Aus der Klinik für Neurologie der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. D. Kömpf

Nachweis von Plastizität im cerebro-cerebellären Netzwerk zur Steuerung von Augen- und Handbewegungen bei Patienten mit spinocerebellärer Ataxie

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- Aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von

Janine Körper geb. Riesel

aus Hamburg

Lübeck 2008

1. Berichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Nitschke
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Andreas Broocks
Tag der mündlichen Prüfung:	14.09.2009
Zum Druck genehmigt. Lübeck, den	14.09.2009

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

Meiner lieben Mama
und
meinem Ehemann Martin

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung 5
1.1 Grundlagen 5
1.2 Motivation und Zielsetzung 6
1.3 Das Cerebellum: Anatomie und Funktion 9
1.3.1 Makroskopische Anatomie 9
1.3.2 Histologie 10
1.3.3 Funktion des Kleinhirns und cerebelläre Symptomatik 12
1.4 Spinocerebelläre Ataxien (SCA) 14

2. Methoden 18
2.1 Prinzip der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) 18
2.2 Patienten und Kontrollpersonen 20
2.3 Versuchsaufbau 21
2.4 Versuchsparadigma 22
2.5 Datenakquisition 22
2.6 Datennachbearbeitung 23
2.7 Statistische Datenanalyse 25
2.8 Graphische Ergebnisdarstellung 26

3. Ergebnisse 28
3.1 Ergebnisse der Probandengruppe 28
3.2 Ergebnisse der Patientengruppe 31
3.2.1 ANOVA 31
3.2.2 Ataxie-Score gewichtete Gruppenanalyse 36
3.2.3 Analyse der SCA-Subtypen 40

4. Diskussion 43
4.1 Aktivierungsmuster der Kontrollpersonen 43
4.2 Nachweis von Plastizität bei Patienten mit SCA 45

5. Zusammenfassung 53

6. Literaturverzeichnis 54

7. Anhang 64
7.1 Abkürzungsverzeichnis 64
7.2 Prevalence of SCA subtypes around the world 65
7.3 Molecular Genetics of Autosomal Dominant Cerebellar Ataxias 66
7.4 Autosomal Dominant Cerebellar Ataxias associated with Nucleotide Repeats 67
7.5 Autosomal Dominant Cerebellar Ataxias: Clinical Features 67

8. Danksagung 70

9. Lebenslauf 71

10. Publikationen 72

1. Einleitung

1.1 Grundlagen

Schon vor einigen Jahrzehnten gaben Tierversuche den Anstoß zu Hypothesen über die Funktion des menschlichen Gehirns (Asanuma und Hunsperger, 1975; Stamm et al., 1975; Oka und Jinnai, 1978), doch es war fraglich, inwieweit man diese Ergebnisse tatsächlich auf den Menschen übertragen kann. Durch Entwicklung des EEG und Entdeckung des Bereitschaftspotentials konnte man zwar elektrische Korrelate der Willkürmotorik non-invasiv von der Kopfhaut ableiten und so direkt am Menschen untersuchen (Kornhuber, 1978; Jergelova, 1980; Tarkka et al., 1993), doch erst mit Einführung der funktionell bildgebenden Verfahren wie der Positronenemissionstomographie (PET) gelang der Durchbruch in der Erforschung der funktionellen Organisation des menschlichen Gehirns. Erste PET-Studien konnten so beispielsweise aktivierte Areale im Cerebrum (Roland et al., 1980) und Cerebellum (Fox et al., 1985) bei Probanden während der Ausführung von Fingerbewegungen zeigen.

Heute steht nun mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) eine weitere Methode zur Darstellung von Hirnfunktionen zur Verfügung. Ähnlich wie die PET war auch die fMRT zunächst noch auf die Gabe eines Kontrastmittels (Gadolinium) angewiesen. Auf diese Weise konnten Belliveau et al. (1991) erstmals mittels fMRT Hirnaktivität im primären visuellen Kortex nach optischer Stimulation darstellen. Bald erkannte man jedoch, dass das Blut selbst als endogenes Kontrastmittel genutzt werden kann. Aktivierte Hirnregionen können so anhand hämodynamischer Veränderungen, die indirekt an neuronale Aktivität gekoppelt sind, dargestellt werden. Diese für funktionelle Untersuchungen heute gebräuchlichste Technik wird „Blood Oxygenation Level Dependent (=BOLD) Kontrast“ genannt (Ogawa et al., 1990). Erste Hirnaktivierungsstudien auf Basis dieses Effektes wurden von Kwong et al. (1992) durchgeführt, die auf diese Weise nach visueller Stimulation Aktivität im visuellen Kortex darstellen konnten. Damit war der Weg frei für non-invasive funktionelle Untersuchungen des menschlichen Gehirns ohne Kontrastmittel und Strahlenbelastung und mit einer den bisherigen Verfahren wie beispielsweise der PET überlegenen räumlichen Auflösung.

1.2 Motivation und Zielsetzung

Ein Bereich in dem die fMRT eine wichtige Rolle spielt, ist die Erforschung der funktionellen Organisation von Bewegungen. Motorik wird als das Resultat der Zusammenarbeit verschiedener miteinander kooperierender motorischer Subsysteme in Form cerebro-cerebellärer Netzwerke angesehen. Dieses ließen elektrophysiologische Studien zwar schon vor einigen Jahren vermuten (Kornhuber, 1978), doch erst durch die Einführung der funktionellen Bildgebung wurde es möglich, diese motorikassoziierten Netzwerke genauer darzustellen. Da Augen- und Handbewegungen während einer funktionellen MRT-Messung gut durchführbar sind, eignen sie sich zur Untersuchung von Fragestellungen zur Motorik besonders gut. Die dabei typischerweise aktivierten Netzwerke bestehend aus den im Folgenden genannten Klein- und Großhirnarealen sind bereits vielfach in der Literatur beschrieben worden.

Sakkadische Augenbewegungen aktivieren verschiedene fronto-parietale Großhirnareale wie das frontale Augenfeld (FEF), das supplementäre Augenfeld (SEF) und parietale Augenfelder (PEF), was bereits in zahlreichen bildgebenden Studien gezeigt werden konnte (Petit und Haxby, 1999; Heide et al., 2001; Hayakawa et al., 2002; Nitschke et al., 2004). Auf cerebellärer Ebene zeigt sich sakkadenassoziierte Aktivität vor allem im posterioren Vermis, Lobuli VI-VII und bilateral in den cerebellären Hemisphären, v.a. in den Lobuli VI-VII (Hayakawa et al., 2002 Nitschke et al., 2004; zur anatomischen Einteilung des Kleinhirns in Lobuli siehe bitte 1.3.1).

Hand- und Fingerbewegungen werden je nach Art und Komplexität der Bewegung durch das Zusammenspiel von Kleinhirn und cerebralen Arealen wie dem primären sensomotorischen Kortex (SM1), dem prämotorischen (PMC) und supplementären Motorkortex (SMA) (Rao et al., 1993; Shibasaki et al., 1993; Catalan et al., 1998) sowie verschiedenen parietalen Arealen (Catalan et al., 1998; Indovina und Sanes, 2001) gesteuert. Im Kleinhirn aktivieren Hand- und Fingerbewegungen vor allem die Lobuli IV-VI des ipsilateralen anterioren Cerebellums, aber auch dieselben kontralateralen Lobuli, sowie in der posterioren Hemisphäre die ipsilateralen Lobuli VII-VIII und den Vermis (Desmond et al., 1997; Miall et al., 2000; Nitschke et al., 2003, 2005). Für die Koordination von Augen- und Handbewegungen scheint neben einem fronto-parietalen Netzwerk auf cerebraler Ebene (Indovina und Sanes, 2001; Battaglia-Mayer et al., 2003) vor allem auch das Kleinhirn bedeutend zu sein. So führen Funktionsverluste des Kleinhirns unter anderem auch zu einer signifikanten Verschlechterung der Koordination von Augen- und Handbewegungen (Miall et al., 2000).

Cerebrale Funktionen können also als Ergebnis der Interaktion verschiedener Hirnregionen, die Teile bestimmter Netzwerke sind, beschrieben werden (Weiller and Rijntjes, 1999). Ist ein Teil dieser Netzwerke beispielsweise durch Ischämie oder Degeneration in seiner Funktion eingeschränkt, so lassen Ergebnisse verschiedener Studien vermuten, dass andere Teile des Gehirns diesen Funktionsausfall zumindest teilweise kompensieren können. Das Gehirn scheint in der Lage zu sein, sich durch Modifizierung der Verknüpfungen zwischen den verbleibenden Hirnarealen den neuen Bedingungen anzupassen (Weiller and Rijntjes, 1999). Dieses als Plastizität beschriebene Phänomen kann beispielsweise durch bestimmte Medikamente ausgelöst werden (Hovda und Feeney, 1984; Dam et al., 1996), direkte Folge der strukturellen Defekte oder das Resultat von Lernvorgängen sein, z.B. im Rahmen von Rehabilitationsmaßnahmen (Nudo et al., 1996; Weiller, 1998; Weiller und Rijntjes, 1999; Liepert et al., 2000). Darüber hinaus kann diese gebrauchsabhängige Plastizität auch bei gesunden Erwachsenen durch Lerneffekte induziert werden (Karni et al., 1995; Carey et al., 2002). Bei der Wiedererlangung motorischer Fähigkeiten scheint vor allem auch das Kleinhirn eine besonders wichtige Rolle zu spielen (Small et al., 2002). Oft bestätigt ist die Existenz plastischer Kompensationsmechanismen im motorischen System durch zahlreiche Studien an Patienten nach cerebraler Ischämie (Chollet et al., 1991; Frackowiak et al., 1991; Weiller et al., 1992, 1993; Liepert et al., 2000; Carey et al. 2002; Feydy et al., 2002; Small et al. 2002; Ward et al. 2003a+b; Jaillard et al. 2005). Die genauen Zusammenhänge zwischen den dort beschriebenen Netzwerkmodulationen und dem tatsächlichen Wiedererlangen verloren gegangener motorischer Funktionen sind jedoch noch nicht abschließend geklärt.

Weitaus weniger Studien widmen sich Fragen zur Plastizität bei Patienten mit cerebellärer Degeneration. PET-Studien konnten zwar bei diesen Patienten bereits Hypometabolismus vor allem in den cerebellären Hemisphären und im Vermis nachweisen (Gilman et al., 1988 ; Sakai et al., 1989; Kondo et al., 1993; Otsuka et al., 1994; Mishina et al., 1999) und einige wenige elektrophysiologische Studien gaben auch schon Hinweise auf Plastizität (Tarkka et al., 1993; Wessel et al., 1994), jedoch gelang es erst Wessel et al. (1995) in einer PET-Studie Plastizität bei Patienten mit cerebellärer Degeneration darzustellen. Hierbei zeigte sich bei den Ataxie-Patienten insgesamt eine Balanceverschiebung der Aktivierungen innerhalb des Netzwerkes zur Steuerung von Fingeroppositionsbewegungen als Ausdruck kompensatorischer Mechanismen. Bislang gab es jedoch keine fMRT-Studie, die die Fragestellung der Plastizität bei Patienten mit degenerativen Kleinhirnerkrankungen wie den spinocerebellären Ataxien (SCA; siehe 1.4) weiter untersucht hat, so dass die Frage nach eventuell vorhandenen plastischen Kompensationsmechanismen bei diesen

Patienten nicht hinreichend geklärt ist. In der Studie von Wessel et al. (1995) wurden darüber hinaus auch nur die cerebralen Aktivierungsmuster von Patienten und Normalpersonen verglichen. Die Betrachtung des Cerebellums beschränkte sich auf die oberen Kleinhirnanteile, wobei zwischen den verschiedenen cerebellären Srukturen nicht unterschieden werden konnte. Eventuell vorhandene Kompensationsmechanismen auf Kleinhirnebene konnten also nicht dargestellt werden. Dabei konnten Ergebnisse von fMRT-Studien an Patienten mit cerebellären Infarkten durchaus motorisch neuronale Plastizität auch auf cerebellärer Ebene zeigen; Stavrou (2002) fand beispielsweise verschiedene Prinzipien der Plastizität im Kleinhirn nach cerebellärer Ischämie, wie die lokale Reorganisation am Rande der Läsion und die kompensatorische Mitaktivierung der kontralateralen und posterioren Hemisphären. Auch eine andere Studie konnte zeigen, dass die Erholung von einem Kleinhirninfarkt unter anderem mit der Reorganisation innerhalb der betroffenen Kleinhirnhemisphäre in Form von Aktivierung nicht-betroffener Regionen einhergeht (Kinomoto et al., 2003). Es liegt deshalb die Vermutung nahe, dass es ähnlich wie bei Patienten mit cerebellären Infarkten auch bei Patienten mit degenerativen Kleinhirnerkrankungen bestimmte Kompensationsmechanismen auf cerebellärer Ebene gibt. Da das Kleinhirn sowohl bei sakkadischen Augenbewegungen als auch insbesondere bei kombinierten Augen- und Handbewegungen eine wesentliche Rolle spielt und beide Bedingungen auch während einer funktionellen MRT-Untersuchung gut durchführbar sind, eignen sie sich zur Untersuchung dieser Fragestellung besonders gut. Darüber hinaus können diese relativ einfachen Aufgaben auch von den meisten Patienten noch genügend gut ausgeführt werden. Aus diesem Grund wurde im Rahmen dieser Studie mittels fMRT die cerebro-cerebelläre Aktivität bei Patienten mit SCA während der Ausführung von Sakkaden und Sakkaden kombiniert mit Zeigebewegungen der rechten Hand dargestellt. Die Ergebnisse wurden mit denen alters- und geschlechtskorrelierter gesunder Kontrollpersonen verglichen.

Ziel dieser Dissertation ist somit die Darstellung eventuell vorhandener Verschiebungen der Aktivitäten innerhalb des cerebro-cerebellären Netzwerkes zur Steuerung von Augen- und Handbewegungen bei Patienten mit SCA im Sinne plastischer Kompensations-mechanismen.

1.3 Das Cerebellum: Anatomie und Funktion

1.3.1 Makroskopische Anatomie

An dieser Stelle soll ein orientierender Überblick über die makro- (siehe 1.3.1) und mikroskopische (siehe 1.3.2) Kleinhirnanatomie erfolgen. Für eine detailliertere Darstellung sei auf die gängigen anatomischen Lehrbücher (z.B.: Arnold et al., 1999; Trepel, 2004) verwiesen, aus denen auch die folgenden makro- und mikroskopisch anatomischen Beschreibungen stammen:

Das Kleinhirn liegt in der hinteren Schädelgrube, dorsal des Hirnstammes und kaudal des okzipitalen Großhirnlappens. Von diesem wird es durch das *Tentorium cerebelli*, einer das Kleinhirn überdachenden Duraduplikatur, getrennt. Die Oberfläche des Kleinhirns weist Furchungen (*Fissurae*) auf, die der Oberflächenvergrößerung dienen und die Rinde in Windungen (*Foliae*) aufteilen. Ebenfalls von Außen erkennbar ist eine Aufteilung in zwei Hemisphären, zwischen denen der Kleinhirnwurm (*Vermis*) liegt. Die weitere anatomische Einteilung (Abb. 1) erfolgt zunächst in die drei Kleinhirnlappen; der *Lobus anterior* wird durch die *Fissura prima* vom *Lobus posterior* getrennt. Kaudal des Kleinhirnwurms liegt beidseits ein Gebilde, das als *Flocculus* bezeichnet wird und das mit dem unteren Teil des Wurms (*Nodulus*) verbunden ist. Flocculus und Nodulus werden zusammen als *Lobus flocculonodularis* bezeichnet und durch die *Fissura posterolateralis* vom Lobus posterior abgegrenzt. Diese Kleinhirnlappen (Lobi) sind in mehrere Läppchen (Lobuli) unterteilt deren anatomische Eigennamen der Neuroanatom Larsell (1958) durch römische Zahlen ersetzte. So unterschied er zunächst zehn Lobuli im Vermis (I – X) und übertrug diese Kartierung auch auf die Hemisphärenlobuli, die er als seitliche Ausläufer der Vermislobuli auffasste. Diese Einteilung hat bis heute Gültigkeit und ist in vielen funktionellen Bildgebungsstudien, wie auch in dieser, Grundlage der Lokalisationsangabe von Kleinhirnaktivierungen. Erleichtert wurde Letzteres vor allem durch den von Schmahmann et al. (2000) entwickelten kernspintomographischen Atlas des menschlichen Kleinhirns, der auf der Läppcheneinteilung nach Larsell basiert (siehe 2.8 und Abb. 7).

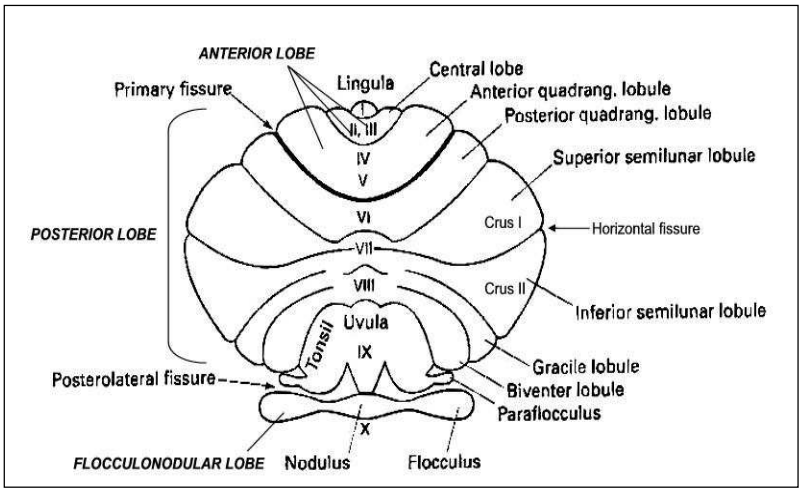


Abb. 1: Anatomie des Kleinhirns

Schematische Darstellung der Kleinhirnanatomie:
Einteilung anhand seiner Fissuren in 3 Lobi (Lobus anterior, posterior und flocculonodularis) und 10 Larsell-Lobuli (I-X) mit entsprechenden anatomischen Bezeichnungen.
Quelle: Angelehnt an Manto, 2002; Fig. 7.1, S. 98

Neben der anatomischen Einteilung kann das Kleinhirn auch nach entwicklungsgeschichtlichen Gesichtspunkten (*Archicerebellum, Paleocerebellum* und *Neocerebellum*) oder Anhand seiner Afferenzen und Efferenzen eingeteilt werden.

Das Kleinhirn bekommt über die drei Kleinhirnstiele (*Pedunculus cerebellaris inferior, medius und superior*) Afferenzen von vielen verschiedenen Hirnregionen, vor allem von den *Brückenkernen* (*Ncll. Pontis*), dem *Rückenmark*, und verschiedenen *Hirnstammzentren* (v.a. *Ncll. vestibulares*, *Ncll. olivares* und der *Formatio reticularis*). Die Afferenzen enden in verschiedenen Gebieten der Kleinhirnrinde, was zu einer Einteilung entsprechend der kortikalen Zielregionen der Hauptafferenzen in *Vestibulocerebellum, Spinocerebellum* und *Pontocerebellum* führte. Von der Rinde aus gelangt die weiterverarbeitete Information zu den im Marklager liegenden Kleinhirnkernen (*Nuclei cerebelli*). Entsprechend dieser efferenten Verbindungen zwischen Kleinhirnrinde und Kleinhirnkernen kann eine Unterteilung in drei Längszonen vorgenommen werden: *vermale* (= mediale) Zone (Verbindungen zum Ncl. fastigii), *paravermale* (= intermediäre) Zone (Verbindungen zum Ncl. emboliformis und Ncl. globosus) und *laterale* Zone (Verbindung zum Ncl. dentatus). Von den Kleinhirnkernen aus verlassen die Efferenzen das Cerebellum hauptsächlich über den oberen Kleinhirnstiel um zu den Projektionszielen des Kleinhirns zu gelangen: *Thalamus, Ncl. ruber, Ncll. vestibulares* und *Formatio reticularis*.

1.3.2 Histologie

Das Innere des Kleinhirns besteht aus der weißen Substanz (Mark), in der die Kleinhirnkerne liegen, und der grauen Substanz (Rinde, Kortex). Das Kleinhirn enthält insgesamt mehr als die Hälfte aller Neuronen des Gesamthirns, wovon die meisten in der etwa 1mm dicken Kleinhirnrinde liegen.

Diese ist histologisch von innen nach außen aus drei Schichten aufgebaut (Abb. 2): Der Körnerzellschicht (*Stratum granulosum*), der Purkinje-Zellschicht (*Stratum purkinjense*) und der Molekularschicht (*Stratum moleculare*).

Die *Purkinje-Zellen*, deren Perikaryen in der mittleren Zellschicht (Stratum purkinjense) liegen, bilden die zentrale Schaltstelle der Kleinhirnrinde. Die Dendriten der Purkinje-Zellen verzweigen sich und bilden in der Molekularschicht Dendritenbäume, an denen sich bis zu 200.000 Synapsen pro Zelle befinden. Nach unten in Richtung Mark entsenden die Purkinje-Zellen als einzige efferente Zellen der Kleinhirnrinde je ein langes Axon zu den Kleinhirnkernen, die die entsprechenden Impulse dann nach extracerebellär weiterleiten. Afferente Fasern erreichen die Kleinhirnrinde als *Moosfasern* aus verschiedenen Zentren wie z.B. den Ncll. pontis oder den Ncll. vestibulares sowie als *Kletterfasern* aus dem Olivenkernkomplex der Medulla oblongata. Während die Kletterfasern direkt mit den Dendritenbäumen der Purkinje-Zellen Synapsen bilden, enden die Moosfasern zunächst an den *Körnerzellen* der Körnerzellschicht. Diese Zellen sind mit ihrem Transmitter Glutamat die einzigen erregenden Zellen der Kleinhirnrinde, alle anderen wirken GABAerg und damit inhibitorisch. Die Körnerzellen entsenden ihre Axone in die Molekularschicht, wo sie als *Parallelfasern* Synapsen mit den Dendriten der Purkinje-Zellen bilden.

Weitere Zellen der Kleinhirnrinde (in der Abbildung nicht dargestellt) sind die im Stratum granulosum liegenden *Golgi-Zellen*, die Synapsen mit Moosfasern und Körnerzellen bilden und eine Art „negatives Feedback-System“ für die Körnerzellen darstellen. Das Stratum molekulare enthält hauptsächlich Nervenfasern und nur einige *Korb*- und *Sternzellen*, die Synapsen mit Körner- und Purkinje-Zellen bilden.

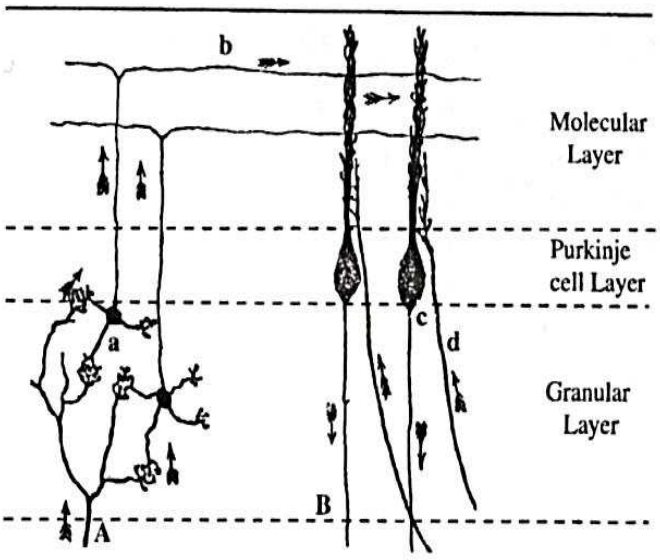


Abb. 2: Informationsfluss im Kleinhirn-kortex

Afferenzen erreichen die Dendritenbäume der Purkinje-Zellen (c) über Kletterfasern (d) aus der Olive und Parallelfasern (b) der Körnerzellen (a), die die Afferenz zuvor über Moosfasern (A) von extracerebellär erhalten haben. Die Purkinje-Zellen (c) entsenden die Efferenz dann über ihre Axone (B) zu den Kleinhirnkernen.

