: Shimazu H, Shinoda Y: Vestibular and brain stem control of eye, head and body movements. Karger, Tokyo, 1992, S. 323

(12)

Büttner U: Eye movements deficits in cerebellar disease. In: Becker U, Deubel H, Mergner T: editors. Current oculomotor research. New York: Plenum Press, 1999, S. 383-389

(13)

Büttner U, Fuchs AF, Markert-Schwab G, Buckmaster P: Fastigial nucleus activity in the alert monkey during slow eye and head movements. *J. Neurophysiol* 65, 1991, S. 1360-1371

(14)

Büttner-Ennever J, Horn A: Neuroanatomy of saccadic omnipause neurons in nucleus raphe interpositus. In: Fuchs A, Brandt T, Büttner U, Zee D: Contemporary ocular motor and vestibular research: A tribute to D.A. Robinson, Thieme, Stuttgart, 1994, S. 488

(15)

Büttner U, Helmchen C, Büttner-Ennever J: The localizing value of nystagmus in brainstem disorders. *Neuro-ophthalmology* 15, 1995, S. 283

(16)

Büttner U, Straube A: The effect of cerebellar midline lesions on eye movements. *Neuroophthalmology* 15, 1995, S. 75-82

(17)

Colby CL, Duhamel JR: Heterogeneity of extrastriate visual areas and multiple parietal areas in the macaque monkey. *Neuropsychologia* 29, 1991, S. 517-537

(18)

Corbetta M: Frontoparietal cortical networks for directing attention and the eye to visual locations: identical, independent, or overlapping neural systems? *Proc Natl Acad Sci USA* 95, 1998, S.831-838

(19)

Corbetta M, Kincade JM, Ollinger JM, McAvoy MP, Schulman GL: Voluntary orienting is dissociated from target detection in human posterior parietal cortex. *Nat. Neurosci.* 3, 2000, S. 292-297

(20)

Dejardin S, Dubois S, Bodart JM, Schiltz C, Delinte A, Michel C, Roucoux A, Crommelinck M: PET study of human voluntary saccadic eye movements in darkness: effect of task repetition on the activation pattern. *Eur. J. Neurosci.* 10, 1998, S. 2328-2336

(21)

Desmurget M, Pelisson D, Urquizar C, Prabalnc C, Alexander GE, Grafton ST: Functional anatomy of saccadic adaption in humans. *Nat. Neurosci.* 1, 1998, S. 524-528

(22)

Dietrich M, Bucher SF, Seelos KC, Brandt T: Cerebellar activation during optokinetic stimulation and saccades. *Neurology* 54, 2000, S. 148-155

(23)

Firbas W, Gruber H, Mayr R: Neuroanatomie, 2. überarbeitete Aufl., Wilhelm Maudrich, 1995, S. 140-143

(24)

Fox PT, Fox JM, Raichle ME: The role of cerebral cortex in the generation of voluntary saccades, a positron emission tomography study. J. Neurophysiol 54, 1985, S. 348-369

(25)

Friston KJ, Frith CD, Passingham RE, Liddle PF, Frackowiak RSJ: Motor practice and neurophysiological adaption in the cerebellum: A positron tomography study. Proc R Soc Lond B 248, 1992, S. 223-228

(26)

Friston KJ, Holmes AP, Poline JB, Grasby PJ, Williams SCR, Frackowiak RSJ, Tumer R: Analysis of fMRI time series revisited. Neuroimage 2,1995, S. 45-53

(27)

Friston KJ, Jezzard P, Tumer R: Analysis of functional MRI time-series. Human Brain Mapp 1, 1994 a, S. 153-171

(28)

Friston KJ: Testing for anatomically specified regional effects. Human Brain Mapp 5(2), 1997, S. 133-136

(29)

Friston KJ, Worsley KJ, Frackowiak RSJ, Maziotta JC, Evans AC: Assessing the significance of focal activation using their spatial extent. Human Brain Mapp 1, 1994 b, S. 210-220

