

**Aus dem
Zentrum für Neurologie der Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Allgemeine Neurologie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Weller**

**Zur neuronalen Repräsentation bimanuellen Lernens
im menschlichen Gehirn:
Untersuchungen mit funktioneller
Kernspintomographie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Jessica Hansmann
aus
Braunschweig**

2006

Dekan: Professor Dr. I.B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. Gerloff

2. Berichterstatter: Frau Professor Dr. I. Krägeloh-Mann

Meinen lieben Eltern

2.4.2.1.3	Normalisierung	53
2.4.2.1.4	Glätten	53
2.4.3	Statistische Auswertung	54
2.5	Dateninterpretation	55
2.5.1	Clusteranalyse mit Hilfe von Kontrasten	55
2.5.2	„Fixed-Effect“-Analyse	56
2.5.3	„Random-Effect“-Analyse	56
2.5.4	Parametrische Analyse	57
3.	<u>Ergebnisse</u>	58
3.1	Verhaltensdaten	58
3.1.1	Korrekt ausgeführte Tastendrücke	58
3.1.2	Korrekt ausgeführte Sequenzen	60
3.2	Bimanuelles Experiment	62
3.2.1	Gemittelte Aktivierungen im Vergleich zur Ruhebedingung	62
3.2.2	Aktivierungen der einzelnen Blöcke im Vergleich zur Ruhebedingung	63
3.2.3	Frühe Lernphase vs. späte Lernphase	70
3.2.4	Späte Lernphase vs. frühe Lernphase	72
3.2.5	Parametrische Analyse	73
3.3	Kontrollexperiment 1: Unimanuelles Lernen	75
3.3.1	Gemittelte Aktivierungen im Vergleich zur Ruhebedingung	75
3.3.2	Aktivierungen der einzelnen Blöcke im Vergleich zur Ruhebedingung	77
3.3.3	Frühe Lernphase vs. späte Lernphase	85
3.3.4	Späte Lernphase vs. frühe Lernphase	88
3.3.5	Parametrische Analyse	88
3.4	Kontrollexperiment 2: Repetition ohne Lernen	90
3.4.1	Bimanuelles Experiment	90
3.4.2	Unimanuelles Experiment, rechte Hand	92
3.4.3	Unimanuell Experiment, linke Hand	94
4.	<u>Diskussion</u>	98
4.1	Verhaltensdaten	99
4.2	Bimanuelle Bewegungen und ihre neuronale Repräsentation	101
4.3	Bimanuelles Lernen und dessen neuronale Repräsentation	107
4.4	Vorschlag eines Modells zu bimanuellem Lernen	121
5.	<u>Zusammenfassung</u>	127
6.	<u>Literaturverzeichnis</u>	130
7.	<u>Anhang</u>	148
7.1	Abkürzungsverzeichnis	148
7.2	Publikation	149
7.3	Danksagung	150
7.4	Lebenslauf	151

1. Einleitung

Klavierspielen ist eine der beliebtesten Arten zu musizieren, kann den Amateur jedoch recht schnell an den Rand der Verzweiflung bringen. Es gibt nicht wenige, die es irgendwann wieder aufgeben, weil sie keinen Erfolg sehen. Gleiches wird berichtet über das Erlernen von Schreiben auf einer Computertastatur. Viele Menschen begnügen sich am Ende lieber mit dem umgangssprachlich genannten „Zwei-Finger-Suchsystem“.

Woran liegt das? Die Schwierigkeit beim Klavierspielen und beim Zehn-Finger-Schreiben auf einer Tastatur liegt in der Kombination unterschiedlicher Bewegungen beider Hände. Dabei müssen nicht nur die Hände, sondern insbesondere die Fingerbewegungen in bestimmter Reihenfolge koordiniert werden. Bimanuelle Koordination von Fingerbewegungen, die erst gelernt werden müssen, ist eine der höchsten Anforderungen an das motorische System. Das Erlernen bestimmter Bewegungsmuster kann unter Umständen Stunden, Monate oder Jahre dauern, bis sie präzise und perfekt ausgeführt werden können.

Was ist also das Besondere an bimanuellen Bewegungen? Wie lernt das Gehirn, solche Bewegungen zu koordinieren und sie schließlich zu automatisieren? Und welche Strukturen des Gehirns sind dafür verantwortlich? Diese Fragen sind zentrales Thema der vorliegenden Arbeit.

Das Vorläuferexperiment wurde mittels EEG durchgeführt und bildet mit seinem Resultat die Basis für den Aufbau dieser Studie (Andres *et al.*, 1999). Ziel war es, mittels einer Kohärenzanalyse interhemisphärische Verbindungen während des Erlernens von bimanuellen Fingersequenzen zu untersuchen.

Der Aufbau der Vorläuferstudie ähnelt größtenteils dem der vorliegenden Studie (s. 2.1). Die Probanden ($n = 18$) verzahnten zwei unimanuelle überlernte Sequenzen in eine neue bimanuelle Sequenz. Konnte diese dreimal hintereinander korrekt gespielt werden (frühes Lernstadium), wurden Verhaltensdaten (Tastendrucke), EEG und EMG während einer Serie von

kompletten Sequenzen aufgenommen. Nach dieser Serie begann eine 30minütige Trainingszeit, in der die Probanden die verzahnte Sequenz übten. Eine zweite Bewegungsserie schloß sich dieser Trainingszeit an und wurde „spätes Lernstadium“ genannt. Unimanuelle und repetitive Kontrollen wurden genau wie später für dieses Experiment beschrieben durchgeführt.

Hauptergebnis bestand in einem Anstieg der TRCoh (s. 1.6.4.1) als Merkmal für eine verstärkte interhemisphärische Kopplung in der frühen Phase des bimanuellen Lernens. Diese wurde hauptsächlich zwischen prämotorischen und sensomotorischen Arealen detektiert (Abb. 1).

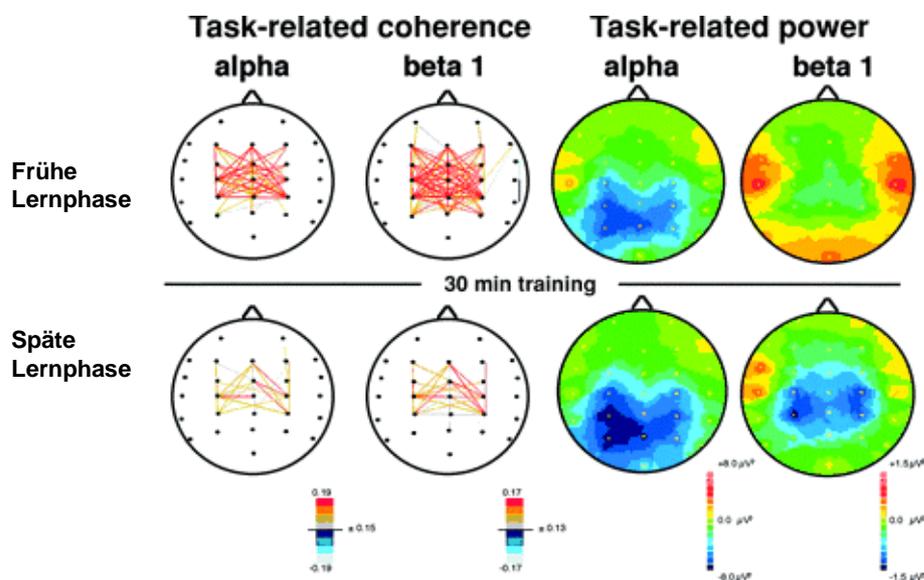


Abb.1: EEG-Vorläuferexperiment; interhemisphärische Verbindungen während der Früh- und Spätphase von bimanuellem Lernen.

Die Trainingsphase führte zu einer deutlichen Verbesserung der feinmotorischen Leistung, während gleichzeitig die interhemisphärische Kopplung (TRCoh) sank.

Die Vorläuferstudie belegt demnach eine verstärkte interhemisphärische Kopplung im frühen Lernstadium als ein spezifisches Korrelat für bimanuelles Lernen, welche durch Training gezielt moduliert werden kann.

1.1 Grundlagen der Willkürmotorik

Die Motorik gehört zu den am höchsten entwickelten Systemen der Natur und ermöglicht den Lebewesen langsame und schnelle, präzise und gezielte Bewegungen. Motorische Zentren sind in fast allen Bereichen des zentralen Nervensystems von der Großhirnrinde bis zum Rückenmark zu finden. Viele dieser Zentren haben sich in der Entwicklungsgeschichte spezialisiert, so dass bei der Ausführung von Bewegungen durch eine enge Verknüpfung dieser Areale eine gleichzeitige (parallele) Zusammenarbeit möglich ist. Eine vollständige Bewegung besteht zunächst aus einem Handlungsantrieb, dem die Entwicklung und Planung einer Strategie folgt. Diese Strategie wird in ein Bewegungsprogramm umgesetzt und schließlich ausgeführt.

Die Hauptkomponenten des motorischen Systems, die diesen Antrieb zu einer Ausführung bringen, befinden sich im Neokortex, im Hirnstamm, im Rückenmark, sowie in den Basalganglien und im Kleinhirn. Bei den motorischen Arealen des Neokortex handelt es sich um den primär motorischen Kortex (M1) und die prämotorischen (PM), supplementärmotorischen (SMA) und cingulären motorischen (CMA) Hirnregionen, welche afferent und efferent untereinander verbunden sind. Diese Strukturen können das Rückenmark direkt durch die Pyramidenbahn und indirekt durch extrapyramidale Bahnen im Hirnstamm beeinflussen.

Die Pyramidenbahn (Tractus corticospinalis) ist die größte und bedeutendste motorische Bahn des Rückenmarks und spielt eine wichtige Rolle bei feinmotorischen Bewegungen. Ihren Ursprung nimmt sie zu 40-60% vom Lobus frontalis (30-50% aus M1 und 10-30% aus PM, SMA und CMA), aber zu 40-60% auch aus dem Lobus parietalis (Toyoshima und Sakai, 1982). Aus den Betzschen Riesenzellen in M1 entspringen die dicksten Fasern mit höchster Leitgeschwindigkeit (70 m/s), die aber nur einen geringen Anteil der Pyramidenbahn ausmachen (etwa 4 %). Großteils leiten die Fasern mit niedrigen Geschwindigkeiten (ab 7 m/s).

Der Tractus corticospinalis verläuft durch das Crus posterius der inneren Kapsel (Capsula interna) zum ventralen Anteil des Mittelhirns. Er kreuzt zu 70-90% in den Pyramiden in der Medulla oblongata (Decussatio pyramidum) und steigt als Tractus corticospinalis lateralis im dorsalen Teil des Rückenmarks hinab. Die ungekreuzten Fasern verlaufen als Tractus corticospinalis ventralis im Vorderstrang abwärts. Durch die beiden Tractus wird dem Motorkortex die Kontrolle über die Motoneurone, die zusammen mit den alpha-Motoneuronen des Rückenmarks die motorische Endstrecke zur Muskulatur darstellen, ermöglicht.

Bei den extrapyramidalen Bahnen handelt es sich um alle motorischen Projektionen, die nicht in der Pyramidenbahn verlaufen. Sie haben ihren Ursprung im Nucleus ruber (Tractus rubrospinalis), in der Formatio reticularis (Tractus reticulospinalis) und den Nuclei vestibulares (Tractus vestibulospinalis).

Mit Ausnahme des Tractus rubrospinalis sind diese Bahnen vor allem für die Haltungskontrolle zuständig und beeinflussen Motoneurone, die axiale und proximale Muskeln innervieren. Somit sind sie hauptsächlich verantwortlich für Massenbewegungen von Rumpf- und Extremitätenmuskulatur. Die Funktion des Tractus rubrospinalis ähnelt der des Tractus corticospinalis, indem bevorzugt zielgerichtete Bewegungen hauptsächlich der Arme und Hände vermittelt werden.

Pyramidale und extrapyramidale Bahnen stellen keine vollkommen eigenständigen Systeme dar. Beide Systeme ergänzen sich und greifen bei den meisten Bewegungen synergistisch ineinander.

Sowohl der motorische Kortex als auch das Rückenmark und der Hirnstamm stehen unter der Kontrolle von zwei subkortikalen Gebieten: dem Kleinhirn und den Basalganglien. Diese sind weitgehend über zwischengeschaltete thalamische Strukturen mit dem motorischen Kortex verknüpft.

Das Kleinhirn übt die Kontrolle im Wesentlichen durch eine gesteigerte Bewegungsgenauigkeit mittels Feinabstimmung von absteigenden motorischen Befehlen und den Informationen über die daraus folgende Handlung aus.

Die Basalganglien erhalten Afferenzen aus allen Gebieten der Großhirnrinde und verarbeiten diese motorischen Impulse zusammen mit den Informationen aus dem Kleinhirn entweder bahnend oder unterdrückend. Somit dienen die Basalganglien vornehmlich der Bewegungsprogrammierung.

1.2 Sequentielle Fingerbewegungen

Die meisten Bewegungen der Finger laufen unter Alltagsbedingungen zumeist unbewußt ab, sie werden täglich benötigt und müssen nicht mehr gelernt werden. Müssen jedoch neue Fingerbewegungen erlernt werden wie es beispielsweise beim Klavierspielen der Fall ist, muß sich das Gehirn erst auf diese neue Herausforderung einstellen. Interessanterweise ist dabei nicht die Fingerbewegung per se die Schwierigkeit, sondern die Einbettung dieser in eine Serie von Bewegungsabläufen (Seitz *et al.*, 2001).

Fingerbewegungen können daher grob in zwei Kategorien eingeteilt werden: zum einen sind dies einfache Bewegungen eines einzelnen Fingers wie z.B. repetitive Extensionen, die ohne Training fehlerfrei ausgeführt werden können. Zum anderen gibt es komplexe Bewegungen einzelner oder auch mehrerer Finger, deren Ausführung unüblich und schwierig ist und ein hohes Maß an Training benötigt. Komplexität ist dabei allerdings kein definiertes Kriterium, sondern verschiedene Faktoren verwandeln eine einfache in eine komplexe Bewegung. Diese Faktoren können Länge eines Bewegungsablaufes (Sadato *et al.*, 1996), Bewegungsauswahl (Lang *et al.*, 1989; Sadato *et al.*, 1996) und -vorbereitung (Alexander und Crutcher, 1990; Kawashima *et al.*, 1994), sowie Geschwindigkeit (Karni *et al.*, 1995) darstellen.

Sequentielle Fingerbewegungen gehören zu komplexen Bewegungen, deren Schwierigkeit in der Auswahl einzelner Finger nacheinander liegt. Ein

bekanntes Beispiel für das Ausführen von sequentiellen Fingerbewegungen ist das Klavierspielen.

Verschiedene Studien untersuchen unterschiedliche Muster von sequentiellen Bewegungen, um Grundlagen von Komplexität und deren Auswirkung auf kortikale Aktivierungen zu untersuchen. Einige von ihnen sollen hier kurz beispielhaft erklärt werden (1 = Zeigefinger, 2 = Mittelfinger, 3 = Ringfinger, 4 = kleiner Finger).

Mehrere Studien mit EEG (Manganotti *et al.*, 1998; Andres *et al.*, 1999; Hummel *et al.*, 2002), Transkranielle Magnetstimulation (Gerloff *et al.*, 1997) und Positron-Emissions-Tomographie (Catalan *et al.*, 1998) verwendeten Fingersequenzen mit ansteigender Komplexität. Die einfachste Version ist dabei das Spielen einer sogenannten Tonleiter, bei der die Finger der Reihe nach bewegt werden (1-2-3-4 1-2-3-4). Schwieriger wird die Ausführung von Sequenzen, bei der keine Regelmäßigkeit zu erkennen ist, und die Reihenfolge der Fingerbewegungen und damit die Auswahl der Finger erlernt werden muß (1-2-3-4 1-3-2-4). Die Komplexität nimmt weiter zu mit der Länge dieser Sequenzen und dementsprechend mit der Anzahl von Fingerbewegungen (1-2-3-4 1-3-2-4 4-2-3-1 4-3-2-1).

Auch in bildgebenden Studien ist das Erlernen und Anwenden von sequentiellen Fingerbewegungen vielfach untersucht.

Sadato *et al.* verwendeten in ihren PET-Studien zum einen (1997) akustisch getriggerte bimanuelle Spiegel- (linke Hand: 1 2 3 4, rechte Hand: 1 2 3 4) und Parallelbewegungen (linke Hand: 1 2 3 4, rechte Hand: 4 3 2 1), und zum anderen (1996) Finger-Daumen-Oppositionsbewegungen mit vier verschiedenen Sequenzen von ansteigender Länge und Komplexität.

In einer Studie von Gordon *et al.* (1998) mußten die Probanden auf einem Keyboard mit einem Finger entweder einen Buchstaben repetitiv oder unterschiedliche Buchstaben und mit mehreren Fingern ebenfalls unterschiedliche Buchstaben bis hin zu ganzen Sätzen spielen.

Die genannten Studien haben gemeinsam, dass die Probanden die sequentiellen Bewegungen vor der Untersuchung bereits gelernt haben. Es gibt jedoch auch andere, bei denen das Erlernen von Sequenzen im Vordergrund

steht. Auch hier gibt es bereits eine Reihe von bildgebenden Studien. Karni *et al.* (1995) benutzten in einer fMRT-Studie Finger-Daumen-Oppositionen der nicht-dominanten Hand (4-1-3-2-4 und 4-2-3-1-4), die die Probanden so schnell wie möglich ausführen sollten. Ebenfalls in einer fMRT-Studie untersuchten Sakai *et al.* (1998) das Drücken eines Buttons mit dem Zeige- und Mittelfinger in einer vorgegebenen Reihenfolge nach dem Trial-und-Error-Prinzip.

Die Komplexität der bimanuellen Fingersequenzen in dieser Studie ist begründet auf die Einbeziehung beider Hände und die Unregelmäßigkeit und die Länge der Sequenz.

1.3 Für das Erlernen bimanueller Bewegungen relevante motorische Areale

Speziell für das Erlernen bimanueller Bewegungen sind besondere Areale und deren Verknüpfung notwendig, auf die im Folgenden näher eingegangen werden soll.

1.3.1 Primär motorischer Kortex

1.3.1.1 Anatomie

Bereits 1871 entdeckten Gustav Fritsch und Eduard Hitzig den primär motorischen Kortex (M1), als sie bei einem Hund zeigen konnten, dass eine Reizung des vorderen Teils der Großhirnrinde Muskelbewegungen der kontralateralen Seite verursacht. Heutzutage ist bekannt, dass M1 die Area 4 nach Brodmann (BA 4) präsentiert und sich von der Tiefe des Sulcus centralis bis an die freie Oberfläche des Gyrus präcentralis erstreckt. Auf der medialen Hemisphärenoberfläche dehnt er sich bis an den Rand des Sulcus cinguli aus. Wie andere Gebiete des Neokortex kann auch M1 und mit ihm der gesamte motorische Kortex cytoarchitektonisch in fließend ineinander übergehende

Schichten eingeteilt werden. Von außen nach innen handelt es sich dabei um die Molekularschicht (I), die äußere Körnerschicht (II), die äußere Pyramidenschicht (III), die innere Körnerschicht (IV), die innere Pyramidenschicht (V) und die multiforme Schicht (VI).

Im Gegensatz zu dem granulären Kortex mit einer extrem stark entwickelten Körner- und nur schwach ausgebildeten Pyramidenschicht wie z.B. bei der somatosensiblen Rinde, wird der motorische Kortex zu dem agranulären Kortex mit sehr ausgeprägten Pyramidenzellschichten und nur schwach bis gar nicht vorhandenen Schichten II und IV gezählt (Trepel, 2004).

Cytoarchitektonisch unterscheidet sich M1 von den anderen Arealen des Motokortex durch die Betzschen Riesenzellen in der Schicht V. Hierbei handelt es sich um sehr große Pyramidenzellen, von denen die Pyramidenbahn ausgeht. Diese Zellen besitzen ein langes myelinisiertes Axon und garantieren so eine schnelle Erregungsfortleitung in Richtung Hirnstamm und Rückenmark. Weiterhin zeigen sowohl M1 wie auch die anderen motorischen Kortexareale eine somatotope Organisation in Bezug auf die Körperperipherie und enthalten Karten von Kopf, Körper und Gliedmaßen (Homunculus).

1.3.1.2 Funktion

Die bereits beschriebenen Betzschen Riesenzellen verdeutlichen die Funktion von M1. Die direkte kortikospinale Projektion über diese Zellen zu den Motoneuronen (Tractus corticospinalis) verleihen M1 die oberste Stelle in der Hierarchie des motorischen Kortex und damit eine direkte Kopplung an die Exekution von motorischen Bewegungen.

Das traditionelle Konzept des primären Motorkortex als reinem Schalter für Willkürmotorik gilt heute allerdings als nicht mehr zutreffend. Es ist bekannt, dass das Ausmaß der Aktivierung von Neuronen in M1 korreliert ist mit Handgeschicklichkeit und Kontrolle von Bewegungsparametern (Georgopoulos *et al.*, 1982; Lurito *et al.*, 1991; Fu *et al.*, 1993) und Kraft (Evarts *et al.*, 1968, Georgopoulos *et al.*, 1992; Maier *et al.*, 1993). Es mehren sich die Hinweise,

dass M1 bereits sehr früh in der Planung von Bewegungen involviert ist (Georgopoulos *et al.*, 1991; 1993) und über die reine Schalterfunktion hinaus an komplexen Prozessen wie motorischem insbesondere bimanuellem Lernen maßgeblich beteiligt ist.

Bewegungen der nicht-dominanten Hand verursachen eine signifikante bilaterale Aktivierung von M1 und werden mit einer verstärkten Komplexität begründet (Rao *et al.*, 1993). Die EEG-Studie von Hummel *et al.* (2002) belegt jedoch auch eine ansteigende Aktivierung des ipsilateralen M1 mit zunehmender Komplexität der auszuführenden Sequenz mit der dominanten rechten Hand.

Studien mit funktioneller Bildgebung (Stephan *et al.*, 1999; Jäncke *et al.*, 2000) und EEG (Andres *et al.*, 1999) zeigen eine bilaterale Aktivierung von M1 während bimanueller Bewegungen. Dabei kann nicht genau unterschieden werden, ob dadurch die exekutive Funktion von M1 und somit ein Abbild des Schalters oder die verstärkte Komplexität der Aufgabe belegt wird (Jäncke *et al.*, 2000).