Quelle: Ito, 2001; Fig. 1, S. 1145

1.3.3 Funktion des Kleinhirns und cerebelläre Symptomatik

Der englische Neurologe Holmes (1939) beschrieb erstmals motorische Defizite bei Patienten mit cerebellären Erkrankungen, was erste Anhaltspunkte für die Funktion des Kleinhirns gab. Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass das Kleinhirn vor allem an der *Koordination von Willkürmotorik* beteiligt ist, worin man seine Hauptfunktion sieht (Übersicht beispielsweise bei Delgado-García, 2001; Habas, 2001). Demnach kann man sich den Ablauf einer Bewegung, wie beispielsweise einer langsamen Zielbewegung, stark vereinfacht folgendermaßen vorstellen (Trepel et al., 2004): Im Rahmen einer Bewegungsplanung erhält das Kleinhirn über die kortikopontinen Bahnen vor Ausführung der Zielmotorik den Bewegungsentwurf aus der kontralateralen Großhirnrinde. Es hat dann die Aufgabe diesen Bewegungsablauf zu modulieren, fein abzustimmen und die Aktivitäten der daran beteiligten Muskeln zu koordinieren. Dabei helfen ihm zahlreiche Regelkreise und Rückkopplungssysteme, die es mit allen motorischen Zentren des zentralen Nervensystems verbinden. Der vom Kleinhirn modulierte Bewegungsentwurf gelangt über den Thalamus in den motorischen Kortex, von wo aus die Bewegung veranlasst, also über die Pyramidenbahn ins Rückenmark geleitet wird. Das Cerebellum erhält während der Bewegungsausführung neben den internen auch sensorische Feedback-Informationen über das motorische Handlungsergebnis, beispielsweise aus dem Vestibularorgan oder den propriozeptiven Rezeptoren. Der Vergleich von Motorentwurf und sensorischem Feedback ermöglicht dem Kleinhirn den Vergleich der geplanten Zielbewegung mit der aktuellen motorischen Antwort. Zumindest bei langsamer Zielmotorik kann es dann gegebenenfalls korrigierend eingreifen.

Die im Großhirn entworfene und im Kleinhirn koordinierte *Zielmotorik* betrifft sowohl präzise *Bewegungen der Extremitäten* als auch die an der *Sprache* beteiligten muskulären Vorgänge. Weitere motorische Funktionen des Kleinhirns sind die Regulation und Korrektur der *Stütz- und Haltemotorik* sowie des *Muskeltonus* und die Stabilisierung der *Blickmotorik*, beispielsweise durch Unterdrückung des vestibulo-okulären Reflexes (Poeck und Hacke, 1998a). Stütz- und Blickmotorik lassen sich dabei eher den medialen, Zielmotorik einschließlich Sprachmotorik vor allem den lateralen Kleinhirnanteilen zuordnen (Trepel, 2004).

Behält man die oben beschriebenen motorischen Kleinhirnfunktionen im Hinterkopf, so ist die typische cerebelläre Symptomatik wie sie bei Patienten mit Kleinhirnläsionen auftritt, gut nachzuvollziehen. Als Hauptsymptom tritt die sog. *Ataxie* (a-taxis (gr.) = Unordnung) auf, die sich als *Gang-*, *Stand-*, *Rumpf-*, und *Extremitätenataxie* äußern kann. Weitere klassische Symptome einer Kleinhirnerkrankung sind *dysmetrische Bewegungen*, d.h.

Zielbewegungen, die ein falsches Ausmaß haben. Diese sind entweder *hypo-* (das Ziel nicht erreichend) oder *hypermetrisch* (über das Ziel hinausschießend). Häufig finden sich als weitere Symptome eine abgehackte und skandierende Sprache (*Dysarthrie*), die Unfähigkeit antagonistische Bewegungen schnell hintereinander auszuführen (*Dysdiadochokinese*), *Intentionstremor* und Abschwächung des Muskeltonus (*Hypotonie*). Auch okulomotorische Symptome im Sinne einer mangelhaften Blickstabilisierung treten auf; Blickfolgebewegungen sind ruckartig (*sakkadierte Blickfolge*) und schießen über das Ziel hinaus (*Blickhypermetrie*), es besteht oft ein *Spontan-* oder *Blickrichtungsnystagmus* und der *vestibulo-okuläre Reflex* ist mangelhaft unterdrückt (Poeck und Hacke, 1998a). Entsprechend der funktionellen Kompartimentierung des Cerebellums führen Schädigungen der medialen Zone des Kleinhirns vor allem zu Rumpf- und Gangataxie mit deutlicher Fallneigung sowie zu Störungen der Okulomotorik. Läsionen der lateralen Hemisphären zeigen sich dagegen eher als Gliedmaßenataxie und sprachliche Defizite (Trepel, 2004).

Die klassische Auffassung des Kleinhirns als Instanz der Bewegungskoordination und motorischen Kontrolle ist im Laufe der Zeit jedoch immer mehr erweitert worden. Vor allem bildgebende Studien konnten zeigen, dass das Kleinhirn auch an *motorischen Lernvorgängen* beteiligt ist. So kam es beim Neuerlernen einer motorischen Aufgabe wie beispielsweise einer bestimmten Abfolge von Fingerbewegungen, zu deutlich vermehrter cerebellärer Aktivität. Diese war dann mit zunehmender Übung wieder rückläufig (Seitz et al., 1990; Friston et al., 1992). Bekanntestes Beispiel dafür, dass das Kleinhirn auch bei *assoziativen Lernvorgängen* eine wichtige Rolle spielt, ist die klassische Konditionierung. Diese ist bei Tieren oder Menschen mit Kleinhirnläsionen erschwert oder überhaupt nicht möglich (Gerwig et al., 2003; Timmann et al., 2003; Robleto et al., 2004).

Ergebnisse aus anatomischen Versuchen, Befunde von Patienten mit Kleinhirnläsionen sowie zahlreiche bildgebende Studien sprechen dafür, dass das Kleinhirn auch an *höheren kognitiven Funktionen* beteiligt ist. Dieses gilt insbesondere für die lateralen Anteile des Neocerebellums und den Nucleus dentatus sowie für den Vermis. Funktionen dieser Art umfassen Planungsverhalten, Gedächtnis und Aufmerksamkeit, sprachliche und visuell-räumliche Fähigkeiten, Lernvorgänge, Affekt, Verhalten und Emotionen (Übersicht bei: Ivry und Baldo, 1992; Botez, 1993; Ackermann und Daum, 1995; Barrios und Guárdia, 2001; Habas, 2001; Hernández-Muela et al., 2005). So konnten neuroanatomische Studien zeigen, dass das Kleinhirn auch zu Gehirnteilen Verbindungen hat, die weniger mit der Bewegungskontrolle als vielmehr mit kognitiven Funktionen betraut sind. Dieses gilt vor allem für den frontalen und parietalen Kortex (Akshoomoff und Courchesne, 1992;

Middleton und Strick, 1994, 2001; Schmahmann und Pandya, 1997). Studien an Patienten mit cerebellären Läsionen zeigten, dass diese neben den klassischen motorischen Auffälligkeiten oftmals auch psychopathologische Symptome sowie kognitive und emotionale Defizite aufweisen (Chafetz et al., 1996; Scott et al., 2001; Kalashnikova et al., 2005). Von Schmahmann (2004) wurde diesbezüglich die Hypothese der „Dysmetrie des Denkens" („*dysmetria of thought*") aufgestellt und der Begriff des cerebellären kognitiv-affektiven Syndroms (*cerebellar cognitive affective syndrome = CCAS*) geprägt. Letztlich konnte auch eine große Anzahl bildgebender Studien Kleinhirnbeteiligung an assoziativen und prozeduralen Lernvorgängen (Molinari et al., 1997; Drepper et al., 1999), Erinnerung (Andreasen et al., 1999), Aufmerksamkeit (Allen et al., 1997), Sprache (Desmond et al., 1998) und der Wahrnehmung und Verarbeitung zeitlicher Informationen im Rahmen einer Art „Timing-Funktion" (Jueptner et al., 1995) darstellen.

1.4 Spinocerebelläre Ataxien (SCA)

Die spinocerebellären Ataxien (SCA) sind autosomal dominant vererbte degenerative Erkrankungen des zentralen Nervensystems, die zur Gruppe der Ataxie-Erkrankungen gehören. Unter diesem Begriff wird eine Vielzahl genetisch und nicht-genetisch bedingter Erkrankungen zusammengefasst, deren wichtigstes Symptom die Ataxie ist. Ataxie bedeutet wörtlich „fehlende Ordnung" und bezeichnet Irregularität und mangelnde Koordination bei der Ausführung von Bewegungen. Dabei liegt zumeist ein fortschreitender Untergang von Nervenzellen im Cerebellum und Rückenmark zu Grunde, es können sich jedoch auch zusätzliche Neurodegenerationen in den Stammganglien, im Hirnstamm und anderen Teilen des Gehirns finden. Im Endeffekt führen diese Nervenzelluntergänge zur Atrophie der betroffenen Hirnstrukturen (Klockgether, 1998). Als metabolisches Korrelat dazu konnten einige PET-Studien bei Patienten mit verschiedenen Formen cerebellärer Degenerationen signifikanten Hypometabolismus vor allem in den cerebellären Hemisphären und im Vermis nachweisen (Gilman et al., 1988 ; Sakai et al., 1989; Kondo et al., 1993; Otsuka et al., 1994; Mishina et al., 1999).

Die Einteilung der Ataxie-Erkrankungen erfolgt zunächst in genetisch bedingte (*hereditäre*) und nicht-genetisch bedingte (*idiopathische*) Ataxien. Innerhalb der genetisch bedingten Ataxien werden solche mit *autosomal rezessivem* (z.B. Friedreichsche Ataxie; FA, FRDA) und *autosomal dominantem* Erbgang unterschieden. Zu den Letzteren gehört hauptsächlich die große Gruppe der spinocerebellären Ataxien (SCA), von denen inzwischen eine Reihe von verschiedenen genetischen Unterformen identifiziert werden konnte (Poeck und Hacke, 1998b).

Die frühere klinische Einteilung der autosomal dominanten cerebellären Ataxien (ADCA) nach Harding (1982) in ADCA I (cerebelläre und nicht-cerebelläre Symptomatik), ADCA II (cerebelläre Symptomatik und Retinadegeneration) und ADCA III (rein cerebelläre Symptomatik) wurde mittlerweile durch die genetische Einteilung (SCA 1, SCA 2, SCA 3, usw.) abgelöst. Dieses ist sinnvoll, da sich die phänotypischen Merkmale der verschiedenen SCA-Subtypen zum Teil sehr stark überlappen. Daneben zeigen die Symptome und Krankheitsverläufe auch innerhalb eines jeden Subtyps, sogar innerhalb derselben Familie, oft eine erhebliche Variationsbreite, so dass eine klinische Unterscheidung kaum möglich ist (Schöls et al., 2004).

Leitsymptom und zumeist auch erstes Symptom der SCA ist eine progrediente Gangunsicherheit (Gangataxie), zu der meist weitere typische cerebelläre Symptome wie Dysarthrie und Okulomotorikstörungen (sakkadierte Blickfolge, dysmetrische Blicksakkaden, Blickrichtungsnystagmus und mangelhafte Suppression des vestibulookulären Reflexes) hinzukommen. Weitere häufige cerebelläre Symptome sind Rumpf- und Extremitätenataxie, muskuläre Hypotonie, Dysmetrie, Dysdiadochokinese und Intentionstremor. Sind neben dem Kleinhirn noch andere Neuronensysteme von der Degeneration betroffen, können weitere Symptome hinzukommen. Häufig sind Beteiligungen extrapyramidalmotorischer Systeme mit Hypomimie, Rigor, Brady- und Akinese und der Pyramidenbahn mit Symptomen wie Spastik, Hyperreflexie, spinale Automatismen und positivem Babinski-Zeichen. Auch können das periphere Nervensystem in Form von atrophischen Paresen, Reflexabschwächung und Dysästhesien sowie autonome Systeme mit Symptomen wie Inkontinenz, Impotenz und orthostatischer Dysregulation in verschiedenem Ausmaß mitbetroffen sein. Die meisten Patienten entwickeln erste Symptome zwischen dem 30. und 40. Lebensjahrzehnt, wobei hier zum Teil große Unterschiede zwischen den einzelnen SCA-Subtypen bestehen. Der neurodegenerative Prozess ist dabei progredient und führt oft zum vorzeitigen Tod. Eine effektive Therapie der SCA gibt es momentan noch nicht, die möglichen therapeutischen Optionen wie Medikamente oder Physiotherapie sind rein symptomatischer Art (Schöls et al., 2001).

Die SCA 1 und SCA 3, auch als Machado-Joseph-Krankheit (MJD) bezeichnet, sind klinisch nicht zu unterscheiden, denn Manifestationsalter, Krankheitsbild und –verlauf sind äußerst variabel. Neben den typischen Hauptsymptomen aller SCA wie Gang-, Stand- und Extremitätenataxie, Augenbewegungs- und Sprechstörungen können so in unterschiedlichem Ausmaß verschiedene weitere Symptome wie beispielsweise Pyramidenbahnzeichen, periphere Polyneuropathie, Dysphagie und insbesondere bei der

SCA 3 auch Schlafstörungen, meist bedingt durch ein Restless-legs Syndrom, hinzukommen (Schöls et al., 2004). Die SCA 17 unterscheidet sich von anderen SCA-Formen insofern, als dass sie sich mit psychischen Symptomen und Demenz manifestiert, die bei vielen Patienten erste und zum Teil auch einzige Symptome sind (Rolfs et al., 2003). Eine ausführliche tabellarische Übersicht der klinischen und genetischen Besonderheiten der meisten bisher bekannten SCA-Formen findet sich im Anhang (7.3-7.5).

Die Prävalenz der autosomal dominant vererbten Ataxien wird auf etwa 3: 100.000 geschätzt, wobei dieser Wert aufgrund des Mangels an epidemiologischen Daten zu den SCA nur eine recht grobe Schätzung darstellt. Die SCA 3/ MJD ist weltweit und auch in Deutschland die häufigste Form der SCA (Schöls, 2004). Eine Abbildung zur weltweiten Verteilung der spinocerebellären Ataxien findet sich ebenfalls im Anhang (7.2).

Auf molekulargenetischer Ebene gehören die SCA überwiegend zu den *Trinukleotidrepeat-Erkrankungen*. Sie werden verursacht durch eine pathologische Verlängerung (Expansion) eines DNA-Abschnittes über ein bestimmtes Maß hinaus. Dieser Abschnitt besteht aus Wiederholungen (Repeats) von Basentripletts bestehend aus Cytosin, Adenin und Guanin (*CAG*), welche für die Aminosäure *Glutamin* kodieren. Die SCA gehören somit wie beispielsweise auch der Morbus Huntington zu den *Polyglutaminerkrankungen*. Durch die Synthese der abnormal verlängerten Glutaminkette und den Einbau dieser in bestimmte Proteine des ZNS kommt es zur Störung der neuronalen Zellphysiologie und schließlich zum Nervenzelltod. Basis der Pathogenese scheinen dabei Proteinaggregationen in Zellkernen von Neuronen zu sein, wobei die Rolle dieser intranukleären Einschlusskörper für die Erkrankung noch weitgehend unklar ist (Schöls et al., 2004; Costa Lima und Pimentel, 2004). Die normalen Funktionen der gebildeten Proteine, wie beispielsweise das Ataxin-1 bei der SCA 1 oder das Ataxin-3 bei der SCA 3, sind häufig noch nicht bekannt. Eine Ausnahme ist unter anderem die SCA 17, bei der die Polyglutaminkette in das TATA-Bindeprotein (TBP), einen Transkriptionsfaktor, eingebaut wird (Nakamura et al., 2001).

In einigen betroffenen Familien findet man das Phänomen der *Antizipation*, d.h. einen früheren Beginn und eine stärkere Ausprägung der Erkrankung in nachfolgenden Generationen. Die Ursache dafür liegt in einer weiteren Verlängerung des CAG-Trinukleotidrepeats während der Keimzellentwicklung, insbesondere der Spermatogenese. Unterschiedlich lange Wiederholungseinheiten scheinen also statistisch gesehen zumindest teilweise für das Erkrankungsalter und das innerhalb einer Familie mögliche variable Symptombild verantwortlich zu sein. Für den Einzelfall kann dabei jedoch keine exakte

Vorhersage des Erkrankungsalters oder der Symptomausprägung anhand der Repeat-Länge getroffen werden (Schöls et al., 2001).

Nur wenige funktionell bildgebende Studien beschäftigen sich mit degenerativen Kleinhirnerkrankungen wie den spinocerebellären Ataxien. Dennoch lassen die Ergebnisse einiger dieser Studien vermuten (beispielsweise Wessel et al., 1995), dass es ähnlich wie bei cerebralen oder cerebellären Infarkten auch bei degenerativen cerebellären Läsionen zur Ausbildung von Kompensationsmechanismen in den motorischen Klein- und Großhirnnetzwerken kommt. Um der Frage nach Plastizität bei den spinocerebellären Ataxien weiter nachzugehen, wurden im Rahmen dieser Studie Patienten mit drei verschiedenen genetischen Subtypen der SCA (SCA 1, SCA 3 und SCA 17) untersucht. Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT; siehe 2.1) bietet dazu als non-invasive Methode ohne Kontrastmittel und Strahlenbelastung, aber mit einer hohen räumlichen Auflösung eine sehr gute Möglichkeit.

2. Methoden

2.1 Prinzip der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT)

Da es sich bei der Kernspintomographie um ein im klinischen Alltag gängiges und darüber hinaus sehr komplexes Verfahren handelt (Darstellung der Funktionsweise z.B. in Stegen et al., 2001), sollen hier lediglich die Besonderheiten der funktionellen MRT kurz dargestellt werden.

Die fMRT ermöglicht es, beispielsweise durch sensorische, motorische oder kognitive Aufgaben aktivierte Hirnareale mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung ohne Kontrastmittel und Strahlenbelastung darzustellen. Dabei wird jedoch nicht unmittelbar neuronale Aktivität gemessen, sondern der damit verbundene hämodynamische Effekt. Dieses geschieht auf der Basis des sog. BOLD-Kontrastes (*Blood oxygenation level dependent;* Ogawa et al., 1990), der die Grundlage der fMRT ist: Wird eine Gehirnregion aktiviert, kommt es zu einer lokalen Steigerung der Metabolismusrate. Der daraus resultierende erhöhte Sauerstoffbedarf führt zunächst zu einer erhöhten Sauerstoffextraktion aus dem Blut. Mit einigen Sekunden Latenz schließt sich dann eine kompensatorische Erhöhung des regionalen cerebralen Blutflusses (rCBF) und des regionalen cerebralen Blutvolumens (rCBV) an. Dieses geschieht durch Vasodilatation der versorgenden Gefäße, was als neurovaskuläre Kopplung bezeichnet wird (Villringer und Dirnagl, 1995). Dabei kommt es jedoch zu einer Überkompensation des Sauerstoffbedarfs, d.h. es wird mehr Sauerstoff in das aktivierte Hirnareal transportiert als durch die neuronale Aktivität verbraucht werden kann. Die Folge ist ein Anstieg des relativen Anteils an sauerstoffreichem (oxygeniertem) Hämoglobin und eine relative Abnahme des Anteils an sauerstoffarmem (desoxygeniertem) Hämoglobin im venösen Schenkel des Kapillarbettes. Das Verhältnis von oxygeniertem zu desoxygeniertem Hämoglobin ist im aktiven Hirnareal im Vergleich zum inaktiven Resthirn also auf die Seite des oxygenierten Hämoglobins verschoben (Schad, 2002a). Die genauen Mechanismen der neurovaskulären Kopplung sowie die Ursache der Überkompensation des Sauerstoffbedarfs sind noch nicht endgültig geklärt und Gegenstand der aktuellen Forschung.

Suszeptibilität ist das Maß der Magnetisierbarkeit einer Substanz. Man unterscheidet dabei je nach Ausprägung dieser diamagnetische, paramagnetische und ferromagnetische Substanzen (Stegen et al., 2001). Die magnetischen Eigenschaften des Hämoglobins werden von dem Grad des Sauerstoffgehaltes beeinflusst; im sauerstoffreichen Zustand (als Oxyhämoglobin) hat es, ebenso wie das umgebende Hirngewebe, diamagnetische Eigenschaften. Im sauerstoffarmen Zustand (als Desoxyhämoglobin) ist es dagegen

paramagnetisch. Blut besitzt damit aufgrund seines relativen Anteils von Desoxy- zu Oxyhämoglobin intrinsische Kontrastmitteleigenschaften (Turner et al., 1998). Treffen Substanzen mit unterschiedlicher Suszeptibilität wie beispielsweise paramagnetisches Desoxyhämoglobin und diamagnetisches Hirngewebe aufeinander, kommt es zu einer Störung des lokalen Magnetfeldes und zur Signalabschwächung. Aufgrund der relativen Abnahme der Desoxyhämoglobin-Konzentration im Kapillarbett der aktivierten Areale reduziert sich dort der Suszeptibilitätsunterschied zwischen Kapillaren und Hirngewebe. Dadurch kommt es zu einer Homogenisierung des Magnetfeldes, die als Verlängerung der Querrelaxationszeit T2* beobachtbar wird. Bei Verwendung suszeptibilitätsempfindlicher Sequenzen (z.B. EPI-Seuqenzen) findet dadurch in der aktivierten Region eine messbare Zunahme der Signalintensität statt (Schad, 2002a). Wie in Abbildung 3 dargestellt, hat die hämodynamische Antwort eines aktivierten Areals einen charakteristischen Zeitverlauf. An diesen ist auch der ebenfalls sehr typische Verlauf des BOLD-Signals gekoppelt (Wüstenberg et al., 2003): Unmittelbar nach Beginn der neuronalen Aktivität konnte in einigen Studien ein geringfügiger Abfall im MR-Signal (*Initial Dip*) gezeigt werden (Ernst und Henning, 1994; Hu et al., 1997). Durch die erhöhte Perfusion und die damit verbundene relative Abnahme der Desoxyhämoglobin-Konzentration kommt es dann zu einem deutlichen Signalanstieg. Dieser erreicht sein Maximum nach 4-6 s (*Progression*). Dauert der Stimulus weiterhin an, erreicht das Signal ein Plateau. Nach Beendigung der Stimulation erfolgt die Rückkehr auf das Ruheniveau (*Relaxation*), mit einem vorher kurzen Absinken der Signalamplitude unter den Ausgangszustand (*poststimulus undershoot*).

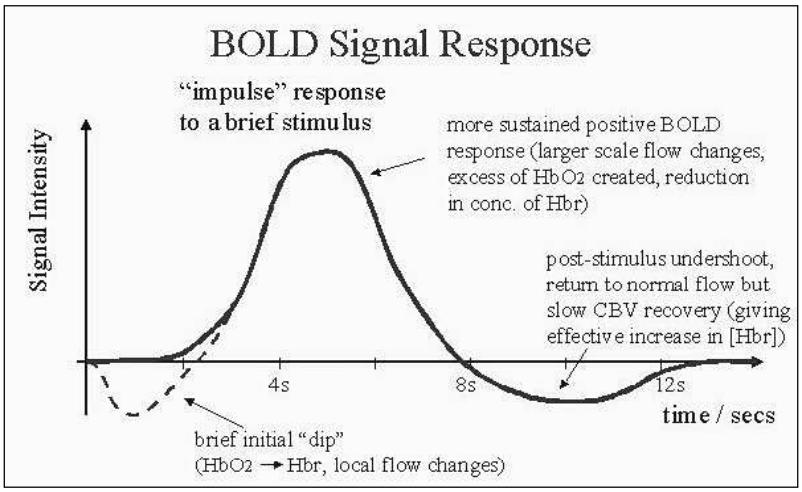


Abb. 3: Hämodynamische Antwort und BOLD-Signal

Typischer Zeitverlauf des BOLD-Signals nach einem Stimulus.
Quelle: Jezzard, 1999

2.2 Patienten und Kontrollpersonen

Insgesamt nahmen an dieser Studie 12 rechtshändige Patienten (9 ♂, 3 ♀) im Alter von 20 bis 65 Jahren (Durchschnittsalter: 40,0 Jahre) mit der Diagnose einer genetisch bedingten spinocerebellären Ataxie (SCA) teil. Dabei gab es drei verschiedene Untertypen der SCA in unserem Patientenkollektiv: SCA 1 (3x), SCA 3 (1x) und SCA 17 (8x). Weitere fünf Patienten wurden nach der Messung ausgeschlossen, da sich während des Versuches zeigte, dass sie das Versuchsparadigma nicht genügend gut ausführen konnten. Alle Patienten wurden vor der Messung anhand der *International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS*) der *World Federation of Neurology (WFN)* neurologisch untersucht. Dieser von Trouillas et al. (1997) entwickelte semiquantitative Test zur Erfassung einer cerebellären Ataxie untersucht vier große Bereiche: Körperhaltungs- und Gangstörungen, Extremitätenataxie, Sprachstörungen und okulomotorische Störungen. Die Patienten erhalten danach einen Ataxie-Punktewert (*Total Ataxia Score, TAS*), der umso höher ist, je ausgeprägter sich die cerebelläre Symptomatik zeigt. Dabei bedeutet ein Wert von 0 keine Ataxie und der Höchstwert von 100 schwerste Ataxie. Die Werte unserer Patienten lagen zwischen 1 und 58, im Durchschnitt bei 19,7 von 100 möglichen Punkten. Entsprechend der Patientengruppe wurde die gleiche Anzahl an jeweils alters- und geschlechtsentsprechenden, ebenfalls rechtshändigen Kontrollpersonen ohne neurologische Erkrankungen untersucht. Die Altersspanne der Normalpersonen lag zwischen 24 und 64 Jahren (Durchschnittsalter: 39,9 Jahre), die Altersdifferenz zwischen Patient und zugeordneter Kontrollperson zwischen 0 und maximal 6 Jahren, durchschnittlich bei 2,5 Jahren. Tabelle 1 zeigt eine Gegenüberstellung aller Patienten mit den entsprechenden Normalpersonen.

