

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

---

**Repräsentation von funktionellen Aktivierungen des Cerebellums im  
Rahmen des cortico-cerebellären Netzwerkes für Motorik während der  
Vorbereitung und Ausführung von gezielten Handbewegungen**

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

vorgelegt von  
Georgi Vassilev  
aus Haskovo

Lübeck 2009

- 1. Berichtstatter:           Priv.-Doz. Dr. med. Matthias F. Nitschke**  
**2. Berichtstatter:           Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Koch**

**Tag der mündlichen Prüfung:           10.02.2009**  
**Zum Druck genehmigt. Lübeck:       10.02.2009**

**gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach**  
**- Dekan der Medizinischen Fakultät-**

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>Seiten</b>
<b>1. Einleitung</b>	3 - 15
1.1 Cerebellum	5 - 9
1.1.1 Grundlagen der Anatomie des Cerebellums	5 - 7
1.1.2 Funktionelle Organisation des Cerebellums und sein Einfluss auf die Motorik	8 - 9
1.2 Funktionelle Organisation des cortico-cerebellären Netzwerkes für Motorik	10 - 13
1.3 Zielsetzung der Arbeit	14 - 15
<b>2. Material und Methoden</b>	16 - 24
2.1 Funktionelle Magnetresonanztomographie	16
2.2 Zusammensetzung der Probandengruppe	17
2.3 Versuchsparadigma	17
2.4 Versuchsaufbau	18 - 19
2.5 Versuchsablauf und Versuchsdesign	19 - 23
2.6 Messprotokoll	23
2.7 Messsequenzen	23
2.8 Datennachbereitung	23 - 24
<b>3. Ergebnisse</b>	25 - 37
3.1 Fehlerkorrektur	25
3.2 Analyse der GO- Handbewegungsaufgaben	26 - 33
3.2.1 Analyse der VIGO- Aufgabe	26 - 30
3.2.2 Vergleichende Analyse der GO- Handbewegungsaufgaben	30 - 33

3.3	Analyse der NOGO- Handbewegungsaufgaben	33 - 36
3.3.1	Vergleichende Analyse der VINOGO- und HNOGO- Aufgaben	33 - 35
3.3.2	Analyse der POSNOGO- Aufgabe	35 - 36
3.4	Vergleichende Darstellung der VINOGO- und NIGO-Aufgaben	36 - 37
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>38 - 51</b>
4.1	Nachweis der funktionellen Beteiligung und Organisation des Cerebellums bei der Verarbeitung und der Ausführung von Handbewegungen anhand der VIGO-Aufgabe.	38 - 42
4.2	Gibt es Unterschiede bei den Aktivierungsmustern zwischen der reinen Handbewegungsvorbereitung und der reinen Handbewegungsausführung?	43 - 45
4.3	Gibt es Unterschiede zwischen den Aktivierungsmustern von vollständig und nur teilweise vorbereiteten Handbewegungen? Vergleich der Aktivierungsmuster aller GO- Aufgaben mit allen NOGO- Aufgaben.	46 - 48
4.4	Die Rolle des posterioren Cerebellums in der Handbewegungssteuerung. Spezifische Areale für POS- und H-Aufgaben.	49 - 50
4.5	Schematisierte Darstellung der Schwerpunkte der differentiellen Aktivierungen	51
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung der Arbeit</b>	<b>52 - 53</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>54 - 65</b>
<b>7.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>66</b>
<b>8.</b>	<b>Curriculum vitae</b>	<b>67 - 68</b>
<b>9.</b>	<b>Präsentationen und Veröffentlichungen</b>	<b>68</b>

## 1. Einleitung

Die Aufgabe der vorliegenden Studie ist, mit Hilfe der funktionellen MRI-Methode, die funktionelle Organisation des Cerebellums bei der Verarbeitung und Ausführung von Handbewegungen darzustellen.

Das Cerebellum ist an der Planung, Koordination und Feinabstimmung von Bewegungen des gesamten Körpers beteiligt und ist dabei für den präzisen zeitlich-räumlichen Einsatz von Muskeln und Muskelgruppen zuständig ohne selbst Bewegungsimpulse auszulösen. Aus diesem Grund wird das Cerebellum als Teil des cortico-cerebellären Netzwerks für Motorik (in der vorliegenden Studie gezielte motorische Handbewegungen) betrachtet.

Die Koordination einer motorischen Bewegung (Abb.1) kann folgendermaßen beschrieben werden: es wird im Assoziationscortex im Frontallappen des Großhirns ein „Bewegungsentwurf“ erstellt. Dieser Entwurf wird außer zum Motorcortex an zwei weitere Strukturen zur erneuten „Bearbeitung“ weitergeleitet, zu den Basalganglien und über die cortico-pontinen Bahnen zum Cerebellum. Über diese Bahnen werden dem Cerebellum die Bewegungsentwürfe der kontralateralen Großhirnrinde zugeleitet. Das Kleinhirn hat die Aufgabe diesen „Bewegungsentwurf“ zu modulieren, fein abzustimmen und die Aktivität der daran beteiligten Muskeln zu koordinieren (hier ist auch der rückkoppelnde Neuronenkreis über den Ncl. ruber und die Olive involviert). Vom Cerebellum und den Basalganglien wird der „modulierte Bewegungsplan“ an den Thalamus weitergegeben, der ihn auf den motorischen Cortex projiziert. Von hier wird der „Bewegungsentwurf“ über die Pyramidenbahn ins Rückenmark geleitet und die motorische Bewegung veranlasst. Die Pyramidenbahn ihrerseits gibt Kolateralen an die Olive ab, die dem Cerebellum eine „Kopie“ des Bewegungsentwurfes übermittelt. Das Kleinhirn kann so im Bedarfsfall erneut korrigierend eingreifen. (6, 29, 64, 66, 71)

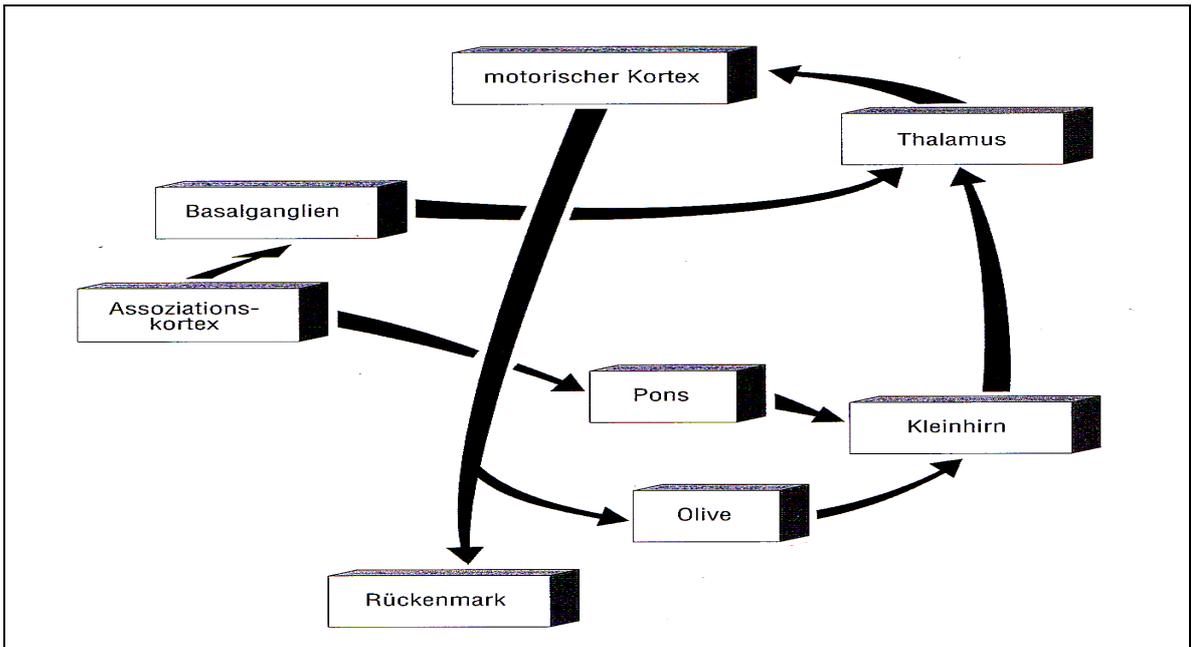


Abbildung 1: Vereinfachtes Schema des cortico-cerebellären Netzwerks für Motorik. (78)

Bezüglich der spezifischen Zielsetzung der Studie ist die funktionelle Organisation des Groß- und Kleinhirns bei den unterschiedlichen Arten von Handbewegungen von besonderem Interesse.

## **1. 1. Cerebellum:**

Zum besseren Verständnis der funktionell aktivierten Areale des Kleinhirns bei der Vorbereitung und der Ausführung von Handbewegungen wird in diesem Abschnitt auf die anatomischen sowie die funktionellen Grundlagen der Kleinhirnstrukturen eingegangen.

### **1. 1. 1. Grundlagen der Anatomie des Cerebellums**

Ähnlich wie das Großhirn besteht das Kleinhirn aus einer grauen Rinden- und einer zentral liegenden weißen Marksubstanz, in die wiederum zentrale Kleinhirnkerne eingelagert sind. Makroskopisch können ein median gelegener Anteil, der Vermis, und zwei beiderseits davon liegende große Kleinhirnhemisphären unterschieden werden. Der Vermis lässt sich nur an der Unterseite des Kleinhirns klar von den beiden Hemisphären abgrenzen. Für die weitere Unterteilung des Cerebellums existieren zwei, sich ergänzende Konzepte.

Zum einen die transversale Lappen- und Läppchengliederung. Diese lässt sich am besten überblicken, wenn man sich die Kleinhirnoberfläche in einer Transversalebene ausgebreitet vorstellt. Hier trennen 3 Fissuren die verschiedenen Kleinhirnlobuli von einander.

Eine weitere Einteilung des Cerebellums in longitudinale Rindenzonen geht dagegen von der Analyse der Projektion der Kleinhirnrinde auf die zentralen Kleinhirnkerne aus. Danach ergeben sich folgende Längszonen: Vestibulocerebellum, Spinocerebellum und Neocerebellum. (41, 53)

Larsell (45, 46) hat nach eingehenden vergleichenden anatomischen Untersuchungen, in denen ihm der Nachweis homologer Teile von Kleinhirnen bei Wirbeltieren gelang, eine für Mensch und Tier gleichermaßen anwendbare Läppcheneinteilung mit Ziffern (am Vermis I bis X, an den Hemisphären H I bis H X) geschaffen. Diese Einteilung ermöglicht die präzise Zuordnung von funktionellen Aktivierungen zu den Arealen des Cerebellums.

Für die Funktionelle MRT Diagnostik wurde von Schmahmann et al., 2000 (70) ein 3-Dimensionaler Atlas des Cerebellums entwickelt, der auf der Larsellschen Einteilung basiert.

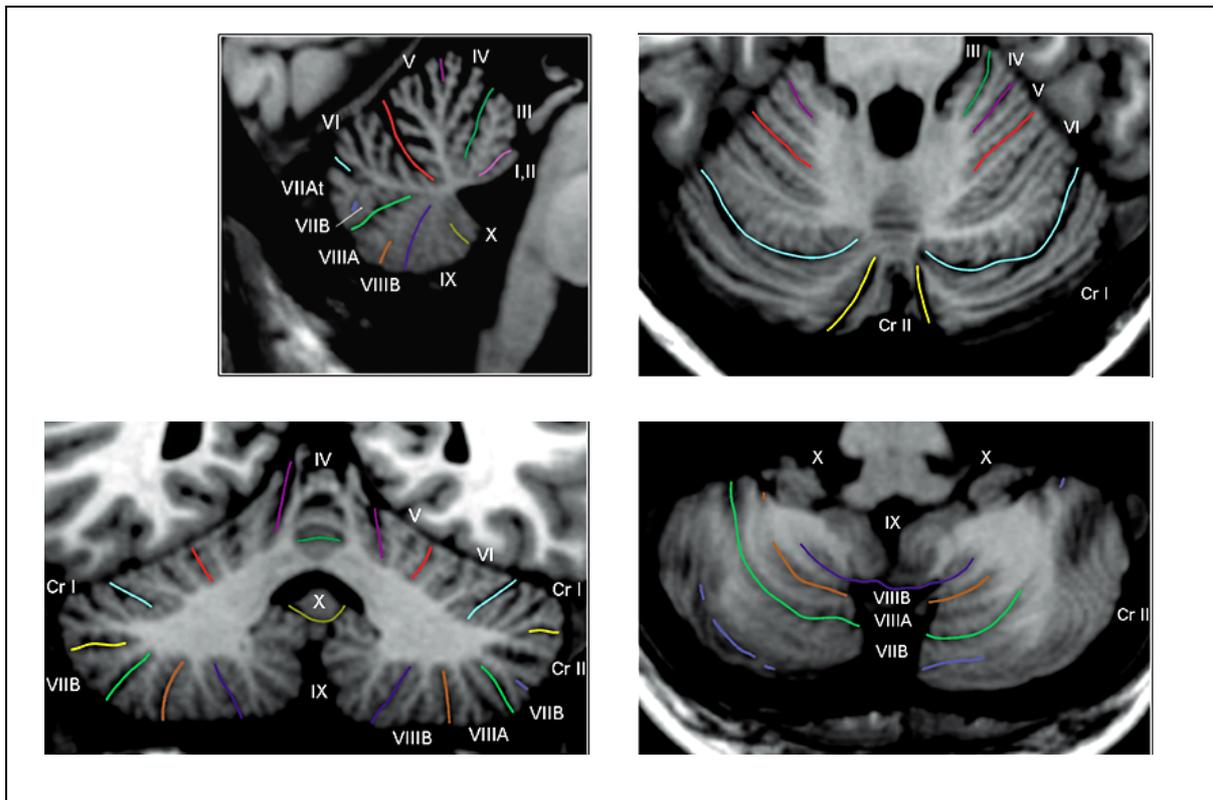


Abb. 2 Darstellung des dreidimensionalen stereotaktischen Atlas nach Schmahmann et al., 2000, (70) Einteilung der Lobuli basierend auf der Larsell- Klassifikation. Die vier Abbildungen verdeutlichen die Zuordnung der einzelnen Lobuli, die voneinander durch farblich abgesetzte Fissuren getrennt sind. Oben links: sagittale Schichtführung; unten links: coronare Schichtführung; rechts oben und unten: axiale Schichtführung

Die Kleinhirnrinde lässt unter dem Mikroskop drei Schichten erkennen: Stratum granulosum, Stratum neuronorum piriformium und Stratum moleculare. Diese Schichtung geht auf die charakteristische und für alle Rindengebiete des Cerebellums gleichartige Zytoarchitektur zurück. Jede Schicht wird von funktionell unterschiedlichen Zellen gebildet. Dazu gehören Gliazellen, Purkinje-, Körner-, Golgi-, Korb-, und Sternzellen. Die stereotype Anordnung dieser Zellen und ihre gleiche Dichte in allen Rindengebieten prägen den regelmäßigen Schichtaufbau der Kleinhirnrinde.

Das Kleinhirnmantel besteht aus dem Corpus medullare von dem quer gestellte Laminae albae abgehen. Das Corpus medullare enthält alle afferenten und efferenten Fasern des Kleinhirns sowie die intracerebellären Projektionsfasern.

In das Corpus medullare sind die zentralen Kleinhirnerkerne eingelagert.

Die zentralen Kleinhirnkerne:

- a) mediale Kerngruppe - Nukleus Fastigii
- b) intermediäre Kerngruppe - Nukleus Interpositus
- c) laterale Kern - Nukleus Dentatus

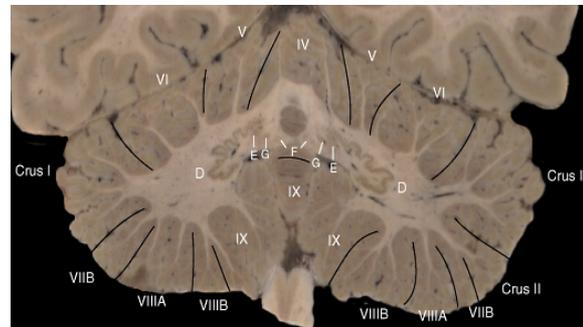
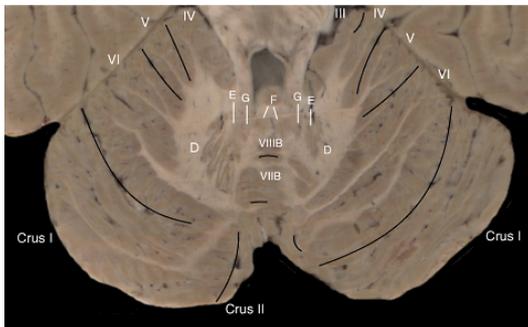


Abb. 3a

Abb. 3b

Die Abb.3a (horicryo\_29) und 3b (corcry\_54) zeigen die Lage des Nukleus Fastigii, des Nukleus Interpositus und des Nukleus Dentatus aus dem Schmahmann- Atlas (70)

Die afferenten Bahnen zum Cerebellum lassen sich in zwei funktionell verschiedene Gruppen einteilen: das Kletterfaser- und Moosfasersystem, wobei das gleichsinnige Zusammenspiel beider Systeme von entscheidender funktioneller Bedeutung ist. (65)

Die efferenten Projektionsbahnen des Cerebellums, der so genannte cerebelläre Output, entspringen den drei zentralen Kernen (nucleofugale Efferenzen) und in geringem Ausmaß direkt aus der Kleinhirnrinde (kortikofugale Efferenzen), um über die Pedunculi cranialis und caudalis an die Projektionsstellen im gesamten Gehirn 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.