Einen Unterschied zwischen unimanuellen und bimanuellen Bewegungen mit einem Joystick konnten Donchin *et al.* (1998) in ihrer Studie mit Affen darlegen. Es konnte gezeigt werden, dass die meisten Neuronen in M1 spezifisch in Zusammenhang mit bimanuellen Bewegungen in einer Weise aktiviert werden, die sich stark von der Aktivität unterscheidet, die dieselben Neuronen während unimanueller Bewegungen darlegen.

1.3.2 Prämotorischer Kortex

1.3.2.1 Anatomie

Der Ausdruck „prämotorische Kortex“ (PM) wurde 1991 von Dum and Strick angewandt für das laterale Gebiet des frontalen agranulären Kortex rostral zu M1 und beinhaltet den lateralen Teil von BA 6. Der PM der Primaten ist heterogen und wird funktionell eingeteilt in einen mehr dorsolateralen (dPM)

und einen ventrolateralen (vPM) Teil. Der dorsolaterale Anteil erhält Afferenzen aus parietalen und präfrontalen Arealen, während der ventrolaterale Teil zu den oben genannten Afferenzen noch verbunden ist mit der anterior parietalen Region im Intraparietalsulcus.

1.3.2.2 Funktion

Der PM ist laut früheren Studien nicht nur an der Ausführung komplexer Sequenzen beteiligt (Grafton *et al.*, 1992; Halsband *et al.*, 1993; Rao *et al.*, 1993; Shibasaki *et al.*, 1993; Gordon *et al.*, 1998), sondern ist Teil eines parieto-frontalen Netzwerkes, welches insbesondere bei ansteigender Komplexität einer Aufgabe eine visuomotorische Kontrollinstanz darstellt (Wise *et al.*, 1997; Hamsei *et al.*, 2002). Weiterhin scheint der PM bei Generierung von Sequenzen aus dem Gedächtnis und deren Koordination in einen präzisen Zeitplan eine Rolle zu spielen (Sadato *et al.*, 1996). Dies wird unterstützt durch Einzelzellanalysen an Affen, in denen eine Beteiligung des PM bei der Vorbereitung (Alexander und Crutcher, 1990; Georgopoulos *et al.*, 1993; Tanji *et al.*, 1994) und bei der Ausführung von erinnerten sequentiellen Bewegungen (Mushiake *et al.*, 1991; Kurata *et al.*, 1993) gezeigt wird. Der PM wird ebenfalls bei dem Erlernen einer Sequenz von akustisch vorgegebenen Fingerbewegungen nach dem Trial-und-Error-Prinzip aktiviert (Jenkins *et al.*, 1994).

Untersuchungen über Aktivierungen des PM bei bimanuellen Bewegungen sind bisher nur sehr unvollständig. Sadato *et al.* (1997) vermuteten in ihrer Studie, dass der rechte dPM und die SMA „falsche“ Spiegelbewegungen bei bimanueller Koordination unterdrücken. Auch Kermadi *et al.* (2000) belegten in ihrer Studie mit Affen, dass der dPM zusammen mit M1, dem PPC, der CMA und der SMA verantwortlich ist für bimanuelle sequentielle Koordination.

Die sensomotorischen Eigenschaften der neuronalen Aktivität des vPM lassen vermuten, dass der vPM eine spezielle Rolle dabei spielt, motorische

Interaktionen mit visuellen Objekten zu selektieren und zu lenken (Schieber, 2000; Hoshi und Tanji, 2004).

1.3.3 Supplementär-motorisches Areal

1.3.3.1 Anatomie

Das supplementär-motorische Areal (SMA) befindet sich im Lobus frontalis auf der medialen Hemisphärenoberfläche direkt vor dem primären motorischen Cortex und reicht wie dieser bis zum Beginn des Sulcus cinguli. Sie wird funktionell eingeteilt in einen mehr rostralen (pre-SMA, BA 6) und einen mehr kaudalen Anteil (SMA-proper, BA 3).

1.3.3.2 Funktion

In den bisherigen Studien kristallisieren sich zwei wesentliche Funktionen der SMA heraus: Bewegungsplanung und –initiierung (Kornhuber und Deecke, 1965; Brinkman und Porter, 1979; Thaler *et al.*, 1988; Rao *et al.*, 1993; Tanji *et al.*, 1994) und die Kontrolle komplexer Bewegungen (Roland *et al.*, 1980; Brinkman *et al.*, 1984; Lang *et al.*, 1990; Shibasaki *et al.*, 1993; Tanji und Shima, 1994; Wiesendanger *et al.*, 1996; Grafton *et al.*, 1996).

Einige Autoren unterteilen die Funktionen der SMA auf deren zwei Areale. Komplexere Aspekte von motorischem Verhalten lokalisieren sie eher in der pre-SMA, „exekutive“ Prozesse in der SMA-proper (Stephan *et al.*, 1995; Grafton *et al.*, 1996; Passingham *et al.*, 1996).

Der Beitrag der SMA zu bimanueller Koordination ist umstritten. Studien von Brinkman *et al.* (1981) und Freund *et al.* (1990) konnten zeigen, dass Läsionen der SMA bimanuelle koordinierte Bewegungen unterbrechen. Jäncke *et al.* (2000) sehen die SMA sogar als maßgebend für bimanuelle und nicht für unimanuelle Sequenzen.

Die SMA gilt als ein Kandidat für die Hauptrolle in Form einer übergeordneten Struktur bei der Kontrolle bimanueller Bewegungen (Brinkman *et al.*, 1984; Tanji *et al.*, 1988). Rouiller *et al.* (1994) gehen davon aus, dass die starken intra- und interhemisphärischen Verbindungen zwischen der SMA, dem prämotorischen Kortex und M1 eine Bahnung der interhemisphärischen Kohärenz durch die SMA vermuten lassen.

Im Gegensatz dazu postulieren Kermadi *et al.* (1997), dass Tiere mit reversibler Inaktivierung der SMA weiterhin fähig sind zu koordinierten Bewegungen der zwei Unterarme und Hände. Kinematische Analysen von Effekten eindeutig definierter SMA-Läsionen zeigten eine überraschende Präzision und Stabilität in der Interaktion beider Hände in Zielbewegungen, so dass Kazennikov *et al.* (1994; 1998) und Wiesendanger *et al.* (1996) der SMA zwar eine wichtige Funktion zusprechen, sie aber keinesfalls die wichtigste Struktur bei der Ausführung bimanueller Aufgaben repräsentiert.

1.3.4 Cingulärer motorischer Kortex

1.3.4.1 Anatomie

Der cingulär motorische Kortex, („Cingulate motor area“, CMA) liegt im Sulcus cinguli (BA 24) in der Tiefe des frontalen Kortex parallel zur pre-SMA (anteriore CMA) und parallel zur SMA-proper (posteriore CMA). Gemeinsam mit der SMA wird er allgemein als mesialer Kortex bezeichnet.

1.3.4.2 Funktion

Sowohl in anatomischen als auch in elektrophysiologischen Studien wird die CMA heute zu den für die Bewegungskontrolle (Gates und Bradshaw, 1977; Mavlov, 1980; Peters, 1985;) und Bewegungsausführung (Dettmers *et al.*, 1995; Picard und Strick, 1996) wichtigen Areale gezählt. Einige Autoren sprechen

diese Funktion nur der posterioren CMA zu (Muakkassa und Strick, 1979; Shima *et al.*, 1991; Dum und Strick 1991, Dettmers *et al.*, 1995), während andere Studien dem anterioren Cingulum eine wichtige Rolle bei höherer motorischer Kontrolle, insbesondere Bewegungsinitiation, -motivation und zielgerichtete Aktionen ähnlich der SMA zusprechen (Decety *et al.*, 1994; Paus *et al.*, 1993).

Tierphysiologische Studien belegen eine Aktivität der CMA im Zusammenhang mit Fingerbewegungen, Greifen, Heben und Halten eines Objektes (Shima *et al.*, 1991; Cadoret und Smith, 1995; 1997). Weiterhin konnten Kermadi *et al.* (2000) zeigen, dass bei unimanuellen Bewegungen die Mehrheit der CMA-Neuronen aktiv ist, sowohl bei kontralateralen wie auch bei ipsilateralen Bewegungen. Auch bei Menschen scheint eine bilaterale Beteiligung der CMA während unimanueller Bewegungen der linken Hand vorzuliegen.

Die Integrität der CMA und/oder ihre Verbindungen sind eventuell nötig, um unimanuelle Unabhängigkeit sicherzustellen und eine exakte Koordination zwischen beiden Händen zu erleichtern (Stephan *et al.*, 1999). Dies zeigt auch der Anstieg des regionalen zerebralen Blutflusses der CMA bei motorischem Lernen (Deiber *et al.*, 1997).

In Hinblick auf bimanuelle Bewegungen wurde die CMA bisher noch nicht ausreichend untersucht. Mediale frontale Gebiete insbesondere die CMA scheinen entscheidend zu sein für die zeitliche Koordination von bimanuellen Bewegungen. Läsionen der anterioren CMA können ein bimanuelles motorisches Defizit zur Folge haben (Stephan *et al.*, 1996). Wie bereits erwähnt, belegen Kermadi *et al.* (2000) in ihrem Tierexperiment eine entscheidende Rolle der CMA in der Kontrolle von bimanuellen sequentiellen Bewegungen.

Im Großen und Ganzen ist die genaue Funktion der CMA noch nicht vollständig geklärt, so dass weitere Studien nötig sein werden, um eine klare Aussage machen zu können.

1.3.5 Präfrontaler Kortex

1.3.5.1 Anatomie

Der präfrontale Kortex gehört zu den Assoziationsarealen des Neokortex und befindet sich rostral des prämotorischen Kortex bis hin zum Frontalpol reichend. Er wird grob eingeteilt in einen superioren (BA 9, BA 46) und inferioren dorsolateralen (BA 10), orbitalen (BA 47) und ventralen (BA 11, BA 12, BA 47) Teil. Als Zeichen seiner Integrationsfunktion ist der präfrontale Kortex auf multiple Weise mit anderen Bereichen des Kortex verbunden. Die orbitofrontale Region wird afferent und efferent primär vom limbischen System und der olfaktorischen Rinde versorgt, während der dorsolaterale Bereich hauptsächlich afferent und efferent verbunden ist mit dem Parietal- und Temporallappen, dem Hippokampus und dem medialen Thalamus, sowie den motorischen und sensorischen Arealen (Schmidt, Schaible).

1.3.5.2 Funktion

Eine Beteiligung des präfrontalen Kortex während explizitem Lernen eines neuen motorischen Verhaltens ist durch mehrere Studien belegt (Jenkins *et al.*, 1994; Schlaug *et al.*, 1994; Grafton *et al.*, 1995; Jueptner *et al.*, 1995). Die Aufgabe des präfrontalen Kortex beim Neuerlernen von Bewegungsabläufen liegt darin, äußere Vorgaben und aktuelle Ausführung in Übereinstimmung zu bringen (Jenkins *et al.*, 1994; Stephan *et al.*, 1998). Dies unterstützen auch Shadmehr und Holcomb, bei denen der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC) zu Beginn von motorischem Lernen eine starke Aktivität zeigt, die mit der Zeit jedoch wieder abnimmt (Shadmehr und Holcomb, 1997).

Der DLPFC ist vor allem für die Planung komplexer motorischer Aktivitäten zuständig. Mit dem ihm zugehörigen Sulcus principalis scheint er ein Substrat für das Arbeitsgedächtnis darzustellen (Goldman-Rakic, 1987; Funahashi *et al.*, 1989). Die Auswahl von Antworten aus dem Arbeitsgedächtnis aktiviert den

DLPFC, während das Aufrechterhalten der Gedächtnisinhalte mit einer Aktivierung des kaudalen Anteils der präfrontalen Kortex einhergeht (Rowe *et al.*, 2000).

Eine Beteiligung des präfrontalen Kortex bei bimanuellen Bewegungen wurde bisher kaum untersucht. Sadato *et al.* (1997) fanden eine Aktivität des rechten präfrontalen Kortex während Parallel- und Spiegelbewegungen beider Hände und begründeten diese mit einer erhöhten Aufmerksamkeit aufgrund eines ständigen Überwachens der Fingerpositionen.

1.3.6 Posteriorer parietaler Kortex

1.3.6.1 Anatomie

Der posterior-parietale Kortex (PPC) ist Teil des Parietallappens und umfaßt die Gebiete des Lobus parietalis superior (SPL, BA 5 / BA7) und des Lobus parietalis inferior (IPL) mit dem Gyrus supramarginalis (BA 40) und dem Gyrus angularis (BA 39). Sein Gegenstück, der anteriore Parietallappen, beinhaltet den somatosensorischen Kortex (BA 1, BA 2, BA 3, BA 43). Das Interesse in dieser Studie liegt vornehmlich bei den Arealen des PPC, in dem sowohl sensomotorische als auch vestibuläre, visuelle und auditorische Signale zusammenlaufen.

1.3.6.2 Funktion

Der PPC wurde traditionell bisher als rein sensorisches Assoziationsareal gesehen, indem er verschiedene Modalitäten verbindet und hochspezifische kognitive Funktionen wie räumliche Aufmerksamkeit und räumliches Bewußtsein inne hat. Mountcastle *et al.* (1975) wiesen dem PPC als Hauptfunktion die Verarbeitung von multimodalen sensorischen Inputs zu, die benötigt werden für die feedback-Information von motorischen Programmen.

Geshwind & Damasio postulierten 1985, dass Patienten mit Läsionen des PPC an einer Apraxie leiden. Bei Apraxien handelt es sich um Defizite der Bewegungsplanung.

Mehrere Studien sprechen heute für eine ansteigende Aktivität des PPC zu Beginn des Erlernens motorischer Aufgaben (Snyder *et al.*, 1997; Ball *et al.*, 1999; Müller *et al.*, 2002; De Weerd *et al.*, 2003), wofür unter anderem eine verstärkte visuelle Aufmerksamkeit bei neu zu erlernenden Bewegungen verantwortlich gemacht wird (Crick und Koch, 1995). Weiterhin besitzt der PPC für die Vorbereitung motorischer Programme spezifische Neurone (Andersen, 1987; 1995; Gnadt und Andersen, 1988; Duhamel *et al.*, 1992; Quintana und Fuster, 1999).

Die Aktivierung des PPC korreliert ebenfalls mit einer erhöhten Komplexität (Wexler *et al.*, 1997), was einen Anstieg in der Anzahl von auszuwählenden Möglichkeiten und dementsprechend einen Anstieg der Schwierigkeit bedeutet, den korrekten Finger für jede Bewegung während der gegebenen Sequenz auszuwählen (Sadato *et al.*, 1996). So fanden Catalan *et al.* (1998) einen Anstieg des regionalen cerebralen Blutflusses in bilateralen PPC-Gebieten in Verbindung mit der Länge von mehr oder weniger komplexen Bewegungen.

Auch Jeannerod (1985) beurteilte den PPC als wichtiges Glied bei der Manipulation der Hand und zielgerichteten Bewegungen.

Nair *et al.* gehen sogar davon aus, dass der PPC, insbesondere der Lobus parietalis superior (BA 7, Präcuneus), speziell aktiviert ist bei bimanuellen sequentiellen Handlungen, die auf Erinnern und Ausführen der korrekten Reihenfolge der einzelnen Aufgabenkomponenten beruhen (Nair *et al.*, 2003).

Der PPC scheint demnach an Prozessen teilzunehmen, die für frühe Stadien des motorischen Lernens typisch sind: multisensorische Integration und Koordination (Andersen *et al.*, 2002). Damit ist der PPC ein Kandidat für eine so genannte Schrittmacher- oder „Autopilot“-Funktion bei der Integration multipler kortikaler Areale während bimanueller Bewegungssequenzen (Andres *et al.*, 1999).

1.3.7 Basalganglien

1.3.7.1 Anatomie

Die zu den Basalganglien gehörigen subkortikalen Kerngebiete befinden sich aus entwicklungsgeschichtlichen Gründen in einer komplizierten Lage zueinander. Der Nucleus caudatus hat die Form eines C und legt sich wie ein Schweif um das Putamen herum. Nucleus caudatus und Putamen agieren als eine funktionelle Einheit und werden als Striatum bezeichnet. Die beiden ursprünglich aus einer gemeinsamen Anlage entstammenden Kerne werden voneinander durch die Capsula interna getrennt, die motorische Fasern in ihrem Crus posterius (Tractus corticospinalis in somatotopischer Reihenfolge) und in ihrem Genu (Tractus corticonuclearis) enthält. Afferent ist das Striatum hauptsächlich mit dem sensomotorischen Kortex, der Substantia nigra und dem Thalamus verbunden. Efferenzen sendet das Striatum vor allem in die Substantia nigra und das Pallidum (Trepel, 2004).

Ebenfalls durch die Capsula interna getrennt liegt medial das eben genannte Pallidum, auch Globus pallidus genannt, mit einem medialen und einem lateralen Segment. Es erhält Afferenzen aus dem Striatum, dem Nucleus subthalamicus und dem Thalamus. Efferent verbunden ist das Pallidum durch die Ansa lenticularis mit dem Thalamus.

Die meisten Autoren erweitern die Basalganglien um den Nucleus subthalamicus, der unterhalb des Thalamus an dessen Grenze zum Mittelhirn liegt, und die Substantia nigra, die sich im Mittelhirn befindet. Funktionell werden beide zu den subkortikalen Kerngebieten gezählt.

1.3.7.2 Funktion

Eine Beteiligung der Basalganglien wird für nahezu jede Form motorischen Verhaltens angenommen. Ihre genaue Funktion bei motorischem Lernen ist nicht eindeutig geklärt. Doyon *et al.* (1996) sprechen den Basalganglien eine

besondere Position vor allem bei impliziten Lernaufgaben zu und halten sie entscheidend für eine Automatisierung der Bewegung.

Weiterhin sollen die Basalganglien eine vorbereitende Rolle bei jeweils nachfolgenden Aktionen spielen (Brotchie *et al.*, 1991) und damit auch an der Kontrolle von Bewegungssequenzen beteiligt sein. Dies unterstützen auch die Daten von Karni *et al.* (1995), die eine Zunahme des regionalen cerebralen Blutflusses während des Erlernens von Fingerbewegungen fanden, so dass sie die Basalganglien im Zusammenhang mit einer verbesserten Sequenzierung von Bewegungen sehen. Belegt wird dies ebenfalls durch elektrophysiologische Daten von Boecker *et al.* (1998), die den Basalganglien eine vorrangige Rolle für Vereinfachung und Optimierung sequentieller Bewegungen zusprechen. Einige Autoren vermuten eine Beteiligung der Basalganglien (Tracy *et al.*, 2001) und des Thalamus (Müller *et al.*, 2002) in frühen Lernphasen. Ihre Resultate begründen sie mit einer entscheidenden Funktion dieser Strukturen während sequentiellen Lernens und nicht bei der Ausführung von Bewegungen per se.

Diese Ergebnisse werden aber kontrovers diskutiert, denn andere Autoren gehen von einer entgegengesetzten Funktion aus. So fanden beispielsweise Deiber *et al.* (1997) in ihrer PET-Studie einen zeitabhängigen ansteigenden Blutfluß im linken Putamen.

Auch die Basalganglien wurden bisher nur wenig in Bezug auf bimanuelle Bewegungen untersucht. In einer bimanuellen Studie mit Zieh- und Greifbewegungen von Affen konnten Wannier *et al.* (2002) eine Aktivität der Basalganglien nachweisen und vermuten damit eine mögliche Rolle der Basalganglien in der Kooperation beider Hände.

Tracy *et al.* (2001) fanden jedoch in ihrer Studie mit Probanden, die eine Diadochokinese-Bewegung beider Hände durchführen sollten, keine signifikante Aktivität der Basalganglien.

Die Funktion der Basalganglien bei bimanuellen Bewegungen ist demnach noch weitgehend ungeklärt.

1.3.8 Kleinhirn

1.3.8.1 Anatomie

Das Kleinhirn sitzt der Medulla oblongata und dem Pons von hinten her auf und bildet so das Dach des vierten Ventrikels. Es beansprucht fast den ganzen Teil der hinteren Schädelhöhle und wird gebildet aus zwei Hemisphären und dem dazwischen liegenden Kleinhirnwurm. Durch drei sogenannte Kleinhirnstiele ist es assoziiert mit dem Hirnstamm. Funktionell ist es gegliedert in das Vestibulocerebellum, das Spinocerebellum, das vor allem aus dem Kleinhirnwurm besteht und das Pontocerebellum, bestehend aus den beiden Kleinhirnhemisphären. Das Vestibulocerebellum erhält seine Hauptafferenzen aus dem Vestibularapparat des Innenohres, das Spinocerebellum aus dem Rückenmark und das Pontocerebellum aus den Brückenkernen.

Efferent ist das Kleinhirn verbunden mit dem Thalamus, Hirnstammzentren (v.a. Nucleus ruber und Nuclei vestibulares) und der Formatio reticularis.

1.3.8.2 Funktion

Das Kleinhirn ist das vermutlich wichtigste Integrationszentrum für die Koordination und die Feinabstimmung von Bewegungsabläufen (Trepel, 2004). Es reguliert auf indirekte Weise Bewegung und Haltung, indem es die verschiedenen Outputs der wichtigsten absteigenden motorischen Systeme abgleicht.

Dabei sind nach allgemeiner Lehrmeinung die medial gelegenen Anteile, d.h. der Kleinhirnwurm, vor allem verantwortlich für Steuerung und Modulation der stützmotorischen Anteile von Haltung und Bewegung (Colebatch *et al.*, 1991; Trepel). Die lateralen Teile des Kleinhirns nehmen hingegen einen festen Platz bei der zentralen Bewegungsprogrammierung ein (Deiber *et al.*, 1998).

Zerebelläre Schaltkreise können durch motorisches Lernen modifiziert werden (Kandel, 1996). Eine reduzierte Aktivierung des Kleinhirns nach Üben einer

Geschicklichkeitsaufgabe läßt auf eine wichtige Rolle in der frühen Phase motorischen Lernens schließen (Flament *et al.*, 1994; Grafton *et al.*, 1994). Flament *et al.* (1995) betonen die Verbindung mit Geschicklichkeitslernen und nicht der Speicherung, denn das Kleinhirn zeigt keine Aktivierung, während Speicherprozesse noch laufen.