(30)

Fuchs AF, Robinson FR, Sraube A: Role of the caudal fastigial nucleus in saccade generation, I. Neuronal discharge patterns, J. Neurophysiol 70, 1993, S. 1723-1740

(31)

Gao JH, Parsons LM, Bower JM, Xiong J, Li J, Fox PT: Cerebellum implicated in sensory acquisition and discrimination rather than motor control. *Science* 272, 1996, S. 545-547

(32)

Godoy J, Lüders H, Dinner DS, Morris HH, Willie E: Versive eye movements elicited by cortical stimulation of the human brain. *Neurology* 40, 1990, S. 296-299

(33)

Goldberg ME, Segraves MA: The visual and frontal cortices. In: Wurtz R H, Goldberg M E: *The neurobiology of saccadic eye movements, Review of oculomotor research, Vol.3*, Elsevier, Amsterdam, 1989, S. 283-313

(34)

Heide W, Binkofski F, Seitz RJ, Posse S, Nitschke MF, Freund HJ, Kömpf D: Activation of fronto-parietal cortices during memorized triple-step sequences of saccadic eye movements: An fMRI study. *Eur J. Neurosci* 13, 2001, S. 1177-1189

(35)

Helmchen C, Rambold H, Erdmann C, Mohr C, Sprenger A, Binkofski F: The role of the fastigial Nucleus in saccadic eye oscillations. *N.Y. Acad. Sci* 1004, 2003, S. 229-240

(36)

Herbst H, Thier P, Dichgans J, Petersen D: Deficit of smooth-pursuit eye movements in patients with extra-floccular cerebellar lesion. *Proc Xth Neuro-Ophthalmol. Soc. Meeting*, Freiburg, 1994, S. 42

(37)

Hoffman JE, Subramaniam B: The role of visual attention in saccadic eye movements. *Percept Psychophys* 57, 1995, S.787-795

(38)

Huber , Kömpf D: Thieme, 1997, S.50

(39)

Indovina I, Sanes JN: Combined visual attention and finger movement effects on human brain representations. *Experimental Brain Research* 140/3, 2001 S.

(40)

Jueptner M, Stephan KM, Frith CD, Brooks DJ, Frackowiak RSJ and Passingham RE: Anatomy of motor learning I. Frontal Cortex and attention to action. *J. Neurophysiol* 77 (3), 1997, S. 1313-1324

(41)

Kase M, Miller DC, Noda H: Discharge of Purkinje cells and mossy fibres in the cerebellar vermis of the monkey during saccadic eye movements and fixation. *J Physiol* 300 (London), 1980, S. 539-555

(42)

Kastner S, Pinsk MA, De Weerd P, Desimone R, Ungerleider LG: Increased activity in human visual cortex during directed attention in the absence of visual stimulation. *Neuron* 22, 1999, S.751-761

(43)

Kim SG, Ugurbil K, Strick PL: Activation of a cerebellar output nucleus during cognitive processing. *Science* 265, 1994, S. 949-951

(44)

Klose U, Erb M, Raddi A, Grodd W: Funktionelle Bildgebung mit der Magnetresonanztomographie. *Electromedica* 67, 1999, S. 27-36

(45)

Konen CS, Kleister R, Wittsack HJ, Brenner F, Seitz RJ: The encoding of saccadic eye movements within human posterior parietal Cortex. *Neuroimage* 22, 2004, S. 304-314

(46)

Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP, Kennedy DN, Hoppel BE, Cohen MS, Turner R and et al.: Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 89, 1992, S. 5675-5679

(47)

Lang W, Petit L, Höllinger P, Pietrzyk U, Tzourio N, Mazoyer B, Berthoz A: A positron emission tomography study of oculomotor imagery. NeuroReport 5, 1994, S. 921 -924

(48)