### 1. 1. 2. Funktionelle Organisation des Cerebellums und sein Einfluss auf die Motorik

Nach der Darstellung der anatomischen Grundlagen und der Lappchengliederung des Cerebellums, wird in diesem Kapitel die bis jetzt bekannte funktionelle Organisation des Kleinhirns und seine Beteiligung an den funktionellen motorischen Netzwerken erläutert, da sich diese Studie mit funktionellen Aktivierungen bei der Ausführung motorischer Handbewegungen beschäftigt.

Es ist bereits bekannt, dass das Cerebellum ein wichtiges Integrationszentrum für Optimierung, Koordination, Ökonomisierung und Feinabstimmung motorischer Bewegungsabläufen ist. Es sorgt also unter Beruckichtigung der Fehlergrößen und der Situation für an die Geschwindigkeit, die Zielgenauigkeit und die Rationalität angepasste Ausführung eines Bewegungsablaufs, ohne selbst Bewegungsimpulse auszulösen. Diese komplexen Aufgaben werden vom Cerebellum mit Hilfe des oben beschriebenen Netzwerks von Efferenzen und Afferenzen ausgeführt, die den In- und Output des Kleinhirns bilden. (7, 57, 74)

Ein wichtiger Bestandteil des afferenten Systems, wie schon im Kapitel „Grundlagen der Anatomie des Cerebellums“ erwähnt, bilden die Moos- und die Kletterfasern. Das Moosfasersystem liefert über den sensorischen Input Informationen über die Bewegungen im dreidimensionalen Raum und deren Geschwindigkeit. Das Kletterfasersystem dagegen ist für die Korrektur von Fehlbewegungen, d. h. wenn eine Bewegung nicht so ausgeführt wird wie sie von den kortikalen bzw. subkortikalen Programmen intendiert war, zuständig. (65)

Propriozeptive und vestibuläre Afferenzen (Tractus spinocerebellaris, Tractus corticopontinocerebellaris) „informieren“ das Cerebellum über den Ist-Zustand der Muskulatur und die Stellung des Körpers im Raum, womit sie eine koordinierende Einwirkung auf die Motorik erlauben.

Diese afferenten Informationen werden nach Verarbeitung und Umschaltung über verschiedene efferente Verbindungen weitergeleitet.

Ein Projektionsziel des Kleinhirns ist der Thalamus. Die Efferenzen des Thalamus fungieren ihrerseits als eine Art „Schaltzentrale“ für den cerebellären Output in Richtung des cerebralen Cortex. So zeigen Studien (69), dass ein Teil der thalamischen Region, die Afferenzen aus dem Cerebellum erhält, einen lateralen Anteil der prämotorische Region (PM), die Area 6, innerviert. Weitere Efferenzverbindungen des Thalamus ziehen zum

supplementären motorischen Areal (SMA), sowie zum sensomotorischen Cortex (S1/M1). Der Praemotor-Cortex, die SMA- Region und der sensomotorische Cortex sind an der Vorbereitung von einfachen Finger- und komplexeren Bewegungen beteiligt. (43, 52, 75, 76) Eine weitere Efferenz verbindet das Cerebellum mit der Frontallappenregion im Cortex und projiziert damit auf das frontale Augenfeld (FEF), das in die Oculomotorik und in die Verarbeitung von visuell gesteuerten Handbewegungen involviert ist.

Zusätzlich zu den thalamischen Projektionsregionen bestehen davon unabhängige Efferenzverbindungen vom Cerebellum zum Nucleus ruber im rostralen Teil des Hirnstamms, der u. a. als Quelle von Informationen über die Planung und Ausführung von motorischen Abläufen dient. Des Weiteren ziehen vom Cerebellum sowohl direkt als auch über den Nucleus ruber Efferenzen zum Rückenmark, so dass ein Einfluss auf den Tractus corticospinalis und damit auf die Ausführung motorischer Bewegungen besteht.

Ein weiteres Outputelement des Cerebellums ist das Olivo-cerebelläre System, das durch Bewegungs- und Koordinationskontrolle einen wesentlichen Bestandteil der Kleinhirnfunktion darstellt. (38, 48, 81)

Durch die bisherigen Ausführungen wird deutlich, dass das Cerebellum durch direkte funktionelle Verschaltungen oder über subcorticalen Areale mit dem Cortex verbunden ist und somit die Grundlage für ein komplexes funktionelles motorisches Netzwerk darstellt.

## 1. 2. Funktionelle Organisation des cortico-cerebellären Netzwerkes für Motorik

Um die Funktionen der cortico-cerebellären Aktivierungen innerhalb des motorischen Netzwerkes besser zuordnen zu können, werden in diesem Kapitel die bereits bekannten Areale im Cortex cerebri und im Cerebellum, die eine Rolle bei der Vorbereitung und Ausführung von Handbewegungen spielen, präsentiert und erläutert.

Insgesamt ist hervorzuheben, dass die am stärksten aktivierten Areale im Großhirn während der Vorbereitung und Ausführung von Handbewegungen sich im Bereich des Frontalcortex, der prä- und postcentralen Großhirnregionen sowie des parietalen- bzw. parietooccipitalen Cortex, befinden. (2)

Ein Areal, das eine große Rolle bei allen Arten von visuell gesteuerten Handbewegungen spielt, ist der frontale Cortex. Dort sind vor allem das so genannte frontale Augenfeld (FEF) sowie die dorsale Prämotorregion (DP) (39, 63, 82) an der Planung von visuell gesteuerten reaching movements, d. h. zu einem Ziel reichenden oder zielgerichteten Handbewegungen, pointing movements, d. h. auf einen Punkt zeigenden Fingerbewegungen und grasping movements, d. h. greifenden Handbewegungen beteiligt. Wobei das FEF hauptsächlich mit der Vorbereitung und Ausführung von sakkadenartigen Augenbewegungen verbunden ist. (2, 5; 11) Ebenfalls im frontalen Cortex befindet sich die so genannte SMA-Region (supplementär motorisches Areal), die mit der Ausführung von Arm- und Handbewegungen in Verbindung gebracht wird. (4)

Für die motorische Handbewegung spielt die funktionelle Aktivierung des primär sensorischen und des primär motorischen Cortex (S1/M1) eine zentrale Rolle. Das M1-Areal erhält Afferenzen von S1, so dass eine funktionelle Einheit (sensomotorischer Cortex, SM1) entsteht, die über die efferenten Verbindungen von M1 zum Tractus corticospinalis und zur Pyramidenbahn einen direkten Einfluss auf die Motorik erhält. (80, 83) Darüber hinaus zeigen fMRI-Studien deutliche Aktivierungen des sensomotorischen Cortex bei der Ausführung von erlernten Handbewegungen. (24)

Ein weiteres Areal bei der Vorbereitung und Ausführung von gerichteten Handbewegungen ist der Lobus parietalis. So werden starke Aktivierungen entlang des intraparietalen Sulcus (IPS, enthält anterioren IPS und posterioren IPS) in Verbindung mit der Vorbereitung, Kontrolle und Ausführung von Handbewegungen verschiedener Art wie zielgerichtete, zeigende und greifende Bewegungen gebracht. Es wird z. B. die Region

posterior und medial des intraparietalen Sulcus im menschlichen Gehirn für die Vorbereitung von zielgerichteten Handbewegungen verantwortlich gemacht. (2, 32)

Als ein ebenso wichtiges Gebiet für Planung und Ausführung von Handbewegungen wird der postero- parietale Cortex (PPC) betrachtet, da er durch Kombinieren von sensorischen Informationen verschiedener Modalitäten (z. B. retinale und Körperposition lokalisierende Informationen) in der Lage ist die Planung von Hand- aber auch von Augenbewegungen zu koordinieren. (32) So wird beschrieben, dass der PPC im Zusammenspiel mit dem frontalen Cortex (FC) für die Vorbereitung von zielgerichteten und zeigenden Handbewegungen zuständig ist. Diese Rolle des PPC bei der Vorbereitung von Handbewegungen ist komplex, so dass diese Region an Bewegungen sowohl auf der ipsi- als auch auf der kontralateralen Seite beteiligt ist. Dieses wird aus Studien ersichtlich, die bei neurologischen Ausfällen im Bereich dieser Hirnregion, beidseitige Apraxien beobachtet haben. (2)

Die PPC-Region beim menschlichen Gehirn ist, wie in Tierversuchen nachgewiesen, homolog zu dem so genannten lateralen intraparietalen Cortex (LIP) und Parietal reach region (PRR) beim Maki-Affen. (17) So wird dem PPR- Areal in Tierstudien auch eine eindeutige Rolle bei der Vorbereitung von zielgerichteten Handbewegungen zugeschrieben. (2, 32)

Der parieto-occipitale Cortex, der sich in unmittelbarer Nachbarschaft zum PPC befindet, zeigt auch funktionelle Aktivierungen während der Ausführung von visuell gesteuerten zielgerichteten Handbewegungen. (12)

Dem superioren parietalen Cortex (SPL) wird nicht nur eine Funktion während der Vorbereitung und Ausführung von visuell gesteuerten zielgerichteten Handbewegungen eingeräumt (2, 12), sondern es wird diesem Areal ebenfalls das Aufnehmen und Verarbeiten von sensomotorischen Inputs, die Informationen über Körperposition und Bewegung der Glieder im Raum enthalten, zugeordnet. (39) Zusätzlich ist das SPL-Areal an oculomotorischen Planungsfunktionen beteiligt (39), was auch durch die Beobachtung belegt wird, dass Schädigungen in diesem Bereich des Großhirns zu optischen Apraxien führen. (2)

Der inferiore parietale Cortex in jeder Hemisphäre ist für „reaching movements“ der jeweils kontralateralen Körperhälfte zuständig (12) und wird gleichzeitig in der dominanten (links beim Rechtshänder) Hemisphäre bei Menschen in Verbindung mit komplexen Handbewegungen der beiden Körperhälften gebracht. (2)

Beim anterioren parietalen Cortex wurden Aktivierungen während der Ausführung von Greifbewegungen der Hände, sowie bei visuell gesteuerten Handbewegungen im 3-dimensionalen Raum festgestellt. (2)

Die Rolle des Cerebellums bei der Verarbeitung und Ausführung von Handbewegungen im Rahmen des cortico-cerebellären Netzwerks für Motorik wird in verschiedenen PET- und fMRI-Studien demonstriert. So ist bekannt, dass das anteriore Cerebellum an der Steuerung von Hand- und Fingerbewegungen wesentlich beteiligt ist. Vor allem ist die ipsilaterale anteriore Kleinhirnhemisphäre (Lobuli H IV - H VI) während der Verarbeitung von einfachen Handbewegungen stets aktiviert. (1, 8, 31, 49, 61) Die fMRI-Studie von Nitschke et al. (58) weist ebenfalls eine Aktivierung der ipsilateralen anterioren Lobuli bei komplexen unvorbereiteten Handbewegungen nach. Weiterhin wird in der Studie von Grodd et al (33) eine bilaterale funktionelle Aktivierung des anterioren Cerebellums bei der motorischen Ausführung von Handbewegungen und damit die Beteiligung der zu Bewegung contralateralen Hemisphärenlobuli H IV – H VI postuliert. Die Rolle des gesamten anterioren Cerebellums bei der Steuerung von Hand- und Fingerbewegungen wird in weiteren Studien bestätigt (19, 50, 60)

Ein weiteres funktionelles Areal im cerebellären Netzwerk bei der Koordination von Handbewegungen ist die Vermisregion. Vermale Aktivierungen werden regelmäßig während der Ausführung von einfachen Hand- und Fingerbewegungen demonstriert. (14, 19) Die Studien von Nitschke et al (58) und Lutz et al (51) konnten die funktionelle Aktivierung des Vermis auch bei komplexen, unregelmäßigen und nicht „erlernten“ Handbewegungen darstellen. Die fMRI-Studie von Grodd et al (33) bestätigt einerseits die funktionelle Beteiligung der Vermisregion an der Ausführung von einfachen Handbewegungen, zeigt aber zusätzlich die Aktivierung der Vermisregion bei der Verarbeitung von verschiedenen Handbewegungen wie der Extension und Flexion des Handgelenks, des Faustschlusses oder der Oppositionsbewegungen des Daumens.

Darüber hinaus zeigen eine Reihe von weiteren Studien die Komplexität und Vielfalt der Vermisfunktionen im Hinblick auf Bewegungs- und Raumkoordination, wie z. B. komplexere Bewegungen der oberen Extremitäten über mehrere Gelenke gleichzeitig, Bewegungen der Gesichtsmuskulatur (33) oder die Beteiligung an Augenbewegungen, den so genannten Sakkaden. (18, 20, 34, 72) Schon frühere Studien diskutierten die Rolle des Vermis bei der Kontrolle von Körperstellung und Körperhaltung während der Ausführung von komplexen motorischen Bewegungen über mehrere Gelenke. (21)

Nur wenig untersucht wurde bis jetzt die Rolle des posterioren Cerebellums bei der Steuerung von Handbewegungen. Einige PET- und fMRI-Studien diskutierten bereits die Rolle der Hemisphärenlobuli H VII B- bilateral und der ipsilateralen Lobuli H VIII A/ B des posterioren Cerebelliums bei der räumlich orientierenden Planung von Handbewegungen. (19, 33, 50, 60) Die Studie von Nitschke et al aus dem Jahr 2003 stellt ebenfalls ein solches Aktivierungsmuster während der Ausführung von einfachen Handbewegungen dar und postuliert ein Zusammenspiel dieser Areale mit der corticalen Prämotor- und Parietalregion im Sinne des cortico-cerebellären Netzwerks für Motorik.

### **1. 3. Zielsetzung der Arbeit**

Mit Hilfe der funktionellen MRI-Methode wird in dieser Studie die Funktion des Cerebellums im cerebro-cerebellären Netzwerk bei der Vorbereitung und Ausführung von gezielten Handbewegungen dargestellt und diskutiert.

#### **(1.) Nachweis der funktionellen Beteiligung und Organisation des Cerebellums bei der Verarbeitung und Ausführung von Handbewegungen**

Anhand einer vollständig vorbereiteten und ausgeführten Handbewegungsaufgabe wird zunächst die funktionelle Beteiligung und Organisation des Cerebellums am motorischen Netzwerk für Handbewegungen nachgewiesen und diskutiert.

#### **(2.) Gibt es Unterschiede bei den Aktivierungsmustern zwischen der reinen Handbewegungsvorbereitung und der reinen Handbewegungsausführung?**

Hier werden die Vorbereitung und Ausführung einer Handbewegung getrennt von einander als Aktivierungsmuster dargestellt und diskutiert. Dieses wird durch die Analyse von zwei speziell für diese Fragestellung im Studiendesign angelegten Aufgaben ermöglicht. Einerseits eine vollständig vorbereitete Handbewegung, die nicht ausgeführt wird und andererseits die Ausführung einer Handbewegung, die ohne vorausgegangene Vorbereitung stattfindet.

#### **(3.) Gibt es Unterschiede zwischen den Aktivierungsmustern von vollständig und nur partiell vorbereiteten Handbewegungen?**

Obwohl sich viele fMRI- und PET-Studien mit der Rolle des Cerebellums bei der Vorbereitung und Ausführung von Handbewegungen beschäftigen, wurde bis jetzt keine detaillierte Untersuchung der Aktivierungen des Cerebellums bei der Ausführung von Handbewegungen mit unterschiedlichen Vorinformationen (partiell oder vollständig) durchgeführt. In der vorliegenden Studie wird dieser Vergleich durch das entsprechend zusammengestellte Aufgabendesign ermöglicht. Es werden funktionelle Aktivierungen bei Handbewegungen diskutiert, die im unterschiedlichen Ausmaß vorbereitet wurden und im Anschluss entweder ausgeführt werden oder ausbleiben.

#### **(4.) Die Rolle des posterioren Cerebellums in der Steuerung von Handbewegungen**

Für dieses Areal des Cerebellums sind nur vereinzelt funktionelle Aktivierungen bei Handbewegungen in Studien definiert worden. Unter diesem Punkt der vorliegenden Studie wird die Rolle des posterioren Cerebellums bei der spezifischen Vorbereitung und Ausführung von Handbewegungen dargestellt und diskutiert.

## **2. Material und Methoden**

Die vorliegende Studie beinhaltet die Repräsentation mittels funktioneller Magnetresonanztomographie gemessener aktivierter Areale im Cerebellum und Cortex cerebri bei der Vorbereitung und Ausführung von gezielten motorischen Handbewegungen.

### **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. Es kommt zu einem Anstieg des oxygenierten und Verminderung des deoxygenierten Hämoglobins in den Kapillaren des aktivierten Hirnareals. Vollständig oxygeniertes Hämoglobin ist diamagnetisch, dagegen ist desoxygeniertes Blut paramagnetisch.