Im Vergleich zwischen unimanuellen und bimanuellen proximalen Armbewegungen scheinen insbesondere mediale Areale und der Kleinhirnwurm für bimanuelle Bewegungen verantwortlich zu sein (Tracy *et al.*, 2001). Nair *et al.* (2003) fanden eine bilaterale Aktivierung medialer und lateraler Kleinhirnareale bei bimanuellen sequentiellen Bewegungen, hielten diese aber nicht für ein spezifisch bimanuelles Korrelat. Serrien und Wiesendanger (2000) untersuchten zielgerichtete Bewegungen bei Patienten mit Läsionen im Kleinhirn und konnten mit dieser Studie eine Involvierung des Kleinhirns in der Organisation der Einzelkomponenten der bimanuellen Bewegung belegen. Damit vermuten auch sie, dass das Kleinhirn keine spezifisch bimanuelle Funktion innehat, sondern eher die zeitliche Umwandlung von Bewegungssequenzen in eine synergistische Bewegung plant.

Weiterhin spielen Prozesse auf spinaler Ebene eine wichtige Rolle in der Ausführung bimanueller Bewegungen. Der Fokus dieser Arbeit liegt jedoch auf cerebraler Ebene.

1.4 Interhemisphärische Kommunikation

Das Erlernen der Bewegungskoordination beider Hände erfordert die Beteiligung beider Hemisphären. Um Bewegungen miteinander abzustimmen, wird nicht nur eine bloße Beteiligung beider, sondern auch eine Kommunikation zwischen den Hemisphären benötigt. Diese Kommunikation geschieht über mächtige Kommissurenfasern durch die Commissura anterior und durch das Corpus Callosum (Balken). Das Corpus Callosum könnte über drei

verschiedene Arten von Informationen eine Kommunikation bewirken (Geffen *et al.*, 1994).

Erstens könnten vor einer Bewegungsprogrammierung (Feedforward-Mechanismen) motorische Befehle exzitatorischer oder auch inhibitorischer Art von einem Motorkortex zum anderen gesendet werden.

Die zweite wichtige Funktion des Corpus Callosum könnte in der Überbringung von Informationen jeder Hemisphäre über die Leistung der anderen liegen.

Den dritten wichtigen Punkt könnten sensorische interhemisphärische Feedback-Mechanismen zur Kontrolle motorischer Bewegungen darstellen.

Diese möglichen Funktionen des Corpus Callosum sind bis heute noch nicht ausreichend untersucht. Läsionsstudien können jedoch ein wenig Aufschluß über eventuelle Bedeutungen geben. So bewirkt beispielsweise eine gestörte interhemisphärische Kommunikation bei Patienten nach Kallosotomie eine verringerte bimanuelle Präzision (Leonard *et al.*, 1988), Spiegelbewegungen (Hanakita *et al.*, 1991) und Defizite in prozeduralem Lernen von bimanuellen und unimanuellen visuomotorischen Geschicklichkeitsaufgaben (de Guise *et al.*, 1999). Eine Läsion des Corpus Callosum scheint also eine fehlende Synchronisation zwischen den Händen aufgrund der nicht vorhandenen interhemisphärischen Transmission zu bewirken.

Der kanadische Psychologe Donald O. Hebb konnte bereits 1949 den Grundstock der bis heute gültigen Gedächtnistheorien (s. unten) und daraus folgend auch die Basis für die Kommunikation zwischen zwei oder mehreren verschiedenen Orten des Gehirns erklären:

„Wenn ein Axon des Neurons A das Neuron B erregt und wiederholt oder anhaltend das Feuern, d.h. die überschwellige Erregung von Neuron B bewirkt, so wird die Effizienz von Neuron A für die Erregung von Neuron B durch einen Wachstumsprozeß oder eine Stoffwechseländerung in beiden oder einer der beiden Neurone erhöht.“

Aus dieser Theorie lässt sich ableiten, dass sich durch eine simultane Erregung von zwei Synapsen die Verbindung dieser beiden verstärkt. Solche Synapsen werden nach ihrem Entdecker Hebb-Synapsen genannt und befinden sich hauptsächlich im Neokortex.

Nur die Summation vieler Aktivierungen ermöglicht das Erreichen einer kritischen Schwelle, bei der ein Feuern der Neuronen erreicht wird. Dadurch kann erklärt werden, dass nicht die Aktivität einer einzigen Zelle, sondern das Zusammenwirken vieler Zellensembles durch ein synchrones Entladungsverhalten „speicherbare“ Informationen für das ZNS darstellt. Die Bezeichnung „Zellensemble“ wurde ebenfalls von Hebb geprägt und beschreibt diejenigen Zellen, deren Aktivität zur Speicherung und Wiedergabe aller für einen spezifischen Gedächtnisinhalt notwendigen elektrochemischen Vorgänge im ZNS benötigt werden (Birbaumer, Schmidt, 2003). Eine einzelne Zelle kann mit diversen Zellensembles verschaltet und somit an der Repräsentation multipler Inhalte beteiligt sein. Dadurch ergibt sich eine erhebliche Anzahl von Verschaltungsmöglichkeiten, welche das ständige Erlernen neuer Verhaltensmuster ermöglicht. Die Bildung solcher Zellensembles wird in der Synchronisation von neuronalen Entladungen im EEG sichtbar.

Durch die synchrone Aktivität dieser distanten Zellensembles wird bestimmt, welche Information zu einem bestimmten Zeitpunkt repräsentiert wird. Die interregionale Synchronisierung von neuronaler Aktivität bzw. die Modulation interhemisphärischer neuronaler Synchronisation kann im menschlichen Gehirn nicht-invasiv mittels EEG-Kohärenz-Analysen gemessen werden. Kohärenz entsteht demnach durch gleichzeitiges Entladen eines Erregungsmusters in einem Zellensemble, dessen Form und Frequenz für eine bestimmte Information aus dem Gedächtnis spezifisch ist.

Das Erlernen von motorischem Verhalten ist gekennzeichnet durch ein größeres Zellensemble je komplexer das zu lernende Bewegungsmuster ist. Bimanuelles Lernen erfordert insbesondere eine funktionelle Kopplung zwischen den prämotorischen und sensomotorischen Arealen beider

Hemisphären, welche entscheidend ist für eine präzise zeitliche Koordination (Andres *et al.*, 1999). Diese ist nötig, um asynchrone bimanuelle Bewegungen auszuführen und Interferenzen der gegenseitigen Hemisphäre bei einfachen unimanuellen Bewegungen zu inhibieren.

Fehlende interhemisphärische Kopplung könnte eine neurophysiologische Erklärung dafür sein, dass Kallosotomie-Patienten nur geringe Probleme damit haben, bimanuelle Bewegungen auszuführen, die sie vor der Läsion gelernt haben, aber Schwierigkeiten haben, neue bimanuelle Aufgaben zu lernen (Sperry, 1968). Dies wird unterstützt durch die EEG-Studie von Andres *et al.* (1999), bei der gesunde Probanden verstärkte interhemisphärische kohärente Oszillationen zu Beginn des Erlernens einer bimanuellen sequentiellen Fingerbewegung zeigten, welche im überlernten Stadium auf ein Baseline-Niveau zurückging.

1.5 Lernen und Gedächtnis

„Es ist noch kein Meister vom Himmel gefallen“ – dieses berühmte Sprichwort von Publius Ovidius Naso (Ovid), römischer Epiker (43 v.Chr. – 17 n.Chr.), hat wohl jeder von uns schon einmal zu hören bekommen. Klavierspieler üben tausendfach einzelne Sequenzen, bis sie sie irgendwann perfekt spielen können. Um bestimmte Aufgaben richtig ausführen zu können, müssen sie gelernt werden. Einzelne Aspekte dieser Aufgabe können nun dafür immer wieder abgerufen werden, bis sie automatisiert sind.

Eine Trennung zwischen Lernen und Gedächtnis ist nahezu nicht möglich. Lernen zeigt sich in einem veränderten Verhalten, abhängig von Erfahrungen. Das Gedächtnis ist das Behalten solcher Änderungen, d.h. die Fähigkeit, individuell erworbene Informationen abrufbar zu speichern. Lernen ist somit ein Vorgang, während Gedächtnis das Resultat dieses Vorgangs darstellt.

Die funktionellen und strukturellen Grundlagen des Gedächtnisses und damit auch des Lernens waren lange Zeit eine Grauzone der Forschung. Erst im 20. Jahrhundert war Wilder Penfield der erste, der die Gedächtnisvorgänge bestimmten Bereichen des Gehirns zuzuordnen versuchte. Bei seinen Versuchen lösten ausschließlich Reizungen im Temporallappen Gedächtnisreaktionen aus.

Die Aktivierung des Gehirns bei Gedächtnisprozessen wird heute nicht mit einem bestimmten Areal in Verbindung gebracht, sondern es wirken viele Bereiche des Gehirns synergistisch mit.

1.5.1 Explizites und implizites Gedächtnis

Verschiedene Arten von Gedächtnisinhalten werden unterschiedlich gespeichert:

Das explizite (deklarative) Gedächtnis beinhaltet ein ständig verfügbares Wissen über Menschen, Orte oder Ereignisse und wird demnach auch als Wissensgedächtnis bezeichnet.

Das implizierte (prozedurale) Gedächtnis vermittelt den unbewußten Erwerb motorischer oder wahrnehmungsbezogener Fähigkeiten und ermöglicht die Entwicklung manueller und intellektueller Geschicklichkeit bei der Durchführung von wiederkehrenden Aufgaben (Kandel). Das implizite Gedächtnis bildet sich langsam, insbesondere durch Wiederholungen, und äußert sich hauptsächlich in einer verbesserten Leistung bei verschiedenen Aufgaben. Weiterhin ist es an die Aktivität der an der Lernaufgabe beteiligten sensorischen und motorischen Systeme gebunden.

Der Übergang vom explizitem in das implizite Gedächtnis jedoch ist fließend. Neu erlernte Bewegungen oder Handlungen werden zunächst ganz bewußt ausgeführt und benötigen eine erhöhte Aufmerksamkeit, bis sie zunehmend automatischer und damit auch unbewußter werden (Fitts *et al.*, 1964; Anderson *et al.*, 1982).

Das Lernen von motorischen Sequenzen mit klaren Instruktionen wie in unserer Studie ist mit großer Wahrscheinlichkeit explizit. Ein impliziertes Lernen kann nicht ausgeschlossen werden, ist jedoch nicht von relevanter Bedeutung für die vorliegende Arbeit.

1.5.2 Kurzzeit- (KZG) und Langzeitgedächtnis (LZG)

Das Gedächtnis ist stufenförmig organisiert. Eingänge in das Gehirn befinden sich zunächst in einem Kurzzeitspeicher (short-term memory store), der aber eine begrenzte Kapazität hat und die Informationen nicht länger als etwa eine Minute behält. Das KZG kann in zwei Komponenten unterteilt werden:

Das unmittelbare oder primäre Gedächtnis enthält die Informationen, die gerade wahrgenommen werden und im Fokus der Aufmerksamkeit stehen, d.h. bewußt sind. Die Kapazität ist begrenzt auf 7 ± 2 Einheiten.

Das Arbeitsgedächtnis (working memory) beinhaltet die zeitliche Ausdehnung des primären Gedächtnisses. Es hält die aktuell verfügbare Menge von Informationen und Such-, Entscheidungs- bzw. Lösungsstrategien während der Beschäftigung bereit.

Werden Informationen z.B. durch häufiges Wiederholen behalten, so geschieht dies mittels eines Umwandlungsprozesses in ein stabileres LZG (long-term store), wo die Informationen in zahlreichen neuronalen Systemen über Jahre hinweg gespeichert werden. Der zugrundeliegende Prozeß des Überganges von Gedächtnisinhalten aus dem KZG in das LZG wird als Konsolidierung bezeichnet. Dabei handelt es sich um ein Zirkulieren von Informationen im selben Abschnitt des KZG. Erst nach mehrmaligem Kreisen wird der Gedächtnisinhalt in das LZG überführt.

Die gelernte Sequenz in der vorliegenden Studie wird von den Probanden im Arbeitsgedächtnis gespeichert, jedoch wahrscheinlich nicht in das LZG überführt.

1.5.3 Assoziatives und nicht-assoziatives Lernen

Das Lernen kann ebenfalls in zwei Arten unterteilt werden, das nicht-assoziative und das assoziative Lernen.

Habituation ist die einfachste Form des Lernens, welches gekennzeichnet ist durch eine Gewöhnung an einen immer wiederkehrenden Reiz.

Bei unangenehmen Reizen kommt es zu der gegenteiligen Sensitivierung, einer ansteigenden Reaktion auf den gegebenen Reiz. Habituation und Sensitivierung sind eine Form des nicht-assoziativen Lernens, da keine Assoziation oder Kombination von Reizen für die Reaktion benötigt wird.

Das assoziative Lernen durch Konditionierung beinhaltet die Assoziation eines Reizes mit einer Reaktion. Die klassische Konditionierung (nach Pawlow) bewirkt einen unbedingten Reflex (Speichelsekretion bei einem Hund) zunächst bei dem Angebot eines Reizes (Fleisch), später auch nur durch einen bedingten Reflex (Glockensignal), der vorher mit dem Reiz gekoppelt wurde. Diese Studie beinhaltet insbesondere assoziatives Lernen.

1.5.4 Strukturelle Grundlagen und kortikale Plastizität

Donald Hebb gilt mit seiner Regel (s. 1.4) über das Zusammenwirken von synaptischen Verbindungen als einer der ersten, die sich der Erforschung physiologischer Lernvorgänge und funktioneller Plastizität widmeten. Seine Theorien von Kurzzeit- und Langzeitgedächtnis bilden heute noch immer eine wichtige Grundlage für unsere Konzepte, wie Gedächtnisvorgänge zustande kommen.

Laut Hebb bewirkt ein neuer Impuls ein stärker verbundenes Netz von erregenden Synapsen (KZG). Vor allem bei zeitlich eng gekoppelten Aktivierungen können schwache synaptische Verbindungen von Neuronen stärker werden. In diesem Netz kreist das Erregungsmuster mehrmals, bis diese Verbindung stabilisiert ist. Das Kreisen der Erregung wird auch als

reverboratorischer Kreisverband bezeichnet (Birbaumer, Schmidt, 2003) und könnte die neurophysiologische Grundlage der Konsolidierung darstellen.

Die Stabilisierung der Verbindung ist durch eine anhaltende strukturelle synaptische und zelluläre Änderung charakterisiert und bezeichnet die Überführung des Gedächtnisinhaltes in das LZG. Nun genügt bereits ein Bruchteil des vorangegangenen Impulses, um das gesamte Zellensemble wieder zu aktivieren.

Karni *et al.* (1995) lieferten in ihrer fMRT-Studie eindruckliche Hinweise für die funktionelle Plastizität des motorischen Kortex. Die Ausführung neuer motorischer Sequenzen führte zu einem initial kleinen aktiven Gebiet in M1, das sich während wiederholten Übens vergrößerte. Nach vier Wochen weiteren Trainings fand sich erneut ein noch größeres Areal in M1, das eine aufgabenkorrelierte Aktivität zeigte. Dieses Ausmaß an Aktivierung hielt für einige Monate an. Karni *et al.* schlußfolgerten, dass es durch Training zu einer neueren intensiveren Repräsentation der gelernten Sequenz in M1 kommt. Dies könnte einen Aspekt des motorischen LZG des Erwachsenen darstellen.

Änderungen lassen sich auch an der Modifikation von somatotopen Karten im Gehirn ablesen. Eine über längere Zeit geübte Fingerbewegung bewirkt eine Erweiterung des für diese Finger zuständigen somatomotorischen Areals auf die benachbarten Gebiete. Auf diese Weise erklärt sich die individuelle Größe dieser Karten und damit die biologische Basis der Individualität, denn jeder Mensch wird in seinem Leben durch unterschiedliche Reize und verschiedenartige Nutzung von Bewegungen beeinflusst (Kandel, 1996).

1.5.5 Motorisches Lernen

Motorisches Lernen bezeichnet den Erwerb und die Optimierung zentralnervöser Fertigkeiten zur Ansteuerung der Skelettmuskulatur. Durch Übung erfolgt eine immer raschere Ausführung einer motorischen Sequenz. Es

dient dem Erwerb von Bewegungswissen, das im Bewegungsgedächtnis gespeichert wird. Bei der Ausführung geht es nicht um das Reproduzieren unterschiedlicher Bewegungsprogramme, sondern um das bedarfsgerechte Modifizieren im Sinne einer variablen Verfügbarkeit der gespeicherten Bewegungsprogramme. Erst dadurch wird es dem Menschen möglich, koordinierte, flüssige und fehlerarme Bewegungsabläufe zu verwirklichen.

Motorisches Lernen läßt sich quantitativ erfassen, indem eine Versuchsperson wiederholt eine Aufgabe ausführt und die fortschreitenden Veränderungen bei der Bewältigung der Aufgabe beobachtet werden. Der Abruf gelernter Informationen wird als Leistung (Performance) bezeichnet. Dies kann gemessen werden mit Hilfe einer Lernkurve, einer Bewertung der Leistungsverbesserung im Verhältnis zu der Anzahl der Versuche und der benötigten Zeit.

Motorisches Lernen als Beispiel für eine Kombination aus explizitem und implizitem Gedächtnis kann eingeteilt werden in eine frühe und eine späte Lernphase.

Die frühe Lernphase (auch kognitive Phase genannt) beinhaltet die deklarative Enkodierung der Fertigkeiten, d.h. Einprägung einer Reihe von Fakten im Gedächtnis, die für die entsprechende Fertigkeit von Bedeutung sind. Typischerweise sagen die Lernenden diese Fakten –innerlich oder hörbar- auf, wenn sie die Tätigkeit zum ersten Mal ausführen. Vorhandenes Wissen kann nur sehr langsam angewandt werden, weil es noch immer in deklarativer Form vorliegt.

In der Übergangsphase zwischen früh und spät (assoziative Phase) werden die Fehler im anfänglichen Problemverständnis nach und nach aufgedeckt und eliminiert. Die einzelnen Elemente, die für die erfolgreiche Ausführung der Tätigkeit erforderlich sind, werden stärker miteinander verbunden. Am Ende der assoziativen Phase steht eine erfolgreiche Prozedur zur Ausübung der Fertigkeit. Beide Wissensformate (implizit und explizit) koexistieren nun (Fitts & Posner, 1967).

Die späte Lernphase (autonome Phase) ist gekennzeichnet durch einen unbewußten Ablauf hinsichtlich der räumlich-zeitlichen und dynamisch-statischen Anteile (prozedurales Lernen). Die Prozedur wird immer schneller und automatisiert, Aufmerksamkeitsressourcen werden nur noch wenig benötigt. Dieser Prozeß ist an automatisch verrechnete Rückmeldungen aus der Peripherie im Sinne von Sensomotorik gebunden.

1.6 Theoretische Grundlagen zur Magnetresonanztomographie (MRT)

Das Prinzip der MRT wurde unabhängig voneinander von Felix Block und Edward Purcell *et al.* 1946 entdeckt. Für ihre Arbeit erhielten sie 1952 den Physiknobelpreis. Erst 1973 jedoch veröffentlichten Lauterbur *et al.* ein Verfahren, mit dem aus den Meßdaten eines bestimmten Magnetresonanzexperiments Schichtbilder mit Darstellung zweier Wasserproben berechnet werden konnten. Vier Jahre später, 1977, publizierte Hinshaw erste Bilder mit Hilfe der Magnetresonanz, welche im Jahre 1980 durch MR-Aufnahmen von pathologischen Veränderungen des Gehirns erweitert wurden (Hawkes *et al.*).

Es dauerte noch einmal fast ein Jahrzehnt, bis die funktionelle Bildgebung um ein spezifisches Verfahren der MRT erweitert wurde. Erst durch die Erkenntnis, dass Änderungen von neuronaler Aktivität mit Änderungen des Sauerstoffgehaltes im Gewebe einhergehen (Fox und Raichle, 1986; Fox *et al.*, 1988), konnten mittels der funktionellen Magnetresonanztomographie Experimente zu kortikalen Aktivierungen durchgeführt werden. Zusammen mit den Resultaten der schon viel früher belegten Erkenntnis, dass ein Wechsel des Sauerstoffgehaltes von Hämoglobin eine Veränderung der Einwirkung von Hämoglobin auf ein magnetisches Feld hat (Pauling und Coryell, 1936), konnten nun von Ogawa *et al.* (1990) Veränderungen der Oxygenierung des Blutes mit Hilfe des fMRT in vivo detektiert werden. Das Signal der MRT, welches zustande kommt durch die Synthese anatomischer und orts aufgelöster Darstellung physikalischer Abläufe, wurde bald darauf bekannt als blood-

oxygen-level-dependent oder BOLD-Signal (Ogawa *et al.*, 1990; Raichle *et al.*, 1998).

1.6.1 Funktionsweise des MRT

Die Grundidee des Magnetresonanztomogramms basiert auf dem Phänomen der Kernresonanz, eine physikalische Eigenschaft, die alle Atomkerne mit ungerader Nukleonenzahl (Summe aus Protonen und Neutronen) zeigen können. Diese Atomkerne besitzen einen magnetisch wirksamen Drehimpuls (Spin), der durch die rotierende elektrische Ladung zustande kommt. Ein Proton besitzt also ein kleines Magnetfeld und kann demzufolge als Stabmagnet angesehen werden.

Als bestes Beispiel dient hier das Wasserstoffatom, denn dessen Kern besteht aus nur einem Proton. Da Wasserstoff ein elementarer Bestandteil des Organismus ist, sind mit dem MRT wasserhaltige Gewebe, aber auch Lipide und Proteine durch ihren hohen Gehalt an Wasserstoffatomen besonders gut darstellbar.

Die Protonen als Stabmagneten richten sich in einem externen Magnetfeld parallel oder antiparallel nach dessen Feldlinien aus, wobei der parallele Zustand bevorzugt wird, denn er erfordert weniger Energie. Da aus energetischen Gründen also die parallel kreisenden Protonen leicht überwiegen, heben sich die magnetischen Momente der beiden Protonengruppen (parallel und antiparallel) nicht völlig auf. Es entsteht eine makroskopische Magnetisierung, oder auch Longitudinalmagnetisierung.

Zudem bewegen sich die Protonen wie Kreisel um die Feldachse, was als Präzession bezeichnet wird. Die Frequenz dieser Präzession ist abhängig von der Stärke des Magnetfeldes. Je stärker das Magnetfeld, desto höher sind Präzessionsgeschwindigkeit und –frequenz. Für Protonen beträgt sie 42,5 MHz/Tesla (T) (Larmor-Frequenz).