Langer T, Fuchs A, Scudder C, Chubb M: Afferents to the flocculus of the cerebellum in the rhesus macaque as revealed by retrograde transport of horseradish peroxidase. J. Comp Neurol 235, 1985, S. 1-25

(49)

Le TH, Pardo JV, Hu X: 4 T-fMRI study of nonspatial shifting of selective attention: cerebellar and parietal contributions. J Neurophysiol 79, 1998, S.1535-1548

(50)

Leichnetz GR, Smith DJ, Spencer RF: Cortical projections to the paramedian tegmental and basilar pons in the monkey. J. Comp Neurol 228, 1984, S. 388

(51)

Maunsell JHR, Sclar G, Nealey TA, DePriest DD: Extraretinal representations in area V4 in the macaque monkey. Visual Neurosci 7, 1991, S.b561-573

(52)

Middleton FA, Strick PL: Anatomical evidence for cerebellar and basalganglia involvement in higher cognitive function. Science 266, 1994, S.458-461, and Dentate output channels: motor and cognitive components. Prog Brain Res 114, 1997, S. 553-566

(53)

Middleton FA und Strick PL: Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. Brain Research Reviews Mar. 31(2-3), 2000, S.236-50

(54)

Mountcastle VB, Lynch JC, Georgopoulos A, Sakata H, Acuna C: Posterior parietal association cortex of the monkey: command functions for operations within extrapersonal space. J. Neurophysiol. 38, 1975, S. 871-908

(55)

Munoz D, Wurtz R: Fixation cells in monkey superior colliculus. I. Characteristics of cell discharge, J. Neurophysiol 70, 1993, S. 559

(56)

Nitschke MF, Binkofski F, Buccino G, Posse S, Erdmann D, Kömpf D, Seitz RJ, Heide W: Activation of Cerebellar Hemispheres in Spatial Memorization of Saccadic Eye Movements:an fMRI Study. Human Brain Mapping 22, 2004, S. 155-164

(57)

Nobre AC, Gitelman DR, Dias EC, Mesulam MM: Covert visual spatial orienting and saccades, overlapping neural systems. Neuroimage 11, 2000, S. 210-216

(58)

Noda H, Sugita S, Ikeda Y: Afferent and efferent connections of the oculomotor region of the fastigial nucleus in the macaque monkey. J. Comp Neurol 302, 1990, S. 330-348

(59)

Ogawa S, Lee TM, Nayak AS and Glynn P: Oxygenationsensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. Magn. Reson. Med. 14 ,1990, S. 68-78

(60)

Optican LM, Robinson DA: Cerebellar dependent adaptive control of primate saccadic system. J. Neurophysiol 44, 1980, S. 1058

(61)

Optican LM, Zee DS, Miles FA: Floccular lesions abolish adaptive control of post-saccadic ocular drift in primates. *Exp Brain Res* 44, 1986, S. 1058-1076

(62)

Paillard J: The contribution of peripheral and central vision to visually guided reaching. In: Ingle D, Goodale M, Mansfield R (eds) *Analysis of visual behaviour*, MIT Press, Cambridge, Mass., 1982, S.367-385

(63)

Petit L, Orssaud C, Tzourio N: Pet study of voluntary saccadic eye movements in humans: basalganglia – thalamocortical system and cingulate cortex involvement. *J. Neurophysiol* 69, 1993, S. 1009 -1017

(64)

Pierrot-Deseilligny C, Rivaud S, Gaymard B, Müri R, Vermersch AI: Cortical Control of saccades. *Ann. Neurol.* 37, 1995, S. 557-567

(65)

Ramnan N, Toni I, Passingham RE, Haggard P: The cerebellum and Parietal Cortex play a specific Role in Coordination: A Pet Study. *Neuroimage* 14, 2000, S. 899-911

(66)

Ritchie L: Effects of cerebellar lesions on saccadic eye movements. *J. Neurophysiol* 39, 1976, S. 1246

(67)