Ogawa et al. (62) und Turner et al., 1991, (79) 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 oxygeniertem Hämoglobin entspricht, dadurch kommt es in der Umgebung von Gefäßen mit Blut, das vermehrt desoxygeniertes Hämoglobin enthält, zu einer Störung der magnetischen Flussdichte und bei vermindertem deoxygeniertem Blut, wie bei erhöhtem Blutfluss, zu einer lokalen Signalsteigerung in T2\* gewichtete Sequenzen. Dieser Effekt wird als „Blood Oxygenation Level Dependent“ (BOLD) - Kontrast bezeichnet. Die Arbeitsgruppe Kwong et al. (44) nutzte erstmalig diesen Effekt zum Nachweis funktionell aktivierter Hirnareale des Menschen bei visueller Stimulation.

Klose et al., 1999 (42) gibt eine weiterführende ausführliche Beschreibung der funktionellen Magnetresonanztomographie.

## **2.2 Zusammensetzung der Probandengruppe**

Es wurden 16 Probanden untersucht. In der Studie wurden 8 weibliche und 8 männliche gesunde Probanden im Alter zwischen 21 und 39 Jahren ohne neurologische 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 mit Datum vom 23.07.1999 genehmigten Ethikantrag in Lübeck 99-052.

## **2.3 Versuchsparadigma**

Das Aufgabenparadigma der vorliegenden Studie beinhaltete 7 verschiedene Aufgaben. Jede der 7 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.



Spiegel zum Bildschirm 64 cm. Der Abstand des mittleren Kreises auf der Projektionswand zu den beiden äußeren Kreisen betrug jeweils 11 cm.

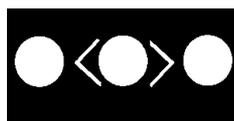
Für die Aussagekraft der Aktivierungen im Gehirn war es notwendig zu wissen, ob die Probanden auch tatsächlich im richtigen Moment die Handbewegungen korrekt ausgeführt bzw. während der NOGO-Aufgaben nicht ausgeführt haben. Dafür wurde der komplette Versuchsablauf mit einer Videokamera aufgezeichnet.

Im Anschluss erfolgte die Auswertung der Aufzeichnungen, in dem diese mit dem Ablauf des Stimulationsprogramms verglichen wurden. Nur die korrekt durchgeführten bzw. nicht durchgeführten Handbewegungen wurden im Anschluss in die First-Level-Analyse aufgenommen.

## **2.5 Versuchsablauf und Versuchsdesign**

Das Aufgabenparadigma der vorliegenden Studie beinhaltete 7 verschiedene Aufgaben. Jede der 7 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. Von den jeweils 15 Wiederholungen einer Aufgabe musste der Proband in einer pseudorandomisierten Abfolge sieben Handbewegungen nach rechts und entsprechend acht nach links ausführen. Jede Handbewegung wurde mit der rechten Hand bei ausgestrecktem Zeigefinger im Sinne einer zielgerichteten Bewegung durchgeführt. Bei Richtungsvorgabe nach links erfolgte eine Abduktion im Handgelenk nach radial, bei Ausführung nach rechts – eine Abduktion der rechten Hand nach ulnar, um Bewegungsartefakte zu minimieren.

Als Ausgangsposition wurde dem Probanden folgendes Ruhebild präsentiert:



Dieses Ruhebild blieb während des gesamten Versuchsablaufes auf dem Bildschirm stehen und wurde nur durch das Aufblinken des Vorinformations- und Ausführungsbildes unterbrochen. Somit war das Ruhebild für alle Aufgaben identisch und war gleichzeitig das

Pausenbild zwischen Vorgabe der Vorinformation und Erscheinen des Ausführungsbildes bei jeder einzelnen Aufgabe.

Zu Beginn des Versuchs erschien zunächst aus der Ruhebild-Position heraus das Vorinformationsbild, was 500 ms auf dem Bildschirm blieb. Dieses gab eine vorbereitende Information auf die später auszuführende Handbewegung. Insgesamt gab es 4 verschiedene Vorbereitungsmöglichkeiten:

<b>Vorinformation</b>
Volle Information (VI)
Effektor/ Hand (H)
Position (POS)
Null Information (NI)

Abb. 5 Die 4 möglichen Vorgaben während des Erscheinens des Vorinformationsbildes bei den einzelnen Aufgaben

Nach Ablauf der 500 ms mit der Vorinformation, folgte als Pause das Ruhebild für weitere 1500 ms, bevor dann dem Probanden das Ausführungsbild präsentiert wurde. Dieses Bild war das Signal zu Ausführung (GO-Aufgaben) oder Abbruch der jeweiligen Aufgabe (NOGO's) und blieb ebenfalls 500 ms auf dem Bildschirm. Nach Abschluss jeder einzelnen Aufgabe wurde erneut das Ruhebild bis zum Start der nächsten Aufgabe für 6000 ms angezeigt.

Bei den vollständig vorbereiteten Handbewegungsaufgaben erschien während der 500 ms des Vorinformationsbildes einerseits ein blauer Kreis als Zeichen für die Handbewegung und andererseits links oder rechts davon ein roter Pfeil, welcher die Richtung der vorzubereitenden Handbewegung vorgab.

Bei den partiell vorbereiteten Aufgaben erschien auf dem Display während der Zeit des Vorinformationsbildes entweder nur der blaue Kreis in der Mitte (Handbewegungsvorgabe) oder nur der rote Pfeil (Richtungsvorgabe) links oder rechts des in diesem Fall weiß gebliebenen Kreises.

Bei den Aufgaben in denen der Proband keine Vorinformation erhielt (Null Information) wurde dies durch das Aufblinken von 3 weißen Querbalken anstelle der 3 Kreise des Vorbereitungsbildes signalisiert.

Nach weiteren 1500 ms Pause, also Anzeige des Ruhebildes, kam es entweder zur Ausführung oder zum Abbruch der jeweiligen Aufgabe.

Bei allen GO-Aufgaben, unabhängig von den Vorbereitungsinformationen, wurde während des 500 ms bleibenden Ausführungsbildes ein blauer Kreis am linken oder rechten Rand des Bildes gezeigt, welcher das Signal für den Probanden zu Ausführung einer Handbewegung nach links oder rechts bedeutete. Bei den NOGO-Aufgaben dagegen wurden dem Probanden im Ausführungsbild durch das Aufblinken von 3 quer neben einander liegenden, weißen Balken das nicht Ausführen der Aufgabe signalisiert.

Zum besseren Verständnis des hier beschriebenen Versuchsablaufes wird in den folgenden 2 Tabellen das Versuchsdesign anhand einer vollständig vorbereiteten (VI = volle Information) Handbewegung nach rechts veranschaulicht. In der ersten Tabelle kommt es zu Ausführung der vorgegebenen Bewegung, dagegen wird in der zweiten Tabelle der Abbruch derselben Aufgabe demonstriert.

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

Tabelle 1.

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

Tabelle 2.

Tab. 1 und 2 : Darstellung des zeitlichen Ablaufs sowie der Vorinformationsbilder und Ausführungsbilder für die VIGO- und VINOGO-Aufgabe. Der mittlere Kreis signalisiert dem Probanden bei Blaufärbung eine Handbewegung. 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.

Durch die 4 verschiedenen Vorinformationsmöglichkeiten und das später im Ausführungsbild erscheinende GO- oder NOGO- Signal ergeben sich die 8 Versuchsaufgaben.

**VIGO** in der Vorinformation wird die Hand als Effektor und die Richtung vorgegeben. Das Ausführungsbild gibt die Ausführung der Handbewegung vor.

Der Effektor steht für die auszuführende Tätigkeit, dies ist in der vorliegenden Studie die Handbewegung.

**HGO** in der Vorinformation wird der Effektor Handbewegung jedoch nicht die Richtung vorgegeben. Erst das Ausführungsbild gibt die Richtung und die Ausführung der Handbewegung an.

**POSGO** in der Vorinformation wird die Richtung vorgegeben. Erst das Ausführungsbild gibt die Information ob eine Handbewegung auszuführen ist oder nicht.

**NIGO** der Proband erhält keine Vorinformation. Erst das Ausführungsbild zeigt den Effektor Handbewegung und die Richtung der Handbewegung an.

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

**HNOGO** in der Vorinformation wird die Handbewegung 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.

**NINOGO** 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 (NINOGO)“ bezeichnen.

## **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 Datennachbereitung**

Die mittels Epi Sequenz aufgenommenen Bilder wurden mit dem Programm „SPM 2“ (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/spm2.html>), ausgewertet (26, 27).

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 Smoothfaktor 6,56 x 6,56 x 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 Kontrast definiert.

Nachfolgend wurden für die 7 Gruppenanalysen Second-Level-Analysen durchgeführt. Die 7 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 (70).

### **3. Ergebnisse**

#### **3. 1. Fehlerkorrektur**

Um sicher zu stellen, dass die Probanden nur wenn sie in der Aufgabe dazu aufgefordert wurden eine Handbewegung ausführten, wurden die Bewegungen der einzelnen Probanden mit Hilfe einer Filmkamera festgehalten und alle fehlerhaft ausgeführten Handbewegungen herausgefiltert.

Nur dadurch ist es möglich die Aktivierungen der einzelnen Aufgaben im Kleinhirn als funktionell korrekt dem motorischen Netzwerk zuzuordnen.

Die 16 Probanden führten jede Aufgabe 15-mal aus, um die Zahl der korrekt ausgeführten Handbewegungen zu erhöhen. Die so erhobenen 16 Datensätze (1 pro Proband) wurden entsprechend nummeriert- 0362, 0363, 0364, 0367, 0368, 0370, 0446, 0447, 0448, 0449, 0450, 0451, 0466, 0467, 0468 und 0469.

Der Proband 0467 wurde aufgrund technischer Probleme aus der kompletten Auswertung herausgenommen. Zusätzlich mussten bei der Analyse der Einzeldaten aufgrund von Artefakten teils ein bis drei weitere Datensätze (0362, 0364 und 0451) aus der Gruppenanalyse herausgenommen werden. Der Proband 0362 hat teilweise beide Hände zu Ausführung benutzt. Die letzten 9 Aufgaben von Proband 0364 konnten wegen technischer Probleme der Kamera nicht ausgewertet werden und bei Proband 0451 verdeckte das Knie bei einigen Handbewegungen die ausführende Hand.

Danach wurden die Second-Level-Analysen durchgeführt, in die nur die korrekt ausgeführten Aufgaben der 15 Wiederholungen hinein genommen wurden.

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 bzw. gleich 3 aufweisen.

### **3. 2. Analyse der GO-Handbewegungsaufgaben**

Der Aufgabenkreis Handbewegungen-GO beinhaltet 4 verschiedene Aufgabensubgruppen (VIGO, HGO, POSGO und NIGO), die das Ziel verfolgen, die Gehirnaktivierungen für die Vorbereitung und Ausführung der vorgegebenen Aufgaben, unabhängig voneinander darzustellen.

Die Handbewegungsaufgaben wurden deswegen in zwei Hauptphasen für jede Aufgabe unterteilt: eine vorausgehende, Vorinformation angehende (vorbereitende oder Cue-) Phase und eine, die Ausführung anzeigende (GO-) Phase. Während die Cue-Signale als Vorinformation (volle oder partielle) gelten, beinhalten die GO-Signale immer die volle Information zur Ausführung der Handbewegung und sind zugleich ein „Start“ - Signal zur Ausführung. Siehe Methodenteil Seite 19- 21.

Diese Aufteilung der GO-Aufgaben erlaubte es Aussagen darüber zu treffen, ob sich einerseits die Aktivierungsareale für spezifische räumliche Vorbereitung (in diesem Fall die Richtung einer Handbewegung) und die spezielle Bewegungsvorbereitung (in diesem Fall die Handbewegung selbst) voneinander unterscheiden und andererseits ob es Unterschiede der Aktivierungslokalisationen bei der Ausführung einer vollständig vorbereiteten Handbewegung verglichen mit einer nur partiell oder gar ganz unvorbereitete Handbewegung gibt.

#### **3. 2. 1. Analyse der VIGO- Aufgabe**

Die Darstellung der verschiedenen Aktivierungsareale innerhalb der vorgegebenen GO-Aufgaben wird zu Beginn anhand des VIGO- Handbewegungsaufgabe erläutert.

Bevor an dieser Stelle die Ergebnisse der cerebellären Aktivierungen für die Aufgabe VIGO aufgeführt werden, sollen zuerst die entsprechenden Aktivierungen für diese Aufgabe den anatomischen Arealen im Cortex cerebri zugeordnet werden. Insgesamt werden anhand der VIGO- Aufgabe die funktionellen Aktivierungen dargestellt, die zum cortico-cerebellären Netzwerk für Motorik gehören. Die cerebralen Aktivierungen werden nach den von Tzourio-Mazoyer et al. (80) entwickelten fMRI-Karten von Großhirnaktivierungen beurteilt.

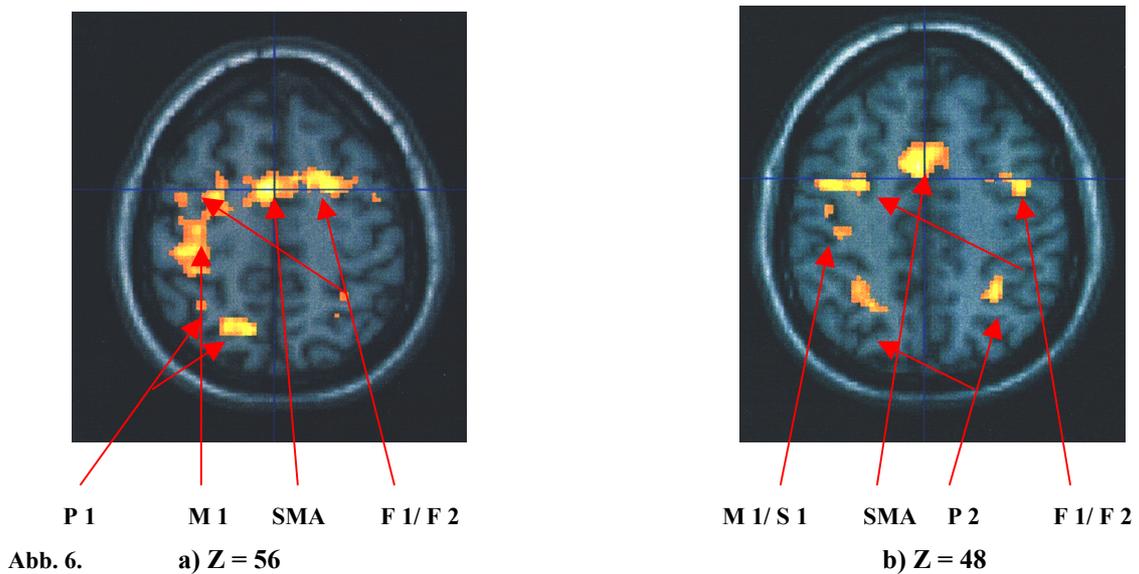


Abb. 6. Übersicht der Cortexaktivierungen bei der VIGO- Aufgabe,  $p = 0,001$ , 10 voxel in den Schichten  $Z = 56$  und  $48$ .

a) Aktivierung folgender Areale: **F 1**-Gyrus frontalis superior, frontales Augenfeld (FEF), **F 2**-Gyrus frontalis medialis, **SMA**-supplementär motorisches Areal, **M 1**-motorischer Cortex, Gyrus präcentralis, **P 1**-Gyrus parietalis superior, intraparietaler Sulcus (IPS),

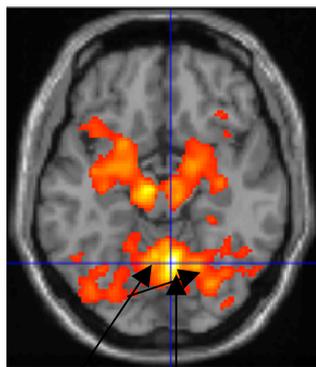
b) Aktivierung folgender Areale: **SMA**-supplementär motorisches Areal, **M 1**-motorischer Cortex, Gyrus präcentralis, **S 1**-Primär sensorischer Cortex, Gyrus postcentralis **P 2**-Gyrus parietalis inferior, Gyrus angularis, postero-parietaler Cortex (PPC)

Bei der Ausführung von vollständig vorbereiteten Handbewegungen (VIGO) werden die signifikant stärksten Aktivierungen (höchste T-Werte) im Bereich des frontalen Augenfelds, kurz FEF, des sensomotorischen Cortex (S1/M1) und des supplementären, motorischen Areals (SMA, F 1, S 1, M1 nach Tzourio-Mazoyer, Abb. 6) festgestellt. Weitere Aktivierungsareale werden in den parietalen Anteilen des Großhirns (P 1, P 2 nach Tzourio-Mazoyer, Abb. 6) registriert, wie z. B. entlang des intraparietalen Sulcus (IPS) und besonders im Bereich des postero-parietalen Cortex, kurz PPC.

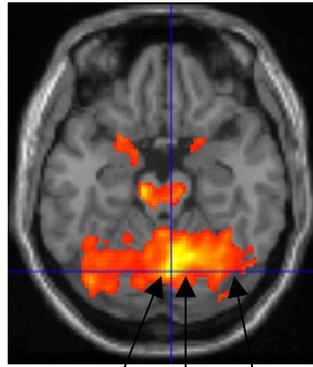
Die Zuordnung der aktivierten Kleinhirnareale erfolgt nach den von Larsell klassifizierten Kleinhirn-Lobuli. (45, 46, 47)

Die wichtigsten Aktivierungen der VIGO-Aufgabe werden in der Abbildung 7 als fMRI-Bilder dargestellt.