Nun ist eine längs zum externen Magnetfeld verlaufende Magnetisierung nicht meßbar, für eine Messung ist eine Magnetisierung quer zum Magnetfeld

erforderlich. Die präzedierenden Protonen müssen dementsprechend durch einen Hochfrequenzimpuls (HF-Impuls) in ihrer Ausrichtung gestört werden. Diese Energieübertragung funktioniert nur dann, wenn die Frequenz der HF-Wellen mit der Larmor-Frequenz übereinstimmt. Haben also der HF-Impuls und die Protonen die gleiche Frequenz, so geraten die Protonen in einen als Kernresonanz bezeichneten Zustand. Der HF-Impuls synchronisiert die präzedierenden Protonen, sie bewegen sich in Phase und ihre magnetischen Kräfte addieren sich. Das hat zur Folge, dass die magnetischen Momente je nach Stärke und Dauer des HF-Impulses zunehmend in Richtung der höherenergetischen antiparallelen Stellung „umklappen“. Es ergibt sich eine Transversalmagnetisierung, die Longitudinalmagnetisierung nimmt ab. Ein HF-Impuls, der die magnetischen Momente um 90° zur Seite „kippt“, wird auch als 90° -Impuls bezeichnet.

Diese rotierende Quermagnetisierung induziert in einer benachbarten Spule ein Signal, was das grundlegende Prinzip der MR-Bildgebung darstellt. Das Signal, welches man direkt nach einem Anregungspuls detektieren kann, nennt man den freien Induktionszerfall („free induction decay“, FID).

Nach Beenden des HF-Impulses relaxiert das gesamte System wieder. Die neu entstandene Transversalmagnetisierung nimmt ab (Transversalrelaxation), während die Longitudinalmagnetisierung wieder ihrem Ursprungswert entgegen strebt (Longitudinalrelaxation). Die Protonen, die ursprünglich auf das höhere Energieniveau angehoben worden waren, sind nicht mehr gezwungen in Phase zu bleiben. Sie dephasieren rasch aufgrund ihrer unterschiedlichen Präzessionsfrequenzen und kehren auf ihr niedrigeres Energieniveau zurück.

Die Längsrelaxation kann durch eine Exponentialfunktion mit der Zeitkonstante T_1 beschrieben werden. T_1 gibt demnach die Zeit an, wie schnell die Relaxation abläuft. Ein Synonym für die Längsrelaxation ist auch die Spin-Gitter-Relaxation (die Energie der Protonen wird an ihre Umgebung, das Gitter, abgegeben). Die transversale Relaxationszeit, also die Zeit, in der sich die Transversalmagnetisierung ändert, wird mit der Zeitkonstanten T_2 beschrieben und ist ebenfalls exponentiell. Ein Synonym ist in diesem Falle Spin-Spin-Relaxation, was die Interaktion zwischen den Protonen beschreibt. Beide

Relaxationen sind gewebespezifisch. Je besser die Möglichkeit der Energierückgabe, um so kürzer ist die T1-Relaxationszeit (Bsp.: Fett mit kurzer T1, Liquor mit langer T1). Je höher die Spin-Spin-Wechselwirkung bzw. je größer der Unterschied in den Resonanzfrequenzen benachbarter Wassermoleküle, desto kürzer ist die T2-Relaxationszeit. (Bsp.: weiße Hirnsubstanz mit kurzer T2, Flüssigkeiten mit langer T2).

Neben diesen Spin-Spin-Wechselwirkungen gibt es noch andere Dephasierungsmechanismen, wie z.B. die Magnetfeldinhomogenität oder die lokalen Suszeptibilitätsgradienten im Patienten selbst, die T2 beeinflussen. Die daraus resultierende Relaxationszeit nennt man T2*. Neben der Protonendichte (PD; der Dichte der „freien“, nicht fest gebundenen Wasserstoffkerne) ist das unterschiedliche Relaxationsverhalten von Geweben Hauptursache für den MR-Kontrast.

Wird als HF-Impuls nun immer ein 90°-Impuls benutzt, der nach einer bestimmten Zeit wiederholt wird, so bezeichnet man diese Zeit als Repetitionszeit TR (time to repeat). Bei einer kurzen TR erhält man ein T1-gewichtetes Bild, da die unterschiedlichen Gewebearten mit einer dementsprechend unterschiedlichen Signalintensität entsprechend ihrer T1-Relaxationszeit reagieren (Gewebekontrast). Wählt man TR zu lang, so sind alle Gewebearten relaxiert, und T1 hat keinen Einfluß mehr auf den Gewebekontrast. Der Unterschied zwischen den Signalen bei einer sehr langen TR wird in erster Linie durch die unterschiedliche Protonendichte verursacht (keine Protonen – kein Signal, viele Protonen – starkes Signal). In diesem Fall spricht man von einem protonendichte-gewichtetem Bild.

Anstatt eines zweiten 90°-Impulses kann auch nach einer bestimmten Zeit ein 180°-Impuls benutzt werden. Nach Beenden des 90°-Impulses geraten die Protonen zunehmend wieder außer Phase, was, wie schon beschrieben, zu einer abnehmenden Transversalmagnetisierung und somit zu einer Abnahme des Signals führt. Dieser 180°-Impuls bewirkt eine Umkehrung der Präzession der Protonen, und die zuvor schneller präzedierenden Protonen gelangen hinter die langsameren. Nach einer Zeit, die genau der Zeit zwischen dem 90°-Impuls und dem 180°-Impuls entspricht, wird die schnellere Komponente die

langsamere eingeholt haben, und die Protonen bewegen sich wieder in Phase. Es resultiert ein kräftiges Signal, das sogenannte Spin-Echo. Diese Zeit zwischen 90°-Impuls und Spin-Echo wird als TE (Time to Echo, Echozeit) bezeichnet, dementsprechend sowohl die Zeit zwischen 90°-Impuls und 180°-Impuls, als auch zwischen 180°-Impuls und Spin-Echo als TE/2. Die Kurve, die die Spin-Echo-Intensitäten miteinander verbindet, ist die T2-Kurve. Bei einer langen TE erhalten wir ein T2-gewichtetes Bild.

Zusammenfassend führt also eine Verkürzung von TR bei kurzer TE zu einer T1-Wichtung, eine lange TE und eine lange TR zu einer T2-Wichtung. Für einen protonen-gewichteten Kontrast wird eine lange TR und eine kurze TE benötigt. T1-betonte Bilder und Sequenzen, die bevorzugt die Protonendichte erfassen, ergeben durch ein günstiges Signal-Rausch-Verhältnis besonders gute anatomische Darstellungen (Bsp.: dunkler Liquor, graue Substanz ist dunkler als weiße). In T2-gewichteten Bilder wiederum werden auch diskrete pathologische Veränderungen sichtbar (Bsp.: Liquor erzeugt viel stärkeres Signal als graue und weiße Substanz).

Um nun eine bestimmte Schicht zu untersuchen, benötigt man zusätzliche Magnetfelder. Für diese sogenannte Ortskodierung sind Gradientenspulen erforderlich, die ein jeweils unterschiedliches Magnetfeld aufbauen, das sich dem Hauptmagnetfeld überlagert und entlang der jeweiligen Achse zu einer linearen Änderung der Feldstärke führt. Dies bewirkt, dass für jedes Volumenelement (Voxel = Volumen x Element, ihre Höhe entspricht der Schichtdicke, ihre Kantenlänge der Bildmatrix) aus der zu untersuchenden Scheibe des Objekts eine andere Feldstärke vorliegt. Infolge der Abhängigkeit der Larmor-Frequenz von der Magnetfeldstärke kann durch Auswahl einer bestimmten Frequenz für den HF-Impuls genau die Schichtebene bestimmt werden, die untersucht werden soll.

Die Schichtdicke kann auf unterschiedliche Weise gewählt werden. Es ist sinnvoll, einen HF-Impuls mit nicht nur einer Frequenz, sondern einem bestimmten Frequenzspektrum einzustrahlen. Je breiter dieser Frequenzbereich, desto dicker ist die Schicht. Die Schichtdicke kann aber auch durch Variation der Steilheit des Gradientenfeldes verändert werden.

Wenn der Unterschied in der Stärke des Magnetfeldes zwischen Fußsohlen und Scheitel größer ist, also auch die Präzessionsfrequenzen von Punkt zu Punkt stärker variieren, so ergibt sich demzufolge eine dünnere Schicht und umgekehrt. Dieser sogenannte Schichtenselektionsgradient wird aber nur während des HF-Impulses eingeschaltet.

Um rekonstruieren zu können, von welchem Punkt in der untersuchten Schicht die empfangenen Signale stammen, benötigt man erneut ein Gradientenfeld, das jedoch erst nach Einstrahlen des HF-Pulses eingeschaltet wird. Das Gradientenfeld wird entlang einer Achse innerhalb der Schicht angelegt (Frequenzkodierung). Aufgrund der unterschiedlichen Präzessionsfrequenzen der Protonen je nach räumlicher Lage enthält das empfangene Signal unterschiedliche Frequenzen. Die Ortskodierung der einzelnen Frequenzkomponenten erfolgt durch kurzzeitiges Anlegen eines zweiten Gradientenfeldes in der gewählten Achse direkt nach dem HF-Impuls. Die Protonen werden dadurch angeregt und beschleunigen sich entsprechend der Stärke des Magnetfeldes. Nach Abschalten des Gradientenfeldes präzedieren die Protonen wieder mit der gleichen Frequenz, weil sie wieder dem gleichen Magnetfeld ausgesetzt sind. Aber da sie sich nun nicht mehr in Phase bewegen, geben sie ihr Signal phasenversetzt ab, so dass sie unterschieden werden können (Phasenkodierung).

Mittels der zweidimensionalen Fourier-Transformation kann in einem Schritt ermittelt werden, wie stark ein Signal einer bestimmten Frequenz und Phase ist. Auf diese Weise erhält man Schnittbilder, wobei der Grauwert eines jeden Bildpunktes (Pixel = Picture x Element) der Stärke des HF-Signals entspricht, das aus dem entsprechenden Voxel empfangen wurde.

1.6.2 Techniken

Um Bilder noch schneller zu erstellen, wird außer der bereits genannten Spin-Echo-Technik die sogenannte Gradienten-Echo-Technik angewandt. Kennzeichen dieser Bildgebung ist der Verzicht auf einen zusätzlichen 180°-

Impuls. Die Transversalrelaxation verläuft demnach schneller und zwar mit der Zeitkonstanten $T2^*$.

Ein weiterer Trick bei diesen schnellen Sequenzen besteht darin, zusätzlich für die HF-Anregung Impulse mit einem Auslenkwinkel $< 90^\circ$ („Flipwinkel“, in der Regel zwischen 10° und 35°) zu verwenden. Dies bewirkt eine schnellere Relaxation der Longitudinalmagnetisierung, da sie bei den Flipwinkeln nicht vollständig aufgehoben wird und immer ein erheblicher Teil verbleibt. Die Repetitionszeit und somit auch die Meßzeit kann dadurch verkürzt werden.

Die Bilder können nun wieder unterschiedlich gewichtet werden, indem Anregungswinkel, TR und TE verschieden kombiniert bzw. zusätzliche HF-Impulse oder spezielle Gradienten eingefügt werden. Größere Flipwinkel führen zu einer stärkeren T1-Wichtung, während durch zunehmende TE die Bilder T2*-gewichtet werden.

1.6.3 FMRT

Ein neues und auch für dieses Experiment relevantes Anwendungsgebiet für die Gradienten-Echo-Technik ist die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT). Die fMRT stellt Signaländerungen im Hirngewebe während unterschiedlicher funktioneller Bedingungen dar, indem es Änderungen in der Durchblutung und Oxygenierung in der grauen Substanz mißt.

Das Prinzip besteht darin, dass Desoxyhämoglobin aufgrund der ungepaarten vier Elektronenpaare paramagnetische Wirkung zeigt, während Oxyhämoglobin keinerlei Einfluß auf die Signalintensität hat, also diamagnetisch ist. Diese unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften lassen sich mit T2*-gewichteten Gradienten-Echo-Sequenzen darstellen, denn der paramagnetische Effekt von Desoxyhämoglobin bewirkt eine verstärkte Transversalrelaxation der Protonen aus den Kapillaren des Hirngefäßbettes und dessen umgebendem Gewebe. Da Desoxyhämoglobin im Blutstrom in hoher Konzentration vorhanden ist, kann es durch Variationen im Sauerstoffbedarf (Blutfluß) und in der Sauerstoffnutzung (Gewebemetabolismus) moduliert werden. Auf diese Art und Weise können die

mit kortikaler Aktivität verbundenen Änderungen in der Oxygenierung des Blutes veranschaulicht werden (BOLD-Effekt). Ansteigender Desoxyhämoglobingehalt im Blut führt zu einer sinkenden Signalintensität und umgekehrt. Da aktivierte Hirnregionen mehr Sauerstoff erhalten, als vom Gewebe verbraucht wird, sinkt dementsprechend der Desoxyhämoglobingehalt, und sie zeigen während der Stimulation einen leichten Signalanstieg. Mit der BOLD-Technik gemessene Änderungen sind klein (2-5% bei 1,5 T), nehmen aber stark zu bei höheren Feldstärken (bis 15% bei 4 T).

Die am häufigsten verwendeten Bildgebungssequenzen sind EPI (echo-planar imaging) und FLASH (fast low angle shot). Bei der Technik mit EPI werden nach einer HF-Anregung alle Gradientenvariationen durchgeführt, die zur Ortskodierung innerhalb der Schicht benötigt werden. Dadurch können sehr kurze Bildaufnahmezeiten mit einer zeitlichen Auflösung von zur Zeit etwa 50 ms realisiert werden. Die Latenz hämodynamischer Reaktionen begrenzt die zeitliche Auflösung jedoch auf etwa 1 – 2 sec. Die räumliche Auflösung der fMRT liegt bei 1 – 3 mm (Cohen *et al.*, 1996).

1.6.4 Andere Methoden zur Darstellung kortikaler Aktivität

Eine Vielzahl weiterer Untersuchungsmethoden kann heutzutage benutzt werden, um kortikale Aktivität darzustellen. Im Folgenden soll eine Auswahl dieser Methoden kurz mit Vor- und Nachteilen erläutert und auf dieser Grundlage die Notwendigkeit der fMRT verdeutlicht werden.

1.6.4.1 Elektroenzephalogramm (EEG)

Die Basis der vorliegenden Studie wurde durch das bereits beschriebene Vorläuferexperiment mittels EEG gelegt. Die Analyse der interhemisphärischen Kohärenz ist dabei ein wichtiger Aspekt (s. unten).

Das EEG gehört zu den nichtinvasiven Verfahren, indem eine Messung mit Hilfe von Makroelektroden erfolgt, welche an standardisierten Stellen auf die Kopfhaut appliziert werden.

Gemessen wird die elektrische Hirnaktivität als Korrelat der Funktion der summierten Aktivität der Zellen, die im Bereich der Elektrode einen gleichgerichteten Dipol erzeugen. Dabei wird durch die senkrecht zur Kortexoberfläche gerichteten Dipole der stärkste Ausschlag erzielt. Solche Potentialänderungen werden hauptsächlich durch postsynaptische Potentiale von Pyramidenzellen erzeugt, die allerdings nur dann Ausschläge im EEG bewirken, wenn in näherer Umgebung der Ableitelektrode viele Pyramidenzellen (über 10.000) gleichzeitig synaptisch aktiviert werden. Erst diese sogenannte Synchronisierung der Erregung kann gemessen werden.

Bei der Analyse eines EEGs spielt weiterhin die Frequenz der aufgezeichneten Wellen eine entscheidende Rolle. Der Alpha-Rhythmus repräsentiert ein Frequenzspektrum von 8-13 Hz, der Beta-Rhythmus 14-30 Hz und der Gamma-Rhythmus 30-100 Hz. Langsame Frequenzen (bis 15 Hz) werden durch den Thalamus synchronisiert, die Genese schnellerer Frequenzen ist noch nicht eindeutig geklärt (Birbaumer, Schmidt).

Die Frequenz und die Amplitude unterscheiden sich zum Teil erheblich an verschiedenen Bereichen des Kortex. Abhängig von der Lokalisation des ablaufenden Informationsprozesses können einzelne Hirnareale erregt (desynchronisiert) und oft als Folge davon benachbarte gehemmt werden. Durch eine Fourier-Analyse werden Leistungsspektren (power spectrum) erstellt, die die Größe jener Frequenzanteile darstellen, die in einer definierten Zeiteinheit vorkommen.

Das EEG wird unter anderem dafür benutzt, kortikale Änderungen in Bezug auf Verhalten und motorisches Lernen darzustellen. Dabei müssen die Probanden während der Aufzeichnung des EEGs Aufgaben erfüllen. Für die Analyse der aufgaben-spezifischen Änderungen der oszillatorischen Aktivität kann die Methode der task-related power (TRPow) angewandt werden (Manganotti *et al.*, 1998).

$$\text{TRPow}_x = \text{Pow}_x \text{ activation} - \text{Pow}_x \text{ rest}$$

Eine Reduktion von TRPow bedeutet demzufolge eine Aktivierung. Es ist sinnvoll, Analysen von TRPow getrennt für den Alpha- und Beta-Rhythmus durchzuführen, da die beiden wahrscheinlich unterschiedliche Systeme darstellen. Veränderungen im Beta-Band scheinen eher sensitiv für die Evaluierung motorischer Koordination zu sein, während das Alpha-Band mehr in Verbindung steht mit somatosensorischen Prozessen (Salmelin und Hari, 1994; Pfurtscheller *et al.*, 1996).

Eine weitere Möglichkeit zur Untersuchung der kortikalen Aktivität bei bestimmten Aufgaben liegt in der Kohärenzanalyse (task-related coherence, TRCoh), bei der die Korrelation zweier oszillatorischer Signale in einem bestimmten Frequenzbereich dargestellt wird (Farmer *et al.*, 1993; Leocani *et al.*, 1997; Classen *et al.*, 1998).

$$\text{TRCoh}_{xy} = \text{Coh}_{xy \text{ activation}} - \text{Coh}_{xy \text{ rest}}$$

Eine Zunahme der Kohärenz während einer Aufgabe wird durch einen positiven Wert dargelegt, eine Abnahme durch einen negativen Wert. Die Bedeutung einer positiven TRCoh zwischen unterschiedlichen Hirnregionen ist nach jetzigem Kenntnisstand eine vermehrte funktionelle Kopplung (Classen *et al.*, 1998).

Der Vorteil des EEGs liegt in der hohen Zeitauflösung. Informationsverarbeitende Prozesse im Gehirn laufen z.T. sehr schnell ab, so dass bildgebende Verfahren wie fMRT diesen Prozessen nicht präzise gerecht werden können. Das EEG bietet zwar diese präzise zeitliche Auflösung, kann aber den genauen anatomischen Ursprung einer bestimmten Potentialänderung nicht ausreichend definieren, so dass eine Kombination der unterschiedlichen Verfahren sinnvoll ist. Mit Hilfe statistischer Analysen wird es jedoch

zunehmend genauer möglich, die Generatoren der elektrischen Potentiale zu definieren.

1.6.4.2 Positron-Emissions-Tomographie (PET)

Bei der PET handelt es sich um ein nuklearmedizinisches Schnittbildverfahren, das sich die Meßbarkeit von Positron-emittierenden Radionukliden im Körper zunutze macht. Den Patienten oder Probanden wird zunächst entweder intravenös oder inhalativ ein Tracer verabreicht, an den ein Positronemittierer wie ^{15}O , ^{11}C oder ^{13}N gekoppelt ist. Nach Applikation können mittels der PET-Kamera regionale Konzentrationen dieser Radionuklide als Zeichen eines verstärkten oder sinkenden regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) gemessen werden. Der rCBF gilt heute als anerkannter zuverlässiger Indikator der Aktivität zerebraler Strukturen (Raichle *et al.*, 1983).

Die präzise räumliche Auflösung ist ein entscheidender Vorteil von PET- und fMRT-Untersuchungen. Im Gegensatz zur fMRT muß den Probanden jedoch eine radioaktive Substanz appliziert werden, und aufgrund der kurzen Halbwertszeit der benutzten Isotope und dem daher benötigten Zyklotron gehört die PET zur teuersten neurowissenschaftlichen Methodik.

1.6.4.3 Invasive elektrophysiologische Ableitungen bei nicht-humanen Primaten

Ein weiteres wichtiges Standbein in der neurophysiologischen Grundlagenforschung sind Experimente mit nicht-humanen Primaten. Durch die Ähnlichkeit des Gehirns von beispielsweise Makaken und Menschen können die Ergebnisse solcher Experimente grundlagenphysiologische Untersuchungen beim Menschen ergänzen. Es sind jedoch längst nicht alle Ergebnisse auf humane Primaten übertragbar. So sind z.B. die prämotorischen Felder beim Menschen ungefähr sechs mal so groß wie bei Makaken

(Wiesendanger, 1981). Auch der Homunculus zeigt zwar eine ähnliche Form, die Repräsentation von Gesicht und Fingern ist jedoch bei Menschen viel stärker ausgeprägt.

Aufgrund der irreversiblen Invasivität ist es nachvollziehbar, dass Methoden wie intrazelluläre elektrische Einzelzelleitungen und Stimulationsmethoden, chirurgische Entfernung einzelner Hirnareale oder intrakranielle Applikation von pharmakologischen Substanzen, wie sie bei Affen verwendet werden, beim Menschen ausscheiden bzw. auf einzelne Patienten im Zusammenhang mit neurochirurgischen, z.B. epilepsiechirurgischen Eingriffen, beschränkt wird. Diese Methoden sind jedoch äußerst wertvoll für das Verständnis neurophysiologischer Vorgänge, so dass die bereits genannten größeren systemphysiologischen Untersuchungen beim Menschen (EEG, TMS) dadurch sehr gut unterstützt werden.

1.6.5 Notwendigkeit der fMRT

Die fMRT bietet im Gegensatz zu der Computertomographie den entscheidenden Vorteil, dass eine Exposition mit ionisierenden Strahlen völlig fehlt. Bislang sind keine Gesundheitsschäden bekannt, soweit die Sicherheitsvorkehrungen eingehalten werden. Im Vergleich zur *PEt als* bildgebendes Verfahren können die funktionellen Untersuchungen ohne zusätzliche Applikation von Kontrastmitteln bzw. radioaktiven Markern durchgeführt werden.

Die Stärke der fMRT ergänzt ideal die Schwäche des EEGs, das wie bereits erwähnt eine hohe zeitliche jedoch schlechte örtliche Auflösung zeigt. Die Verbindung von elektrophysiologischen (EEG) und bildgebenden Verfahren ist somit eine optimale Lösung, um schnelllebige kortikale Vorgänge und ihre genaue Lokalisation in einem bestimmten zeitlichen Rahmen darzustellen. Aufgrund oben genannter Gründe und der hinzukommenden Kostenintensivität der PET schien die fMRT die am besten geeignete Methode als bildgebendes Verfahren zur Präzisierung der elektroenzephalographischen Vorläuferstudie.