Robinson DL, Goldberg ME, Stanton GB: Parietal association cortex in the primate, sensory mechanisms and behavioral modulations, *J. Neurophysiol* 41, 1978, S. 910

(68)

Rohen J W: Funktionelle Neuroanatomie, 6.Aufl., Schattauer, Stuttgart, 2001, S. 132-134

(69)

Roland PE: Metabolic mapping of sensorimotor integration in the human brain. In: Bock G, O'Conner M, Marsh J, editors: Motor areas of the cerebral cortex. Ciba Foundation Symposium 132, New York: Wiley, 1987

(70)

Ruiz-Gonzalo A, Leichnetz GR, Smith DJ: Origin of cerebellar projections to the region of the oculomotor complex, medial pontine reticular formation, and superior colliculus in new world monkeys, a retrograde horseradish peroxidase study. J. Comp Neurol 268, 1988, S. 508-526

(71)

Rushworth MF, Ellison A, Walsh V: Complementary localization and lateralization of orienting and motor attention. Nat Neurosci 4, 2001, S.656-661

(72)

Schmahmann JD, Doyen J, McDonald D, Holmes C, Lavoie K, Hurwitz AS, Kabani N, Toga A, Evans A, Petrides M: Three-Dimensional MRI Atlas of the human cerebellum in proportional Stereotaxic Space, Academic Press.San Diego, 2000,

(73)

Schmahmann JD, Doyen J, McDonald D, Holmes C, Lavoie K, Hurwitz AS, Kabani N, Toga A, Evans A, Petrides M: Three Dimensional MRI Atlas of the Human Cerebellum in Proportional Stereotaxic Space. Neuroimage 10, 1999, S. 233-260

(74)

Schnyder H, Reisine H, Hepp K, Henn V: Frontal eye field projection to the paramedian pontine reticular formation traced with wheat germ agglutinin in the monkey. Brain Res 329, 1985, S. 151

(75)

Seidman LJ, Breiter HC, Goodman JM, Goldstein JM, Woodruff PW: A functional magnetic resonance imaging study of auditory vigilance with low and high information processing demands. Neuropsychology 12, 1998, S.505-518

(76)

Seitz RJ, Roland PE, Bohm C, Greitz T, Stone-Elanders S: Motor learning in man: a positron emission tomography study. *NeuroReport* 1, 1990, S. 57-60

(77)

Shook B, Schlag-Rey M, Schlag J: Direct projection from the supplementary eye field to the nucleus raphe interpositus. *Exp Brain Res* 73, 1988, S. 215

(78)

Sparks D, Hartwich-Young R: The deep layers of the superior colliculus. In: Wurtz R H, Goldberg M E: *The neurobiology of saccadic eye movements*. Elsevier, Amsterdam 1989 S. 213

(79)

Stanton G, Goldberg ME, Bruce C: Frontal eye field efferents in the macaque monkey. II. Topography of terminal fields in midbrain and pons. *J. Comp Neuron* 271, 1988, S. 493

(80)

Suzuki DA, Keller EL: The role of the posterior vermis of monkey cerebellum in smooth pursuit eye movement control, II: Target velocity-related Purkinje cell activity. *J. Neurophysiol* 59, 1988, S. 19-40

(81)

Sweeny JA, Mintun MA, Kwee S, Wiseman MB, Brown DL, Rosenberg DR, Carl JR: Positron emission tomography study of voluntary saccadic eye movements and spatial working memory. *J. Neurophysiol* 75, 1996, S. 454-468

(82)

Tesche C und Karhu J: Anticipatory cerebellar responses during somatosensory omission in man. *Hum. Brain. Mapp* 9, 2000, S. 119-142

(83)

Turner R, Le Bihan D, Moonen C T, Despres D and Frank J: Echo – planar time course MRI of cat brain oxygenation changes. *Magn. Reson. Med.* 22, 1991, S. 159-166

(84)

Vilis T, Hore J: Characteristics of saccadic dysmetria in monkeys during reversible lesions of medial cerebellar nuclei, J. Neurophysiol 46, 1981. S. 828