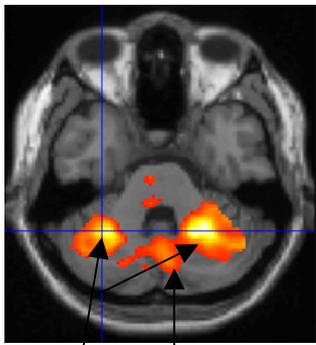
## VIGO



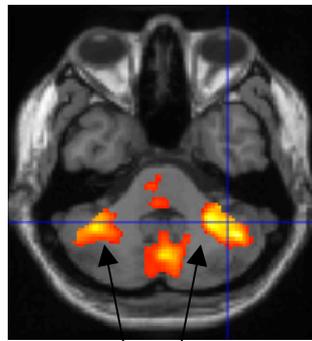
H IV, H V Vermis IV, V  
Z = - 14



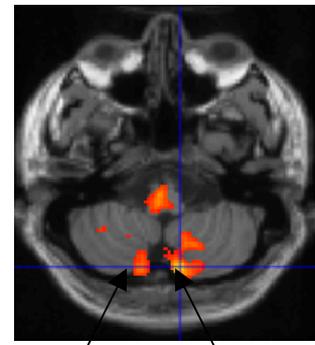
H V, H VI IV, V H V, H VI  
Z = - 20



H IV- H VI VIII/ VII B  
Z = - 32



H VI, H Cr I  
Z = - 38



H VII H VII  
Z = - 48

Abb. 7 Die cerebellären Aktivierungen der Aufgabe VIGO,  $p = 0.001$ , 10 Voxel in den Schichten Z = - 14, - 20, - 32, -38, - 48, horizontal

Im Bereich des Vermis sind für die VIGO die Lobuli IV, V und VI aktiviert, wobei in den Lobuli IV und V die stärksten Aktivierungen, bzw. die höchsten T-Werte zu beobachten sind. Die vermalen Lobuli VII A und VII B weisen signifikant gleichmäßige Aktivierung während der Ausführung der VIGO-Aufgabe auf.

Der Lobus VIII des Vermis zeigt eine durchgehende Aktivierung mit etwas höheren T-Werten für Lobuli VIII A und VIII B. (Tabelle 3)

	VIGO
III	
IV	√
V	√
VI	√
VIIA/ VIIB	√
VIII	√
VIIIA	√
VIIIB	√
IX	

Tab. 3 Vermale Aktivierungen der VIGO-Aufgabe. Die T-Werte geben die Aktivierungsstärke an.

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

Bei den Kleinhirnhemisphären ist für die Lobuli IV bis VI und Cr I durchgehend eine bilaterale Aktivierung während der Ausführung der VIGO-Aufgabe zu beobachten. Für diese Aufgabe befindet sich das signifikant stärkste Aktivierungsmuster im Bereich der Lobuli IV und V – bilateral.

Die Ausführung von VIGO aktiviert ebenfalls Lobus VII B – beidseitig, wobei die Aktivierung der rechten Hemisphäre signifikant stärker ausfällt.

Die Lobuli VIIIA/ B zeigen sich unilateral auf der rechten Seite aktiviert. (Tabelle 4 )

	VIGO	
	R	L
IV-V	√	√
VI	√	√
Cr I	√	√
Cr II		
VII B	√	√
VIII A/B	√	

Tab. 4 Die Hemisphärenaktivierungen der VIGO-Aufgabe. Die T-Werte geben die Aktivierungsstärke an

R = Rechts, L = Links

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

Um den gesamten Überblick über alle aktivierten Areale innerhalb der VIGO-Aufgabe zu erleichtern, werden die Aktivierungen auf ein anatomisches Kleinhirnschema aufgetragen, in dem die einzelnen Lobuli nach Larsell zugeordnet sind. Siehe Abbildung 8.

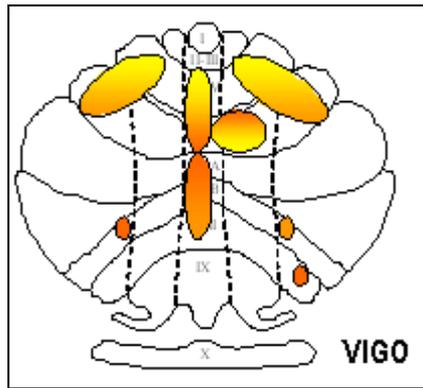


Abb. 8 Die Aktivierungen der VIGO-Aufgabe sind auf ein anatomisches Kleinhirnschema, in dem die Lobuli nach Larsell zugeordnet sind, dargestellt. Die Größe der aktivierten Areale ist durch die Größe der Kreise im Verhältnis zueinander wiedergegeben. Die Breite jedes einzelnen Kreises entspricht der horizontalen Ausbreitung einer Aktivierung im Kleinhirn und die Höhe jedes Kreises zeigt die sagittale Ausbreitung der Aktivierungsareale im Kleinhirn. Die Aktivierungsstärken sind durch die Farben der Kreise, die sich nach den maximalen T-Werten richten, dargestellt. (Siehe Farblegende)

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

### 3. 2. 2. Vergleichende Analyse der GO-Handbewegungsaufgaben

In diesem Abschnitt werden die unterschiedlichen GO-Handbewegungsaufgaben (im Methodenteil erläutert) verglichen. Der GO-Aufgabenkreis beinhaltet, wie schon beschrieben, die Aufgaben: VIGO, HGO, POSGO, NIGO.

Die Zuordnung der aktivierten Areale erfolgt bei den Hand-GO-Aufgaben, wie schon beim Eingangsbeispiel des VIGO, nach den von Larsell (45, 46, 47) klassifizierten Kleinhirn-Lobuli.

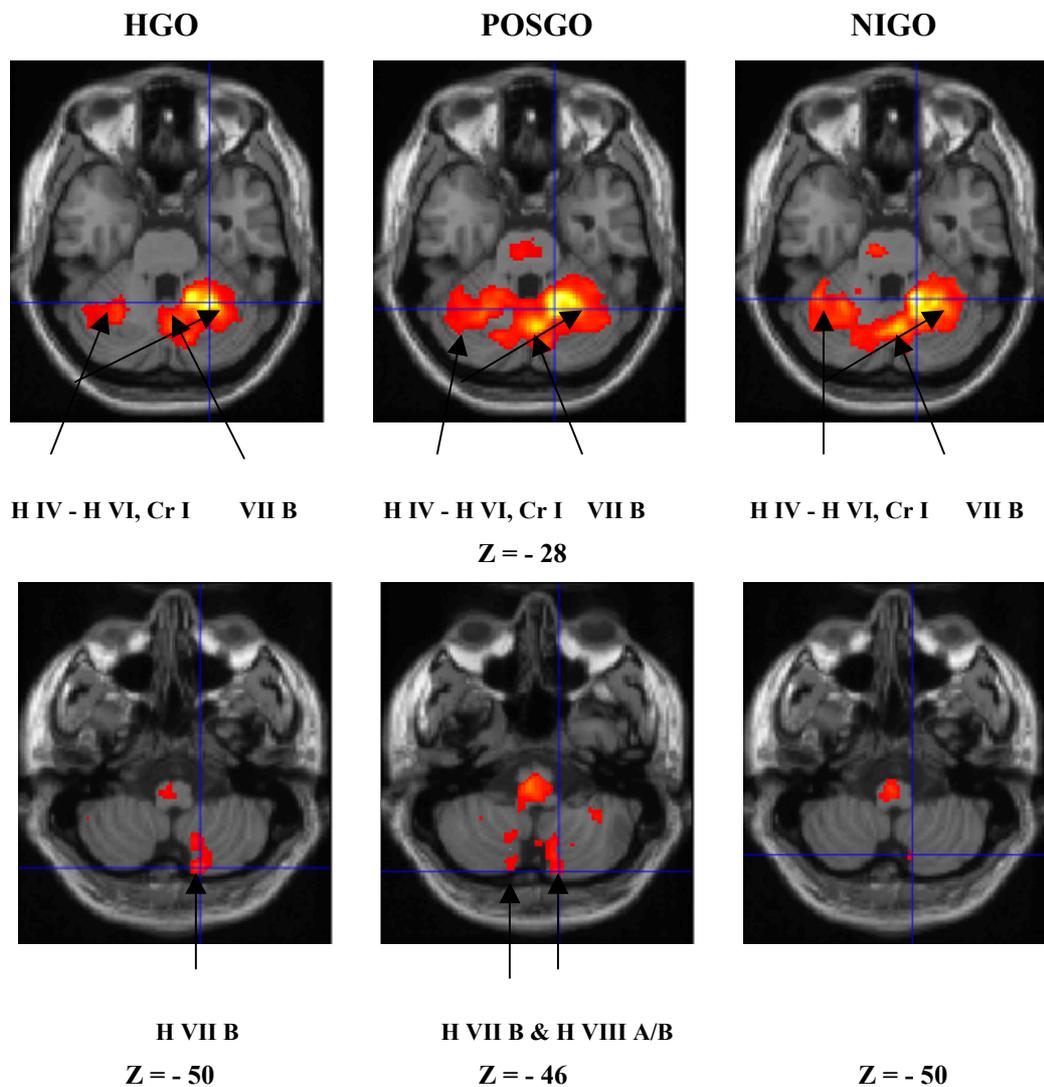


Abb. 9 Die cerebellären Aktivierungen der GO-Handbewegungsaufgaben im Bereich des anterioren Cerebellums, des Vermis und des posterioren Cerebellums,  $p = 0.001$ , 10 Voxel, in den Schichten  $Z = - 28$ ,  $- 50$  und  $- 46$ , horizontal

Die vermalen Lobuli IV, V und VI sind in allen Handbewegung-GO-Aufgaben aktiviert, wobei in den Lobuli IV und V, die signifikant stärkste Aktivierung bei der VIGO-Aufgabe festgestellt wird. Dagegen zeigen sich starke Aktivierungen des Vermis im Lobus VI für die Aufgaben POSGO und NIGO.

Im Bereich des vermalen Lobus VIIA ist eine Aktivierung nur bei der VIGO-Aufgabe zu finden. Im Vermis-Lobus VIIB zeigen sich Aktivierungen während der Ausführung in allen Aufgaben, wobei hier starke Aktivierungen in den Aufgaben VIGO und NIGO beobachtet werden.

Der vermale Lobus VIII ist in den Aufgaben VIGO und POSGO durchgehend aktiviert mit höchster Signifikanz bei dem Lobus VIIIA des Vermis für POSGO. Zusätzlich findet sich eine Aktivierung im vermalen Lobus VIIIA für HGO.

Der Lobus IX des Vermis wird nur schwach während der POSGO-Aufgabe aktiviert.

Im Bereich der paravermalen Regionen werden Aktivierungen nur im rechten Hemisphärenlobus H VI beobachtet, wobei hier die stärksten Aktivierungen bei den Aufgaben POSGO und NIGO gemessen werden. Nur in der Handbewegung-Aufgabe, ohne Cue-Signal (NIGO) zeigt sich eine zusätzliche Aktivierung des Lobus H VI auch auf der linken Seite.

Bei den Kleinhirnhemisphären zeigt sich für die Hemisphärenlobuli H IV bis H VI und Cr I durchgehend eine bilaterale Aktivierung während der Ausführung in allen GO-Aufgaben. Signifikant stärker ist die Aktivierung in der rechten Hemisphäre im Lobus H VI für die Aufgaben HGO, POSGO und NIGO. Für die GO-Aufgabe mit voller Information (VIGO) zeigt sich die stärkste Aktivierung in den beiden Hemisphärenlobuli H IV und H V – bilateral.

Bei den Aufgaben VIGO und POSGO kann eine Aktivierung im Bereich der rechten Hemisphäre in den Lobuli H VIIB und H VIIIA/B erfasst werden. Die HGO-Aufgabe zeigt auch eine Aktivierung rechts in der Hemisphäre, aber nur im Lobus H VIIB.

Die linke Cerebellumhemisphäre weist dagegen keine Aktivierungen in den Lobuli H VIIB und H VIIIA/B, bis auf eine Aktivierung im Bereich H VIIB - (links) während der VIGO- und POSGO-Aufgabe, auf. Um den gesamten Überblick über alle aktivierten Areale innerhalb der ausgeführten Aufgaben zu ermöglichen, werden die Aktivierungen als MRI-Abbildung 9 und auf ein anatomisches Kleinhirnschema (Abbildung 10) aufgetragen, in dem die einzelnen Lobuli nach Larsell zugeordnet sind.

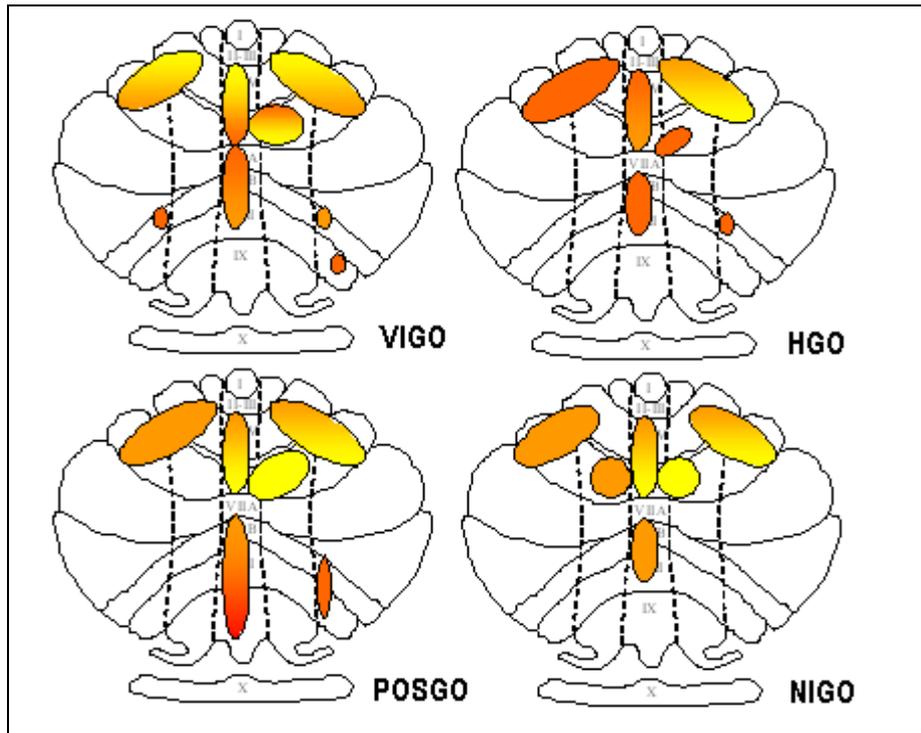


Abb. 10 Die Aktivierungen der Handbewegung-GO-Aufgaben sind auf ein anatomisches Kleinhirnschema, in dem die Lobuli nach Larsell zugeordnet sind, dargestellt.

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

### 3. 3. Analyse der NOGO-Handbewegungsaufgaben

#### 3. 3. 1. Vergleichende Analyse der VINOGO- und HNOGO-Aufgaben

Das Design der NOGO-Aufgaben erlaubt rein vorbereitungsspezifische Aktivierungen darzustellen und damit später eine Abgrenzung gegenüber den rein ausführungsspezifischen Aktivierungen vorzunehmen.

Die Zuordnung der aktivierten Areale erfolgt bei den Hand-NOGO-Aufgaben, wie schon bei den GO-Aufgaben, nach den von Larsell (45, 46, 47) klassifizierten Kleinhirn-Lobuli. (Abb. 11)

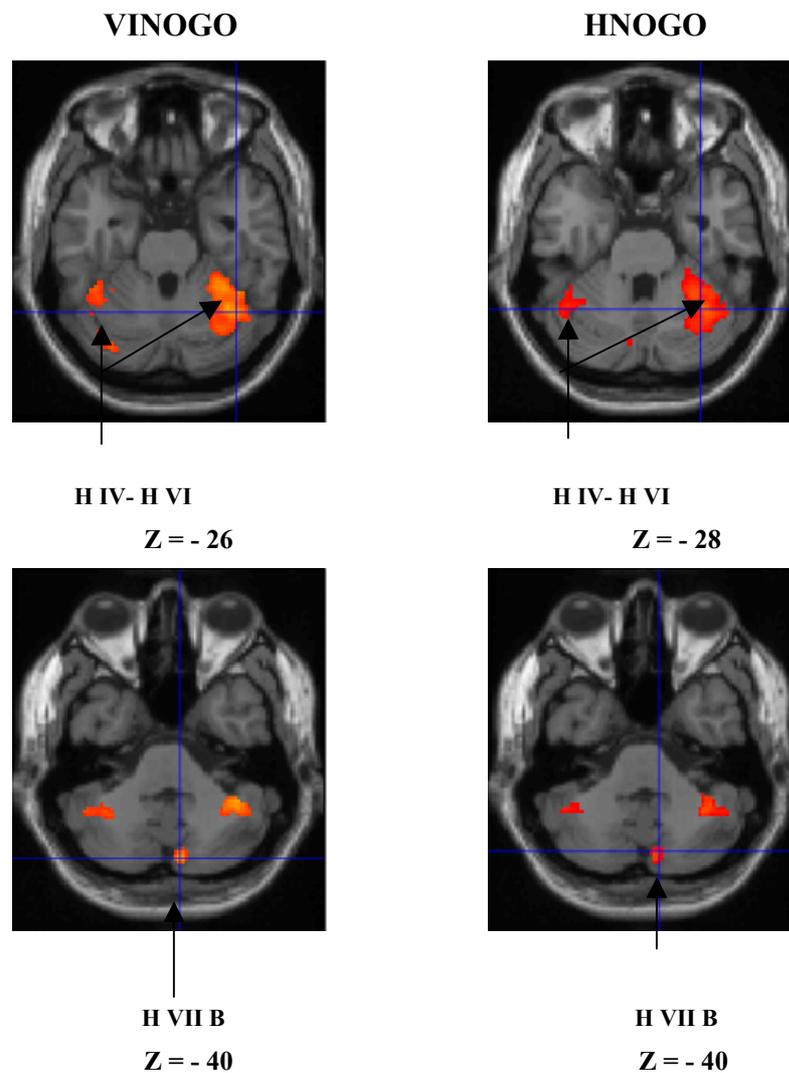


Abb. 11 Die cerebellären Aktivierungen der beiden NOGO-Aufgaben im Bereich des anterioren und posterioren Cerebellums.  $p = 0.001$ , 10 Voxel, in den Schichten  $Z = - 26, - 46, - 40$ , horizontal.