1.7 Zielsetzung der Arbeit und Fragestellungen

Ziel der Arbeit war die Identifikation von ZNS-Strukturen, die eine funktionelle Rolle in der Ausführung von sequentiellen bimanuellen Bewegungen spielen.

Um dafür einen genauen Vergleich zwischen der Vorläuferstudie und deren belegten Ergebnissen und den Resultaten unserer Studie ziehen zu können, wurde für unsere Studie das gleiche Paradigma benutzt. Die funktionelle Kernspintomographie bietet die Möglichkeit, ein genaueres Verständnis über die Lokalisation von bimanuell relevanten Strukturen zu liefern. Solch ein komplizierter Aufbau mit der Untersuchung komplexer bimanueller Fingerbewegungen wurde bisher in Studien mit funktioneller Bildgebung noch nicht häufig untersucht, so dass die vorliegenden Ergebnisse einen weiteren Baustein in der Erforschung bimanueller Koordination darstellen.

Unsere Studie verfolgte im Wesentlichen drei Ziele:

Zum ersten sollten diejenigen Hirnregionen identifiziert und abgegrenzt werden, die an der Generierung von bimanuellen Bewegungen per se beteiligt sind.

Zweitens sollten diese Strukturen in ihrer Dynamik während der gesamten Lernperiode verglichen und vor allem die Areale hervorgehoben werden, die zu Beginn eine entscheidende Rolle spielen.

Insbesondere interessierte als drittes die Frage, ob sich im menschlichen Gehirn ein spezielles Zentrum abgrenzen lässt, welches eine interhemisphärische Kopplung induzieren und damit eine Art Schrittmacher oder „Autopilot“ darstellen könnte. Es müsste sich dabei um eine Struktur handeln, die eng in das kortikale sensomotorische Netzwerk eingebunden ist und eine wesentliche Komponente in einem durch Lernen veränderten Netzwerk darstellt.

Kandidatenregionen wären aufgrund multipler Afferenzen und Efferenzen innerhalb des nahezu gesamten motorischen Kortex das Supplementär-motorische Areal und der Posteriore parietale Kortex.

Der klinische Bezug dieser Dissertation liegt in der funktionellen Bedeutung von bimanuellen Lernen und ihrer neuronalen Repräsentation in der Rehabilitation von Schlaganfallpatienten oder Patienten mit anderen fokalen Läsionen wie beispielsweise nach einem Trauma oder bei Tumoren und Gefäßmißbildungen. Infolge eines Schlaganfalls können pathologische Mitbewegungen der Hände (pMB, Spiegelbewegungen) bzw. Störungen der bimanuellen Koordination und des Erwerbs neuer bimanueller Tätigkeiten auftreten. Um eine Verbesserung der heutigen Rehabilitation und Erholung der Patienten zu erzielen, ist eine genaue Kenntnis dieser neuronalen Repräsentationen unabdingbar.

2. Material und Methoden

2.1 Versuchsaufbau

2.1.1 Probanden

Untersucht wurden initial zehn gesunde Probanden, von denen zwei aufgrund eines technischen Defektes ausgeschlossen werden mußten, so dass acht Probanden (drei männliche und fünf weibliche) im Alter von $23,75 \pm 1,98$ (SD) Jahren in die Studie aufgenommen wurden.

Alle Probanden waren rechtshändig gemäß des Edinburgh Handedness Inventory und unterschrieben vor dem Experiment eine schriftliche Einverständniserklärung zur freiwilligen Versuchsteilnahme. Klavierspieler wurden von diesem Experiment ausgeschlossen. Alle Versuchsteilnehmer waren gesund und nahmen keine Medikamente regelmäßig ein.

Als Aufwandsentschädigung erhielten die Probanden pro Untersuchung 25 Euro.

2.1.2 Fingersequenzen

2.1.2.1 Hauptexperiment

Die Probanden erlernten zunächst mit jeder Hand eine leichte aus acht Tastendrücken bestehende Sequenz (rechts: 2-4-3-5-5-4-3-2, links: 2-3-4-5-5-3-4-2) im Takt eines Metronoms (1 Hz) nach visueller Stimulation, bei der die Finger folgende Nummerierung erhielten:

2 = Zeigefinger

3 = Mittelfinger

4 = Ringfinger

5 = kleiner Finger

Diese Sequenz galt als gelernt, wenn die Versuchspersonen sie zehnmal hintereinander fehlerfrei im Takt des Metronoms aus der Erinnerung spielen konnten (Gerloff *et al.*, 1998).

Die Hauptaufgabe bestand in der Fusion der zwei überlernten unimanuellen Sequenzen in eine neue bimanuelle Sequenz (2-2-4-3-3-4-5-5-5-5-4-3-3-4-2-2). Dabei sollte mit dem ersten Tastendruck der rechten Hand begonnen und alternierend links und rechts weitergespielt werden (asynchrone bimanuelle Bewegungen). Die resultierende Sequenz beinhaltete demzufolge 16 Tastendrucke, schließlich gespielt mit einer Frequenz von zwei Hertz. Diese galt als überlernt, wenn die Probanden sie dreimal hintereinander korrekt gespielt haben. Abb. 2 veranschaulicht dieses Paradigma.

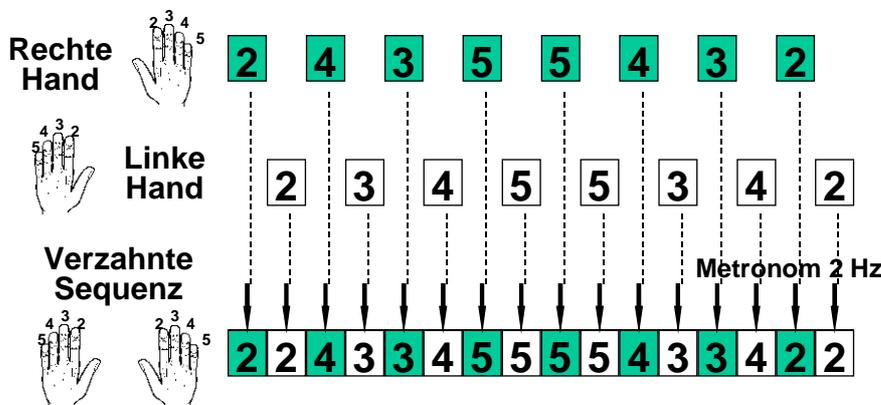


Abb.2: Bimanuelles Sequenzlernen.

2.1.2.2 Kontrollen

Das Kontrollexperiment diente dazu, Aktivierungen, die durch unimanuelle Fingerbewegungen verursacht werden, von spezifisch bimanuellen Aktivierungen abgrenzen zu können

Abb. 3 verdeutlicht das Prinzip der Kontrollen. Sie beinhalten den gleichen Aufbau wie die bimanuelle Aufgabe, allerdings mussten dabei die zwei ähnlich schweren Sequenzen (rechts: 5-4-3-2-5-2-3-4 und 5-3-4-2-2-3-5-4; links: 2-4-3-5-5-4-2-3 und 5-4-3-2-3-4-2-5) mit jeweils nur einer Hand überlernt und später verzahnt werden (rechts: 5-5-4-3-3-4-2-2-5-2-2-3-3-5-4-4; links: 2-5-4-4-3-3-5-2-5-3-4-4-2-2-3-5).

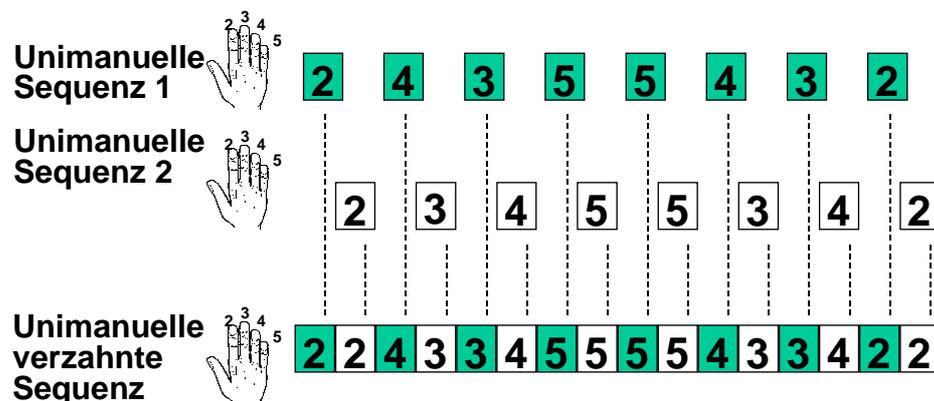


Abb.3: Unimanuelles Sequenzlernen.

2.2 Versuchsdurchführung

Vor Beginn des Experiments wurden die Versuchspersonen durch den Versuchsleiter über das Messprinzip, Vorsichtsmaßnahmen, Kontraindikationen und den Versuchsaufbau aufgeklärt.

Während des Experiments lagen die Probanden mit dem Oberkörper im MRT und trugen Kopfhörer, über die sie kontinuierlich ein Metronomgeräusch mit einer Frequenz von zwei Hertz hörten. Die Probanden erhielten einen Gummiball, mit dem im Überwachungsraum bei eventuellen Problemen ein Signal ausgelöst werden konnte. Der Kopf der Probanden wurde mit einer Schaumstoffmunterlage in der Spule fixiert, um für die Bildverarbeitung störende Bewegungen zu reduzieren.

Zusätzlich konnte über einen LCD-Video-Projektor ein visueller Stimulus, der zuvor mit einem Reizpräsentationsprogramm auf einem Laptop erzeugt wurde, auf eine Leinwand projiziert werden, die sich am Fußende der Probanden befand. Der visuelle Stimulus wurde auf dem Kopf stehend erzeugt, damit die Versuchspersonen es über einen an der Kopfspule angebrachten nicht magnetischen Umlenkspiegel in normaler Orientierung sehen konnten.

Die kernspintauglichen Tastaturen wurden so auf beiden Seiten der Probanden deponiert, dass die Arme bequem neben dem Körper und die Hände ausgenommen der Daumen auf der Tastatur lagen. Die Tastersignale konnten über einen elektro-optischen Wandler für jeden Finger zeitlich genau von einem Aufzeichnungsrechner erfasst und gespeichert werden (Abb. 4).

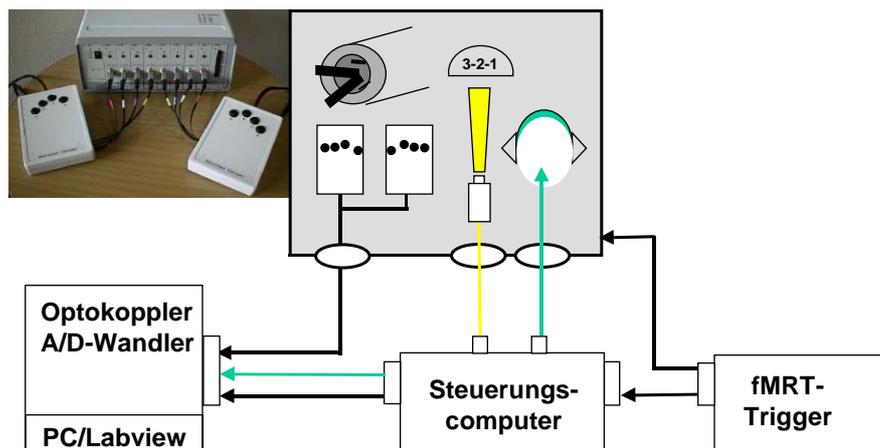


Abb.4: Aufbau der technischen Geräte.

Bei dem Experiment wurden an insgesamt drei Tagen fMRT-Messungen durchgeführt (nähere Erläuterungen siehe unten), wobei der erste Tag das Hauptexperiment beinhaltete und der zweite und dritte Tag den Kontrollexperimenten dienen. Jede Untersuchung dauerte ca. drei Stunden. Am ersten Versuchstag wurde zusätzlich zu den funktionellen Messungen noch eine anatomische Messung durchgeführt.

Das Experiment, dargestellt in Abb. 5, bestand aus sechs Blöcken, in denen fMRT-Messungen durchgeführt wurden, wobei jeder Block ca. zehn Minuten dauerte. Zwischen diesen Blöcken war jeweils eine fünfminütige Pause.

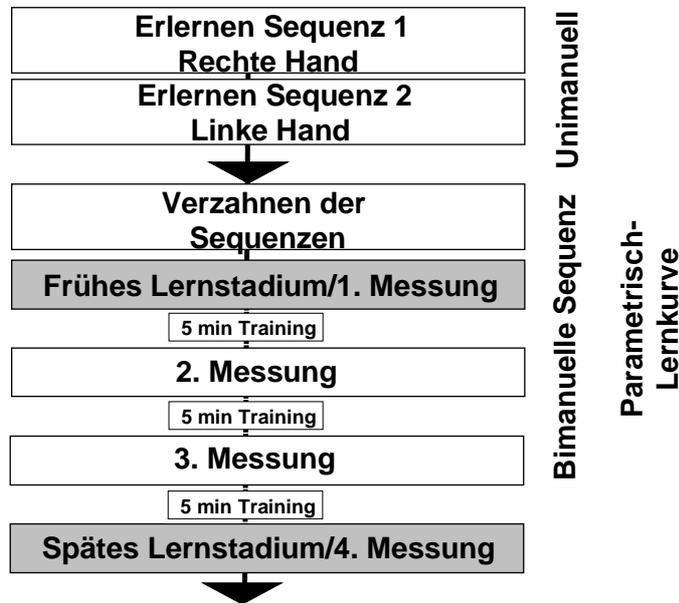


Abb.5: Versuchsaufbau

Jeder Block begann mit einer 20 Sekunden dauernden Pause, auf die die eigentliche Aktivierungsbedingung folgte. Die Probanden wurden durch einen visuellen Reiz, ein auf der Leinwand abgebildetes herunterzählendes 3-2-1, aufgefordert, die zuvor gelernte Sequenz mit einer Dauer von acht Sekunden auswendig einmal zu spielen. Auf diese Sequenz folgte wiederum eine Pause mit einer darauffolgenden neuen visuellen Aufforderung (3-2-1), die Sequenz zu spielen. Weiterhin waren die Probanden instruiert, die Sequenz so gut wie möglich im Takt von 2 Hz zu spielen.

Dieses Muster wiederholte sich pro Block 20 mal mit zwei unerwarteten Lücken ohne Aufforderung zum Tastendruck, so dass die Probanden die Sequenz 18 mal spielten (Abb. 6).

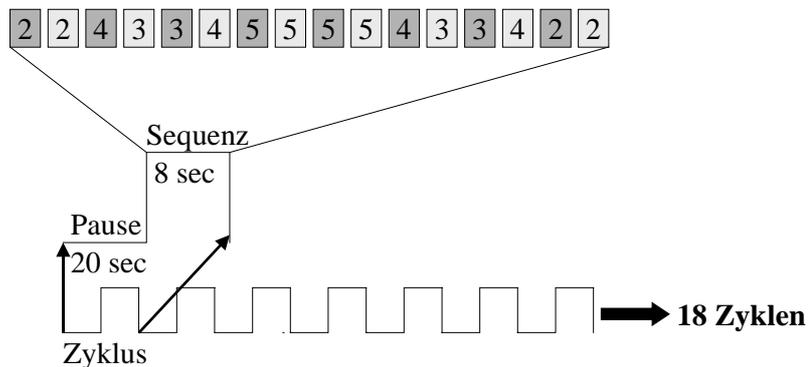


Abb.6: Aufbau eines Blocks.

Außerdem wurde in den Pausen ein sogenannter Jitter eingebaut. Jitter bedeutet, dass die Pausen nie genau 20 s dauerten, sondern randomisiert 17.6 s, 18.6 s, 19.6 s, usw.

Dies hatte zum einen den Vorteil, dass der Ablauf des Experiments für den Versuchsteilnehmer nicht völlig vorhersehbar war. Ansonsten hätte er schon zu ganz bestimmten Zeitpunkten auf den Beginn der nächsten Aufgabe vorbereitet sein und entsprechende „Vorbereitungsaktivitäten“ zeigen können.

Auf der anderen Seite wird durch den Jitter verhindert, dass es eine feste zeitliche Kopplung zwischen dem Beginn einer Messung (= Aufnahme einer bestimmten Schicht aus dem Meßvolumen) und der Hirnaktivierung gibt. Bei sehr kurzen hämodynamischen Ereignissen würde ansonsten ein systematischer Fehler hinsichtlich der Aktivierungsstärke und der Schichtposition entstehen. Schichten, die wenige Millisekunden nach dem hirnelektrischen Ereignis gemessen werden, zeigen noch keinen BOLD-Effekt, während z.B. 2000 ms später im gleichen Image an anderer Schichtposition bereits ein BOLD-Effekt nachweisbar ist.

Block 1 und 6 dienten der Kontrolle, um funktionelle Aktivierungen in den Blöcken 2 – 5 von eventuellen Aufmerksamkeitsabfällen der Probanden im Verlaufe des Experiments abgrenzen zu können.

Block 2 – 5 beinhalteten die verzahnten Sequenzen. In den Pausen zwischen diesen Blöcken wurde die Sequenz im MRT mit den Probanden zusätzlich noch einmal jeweils genau fünf Minuten trainiert.

2.3 Technische Daten

Benutzt wurde ein 1.5 T-Gerät (Siemens Vision, Erlangen, Deutschland) mit einer Standard-Kopfspule. Jedes bimanuelle Experiment beinhaltete einen dreidimensionalen strukturellen T1-Datensatz des Probanden für die anatomische Lokalisation und 200 Echo-Planar-Datensätze während der Ausübung der motorischen Aufgaben.

Der hochaufgelöste, anatomische Datensatz ist nötig aufgrund einer geringen Auflösung der funktionellen Bilder und der Anfälligkeit der EPI-Sequenz. Für diesen 3D-Satz galten folgende Parameter: 128 sagittale Schichten mit 1,5 mm Dicke und je 256 x 256 Pixel mit 1 x 1 mm Auflösung, gemessen mit einer MPRAGE-Sequenz (Meßvolumen 192 x 256 x 256 mm), TI 300 ms, TR 9,7 ms, TE 4 ms, Flipwinkel 8 Grad und einer Bandbreite von 195 Hz / Pixel.

Die funktionellen Messungen wurden wie folgt akquiriert: 28 Schichten mit 4 mm Dicke und 1 mm Abstand, TE 39 ms, TR 0,8 ms, Flipwinkel 90 Grad, FOV (Field of View) 192 mm und einer Matrix von 64 x 64 mm. Die ersten sechs der 200 EPIs wurden verworfen, um Einschwingeffekte der T1-Sättigung zu reduzieren, die bei dem Erwerb der ersten wenigen Datensätze auftreten.

2.4 Datengewinnung

2.4.1 Tastendrucke

Die Tastendrucke wurden kontinuierlich von einem Aufzeichnungsrechner gespeichert, so dass Informationen, wann welche Taste gedrückt wurde, übertragen wurden. Weiterhin wurde gleichzeitig der MRT-Reiz markiert. Aus

diesen Daten konnte der Beginn und das Ende jeder Sequenz und die Richtigkeit der Tastendrücke erarbeitet werden. Als SOA (stimulus onset asynchrony) wird die Zeit in Scans zwischen dem Beginn von zwei aufeinanderfolgenden gleichen Bedingungen (in unserem Fall Sequenzen) bezeichnet. Die jeweiligen SOAs der einzelnen Blöcke werden für die spätere Auswertung benötigt.

2.4.2 Bildanalyse (fMRT)

Die Auswertung von Untersuchungen mittels funktioneller Kernspintomographie hat das Ziel, jenen Teil der Varianz, welcher durch die Stimulation hervorgerufen wird, mit einer definierten Irrtumswahrscheinlichkeit von zufällig aufgetretener Varianz zu trennen (Bullmore *et al.*, 1996; Cohen *et al.*, 1996). Gefäßpulsationen oder Atembewegungen können solche zufälligen Schwankungen der Signalintensität bewirken (Blamire *et al.*, 1992).

Weiterhin sind Verfahren notwendig, die das Signal-zu-Rausch-Verhältnis verbessern, um eine ausreichende Bildqualität zu bekommen. Dabei handelt es sich unter anderem um das sogenannte Shimmen, bei dem das Magnetfeld auf die zu messenden Personen eingestellt wird, um Magnetfeldinhomogenitäten zu reduzieren, bevor das eigentliche Experiment beginnen kann.

Die bei den Messungen entstehenden EPI-Bilder müssen für die spätere Nutzung vorverarbeitet werden. Für die statistische Auswertung wurde MATLAB (MathWorks Inc., Natick, Mass., USA) und Statistical Parametric Mapping (SPM 99, Functional Imaging Laboratory, Queen Square, London, UK) benutzt.

Die Auswertung der funktionellen MR-Bilder mit SPM besteht in einer Varianzanalyse auf Voxelbasis, fußend auf dem Allgemeinen Linearen Modell (general linear model, GLM). Das GLM behandelt die Daten als eine lineare Kombination von Funktionsmodellen plus Zeit und setzt Amplitudenwerte fest (Boynton *et al.* 1996). Dabei gilt:

$$y = \alpha M + \varepsilon$$

y = gemessene Daten

α = Amplitude

M = Designmodell

ε = Rauschen

Die Interpretation der Varianzanalyse, bei der für jedes Voxel ein t-Wert berechnet wird, erfolgt nach dem Theorem variabler Felder (random field theory), die eine Korrektur des Signifikanzniveaus für die mehrfache Ausführung des statistischen Tests erlaubt. Mit SPM kann zufällig entstandene Variabilität in den Ergebnisbildern mit einer gewissen Irrtumswahrscheinlichkeit erkannt werden.

2.4.2.1 Auswertung

Für jedes der 194 EPs wurden Bilder im Analyze-Format erstellt. Diese beinhalten zwei Komponenten: eine *.img Datei (ununterbrochene Matrize von Voxelintensitäten, Rohdaten) und eine *.hdr Datei. Die *.hdr Datei definiert die *.img Datei in Bezug auf Bilddimension, Voxeldimension, Ursprung des Koordinatensystems und Skalierungsfaktor. Das Koordinatensystem ist konform mit dem Atlas von Talairach und Tournoux (Talairach und Tournoux, 1988).