PATIENTEN						KONTROLLEN		
Patient	**Diagnose**	**TAS**	**♂/ ♀**	**Alter**	**AD**	**Alter**	**♂/ ♀**	**Normal-person**
1	SCA 1	14	♂	65	1	64	♂	1
2	SCA 1	28	♂	64	2	62	♂	2
3	SCA 1	30	♀	27	0	27	♀	3
4	SCA 3	58	♂	48	1	49	♂	4
5	SCA 17	1	♂	20	6	26	♂	5
6	SCA 17	3	♂	23	4	27	♂	6
7	SCA 17	54	♀	53	2	55	♀	7
8	SCA 17	36	♀	23	1	24	♀	8
9	SCA 17	4	♂	45	1	46	♂	9
10	SCA 17	5	♂	35	2	33	♂	10
11	SCA 17	1	♂	34	6	28	♂	11
12	SCA 17	2	♂	43	5	38	♂	12

Tab.1: Patienten und Normal-probanden

Gegenüberstellung der wichtigsten Daten von Patienten (links) und Kontrollen (rechts); TAS = Total Ataxia Score, AD = Altersdifferenz in Jahren zwischen Patient und zugeordneter Normalperson.
Die drei verschiedenen SCA-Subtypen sind in unterschiedlichen Grautönen unterlegt.

Alle Probanden gaben ihr schriftliches Einverständnis nachdem sie vor Versuchsbeginn über Ablauf, Risiken und Ziel der Untersuchung aufgeklärt und bezüglich ihrer MRT-Tauglichkeit anamnestiziert worden waren. Die Durchführung der Studie wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt (Aktenzeichen 99-052, 23.07.1999).

2.3 Versuchsaufbau

Nachdem der Versuchsperson die Aufgabenstellung und der genaue Ablauf der Messung erläutert worden war, wurde diese im MR-Gerät platziert. Zur Vermeidung von Bewegungsartefakten wurde der Kopf während der Messung durch ein Vakuumkissen fixiert. Über einen Spiegel, der auf die Kopfspule aufgesetzt wurde, war es der Versuchsperson möglich aus dem Inneren des Messkanals auf eine hinter dem MRT hängende Leinwand zu schauen. Auf diese Leinwand wurden während der Messung mittels eines LCD-Projektors computergesteuerte Symbole projiziert, die die verschiedenen Aufgaben symbolisierten (siehe 2.4). Da die von den Probanden auszuführenden Aufgaben stets Augenbewegungen enthielten, diente die Aufzeichnung dieser mittels MR-kompatibler Infrarot-Okulographie (MR-Eyetracker, Cambridge Research Systems) zur Kontrolle der Mitarbeit. Die Ausführung der Handzeigebewegung, die zu einer der Aufgaben gehörte, wurde durch eine sich im Messraum befindende Person visuell kontrolliert. Abbildung 4 zeigt einen Überblick über den Versuchsaufbau.

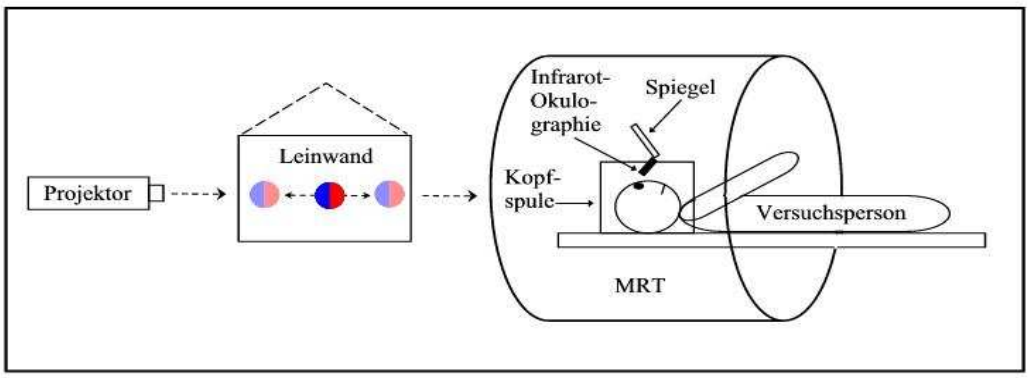


Abb. 4: Versuchsaufbau

Durch computergesteuerte Symbole wurden die verschiedenen Aufgaben (hier z.B. die kombinierte Augen- und Handbewegung, siehe 2.4) während der Messung vorgegeben. Die Symbole wurden auf eine hinter dem MRT hängende Leinwand projiziert und konnten mittels eines auf der Kopfspule angebrachten Spiegels visualisiert werden. Aufzeichnung der Augenbewegungen durch Infrarot-Okulographie.

2.4 Versuchsparadigma

Ein fMRT-Experiment besteht normalerweise aus mindestens zwei Bedingungen (z.B. Aktivität vs. Ruhe), die alternierend durchgeführt und dann miteinander verglichen werden. Das experimentelle Design (= Paradigma) sollte dabei möglichst so gestaltet sein, dass der Unterschied zwischen den beiden Bedingungen die interessierenden funktionellen Areale aktiviert. Im Idealfall verhält sich die Hirnaktivität der Aufgabenphase additiv zu der in der Ruhephase. Unsere Versuchspersonen führten während der Messung zwei verschiedene Aufgaben aus:

- Sakkaden und
- Sakkaden kombiniert mit einer Zeigebewegung der rechten Hand.

Ein computergesteuerter Punkt, der auf die Leinwand hinter dem MRT projiziert wurde, gab dabei die jeweilige Aufgabe vor. Während der Sakkaden-Bedingung sprang ein blauer Zielpunkt auf der horizontalen Achse in 12° Auslenkung pseudorandomisiert nach rechts und links, wobei ihm mit den Augen gefolgt werden sollte (1. Bedingung). Erschien der Punkt dabei zweifarbig (halb blau, halb rot), zeigte die Versuchsperson zusätzlich mit der rechten Hand aus dem Handgelenk heraus in Richtung des Punktes (2. Bedingung). Zwischen diesen beiden Aktivitätsphasen, von denen jede in einer pseudorandomisierten Abfolge insgesamt sechs Mal auftrat, gab es jeweils eine Ruhephase. Während dieser erschien ein blauer Punkt in der Mitte der Leinwand und wurde hier zentral fixiert. Begonnen wurde jede Messung mit einer Ruhephase, danach kamen die insgesamt 12 Aktivitätsphasen, immer im Wechsel mit einer Ruhephase (sog. *Block-Design* oder *Box-Car-Design*; Abb.5). Jede Bedingung wurde 18 Sekunden lang ausgeführt bevor es zu einem Wechsel der Aufgabe kam, um eine Maximierung des zu messenden BOLD-Effektes zu gewährleisten. Um eine genügend gute Compliance zu erreichen, wurde der Versuchsablauf mit den Patienten und Normalprobanden vor der Messung geübt.

2.5 Datenakquisition

Die Datenaufzeichnung erfolgte in einem 1,5 Tesla Kernspintomographen (Siemens Symphony, Erlangen) mit einer Standardkopfspule. Zunächst wurde ein Übersichtsbild (*scout*) aufgenommen, um die nachfolgend aufzunehmenden transversalen Schichten der funktionellen Messung parallel zur AC-PC-Linie (Verbindungslinie zwischen Commisura anterior und posterior cerebri) auszurichten. Während der Messung wurde alle drei Sekunden ein funktioneller Volumensatz bestehend aus 36 T2*-gewichteten Schichten des gesamten Gehirns (*whole brain images*) akquiriert. In jeder Ruhe- und Aktivitätsphase wurden so jeweils sechs dieser Volumensätze gemessen, was 150 Volumensätzen für die

komplette Messung entspricht (12 x Aktivität + 13 x Ruhe = 25 Phasen x 6 Volumensätze pro Phase = 150 Volumensätze). Die Gesamtzeit der Messung betrug damit 450 s = 7 Min 30 s. Die ersten 3 funktionellen Volumina der Messung wurden automatisch verworfen um eine vollständige Magnetfeldsättigung voraussetzen zu können.
Abbildung 5 zeigt einen Überblick über die Messung.

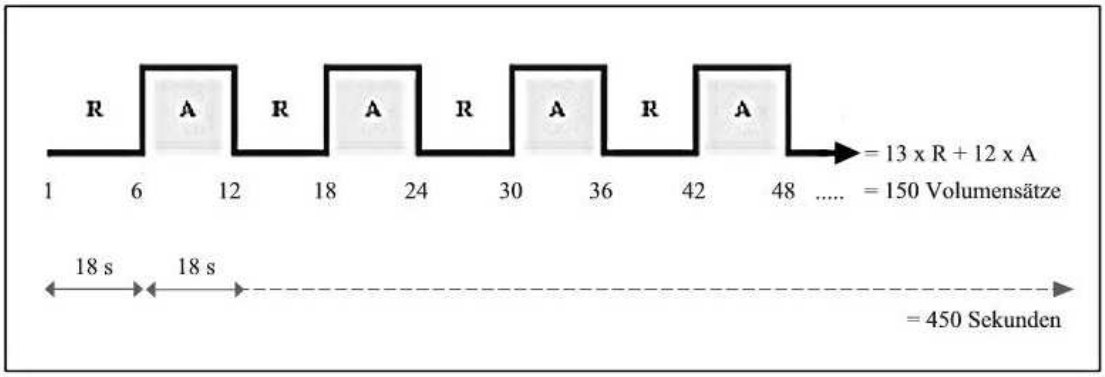


Abb. 5: Ablauf der Messung

Abwechselnde Durchführung von insgesamt 25 jeweils 18s dauernden Ruhe (R)- und Aktivitätsphasen (A) (*Block-Design)* mit Aquirierung von 6 Ganzhirnscans (=Volumensätzen) pro Phase (alle 3 Sekunden 1 Scan). Gesamtmesszeit = 450s.

Folgende Messparameter kamen bei unserer funktionellen Messung zur Anwendung:

> EPI-Sequenz (ep2d_mosaic_4mm), TR 3000 ms, TE 63 ms, flip angle 90°, 36 Schichten, Schichtdicke 4 mm, gap = 0, Matrix-Größe 64 x 64 pixels, Field of view (FoV) 256 x 256 mm.

EPI- (*Echo-Planar-Imaging*) Sequenzen sind bei funktionellen Messungen erste Wahl, da sie eine hohe zeitliche Auflösung, d.h. eine extrem kurze Bildaufnahmezeit (*fast magnetic resonance imaging*) zum Vorteil haben. Auf diese Weise werden Aufnahmen im Subsekundenbereich möglich. Nachteil dieser Sequenzen ist allerdings die vergleichsweise schlechte räumliche Auflösung. Diese ist jedoch noch ausreichend gut um beispielsweise die Zuordnung der Kleinhirnaktivierungen zu den Larsell-Lobuli zu erlauben.

2.6 Datennachbearbeitung

Die Nachbearbeitung und statistische Auswertung der gewonnenen Daten (siehe 2.7) erfolgte mittels MATLAB (Mathworks Inc., Natick, MA, USA) und dem Softwarepaket *Statistical Parametric Mapping* (SPM2; Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK; Friston et al., 1995). Dieses Auswertungsprogramm hat sich in der funktionellen Bildgebung mittlerweile zu einem internationalen Standard entwickelt. Nachdem die Rohdaten einige Nachbearbeitungs- und Auswertungsschritte durchlaufen

haben, erzeugt das Programm sog. s*tatistical parametric maps*. Dieses sind Abbildungen eines Standard-Gehirns, in denen aktivierte Hirnareale mit einer bestimmten farblich kodierten Wahrscheinlichkeit dargestellt werden (siehe 2.8).

Die an eine Aktivierungsphase gekoppelte hämodynamisch bedingte Signalintensitätssteigerung beträgt bei einer Magnetfeldstärke von 1,5 Tesla je nach Paradigma meist nur etwa 2-4% (Turner et al., 1998). Der zu messende BOLD-Effekt ist also relativ schwach und das Messverfahren vergleichsweise unempfindlich und artefaktanfällig. Um dennoch statistisch signifikante Unterschiede zwischen Ruhe- und Aktivitätsphasen nachweisen zu können, müssen alle Schichten des Gehirns sowohl in Ruhe als auch während der Aktivitätsbedingung mehrfach gemessen werden. Zudem werden die gewonnenen Daten vor der Auswertung einer relativ aufwändigen Bildnachbearbeitung unterzogen. Ziel ist es dabei, den interessierenden neuronalen Effekt gegenüber der ständig vorhandenen neuronalen Aktivität (sog. „Rauschen“) zu verstärken, also das Signal-zu-Rausch-Verhältnis zu verbessern. Die Analysemethoden beruhen dabei auf der statistischen Mittelung des inkohärenten Rauschens, während in den aktivierten Regionen fortlaufend kohärentes Signal akkumuliert wird (Schad, 2002b). Die Nachbearbeitung der gemessenen funktionellen Daten umfasst mehrere Schritte, von denen die wichtigsten hier kurz aufgeführt werden sollen (Friston et al., 1995; Friston, 2003): Zunächst erfolgt eine Bewegungskorrektur (*realignment*), um bewegungsbedingte Bildartefakte, die schon durch Schlucken oder Atmen verursacht werden können, zu minimieren. Dieses geschieht durch Reorientierung (*rigid-body-transformation*) aller Einzelbilder auf das erste Bild der Messung. Nach der Bewegungskorrektur werden die Bilder normalisiert (*normalisation*). Dabei werden die Aufnahmen der individuellen Probanden-Hirne in ein normiertes Gehirn (*template*) überführt, um einen interindividuellen Vergleich der Aktivierungsmuster zu ermöglichen. Dieses Normhirn ist das sog. MNI-Template (MNI = Montreal Neurological Institute), dessen Anatomie einen Mittelwert aus über 200 Hirnen darstellt. Zur genauen Lokalisationsangabe von Aktivierungen ist das Template mit einem Koordinatensystem versehen, welches auf dem des Hirnatlasses von Talairach und Tournoux (1988) basiert. Um das Signal-zu-Rausch-Verhältnis zu verbessern, wird danach eine räumliche Unschärfe hinzugefügt, was als Glättung (*smoothing*) bezeichnet wird. Durch das *smoothen* werden große Signalsprünge innerhalb der Datensätze eliminiert (geglättet), wodurch echte Aktivierungen besser von Störsignalen abgegrenzt werden können. Dazu wurde ein Gauss-Kernel-Filter mit einer Halbwertsbreite von FWHM (Full-Width-at-Half-Maximum) = 8 x 8 x 8 mm verwendet. Um die während einer Messung aufgenommenen Bilder einer bestimmten Bedingung

(„Sakkaden“, „Sakkaden + Zeigen“ oder „Ruhe“) zuzuweisen, wird mit dem Auswertungsprogramm eine sog. *design matrix* erzeugt. Diese enthält beispielsweise die Information, dass die Bilder 7-12 zur Bedingung „Sakkaden“ und die Bilder 13-18 zur Bedingung „Ruhe“ gehören usw.

2.7 Statistische Datenanalyse

Die angewandte Statistik in SPM2 basiert auf dem sog. allgemeinen linearen Modell (*general linear model*; Friston, 2003). Das bedeutet, dass der Signalverlauf bei der Auswertung für jedes Volumenelement (= Voxel; Kunstwort aus *Volume* und *Pixel*) separat über die gesamte Messzeit betrachtet wird. Inwieweit die Unterschiede zwischen Ruhe und Aktivität dabei statistisch signifikant sind, wird für jeden einzelnen Bildpunkt durch statistische Tests (üblicherweise t-Test) errechnet. Durch einen vorher gewählten Signifikanz-Schwellenwert (p- oder T-Wert) wird definiert, welche Voxel man als signifikant aktiviert ansieht und welche nicht. Nach Wahl eines entsprechenden Schwellenwertes (z.B. $p = 0,05$) werden dann die Voxel, die mit ihrer Aktivität mindestens dieses Signifikanzniveau erreichen, in einer entsprechenden *statistical parametric map* dargestellt (siehe 2.8).

Die Umrechnung der Daten von Einzelpersonen in ein Gruppenergebnis auf der Basis von statistischen Methoden erlaubt dabei je nach gewählter Methode verschiedene weiterführende Aussagen (Friston et al., 1999); eine einfache Gruppenanalyse, die sog. Analyse auf erster Ebene (*first-level* oder auch *fixed-effects analysis*), ermöglicht Aussagen über das Auftreten eines Effektes in der untersuchten Gruppe. Die Probanden gehen dabei nicht als zufälliger Faktor in das Ergebnis mit ein. Deshalb gelten diese Aussagen immer nur für genau die gerade untersuchte Gruppe und eine Verallgemeinerung der Ergebnisse auf die Population ist nicht zulässig. Verwendet man dagegen ein erweitertes statistisches Verfahren, die Analyse auf zweiter Ebene (*second-level* oder auch *mixed-effects analysis),* gehen die Probanden als zufälliger Faktor in die Analyse mit ein. Funktionelle Aktivierungen einzelner Probanden oder Artefakte können so das Ergebnis der Gruppenanalyse nicht so stark beeinflussen oder gar verfälschen wie bei einer Analyse auf erster Ebene. Diese statistischen Berechnungen mit den bereits statistischen Kontrastbildern erlauben deshalb Aussagen über das Auftreten eines Effektes in einer Population von Individuen, sie sind allerdings nur bei größeren Probandenzahlen möglich.

2.8 Graphische Ergebnisdarstellung

Zur Identifizierung von aktivierten Hirnarealen werden zusammenhängende Bereiche mit einer definierten Mindestanzahl an Volumenelementen (*extent threshold; k*) im dreidimensionalen Referenz-Gehirn (sog. MNI-Template) ermittelt. Diese müssen zudem alle ein festgelegtes Signifikanzniveau (*hight threshold; p- bzw. T-Wert*) überschreiten um als aktiviert zu gelten. In den *statistical parametric maps* werden diese Signifikanzwerte üblicherweise farbig kodiert abgebildet. Je heller dabei ein bestimmtes Areal dargestellt wird, desto höher sein Signifikanzniveau. Diese Abbildungen enthalten also die statistische Information, in welchen Arealen sich eine Kondition (z.B. „Sakkaden“) signifikant von der Ruhebedingung unterscheidet. Zur Lokalisationsangabe eines aktivierten Areals sind die *statistical parametric maps* mit einem dreidimensionalen Koordinatensystem versehen. Dieses MNI-Koordinatensystem ist angelehnt an das des Talairach-Atlases (Talairach und Tournoux, 1988) und wird von den meisten bildgebenden Studien zur Lokalisationsangabe von Aktivierungen verwendet. Die x-Koordinate gibt dabei die Position auf einer horizontalen Linie von links (negative x-Werte) nach rechts (positive x-Werte) an. Die y-Position liegt auf einer ebenfalls horizontalen Linie von vorne (positive y-Werte) nach hinten (negative y-Werte) und die z-Koordinate gibt die vertikale Ausrichtung von oben (positive z-Werte) nach unten (negative z-Werte) an (Abb. 6). Der Nullpunkt (x = 0, y = 0, z = 0) liegt auf der Commisura anterior (AC).

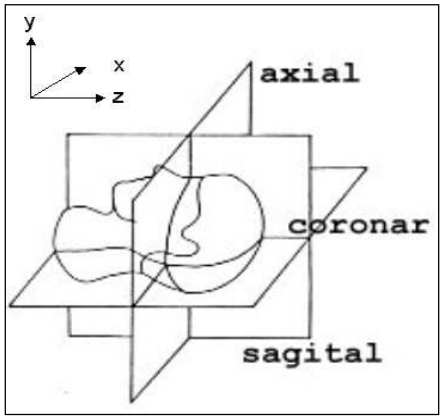
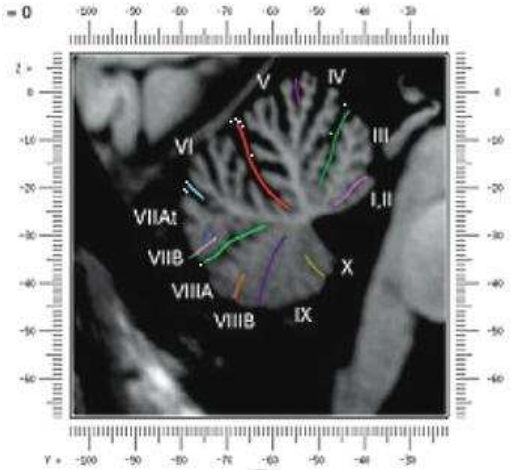


Abb. 6: Prinzip des in SPM benutzten Koordinatensystems

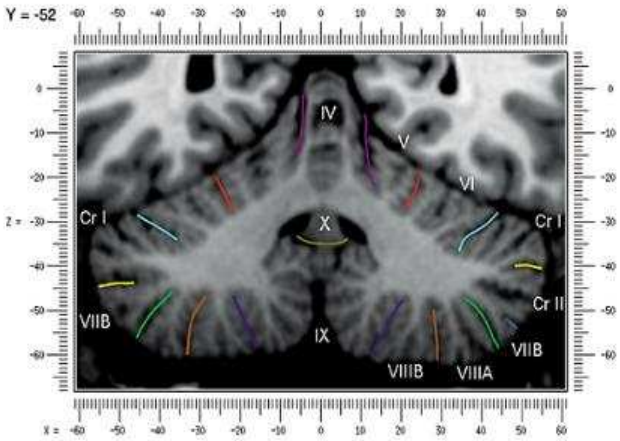
x = links-rechts- (=sagittale) Ausrichtung
y = anterior-posteriore (=coronare) Ausrichtung
z = cranio-caudale (=axiale) Ausrichtung
Quelle: Siedentopf, 2005

Grundlage der anatomischen Lokalisationsangabe einer Kleinhirnaktivierung ist in dieser wie auch in den meisten funktionellen Bildgebungsstudien die Läppcheneinteilung nach Larsell (1958; siehe 1.3.1). Speziell für die Anwendung in Aktivierungsstudien entwickelten Schmahmann et al. (2000) einen dreidimensionalen kernspintomographischen Atlas des menschlichen Kleinhirns, der auf der Läppcheneinteilung von Larsell basiert (Abb. 7). Das Kleinhirn ist dort auf die gleiche Weise gekippt und mit dem gleichen

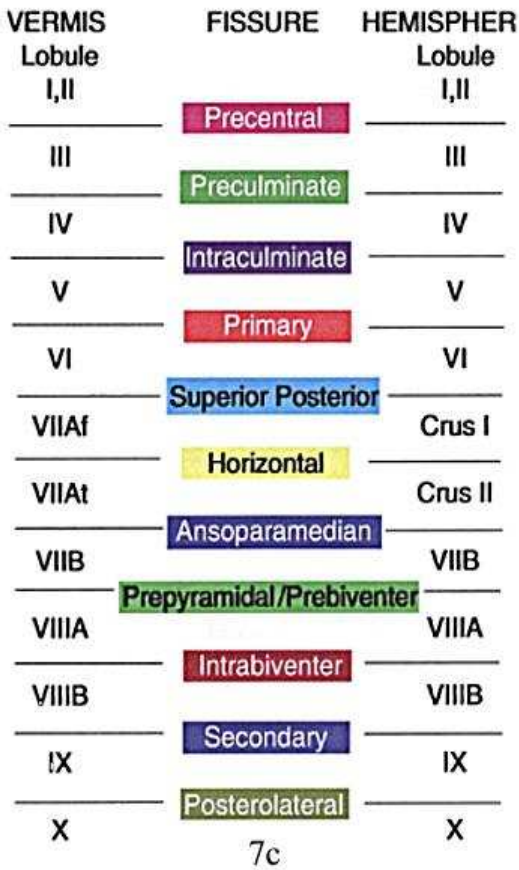
Koordinatensystem versehen wie in den meisten PET- und fMRT-Studien. Die damit erheblich vereinfachte anatomische Zuordnung der Aktivierungen hat inzwischen zu einer breiten Anwendung dieses Atlasses geführt.