In beiden Aufgaben wurden in den vermalen und paravermalen Regionen so gut wie keine Aktivierungen festgestellt. Einzige Ausnahme machte der Lobus VI bei der Aufgabe VINO GO, der eine schwache Aktivierung aufwies.

Dagegen kam es bei den beiden NOGO-Aufgaben (VINO GO und HNO GO) zu durchgehenden Aktivierungen in den Lobuli H IV, H V und H VI, jeweils bilateral. Der Lobus H VII B zeigte ebenfalls Aktivierungen bei den beiden NOGO-Aufgaben, aber nur in der rechten Hemisphäre.

Die Aktivierungen beider NOGO-Aufgaben sind zusammengefasst in der Abbildung 12 dargestellt.

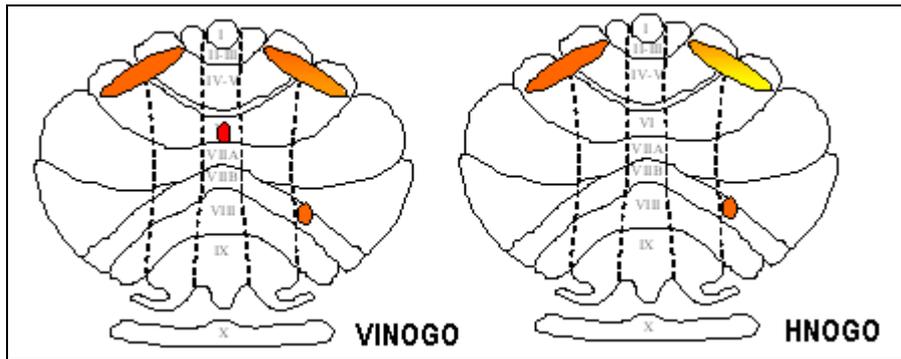


Abb. 12 Die Aktivierungen der Aufgaben HVINOGO und AEFNNOGO sind auf ein anatomisches Kleinhirnschema nach Larsell aufgetragen



### 3. 3. 2. Analyse der POSNOGO-Aufgabe

Um die Aktivierungen eindeutig der rein räumlichen Vorbereitung zuordnen zu können ist eine Aufgabenstellung in der es zur räumlichen Vorbereitung aber nicht zur Ausführung der Aufgabenstellung kommt notwendig.

Die Zuordnung der aktivierten Areale erfolgt nach den von Larsell (45, 46, 47) klassifizierten Kleinhirn-Lobuli. (Abb. 13)

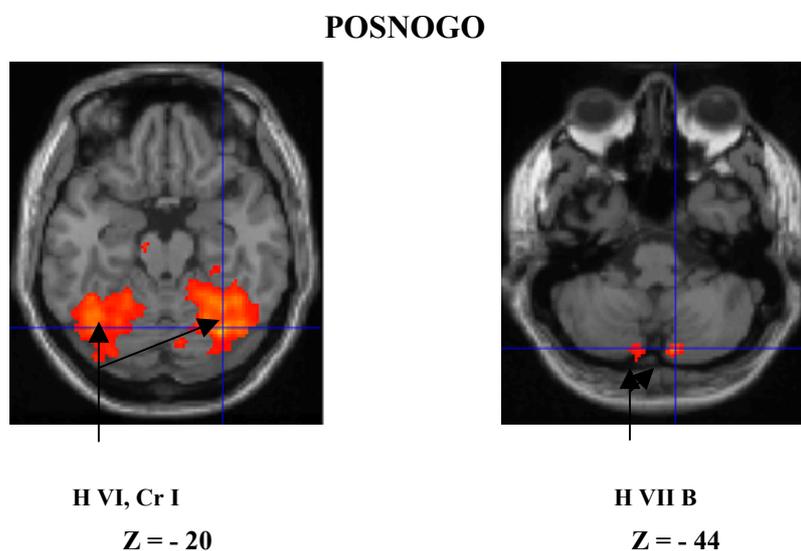


Abb. 13 Die cerebellären Aktivierungen der POSNOGO-Aufgabe.

In der Aufgabe POSNOGO gibt es keine vermale Aktivierung.

Paravermal rechts sind die Lobuli VI, Cr I, Cr II, VIIB durchgängig aktiviert.

In den Hemisphären sind die Lobuli H VI, H Cr I bilateral aktiviert und rechts ab Z = -40 Cr II und VIIB und ab Z = -44 bilateral aktiviert.

Die Aktivierungen in der POSNOGO-Aufgabe werden in der Tabelle 5 und in Abbildung 14 dargestellt.

	Vermal	Hemisphäre	
		R	L
V		√	
VI		√	√
Cr I			√
Cr II		√	
VIIB		√	√

Tab. 5 Aktivierungen der Aufgabe POSNOGO R= Rechts, L= Links

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

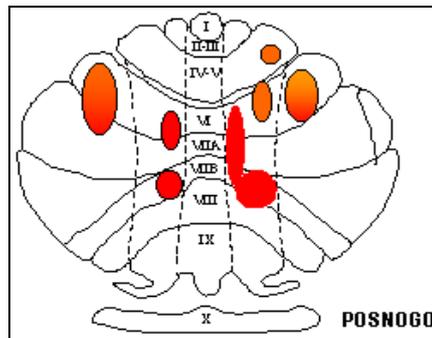


Abb. 14 Die Aktivierungen für die Aufgabe POSNOGO sind auf ein anatomisches Kleinhirnschema nach Larsell aufgetragen

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

### 3. 4 Vergleichende Darstellung der VINOGO- und NIGO-Aufgaben

Da der Diskussionspunkt 4.2 auf dem Vergleich dieser beiden Aufgaben basiert, werden an dieser Stelle die funktionellen Aktivierungen des Cerebellums nochmals erläutert und neben einander in der folgenden Abbildung dargestellt.

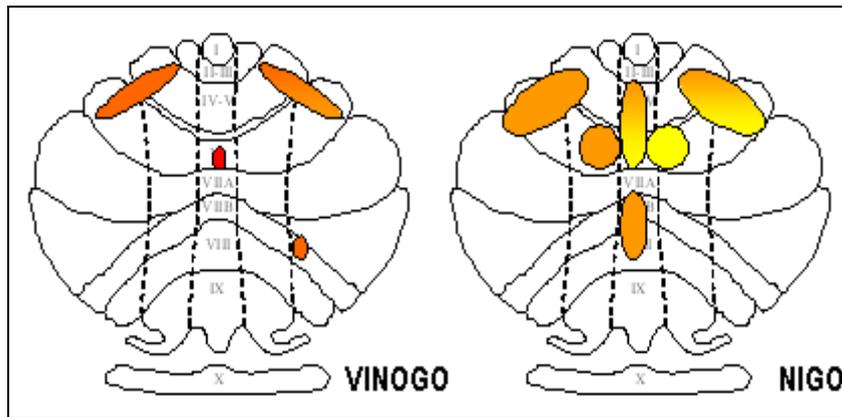


Abb. 15 Die Aktivierungen der Aufgaben VINOGO und NIGO sind auf ein anatomisches Kleinhirnschema nach Larsell aufgetragen

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

Während sich bei der NIGO-Aufgabe eine funktionelle Aktivierung der vermalen Lobuli IV bis VI und zusätzlich des Lobus VII B zeigte, wurde bei der der VINOGO-Aufgabe keine Aktivierung des Vermis festgestellt. Einzige Ausnahme machte eine schwache Aktivierung des Lobus VI.

Dagegen kam es bei beiden Aufgaben (VINOGO und NIGO) zu durchgehenden Aktivierungen in den Hemisphärenlobuli H IV, H V und H VI, jeweils bilateral. Der Lobus H VIIB zeigte ebenfalls Aktivierungen bei der VINOGO-Aufgabe, allerdings nur in der rechten Hemisphäre.

## **4. Diskussion**

### **4. 1. Nachweis der funktionellen Beteiligung und Organisation des Cerebellums bei der Verarbeitung und der Ausführung von Handbewegungen anhand der VIGO-Aufgabe.**

Die funktionelle Rolle des Cerebellums bei der Verarbeitung und der Ausführung von Handbewegungen wird hier anhand des Netzwerkaktivierungsmodells diskutiert, das bereits im Einleitungsteil erläutert wurde. Zunächst wird in der präfrontalen und prämotorischen Großhirnrinde ein „Bewegungsplan“ entworfen. Die Kleinhirnhemisphären erhalten dann über ihr afferentes System eine „Kopie“ davon, um die Feinabstimmung zu vollziehen (u. a. Raumkoordination). Der bereits optimierte „Bewegungsplan“ wird dann, noch bevor die endgültige Bewegungsausführung stattfindet, dem motorischen Cortex der Präcentralregion zugeleitet (sensorische Rückkopplung). Von hier aus wird die Bewegung dann ausgeführt. (64) So werden bei der Diskussion der spezifischen Netzwerkaktivierungen die jeweiligen Unterfunktionen der Ausführung einer gezielten Handbewegung wie Bewegungsplanung, motorische Ausführung, sensorische Rückkopplung („optimierter Bewegungsplan“) oder Raumkoordination unterschieden.

Die Aufgabenstellung VIGO bietet durch ihren Aufbau die Möglichkeit die cerebellären Aktivierungen bei der Ausführung einer vollständig vorbereiteten (volle Vorinformation) Handbewegung darzustellen und zu analysieren. Als Erstes werden die am motorischen Netzwerk für Handbewegungen beteiligten funktionellen Aktivierungsareale des Cerebellums diskutiert.

Als ein Steuerungszentrum für die motorische Ausführung von Handbewegungen ist das anteriore Cerebellum bekannt. So zeigt sich auch bei der Verarbeitung und Ausführung von der VIGO-Aufgabe in dieser Studie eine Aktivierung der, zur ausführenden Hand ipsilateralen, Hemisphäre des anterioren Cerebellums, also der Lobuli H IV bis H VI auf der rechten Seite. Dabei befindet sich das signifikant am stärksten aktivierte Areal im Bereich der rechten Lobuli H IV und H V.

Diese Integration des anterioren Cerebellums in motorischer Verarbeitung konnte in der Vergangenheit in verschiedenen PET- und fMRI-Studien demonstriert werden. Die Lobuli

H IV- H V und H VI des ipsilateralen anterioren Kleinhirns weisen stets Aktivierungen bei einfachen Hand- oder Fingerbewegungen auf. (1, 8, 23, 25, 31, 49, 61, 68) Die funktionellen Aktivierungen der ipsilateralen anterioren Kleinhirnhemisphäre während der Verarbeitung von Handbewegungen werden auch in der Studie von Nitschke et al. 2003 (58) beschrieben. Dort werden Aktivierungen der ipsilateralen Lobuli H IV - H VI sowohl während einfachen, vorbereiteten, als auch komplexen, unvorbereiteten Handbewegungen demonstriert.

Ergänzend zu der bereits beschriebenen Aktivierung der ipsilateralen, anterioren Cerebellumhemisphäre wird in der vorliegenden Studie die entsprechende Aktivierung des anterioren Kleinhirns auf der, zur ausführenden Hand, contralateralen Hemisphäre beobachtet. Also es kann eine bilaterale Aktivierung des anterioren Cerebellums während der Ausführung der VIGO-Aufgabe dargestellt werden. Ein analoges Aktivierungsmuster bei einfachen Hand- oder Fingerbewegungen wird bereits in vorausgehenden Studien postuliert. (19, 33, 50, 60)

Zusammenfassend zeigt sich, dass das anteriore Cerebellum (Hemisphären H IV bis H VI beidseits) an der Steuerung von Handbewegungen wesentlich beteiligt ist.

Ein weiteres wichtiges funktionelles Areal im cerebellären Netzwerk bei der Ausführung von Handbewegungen ist die Vermisregion. Hier werden wichtige Funktionen im Hinblick auf Bewegungs- und Raumkoordination erfüllt, die ein wichtiger Aspekt bei der sensorischen Rückkopplung bzw. der Optimierung des im Frontalcortex entworfenen „Bewegungsplan“ darstellen. (14, 21, 33)

Wie schon im Ergebnisteil beschrieben, finden sich während der Ausführung der VIGO-Aufgabe durchgehende Aktivierungen des gesamten Vermis, wobei der anteriore Vermisanteil (Vermale Lobuli IV bis VI) die signifikant stärksten Aktivierungen aufweist. Übereinstimmend mit dieser Feststellung zeigt sich die Studie von Nitschke et al. von 2003 (58), die ebenfalls eine vermale Aktivierung während der Ausführung von Fingerbewegungen postuliert. Die Studie zeigt sogar, dass der Vermis sowohl während der Ausführung von „erlernten“, vorhersehbaren Handbewegungen, als auch während gänzlich unvorbereiteten Handbewegungen aktiviert ist. Lutz et al., konnten in ihrer Studie bei der Ausführung ungleichmäßigen, unregelmäßigen Fingertippbewegungen ebenfalls eine funktionelle Aktivierung im Vermis darstellen. (51)

Die Studie von Grodd et al 2001 (33), konnte ebenfalls eine kontinuierliche Aktivierung der vermalen Lobuli V bis VIII während der Ausführung von Handbewegungen darstellen,

wobei es sich hier um verschiedene Handbewegungsqualitäten handelt: Extension und Flexion des Handgelenks, Faustschluss, Oppositionsbewegungen des Daumens, sowie verschiedene Fingertippbewegungen.

Der Vermisregion werden auch Funktionen über die reine Handbewegungskoordination hinaus eingeräumt, wie z. B. komplexere Bewegungen der oberen Extremitäten über mehrere Gelenke gleichzeitig, Bewegungen der Gesichtsmuskulatur (33) oder die Beteiligung an Augenbewegungen, den so genannten Sakkaden. (18, 20, 34, 35, 36, 59, 72) Die Komplexität und Vielfalt der Vermisfunktionen wird von Colebatch et al. (14) bekräftigt, der vermale Aktivitäten während Schulterbewegungen beschrieb. Desmond et al. zeigten Vermisaktivierungen, die von funktionell stillen Arealen unterbrochen werden bei gezielten Fingerbewegungen. Oder die von Dichgans und Diener schon 1985 (21) formulierten These, dass der Vermis die Körperstellung und Körperhaltung kontrolliert und des Weiteren verantwortlich ist für die Koordination von komplexen Gelenkbewegungen wie Handgelenk-Extension oder Flexion sowie Bewegungen des Daumens oder kombinierten Bewegungen wie das Zusammendrücken der Faust.

Insgesamt sind die, mit früheren Studienergebnissen übereinstimmenden, Daten der vorliegenden Studie ein Beleg für die funktionelle Beteiligung des Vermis an der Koordination von Bewegungen und damit an der sensorischen Rückkopplung und Optimierung von motorischen Handbewegungen.