Die räumliche Bildbearbeitung beinhaltet vier Schritte:

2.4.2.1.1 Bewegungskorrektur

Bewegt der Proband während der fMRT-Messung seinen Kopf, so verändert sich die Position seines Gehirns im Verlauf der Zeit innerhalb der funktionellen Bilder. Bewegungen, die nicht zur spezifischen Aufgabe gehören, tragen zu verstärkten artifiziellen Signalschwankungen bei und reduzieren

dementsprechend die Sensitivität. Die Bewegungskorrektur entfernt diese Artefakte.

Durch eine sogenannte „rigid body“-Transformation werden sechs lineare Parameter bestimmt (drei Translationen in x-, y-, z-Richtung und drei Rotationen auf x-, y-, z-Achsen). Diese Transformationsparameter werden auf jedes Bild übertragen („Resampling“).

Über die Menüsteuerung von SPM werden die zu korrigierenden Bilder ausgewählt. Zusätzlich wird automatisch ein mittleres Bild der Datenserie (mean-EPI) erstellt, welches für die anschließende Koregistrierung der funktionellen und anatomischen Daten verwendet wird.

Weiterhin werden von SPM die errechneten Bewegungen des Probanden protokolliert.

2.4.2.1.2 Koregistrierung

Die Koregistrierung ist die Ausrichtung der Bilder zwischen verschiedenen Modalitäten in ein gemeinsames Koordinatensystem. Sie besteht aus drei Teilen:

- a) Transformation der bewegungskorrigierten, funktionellen und der anatomischen
Bilder in Standardbilder der jeweiligen Gewichtung
- b) Segmentierung der Bilder in Partitionen aus grauer und weißer Substanz, Liquor
usw. unter Verwendung der Transformationsmatrizen des ersten Schrittes
- c) Koregistrierung der partitionierten Daten.

Das anatomische T1-gewichtete Bild wird auf das mean-EPI-Bild gelegt, d.h. die funktionellen Bilder wurden in den Koordinatenraum der anatomischen Bilder transformiert.

SPM protokolliert neben den interpolierten Bildern die Resultate der Segmentierung und die Transformationsgleichungen.

Diese Methode hilft dabei, ein Bild mit äußerst guter Qualität zu erstellen und damit die Aktivierungen zu interpretieren.

2.4.2.1.3 Normalisierung

Die Normalisierung ermöglicht eine Darstellung der Aktivierungen als Koordinaten innerhalb eines anatomischen Standardraums nach Talairach und Tournoux.

Die Koregistrierung hat ein gemeinsames Koordinatensystem erstellt, so dass die Transformationsmatrize für die Normalisierung in den Standardraum an den anatomischen Daten errechnet und ohne zusätzliche Berechnungen auf die funktionellen Daten angewendet werden kann.

Zusätzlich mußte vor der eigentlichen Normalisierung die Konvention der Bilder (radiologisch oder neurologisch) und die Voxelgröße definiert werden. Die Voxelgröße wurde bei der Normalisierung der anatomischen Bilder auf 1 x 1 x 1 mm festgelegt, bei der Normalisierung der funktionellen Bilder auf 3 x 3 x 3 mm. SPM protokolliert das Ergebnis der Normalisierung und die Transformationsgleichung.

2.4.2.1.4 Glättung

Abschließend werden die funktionellen Bilder durch die Faltung mit einem dreidimensionalen Gaußschen Filter von 12 mm räumlich geglättet, um das Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern und die Variabilitäten durch die individuellen Unterschiede der gyralen Anatomie zu kompensieren. Dadurch wird erreicht, dass in unterschiedlichen Subjekten eventuelle, räumlich wenig differente Lokalisationen kleinerer Aktivierungsfoci in die statistische Gruppenanalyse als ein zusammenhängendes Pixelcluster eingehen.

Die bei dieser Bearbeitung entstandenen geglätteten Bilder sind die Basis der statistischen Auswertung des Experiments.

2.4.3 Statistische Auswertung

Zunächst wird die Designmatrix (Auswertungsmatrize) über einen menügeführten Prozeß definiert. Die Z-Werte jedes Voxels werden berechnet und in Form einer Matrize gespeichert, die einen Z-Wert für jedes Voxel der Datenserie enthält. Sie wird als statistische parametrische Matrize bezeichnet. Abschließend werden die Statistischen Parametrischen Matrizen mit den hochaufgelösten MR-Bildern desselben Probanden überlagert.

Zur Definition der Designmatrix muß zunächst die Zeit zwischen dem Beginn zweier Meßpunkte (interscan interval) eingegeben werden. Sie betrug für die Versuche dieser Arbeit 3 sec. Nach der Auswahl der Dateien wurde die Form der hämodynamischen Antwortkurve definiert, und die Epochen wurden in Aktivierungsphasen eingeteilt. Als Antwortkurve wird eine Rechtecksfunktion (box-car-Funktion) gewählt. Bei einer Epochendauer von 8 sec wurde die Zeitkonstante des Hochpassfilters auf 120 sec gesetzt.

Neben einem Protokoll, welches das Auswertemodell graphisch darstellte, wurden folgende Matrizen angelegt:

SPM.mat umfaßt die Designmatrix: Anzahl der analysierten Voxel, deren Auflösung und Dimensionen, Glättungsparameter, Schwellenwerte, Kontraste, usw.

XA.mat enthält durch Entfernung von Störgrößen korrigierte Intensitätswerte ($a \times b$; mit: a = Meßzeitpunkte und b = alle Voxel)

SPMF.mat setzt sich aus den F-Werten der Analyse zusammen, welche die Signifikanz aller Effekte beschreibt ($1 \times b$; mit: b = alle Voxel)

BETA.mat besteht aus den Parametern aller Effekte, die im Auswertemodell definiert wurden ($1 \times b$; mit: b = alle Voxel)

XYZ.mat wird erstellt aus den Entfernungen (x, y, z in Millimetern) aller Voxel in SPMF.mat vom Ursprung des Datenraumes, wie er im Header der MR-Bilder definiert war ($3 \times b$; mit: b = alle Voxel)

SPMt.mat wird gebildet aus den Z-Werten für alle Voxel, wie sie sich aus den definierten Kontrasten ergeben ($c \times b$; mit: c = Kontrast und b = alle Voxel)

Zusätzlich wird eine Abbildung, bestehend aus Projektionen aller mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\leq 5\%$ als aktiviert erkannten Voxel auf ein transparentes Normalgehirn, und eine tabellarische Zusammenfassung der statistischen Analyse ausgegeben.

1.Spalte (set-level $\{c\}$) Wahrscheinlichkeit, dass in den Daten c Aktivitätscluster zufällig gefunden werden

2.Spalte (cluster-level $\{k, Z\}$) Wahrscheinlichkeit, dass in den Daten ein Aktivitätscluster mit k Voxeln mit dem höchsten Z-Wert von Z zufällig gefunden wird

3.Spalte (voxel-level $\{Z\}$) Wahrscheinlichkeit, dass in den Daten ein Voxel des Z-Wertes Z zufällig gefunden wird

4.Spalte (uncorrected k & Z) nicht nach der random field theory korrigierte Wahrscheinlichkeiten

5.Spalte (x, y, z $\{mm\}$) Koordinaten der maximalen Voxel im Standardkoordinatensystem

Die Ergebnismatrizen können mittels der Funktion RESULTS mit einem anderen Signifikanzniveau re-evaluiert werden.

2.5 Dateninterpretation

2.5.1 Clusteranalyse mit Hilfe von Kontrasten

Bei einer Clusteranalyse gilt, dass sich die Areale mit einer tatsächlichen Aktivität typischerweise über multiple Voxel erstrecken. Die Wahrscheinlichkeit, eine Aktivierung einer gegebenen Voxelausdehnung zu „observieren“, kann berechnet werden. Die Schwellen der Clustergrößen können dazu benutzt

werden, falsch positive Aktivität von der wahrhaften zu unterscheiden (Forman *et al.* 1995; Xiong *et al.* 1995).

Durch Erstellen von Kontrasten bietet SPM die Möglichkeit, Alternativhypothesen in Matrizenform darzustellen, die mittels eines t-Tests gegen eine Nullhypothese getestet werden.

Die Benutzung von Kontrasten dient dazu, eine Korrelation der Abfolge der Bedingungen und der unterschiedlichen Signalintensitäten zu beschreiben. Durch den Kontrast (1; -1) wird es ermöglicht, höhere Signalintensitäten der Voxel in Bedingung 1 im Gegensatz zu Bedingung 2 darzustellen. Die Matrize (-1; 1) zeigt eine niedrigere Voxelintensität in Bedingung 1 als in Bedingung 2 auf. Aus mathematischen Gründen ist die Summe aus den Kontrasten immer Null. Ausnahmen sind dabei Darstellungen der reinen Aktivierung im Vergleich mit der Ruhebedingung.

2.5.2 „Fixed-Effect“-Analyse

Aufgrund gleicher Erregungsmuster bei gleicher Stimulation trägt jeder Proband einen festen Effekt (fixed effect) zur Analyse bei. Variabilität wird diesem Modell zufolge als Fehlervariabilität von Meßzeitpunkt zu Meßzeitpunkt angesehen. Diese Analyse schätzt nur einen Durchschnittseffekt für diese Probanden und kann aus statistischen Gründen nicht auf die Gesamtpopulation generalisiert werden (Friston *et al.*, 1999).

Das Modell des „fixed effect“ erklärt jeden Meßzeitpunkt als unabhängiges Ereignis, und die Anzahl der Meßzeitpunkte entspricht in etwa der Zahl der Freiheitsgrade. Hiermit wird die hohe Sensitivität dieses Modells begründet.

2.5.3 „Random-Effect“-Analyse

Die „Random-Effect“-Analyse ermöglicht eine Ausdehnung der Schlußfolgerungen auf die gesamte Population, aus der die Probanden

stammen. Dies ist begründet auf der Tatsache, dass diese Analyse die Variabilität zwischen den Versuchspersonen berücksichtigt. Die Probanden selbst werden als unabhängige Ereignisse gesehen, wodurch die Zahl der Freiheitsgrade durch deren Anzahl (minus eins) zustande kommt (Friston *et al.*, 1999). Aus diesem Grund ist die Sensitivität gegenüber dem Modell der festen Effekte geringer.

Aufgrund der Möglichkeit „Random-Effect“-Ergebnisse zu generalisieren, wird in der vorliegenden Studie nur diese Analyse benutzt.

2.5.4 Parametrische Analyse

Die Funktion der parametrischen Modulation beinhaltet insbesondere die Multiplikation einer Kovariaten, welche einen durch die spezielle Aufgabe resultierenden Effekt mittels einer anderen Kovariaten modelliert. Diese andere Kovariate beschreibt einen zeitvariierenden Wechsel des Effektes. Dies bedeutet, dass wenn ein Effekt linear über die Zeit ansteigt (oder sinkt), müsste dieser mit einer anderen Kovariate multipliziert werden. Die zwei Kovariaten modellieren sowohl den Haupteffekt der jeweiligen Aufgabe, als auch den linearen, zeitvariierenden Anstieg (oder Abfall) der evozierten Antwort.

Um nun einen linearen Verlauf von Aktivierungen über die vier Blöcke darzustellen, wurde zusätzlich zu den bisherigen Ergebnissen eine parametrische Analyse mit dem Parameter Zeit durchgeführt. Dies hatte den gewichtigen Vorteil, auch die mittleren Blöcke mit in die Auswertung einzubeziehen, die dem Kontrast frühes versus spätes Lernstadium verborgen bleiben.

3. Ergebnisse

Ziel der verschiedenen Datenanalysen der Experimente war es, Gebiete zu lokalisieren, die entscheidend für bimanuelles Lernen sind und eventuell durch Lernen moduliert werden. Um repräsentative Daten zu erhalten, wurde mit einer „Random-Effect“-Analyse eine Gruppenanalyse erstellt (n=8). Weiterhin wurde die parametrische Analyse als erweiternde Möglichkeit benutzt, eine Modulation von Aktivierungen in Hinblick auf die Zeit untersuchen zu können.

Die Ergebnisse werden folgendermaßen vorgestellt: Zunächst werden die Verhaltensdaten aller Experimente dargelegt. Danach folgen die fMRT-Ergebnisse zu den bimanuellen Untersuchungen mittels der verschiedenen Analysen und die Ergebnisse der Kontrollexperimente.

3.1 Verhaltensdaten

Mit Hilfe des elektro-optischen Wandlers konnten die gesamten Tastendrucke der Probanden während der Messung aufgezeichnet und später kontrolliert werden. Auf diese Art und Weise war es möglich, die Anzahl der korrekten Tastendrucke und damit auch der korrekt gespielten Sequenzen auszurechnen. Jeder Block beinhaltete 18 Sequenzen, und jede Sequenz bestand aus 16 Tastendrucke. Zwischen den fusionierten Blöcken wurde die Sequenz mit den Probanden trainiert.

3.1.1 Korrekt ausgeführte Tastendrucke

Das Training zwischen den verzahnten Blöcken verbesserte die Anzahl der korrekten Tastendrucke sowohl bei den bimanuellen wie auch bei den unimanuellen Versuchen. Wie Abb. 7 veranschaulicht, ist bei der bimanuellen Bedingung ein kontinuierlicher Anstieg der Performance zu erkennen, während bei den unimanuellen Versuchen die Probanden zu Beginn bereits

eine bessere Ausführung zeigen und schon beim zweiten Block die Tastendrücke fast fehlerfrei ausführen. Diese Korrektheit wird bis zum Ende nahezu beibehalten.

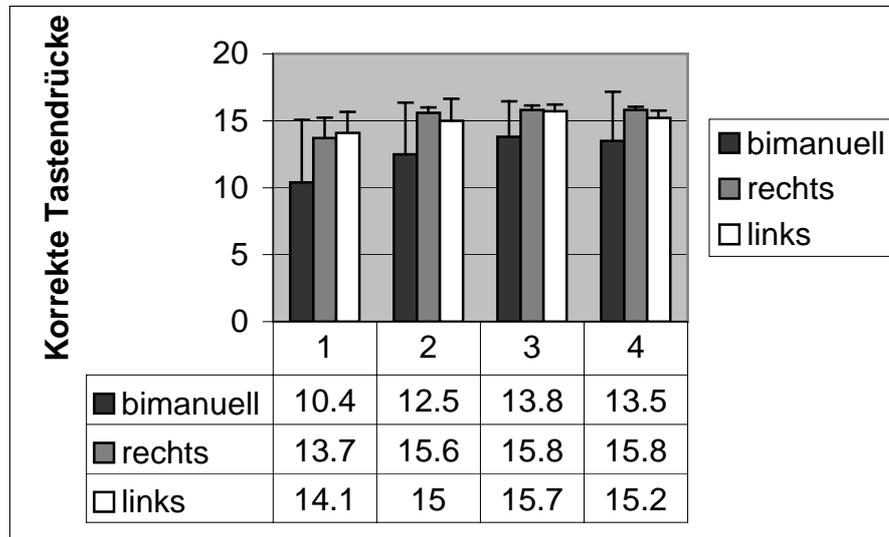


Abb.7: Korrekte Tastendrücke der vier Lernstadien.

Die Wiederholung der einfachen überlernten unimanuellen Sequenzen in Kontrollexperiment 2 zeigte bei allen drei Bedingungen keine signifikanten Änderungen der Fehlerzahlen (Abb. 8).

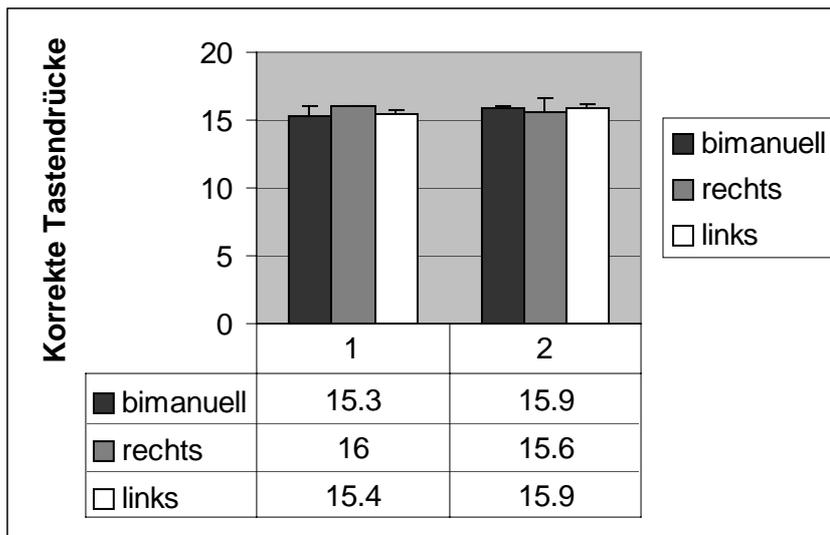


Abb.8: Korrekte Tastendrucke bei einfacher Repetition.

3.1.2 Korrekt ausgeführte Sequenzen

Mit der Verbesserung der korrekten Tastendrucke erhöht sich durch das Training auch die Anzahl der korrekt gespielten Sequenzen. Abb. 9 stellt einen ähnlichen Verlauf wie Abb. 7 dar. Die Probanden spielen die bimanuelle Sequenz im Verlauf der vier Lernstadien kontinuierlich besser, während die unimanuellen Sequenzen, insbesondere die der rechten Hand, schon früh nahezu fehlerfrei gespielt werden.

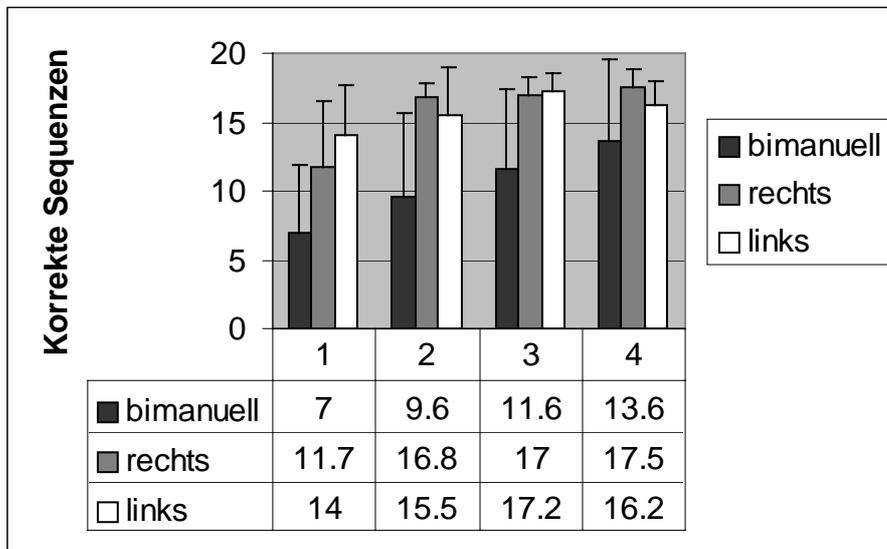


Abb.9: Korrekte Sequenzen aller vier Lernstadien.

Aufgrund der niedrigen Fehlerzahl bei den korrekt gespielten Tastendrücken verändert sich auch die Anzahl der korrekten Sequenzen nur geringfügig (Abb. 10).

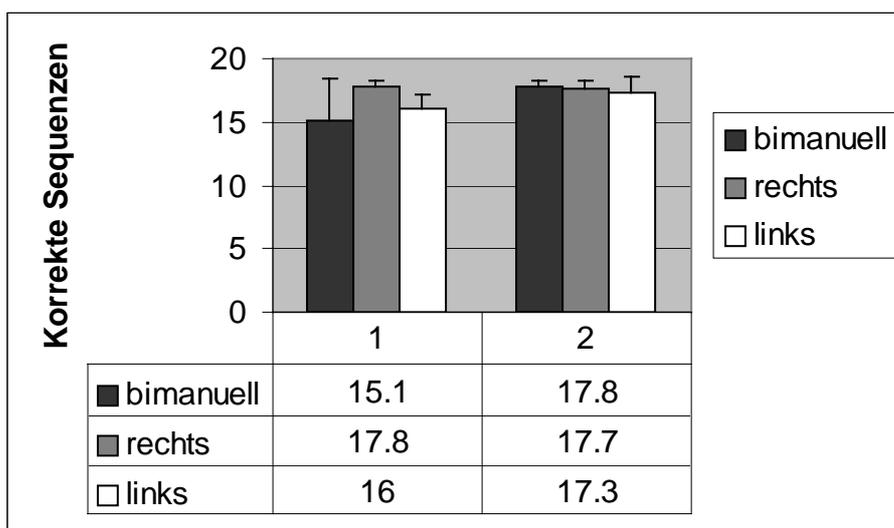


Abb.10: Korrekte Sequenzen bei einfacher Repetition.

3.2 Bimanuelles Experiment

3.2.1 Gemittelte Aktivierungen im Vergleich zur Ruhebedingung

Zunächst wurde mit der Kontrastmatrix (1; 1; 1; 1) eine Übersicht für die gemittelten Signalintensitäten im Vergleich zur Ruhe aus den vier bimanuellen Blöcken erstellt.

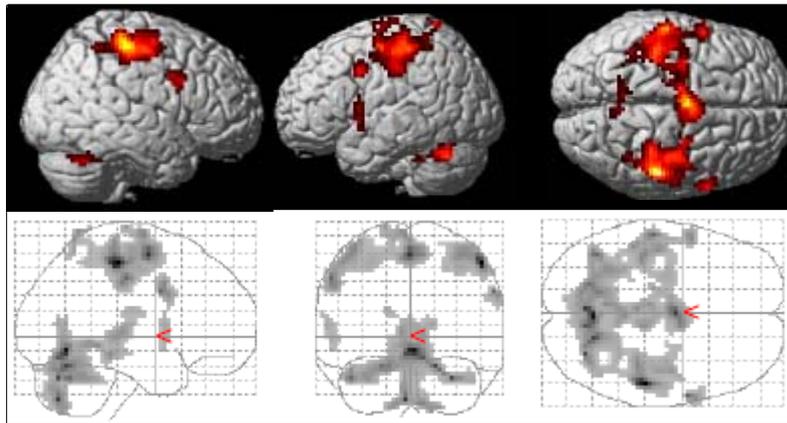
Abb. 11 zeigt eine Vielzahl von aktivierten kortikalen Gebieten. Maximalaktivierungen finden sich im bilateralen SM1 (BA 2, BA 3, BA 4) mit dem Fokus auf der rechten Seite. Ebenfalls deutlich signifikante Aktivierungen sind in lateralen Anteilen von BA 6 und damit dem prämotorischen Kortex, und in bilateralen mediofrontalen Arealen, welche als mediale BA 6 mit dem Gebiet der SMA korrelieren.