(85)

Waespe W, Bumgartner R: Enduring dysmetria and impaired gain adaptivity of saccadic eye movements in Wallenberg's lateral medullary syndrome. Brain 115, 1992, S. 1123

(86)

Yamada J, Noda H: Afferent and efferent connections of the oculomotor cerebellar vermis in the macaque monkey. J. Comp Neurol 265, 1987, S. 224-241

(87)

Yin TC, Mountcastle VB: Visual input to the visuomotor mechanisms of the monkey's parietal lobe, Science 197, 1977, S. 1381

(88)

Zee DS, Yamazi A, Butler PH, Güçer G: Effects of ablation of flocculus and paraflocculus on eye movements in primate. J. Neurophysiol 46, 1981, S. 878

(89)

Zilles K, Rehkämper G: Funktionelle Neuroanatomie, 2. Aufl., Springer-Verlag, 1995, S. 328–331

7. Anhang

	AVIGO	AEFFGO	APOSGO	ANIGO
VI	√	√	√	√
VII	√	√	√	√
VIII	√	√		
IX	√	√		

Tab. 6 Darstellung der Aktivierungsintensität in den vermalen Lobuli VI, VII, VIII, IX bei den Sakkaden GO Aufgaben.

√ = Aktivierung darstellbar; Der T-Wert gibt die Aktivierungsstärke an, in der vorliegenden Studie wurden nur Aktivierungen die einen T-Wert von mindestens 3 aufwiesen als signifikant gewertet und damit in die Studie mit einbezogen.

T = > 3	T = > 5	T = > 7	T = > 9
---------	---------	---------	---------

	AVIGO		AEFFGO		APOSGO		ANIGO	
	Rechts	Links	Rechts	Links	Rechts	Links	Rechts	Links
H VI	√	√	√	√	√	√	√	√
H Cr I	√	√	√	√	√	√	√	√
HVIIB	√	√			√			

Tab. 7 Darstellung der Aktivierungsintensität in den Hemisphären Lobuli H VI, H Cr I, H VIIB, bei den Sakkaden GO Aufgaben.

√ = Aktivierung darstellbar; Der T-Wert gibt die Aktivierungsstärke an, in der vorliegenden Studie wurden nur Aktivierungen die einen T-Wert von mindestens 3 aufwiesen als signifikant gewertet und damit in die Studie mit einbezogen.

T = > 3	T = > 5	T = > 7	T = > 9
---------	---------	---------	---------

	AVINOGO		AEFFNOGO	
VI	√	√	√	√
VII	√	√	√	√

Tab. 8 Darstellung der Aktivierungsintensität in den vermalen Lobuli VI, VII, bei den Sakkaden NOGO Aufgaben.

√ = Aktivierung darstellbar; Der T-Wert gibt die Aktivierungsstärke an, in der vorliegenden Studie wurden nur Aktivierungen die einen T-Wert von mindestens 3 aufwiesen als signifikant gewertet und damit in die Studie mit einbezogen.

T = > 3	T = > 5	T = > 7	T = > 9
---------	---------	---------	---------

	AVINOGO		AEFFNOGO	
	Rechts	Links	Rechts	Links
H VI	√	√	√	√
H Cr I	√	√	√	√
HVIIB	√		√	

Tab. 9 Darstellung der Aktivierungsintensität in den Hemisphären Lobuli H VI, H Cr I, H VIIB, bei den Sakkaden NOGO Aufgaben.

√ = Aktivierung darstellbar; Der T-Wert gibt die Aktivierungsstärke an, in der vorliegenden Studie wurden nur Aktivierungen die einen T-Wert von mindestens 3 aufwiesen als signifikant gewertet und damit in die Studie mit einbezogen.