Eine ebenfalls wichtige Rolle bei der räumlich orientierenden Planung von Handbewegungen nimmt das posteriore Cerebellum ein. Bezogen auf diese Region zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie Aktivierungen des Lobus H VII B auf beiden Hemisphärenseiten, wobei die Aktivität auf der zur Handbewegung ipsilateralen (rechten) Seite deutlich stärker als die der gegenüberliegenden, contralateralen Seite ist. Des Weiteren sind die Lobuli H VIIIA/B monolateral auf der rechten Seite aktiviert. Solches Aktivierungsmuster der Lobuli H VII B und H VIII bei einfachen Handbewegungen wird auch von anderen PET- und fMRI-Studien beschrieben. (19, 33, 50, 60) Die genaue Rolle der Lobuli H VII B und H VIII bei der Bewegungssteuerung ist noch nicht endgültig geklärt, scheint aber im Sinne der räumlich orientierenden Bewegungsplanung zu sein. Dieses wird in der Studie von Nitschke et al. aus dem Jahr 2003 (58) aufgeführt. An funktionellen Netzwerkaktivierung während der Planung und Ausführung von motorischen Bewegungen sind die corticale Prämotor- und Parietalregion im Zusammenspiel mit den cerebellären Lobuli H VII B – H VIII beteiligt. (30, 56) Diese Areale werden in der

vorliegenden Studie ebenfalls bei der Verarbeitung von gezielten motorischen Handbewegungen dargestellt. Bestätigung findet diese Hypothese in Tierversuchen, die belegen, dass bei Primaten das Prämotorareal primär auf die Lobuli H VI und H VII des Cerebellums projiziert, wogegen die Parietalregionen auf die Lobuli H VII B und H VIII projizieren. (9)

Zusammenfassend lassen die cerebellären, funktionellen Aktivierungen eine Integration des Kleinhirns in der Kalkulation der Motorik erkennen. Die vorliegende Studie konnte Aktivierungen von cerebellären Arealen, die primär an der Ausführung von einfachen, vollständig vorbereiteten Handbewegungen beteiligt sind, demonstrieren. Das Aktivierungsmuster bei dieser Art Handbewegungen definiert ein Netzwerk von Kleinhirnarealen in den anterioren und posterioren Lobuli. Die Ausführung der VIGO-Handbewegungsaufgabe aktiviert hauptsächlich die ipsilateralen Lobuli H IV - H VI, das korrespondierende, contralaterale, anteriore Areal, die ipsilateralen Lobuli H VII B – H VIII sowie einen kleinen Fokus im contralateralen Lobus H VII B. Eine durchgehende Vermisaktivierung liegt ebenfalls vor. Dieses Aktivierungsmuster repräsentiert das Kleinhirnnetzwerk, welches typisch für zielgerichtete Handbewegungen ist. (33, 50, 58)

Um auf den Ausgangspunkt der Diskussion zurückzukommen, werden hier abschließend die Aktivierungsareale im Großhirn während der Verarbeitung und Ausführung von Handbewegungen in Verbindung mit dem, oben beschriebenen, cortico-cerebellären Netzwerk gebracht. Die Übereinstimmungen in den Aktivierungsmustern des Großhirns mit den bereits bekannten funktionellen Arealen der Handbewegungssteuerung werden als Grundlage für die weitere Diskussion der cerebellären Aktivierungen betrachtet.

In der vorliegenden Studie zeigen sich während der Ausführung der VIGO-Aufgabe Aktivierungen im Bereich des frontalen und parietalen Cortex. Frontal sind das SMA (supplementär motorisches Areal) und das FEF (frontales Augenfeld) hervorzuheben, die insgesamt breite und signifikant starke Aktivierungsmuster aufweisen. Die so genannte SMA-Region wurde in Verbindung mit der Ausführung von greifenden Handbewegungen gebracht. (4) Weitere Studien räumen der SMA eine wichtige Rolle bei der Vorbereitung von einfachen Finger- und komplexen Bewegungen ein. (43, 52, 75, 76, 77) Das FEF dagegen wird in vielen Studien im Zusammenhang mit dem parieto- frontalen Netzwerk der Handbewegungssteuerung erwähnt und ist zusammen mit der dorsalen Prämotorregion (DP) und dem primär motorischen Cortex (M1) an der Planung von visuell gesteuerten

zielgerichteten und zeigenden Handbewegungen beteiligt. Der M1- Region wird eine besondere Rolle beim Erlernen von motorischen Bewegungen eingeräumt. (39, 63, 82) Im parietalen Cortex sind Aktivierungen entlang des intraparietalen Sulcus (IPS) und im Bereich des postero-parietalen Cortex (PPC) registriert. Aktivierungen entlang des IPS sind im Zusammenhang mit Vorbereitung, Kontrolle und Ausführung von Handbewegungen verschiedener Art (zielgerichtete, zeigende oder greifende Bewegungen) diskutiert worden. (2, 4, 32) Als ein ebenso wichtiges Gebiet für Planung und Ausführung von Handbewegungen wird der postero-parietale Cortex (PPC) betrachtet, da er durch Kombinieren von sensorischen Informationen verschiedener Modalitäten (z. B. retinale und Körperposition lokalisierende Informationen) in der Lage ist die Planung von Hand- aber auch von Augenbewegungen zu koordinieren. (32) So wird beschrieben, dass PPC im Zusammenspiel mit dem frontalen Cortex (FC) für die Vorbereitung von zeigenden und zielgerichteten Handbewegungen zuständig ist. (2)

Die Funktion des Cerebellums bei der Kontrolle und Koordination der Motorik ist wesentlich von den Verbindungen zum Cortex cerebri abhängig. So ist bereits bekannt, dass zahlreiche cortico-cerebelläre Projektionen bestehen, die eine wichtige Rolle bei Planung, Korrektur und Ausführung von motorischen Handbewegungen übernehmen. So beschreiben funktionelle und anatomische Studien Verbindungen von prämotorischen corticalen Arealen, die die cerebellären Hemisphärenlobuli H VI und H VII erreichen und Areale des parietalen Cortex, die primär auf die Lobuli H VII B – H VIII des Cerebellums projizieren. (9, 30, 55)

Die Ergebnisse dieser Studie legen das Vorhandensein der so beschriebenen Verbindungen nahe und definieren zusätzlich Projektionen vom Vermis zum zentralen Sulcus des Cortex cerebri bei der Ausführung von motorischen Aufgaben. Die Verbindungen von Lobuli H VI und Cr I zu der Praemotor- und Frontalregion unterstützen andererseits die Beteiligung dieser Areale in der motorischen Planung. (43, 52, 75, 76, 77)

#### **4. 2. Gibt es Unterschiede bei den Aktivierungsmustern zwischen der reinen Handbewegungsvorbereitung und der reinen Handbewegungsausführung?**

Zur Diskussion dieser Fragestellung wird an dieser Stelle der Vergleich der funktionellen Aktivierungen zwischen den Aufgaben VINOGO und NIGO herangezogen. Wie bereits im Ergebnisteil dieser Studie erläutert, handelt es sich bei der VINOGO-Aufgabe um eine durch komplett vorgegebene Informationen vollständig vorbereitete Handbewegung bei der es aber zu keiner Ausführung kommt. In der Vorinformation werden dem Probanden sowohl Effektor (Handbewegung) als auch die Richtung der Bewegung vorgegeben, die Ausführung der Aufgabe bleibt aber aus. Dieser Aufbau erlaubt die Beurteilung von cerebellären Aktivierungen während der reinen Vorbereitungsphase einer Handbewegung. Dagegen soll die NIGO-Aufgabe die reine Ausführung einer Handbewegung darstellen, da hier das Ausführungssignal direkt, ohne jede Vorinformation oder Vorbereitung, gegeben wird und somit eine unvorbereitete, sofortige Handbewegung zustande kommt. Bei dieser Aufgabe werden dem Probanden weder Effektor noch Richtung der Bewegung vorgegeben und die Ausführung der Handbewegung erfolgt ohne Vorbereitung. So wird hier die Darstellung von cerebellären Aktivierungen während der reinen Ausführungsphase einer Handbewegung ermöglicht.

Beim Vergleich der Aktivierungen beider Aufgaben fällt auf, dass im Bereich des Vermis für die Aufgabe NIGO deutlich stärkere Aktivierungen als für die Aufgabe VINOGO zu vermerken sind. Diese breiten sich vom vermalen Lobus IV bis zum vermalen Lobus VIII aus. Bei der VINOGO-Aufgabe dagegen ist bis auf eine sehr schwache Aktivierung des vermalen Lobus VI keine weitere vermale Aktivität zu registrieren.

Im Bereich des anterioren Cerebellums zeigt sich ebenfalls eine signifikant stärkere und breitere Aktivierung der Hemisphärenlobuli H IV bis H VI auf beiden Seiten für die Aufgabe NIGO im Vergleich zu der Aufgabe VINOGO. Für das posteriore Cerebellum dagegen ist nur bei der VINOGO-Aufgabe eine Aktivierung des Lobus H VII B (ipsilateral) zu erkennen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass an der reinen Ausführung (NIGO) von gezielten Handbewegungen hauptsächlich der Vermis und das anteriore Cerebellum beteiligt sind, wogegen bei der Vorbereitung einer Handbewegung das anteriore und posteriore (ipsilateral) Cerebellum aktiviert sind.

Bereits Nitschke et al. zeigten in ihrer Studie von 2003 (58), so genannte, nicht-vorhersehbare, motorische Handbewegungssequenzen die eine breite Aktivierung in den

zur Handbewegung ipsi- sowie contralateralen, anterioren Kleinhirnhemisphären und des gesamten Vermis aufweisen. Die Aufgabe NIGO aus der vorliegenden Studie ist vergleichbar mit der nicht-vorhersehbaren Handbewegungsaufgabe von Nitschke et al., da auch dort keinerlei Vorinformation oder Vorbereitung auf die Bewegung erfolgt ist.

Die reine Planung von motorischen Handbewegungen, die bei der VINOGO-Aufgabe repräsentiert ist, weist vorwiegend Aktivierungen der anterioren Hemisphärenlobuli H IV bis H VI sowie eine vereinzelte Aktivierung im Bereich des ipsilateralen Lobulus H VII B auf. Diese Ergebnisse sind übereinstimmend mit dem beschriebenen cerebellären Netzwerk, welches typischerweise bei der Planung und Vorbereitung von Finger- und Handbewegungen aktiviert ist. (33, 50, 60)

Das funktionelle, cerebelläre Aktivierungsnetzwerk der reinen Handbewegungsvorbereitung unterscheidet sich deutlich von dem Netzwerk der reinen Handbewegungsausführung. Bei der reinen Vorbereitung von gezielten Handbewegungen sind das anteriore Cerebellum und das ipsilaterale, posteriore Cerebellum funktionell aktiviert. Durch den oben beschriebenen Aufbau der VINOGO-Aufgabe kann die funktionelle Rolle des anterioren Cerebellums bei der gedanklichen Vorbereitung einer Handbewegung nachgewiesen werden. Die vorliegende Studie zeigt dass das anteriore Cerebellum über seine funktionelle Aktivierung während der motorischen Ausführung von Handbewegungen hinaus, auch an der Planung von gezielten Handbewegungen beteiligt ist. Zusätzlich zeigt sich der ipsilaterale Anteil des posterioren Cerebellums bei der reinen Vorbereitung von gezielten Handbewegungen aktiviert. Diese vorbereitungsspezifische Rolle dieses Areals wurde bereits in früheren Studien postuliert. (16, 49, 67)

Bei der reinen Handbewegungsausführung in der Aufgabe NIGO sind das anteriore Cerebellum und der Vermis funktionell aktiviert. Dieses cerebelläre Netzwerk der motorischen Ausführung von Handbewegungen ist bereits bekannt (33), konnte aber in der vorliegenden Studie auch getrennt von der gedanklichen Vorbereitungsphase einer Handbewegung dargestellt werden. Das anteriore Cerebellum, welches auch während der Bewegungsplanung (VINOGO) aktiviert ist, weist bei der reinen Ausführung signifikant stärkere funktionelle Aktivierungen auf. Insgesamt spielt dieses Areal sowohl eine vorbereitungsspezifische als auch eine ausführungsspezifische funktionelle Rolle im cerebellären Netzwerk für gezielte Handbewegungen. Der Vermis dagegen ist nur während der reinen Ausführung von Handbewegungen funktionell aktiviert und stellt damit den

Hauptaktivierungsunterschied zwischen den zwei Phasen einer gezielten Handbewegung (Planung und Ausführung) dar. Die Analyse der hier diskutierten Aufgaben zeigt dass der Vermis insbesondere dann funktionell an einer gezielten Handbewegung beteiligt ist wenn diese vollständig ausgeführt ist.

Ein zusätzlicher Vergleich der beiden hier diskutierten Aufgaben (VINOGO und NIGO) mit den unter Punkt 4.1. dargestellten Aktivierungen für die VIGO-Aufgabe (Ausführung bei vollständiger Vorinformation), unterstreicht die Bedeutung des Zusammenspiels beider Netzwerke (Vorbereitung bzw. Ausführung einer Bewegung) für das Zustandekommen einer gezielten, motorischen Bewegung. Sowohl die vorbereitungsspezifischen Aktivierungsareale (anteriores Cerebellum, Lobus H VII B ipsilateral) als auch die Aktivierungen bei der Ausführung der Handbewegungen (anteriores Cerebellum, Vermis IV- VIII) finden sich im Rahmen des Gesamtaktivierungsnetzwerkes einer vollständig vorbereiteten und ausgeführten Handbewegung (VIGO) wieder. (33)

#### **4. 3. Gibt es Unterschiede zwischen den Aktivierungsmustern von vollständig und nur teilweise vorbereiteten Handbewegungen? Vergleich der Aktivierungsmuster aller GO-Aufgaben mit allen NOGO-Aufgaben.**

Um die Analyse aus dem Punkt 4. 2. der Diskussion zu erweitern, werden in diesem Abschnitt die Aktivierungsmuster der GO-Handbewegungsaufgaben mit denen der NOGO-Aufgaben vergleichend aufgeführt. Wie bereits im Ergebnisteil der Studie vorgestellt, gehören zur Gruppe der GO-Handbewegungsaufgaben in erster Linie die Aufgaben VIGO und HGO. Dazu wird hier zur Diskussion die POSGO-Aufgabe herangezogen. Den GO-Aufgaben entsprechend werden die Aktivierungen der 3 NOGO-Aufgaben VINOGO, HNOGO und POSNOGO mitbeurteilt.

Grundsätzlich sind die GO-Aufgaben als in unterschiedlichem Ausmaß vorbereitete Handbewegungen zu betrachten. So sind z. B. die HGO- und die POSGO-Aufgaben nur teilweise vorbereitet, indem im Vorfeld nur der Effektor (die Handbewegung selbst) oder nur die Richtung der darauf folgenden Handbewegung vorgegeben sind. Dagegen wird vor der Ausführung der VIGO-Aufgabe, sowohl der Effektor als auch die Richtung der Bewegung angekündigt. Analog zu den GO-Aufgaben verhält sich der Aufbau der NOGO-Aufgaben, die ebenfalls unterschiedlich vorbereitet werden, bei denen es aber zu keiner Ausführung einer Handbewegung kommt.

So können die Aktivierungsmuster der GO-Aufgaben als bedingt durch die Ausführung von Handbewegungen angesehen werden und die Aktivierungen der NOGO-Aufgaben als Ergebnis der Bewegungsvorbereitung.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen für alle drei GO-Aufgaben ausgeprägte Aktivierungen im Bereich des Vermis und des anterioren Cerebellums, Lobuli H IV bis H VI beidseits. Das bilaterale Aktivierungsmuster des anterioren Kleinhirns (H IV – H VI) scheint unabhängig vom Vorbereitungsmaß einer Handbewegung darstellbar zu sein und ist in vielen Studien mit unterschiedlichem Design für motorische Handbewegungen bestätigt. (3, 15, 33, 58, 61) Die vermalen Aktivierungen dagegen weisen innerhalb der drei GO-Aufgaben leichte Unterschiede in den Mustern auf. VIGO zeigt durchgehend den aktivierten Vermis (Vermale Lobuli IV bis VIII), HGO hat die gleiche Aktivierung wie VIGO, allerdings mit Unterbrechung im Bereich des vermalen Lobus VII A und POSGO, welche die gleiche vermale Aktivierungsausbreitung verursacht, aber zusätzlich noch den vermalen Lobus IX aktiviert. Vermale Aktivierungen von ähnlichem Ausmaß wurden bereits in einigen vorausgegangenen Studien beschrieben. So räumen Sadato et al. (67)

eine Rolle des Vermis in der Komplexität der Vorbereitung und Ausführung von sequentiellen Fingerbewegungen ein. Die gleiche Erkenntnis wurde in der Studie von Cui et al. (16) gewonnen und damit die These von Sadato et al. bestätigt.

Die vorliegende Studie zeigt, dass die Ausführung einer gezielten Handbewegung stets mit der Aktivierung vom anterioren Cerebellum (Hemisphärenlobuli H IV - H VI), sowie des Vermis verbunden ist. Während das Aktivierungsmuster des anterioren Cerebellums bei den verschiedenen Vorbereitungsinformationen (Richtung, Effektor oder beides) unverändert bleibt, zeigt sich beim Vermis abhängig von der vorgegebenen Vorinformation ein jeweils etwas unterschiedliches Ausmaß der funktionellen Aktivierung. Damit kann die vorliegende Studie im Vergleich zu den Studien von Cue et al und Sadato et al zusätzlich zu der bekannten Vermisaktivierung während der Ausführung von Handbewegungen, spezifische Aktivierungsmuster des Vermis bei spezifischer (partieller oder vollständiger) Handbewegungsvorbereitung darstellen.