Ebenfalls bilateral zeigt sich eine Aktivierung im medialen Parietallappen, welche im Präcuneus, dem medialen Teil von BA 7, lokalisiert ist und im Gyrus frontalis medialis, als BA 9 Teil des dorsalen präfrontalen Kortex.

Das Kleinhirn stellt sich bilateral im Lobus posterior aktiv dar.

Zusätzlich zeigt sich subkortikal eine bilaterale Aktivierung des Thalamus.

Die Clustergröße wurde festgelegt auf mindestens 40 Voxel mit einem nicht korrigierten p-Wert von $p \leq 0.001$ als Hörschwellenwert und $p \leq 0.05$ auf Clusterebene.



x	y	z					p corr
56	-18	40	R	Frontallappen	Gyrus präcentralis	BA 4	0.000
59	4	30	R	Frontallappen	Gyrus präcentralis	BA 6	0.017
9	3	55	R	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 6	0.000
62	10	27	R	Frontallappen	Gyrus frontalis inferior	BA 9	0.017
50	-24	51	R	Parietallappen	Gyrus postcentralis	BA 2	0.000
6	-55	58	R	Parietallappen	Präcuneus	BA 7	0.025
18	-62	-15	R	Kleinhirn	Lobus posterior		0.000
-6	-23	4	R	Thalamus			0.000
-59	6	8	L	Frontallappen	Gyrus präcentralis	BA 4	0.025
0	-3	55	L	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 6	0.000
-53	8	36	L	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 9	0.021
0	-52	66	L	Parietallappen	Präcuneus	BA 7	0.025
-45	-15	53	L	Parietallappen	Gyrus postcentralis	BA 3	0.025
-3	-69	-34	L	Kleinhirn	Lobus posterior		0.000
9	-29	1	L	Thalamus			0.000

Abb.11: Grand Average Aktivierung vs. Pause, bimanuell; p nicht korrigiert ≤ 0.001 als Hörschwellenwert, clusterlevel p korrigiert < 0.05 , Clustergröße mind. 40 Voxel.

3.2.2 Aktivierungen der einzelnen Blöcke im Vergleich zur Ruhebedingung

Um einen genaueren Vergleich der Aktivierungsverläufe zu bekommen, wurde ein Kontrast der reinen Aktivierungen im Vergleich zur Ruhe für die einzelnen Blöcke erstellt. Benutzt wurde eine Hörschwellenwert von $p \leq 0.001$ mit $p \leq 0,05$ auf Clusterebene und einer Mindestanzahl von 50 Voxeln pro Cluster.

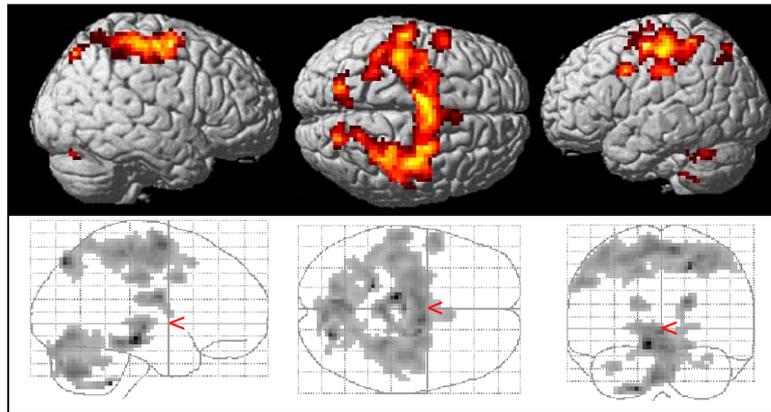
Abb. 12 verdeutlicht den ersten bimanuellen Block mit einer starken bilateralen Aktivierung im Frontal- und Parietallappen, im Kleinhirn und subkortikal.

Wie erwartet zeigen sich Maximalaktivierungen im bilateralen SM1 (BA 2, BA 3, BA 4) und im PPC. Die Aktivierungen im PPC sind lokalisiert im Präcuneus (BA 7) und im Lobulus parietalis inferior (IPL, BA 40). Ebenfalls bilateral aktiv ist die SMA und der PM.

Linksseitig kommt eine Aktivierung des dorsalen präfrontalen Kortex (BA 9) im Gyrus frontalis inferior hinzu.

Das Kleinhirn ist bilateral aktiv im Lobus posterior mit einer etwas schwächeren Aktivierung im linken Lobus anterior.

Auch subkortikal zeigen sich deutliche Aktivierungen, welche sich linksseitig im Nucleus ruber und der Substantia nigra im Hirnstamm und auf der rechten Seite Putamen befinden.



x	y	z					p corr
39	-15	53	R	Frontallappen	Gyrus präcentralis	BA 4	0.000
9	-3	58	R	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 6	0.000
27	-4	44	R	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 6	0.000
21	-70	48	R	Parietallappen	Präcuneus	BA 7	0.017
48	-26	54	R	Parietallappen	Gyrus postcentralis	BA 2	0.000
36	-38	54	R	Parietallappen	Lobulus parietalis inferior	BA 40	0.000
30	-65	-22	R	Kleinhirn	Lobus posterior		0.000
15	0	8	R	Nucleus lentiformis	Putamen		0.006
-30	-15	50	L	Frontallappen	Gyrus präcentralis	BA 4	0.000
-3	-3	61	L	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 6	0.000
-53	7	33	L	Frontallappen	Gyrus frontalis inferior	BA 9	0.024
-27	-6	50	L	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 6	0.000
-18	-68	45	L	Parietallappen	Präcuneus	BA 7	0.001
-45	-38	52	L	Parietallappen	Lobulus parietalis inferior	BA 40	0.000
-42	-23	56	L	Parietallappen	Gyrus postcentralis	BA 3	0.000
-18	-43	-38	L	Kleinhirn	Lobus posterior		0.000
-33	-42	-23	L	Kleinhirn	Lobus anterior		0.043
-18	-16	20	L	Caudatum			0.016
-9	-24	-9	L	Hirnstamm	Substantia nigra		0.000
0	-18	-2	L	Hirnstamm	Nucleus ruber		0.000

Abb.12: Erster bimanueller Block; p nicht korrigiert ≤ 0.001 als Hörschwelienwert, clusterlevel p korrigiert < 0.05 , Voxelgröße mind. 50.

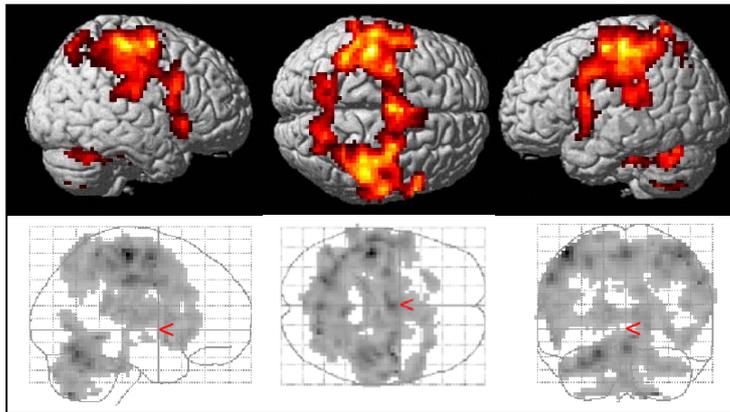
Abb. 13 veranschaulicht den zweiten Block mit einem deutlichen Aktivierungsanstieg und verstärkten stark signifikanten bilateralen Aktivierungen im SM1 (BA 2, BA 3, BA 4), PPC (BA 7, BA 40), PM, SMA, im Kleinhirn und

subkortikal. Ebenfalls noch vorhanden ist die linksseitige Aktivität des Gyrus frontalis inferior (BA 9).

Im PPC werden zusätzlich zu den Aktivierungen im Präcuneus und IPL Aktivierungen im SPL sichtbar.

Hinzu kommt weiterhin eine Aktivierung im rechtsseitigen Gyrus frontalis medialis des präfrontalen Kortex (BA 8) und im linken Gyrus fusiformis des Okzipitallappens (BA 19).

Subkortikal zeigt sich ebenfalls eine verstärkte Aktivierung des bilateralen Thalamus und einer linksseitigen Aktivität der Substantia nigra.



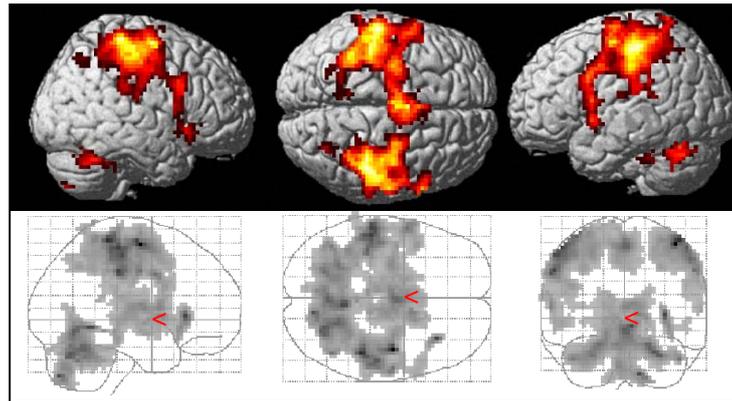
x	y	z					p corr
42	-15	56	R	Frontallappen	Gyrus präcentralis	BA 4	0.000
42	-3	53	R	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 6	0.000
6	-3	50	R	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 6	0.000
50	16	38	R	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 8	0.000
21	-58	64	R	Parietallappen	Lobulus parietalis superior	BA 7	0.000
9	-56	55	R	Parietallappen	Präcuneus	BA 7	0.000
48	-29	51	R	Parietallappen	Gyrus postcentralis	BA 2	0.000
24	-69	-39	R	Kleinhirn	Lobus posterior		0.000
15	-14	9	R	Thalamus			0.000
-30	-19	51	L	Frontallappen	Gyrus präcentralis	BA 4	0.000
-27	-9	45	L	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 6	0.000
0	-3	55	L	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 6	0.000
-45	10	24	L	Frontallappen	Gyrus frontalis inferior	BA 9	0.000
-6	-61	58	L	Parietallappen	Präcuneus	BA 7	0.000
-24	-59	47	L	Parietallappen	Lobulus parietalis superior	BA 7	0.000
-42	-44	57	L	Parietallappen	Lobulus parietalis inferior	BA 40	0.000
-45	-20	56	L	Parietallappen	Gyrus postcentralis	BA 3	0.000
-33	-53	-20	L	Kleinhirn	Lobus anterior		0.000
-21	-62	-12	L	Occipitallappen	Gyrus fusiformis	BA 19	0.000
-15	-11	6	L	Thalamus			0.000
-9	-24	-9	L	Hirnstamm	Substantia nigra		0.000

Abb.13: Zweiter bimanueller Block; p nicht korrigiert ≤ 0.001 als Hörschwelldwert, clusterlevel p korrigiert < 0.05 , Voxelgröße mind. 50.

Ein ähnliches, wenngleich wieder um leicht abgeschwächtes Ergebnis, läßt sich für den dritten Block in Abb. 14 erkennen. Dargestellt ist erneut eine bilaterale

Aktivität des SM1 (BA 1, BA 2, BA 3, BA 4), der SMA, des PM, des präfrontalen Kortex (BA 44, BA 47), des Kleinhirns und des Thalamus.

Festzustellen ist vor allem eine deutliche morphologische Verkleinerung der Aktivierung im PPC. Diese beschränkt sich auf eine kleine bilaterale Aktivierung des SPL mit einer zusätzlichen Aktivierung des rechten IPL (BA 40).



x	y	z					p corr
36	-18	56	R	Frontallappen	Gyrus präcentralis	BA 4	0.000
3	-3	53	R	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 6	0.000
42	-6	56	R	Frontallappen	Gyrus präcentralis	BA 6	0.000
33	26	1	R	Frontallappen	Gyrus frontalis inferior	BA 47	0.001
30	-65	47	R	Parietallappen	Lobulus parietalis superior	BA 7	0.000
45	-32	60	R	Parietallappen	Gyrus postcentralis	BA 2	0.000
50	-21	54	R	Parietallappen	Gyrus postcentralis	BA 1	0.000
39	-44	49	R	Parietallappen	Lobulus parietalis inferior	BA 40	0.000
6	-50	-3	R	Kleinhirn	Lobus anterior		0.000
12	-14	9	R	Thalamus			0.000
-36	-20	62	L	Frontallappen	Gyrus präcentralis	BA 4	0.000
-3	-3	53	L	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 6	0.000
-27	-6	50	L	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 6	0.000
-59	6	8	L	Frontallappen	Gyrus präcentralis	BA 44	0.000
-27	-59	47	L	Parietallappen	Lobulus parietalis superior	BA 7	0.000
-45	-18	53	L	Parietallappen	Gyrus postcentralis	BA 3	0.000
-56	-24	37	L	Parietallappen	Gyrus postcentralis	BA 2	0.000
-6	-66	-21	L	Kleinhirn	Lobus posterior		0.000
-12	-17	9	L	Thalamus			0.000

Abb.14: Dritter bimanueller Block; p nicht korrigiert ≤ 0.001 als Hörschwelienwert, clusterlevel p korrigiert < 0.05 , Voxelgröße mind. 50.

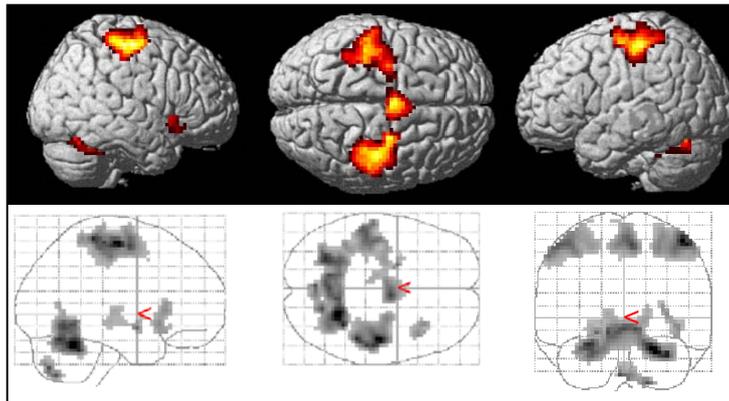
Der vierte Block verdeutlicht eine erhebliche Reduzierung der Gesamtaktivität (Abb. 15). Eine bilaterale Aktivität zeigt weiterhin SM1 (BA 1, BA 2, BA 3, BA 4), die SMA, PM und das Kleinhirn.

Der präfrontale Kortex ist nur noch unilateral auf der rechten Seite aktiv.

Subkortikal zeigt sich eine ebenfalls unilateral linke Aktivierung im Thalamus und im Nucleus ruber.

Wie im zweiten Block ist eine Aktivierung des linken Gyrus fusiformis im Okzipitallappen (BA 19) dargestellt.

Im Gegensatz zu den bisherigen Blöcken ist eine zusätzliche Aktivierung im Gyrus parahippocampalis (BA 34) gezeigt.



x	y	z				p corr	
45	-12	56	R	Frontallappen	Gyrus präcentralis	BA 4	0.000
6	-3	53	R	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 6	0.000
27	-6	50	R	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 6	0.000
42	17	-8	R	Frontallappen	Gyrus frontalis inferior	BA 47	0.020
45	-32	60	R	Parietallappen	Gyrus postcentralis	BA 2	0.000
50	-23	56	R	Parietallappen	Gyrus postcentralis	BA 1	0.000
33	-48	-23	R	Kleinhirn	Lobus anterior		0.000
18	-66	-40	R	Kleinhirn	Lobus posterior		0.005
-39	-17	55	L	Frontallappen	Gyrus präcentralis	BA 4	0.000
-3	-6	53	L	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 6	0.000
-30	-9	53	L	Frontallappen	Gyrus präcentralis	BA 6	0.000
-50	-26	54	L	Parietallappen	Gyrus postcentralis	BA 2	0.000
-42	-18	53	L	Parietallappen	Gyrus postcentralis	BA 3	0.000
-56	-18	45	L	Parietallappen	Gyrus postcentralis	BA 1	0.000
-27	-62	-15	L	Occipitallappen	Gyrus fusiformis	BA 19	0.000
-21	-1	-10	L	Limbischer Lappen	Gyrus parahippocampalis	BA 34	0.004
-3	-72	-34	L	Kleinhirn	Lobus posterior		0.005
-12	-17	4	L	Thalamus			0.004
-9	-21	-4	L	Hirnstamm	Nucleus ruber		0.004

Abb.15: Vierter bimanueller Block; p nicht korrigiert ≤ 0.001 als Hörschwellenwert, clusterlevel p korrigiert < 0.05 , Voxelgröße mind. 50.

3.2.3 Frühe Lernphase vs. späte Lernphase

Einige Hirnareale zeigten Veränderungen in ihrer Aktivität von der frühen bis hin zur späten Lernphase. Um diese lernabhängige Dynamik messen zu können,

benutzten wir einen Kontrast (1; 0; 0; -1), der die zu Beginn bimanuellen Lernens wichtigen Areale im Gegensatz zu spätem Lernen hervorhebt. Dabei wird der erste mit dem letzten bimanuellen Block kontrastiert.

Abb. 16 veranschaulicht Aktivierungen im Parietal- und Frontallappen, im Kleinhirn und subkortikal.

Deutlich zeigt sich eine bilaterale Aktivierung im Lobulus parietalis superior und Präcuneus (BA 7) und im rechten Gyrus postcentralis (BA 5) als Teile vom PPC.

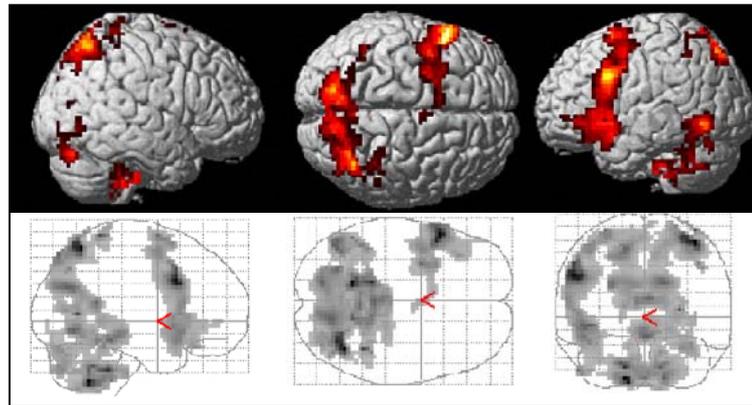
Hinzu kommt eine linksfrontale Aktivierung im Gyrus frontalis medialis, als BA 6 korreliert mit dem PM und als BA 9 lokalisiert im dorsalen präfrontalen Kortex.

Auf der rechten Seite befindet sich weiterhin eine Aktivierung im posterioren Cingulum des Limbischen Lappens (BA 30).

Das Kleinhirn zeigt eine ausgeprägte bilaterale Aktivierung im Lobus posterior mit einer zusätzlichen Aktivierung im linken Lobus anterior.

Subkortikal finden sich Aktivierungen im Thalamus der rechten Seite und im Pons linksseitig.

Als Hörschwelienwert wurde ein nicht korrigierter p-Wert von $p \leq 0.03$ und auf Clusterebene ein p-Wert von $p \leq 0.05$ gewählt. Die Clustergröße bestand aus mindestens 800 Voxeln.



x	y	z					p corr
39	-55	58	R	Parietallappen	Lobulus parietalis superior	BA 7	0.000
3	-61	61	R	Parietallappen	Präcuneus	BA 7	0.000
39	-40	66	R	Parietallappen	Gyrus postcentralis	BA 5	0.000
27	-61	9	R	Limbischer Lappen	posteriores Cingulum	BA 30	0.000
9	-77	-26	R	Kleinhirn	Lobus posterior		0.000
3	-29	12	R	Thalamus	Pulvinar		0.000
-53	16	30	L	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 9	0.030
-30	3	63	L	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 6	0.000
-21	-61	64	L	Parietallappen	Lobulus parietalis superior	BA 7	0.000
-15	-73	53	L	Parietallappen	Präcuneus	BA 7	0.000
-15	-54	-38	L	Kleinhirn	Lobus posterior		0.015
-18	-51	-38	L	Kleinhirn	Lobus anterior		0.015
0	-25	-34	L	Hirnstamm	Pons		0.000

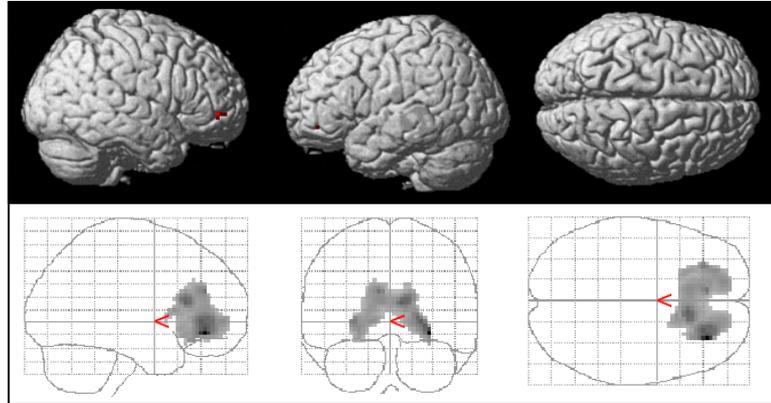
Abb.16: Kontrast Lernstadium 1-4, bimanuell; p nicht korrigiert ≤ 0.03 als Hörschwelwellenwert, clusterlevel p korrigiert <0.05 , Clustergröße mind. 800 Voxel.

3.2.4 Späte Lernphase vs. frühe Lernphase

Im Gegensatz zu den vorherigen Kontrasten wurde eine entsprechende Kontrastmatrix (-1; 0; 0; 1) gelegt, um zusätzlich aktivierte Strukturen in der späten bzw. überlernten Lernphase zu lokalisieren.

Wie in Abb. 17 zu erkennen ist, stellt sich nur ein Areal des Kortex als signifikant aktiviert dar. Diese Aktivierung befindet sich bilateral im Gyrus frontalis medialis des ventralen präfrontalen Kortex (BA 47) mit Schwerpunkt auf der rechten Seite.

Der Hörschwelienwert betrug $p \leq 0.001$ mit einem p-Wert von $p \leq 0.05$ auf Clusterebene und einer Clustergröße von mindestens 50 Voxeln.



x	y	z					p corr
30	37	-9	R	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 47	0.007

Abb.17: Kontrast Lernstadium 4-1, bimanuell; p nicht korrigiert ≤ 0.001 als Hörschwelienwert, clusterlevel p korrigiert <0.05 , Clustergröße mind. 50 Voxe.