7a



7b



7c

Abb. 7: MRT-Atlas des Kleinhirns

7a + 7b: Beispielabbildungen aus dem dreidimensionalen kernspintomographischen Atlas von Schmahmann et al. (2000) in sagittaler (7a) und coronarer (7b) Schnittführung. Die Einteilung und Bezeichnung der Läppchen basiert auf der Larsell-Klassifikation. Abgrenzung der einzelnen Lobuli durch die farbig markierten Fissuren. 7c zeigt einen Überblick über die Läppchen-einteilung in Vermis und Hemisphären und erklärt die Farbgebung der Fissuren.
Quelle: Schmahmann et al., 2000

3. Ergebnisse

Zunächst erfolgt hier die Ergebnisdarstellung der Probandengruppe um einen Überblick über die bei Sakkaden und Handbewegungen normalerweise aktivierten Hirnareale zu geben. Anhand dessen werden dann die Unterschiede und Besonderheiten der Patientengruppe vergleichend dargestellt.
Die Aktivitätsareale in dieser Arbeit sind definiert durch einen Volumenschwellwert von $k \geq 10$ voxels und eine Mindest-Signifikanzschwelle von $p \leq 0{,}05$ bzw. $T \geq 2$.

3.1 Ergebnisse der Probandengruppe

Die Gruppenanalyse der Normalpersonen zeigt auf cerebraler Ebene bei Ausführung der Sakkaden bilaterale Aktivierungen in den kortikalen Augenfeldern wie dem frontalen (FEF) und supplementären Augenfeld (SEF) und parietalen Arealen (PEF). Cerebellär stellen sich die Aktivierungen vor allem im posterioren Vermis (Lobuli VI-VII) sowie bilateral in den Kleinhirnhemisphären (Lobuli V-VII) dar.

Bei Ausführung der kombinierten Auge-Hand-Bewegung dominieren Aktivierungen im primären Motorkortex (M1) kontralateral und in der cerebellären Hemisphäre ipsilateral zur bewegten Hand v.a. in den Lobuli IV-VI und weniger stark in den Lobuli VII-VIII. Cerebral zeigen sich daneben auch weitere Aktivierungen bilateral im prämotorischen (PMA) und supplementären Motorkortex (SMA) sowie in parietalen Arealen. Auf Kleinhirnebene kommt es neben der Aktivierung der oben beschriebenen ipsilateralen Lobuli auch zu einer kleineren und schwächeren Aktivierung der kontralateralen Lobuli V-VII (v.a. Lobulus VI) sowie des posterioren Vermis (Lobuli V-VII).

Einen Überblick über diese für Sakkaden und Handbewegungen charakteristischen Areale geben die Abbildungen 8 (Großhirnaktivierungen) und 9 (cerebelläre Aktivierungsmuster).

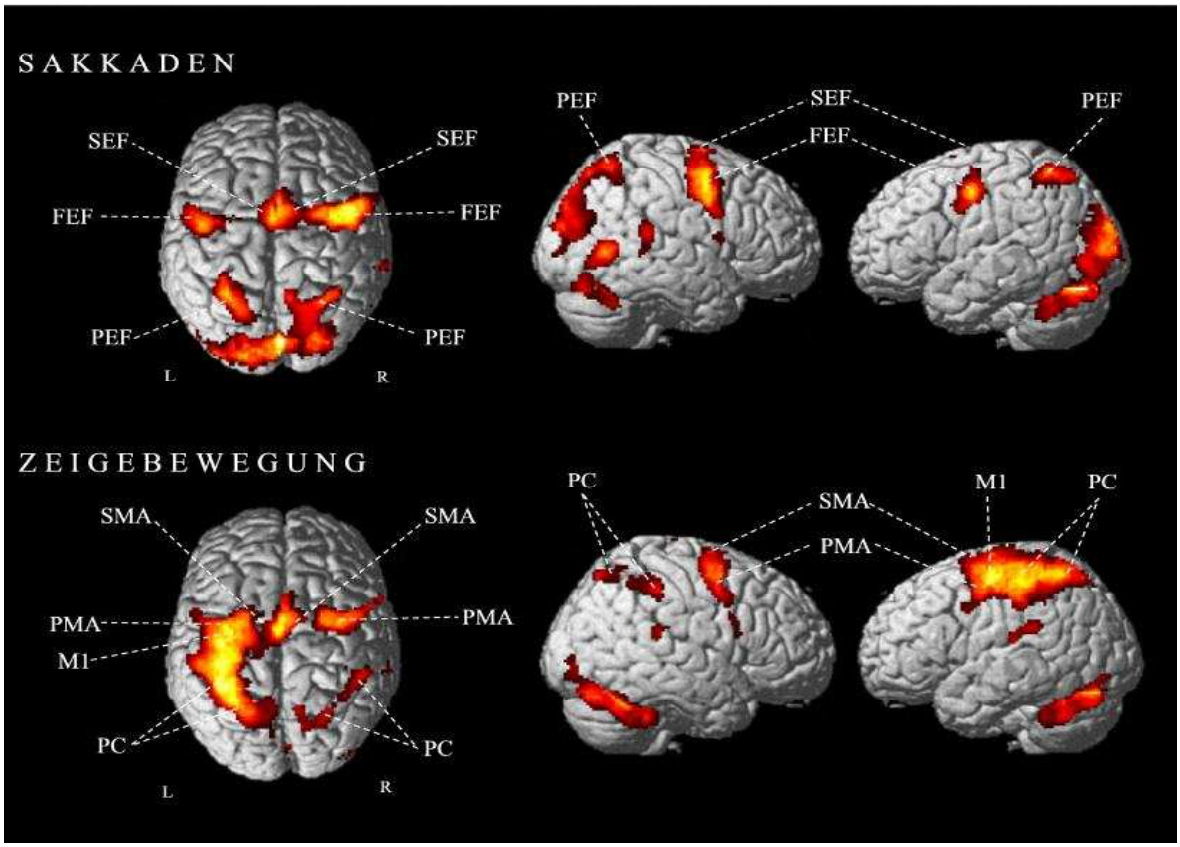


Abb. 8: Cerebrale Aktivierungsmuster der Normalprobandengruppe

Sowohl bei Ausführung der Sakkaden als auch der rechtshändigen Zeigebewegung stellen sich die jeweils dafür typischen cerebralen Aktivierungsmuster dar. FEF= frontal eye field, SEF= supplementary eye field, PEF= parietal eye fields; PMA= premotor area, SMA= supplementary motor area, M1= primary motor cortex, PC= parietal cortex; L = links, R = rechts
First-level Gruppenanalyse; T = 7 / 14 (Sakkaden / Zeigebewegung), k = 20 voxels

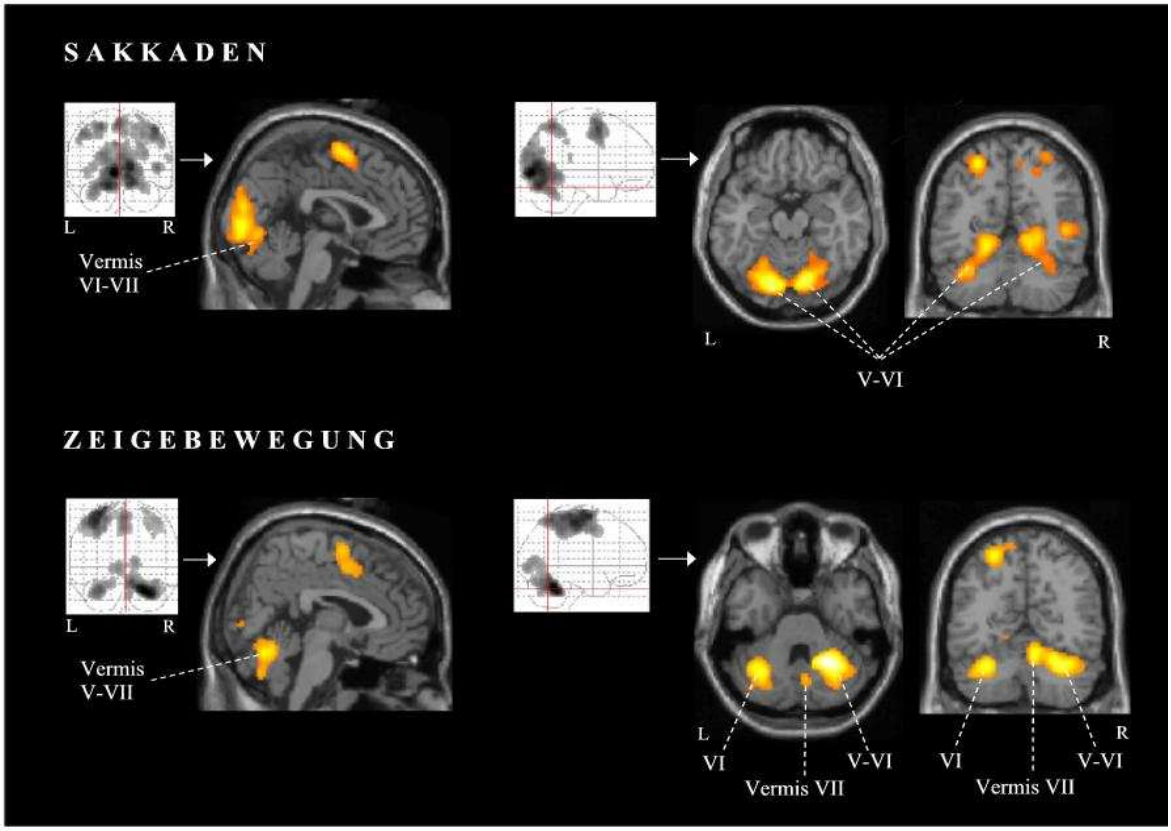


Abb. 9: Cerebelläre Aktivierungen der Normalprobandengruppe

Exemplarische Darstellung der wichtigsten Kleinhirnaktivierungen in den drei verschiedenen Schnittebenen (von links nach rechts: *sagittal, horizontal, coronar*) bei Ausführung der beiden Aufgaben. Die weiß unterlegten „Glashirne" zeigen einen Gesamtüberblick der Aktivierungen sowie die jeweilige Schnittführung (rote Linien). Beschriftung als Larsell-Lobuli.
First-level Gruppenanalyse; T = 7 / 14 (Sakkaden / Zeigebewegung), k = 20 voxels

3.2 Ergebnisse der Patientengruppe

3.2.1 ANOVA

Die Ergebnisse der Normalprobanden zeigen sowohl auf cerebraler als auch auf cerebellärer Ebene Aktivierungen in den jeweils für die gerade ausgeführte Aufgabe typischen Arealen. Diese Ergebnisse sollen nun mit denen der Patientengruppe verglichen werden um die auf cerebraler und cerebellärer Ebene eventuell bestehenden Unterschiede aufzuzeigen.

Dazu wurde eine spezielle second-level Analysemethode, die sog. *one way ANOVA (ANOVA = analysis of variance*) verwendet. Diese Methode erlaubt es, die Aktivierungen der Kontrollgruppe von denen der Patientengruppe zu subtrahieren. Folglich kommen nur noch die Areale zur Darstellung, die bei den Patienten aktiviert sind, bei den Probanden jedoch nicht. Auf diese Weise lassen sich verschiedene patientenspezifische Aktivitätsareale im Großhirn darstellen (Tab. 2, Abb. 10). Diese liegen sakkadenassoziiert im prämotorischen Kortex (PMA) links sowie im rechten Gyrus präcentralis. Auch die lateralen Anteile des frontalen Augenfeldes (FEF) sind bei den Patienten beidseits deutlich aktiviert, ebenso wie ein Areal im parietalen Kortex links (PEF). Bei Ausführung der Handzeigebewegung stellten sich drei größere Areale rechts und links im parietalen Kortex (PC) und im linken Präcuneus sowie zwei kleinere im linken präfrontalen (PFC) und rechten prämotorischen Kortex (PMA) dar.

Bedingung	**Lokalisaton**	**Koordinaten**			**Max.T-Wert**
		X	Y	Z	
Sakkaden					
	PMA (li.)	-14	- 8	68	2,26
	Gyr.präcentr. (re.)	20	-26	66	2,01
	FEF (li.)	-58	12	26	2,67
	FEF (re.)	48	- 4	22	2,62
	PEF (li.)	-34	58	24	2,31
Zeigebewegung					
	PFC (li.)	-44	18	48	2,25
	PMA (re.)	54	0	46	2,72
	Präcuneus (li.)	-16	-46	46	2,47
	PC (li.)	-48	-50	-44	2,22
	PC (re.)	58	-50	44	2,82

Tab. 2: Großhirnaktivierungen der Patientengruppe

Überblick über die sakkaden- und handbewegungsassoziierten kompensatorischen cerebralen Aktivierungen der Patientengruppe unter Angabe der Lokalisation, der MNI-Koordinaten und dem maximalen T-Wert der jeweiligen Aktivierung.

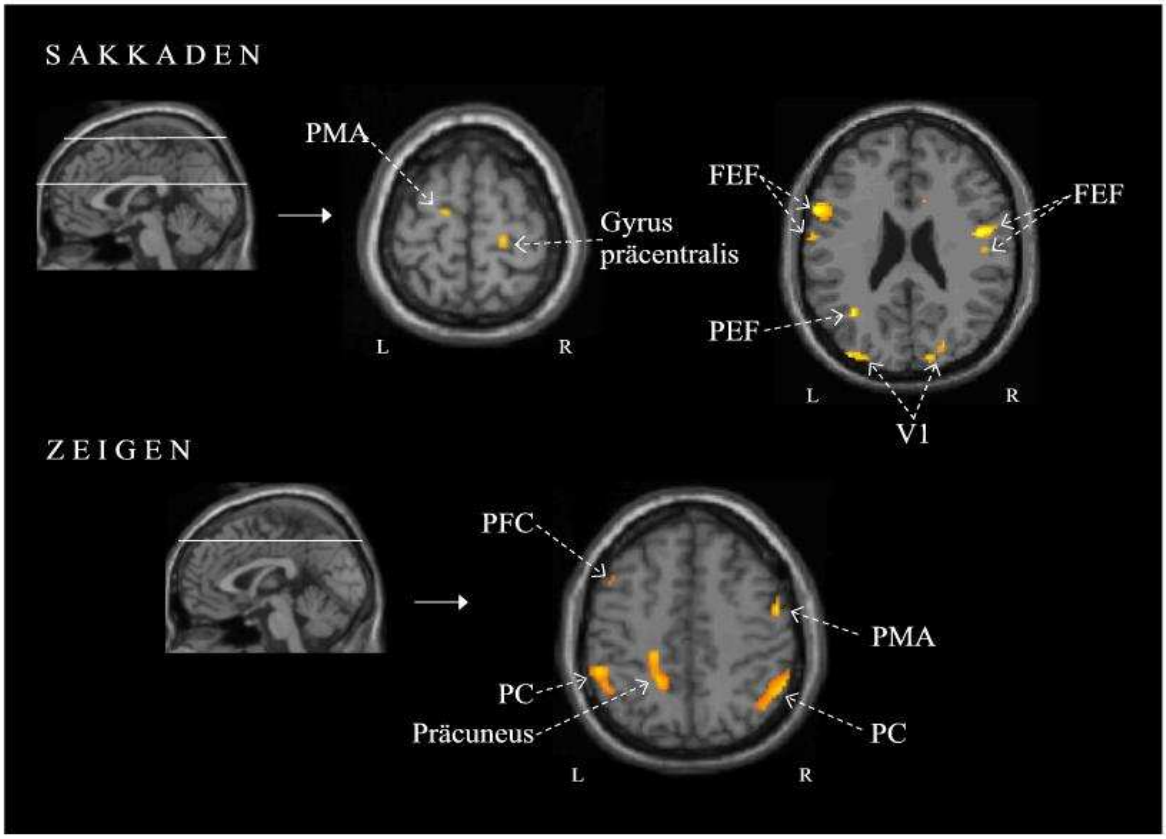


Abb. 10: Cerebrale Aktivierungen der Patientengruppe

Cerebrale Aktivierungen der Patienten bei Ausführung von Sakkaden und Zeigebewegungen. Die Aktivierungen der Kontrollgruppe wurden zuvor von denen der Patientengruppe abgezogen, so dass die hier dargestellten Areale den übrig gebliebenen, nur in der Patientengruppe auftretenden Aktivierungen entsprechen (Patientengruppe – Kontrollgruppe = dargestellte Aktivierungen).

PMA = premotor area, M1 = primary motor cortex, FEF = frontal eye field, PEF = parietal eye fields, V1 = primary visual cortex; PFC = prefrontal cortex, PMA = premotor area, PC = parietal cortex. Markierung der gewählten Schnittebene durch die weißen Linien am Übersichtsbild links. Second-level Gruppenanalyse (*one way ANOVA*); p = 0,05, k = 20 voxels

Auch im Kleinhirn fallen verschiedene patientenspezifische Besonderheiten auf. Während beider Bedingungen zeigt sich das Kleinhirn, vor allem in den anterioren Bereichen, erwartungsgemäß deutlich weniger aktiviert als bei den Probanden. Im Gegensatz dazu kommt es jedoch zum Auftreten verschiedener Aktivierungsfoci in vermaler/ paravermaler und bilateral posteriorer Lokalisation (Lobuli VIII und IX; Tab. 3, Abb. 11). Diese kommen sowohl bei Ausführung der Sakkaden als auch der Auge-Hand-Bewegung vor und können bei den Kontrollpersonen dagegen nicht beobachtet werden.

Der Unterschied zwischen den Aktivierungsmustern der Probanden- und Patientengruppe lässt sich noch verdeutlichen, indem man die Kleinhirnaktivierungen der Kontrollpersonen und die der Patienten zusammen in einer Abbildung darstellt (Abb. 12). Die hier rot dargestellten Areale entsprechen den Normalprobandenaktivierungen (rot = Kontrollen - Patienten), die grünen Areale denen der Patienten (grün = Patienten – Kontrollen). Hier zeigt sich deutlich die bei der Probandengruppe vermehrte Aktivierung der normalerweise bei Sakkaden- und Zeigebewegungen beteiligten cerebellären Areale im Gegensatz zu den kompensatorischen Kleinhirnfoci der Patienten.

Bedingung	**Lokalisation**	**Koordinaten**			**Max. T-Wert**
		X	Y	Z	
Sakkaden					
	VIIIA (re.)	36	-64	-50	2,06
Zeigebewegung					
	IX (Vermis)	- 4	-50	-34	3,22
	IX (Vermis)	6	-48	-46	3,25
	VIIIB (re.)	-14	-56	-48	2,99

Tab. 3: Kleinhirnaktivierungen der Patienten

Überblick über die cerebellären Aktivierungen der Patientengruppe bei Ausführung von Sakkaden und Zeigebewegungen unter Angabe der Lokalisation als Larsell-Lobuli, der MNI-Koordinaten und dem maximalen T-Wert der jeweiligen Aktivierung.

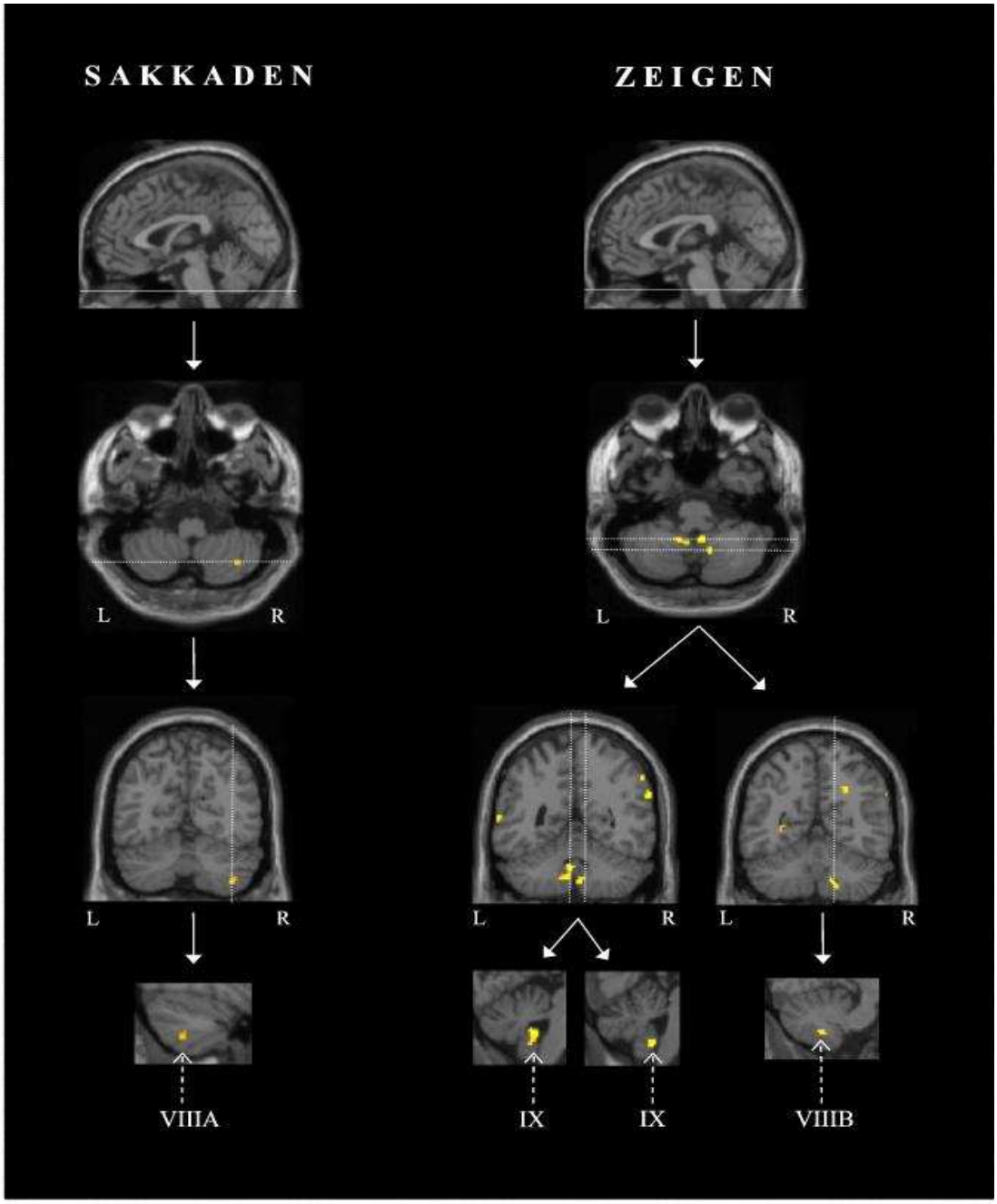


Abb. 11: Cerebelläre Aktivierungen der Patientengruppe

Sakkaden- und handbewegungsassoziierte kompensatorische Kleinhirnfoci der Patientengruppe im posterioren Cerebellum nach Abzug der Kontroll- von der Patientengruppe. Darstellung der Foci in jeweils drei Ebenen (von oben nach unten: *horizontal, coronar, sagittal*). Beschriftung als Larsell-Lobuli durch gestrichelte Pfeile, die weißen Linien am Übersichtsbild zeigen die Schnittführung *(gilt für alle Kleinhirnabbildungen dieses Kapitels).*

Second-level Gruppenanalyse (o*ne way ANOVA*); p = 0,05 / 0,01 (Sakkaden / Zeigen), k = 10 voxels