T = > 3	T = > 5	T = > 7	T = > 9
---------	---------	---------	---------

	CSVIGO		CSEFFGO		CSPOSGO		CSNIGO	
	Rechts	Links	Rechts	Links	Rechts	Links	Rechts	Links
VI	√	√	√	√	√	√	√	√
Cr I			√	√			√	√
VIIB			√		√		√	

Tab. 10 Darstellung der Aktivierungsintensität in den Hemisphären Lobuli H VI, H Cr I, H VIIB, bei den CSA GO Aufgaben.

√ = Aktivierung darstellbar; Der T-Wert gibt die Aktivierungsstärke an, in der vorliegenden Studie wurden nur Aktivierungen die einen T-Wert von mindestens 3 aufwiesen als signifikant gewertet und damit in die Studie mit einbezogen.

T = > 3	T = > 5	T = > 7	T = > 9
---------	---------	---------	---------

	CSVINO		CSEFFNO	
	Rechts	Links	Rechts	Links
VI	√	√	√	√
Cr I	√	√	√	√
VIIB	√		√	

Tab. 11 Darstellung der Aktivierungsintensität in den Hemisphären Lobuli H VI, H Cr I, H VIIB, bei den CSA NOGO Aufgaben.

√ = Aktivierung darstellbar; Der T-Wert gibt die Aktivierungsstärke an, in der vorliegenden Studie wurden nur Aktivierungen die einen T-Wert von mindestens 3 aufwiesen als signifikant gewertet und damit in die Studie mit einbezogen.

T = > 3	T = > 5	T = > 7	T = > 9
---------	---------	---------	---------

	Hemisphären	
	Rechts	Links
VI	√	√
Cr I	√	√
VIIB	√	√

Tab. 12 Darstellung der Aktivierungsintensität in den Hemisphären Lobuli H VI, H Cr I, H VIIB, bei der POSNOGO Aufgaben.

√ = Aktivierung darstellbar; Der T-Wert gibt die Aktivierungsstärke an, in der vorliegenden Studie wurden nur Aktivierungen die einen T-Wert von mindestens 3 aufwiesen als signifikant gewertet und damit in die Studie mit einbezogen.

T = > 3	T = > 5	T = > 7	T = > 9
---------	---------	---------	---------

8. Danksagung

Zuerst möchte ich, Herrn Prof. Dr. med. D. Kömpf, Direktor der Klinik für Neurologie der Universitätsklinik Schleswig Holstein Campus Lübeck, für die freundliche Überlassung des Arbeitsplatzes und des Materials danken.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. M. Nitschke, der mir das Thema meiner Doktorarbeit überlassen hat und es vom ersten Tag an verstand mich für die funktionelle Neuroradiologie zu begeistern.

Er unterstützte und begleitete mich während der gesamten Zeit mit Ratschlägen, Hinweisen und konstruktiver Kritik, aber auch mit Aufmunterung und Zuspruch.

Mein herzlichster Dank gilt auch Herrn Dipl. Ing. C. Erdmann, der bei jeder Messung in Hamburg Eppendorf dabei war und mit viel Geschick und Engagement den reibungslosen Ablauf der Messungen sicherstellte.

Er ermöglichte es die gemessenen Daten mit SPM auszuwerten. Weiterhin stand er mir immer hilfreich und geduldig bei der Nachbearbeitung der Daten mittels SPM zur Seite.

Für die Überlassung des MRT Gerätes der Universitätsklinik Lübeck zur Durchführung der Probemessungen möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. D. Petersen Direktor der Klinik für Neuroradiologie der Universitätsklinik Schleswig Holstein Campus Lübeck bedanken.

Bei Herrn Dr. rer. nat. U. Melchert möchte ich mich für den reibungslosen Ablauf der Probemessungen, die zu früher Stunde stattfanden, bedanken.

Der Neuroimaging Nord Arbeitsgruppe, deren 3 Tesla MRT Gerät uns für unsere funktionellen Messungen zur Verfügung stand und Herrn Prof. Dr. med. F. Binkofski, der die Messungen der Probanden, als Arzt begleitet sei vielmals gedankt.