Bei zusätzlicher Analyse der unter Punkt 4.2 diskutierten NIGO-Aufgabe, fällt auf, dass im Vergleich zu den anderen GO-Aufgaben hier die signifikant stärksten Aktivierungen von anterioren Cerebellum und Vermis bei der Ausführung von Handbewegungen zu beobachten ist. Eine Deutung dieser Ergebniskonstellation kann in der Studie von Nitschke et al. (2003) (58) gefunden werden, da dort eine Veränderung von Aktivierungsmustern des Cerebellums beim Wechsel der „kognitiven Vorlast“ während motorischer Ausführung beschrieben wurde. Eine mögliche Erklärung für diese Aktivierungsunterschiede ist, dass nicht vorbereitete Handbewegungen eine etwa doppelt so große Fehlerquote in der Verarbeitung als die vorhersehbaren, vollständig oder partiell vorbereiteten Handbewegungen haben. Das Cerebellum modifiziert seine Outputsignale mit Hilfe vom seinem „unerwarteten“, „unvorhersagbaren“, sensorischen Input und nimmt somit eine Fehlerkorrektur vor. (22, 40, 59) Dabei wird ein verstärktes „Feuern“ der Kletterfasern verursacht, die direkt zu den Purkinjezellen projizieren und sie in die Handbewegungsausführung involvieren. (73) Die stärkere Aktivierung des Kleinhirns während nicht-vorhersehbaren Handbewegungsausführungen (NIGO) kann mit diesem Prozess der Fehlerkorrektur im System von rasch wechselndem, sensorischem Status (Input), welches primär vom Cerebellum kontrolliert wird, erklärt werden. (10) Solch ein erhöhter Aktivierungsstatus im Bereich des Vermis, der anterioren Lobuli sowie der kontralateralen Hemisphäre wurde ebenfalls während der anfänglichen, fehlerintensiven Phase des Erlernens von neuen Fingerbewegungen ermittelt. (76) In Übereinstimmung mit diesen Daten, wird eine verstärkte Aktivierung, insbesondere der Lobuli H IV- H VI, bei

der Entstehung eines internen Modells während des Erlernens motorischer Muster beschrieben. Hier zeigt sich die cerebelläre Aktivierung in der initialen Lernphase proportional zu den Fehlersignalen, die die Entstehung des neuen Modells begleiteten und ist damit signifikant umfangreicher als das repräsentative Areal für das anschließend erlernte spezifische Modell. (37)

Im Gegensatz zu den GO-Aufgaben, zeigen alle drei NOGO-Aufgaben der Studie keine signifikante Aktivierung der vermalen Regionen.

VINOGO und HNOGO weisen bilaterale Aktivierungsmuster im Bereich des anterioren Cerebellums (Lobuli H IV - H VI) auf, die aber deutlich schmaler und signifikant schwächer als die entsprechenden GO-Aktivierungen sind. Die POSNOGO-Aufgabe verhält sich ähnlich wie die anderen beiden NOGO-Aufgaben, zeigt aber unregelmäßigere Aktivierung des contralateralen anterioren Cerebellums bei ebenfalls insgesamt signifikant schwacher Aktivierungsstärke.

Die vorliegende Studie stellt damit fest, dass das anteriore Cerebellum auch eine Rolle bei der vollständigen oder partiellen Vorbereitung von Handbewegungen spielt, die Aktivierungen in diesem Bereich aber schwächer als bei der Ausführung von Handbewegungen ausfällt. Der Vermis dagegen scheint nur dann aktiviert zu sein wenn eine Handbewegung nicht nur partiell oder vollständig vorbereitet, sondern auch vollständig ausgeführt wird.

Zusammenfassend können das anteriore Cerebellum und der Vermis, abhängig vom Vorbereitungsausmaß, funktionell der motorischen Ausführung von Handbewegungen zugeordnet werden, wobei das anteriore Cerebellum darüber hinaus auch funktionell in einem geringeren Ausmaß an der Vorbereitung von Handbewegungen beteiligt ist.

#### **4. 4. Die Rolle des posterioren Cerebellums in der Handbewegungssteuerung. Spezifische Areale für POS- und H-Aufgaben.**

Nachdem in den vorausgegangenen Abschnitten der Diskussion die Rolle des anterioren Cerebellums sowie des Vermis bei teilweise oder vollständig vorbereiteten Handbewegungen erläutert wurde, soll in diesem Teil der Diskussion die Rolle des posterioren Cerebellums und speziell der Hemisphärenlobuli H VII und H VIII näher betrachtet werden.

Die Aktivierung der Lobuli H VII B und H VIII des posterioren Cerebellums wurde bereits innerhalb von verschiedenen Aktivierungsmustern bei Handbewegungen beschrieben (1, 19, 33, 50, 60) und könnte im Zusammenhang mit der Ausführung von komplexen, sequentiellen Handbewegungen oder der Phase der Vorbereitung von Handbewegungen stehen. (13, 16, 67)

Um die spezifische Rolle des posterioren Cerebellums bei der Vorbereitung und Ausführung von Handbewegungen genauer zu erkennen, werden an dieser Stelle die unvollständig vorbereiteten Aufgaben (POS-GO und -NOGO sowie H-GO und -NOGO) zur Analyse herangezogen.

Die Handbewegungen HGO und HNOGO bei denen in der Vorbereitungsphase eine Vorgabe des Aufgabeneffektors (die Handbewegung selbst) stattgefunden hat, zeigen unabhängig davon ob die Bewegung ausgeführt wurde oder nicht, eine Aktivierung des Lobus H VII B auf der ipsilateralen Kleinhirnhemisphärenseite. Dieses Areal wurde bereits in der Studie von Lotze et al. (49) bei der Planung von Hand- und Fingerbewegungen ohne Vorgabe der Position im Raum diskutiert. Andere Studien unterstützen die Hypothese, dass das Cerebellum und insbesondere die Lobuli H VI - H VII in die Vorbereitungsphase von Handbewegungen involviert sind, um so mehr wenn diese unabhängig von der Kalkulation des Bewegungsablaufs (ohne Kenntnis der exakten Position im Raum) ausgeführt werden. (16, 67)

Bei der Vorgabe nur der Bewegungsrichtung bei den Aufgaben POSGO und POSNOGO, zeigen sich ebenfalls unabhängig davon, ob die Handbewegung ausgeführt wird oder ausbleibt, regelmäßige Aktivierungen der Lobuli H VII B auf beiden Seiten sowie eine zusätzliche Aktivierung des Lobus H VIII auf der ipsilateralen Hemisphärenseite bei der POSGO-Aufgabe.

Diese Ergebnisse lassen erkennen, dass eine unilaterale Aktivierung des Lobus H VII B auf der ipsilateralen Hemisphäre des Kleinhirns ein Zeichen für die effektorspezifische Vorbereitung und Ausführung von Handbewegungen ist. Die spezifische rein-räumliche Vorbereitung sowie die darauf folgende Ausführung von Handbewegungen scheint dagegen eine bilaterale Aktivierung des Lobus H VII B zu verursachen.

Der Einfluss der Lobuli H VII B und H VIII auf verschiedene Handbewegungsmodelle ist noch nicht endgültig definiert, sie scheinen aber durch Afferenzen aus den parietalen und den prämotorischen Regionen im Kontext der räumlich orientierenden Handbewegungsvorbereitung und Planung involviert zu sein. Diese Feststellung, die sich durchaus in den Ergebnissen der vorliegenden Studie wieder findet, wird durch die Studie von Nitschke et al. (2003) (58) bestätigt, die eine verstärkte Aktivierung in den ipsilateralen Lobuli H VII B und H VIII zusammen mit einer ergänzenden Aktivierung der gleichen Region auf der kontralateralen Seite des Cerebellums bei der räumlichen Vorbereitung von nicht angekündigten Handbewegungen beschreibt.

Bezogen auf die effektorspezifische Vorbereitung und Ausführung der H-Aufgaben, zeigt die gleiche Studie von Nitschke et al. (2003) (58) ebenfalls unilaterale Aktivierungen des Lobus H VII B auf der ipsilateralen Hemisphärenseite bei der Vorbereitung und Ausführung von angekündigten vorhersehbaren Handbewegungen, die die Ergebnisse unserer Studie ebenfalls bestätigen.

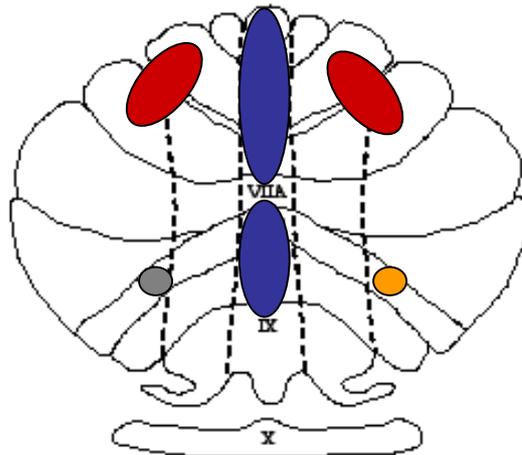
Eine Rolle des Lobus H VII B bei der Vorbereitung von Handbewegungen, die allerdings durch akustische Reize angekündigt und ausgelöst wurden, räumt die Studie von Sakai et al. (68) ein.

Die Beteiligung des Lobus H VII bei der Koordination und Integration von dem sensorischen Input und dem motorischen Output des Cerebellums während der Ausführung von Handbewegungen postulierte die Studie von Miall et al. (54).

Zusammenfassend ist die alleinige Aktivierung des Lobus H VII B auf der, zur ausführenden Hand, ipsilateralen Hemisphäre des Cerebellums mit der effektorspezifischen Vorbereitung und Ausführung von Handbewegungen verbunden. Eine bilaterale Aktivierung des H VII B dagegen spielt eine Rolle für die räumliche Koordination (Richtungsbestimmung) bei Vorbereitung und Ausführung von Handbewegungen.

Alle differentiellen Aktivierungen die im gesamten Kapitel 4. diskutiert wurden, sind nochmals in einer schematischen Übersicht in der Abbildung 16 dargestellt.

#### 4. 5. Schematisierte Darstellung der Schwerpunkte der differentiellen Aktivierungen



- Der gesamte Vermis ist funktionell an der Ausführung von Handbewegungen beteiligt
- Das anteriore Cerebellum (H IV – H VI) ist funktionell hauptsächlich für die Ausführung von Handbewegungen zuständig. Eine weitere funktionelle Bedeutung bei der Vorbereitung von Handbewegungen konnte nachgewiesen werden.
- Die Effektorspezifische Vorbereitung und Ausführung von Handbewegungen wird im ipsilateralen Hemisphärenlobulus H VII B verarbeitet.
- Der Hemisphärenlobulus H VII B auf der kontralateralen Seite ist stets im Zusammenspiel mit dem gegenseitigen Lobulus H VII B für die räumliche Vorbereitung und Ausführung einer Handbewegung beteiligt.

**Abb. 16** Die funktionellen Aktivierungen, die in der vorliegenden Studie diskutiert werden, sind auf ein anatomisches Cerebellumschema nach Larsell zugeordnet. Die einzelnen Aktivierungen sind den cerebellären Lobuli zugeordnet und nebenstehend werden deren funktionellen Bedeutungen erläutert.

## 5. Zusammenfassung der Arbeit

Die vorliegende Studie untersucht mit Hilfe der fMRI-Methode, die funktionelle Organisation des Cerebellums bei der Verarbeitung und Ausführung von zielgerichteten Handbewegungen.

Das erste Ziel der Studie ist der Nachweis der funktionellen Beteiligung des Cerebellums an das cortico-cerebelläre Netzwerk für Handbewegungssteuerung. Ein weiteres Ziel ist spezifische, funktionelle Aktivierungen des Cerebellums für reine Vorbereitung auf der einen und für reine Ausführung einer Handbewegung auf der anderen Seite darzustellen. Des Weiteren werden die unterschiedlichen Aktivierungsmuster bei vollständig und nur teilweise vorbereiteten Handbewegungen sowie die Rolle des posterioren Cerebellums in der Handbewegungssteuerung nachgewiesen und diskutiert.

Der Nachweis der Beteiligung des Cerebellums an das cortico-cerebelläre Netzwerk für Handbewegungen erfolgte anhand der Analyse der VIGO-Aufgabe, die eine vollständig vorbereitete und ausgeführte Handbewegung darstellt. Bei der Verarbeitung dieser Aufgabe, konnten im Cerebellum funktionelle Aktivierungen des anterioren Cerebellums (H IV bis H VI beidseits) und des Vermis festgestellt werden und damit die Rolle dieser Regionen bei der Steuerung von zielgerichteten Handbewegungen nachgewiesen werden. Zusätzlich zu diesen Arealen wurde eine Aktivität des posterioren Cerebellums, im Bereich des Lobus H VII B auf beiden Hemisphärenseiten gemessen und diskutiert.

Bei der VIGO-Aufgabe wurden ebenfalls die funktionellen, corticalen Aktivierungen im frontalen, parietalen und sensomotorischen Cortex dargestellt, die eine wesentliche Rolle bei der Steuerung von Handbewegungen spielen und zusammen mit dem Cerebellum das cortico-cerebelläre Netzwerk bilden.

Zur Untersuchung der Frage nach Unterschieden bei den Aktivierungsmustern zwischen der reinen Handbewegungsvorbereitung und der reinen Handbewegungsausführung, wurden die Aufgaben VINOGO und NIGO herangezogen. Bei der reinen Ausführung von Handbewegungen (NIGO) wurde funktionelle Aktivierungen von anterioren Cerebellum und Vermis beobachtet, bei der reinen Vorbereitung von Handbewegungen (VINOGO) dagegen zeigten in einem geringeren Ausmaß das anteriore und das ipsilaterale, posteriore Cerebellum eine Aktivierung.

Bei der Diskussion der funktionellen Aktivierungen von partiell und vollständig vorbereiteten Handbewegungen sowie dem Vergleich zwischen allen GO- und NOGO-Handbewegungsaufgaben konnte festgestellt werden, dass das anteriore Cerebellum und der Vermis, unabhängig vom Vorbereitungsmaß, funktionell der motorischen Ausführung von Handbewegungen zugeordnet werden können und dass das anteriore Cerebellum darüber hinaus auch funktionell in einem geringeren Ausmaß an der Vorbereitung von Handbewegungen beteiligt ist.

Um die spezifische Rolle des posterioren Cerebellums bei der Vorbereitung und Ausführung von Handbewegungen genau zu erkennen, wurden die unvollständig vorbereiteten Aufgaben (POS-GO und -NOGO sowie H-GO und -NOGO) zur Analyse herangezogen. Die alleinige Aktivierung des Lobus H VII B auf der, zur ausführenden Hand, ipsilateralen Hemisphäre des Cerebellums ist mit der effektorspezifischen Vorbereitung und Ausführung von Handbewegungen verbunden. Eine bilaterale Aktivierung des Lobus H VII B dagegen spielt eine Rolle für die räumliche Koordination (Richtungsbestimmung) bei der Vorbereitung und Ausführung von Handbewegungen.

## 6. Literaturverzeichnis

(1)

**Allen G., Buxton R.B., Wong E.C., Courchesne E.:** Attentional activation of the cerebellum independent of motor involvement. *Science* 275, 1940 - 1942 (1997)

(2)

**Astafiev S.V., Shulman G.L., Stanley C.M., Snyder A.Z., Van Essen D.C. and Corbetta M.:** Functional organization of human intraparietal and frontal cortex for attending, looking and pointing. *The Journal of Neuroscience* 23(11), 4689 - 4699 (2003)

(3)

**Bates S.R., Yetkin F.Z., Bandettini P.A., Jesmanowicz A., Estkowski L., Haughton V.M.:** Activation of the human cerebellum demonstrated by functional magnetic resonance imaging. *Proceedings of the 12<sup>th</sup> Annual Meeting*. 1993 Aug 14 - 20; New York. Berkeley: Society of Magnetic Resonance in Medicine, 1420 (1993)

(4)

**Binkofski F., Buccino G., Stephan K.M., Rizzolatti G., Seitz R.J., Freund H.-J.:** A parieto - premotor network for object manipulation: evidence from neuroimaging. *Exp. Brain Res.* 128, 210 - 213 (1999)

(5)

**Bizzi E.:** Discharge of frontal eye field neurons during saccadic and following eye movements in unanesthetized monkeys. *Exp. Brain Res.* 6, 69 - 80 (1968)

(6)

**Bloedel J.R., Dichgans J., Precht W.:** *Cerebellar Funktionen*. Springer, Berlin – Heidelberg - New York (1985)

(7)

**Brand S., Dahl A.L., Mugnaini E.:** The length of parallel fibers in the cat cerebellar cortex. An experimental light and electron microscopy study. *Exp. Brain. Res.* 26, 39 - 58 (1976)

(8)

**Britsch P.M., Grodd W., Klose U., Ackermann H.:** Functional MRI of the cerebellum during voluntary hand and foot movements with multislice EPI. *Neuroimage* 3 (Suppl), 378 (1996)

(9)

**Brodal P. and Bjaalie J.G.:** Organization of the pontine nuclei. *Neurosci. Res.* 13, 83 - 118 (1992)

(10)

**Brown I.E. and Bower J.M.:** The influence of somatosensory cortex on climbing fiber responses in the lateral hemispheres of the rat cerebellum after peripheral tactile stimulation. *J. Neurosci.* 22, 6819 - 6829 (2002)

(11)

**Calton J.L., Dickinson A.R., Snyder L.H.:** Non-spatial, motor-specific activation in posterior parietal cortex. *Nat. Neurosci* 5, 580 - 588 (2002)

(12)

**Caminiti R., Ferraina S. and Mayer A.B.:** Visuomotor transformations: early cortical mechanisms of reaching. *Current Opinion in Neurobiology* 8, 753 - 761 (1998)

(13)

**Catalan M.J., Honda M., Weeks R.A., Cohen L.G. and Hallett M.:** The functional neuroanatomy of simple and complex sequential finger movements: a PET study. *Brain* 121, 253 - 264 (1998)