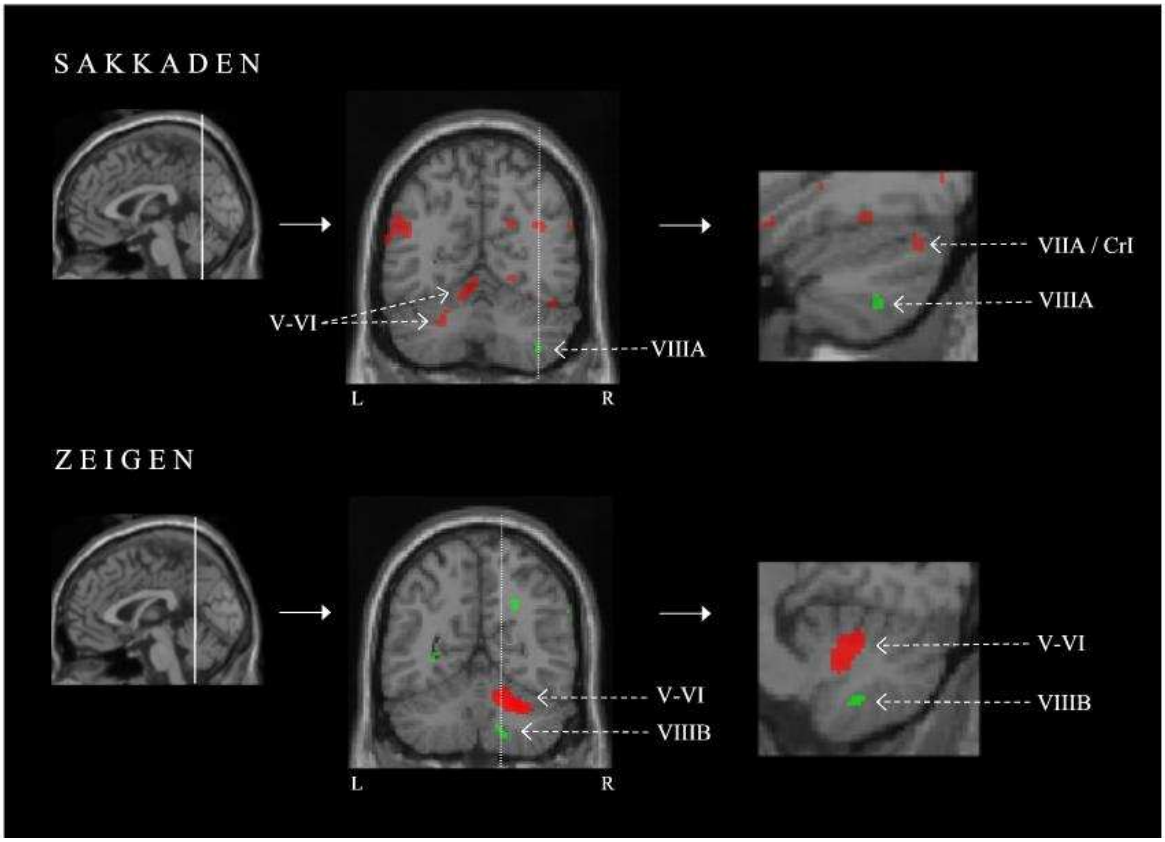


Abb.12: Cerebelläre Aktivierungen der Patienten im Vergleich

Vergleich der Kontroll- (rot) und Patientengruppe (grün) bei Ausführung von Sakkaden und Zeigebewegung. Bei den Kontrollpersonen zeigt sich im Vergleich zu den Patienten deutlich mehr Aktivierung in den normalerweise für die Ausführung von Sakkaden und Zeigebewegungen verantwortlichen Kleinhirnarealen. Bei den Patienten dagegen fallen die im posterioren Cerebellum liegenden kompensatorischen Kleinhirnfoci auf. Darstellung in zwei Schnittebenen (*coronar, sagittal*).
Second-level Gruppenanalyse (one way *ANOVA*); p = 0,05, k = 10 / 20 voxels

3.2.2 Ataxie-Score gewichtete Gruppenanalyse

Die oben dargestellten patientenspezifischen Besonderheiten können noch verdeutlicht werden durch eine weitere, speziellere Analyse der Patientendaten, der sog. „Ataxie-Score gewichteten Gruppenanalyse“. Dieses ist eine spezielle Art der second-level Analyse (*simple regression (correlation)*), die es ermöglicht, die im Ataxie-Test erreichte Punktzahl eines jeden Patienten auf der Basis von statistischen Methoden in die Berechnung der Aktivierungen miteinzubeziehen. Es werden somit diejenigen Areale dargestellt, die bei den stärker betroffenen Patienten mit einem entsprechend hohen Ataxie-Score kompensatorisch besonders aktiv sind.

Auf Großhirnebene (Tab. 4, Abb. 13) zeigt sich bei dieser Darstellung deutlich vermehrte Aktivität in einigen fronto-parietalen Arealen, wie sakkadenassoziiert im frontalen Augenfeld (FEF) links sowie beidseits in parietalen Arealen (PEF) und bei Ausführung der Handzeigebewegung im zur bewegten Hand ipsilateralen primären Motorkortex (M1).

Bedingung	**Lokalisation**	**Koordinaten**			**T-Wert (max.)**
		X	Y	Z	
Sakkaden					
	FEF (li.)	-22	2	62	4,35
	PEF (re.)	50	-38	48	4,59
	PEF (li.)	-24	-72	48	5,35
Zeigebewegung					
	M1 (re.)	56	- 6	48	5,62

Tab. 4: Großhirnaktivierungen in der Ataxie-Score gewichteten Analyse

Übersicht der patientenspezifischen Großhirnaktivierungen unter Angabe der Lokalisation, der MNI-Koordinaten und dem maximalen T-Wert der jeweiligen Aktivierung.

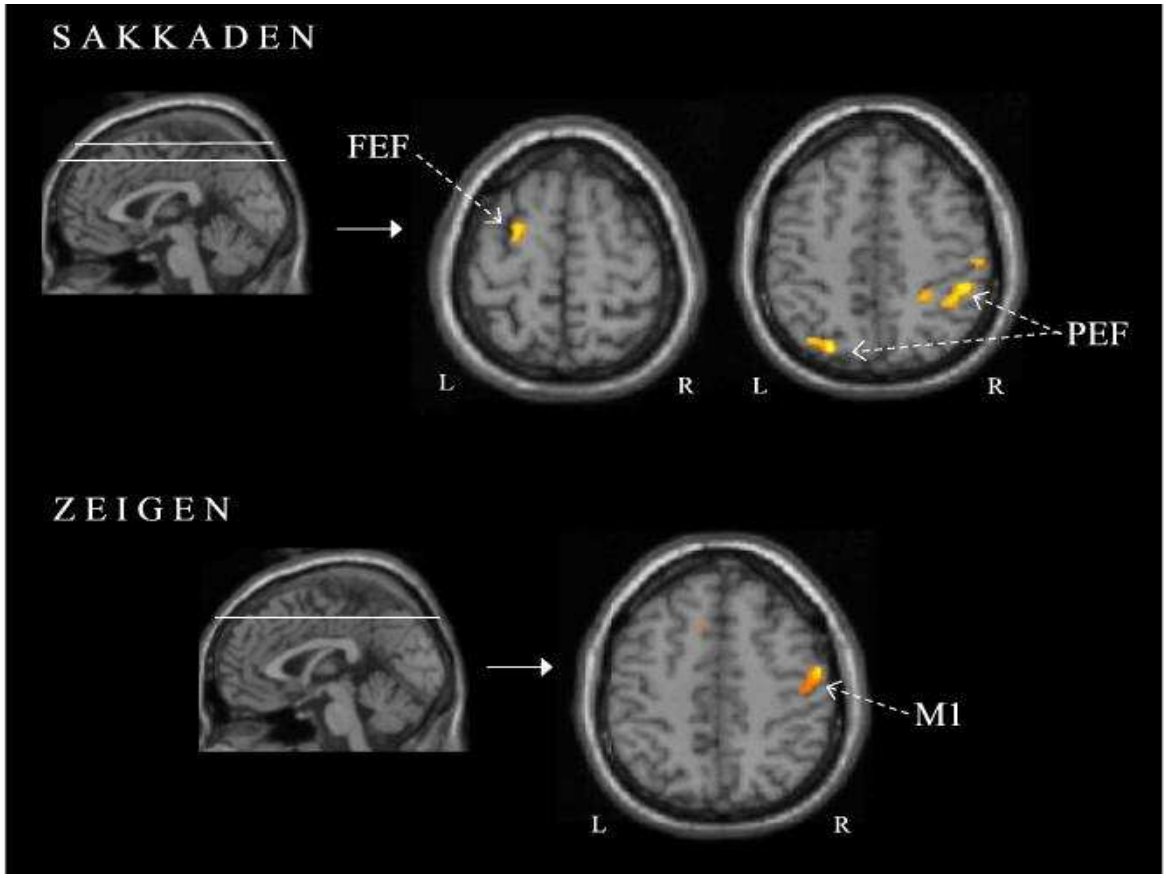


Abb. 13: Großhirnaktivierungen (Ataxie-Score-Gruppenanalyse)

Bei den Patienten traten kompensatorische Aktivierungen auf cerebraler Ebene sowohl bei Ausführung der Sakkaden als auch der Zeigebewegung auf. FEF = frontal eye field, PEF = parietal eye fields; M1 = primary motor cortex
Second-level Gruppenanalyse (*simple regression (correlation)*);T = 3, k = 20 voxels

Deutlich erkennbar sind jedoch vor allem auch in der Ataxie-Score gewichteten Analyse paravermal und in den posterioren Hemisphären (Lobuli VIIA-IX) liegende cerebelläre Aktivierungen im Sinne kompensatorischer Aktivierungsfoci (Tab. 5, Abb. 14). Diese zeigten sich bereits beim einfachen Vergleich der Patienten- und Probandendaten und konnten mittels dieser speziellen Analysemethode noch einmal bestätigt und verdeutlicht werden.

Bedingung	**Lokalisation**	**Koordinaten**			**Max. T-Wert**
		X	Y	Z	
Sakkaden					
	IX (li.paravermal)	- 8	-54	-36	4,23
	VIIA / CrusII (li.)	-20	-78	-42	5,47
	VIIA / CrusI (re.)	32	-80	-34	4,36
Zeigebewegung					
	VIIA / CrusII (li.)	-42	-70	-42	2,85

Tab. 5: Cerebelläre Aktivierungsfoci in der Ataxie-Score gewichteten Analyse

Übersicht der patientenspezifischen Kleinhirnfoci unter Angabe der Larsell-Lobuli, der MNI-Koordinaten und dem maximalen T-Wert.

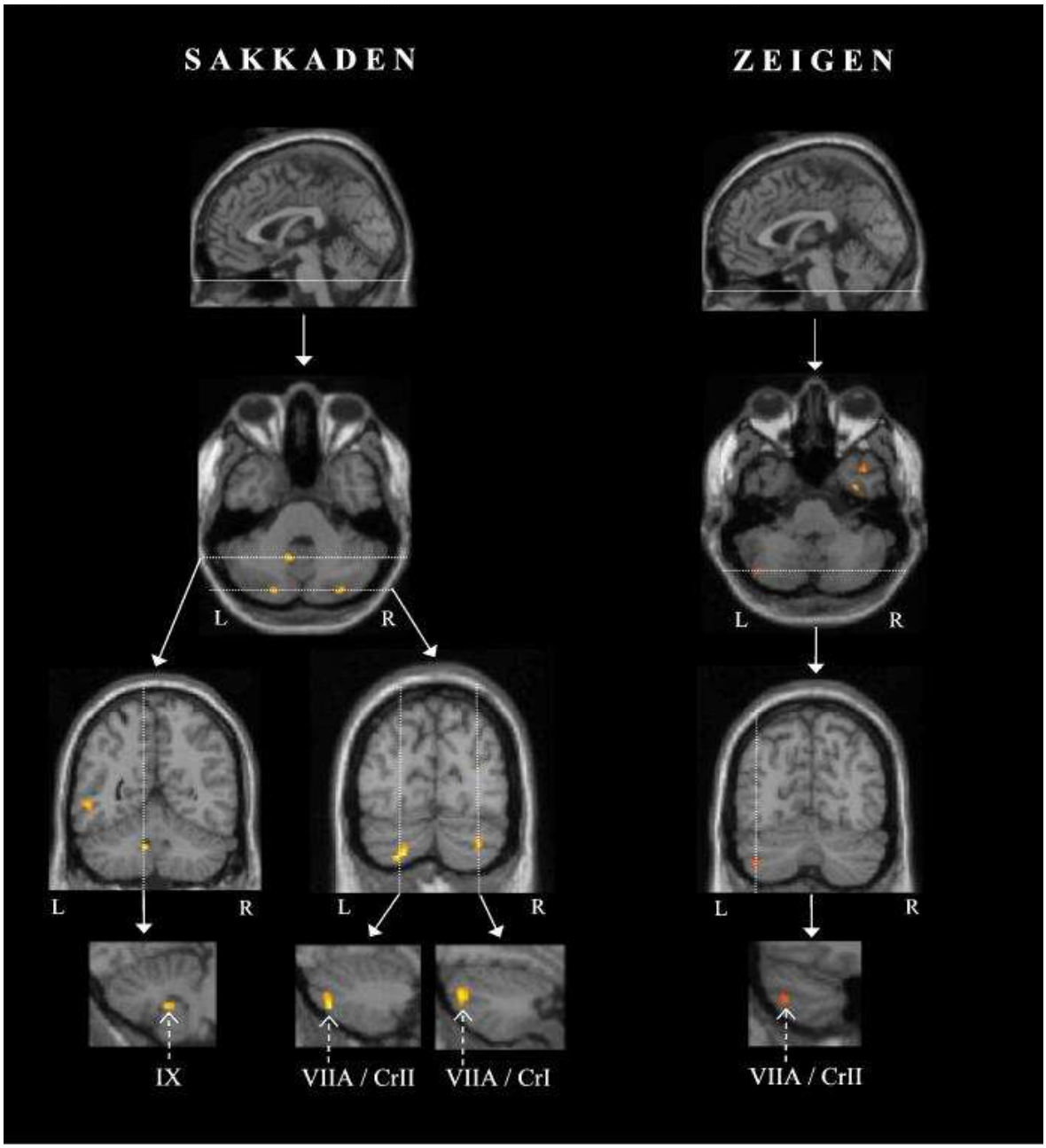


Abb. 14: Kompensatorische Kleinhirnaktivierungen (Ataxie-Score-Gruppenanalyse)

Die paravermal und in den posterioren Hemisphären liegenden kompensatorischen Aktivierungsfoci stellen sich bei beiden Aufgaben noch einmal besonders deutlich in dieser Analysemethode der Patientendaten dar. Darstellung der Foci jeweils in drei Ebenen (von oben nach unten: *horizontal, coronar, sagittal*).

Second-level Gruppennalyse (*simple regression (correlation)*); T = 2,5 / 3 (Sakkaden / Zeigen), k = 20 voxels

3.2.3 Analyse der SCA-Subtypen

Um zwischen den unterschiedlichen Formen der Spinocerebellären Ataxien differenzieren zu können, wurden für eine weitere Analyse aus den drei verschiedenen von uns untersuchten Subtypen der SCA Untergruppen gebildet. Die SCA 1 und 3 wurden dabei aufgrund des sehr ähnlichen Krankheitsbildes zu einer Gruppe zusammengefasst.

Wie bereits beschrieben (siehe 2.7), ist die second-level Analyse jedoch nur bei größeren Probandenzahlen sinnvoll, daher blieb diese Methode der Gesamtpatientengruppe vorbehalten. Aufgrund der geringen Gruppengröße von 4 (SCA 1+3-Gruppe) bzw. 8 Patienten (SCA 17-Gruppe) in den SCA-Untergruppen, konnte hier nur eine first-level Analyse durchgeführt werden. Die Ergebnisse der Probanden- und Patientengruppe bezüglich der Kleinhirnaktivierungen sind bei dieser Analysemethode gut vergleichbar indem man die Aktivierungsmuster der beiden Gruppen graphisch übereinander legt (Abb. 15 und 16). Dabei zeigte sich, dass die kompensatorischen Foci nicht nur in der Gesamtgruppe der Patienten darstellbar sind. Betrachtet man die Subtypen der SCA jeweils als eine Gruppe zusammengefasst, so zeigen sich die Kleinhirnfoci auch hier, ebenfalls während beider Bedingungen.

Bedingung	**Lokalisation**	**Koordinaten**			**Max. T-Wert**
		X	Y	Z	
Sakkaden					
SCA 1+3	VIIA / CrusII (li.)	-12	-80	-40	4,25
SCA17	VIIB (Vermis)	- 2	-74	-32	5,20
	VIIIA (li.)	-10	-74	-50	5,80
Zeigebewegung					
SCA 1+3	VIIIB (re.)	30	-40	-44	7,80
SCA17	VIIA / CrusII (li.)	-20	-88	-36	8,16

Tab. 6: Cerebelläre Aktivierungsfoci der einzelnen SCA-Gruppen

Überblick über die kompensatorischen sakkaden- und handbewegungsassoziierten Kleinhirnfoci bei den SCA-Subtypen unter Angabe der Lokalisation (Larsell-Lobuli), MNI-Koordinaten und maximalen T-Wert.

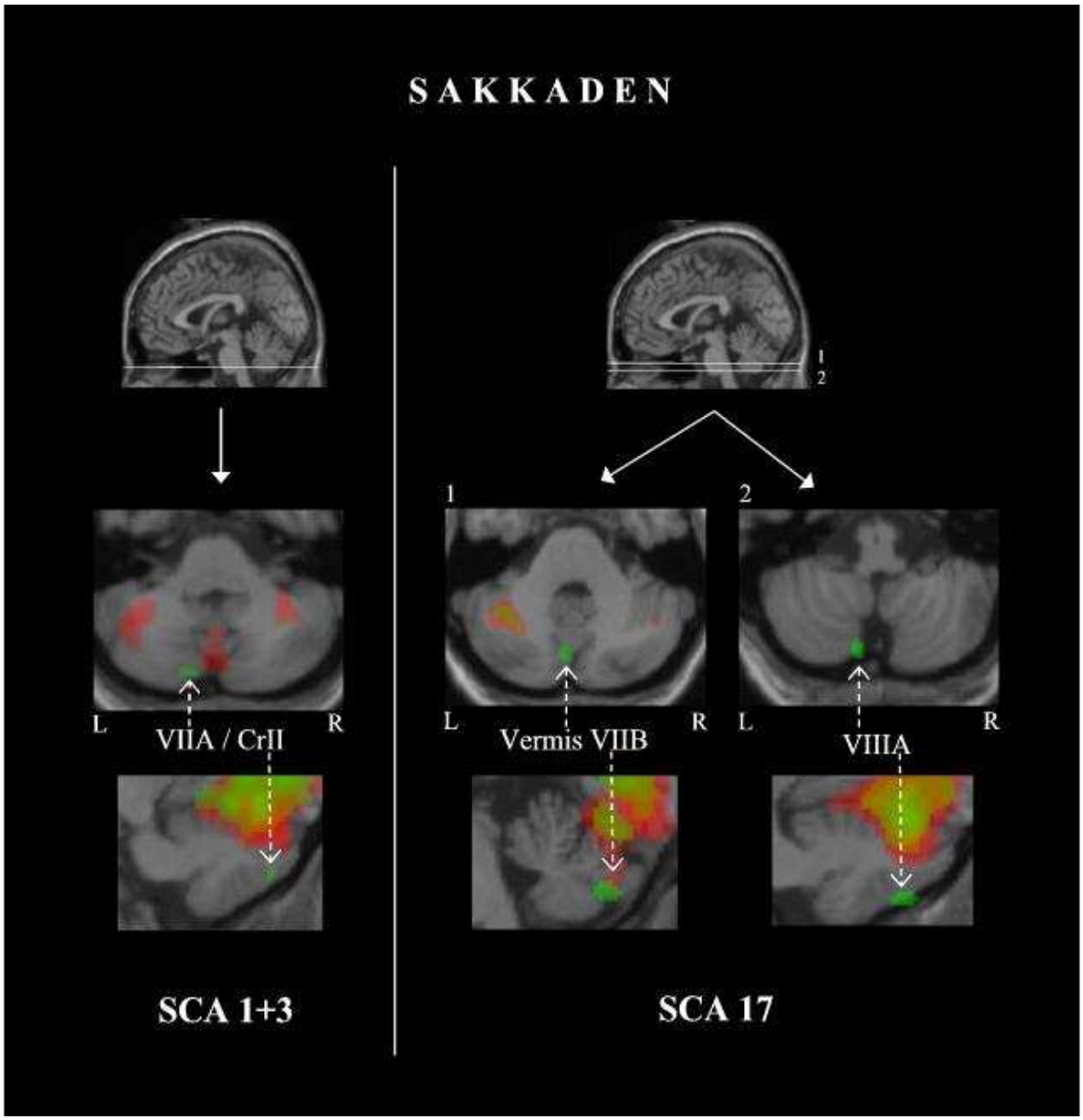


Abb. 15: Cerebelläre Aktivierungen der verschiedenen SCA-Gruppen bei Ausführung der Sakkaden

Darstellung der Normalpersonenaktivierungen in rot und der Patientenaktivierungen in grün. Auffällig ist die Kleinhirnminderaktivierung bei den Patienten sowie das Auftreten patientenspezifischer Aktivierungsfoci innerhalb des Cerebellums, die sich sowohl in der Gruppe der SCA 1+3- als auch der SCA 17-Patienten zeigen.
First-level Gruppenanalyse; T = 3 / 4 (SCA 1+3 / SCA 17), k = 20 voxels

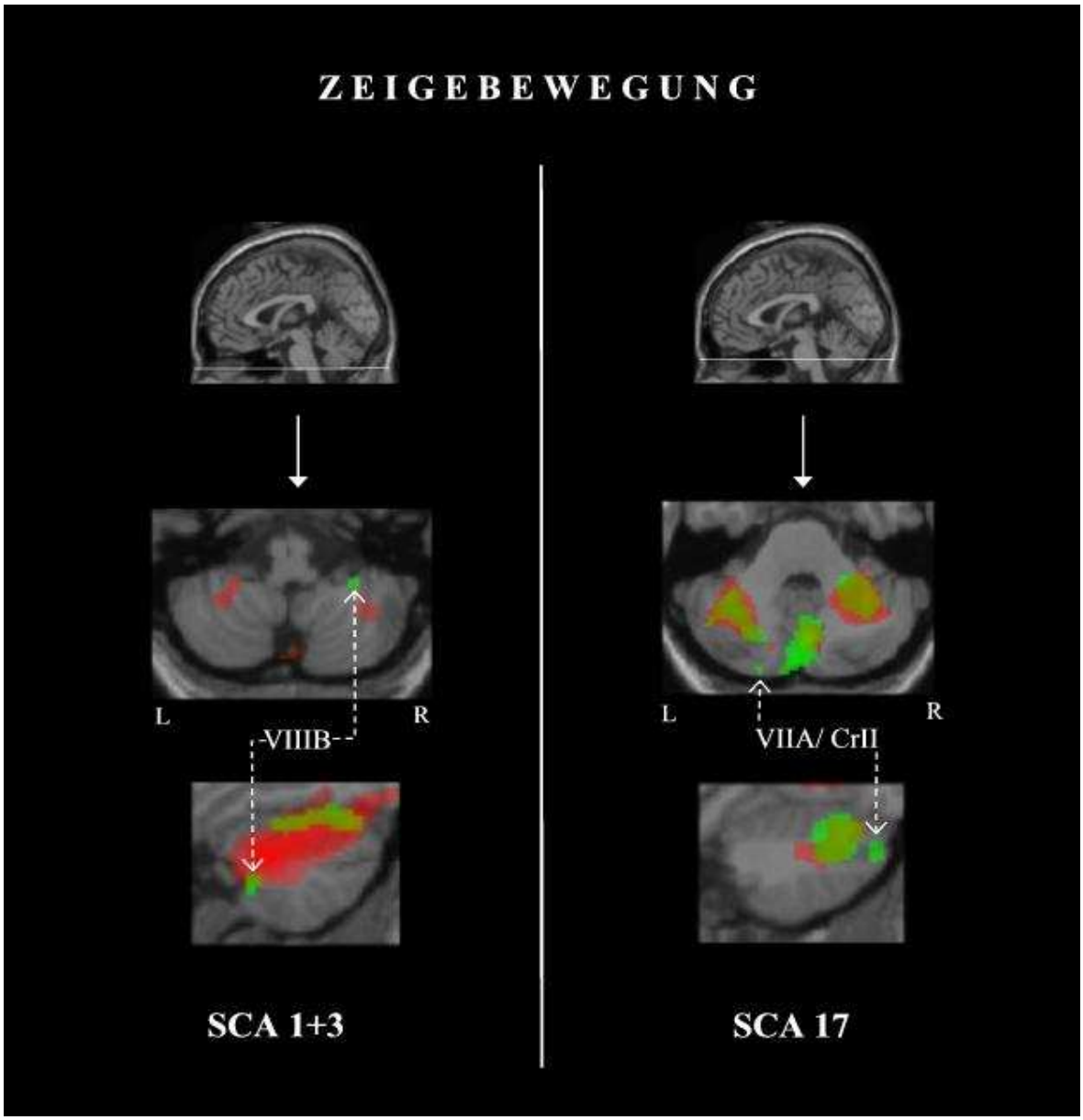


Abb. 16: Cerebelläre Aktivierungen der verschiedenen SCA-Gruppen bei Ausführung der Handzeigebewegung

Selbe Analyse-, Darstellungs- und Beschriftungsart wie in Abb. 15 (Aktivierungen der Normalpersonen rot, Patientenaktivierungen grün). Kleinhirnminderaktivierung und Auftreten kompensatorischer Foci bei allen SCA-Gruppen sind auch bei Ausführung der Zeigebewegung mit der rechten Hand deutlich erkennbar.
First-level Gruppenanalyse; T = 7 / 8 (SCA 1+3 / SCA 17), k = 20 voxels

4. Diskussion

4.1 Aktivierungsmuster der Kontrollpersonen

Schon lange vor Einführung der funktionellen Bildgebungstechniken war durch elektrophysiologische Studien bekannt, dass Motorik das Resultat der Zusammenarbeit verschiedener miteinander kooperierender motorischer Subsysteme ist (Kornhuber, 1978). Diese cerebro-cerebellären Netzwerke zur Steuerung von Motorik darzustellen wurde jedoch erst mit Entwicklung der funktionellen Bildgebung möglich.