Bei Herrn Dipl. Psych. A. Sprenger von der Klinik für Neurologie der Universitätsklinik Schleswig Holstein Campus Lübeck möchte ich mich für das Einlesen unserer Augendaten in das von ihm für Matlab 6.5 geschriebene Sakkadenauswertungsprogramm bedanken.

Ohne sein Programm wäre die Kontrolle der korrekten Sakkadenausführung der Probanden nicht möglich gewesen.

Zum Schluss sei besonders allen Probanden gedankt. Sie haben sich mit viel Begeisterung und Geduld in das MRT Gerät gelegt, denn eine Messung dauerte immerhin 60 Minuten.

Durch ihr konzentriertes Ausführen des Versuchparadigmas war es erst möglich funktionelle cerebelläre Aktivierungen bei der Verarbeitung von Sakkaden und der Verschiebung der Aufmerksamkeit darzustellen.

9. Curriculum vitae

Persönliche Angaben

Geburtsdatum:	18.07.1980
Geburtsort:	Berlin
Familienstand:	verheiratet
Staatsangehörigkeit:	BRD

Schulische Ausbildung

1987- 1993	Grundschule
1993- 2000	Heinrich von Kleist Gymnasium - Berlin
1997- 1998	Northbrook College, Worthing - England
2000	Allgemeine Hochschulreife

Universitäre Ausbildung

10/2000 - 10/2006	Medizinstudium an der Universität zu Lübeck
08/2002	Physikum
08/2003	1. Staatsexamen
08/2005	2. Staatsexamen
10/2006	3. Staatsexamen

Praktisches Jahr

09/2005 - 01/2006	Chirurgie Spital Aarberg, Schweiz
01/2006 - 03/2006	Innere Medizin- Nephrologie und Kardiologie University of Toronto, Kanada
03/2006 - 05/2006	Innere Medizin- Gastroenterologie Universitätsklinikum Lübeck
05/2006 - 09/2006	Gynäkologie Universitätsklinikum Lübeck

Beruflicher Werdegang

Seit 01/2007	Assistenzärztin in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe (Chefarzt Prof. Dr. med. F. Stoz) St. Elisabeth Krankenhaus Ravensburg
--------------	---

Dissertation

Im Oktober 2003 Entwicklung des Versuchsdesign und Durchführung der Probemessungen. Im Januar 2004 Durchführung der funktionellen MRT Messungen im Klinikum Hamburg-Eppendorf. Danach Aufbereitung der Messdaten, Auswertung der Messergebnisse und Fertigstellung der Arbeit.

10. Präsentationen und Veröffentlichungen

K. Ludwig, C. Erdmann, W. Heide, D. Kömpf, F. Binkofski, M.F. Nitschke. Preparation and execution of covert shifts of attention compared to saccadic eye movements demonstrate the functional segregation of the cerebellar hemispheres. Kongress, Human Brain Mapping, Toronto 2005, Posterpräsentation.

M.F. Nitschke, K. Ludwig, G. Vassilev, C. Erdmann, D. Kömpf, W. Heide, F. Binkofski. Differential functional predominance of the frontal and parietal areas during performance of isolated or combined eye and hand reaching movements. Posterpräsentation auf der Jahrestagung der DGN 2005.

M.F. Nitschke, K. Ludwig, C. Erdmann, D. Kömpf, W. Heide, F. Binkofski. Die Dissoziation von coverten Verschiebungen der Aufmerksamkeit und Sakkaden zeigt eine funktionelle Segregation im Cerebellum. Posterpräsentation auf der Jahrestagung der DGKN 2006.

M.F. Nitschke, K. Ludwig, G. Vassilev, C. Erdmann, D. Kömpf, W. Heide, F. Binkofski. Differential functional predominance of the frontal and parietal areas during performance of isolated or combined eye and hand reaching movements. Vortrag Symposium motor control, Lübeck 2006.