(14)

**Colebatch J.G., Deiber M.P., Passingham R.E., Friston K.J., Frackowiak R.S.J.:** Regional cerebral blood flow during voluntary arm and hand movements in human subjects. *J Neurophysiol.* 65, 1392 - 1401 (1991)

(15)

**Cuenod C.A., Zeffiro T., Pannier L., Posse S., Bonnerot V., Jezzard P. et al.:** Functional imaging of the human cerebellum during finger movement with a conventional 1.5 T MRI scanner. Proceedings of the 12<sup>th</sup> Annual Meeting. 1993 Aug 14 - 20; New York. Berkeley: Society of Magnetic Resonance in Medicine, 1421 (1993)

(16)

**Cui S.Z., Li E.Z., Zang Y.F., Weng X.C., Ivry R., Wang J.J.:** Both sides of human cerebellum involved in preparation and execution of sequential movements. *Neuroreport* 11(17), 3849 - 3853 (2000)

(17)

**Culham J.C. and Kanwisher N.:** Neuroimaging of cognitive functions in human parietal cortex. *Current Opinion in Neurobiology* 11, 157 - 163 (2001)

(18)

**Dejardin S., Dubois S., Bodart J.M., 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, 2328 – 2336 (1998)

(19)

**Desmond J.E., Gabrieli J.D.E., Wagner A.D., Ginier B.L., Glover G.H.:** Lobular patterns of cerebellar activation in verbal working- memory and finger- tapping tasks as revealed by functional MRI. *J Neurosci* 17, 9675 - 9685 (1997)

(20)

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

(21)

**Dichgans J., Diener H.C.:** Clinical evidence for functional compartmentalization of the cerebellum. In: Bloedel J.R., Dichgans P., Precht W., editors. Cerebellar functions. New York, Springer. 126 - 147 (1985)

(22)

**Dreher J.C. and Grafman J.:** The roles of the cerebellum and basal ganglia in timing and error prediction. Eur. J. Neurosci. 16, 1609 - 1619 (2002)

(23)

**Elermann J.M., Flament D., Kim S.G., et al.:** Spatial patterns of functional activation of the cerebellum investigated using high field (4 T) MRI. NMR Biomed 7, 63 - 68 (1994)

(24)

**Floyer-Lea A., Matthews P M.:** Distinguishable brain activation networks for short- and long-term motor skill learning. J Neurophysiol. 94, 512 - 518 (2005)

(25)

**Fox P.T., Fox J.M., Raichle M.E. and Burde R.M.:** The role of cerebral cortex in the generation of voluntary saccades, a PET- study. J. Neurophysiol. 54, 348 - 369 (1985)

(26)

**Friston K.J., Holmes A.P., Poline J.B., Grasby P.J., Williams S.C.R., Frackowiak R.S.J., Tumer R.:** Analysis of fMRI time series revisited. Neuroimage 2, 45 - 53 (1995)

(27)

**Friston K.J., Jezzard P., Tumer R.:** Analysis of functional MRI time-series. Human Brain Mapping 1, 153 - 171 (1994 a)

(28)

**Friston K.J., Worsley K.J., Frackowiak R.S.J., Maziotta J.C., Evans A.C.:** Assessing the significance of focal activation using their spatial extent. Human Brain Mapping 1, 210 - 220 (1994 b)

(29)

**Ghez C.:** The cerebellum. In: Kandel E.R., Schwartz J.H., Jessel T.M.(eds.): Principles of Neural Science, Elsevier, New York – Amsterdam, 626 – 646 (1991)

(30)

**Glickstein M. et al.:** How are visual areas of the brain connected to motor areas for the sensory guidance of movement? Trends Neurosci 23, 613 - 617 (2000)

(31)

**Grafton S.T., Woods R.P. and Mazziotta J.C.:** Within - arm somatotopy in human motor areas determined by PET- imaging of cerebral blood flow. Exp. Brain. Res. 95, 172 - 176 (1993)

(32)

**Gribble P.L., Everling S., Ford K., Mattar A.:** Hand - eye coordination for rapid pointing movements. Exp. Brain Res. 145, 372 - 382 (2002)

(33)

**Grodd W., Hülsmann E., Lotze M., Wildgruber D. and Erb M.:** Sensorimotor Mapping of the Human Cerebellum: f MRI Evidence of Somatotopic Organisation. Human Brain Mapping 13, 55 - 71 (2001)

(34)

**Helmchen C., Büttner U.:** Saccade - related Purkinje cell activity in the oculomotor vermis during spontaneous eye movements in light and darkness. Exp. Brain Res. 103, 198 - 208 (1995)

(35)

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

(36)

**Helmchen C., Rambold H., Sprenger A., Erdmann C., Binkofski F.:** Cerebellar activation in opsosconus, an fMRI study. Neurology 61, 412 - 415 (2003)

(37)

**Imamizu H., Miyauchi S., Tamada T., Sasaki Y., Takino R., Putz B., Yoshioka T. and Kawato M.:** Human cerebellar activity reflecting an acquired internal model of a new tool. *Nature* 403, 192 - 195 (2000)

(38)

**Jenkins I.H., Brooks D.J., Nixon P.D., Frackowiak R.S.J.:** Motor sequence learning, a study with PET. *Journal of Neuroscience* 14, 3775 - 3790 (1994)

(39)

**Kalaska J.F., Scott S.H., Cisek P. and Sergio L.E.:** Cortical control of reaching movements. *Current Opinion in Neurobiology* 7, 849 - 859 (1997)

(40)

**Kawato M.:** Internal models for motor control and trajectory planning. *Current Opinion Neurobiology* 9, 718 - 727 (1999)

(41)

**Keyserlingk D., Graf V.:** Das Gehirn. In: *Anatomie des Menschen 2* (Waldeyer A., Mayet A.), 16. Auflage, de Gruyter Berlin, 384 - 394 (1993)

(42)

**Klose U., Erb M., Raddi A., Grodd W.:** Funktionelle Bildgebung mit der Magnetresonanz Tomographie. *Electromedica* 67, 27 - 36 (1999)

(43)

**Kurata, K.:** Premotor cortex of monkeys: set- and movement-related activity reflecting amplitude and direction of wrist movements. *J Neurophysiol.* Jan 69(1):187 – 200 (1993)

(44)

**Kwong K.K., Belliveau J.W., Chesler D.A., Goldberg I.E., Weisskoff R.M., Poncelet B.P., Kennedy D.N., Hoppel B.E., Cohen M.S., 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, 5675 - 5679 (1992)

(45)

**Larsell O.:** The morphogenesis and adult pattern of the lobules and fissures of the cerebellum of the white rat. *J. Comp. Neurol.* 97(2), 281 - 356 (1952)

(46)

**Larsell O.:** Lobules of the mammalian and human cerebellum. *Anat Rec.* 130, 329 - 330 (1958)

(47)

**Larsell O. and Jansen J.:** The comparative Anatomy and Histology of the Cerebellum. The Human Cerebellum, Cerebellar Connections and cerebellar Cortex. Univ. Minnesota Press, Minneapolis (1972)

(48)

**Llinas R., Sasaki K.:** The functional organization of the olivo-cerebellar system as examined by multiple purkinje cell recordings. *European J. Neurosci* 1, 587 - 602 (1989)

(49)

**Lotze M., Montoya P., Erb M., Hulsmann E., Flor H., Klose U., Birbaumer N. and Grodd W.:** Activation of cortical and cerebellar motor areas during executed and imagined hand movements, an fMRI study. *J. Neurosci.* 11, 491 - 501 (1999)

(50)

**Luft A.R., Skalej M., Stefanou A., Klose U. and Voigt K.:** Comparing motion- and imagery-related activation in the human cerebellum, a fMRI study. *Human Brain Mapping.* 6, 105 - 113 (1998)

(51)

**Lutz K., Specht K., Shah N.J. and Jancke L.:** Tapping movements according to regular and irregular visual timing signals investigated with fMRI. *Neuroreport* 11, 1301 - 1306 (2000)

(52)

**Marconi B., Genovesio A., Battaglia-Mayer A., Ferraina S., Squatrito S., Molinari M., Lacquaniti F., Caminiti R.:** Eye-hand coordination during reaching. I. Anatomical relationships between parietal and frontal cortex. *Cereb Cortex*. Jun. 11 (6), 513 - 527 (2001)

(53)

**Mayr R.:** Das Kleinhirn. In: *Neuroanatomie* (Firbas W., Gruber H. und Mayr R., Eds.) 1. Auflage, Maudrich, Wien, 139 - 161 (1988)

(54)

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

(55)

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

(56)

**Middleton F.A. and Strick P.L.:** Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. *J. Neurosci*. 21: 700 - 712 (2001)

(57)

**Mugnaini E.:** The length of cerebellar parallel fibers in chicken and rhesus monkey. *J. Comp. Neurol*. 220, 7 - 15 (1983)

(58)

**Nitschke M.F., Arp T., Stavrou G., Erdmann C., Heide W.:** The cerebellum in the cerebro-cerebellar network for the control of eye and hand movements, a fMRI study. (2003)

(59)

**Nitschke M.F., Binkofski F., Buccino G., Posse S., Erdmann C., Kömpf D., Seitz R.J., Heide W.:** Activation of Cerebellar Hemispheres in Spatial Memorization of Saccadic Eye Movements, a fMRI study. *Human Brain Mapping* 22, 155 - 164 (2004)

(60)

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

(61)

**Nitschke M.F., Kleinschmidt A., Wessel K. and Frahm J.:** Somatotopic motor representation in the human anterior cerebellum. A high resolution functional MRI study. *Brain* 119, 1023 - 1029 (1996)

(62)

**Ogawa S., Lee T.M., Nayak A.S. and Glynn P.:** Oxygenationsensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn. Reson. Med.* 14, 68 - 78 (1990)

(63)

**Passingham R.E.:** Attention to action. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 351, 1473 - 1479 (1996)

(64)

**Poeck K. und Hacke W.:** Cerebelläre Funktionsstörungen In: *Neurologe* (Poeck K., Hacke W., Eds.) 10. Auflage, Springer Berlin, 122 – 125 (1998)

(65)

**Rohen J.W.:** Funktionelle Neuroanatomie, 6. Auflage, Schattauer Stuttgart, 132 - 134 (2001)

(66)

**Ruigrok, T.J.:** Cerebellar nuclei: the olivary connection. Progress in Brain Research 114, 167 – 192 (1997)

(67)

**Sadato N., Campbell G., Ibanez V., Deiber M., Hallett M.:** Complexity affects regional cerebral blood flow change during sequential finger movements. Neurosci. 16 (8), 2691 - 2700 (1996)

(68)

**Sakai K., Takino R., Hikosaka O., Miyauchi S., Sasaki Y., Pütz B., Fujimaki N.:** Separate cerebellar areas for motor control. Neuroreport 9, 2359 - 2363 (1998)

(69)

**Schell G.R., Strick P.L.:** The origin of thalamic inputs to the arcuate premotor and supplementary motor areas. J. Neurosci. 4, 539 - 560 (1984)

(70)

**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, 233 - 260 (1999)

(71)

**Strata, P.:** The Olivocerebellar System in Motor Control. Springer, Berlin – Heidelberg - Paris 1989

(72)

**Sweeny J.A., Mintun M.A., Kwee S., Wiseman M.B., Brown D.L., Rosenberg D.R., Carl J.R.:** PET study of voluntary saccadic eye movements and spatial working memory. J. Neurophysiol 75, 454 - 468 (1996)

(73)

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

(74)

**Thach W.T., Goodkin H.P., Keating J.G.:** The cerebellum and the adaptive coordination of movement. *Ann. Rev. Neurosci.* 15, 403 - 442 (1992)

(75)

**Thoenissen D, Zilles K, Toni I.:** Differential involvement of parietal and precentral regions in movement preparation and motor intention. *J Neurosci.* Oct 15; 22 (20), 9024 – 9034 (2002)

(76)

**Toni I., Krams M., Turner R. and Passingham R.E.:** The time course of changes during motor sequence learning. A whole brain fMRI study. *Neuroimage* 8, 50 - 61 (1998)

(77)

**Toni I., Shah N.J., Fink G.R., Thoenissen D., Passingham R.E., Zilles K.:** Multiple movement representations in the human brain, an event-related fMRI study. *J Cogn Neurosci.* Jul 1, 14 (5), 69 - 84 (2002)

(78)

**Trepel, M.:** Neuroanatomie: Struktur und Funktion- 2., komplett überarb. Auflage, München – Jena, Urban und Fischer, 141 – 159 (1999)

(79)

**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, 159 - 166 (1991)

(80)

**Tzourio- Mazoyer N., Landeau B., Papathanassiou D., Crivello F., Etard O., Delcroix N., Mazoyer B. and Joliot M.:** Automated Anatomical Labeling of Activations in SPM Using a Macroscopic Anatomical Parcellation of the MNI MRI Single - Subject Brain, *Neuroimage* 15, 273 - 289 (2002)

(81)

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

(82)

**Wise S.P., Boussaoud D., Johnson P.B., Caminiti R.:** Premotor and parietal cortex: corticocortical connectivity and combinatorial computations. Annu. Rev. Neurosci. 20, 25 - 42 (1997)

(83)

**Zilles K., Rehkämper G.:** Funktionelle Neuroanatomie, 2. Auflage, Springer Verlag, 328 - 331 (1995)

## 7. Danksagung

Zuallererst 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 mich durch die gesamte Zeit unserer Zusammenarbeit mit Begeisterung begleitet und unterstützt hat. Auch in schweren Situationen auf dem Weg verstand er es mich mit Ratschlägen, konstruktiver Kritik und Zuspruch weiterzubringen und für die Aufgabe zu begeistern.

Mein herzlichster Dank gilt auch Herrn Dipl. Ing. C. Erdmann, der die technischen Versuchsvorbereitungen, jede Messreihe in Hamburg Eppendorf, sowie die gesamte Aufarbeitung der Daten mit SPM mit enormen Engagement und Hingabe begleitet und somit ermöglicht hat. Besonders viel Geschick und Geduld bewies er im Rahmen der aufwendigen Nachbearbeitung der erhobenen Daten.

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 in Lübeck 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 hat sei vielmals gedankt.

Bei Herrn Dipl. Psych. A. Sprenger von der Klinik für Neurologie der Universitätsklinik Schleswig Holstein Campus Lübeck möchte ich mich für die Hilfe bei der Nachbereitung der Studiendaten mit SPM und die Fehlerkorrekturen mit dem Matlab 6.5- Programm bedanken.

Zum Schluss sei besonders allen Probanden gedankt. Sie haben mit viel Begeisterung und Geduld, die über 60 Minuten dauernden Versuchsreihen durchgeführt. Durch ihr konzentriertes Ausführen des Versuchparadigmas war es erst möglich funktionelle cerebelläre Aktivierungen bei der Verarbeitung von gezielten Handbewegungen darzustellen.

## 8. Curriculum vitae

### Persönliche Angaben

Geburtsdatum: 28.01.1981  
Geburtsort: Haskovo, Bulgarien  
Familienstand: verheiratet  
Staatsangehörigkeit: bulgarisch

### Schulische Ausbildung

1987- 1993 Grundsschule  
1993- 1999 Fremdsprachengymnasium mit bilinguaem Sprachunterricht  
(bulgarisch/deutsch) - Haskovo  
1999 Allgemeine Hochschulreife mit deutschem Sprachdiplom  
Gesamtnote: ausgezeichnet

### Universitäre Ausbildung

10/1999 - 04/2006 Medizinstudium an der Universität zu Lübeck  
03/2002 Physikum  
03/2003 1. Staatsexamen  
03/2005 2. Staatsexamen  
04/2006 3. Staatsexamen

### Praktisches Jahr

04/2005 - 07/2005 Urologie  
Universitäts Spital Zürich, Schweiz  
08/2005 - 11/2005 Chirurgie  
Spital Aarberg, Schweiz  
12/2005 - 01/2006 Innere Medizin- Kardiologie  
Universitätsklinikum Lübeck  
01/2006 - 03/2006 Innere Medizin- Nephrologie und Gastroenterologie  
University of Toronto, Kanada

## **Beruflicher Werdegang**

Seit 09/2006

Assistenzarzt in der Klinik für Allgemein-, Gefäß- und  
Viszeralchirurgie (Chefarzt PD. Dr. med. P. Vogel)  
Klinikum Friedrichshafen GmbH

## **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.

## **9. Präsentationen und Veröffentlichungen**

**Nitschke M.F., Vassilev G., Erdmann C., Binkofski F.:** Calculation of goal directed movements demonstrates a functional segregation of the cerebellar hemispheres ; Cerebellum, submitted

**Nitschke M.F., Ludwig K., Vassilev G., Erdmann C., Kömpf D., Heide W., Binkofski F.:** 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 2004.

**Nitschke M.F., Ludwig K., Vassilev G., Erdmann C., Kömpf D., Heide W., Binkofski F.:** 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.

**Vassilev G., Erdmann C., Kömpf D., Heide W., Binkofski F. , Nitschke M.F.:** Calculation of goal directed movements demonstrates a functional segregation of the cerebellar hemispheres. Poster DGN 2006.

**Nitschke M.F., Blangero A., Ludwig K., Vassilev G., Kömpf D., Heide W., Binkofski F.:** Cortical control of eye-hand coordination. Poster HBM 2007, Chicago.