Verschiedene Studien konnten schon vor mehreren Jahren drei wesentliche kortikale Areale zur Steuerung von Sakkaden identifizieren, die sich auch bei unseren Probanden signifikant aktiviert zeigten: das frontale Augenfeld (frontal eye field, FEF; Bruce und Goldberg, 1985), das supplementäre Augenfeld (supplementary eye field, SEF; Schlag und Schlag-Rey, 1987) und verschiedene parietale Areale als parietales Augenfeld (parietal eye field, PEF; Andersen et al., 1992). Später konnten diese und ähnliche Aktivierungsmuster auch mittels funktioneller Bildgebung in verschiedenen PET- (Anderson et al., 1994; Sweeney et al., 1996) und fMRT-Studien (Petit und Haxby, 1999; Heide et al., 2001; Hayakawa et al., 2002; Nitschke et al., 2004) bestätigt werden.

Das Kleinhirn spielt bei der Ausführung von Augenbewegungen ebenfalls eine wichtige Rolle, so resultieren Kleinhirnläsionen auf Augenbewegungsebene typischerweise in Nystagmus, Dysmetrie und sakkadierter Blickfolge. Wie sich auch bei unseren Probanden zeigt, aktivieren sakkadische Augenbewegungen auf cerebellärer Ebene vor allem den posterioren Vermis, insbesondere die Lobuli VI-VII (Hayakawa et al., 2002; Stephan et al., 2002; Nitschke et al., 2004) die auch als sog. „okulomotorischer Vermis“ bezeichnet werden und alle Hauptaspekte wie Initiierung und Beendigung, dynamische Eigenschaften und Genauigkeit der sakkadischen Augenbewegung steuern (Takagi et al., 1998). Neben dem okulomotorischen Vermis zeigten bei unseren Probanden auch die Lobuli V-VII der Hemisphären beidseitige Aktivierungen. Bilaterale Aktivierungen in den cerebellären Hemisphären, v.a. Crus I (Hayakawa et al., 2002) mit Ausdehnung bis in die Lobuli IV-Crus II (Dieterich et al., 2000) sind ebenfalls mit Sakkaden assoziiert. Sie spiegeln insbesondere die Rolle des Kleinhirns bei der Ausführung von erinnerten Sakkaden (Nitschke et al., 2004) oder auch das Maß der Aufmerksamkeit bei Durchführung der Augenbewegung wieder (Dieterich et al., 2000). So führen beispielsweise bereits bekannte okulomotorische Aufgaben durch Abnahme der Aufmerksamkeit und Effekte des motorischen Lernens zur Aktivierungsabnahme in den cerebellären Hemisphären (Stephan et al., 2002).

Einfache Hand- oder Armbewegungen aktivieren normalerweise vor allem den primären sensomotorischen Kortex (primary sensorimotor cortex, SM1) kontralateral (Catalan et al., 1998) und die cerebelläre Hemisphäre ipsilateral (Kinomoto et al., 2003) zur bewegten Hand. Je nach Art und Komplexität der Bewegung werden von dieser Basis aus weitere bewegungsassoziierte Kortexareale hinzugezogen (Sadato et al., 1996). Dieses können beispielsweise der sensomotorische Kortex ipsilateral sowie weitere uni- oder bilateral aktivierte motorische Regionen wie der prämotorische Kortex (premotor cortex, PMC; auch: premotor area, PMA) und der supplementäre Motorkortex (supplementary motor area, SMA) sein (Rao et al., 1993; Shibasaki et al., 1993; Catalan et al., 1998). Aktivierungen in verschiedenen parietalen Kortexarealen, die beispielsweise im posterioren parietalen Kortex (posterior parietal cortex, PPC; Catalan et al., 1998) oder auch im superioren und inferioren Parietallappen (superior parietal lobule, SPL; inferior parietal lobule, IPL; Indovina und Sanes, 2001) beschrieben wurden, können hinzukommen. Netzwerke bestehend v.a. aus diesen Arealen sind beispielsweise auch für Zeigebewegungen der rechten Hand, wie sie unsere Probanden ausführten, typisch (Grafton et al., 1992; Kalaska et al., 1997; Kertzman et al., 1997). Bei unseren Kontrollpersonen zeigten sich bei Ausführung der Handzeigebewegungen auf cerebraler Ebene motorikassoziierte Aktivierungen im primären Motorkortex kontralateral und bilateral im prämotorischen und supplementären Motorkortex sowie in parietalen Arealen.
Auf cerebellärer Ebene wurden v.a. die Lobuli IV-VI und weniger stark ausgeprägt die Lobuli VII-VIII des ipsilateralen anterioren Cerebellums, aber auch die korrespondierenden kontralateralen Lobuli V-VII (v.a. Lobulus VI) und der posteriore Vermis (Lobuli V-VII) aktiviert. Diese Aktivierungen liegen innerhalb der typischen cerebellären Areale für die Ausführung von Finger- oder Handbewegungen (Desmond et al., 1997; Nitschke et al., 2003) sowie auch für kombinierte, zielgerichtete Augen- und Handbewegungen (Miall et al., 2000; Nitschke et al., 2005). Während das anteriore Cerebellum dabei eher in die Ausführung einfacher, relativ automatisch ablaufender Bewegungen eingebunden und mit dem Motorkortex verbunden ist, ist das posteriore Cerebellum vor allem mit den bewegungsvorbereitenden prämotorischen Arealen verbunden (Middleton und Strick, 2001) und spielt dementsprechend eher eine Rolle bei der Vorbereitung einer Bewegung und bei der Ausführung komplexerer Bewegungsmuster (Sadato et al., 1996; Catalan et al., 1998; Cui et al., 2000).

Die Koordination von Augen- und Handbewegungen, beispielsweise bei zielgerichteten Zeigebewegungen auf ein visualisiertes Objekt hin, wird ebenfalls von einem gemeinsamen cerebro-cerebellären Netzwerk gesteuert. Auf cerebraler Ebene scheint dabei vor allem das fronto-parietale Netzwerk bedeutend zu sein (Indovina und Sanes, 2001; Battaglia-Mayer et al., 2003), in welches das Cerebellum über seine Verbindungen zum frontalen und parietalen Motorkortex miteingebunden ist (Ellermann et al., 1998; Desmurget et al., 2001; Middleton und Strick, 2001). So führen Funktionsverluste des Kleinhirns insbesondere zu einer signifikanten Verschlechterung der Koordination von Augen- und Handbewegungen. Auch konnte gezeigt werden, dass die Aktivierung der motorischen Kleinhirnareale, insbesondere des Lobulus VII, signifikant erhöht ist bei der kombinierten im Vergleich zur voneinander getrennten Ausführung von Augen- und Handbewegungen (Miall et al., 2000). Auch Nitschke et al. (2005) konnten zusätzliche Aktivierungsfoci im posterioren Cerebellum und im Vermis bei kombinierter Bewegung darstellen und somit die spezielle Koordinationsfunktion des Kleinhirns verdeutlichen.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass sich bei unseren Normalprobanden durchweg Aktivierungen in den für die gerade ausgeführte Aufgabe typischen und in der Literatur mehrfach beschriebenen Groß- und Kleinhirnarealen zeigten.

4.2 Nachweis von Plastizität bei Patienten mit SCA

Cerebrale Funktionen können wie unter 4.1 dargestellt als Interaktionen verschiedener Hirnregionen, die Teile von Netzwerken sind, beschrieben werden (Weiller and Rijntjes, 1999). Die Lokalisation verschiedener Funktionen innerhalb dieser Netzwerke ist dabei jedoch nicht unabänderlich, sogar das erwachsene Gehirn behält ein gewisses „plastisches Potential“. Ist beispielsweise ein bestimmter Teil eines Netzwerkes nicht vollständig funktionsfähig, sei es durch Ischämie oder Degeneration, so scheinen andere Teile des Gehirns diesen Funktionsausfall teilweise kompensieren und gewissermaßen die Aufgaben des läsionierten Teils übernehmen zu können. Der allgemeinen Vorstellung nach kann die Wiedererlangung verloren gegangener Fähigkeiten als Neuverknüpfung der nach Schädigung noch verbleibenden Hirnareale verstanden werden (Weiller and Rijntjes, 1999). Dieses Phänomen wird mit dem Begriff der Plastizität beschrieben – d.h. die Fähigkeit des Gehirns neue Verknüpfungen zu bilden und sich so veränderten Bedingungen anzupassen.

Dabei werden verschiedene Faktoren diskutiert, die plastische Veränderungen induzieren und beeinflussen können. Plastizität kann beispielsweise durch bestimmte Medikamente ausgelöst werden, wie sowohl Tierexperimente (Hovda und Fenney, 1984) als auch Studien an Patienten mit ischämischen Läsionen (Dam et al., 1996) zeigen. Sie kann aber auch als direkte Folge der strukturellen Defekte durch den neuronalen Untergang als läsions-induzierte Plastizität auftreten oder das Resultat von Lernvorgängen, z.B. im Rahmen von Rehabilitationsmaßnahmen als gebrauchsabhängige Plastizität sein (Weiller und Rijntjes, 1999). Besonders Letzteres wurde bereits mehrfach in Studien belegt, sowohl bei Tieren (Nudo et al., 1996) als auch bei Patienten, die cerebrale Läsionen erlitten hatten (Weiller, 1998; Liepert et al., 2000) und sogar bei gesunden Erwachsenen, nachdem diese eine komplexe motorische Aufgabe über einen längeren Zeitraum geübt hatten (Karni et al., 1995; Carey et al., 2002). Funktionelle Plastizität kann also sowohl im gesunden Gehirn wie auch nach zentraler oder peripherer Schädigung auftreten und ist kein stereotyp ablaufender Prozess, sondern unterliegt stark modulierenden Einflüssen.

Der genaue Zusammenhang zwischen plastischer Reorganisation verbleibender Netzwerkteile nach Läsion und Wiedererlangung einer motorischen Funktion ist dabei noch weitgehend unbekannt. Dennoch lässt sich festhalten, dass sowohl in Experimenten mit Affen (Nudo et al., 1996) als auch beim Menschen durch TMS- (Transkranielle Magnetstimulation; Liepert et al., 2000), PET- (Chollet et al., 1991; Frackowiak et al., 1991; Weiller et al., 1992, 1993) und vor allem fMRT-Studien an Schlaganfallpatienten (Carey et al. 2002; Feydy et al., 2002; Small et al. 2002; Ward et al. 2003a+b; Jaillard et al. 2005) gezeigt werden konnte, dass das motorische System im Gehirn zu plastischen Modulationen im Stande ist.

Studien dieser Art konnten zeigen, dass es verschiedene Prinzipien der Reorganisation von Infarkten gibt, sowohl auf lokaler Zellverband-Ebene, als auch innerhalb des cerebro-cerebellären Netzwerkes (Weiller und Rijntjes, 1999). So sind beispielsweise Reorganisation des an die läsionierte Stelle angrenzenden Gewebes und Kompensation durch homologe Hirnstrukturen auf der nicht-läsionierten Gegenseite entscheidende Mechanismen in der Wiedererlangung motorischer Fähigkeiten (Weiller et al., 1992; Nudo et al., 1996; Carey et al., 2002; Kinomoto et al., 2003; Jaillard et al., 2005).

Typischerweise zeigt sich bei Patienten nach Erholung von einem cerebralen Insult bei Ausführung motorischer Aufgaben insgesamt eine vermehrt bilaterale Aktivierung motorischer Bahnen sowie die Rekrutierung zusätzlicher motorischer Areale. So scheint ein weit ausgebreitetes Netzwerk bestehend aus verschiedenen Regionen wie dem kontraläsionalen senso- und prämotorischen Kortex, dem ipsiläsionalen Cerebellum, dem

bilateralen supplementären Motorkortex (SMA) und parietalen Kortexarealen in die Kompensation von Funktionsausfällen miteinbezogen zu sein (Chollet et al., 1991; Weiller et al., 1992). Das Resultat der Wiedererlangung verloren gegangener Fähigkeiten scheint nicht auf eine einzige Struktur zurückzugehen. Vielmehr scheint für ein gutes funktionelles Ergebnis die Zusammenarbeit mehrerer Areale erforderlich zu sein, wobei wohl jedes auf die Kompensation von einem bestimmten Subaspekt der verlorengegangenen Funktion spezialisiert ist (Weiller und Rijntjes, 1999).

Die Muster der kompensatorisch aktiven Areale können dabei individuell sehr unterschiedlich sein. In manchen Fällen aktivierten Patienten beispielsweise dieselben motorischen Areale wie die Kontrollpersonen, jedoch mit größerer Ausdehnung. Bei anderen Patienten wurde vermehrte Aktivität im ipsilateralen Motorkortex und anderen Arealen festgestellt (Weiller et al., 1993; Feydy et al., 2002). In verschiedenen longitudinalen fMRT-Studien konnte des Weiteren beobachtet werden, dass die plastischen Aktivierungsmuster im Zeitverlauf nicht starr sind; so ist in der frühen Phase direkt nach einem Schlaganfall eine weit verteilte, eher bilaterale Rekrutierung vieler verschiedener Hirnregionen des motorischen Systems typisch, gefolgt von einer progressiven Reduktion der Ausbreitung des kompensatorisch aktiven Netzwerkes in späteren Phasen zunehmender Wiederherstellung. Dabei zeichnet sich eine negative Korrelation zwischen persistierender Anzahl und Bilateralität der kompensatorisch aktiven Areale und dem Outcome der Patienten ab (Carey et al., 2002; Feydy et al., 2002; Ward et al., 2003a).

Auf neuronaler Ebene betrachtet, sind plastizitätsvermittelnde Mechanismen vielfältig und umfassen hauptsächlich axonale Aussprossungen überlebender Neurone und Bildung neuer Synapsen (Synaptogenese), wobei die Meinungen noch auseinandergehen, ob in diesen Prozess auch die Entstehung neuer Neurone (Neurogenese) miteingebunden ist (Kornack und Rakic, 2001; Gould et al., 1999). Weitere Mechanismen sind die Demaskierung bereits bestehender aber funktionell inaktiver synaptischer Verbindungen, was es alternativen Bahnen erlaubt, Funktionen zu übernehmen (Lee und van Donkelaar, 1995; Kinomoto et al., 2003).

Das Prinzip der Diaschisis beschreibt die reversiblen funktionellen Veränderungen in Hirnregionen, die von einer Läsion zwar nicht direkt betroffen, aber funktionell mit der beeinträchtigten Region verknüpft sind. So ist beispielsweise nach einem cerebralen Insult auch die zu der läsionierten Hemisphäre kontralaterale cerebelläre Hemisphäre funktionell beeinträchtigt, was als gekreuzte cerebelläre Diaschisis (crossed cerebellar diaschisis, CCD) bezeichnet wird (Komaba et al., 2004). Diaschisis spielt jedoch auch eine Rolle in

der funktionellen Erholung nach einem Schlaganfall, beispielsweise als zugrunde liegender Mechanismus der kompensatorischen Rekrutierung homologer Areale der kontraläsionalen Hemisphäre (Seitz et al., 1999).

Über Reorganisationsprozesse auf cerebellärer Ebene ist noch sehr wenig bekannt, dabei scheint das Kleinhirn essentieller Teil der modifizierten Netzwerke zu sein und eine besondere Rolle bei der Wiedererlangung motorischer Fähigkeiten zu spielen; in einigen PET-Studien konnte beispielsweise eine signifikant gesteigerte Aktivierung des kontralateralen Cerebellums bei Ausführung von Fingerbewegungen mit der nach cerebraler Läsion funktionell eingeschränkten Hand dargestellt werden (Frackowiak et al., 1991; Weiller et al., 1992). Small et al. (2002) fanden in einer fMRT-Studie heraus, dass Patienten mit besonders guter Remission im Gegensatz zu denen mit weniger gutem Outcome vermehrt Aktivierung im zur paretischen Hand ipsilateralen Cerebellum zeigten, der Grad der funktionellen Erholung also mit dem Grad der Aktivität im zum Infarktgebiet kontralateralen Cerebellum zusammenhängt.

Es gibt bis dato noch wenige bildgebende Studien, die sich mit cerebellärer Degeneration und Fragen zur Plastizität innerhalb der motorischen Netzwerke bei diesen Patienten beschäftigen. Einige PET-Studien konnten bei Patienten mit verschiedenen Formen cerebellärer Degenerationen vor allem in den cerebellären Hemisphären und im Vermis signifikanten Hypometabolismus nachweisen (Gilman et al., 1988 ; Sakai et al., 1989; Kondo et al., 1993; Otsuka et al., 1994; Mishina et al., 1999), jedoch werden keine Aussagen zu eventuell vorhandenen Kompensationsmechanismen getroffen. Hinweise auf Plastizität bei Patienten mit cerebellärer Degeneration gaben zunächst nur wenige elektrophysiologische Studien, die cerebro-cerebelläre Vernetzungen während der Ausführung von Fingerbewegungen bei Patienten mit cerebellärer Atrophie untersucht haben (Tarkka et al., 1993; Wessel et al., 1994). Dabei fand man heraus, dass die kortikalen Potentiale bei den Patienten anders als bei den Kontrollpersonen eher diffus und bilateral auftraten und dass diese ausgedehnteren kortikalen Aktivierungen scheinbar die größeren Schwierigkeiten der Patienten bei Ausführung der Bewegung wiederspiegelten.
Wessel et al. (1995) konnten dann erstmals in einer PET-Studie Plastizität innerhalb des Netzwerkes zur Steuerung von Fingeroppositionsbewegungen bei Patienten mit cerebellärer Degeneration nachweisen; es zeigte sich bei den Patienten neben einem deutlichen Hypometabolismus in den Hemisphären und im Vermis unter Ruhebedingungen auch während der Ausführung der Fingerbewegungen eine reduzierte Kleinhirnaktivität als

Zeichen verminderter synaptischer Aktivität durch degenerationsbedingte verminderte Anzahl der Zellen und Axone und damit auch Synapsen.

In Übereinstimmung zu diesem Ergebnis zeigte sich auch bei unseren Patienten bei Ausführung der Augen- und Handbewegungen eine insgesamt deutlich reduzierte Kleinhirnaktivität, besonders im anterioren Cerebellum. Kompensatorisch vermehrte Aktivität konnte dafür auf cerebraler Ebene in verschiedenen fronto-parietalen Arealen festgestellt werden, ähnlich wie in einigen Studien zu cerebralen Insulten (Weiller et al., 1992, 1993; Feydy et al., 2002).

Bei Ausführung der Sakkaden zeigten sich patientenspezifische Aktivierungen im prämotorischen Kortex (PMC) links sowie im rechten Gyrus präcentralis. Auch die lateralen Anteile des frontalen Augenfeldes (FEF) beidseits sowie ein Areal im parietalen Kortex links (PEF) waren deutlich mehraktiviert. Diese Aktivitätsverschiebungen verdeutlicht insbesondere auch die Ataxie-Score gewichtete Analyse der Patientendaten. Bei dieser Methode kommt es zur Darstellung der Hirnregionen, die bei Patienten mit einem hohen Ataxie-Score kompensatorisch besonders aktiv sind. So konnten wir hier sakkadenassoziiert erhöhte Aktivität im frontalen Augenfeld links (FEF) und beidseits in parietalen Arealen (PEF) feststellen. Die Aktivierungen im frontalen Augenfeld, welches die Ausführung von Sakkaden steuert (Heide et al., 2001), zeigen dabei vor allem die Schwierigkeiten der Patienten bei der konkreten Durchführung der Augenbewegungen. Die Aktivierungen im prämotorischen und parietalen Kortex spiegeln eher den für die Patienten höheren Schwierigkeitsgrad bei der Umsetzung der Aufgabe wieder, denn diese Areale sind vor allem mit höheren sensomotorischen Funktionen wie beispielsweise der Verarbeitung räumlicher Informationen assoziiert (Heide et al., 2001).

Bei Ausführung der Zeigebewegung fielen bei den Patienten vor allem drei größere Aktivitätsareale beidseits im parietalen Kortex (PC) bzw. Präcuneus sowie zwei kleinere im linken präfrontalen (PFC) und rechten prämotorischen Kortex (PMC) auf, was auch hier wieder auf einen vermehrten kognitiven Aufwand bei Ausführung der Aufgabe hindeutet. Verschiedene Studien konnten bereits zeigen, dass der parietale Kortex in die Kompensation von Funktionsausfällen miteinbezogen zu sein scheint (Chollet et al., 1991; Weiller et al., 1992, 1993). Im Hinblick auf die Kompensation von Kleinhirnerkrankungen wird dies unterstrichen durch neuere Studien, die cerebellär-präfrontale und cerebellär-parietale funktionelle Verbindungen nachweisen konnten (Allen et al., 2005). In der Ataxie-Score gewichteten Analyse zeigte sich bei Ausführung der Handzeigebewegung vor allem im ipsilateralen primären Motorkortex (M1) vermehrte Aktivität. Dieses deutet

insbesondere auf die vermehrten Schwierigkeiten und die größere Mühe der Patienten bei Ausführung der Bewegung hin, ähnlich wie bei Normalpersonen die Ausführung komplexer motorischer Aufgaben im Gegensatz zu einfachen unter anderem zur zusätzlichen Aktivierung von M1 ipsilateral führt (Shibasaki et al., 1993).

Auch bei der von Wessel et al. (1995) durchgeführten Studie zeigte sich bei den Ataxie-Patienten insgesamt eine Balanceverschiebung der Aktivierungen als Ausdruck kompensatorischer Mechanismen innerhalb des Netzwerkes zur Steuerung der Fingerbewegungen. Es kam hier zu einer deutlichen Mehraktivierung von M1 kontralateral sowie medial gelegener Teile des prämotorischen Systems wie der SMA (*supplementary motor area*), der kaudalen CMA (*cingulate motor area*) und dem Putamen bilateral als Ausdruck von vermehrtem Gebrauch des basalganglien-thalamokortikalen Systems. In dieser Studie wurden jedoch nur die Aktivierungsmuster von Patienten und Normalpersonen in supratentoriell gelegenen Hirnarealen verglichen und die Betrachtung des Cerebellums beschränkte sich auf die superior gelegenen Aspekte, wobei zwischen den verschiedenen cerebellären Strukturen auch aus technischen Gründen (zu geringe Auflösung) nicht unterschieden werden konnte. Eventuell vorhandene Kompensationsmechanismen auf Kleinhirnebene konnten also nicht geklärt werden und es gab bislang auch keine fMRT-Studie, die die Fragestellung der Plastizität bei Patienten mit degenerativen Kleinhirnerkrankungen wie den spinocerebellären Ataxien (SCA) überhaupt weiter untersucht hat.

Unsere Ergebnisse verdeutlichen, dass das Cerebellum ebenso wie das Großhirn zu reorganisatorischen Veränderungen in der Lage ist und somit ebenfalls ein plastisches Potential besitzt. Neben zusätzlichen cerebralen Aktivierungen zeigten sich bei unseren Patienten auch kompensatorische Aktivierungsfoci paravermal und bilateral im posterioren Cerebellum (Lobuli VII-IX), die bei den Kontrollpersonen nicht beobachtet werden konnten. Besonders deutlich stellte sich dieses wiederum in der Ataxie-Score gewichteten Gruppenanalyse dar.
Ähnliche Ergebnisse zeigen Studien an Patienten mit cerebellären Infarkten, obwohl es auch hierzu weitaus weniger Untersuchungen gibt, als solche, die sich Patienten mit cerebralen Infarkten widmen. Klinisch ist zunächst auffällig, dass Patienten nach einem Kleinhirninfarkt meist eine recht zügige Besserung der Symptomatik zeigen und die Prognose nach einem cerebellären Infarkt recht gut ist, was ein Anhaltspunkt dafür ist, dass es auch hier bestimmte Kompensationsmechanismen geben muss.

Stavrou (2002) fand verschiedene Prinzipien der Plastizität im Kleinhirn nach cerebellärer Ischämie. So konnten sowohl eine lokale Reorganisation am Rande der Läsion wie auch eine Verlagerung der Informationsverarbeitung innerhalb lokaler cerebellärer Zentren in Form kompensatorischer Mitaktivierungen in der kontralateralen Hemisphäre und bilateral in den posterioren Hemisphären dargestellt werden.
Kinomoto et al. (2003) konnten mittels fMRT zeigen, dass bei Patienten, die einen Kleinhirninfarkt erlitten hatten, bei der Ausübung von Bewegungen mit der zur Infarktseite ipsilateralen Hand, die nicht betroffene kontralaterale Kleinhirnhemisphäre und der motorische Kortex ipsilateral zur bewegten Hand signifikant mehr als bei den Normalprobanden aktiviert waren. Auch innerhalb der betroffenen cerebellären Hemisphäre gab es spezielle Aktivierungen nicht-betroffener Regionen. Für die Erholung von einem Kleinhirninfarkt scheint somit neben der Rekrutierung einer cerebello-kortikalen Schleife bestehend aus cerebralen Arealen ipsilateral und der cerebellären Hemisphäre kontralateral zu der bewegten Hand auch die Reorganisation innerhalb der betroffenen Kleinhirnhemisphäre eine entscheidende Rolle zu spielen.
Ähnlich wie in diesen Studien intakte Regionen im Cerebellum rekrutiert wurden um den Funktionsausfall zu kompensieren, scheint es auch im Rahmen degenerativer Kleinhirn-erkrankungen wie der SCA möglich, dass von der Atrophie weniger stark betroffene Kleinhirnareale durch plastische Mechanismen versuchen, Funktionen zu übernehmen, die normalerweise von anderen, wahrscheinlich bereits stärker atrophierten Regionen ausgeführt werden.

Als möglicherweise zugrunde liegende zelluläre Basis der Plastizität im Cerebellum wird dabei eine besondere Form der synaptischen Plastizität diskutiert, die sog. Langzeitunterdrückung (long-term depression, LTD); wird eine Purkinjezelle wiederholt zeitgleich an Kletterfaser- und Parallelfasersynapsen erregt, kommt es zu einer lang andauernden Unterdrückung der Übertragung an den Parallelfasersynapsen, die als LTD bezeichnet wird. Somit erklärt sich Plastizität auf cerebellärer Ebene dadurch, dass Kletterfasern Fehler in der Bewegungsausführung an Purkinjezellen rückmelden und auf diese Weise eine Unterdrückung derjenigen Parallelfasersynapsen bewirken, die für diese Fehler verantwortlich sind. Diese cerebellären Mikrokomplexe stehen auch mit extracerebellären Systemen in Verbindung und statten diese vermutlich mit Lernfähigkeit aus (Ito, 1993).

Die genauen Mechanismen der cerebellären Plastizität, insbesondere auf zellulärer Ebene, sind aber immer noch Gegenstand der aktuellen Forschung und es liegt bis heute noch keine klare Vorstellung zur Reorganisation im Cerebellum vor.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es mit dieser Studie erstmals gelungen ist, mittels funktioneller MRT plastische Kompensationsmechanismen bei Patienten mit hereditären spinocerebellären Ataxien (SCA) während der Ausführung von Augen- und Handbewegungen darzustellen. Plastizität zeigte sich dabei sowohl in Form von vermehrter Aktivität in einigen Großhirnarealen sowie auch auf cerebellärer Ebene durch Auftreten patientenspezifischer kompensatorischer Aktivierungsfoci paravermal und im posterioren Cerebellum.

5. Zusammenfassung

Motorik ist das Resultat der Zusammenarbeit verschiedener Hirnregionen in Form von cerebro-cerebellären Netzwerken. Wird ein Teil dieser Netzwerke beispielsweise durch Ischämie geschädigt, so scheinen andere Teile des Gehirns den Funktionsausfall des betroffenen Gebietes teilweise kompensieren zu können. Dieses Phänomen wird als Plastizität bezeichnet und wurde vor allem bei Patienten mit cerebralen Insulten schon mehrfach beschrieben. In Bezug auf cerebelläre Erkrankungen ist die Existenz plastischer Kompensationsmechanismen jedoch nicht hinreichend geklärt, was insbesondere für degenerative Kleinhirnerkrankungen wie die spinocerebellären Ataxien gilt. Diese autosomal dominant vererbten Erkrankungen des zentralen Nervensystems führen zu einem progredienten Untergang von Nervenzellen im Cerebellum und Rückenmark und damit zur Atrophie der betroffenen Strukturen. Folge sind Irregularität und mangelnde Koordination bei der Ausführung von Bewegungen, was durch das Hauptsymptom *Ataxie* beschreiben wird. Um der Frage nach Plastizität bei diesen Erkrankungen nachzugehen, wurden insgesamt 12 Patienten mit drei verschiedenen genetischen Subtypen der spinocerebellären Ataxien mittels funktioneller Magnetresonanztomographie untersucht. Dieses Verfahren ermöglicht es, durch sensorische, motorische oder kognitive Aufgaben aktivierte Hirnareale ohne Kontrastmittel und Strahlenbelastung darzustellen. Dabei werden bestimmte hämodynamische Veränderungen, die Folge der neuronalen Aktivität sind, gemessen. Unsere Patienten führten während des Versuches Sakkaden und Sakkaden kombiniert mit einer Zeigebewegung der rechten Hand aus. Die Ergebnisse wurden mit denen alters- und geschlechtskorrelierter gesunder Kontrollpersonen verglichen.

Die Normalpersonen zeigten bei Ausführung der Aufgaben Aktivierungen in den jeweils dafür typischen cerebralen und cerebellären motorikassoziierten Arealen. Bei den Patienten sahen wir dagegen während beider Bedingungen reduzierte Aktivität im Kleinhirn, insbesondere im anterioren Cerebellum. Im Gegensatz dazu kam es zu kompensatorisch vermehrter Aktivität in einigen fronto-parietalen Großhirnarealen sowie zu patienten-spezifischen Aktivierungsfoci paravermal und bilateral im posterioren Cerebellum (Lobuli VII-IX).

Mit dieser Studie konnten wir somit Aktivitätsverschiebungen innerhalb des cerebro-cerebellären Netzwerkes zur Steuerung von Augen- und Handbewegungen im Sinne plastischer Kompensationsmechanismen bei Patienten mit spinocerebellären Ataxien demonstrieren. Dabei scheint auch das Kleinhirn zu reorganisatorischen Veränderungen in der Lage zu sein und somit ebenso wie das Großhirn ein plastisches Potential zu besitzen.

6. Literaturverzeichnis

Ackermann H, Daum I: The cerebellum and cognition - psychopathological, neuropsychological and neuroradiological findings. *Fortschr Neurol Psychiatr* 63(1), 30-37 (1995)

Akshoomoff NA, Courchesne E: A new role for the cerebellum in cognitive operations. *Behav Neurosci* 106(5), 731-738 (1992)

Allen G, Buxton RB, Wong EC, Courchesne E: Attentional activation of the cerebellum independent of motor involvement. *Science* 275(5308), 1940-1943 (1997)

Allen G, McColl R, Barnard H, Ringe WK, Fleckenstein J, Cullum CM: Magnetic resonance imaging of cerebellar-prefrontal and cerebellar-parietal functional connectivity. *Neuroimage* 28(1), 39-48 (2005)

Andersen RA, Brotchie PR, Mazzoni P: Evidence for the lateral intraparietal area as the parietal eye field. *Curr Opin Neurobiol* 2(6), 840-846 (1992)

Anderson TJ, Jenkins IH, Brooks DJ, Hawken MB, Frackowiak RS, Kennard C: Cortical control of saccades and fixation in man. A PET study. *Brain* 117 (Pt 5), 1073-1084 (1994)

Andreasen NC, O'Leary DS, Paradiso S, Cizadlo T, Arndt S, Watkins GL, Ponto LL, Hichwa RD: The cerebellum plays a role in conscious episodic memory retrieval. *Hum Brain Mapp* 8(4), 226-234 (1999)

Arnold G, Beier HM, Herrmann M, Kaufmann P, Kretschmann H-J, Kühnel W, Schiebler TH, Schmidt W, Steiniger B, Winckler J, van der Zypen E, Zilles K: Cerebellum, Kleinhirn. In: Schiebler TH, Schmidt W, Zilles K: Anatomie. Zytologie, Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen. 8. Auflage, S. 774-780, Springer, Berlin (1999)

Asanuma H, Hunsperger RW: Functional significance of projection from the cerebellar nuclei to the motor cortex in the cat. *Brain Res* 98(1), 73-92 (1975)

Barrios M, Guardia J: Relación del cerebelo con las funciones cognitivas: evidencias neuroanatómicas, clínicas y de neuroimagen. *Rev Neurol* 33(6), 582-591 (2001)

Battaglia-Mayer A, Caminiti R, Lacquaniti F, Zago M: Multiple levels of representation of reaching in the parieto-frontal network. *Cereb Cortex* 13(10), 1009-1022 (2003)

Belliveau JW, Kennedy DN Jr, McKinstry RC, Buchbinder BR, Weisskoff RM, Cohen MS, Vevea JM, Brady TJ, Rosen BR: Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science* 254(5032), 716-719 (1991)

Botez MI: Cerebellum and non-motor behaviour. *Rom J Neurol Psychiatry* 31(3-4), 189-193 (1993)

Bruce CJ, Goldberg ME: Primate frontal eye fields. I. Single neurons discharging before saccades. *J Neurophysiol* 53(3), 603-635 (1985)

Carey JR, Kimberley TJ, Lewis SM, Auerbach EJ, Dorsey L, Rundquist P, Ugurbil K: Analysis of fMRI and finger tracking training in subjects with chronic stroke. *Brain* 125(Pt 4), 773-788 (2002)

Catalan MJ, Honda M, Weeks RA, Cohen LG, Hallett M: The functional neuroanatomy of simple and complex sequential finger movements: a PET study. *Brain* 121(Pt 2), 253-264 (1998)

Chafetz MD, Friedman AL, Kevorkian CG, Levy JK: The cerebellum and cognitive function: implications for rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 77(12), 1303-1308 (1996)

Chollet F, DiPiero V, Wise RJ, Brooks DJ, Dolan RJ, Frackowiak RS: The functional anatomy of motor recovery after stroke in humans: a study with positron emission tomography. *Ann Neurol* 29(1), 63-71 (1991)

Costa Lima MA, Pimentel MM: Dynamic mutation and human disorders: the spinocerebellar ataxias (review). *Int J Mol Med* 13(2), 299-302 (2004)

Cui SZ, Li EZ, Zang YF, Weng XC, Ivry R, Wang JJ: Both sides of human cerebellum involved in preparation and execution of sequential movements. *Neuroreport* 11(17), 3849-3853 (2000)

Dam M, Tonin P, De Boni A, Pizzolato G, Casson S, Ermani M, Freo U, Piron L, Battistin L: Effects of fluoxetine and maprotiline on functional recovery in poststroke hemiplegic patients undergoing rehabilitation therapy. *Stroke* 27(7), 1211-1214 (1996)

Delgado-Garcia JM: Estructura y función del cerebelo. *Rev Neurol* 33(7), 635-642 (2001)

Desmond JE, Gabrieli JD, Glover GH: Dissociation of frontal and cerebellar activity in a cognitive task: evidence for a distinction between selection and search. *Neuroimage* 7(4 Pt 1), 368-376 (1998)

Desmond JE, Gabrieli JD, Wagner AD, Ginier BL, Glover GH: Lobular patterns of cerebellar activation in verbal working-memory and finger-tapping tasks as revealed by functional MRI. *J Neurosci* 17(24), 9675-9685 (1997)

Desmurget M, Grea H, Grethe JS, Prablanc C, Alexander GE, Grafton ST: Functional anatomy of nonvisual feedback loops during reaching: a positron emission tomography study. *J Neurosci* 21(8), 2919-2928 (2001)

Dieterich M, Bucher SF, Seelos KC, Brandt T: Cerebellar activation during optokinetic stimulation and saccades. *Neurology* 54(1), 148-155 (2000)

Drepper J, Timmann D, Kolb FP, Diener HC: Non-motor associative learning in patients with isolated degenerative cerebellar disease. *Brain* 122 (Pt 1), 87-97 (1999)

Ellermann JM, Siegal JD, Strupp JP, Ebner TJ, Ugurbil K: Activation of visuomotor systems during visually guided movements: a functional MRI study. *J Magn Reson* 131(2), 272-285 (1998)

Ernst T, Hennig J: Observation of a fast response in functional MR. *Magn Reson Med* 32(1), 146-149 (1994)

Feydy A, Carlier R, Roby-Brami A, Bussel B, Cazalis F, Pierot L, Burnod Y, Maier MA: Longitudinal study of motor recovery after stroke: recruitment and focusing of brain activation. *Stroke* 33(6), 1610-1617 (2002)

Fox PT, Raichle ME, Thach WT: Functional mapping of the human cerebellum with positron emission tomography. *Proc Natl Acad Sci U S A* 82(21), 7462-7466 (1985)

Frackowiak RS, Weiller C, Chollet F: The functional anatomy of recovery from brain injury. *Ciba Found Symp* 163, 235-244 (1991)

Friston KJ: Introduction: Experimental design and statistical parametric mapping. In: Frackowiack RSJ, Friston KJ, Frith C, Dolan R, Friston KJ, Price CJ, Zeki S, Ashburner J, Penny WD: Human Brain Function. 2. Auflage, S. 599-634, Academic Press, San Diego (2003)

Friston KJ, Frith CD, Passingham RE, Liddle PF, Frackowiak RS: Motor practice and neurophysiological adaptation in the cerebellum: a positron tomography study. *Proc Biol Sci* 248(1323), 223-228 (1992)

Friston KJ, Holmes AP, Poline JB, Grasby PJ, Williams SC, Frackowiak RS, Turner R: Analysis of fMRI time-series revisited. *Neuroimage* 2(1), 45-53 (1995)

Friston KJ, Holmes AP, Price CJ, Buchel C, Worsley KJ: Multisubject fMRI studies and conjunction analyses. *Neuroimage* 10(4), 385-396 (1999)

Gerwig M, Dimitrova A, Kolb FP, Maschke M, Brol B, Kunnel A, Boring D, Thilmann AF, Forsting M, Diener HC, Timmann D: Comparison of eyeblink conditioning in patients with superior and posterior inferior cerebellar lesions. *Brain* 126(Pt 1), 71-94 (2003)

Gilman S, Markel DS, Koeppe RA, Junck L, Kluin KJ, Gebarski SS, Hichwa RD: Cerebellar and brainstem hypometabolism in olivopontocerebellar atrophy detected with positron emission tomography. *Ann Neurol* 23(3), 223-230 (1988)

Gould E, Reeves AJ, Graziano MS, Gross CG: Neurogenesis in the neocortex of adult primates. *Science* 286(5439), 548-552 (1999)

Grafton ST, Mazziotta JC, Woods RP, Phelps ME: Human functional anatomy of visually guided finger movements. *Brain*. 115 (Pt 2), 565-587 (1992)

Habas C: The cerebellum: from motor coordination to cognitive function. *Rev Neurol (Paris)* 157(12), 1471-1497 (2001)

Harding AE: The clinical features and classification of the late onset autosomal dominant cerebellar ataxias. A study of 11 families, including descendants of the 'the Drew family of Walworth'. *Brain* 105(Pt 1), 1-28 (1982)

Hayakawa Y, Nakajima T, Takagi M, Fukuhara N, Abe H: Human cerebellar activation in relation to saccadic eye movements: a functional magnetic resonance imaging study. *Ophthalmologica* 216(6), 399-405 (2002)

Heide W, Binkofski F, Seitz RJ, Posse S, Nitschke MF, Freund HJ, Kompf D: Activation of frontoparietal cortices during memorized triple-step sequences of saccadic eye movements: an fMRI study. *Eur J Neurosci* 13(6), 1177-1189 (2001)

Hernandez-Muela S, Mulas F, Mattos L: Contribución del cerebelo a los procesos cognitivos. *Rev Neurol* 40 Suppl 1, S57-64 (2005)

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

Hovda DA, Fenney DM: Amphetamine with experience promotes recovery of locomotor function after unilateral frontal cortex injury in the cat. *Brain Res* 298(2), 358-361 (1984)

Hu X, Le TH, Ugurbil K: Evaluation of the early response in fMRI in individual subjects using short stimulus duration. *Magn Reson Med* 37(6), 877-884 (1997)

Indovina I, Sanes JN: Combined visual attention and finger movement effects on human brain representations. *Exp Brain Res* 140(3), 265-279 (2001)

Ito M: Synaptic plasticity in the cerebellar cortex and its role in motor learning. *Can J Neurol Sci* 20 Suppl 3, S70-74 (1993)

Ito M: Cerebellar long-term depression: characterization, signal transduction, and functional roles. *Physiol Rev* 81(3), 1143-1195 (2001)

Ivry RB, Baldo JV: Is the cerebellum involved in learning and cognition? *Curr Opin Neurobiol* 2(2), 212-216 (1992)

Jaillard A, Martin CD, Garambois K, Lebas JF, Hommel M: Vicarious function within the human primary motor cortex? A longitudinal fMRI stroke study. *Brain* 128(Pt 5), 1122-1138 (2005)

Jergelova M: Distribution of the cortical potentials associated with voluntary finger movements in man. *Act Nerv Super (Praha)* 22(4), 233-240 (1980)

Jezzard P: BOLD Signal Response. In: Jezzard P: Funktional Mapping Methods (1999) *http://www.fmrib.ox.ac.uk/~peterj/lectures/hbm_2/sld023.htm (Tag des Zugriffs: 18.08.2006)*

Jueptner M, Rijntjes M, Weiller C, Faiss JH, Timmann D, Mueller SP, Diener HC: Localization of a cerebellar timing process using PET. *Neurology* 45(8), 1540-1545 (1995)

Kalashnikova LA, Zueva YV, Pugacheva OV, Korsakova NK: Cognitive impairments in cerebellar infarcts. *Neurosci Behav Physiol* 35(8), 773-779 (2005)

Kalaska JF, Scott SH, Cisek P, Sergio LE: Cortical control of reaching movements. *Curr Opin Neurobiol* 7(6), 849-859 (1997)

Karni A, Meyer G, Jezzard P, Adams MM, Turner R, Ungerleider LG: Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature* 377(6545), 155-158 (1995)

Kertzman C, Schwarz U, Zeffiro TA, Hallett M: The role of posterior parietal cortex in visually guided reaching movements in humans. *Exp Brain Res* 114(1), 170-183 (1997)

Kinomoto K, Takayama Y, Watanabe T, Kawasaki T, Onishi K, Yagi H, Akiguchi I, Kuriyama M: The mechanisms of recovery from cerebellar infarction: an fMRI study. *Neuroreport* 14(13), 1671-1675 (2003)

Klockgether T: Nomenklatur und Klassifikation. In: Deutsche Heredo-Ataxie-Gesellschaft (DHAG) – Bundesverband e.V.: Ataxie-Erkrankungen. S. 14-15 (1998)
http://www.ataxie.de/fileadmin/ataxie_de/BroschurenVideoDivers/Broschuren/Ataxien.pdf (Tag des Zugriffs: 26.02.2006)

Komaba Y, Mishina M, Utsumi K, Katayama Y, Kobayashi S, Mori O: Crossed cerebellar diaschisis in patients with cortical infarction: logistic regression analysis to control for confounding effects. *Stroke* 35(2), 2-6 (2004)

Kondo S, Tanaka M, Sun X, Sakai Y, Hirai S: Study of patients with spinocerebellar degeneration using positron emission tomography. *Rinsho Shinkeigaku* 33(10), 1039-1046 (1993)

Kornack DR, Rakic P: Cell proliferation without neurogenesis in adult primate neocortex. *Science* 294(5549), 2127-2130 (2001)

Kornhuber HH: Cortex, basal ganglia and cerebellum in motor control. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* (34), 449-455 (1978)

Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP, Kennedy DN, Hoppel BE, Cohen MS, Turner R, Cheng H, Brady TJ, Rosen BR: Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89(12), 5675-5679 (1992)

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

Lee RG, van Donkelaar P: Mechanisms underlying functional recovery following stroke. *Can J Neurol Sci* 22(4), 257-263 (1995)

Liepert J, Bauder H, Wolfgang HR, Miltner WH, Taub E, Weiller C: Treatment-induced cortical reorganization after stroke in humans. *Stroke* 31(6), 1210-1216 (2000)

Manto M-U: Clinical signs of cerebellar disorders. In: Manto M-U, Pandolfo M: The cerebellum and its disorders. S. 97-120, Cambridge University Press, Cambridge (2002)

Miall RC, Imamizu H, Miyauchi S: Activation of the cerebellum in co-ordinated eye and hand tracking movements: an fMRI study. *Exp Brain Res* 135(1), 22-33 (2000)

Middleton FA, Strick PL: Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. *Science* 266(5184), 458-461 (1994)

Middleton FA, Strick PL: Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. *J Neurosci* 21(2), 700-712 (2001)

Mishina M, Senda M, Ishii K, Ohyama M, Kitamura S, Katayama Y: Cerebellar activation during ataxic gait in olivopontocerebellar atrophy: a PET study. *Acta Neurol Scand* 100(6), 369-376 (1999)

Molinari M, Leggio MG, Solida A, Ciorra R, Misciagna S, Silveri MC, Petrosini L: Cerebellum and procedural learning: evidence from focal cerebellar lesions. *Brain* 120(Pt 10), 1753-1762 (1997)

Nakamura K, Jeong SY, Uchihara T, Anno M, Nagashima K, Nagashima T, Ikeda S, Tsuji S, Kanazawa I: SCA17, a novel autosomal dominant cerebellar ataxia caused by an expanded polyglutamine in TATA-binding protein. *Hum Mol Genet* 10(14),1441-1448 (2001)

Nitschke MF, Arp T, Stavrou G, Erdmann C, Heide W: The cerebellum in the cerebro-cerebellar network for the control of eye and hand movements - an fMRI study. *Prog Brain Res* 148, 151-164 (2005)

Nitschke MF, Binkofski F, Buccino G, Posse S, Erdmann C, Kompf D, Seitz RJ, Heide W: Activation of cerebellar hemispheres in spatial memorization of saccadic eye movements: an fMRI study. *Hum Brain Mapp* 22(2), 155-164 (2004)

Nitschke MF, Stavrou G, Melchert UH, Erdmann C, Petersen D, Wessel K, Heide W: Modulation of cerebellar activation by predictive and non-predictive sequential finger movements. *Cerebellum* 2(3), 233-240 (2003)

Nudo RJ, Wise BM, SiFuentes F, Milliken GW: Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science* 272(5269), 1791-1794 (1996)

Ogawa S, Lee TM, Kay AR,Tank DW: Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87(24), 9868-9872 (1990)

Oka H, Jinnai K: Common projection of the motor cortex to the caudate nucleus and the cerebellum. *Exp Brain Res* 31(1), 31-42 (1978)

Otsuka M, Ichiya Y, Kuwabara Y, Hosokawa S, Akashi Y, Yoshida T, Fukumura T, Masuda K, Goto I, Kato M: Striatal 18F-dopa uptake and brain glucose metabolism by PET in patients with syndrome of progressive ataxia. *J Neurol Sci* 124(2), 198-203 (1994)

Petit L, Haxby JV: Functional anatomy of pursuit eye movements in humans as revealed by fMRI. *J Neurophysiol* 82(1), 463-471 (1999)

Poeck K, Hacke W: Zerebelläre Funktionsstörungen. In: Poeck K, Hacke W: Neurologie. 10. Auflage, S. 122-125, Springer, Berlin (1998a)

Poeck K, Hacke W: Degenerativ bedingte Ataxien. In: Poeck K, Hacke W: Neurologie. 10. Auflage, S. 531-534, Springer, Berlin (1998b)

Rao SM, Binder JR, Bandettini PA, Hammeke TA, Yetkin FZ, Jesmanowicz A, Lisk LM, Morris GL, Mueller WM, Estkowski LD**,** Wong EC, Haughton VM, Hyde JS: Functional magnetic resonance imaging of complex human movements. *Neurology* 43(11), 2311-2318 (1993)

Robleto K, Poulos AM, Thompson RF: Brain mechanisms of extinction of the classically conditioned eyeblink response. *Learn Mem* 11(5), 517-524 (2004)

Roland PE, Larsen B, Lassen NA, Skinhoj E: Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man. *J Neurophysiol* 43(1),118-136 (1980)

Rolfs A, Koeppen AH, Bauer I, Bauer P, Buhlmann S, Topka H, Schöls L, Riess O: Clinical features and neuropathology of autosomal dominant spinocerebellar ataxia (SCA17). *Ann Neurol* 54(3), 367-375 (2003)

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

Sakai Y, Shouji M, Ishihara T, Morimatsu M, Hirai S: Analysis of cerebellar functions in spinocerebellar degeneration using positron emission tomography (PET). *Rinsho Shinkeigaku* 29(3), 284-289 (1989)

Schad LR: Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT). Teil 1: Grundlagen und Messtechniken. *Radiologe* 42(8), 659-666 (2002a)

Schad LR: Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT). Teil 2: Datenanalyse und Anwendungen. *Radiologe* 42(9), 756-763 (2002b)

Schlag J, Schlag-Rey M: Evidence for a supplementary eye field. *J Neurophysiol* 57(1), 179-200 (1987)

Schmahmann JD: Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 16(3), 367-378 (2004)

Schmahmann JD, Doyon J, Toga AW, Petrides M, Evans AC: MRI Atlas of the Human Cerebellum. Academic Press, San Diego (2000)

Schmahmann JD, Pandya DN: The cerebrocerebellar system. *Int Rev Neurobiol* 41, 31-60 (1997)

Schöls L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O: Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol* 3(5), 291-304 (2004)

Schöls L, Riess O, Schmidt T: Autosomal dominant vererbte spinozerebellare Ataxien: Klinik, Genetik und Pathogenese. *Dt Ärztebl* 98(23), A 1546-1558 (2001)

Scott RB, Stoodley CJ, Anslow P, Paul C, Stein JF, Sugden EM, Mitchell CD: Lateralized cognitive deficits in children following cerebellar lesions. *Dev Med Child Neurol* 43(10), 685-691 (2001)

Seitz RJ, Azari NP, Knorr U, Binkofski F, Herzog H, Freund HJ: The role of diaschisis in stroke recovery. *Stroke* 30(9), 1844-1850 (1999)

Seitz RJ, Roland E, Bohm C, Greitz T, Stone-Elander S: Motor learning in man: a positron emission tomographic study. *Neuroreport* 1(1), 57-60 (1990)

Shibasaki H, Sadato N, Lyshkow H, Yonekura Y, Honda M, Nagamine T, Suwazono S, Magata Y, Ikeda A, Miyazaki M, Fukuyama H, Asato R, Konishi J: Both primary motor cortex and supplementary motor area play an important role in complex finger movement. *Brain* 116(Pt 6), 1387-1398 (1993)

Siedentopf CM: SPM - Theoretischer Hintergrund. In: Siedentopf CM: fMRI – easy (2005) *http://www.fmri-easy.de/start1.htm (Tag des Zugriffs: 29.11.2006)*

Small SL, Hlustik P, Noll DC, Genovese C, Solodkin A: Cerebellar hemispheric activation ipsilateral to the paretic hand correlates with functional recovery after stroke. *Brain* 125(Pt 7), 1544-1557 (2002)

Stamm JS, Gadotti A, Rosen SC: Interhemispheric functional differences in prefrontal cortex of monkeys. *J Neurobiol* 6(1), 39-49 (1975)

Stavrou GA: Repräsentation von einfacher und komplexer Motorik im Cerebellum und Nachweis von Plastizität in motorischen Repräsentationsarealen nach cerebellärer Ischämie. Eine fMRT Studie. Med. Diss. Lübeck (2002)

Stegen P, Wunsch C, Kauffmann GW: Magnetresonanztomographie. In: Kauffmann GW, Moser E, Sauer R: *Radiologie*. 2. Auflage, S. 102-119, Urban & Fischer, München (2001)

Stephan T, Mascolo A, Yousry TA, Bense S, Brandt T, Dieterich M: Changes in cerebellar activation pattern during two successive sequences of saccades. *Hum Brain Mapp* 16(2), 63-70 (2002)

Sweeney JA, Mintun MA, Kwee S, Wiseman MB, Brown DL, Rosenberg DR, Carl JR: Positron emission tomography study of voluntary saccadic eye movements and spatial working memory. *J Neurophysiol* 75(1), 454-468 (1996)

Takagi M, Zee DS, Tamargo RJ: Effects of lesions of the oculomotor vermis on eye movements in primate: saccades. *J Neurophysiol* 80(4), 1911-1931 (1998)

Talairach J, Tournoux P: Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. 3-D Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging. Thieme, Stuttgart (1988)

Tarkka IM, Massaquoi S, Hallett M: Movement-related cortical potentials in patients with cerebellar degeneration. *Acta Neurol Scand* 88(2), 129-135 (1993)

Timmann D, Dimitrova A, Hein-Kropp C, Wilhelm H, Dorfler A: Cerebellar agenesis: clinical, neuropsychological and MR findings. *Neurocase* 9(5), 402-413 (2003)

Trepel M: Kleinhirn (Cerebellum). In: Trepel M: Neuroanatomie. Struktur und Funktion. 3. Auflage, S. 149-166, Urban & Fischer, München (2004)

Trouillas P, Takayanagi T, Hallett M, Currier RD, Subramony SH, Wessel K, Bryer A, Diener HC, Massaquoi S, Gomez CM, Coutinho P, Ben Hamida M, Campanella G, Filla A, Schut L, Timann D, Honnorat J, Nighoghossian N, Manyam B: International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. The Ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology. *J Neurol Sci* 145(2), 205-211 (1997)

Turner R, Howseman A, Rees GE, Josephs O, Friston K: Functional magnetic resonance imaging of the human brain: data acquisition and analysis. *Exp Brain Res* 123(1-2), 5-12 (1998)

Villringer A, Dirnagl U: Coupling of brain activity and cerebral blood flow: basis of functional neuroimaging. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 7(3), 240-276 (1995)

Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RS: Neural correlates of outcome after stroke: a cross-sectional fMRI study. *Brain* 126(Pt 6), 1430-1448 (2003a)

Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, Frackowiak RS: Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study. *Brain* 126(Pt 11), 2476-2496 (2003b)

Weiller C: Imaging recovery from stroke. *Exp Brain Res* 123(1-2), 13-17 (1998)

Weiller C, Chollet F, Friston KJ, Wise RJ, Frackowiak RS: Functional reorganization of the brain in recovery from striatocapsular infarction in man. *Ann Neurol* 31(5), 463-472 (1992)

Weiller C, Ramsay SC, Wise RJ, Friston KJ, Frackowiak RS: Individual patterns of functional reorganization in the human cerebral cortex after capsular infarction. *Ann Neurol* 33(2), 181-189 (1993)

Weiller C, Rijntjes M: Learning, plasticity, and recovery in the central nervous system. *Exp Brain Res* 128(1-2), 134-138 (1999)

Wessel K, Verleger R, Nazarenus D, Vieregge P, Kompf D: Movement-related cortical potentials preceding sequential and goal-directed finger and arm movements in patients with cerebellar atrophy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 92(4), 331-341 (1994)

Wessel K, Zeffiro T, Lou JS, Toro C, Hallett M: Regional cerebral blood flow during a self-paced sequential finger opposition task in patients with cerebellar degeneration. *Brain* 118(Pt 2), 379-393 (1995)

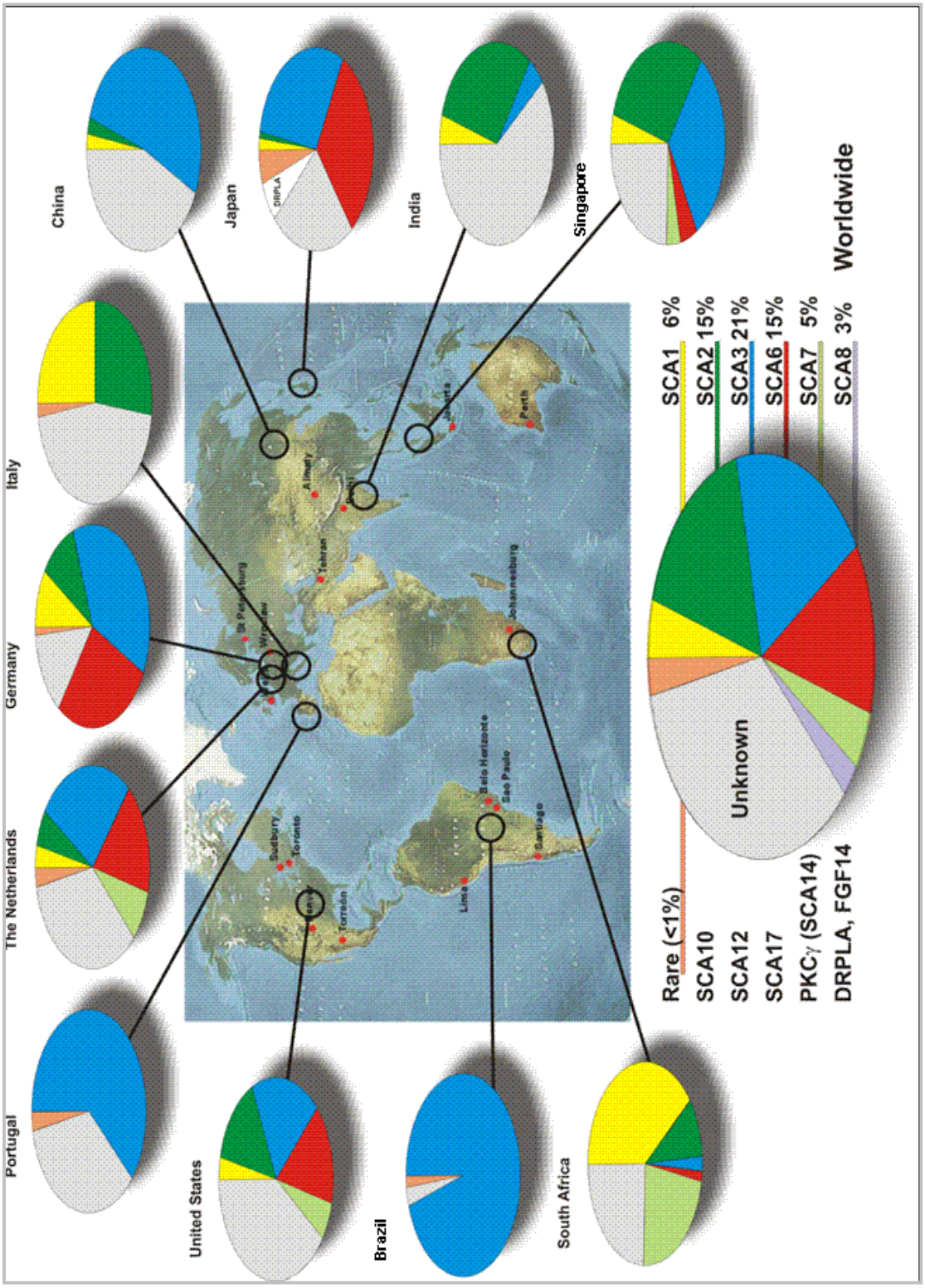
Wüstenberg T, Jordan K, Giesel FL, Villringer A: Physiologische und technische Grenzen der funktionellen Magnetresonanztomographie und die damit verbundenen Konsequenzen für die klinische Anwendung. *Radiologe* 43(7), 552-557 (2003)

7. Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

ADCA	-	Autosomal dominante cerebelläre Ataxien
ANOVA	-	Analysis of variance
BOLD	-	Blood oxygenation level dependent
CCAS	-	Cerebellar cognitive affective syndrome
CCD	-	Crossed cerebellar diaschisis
CMA	-	Cingulate motor area (cingulär motorisches Areal)
EEG	-	Elektroencephalogramm
EPI	-	Echo-Planar-Imaging
FEF	-	Frontal eye field (frontales Augenfeld)
(f)MRT	-	(funktionelle) Magnetresonaztomographie
FoV	-	Field of view
FWHM	-	Full-Width-at-Half-Maximum
ICARS	-	International Cooperative Ataxia Rating Scale
LTD	-	Long-term depression
M1	-	Primary motor cortex (primärer Motorkortex)
MJD	-	Machado-Joseph-Desease (Machado-Joseph-Krankheit)
MNI	-	Montreal Neurological Institute
PEF	-	Parietal eye fields (parietale Augenfelder)
PET	-	Positronenemissionstomographie
PFC	-	Prefrontal cortex (präfrontaler Kortex)
PMA / PMC	-	Premotor area / cortex (prämotorischer Kortex)
rCBF	-	Regional cerebral bloodflow
rCBV	-	Regional cerebral bloodvolume
SCA	-	Spinocerebelläre Ataxien
SEF	-	Supplementary eye field (supplementäres Augenfeld)
SM1	-	Primary sensorimotor cortex (primärer sensomotorischer Kortex)
SMA	-	Supplemantary motor area (supplementärer Motorkortex)
SPM	-	Statistical Parametric Mapping
TAS	-	Total Ataxia Score
TE	-	Time to echo (Echozeit)
TMS	-	Transkranielle Magnetstimulation
TR	-	Time of repetition (Repetitionszeit)

7.2 Prevalence of SCA subtypes around the world



7.3 Molecular Genetics of Autosomal Dominant Cerebellar Ataxias

Disease Name	Gene	Locus	Product
SCA1	*ATXN1*	6p23	Ataxin-1
SCA2	*ATXN2*	12q24	Ataxin-2
SCA3	*ATXN3*	14q24.3-q31	Machado-Joseph disease protein 1
SCA4	*Q9H7K4*	16q22.1	Puratrophin-1
SCA5	*SPTBN2*	11p13	Spectrin beta chain, brain 2
SCA6	*CACNA1A*	19p13	Voltage-dependent P/Q-type calcium channel alpha-1A subunit
SCA7	*ATXN7*	3p21.1-p12	Ataxin-7
SCA8	*KLHL1AS*	13q21	---
SCA9	---	Category not assigned	---
SCA10	*ATXN10*	22q13	Ataxin-10
SCA11	*SCA11*	15q14-q21.3	---
SCA12	*PPP2R2B*	5q31-q33	Serine/threonine protein phosphatase 2A, 55-kd regulatory subunit B, beta isoform
SCA13	*SCA13*	19q13.3-q13.4	---
SCA14	*PRKCG*	19q13.4	Protein Kinase C, gamma type
SCA15	*SCA15*	---	---
SCA16	*SCA16*	8q22.1-q24.1	---
SCA17	*TBP*	6q27	TATA-box binding protein
SCA18	*SCA18*	Reserved 7q22-q32	---
SCA19	*SCA19*	1p21-q21	---
SCA20	*SCA20*	11cen	---
SCA21	*SCA21*	7p21-15	---

SCA22	---	1p21-q23	---
SCA23	---	20p13-12.3	---
SCA25	*SCA25*	2p21-p13	---
SCA26	---	19p13.3	---
SCA27	*FGF14*	13q34	Fibroblast growth factor 14
SCA28		18p11.22-q11.2	---

7. 4 Autosomal Dominant Cerebellar Ataxias associated with Nucleotide Repeats

Disease Name	**Repeat Type/Normal Number**	**Abnormal Repeat Number**
SCA1	CAG/6-44	39-91
SCA2	CAG/≤30	(32)33 - >500
SCA3	CAG/≥47	53-86
SCA6	CAG/≤18	(19)20-33
SCA7	CAG/4-35	≥36 - >450
SCA8	CTG/15-50	(71)80 - >800
SCA10	ATTCT/10-22	280 - >4500
SCA12	CAG/7-31(45)	55-78
SCA17	CAG/25-44	45-63

7.5 Autosomal Dominant Cerebellar Ataxias: Clinical Features

Disease Name	**Percent of all ADCA (Range)**	**Average Onset (Range in Years)**	**Average Duration (Range in Years)**	**Distinguishing Features (All Have Gait Ataxia)**
SCA1	6% (5-27)	4th decade (<10 to >60)	15 years (10-28)	Pyramidal signs, peripheral neuropathy
SCA2	15% (13-24)	3rd - 4th decade (<10 to >60)	10 years (1-30)	Slow saccadic eye movement, peripheral neuropathy, decreased DTRs, dementia
SCA3	21% (11-36)	4th decade (10-70)	10 years (1-20)	Pyramidal and extrapyramidal signs; lid retraction, nystagmus,

				decreased saccade velocity; amyotrophy fasciculations, sensory loss
SCA4	Rare	4th - 7th decade (19-72)	Decades	Sensory axonal neuropathy, deafness
SCA5	Rare	3rd - 4th decade (10-68)	>25 years	Early onset, slow course
SCA6	15%	5th - 6th decade (19-71)	>25 years	Sometimes episodic ataxia, very slow progression
SCA7	5%	3rd - 4th decade (0.5 - 60)	20 years (1-45; early onset correlates with shorter duration)	Visual loss with retinopathy
SCA8	2-5%	39 yrs (18-65)	Normal lifespan	Brisk DTRs and decreased vibration sense
SCA9	Category not assigned			
SCA10	Rare	36 yrs	9 years	Occasional seizures
SCA11	Rare	30 yrs (15-70)	Normal lifespan	Mild, remain ambulatory
SCA12	Rare	33 yrs (8-55)		Early tremor, late dementia
SCA13	Rare	Childhood	Unknown	Mild mental retardation, short stature
SCA14	Rare	28 yrs (12-42)	Decades (1-30)	Early axial myoclonus
SCA15	Rare	Unknown	Decades	Pure ataxia, very slow progression
SCA16	Rare	39 yrs (20-66)	1-40 years	Head tremor
SCA17	Rare	6-34 yrs	>8 years	Mental deterioration
SCA19	Rare	34 years (20-45)	Decades	Cognitive impairment, myoclonus, tremor
SCA20	Rare	46 years (19-64)	Decades	Early dysarthria, dystonia, dentate calcification
SCA21	Rare	6-30 yrs	Decades	Mild cognitive impairment
SCA22	Rare	10-46 yrs	Decades	Slowly progressive ataxia
SCA23	Rare	5th-6th decade	>10 years	Late-onset ataxia and sensory loss
SCA25	Rare	1.5-39 yrs	Unknown	Sensory neuropathy

SCA26	Rare	26-60 yrs	Unknown	Ataxia, dysarthria, irregular visual pursuits
SCA27	Rare	11 yrs (7-20)	Decades	Dyskinesia, cognitive deficits
SCA28	Rare	19.5 yrs (12-36)	Decades	Nystagmus, ptosis

Abbildung (7.2) und Tabellen (7.3 – 7.5) aus: Thomas D Bird, MD, (Updated 01.02.2006). *Hereditary Ataxia Overview*. In: GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource (database online). Copyright, University of Washington, Seattle. 1997-2006. Available at **http://www.genetests.org**. Accessed 02.03.2006

8. Danksagung

Zunächst möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Detlef Kömpf für die Möglichkeit zur Durchführung dieser Studie danken. Herrn Prof. Dr. med. Dirk Petersen, Direktor des Institutes für Neuroradiologie, danke ich für die Gelegenheit zur Nutzung des MRT-Gerätes.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Nitschke. Zutaten wie Motivation, Zuversicht, Begeisterung für die Thematik, Zuverlässigkeit und hilfreiche Unterstützung in allen Phasen der Arbeit ergaben das Rezept für eine sehr motivierende, intensive und konstruktive Betreuung, wie sie besser nicht hätte sein können. Vielen herzlichen Dank für...einfach alles!

Ebenfalls danken möchte ich Herrn Dipl.-Ing. Christian Erdmann, der an Durchführung und Gelingen dieser Arbeit einen maßgeblichen Anteil hatte. Zu erwähnen sind hierbei insbesondere die Unterstützung bei der Versuchsdurchführung und anschließenden Datenauswertung sowie die unermüdliche und geduldige Weggeleitung durch den „Dschungel SPM“.

Natürlich möchte ich auch allen Probanden und Patienten für die Teilnahme an dieser Studie herzlich danken. Insbesondere die Patienten nahmen den für sie meist sehr beschwerlichen Weg und die Anstrengungen der Messung stets hochmotiviert auf sich.

An dieser Stelle sei auch den zwei wichtigsten Menschen in meinem Leben gedankt, denen diese Arbeit gewidmet ist:
Meiner Mutter Petra Riesel danke ich für ihre Unterstützung, die mir nicht nur während dieser Dissertation half, sondern schon bei vielen Dingen. Ich bin sehr dankbar für alles, was sie mir in meinem Leben ermöglicht hat und dafür, dass sie mit ihrer Fürsorge und Liebe immer für mich da ist.
Meinem Ehemann Martin Körper danke ich dafür, dass er mir stets bedingungslos mit Rat und Tat zur Seite stand und mich dabei tapfer durch alle Höhen und Tiefen dieser Arbeit begleitet hat. Ich bin sehr dankbar für die Kraft und Motivation, die er mir in den schwierigen Phasen gab und sehr froh, ihn an meiner Seite zu haben.

9. Lebenslauf

Lebensdaten

Name:	Körper
Geburtsname:	Riesel
Vorname:	Janine
Geburtstag und -ort:	27.11.1981 in Hamburg
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Konfession:	evangelisch-lutherisch
Familienstand:	verheiratet
Eltern:	Uwe Riesel, Starkstromelektriker Petra Riesel, geb. Meyer, Bankkauffrau
Geschwister:	Keine

Schule

1992 - 2001	Privates, staatlich anerkanntes katholisches Gymnasium Sankt-Ansgar-Schule
2000	Schüleraustausch nach Eldorado, Argentinien (2 Monate)
2001	Abitur

Studium

2001-2008	Medizinstudium an der Universität zu Lübeck
2003	Physikum
2005	Famulatur im Hospital Santo Tomás, Panama-Stadt (Radiologie und Gefäßchirurgie, 6 Wochen)
2006	Famulatur im Hospital Universitario de Guadalajara, Spanien (Gynäkologie, 4 Wochen)
2006	Praktisches Jahr *1. Tertial: Radiologie, UK-SH Campus Lübeck* *2. Tertial: Innere Medizin, Sana Kliniken Lübeck GmbH* *3. Tertial: Chirurgie, Hospital Civil de Guadalajara, Mexiko*
2008	2. Ärztliche Prüfung

Beruf

seit August 2008	Assistenzärztin in der Abteilung für Radiologie und Nuklearmedizin, Sana Kliniken Lübeck GmbH (Leiter: Dr. med. Wolfram Höche)

Promotion

2004 - 2008		Doktorandentätigkeit in der Klinik für Neurologie der Universität zu Lübeck
	2004-2005	*Planung und Durchführung der Messungen*
	2005-2008	*Auswertung der Ergebnisse und Schreiben der Dissertation*

10. Publikationen

Aus dieser Dissertation ist bis jetzt folgende Publikation hervorgegangen:

Abstract:

Riesel J, Binkofski F, Erdmann C, Klein C, Kömpf D, Wolters A, Rolfs A, Nitschke M:

Kompensationsmechanismen innerhalb des zerebro-zerebellären Netzwerkes zur Steuerung von Augen- und Handbewegungen bei Patienten mit hereditärer spinocerebellärer Ataxie (SCA). *Akt Neurol* 32 Suppl. 4, S235 (2005)

(Posterpräsentation auf dem 78. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie in Wiesbaden am 23. September 2005)