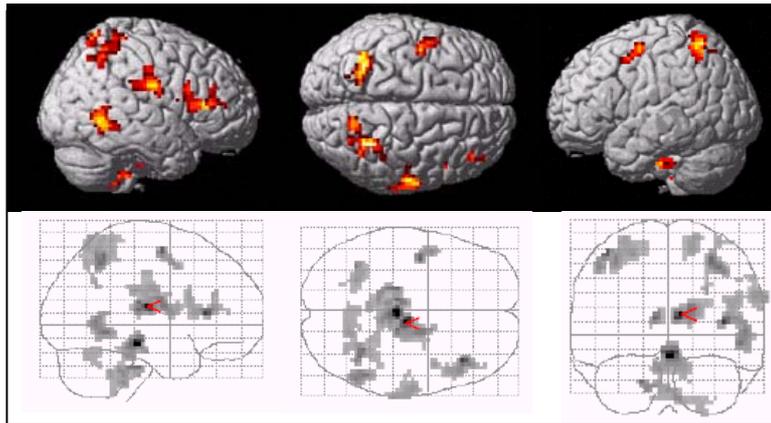
3.2.6 Parametrische Analyse

Die parametrische Analyse hat den Vorteil, einen präzisen Aktivierungsverlauf im Sinne einer Aktivierungszu- oder -abnahme der einzelnen Areale im Verlauf der vier Lernblöcke darzustellen. Eine Aktivierungsabnahme bedeutet in diesem Fall eine Mehraktivierung zu Beginn des Experiments und ist für diese Studie der entscheidende Parameter.

Wie Abb. 18 darstellt, zeigt sich im bimanuellen Versuch eine rechtshemisphärisch betontes Aktivierungsmuster mit einer bilateralen Aktivierung des PPC (SPL / Präcuneus (BA 7)). Rechtsseitig findet sich zudem eine Aktivierung im IPL (BA 40), im dorsalen präfrontalen Kortex (BA 9) und im Gyrus temporalis medialis (BA 37). Auf der linken Seite ist eine Aktivierung des PM zu sehen (BA 6).

Subkortikal findet sich eine bilaterale Aktivierung des Thalamus und des rechtsseitigen Nucleus ruber.

Der Hörschwellenwert betrug $p \leq 0.001$ mit einem p-Wert von $p \leq 0.05$ auf Clusterebene und einer Clustergröße von mindestens 46 Voxeln.



x	y	z					p corr
30	-47	52	R	Parietallappen	Präcuneus	BA 7	0.000
68	-25	26	R	Parietallappen	Lobulus parietalis inferior	BA 40	0.000
18	-58	66	R	Parietallappen	Lobulus parietalis superior	BA 7	0.034
39	27	7	R	Frontallappen	Gyrus frontalis inferior	BA 13	0.000
12	-60	28	R	Occipitallappen	Präcuneus	BA 31	0.007
50	-50	-3	R	Temporallappen	Gyrus temporalis medialis	BA 37	0.000
9	-17	15	R	Thalamus	Nucleus medialis		0.000
3	-24	-11	R	Hirnstamm	Nucleus ruber		0.000
-42	-3	55	L	Frontallappen	Gyrus praecentralis	BA 6	0.029
-36	-53	52	L	Parietallappen	Lobulus parietalis superior	BA 7	0.000
-9	-23	12	L	Thalamus			0.034

Abb.18: Parametrische Analyse, bimanuell; p nicht korrigiert ≤ 0.001 als Hörschwellenwert, clusterlevel p korrigiert <0.05 , Clustergröße mind. 46 Voxel.

3.3 Kontrollexperiment 1: Unimanuelles Lernen

Um die verschiedenen Kontraste z.B. zwischen Aktivierung und Ruhe oder spätem und frühem Lernen miteinander vergleichen zu können, wurden für die unimanuellen Experimente die gleichen Kontraste benutzt wie bei dem bimanuellen Versuch.

3.3.1 Gemittelte Aktivierungen im Vergleich zur Ruhebedingung

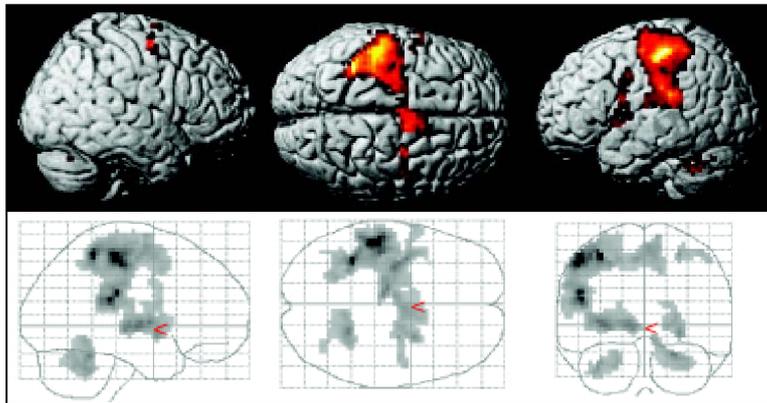
Abb. 19 verdeutlicht den Überblick über die gemittelten Aktivierungen während aller vier verzahnten Blöcke für die rechte Hand.

Es zeigt sich ein erwartungsgemäßes Aktivierungsmuster mit einer Linksbetonung der Aktivierungen und einer Maximalaktivierung im linken SM1 (BA 2, BA 4).

Weiterhin lassen sich bilaterale Aktivierungen im PM und der SMA erkennen. Auf der linken Hemisphäre ist zudem eine Aktivierung im Gyrus frontalis inferior (BA 44) und im IPL (BA 40) des PPC zu finden.

Auch das Kleinhirn zeigt eine deutliche bilaterale Aktivierung mit dem Lobus anterior auf der rechten und dem Lobus posterior auf der linken Seite.

Subkortikal aktiv sind das Putamen bilateral und der Thalamus linksseitig.



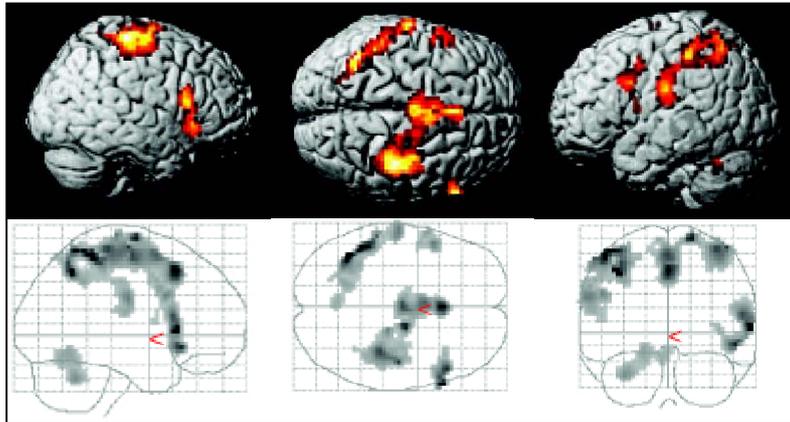
x	y	z					p corr
27	-6	56	R	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 6	0.040
50	-1	47	R	Frontallappen	Gyrus präcentralis	BA 6	0.040
9	2	50	R	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 6	0.018
21	-48	-18	R	Kleinhirn	Lobus anterior		0.000
24	-3	6	R	Nucleus lentiformis	Putamen		0.000
-39	-17	59	L	Frontallappen	Gyrus präcentralis	BA 4	0.000
-48	2	36	L	Frontallappen	Gyrus präcentralis	BA 6	0.018
-6	-9	50	L	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 6	0.018
-52	4	16	L	Frontallappen	Gyrus frontalis inferior	BA 44	0.018
-50	-26	54	L	Parietallappen	Gyrus postcentralis	BA 2	0.000
-36	-41	55	L	Parietallappen	Lobulus parietalis inferior	BA 40	0.000
-36	-51	-25	L	Kleinhirn	Lobus anterior		0.000
-30	-12	1	L	Nucleus lentiformis	Putamen		0.000
-12	-17	1	L	Thalamus			0.000

Abb.19: Grand Average Aktivierung vs. Pause, rechts; p nicht korrigiert ≤ 0.001 als Hörschwellenwert, clusterlevel p korrigiert < 0.05 , Clustergröße mind. 50 Voxel.

Das Resultat für die linke Hand verdeutlicht ein verstreutes Aktivierungsmuster als für die rechte Hand (Abb. 20). Wieder ist eine starke Aktivierung von SM1 zu finden, nun auf der rechten Seite, mit einer ausgeprägten bilateralen Aktivierung des PM und der SMA.

Eine weitere bilaterale Aktivierung im Frontallappen befindet sich im Gyrus frontalis inferior. Auf der rechten Seite ist diese Aktivierung lokalisiert im ventralen präfrontalen Kortex (BA 47), auf der linken Seite im dorsalen präfrontalen Kortex (BA 9).

Parietal zeigt sich eine Aktivierung im IPL (BA 40) der linken Hemisphäre.
Ebenfalls linksseitig aktiviert ist das Kleinhirn im Lobus anterior.



x	y	Z					p corr
36	-26	62	R	Frontallappen	Gyrus präcentralis	BA 4	0.000
45	-11	61	R	Frontallappen	Gyrus präcentralis	BA 6	0.000
18	-5	67	R	Frontallappen	Gyrus frontalis superior	BA 7	0.000
60	23	-9	R	Frontallappen	Gyrus frontalis inferior	BA 47	0.002
-60	13	27	L	Frontallappen	Gyrus frontalis inferior	BA 9	0.054
-60	5	41	L	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 6	0.054
0	23	43	L	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 8	0.000
-42	-50	42	L	Parietallappen	Lobulus parietalis inferior	BA 40	0.000
-33	-54	-22	L	Kleinhirn	Lobus anterior		0.003

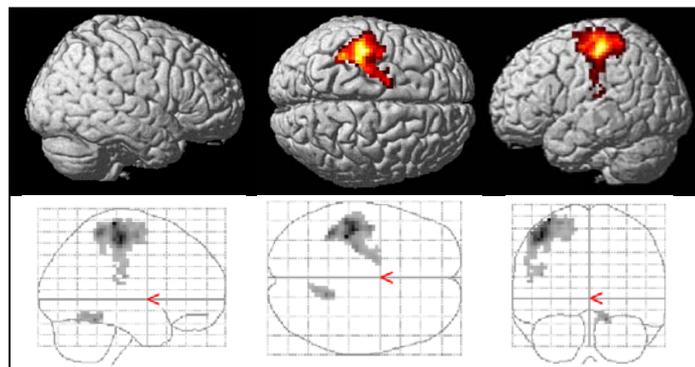
Abb.20: Grand Average Aktivierung vs. Pause, links; p nicht korrigiert ≤ 0.001 als Hörschwellenwert, clusterlevel p korrigiert < 0.05 , Clustergröße mind. 90 Voxel.

3.3.2 Aktivierungen der einzelnen Blöcke im Vergleich zur Ruhebedingung

Der Vergleich der einzelnen unimanuellen Blöcke mit den bimanuellen Blöcken erbringt ein erstaunliches Ergebnis. Es zeigt sich eine um ein Vielfaches geringere, nahezu gleichbleibende Gesamtaktivierung sowohl bei der rechten, als auch bei der linken Hand. Die Maximalaktivierung ist in allen Blöcken konstant in M1, PM und der SMA zu erkennen.

Aufgrund technischer Probleme konnte der gesamte Datenblock eines Probanden und die Daten des ersten Blocks eines anderen Probanden für die Auswertung der einzelnen Blöcke nicht benutzt werden, so dass der erste Block nur die Daten von sechs und die restlichen Blöcke die Daten von sieben Probanden enthalten. Dies bewirkt eine etwas geringere statistische Power für den ersten Block.

Der erste Block der unimanuell rechten Bedingung zeigt eine geringe Gesamtaktivität mit einer Aktivierung von SM1 (BA 2, BA 3, BA 4) und dem PM auf der linken Seite und im Kleinhirn im rechten Lobus anterior.



x	y	Z					p corr
15	-47	-13	R	Kleinhirn	Lobus anterior		0.004
-36	-26	65	L	Frontallappen	Gyrus präcentralis	BA 4	0.000
-18	0	61	L	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 6	0.000
-42	-21	51	L	Parietallappen	Gyrus postcentralis	BA 3	0.000
-48	-27	51	L	Parietallappen	Gyrus postcentralis	BA 2	0.000

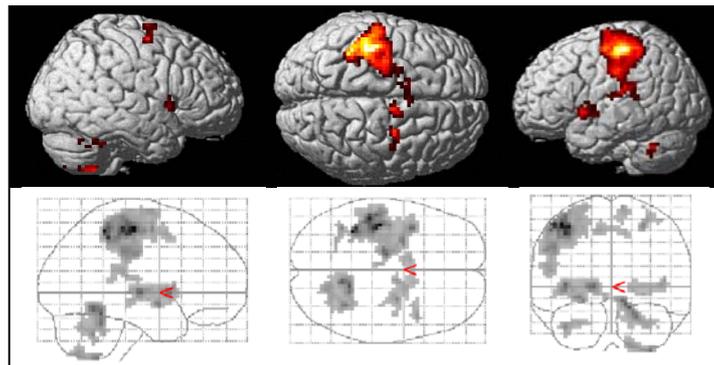
Abb.21: Rechte Hand, erster Block; p nicht korrigiert ≤ 0.001 als Hörschwelldwert, clusterlevel p korrigiert < 0.05 , Voxelgröße mind. 30.

Im zweiten Block lassen sich wie bereits erklärt mehr Aktivierungen erkennen. Erneut zeigt sich eine Maximalaktivierung in SM1 (BA 2, BA 3, BA 4) linksseitig. Weiterhin erkennbar ist eine Aktivität im bilateralen PM und in der bilateralen

SMA und der anterioren CMA (BA 24, BA 32). Der Parietallappen zeigt eine Aktivität im IPL (BA 40).

Aktiv ist erneut das Kleinhirn im bilateralen Lobus anterior und im Lobus posterior der rechten Seite.

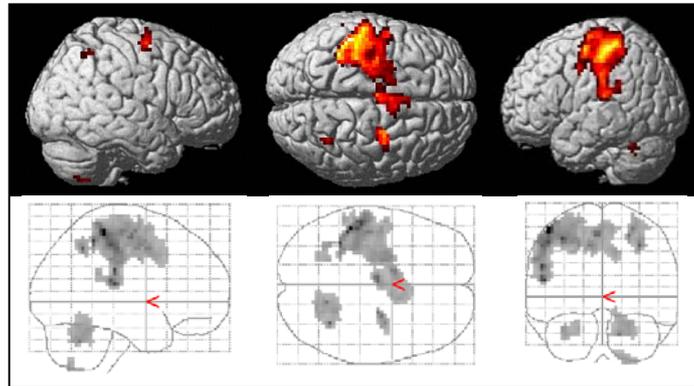
Subkortikal zeigen sich nun zudem eine Aktivierungen im bilateralen Putamen und im rechtsseitigen Globus pallidum.



x	y	z					p corr
33	0	61	R	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 6	0.008
9	-6	53	R	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 6	0.010
12	11	44	R	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 32	0.000
15	-47	-13	R	Kleinhirn	Lobus anterior		0.000
18	-69	-42	R	Kleinhirn	Lobus posterior		0.000
15	3	0	R	Nucleus lentiformis	Globus Pallidum		0.000
33	-20	4	R	Nucleus lentiformis	Putamen		0.000
-45	-9	50	L	Frontallappen	Gyrus präcentralis	BA 4	0.000
-24	-3	50	L	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 6	0.000
-3	8	49	L	Frontallappen	Gyrus frontalis superior	BA 6	0.000
-48	-26	54	L	Parietallappen	Gyrus postcentralis	BA 2	0.000
-42	-18	53	L	Parietallappen	Gyrus postcentralis	BA 3	0.000
-36	-41	52	L	Parietallappen	Lobulus parietalis inferior	BA 40	0.000
-9	8	47	L	Limbischer Lappen	Gyrus cinguli	BA 24	0.000
-39	-54	-28	L	Kleinhirn	Lobus anterior		0.004
-15	-15	1	L	Thalamus			0.000
-27	0	-8	L	Nucleus lentiformis	Putamen		0.000

Abb.22: Rechte Hand, zweiter Block; p nicht korrigiert ≤ 0.001 als Hörschwelienwert, clusterlevel p korrigiert <0.05 , Voxelgröße mind. 30.

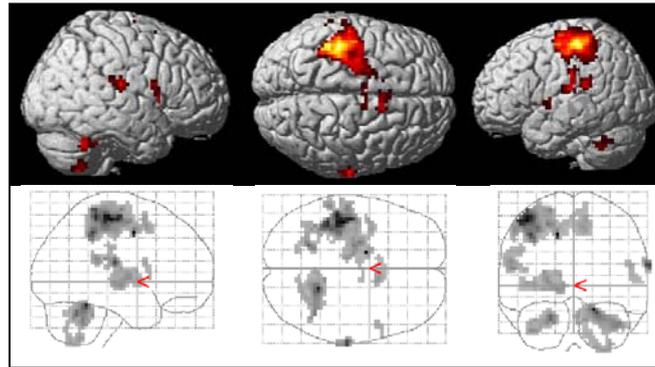
Im dritten Block ist sich außer den bereits genannten Aktivierungen (SM1, PM, SMA, IPL und Kleinhirn) nur der Temporallappen im Gyrus fusiformis aktiv.



x	y	z					p corr
6	9	58	R	Frontallappen	Gyrus frontalis superior	BA 6	0.000
33	-4	44	R	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 6	0.000
33	-50	44	R	Parietallappen	Lobulus parietalis inferior	BA 40	0.014
24	-9	50	R	Temporallappen	Gyrus fusiformis	BA 37	0.000
15	-57	-25	R	Kleinhirn	Lobus anterior		0.000
18	-66	-42	R	Kleinhirn	Lobus posterior		0.009
-42	-12	52	L	Frontallappen	Gyrus präcentralis	BA 4	0.000
-27	-12	59	L	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 6	0.000
-6	3	52	L	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 6	0.000
-48	-32	57	L	Parietallappen	Lobulus parietalis inferior	BA 40	0.000
-39	-26	57	L	Parietallappen	Gyrus postcentralis	BA 3	0.000
-33	-60	-25	L	Kleinhirn	Lobus anterior		0.000

Abb.23: Rechte Hand, dritter Block; p nicht korrigiert ≤ 0.001 als Hörschwellenwert, clusterlevel p korrigiert < 0.05 , Voxelgröße mind. 30.

Der vierte Block unterscheidet sich von den vorigen in einer Beteiligung des rechten Gyrus frontalis inferior (BA 44) und des linken Temporallappens (BA 44) (Abb.24).

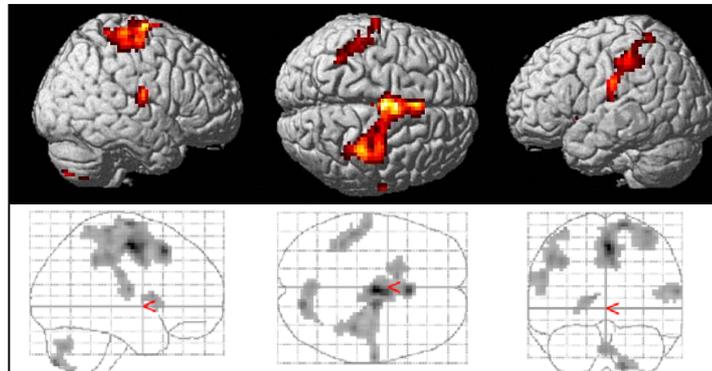


x	y	z					p corr
3	9	58	R	Frontallappen	Gyrus frontalis superior	BA 6	0.000
9	11	46	R	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 32	0.000
50	10	16	R	Frontallappen	Gyrus frontalis inferior	BA 44	0.029
68	-28	21	R	Parietallappen	Lobulus parietalis inferior	BA 40	0.019
18	-47	-15	R	Kleinhirn	Lobus anterior		0.000
21	-63	-42	R	Kleinhirn	Lobus posterior		0.000
-45	-12	50	L	Frontallappen	Gyrus präcentralis	BA 4	0.000
-6	6	50	L	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 6	0.000
-24	-6	50	L	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 6	0.000
-9	11	44	L	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 32	0.000
-42	-21	54	L	Parietallappen	Gyrus postcentralis	BA 3	0.000
-42	-35	57	L	Parietallappen	Lobulus parietalis inferior	BA 40	0.000
-15	-1	41	L	Limbischer Lappen	Gyrus cinguli	BA 24	0.000
-53	-20	15	L	Temporallappen	Gyrus temporalis transversus	BA 41	0.000
-33	-42	-23	L	Kleinhirn	Lobus posterior		0.000
-24	-9	3	L	Nucleus lentiformis	Putamen		0.000
-9	-20	1	L	Thalamus			0.000

Abb.24: Rechte Hand, vierter Block; p nicht korrigiert ≤ 0.001 als Hörschwelienwert, clusterlevel p korrigiert < 0.05 , Voxelgröße mind. 30.

Die Ergebnisse für die linke Hand zeigen fast ein Spiegelbild des rechtshändigen Versuches. Im ersten Block ist die Maximalaktivierung in M1 (BA 4) rechtsseitig und der bilateralen SMA zu finden, zusammen mit einer rechtsseitigen Aktivität des PM und des bilateralen S1 (BA 2, BA 3, BA 43). Weiterhin stellt sich eine linksseitige parietale Aktivität im IPL (BA 40) dar. Das Kleinhirn ist bilateral im Lobus posterior aktiv.

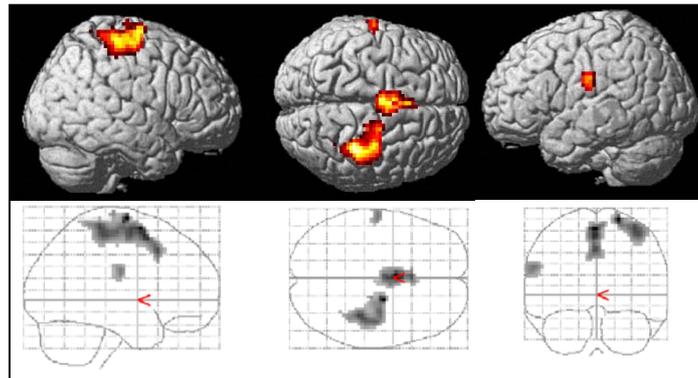
Subkortikal zeigt außerdem linksseitig das Caudatum und das Putamen eine Aktivierung.



x	y	z					p corr
48	-17	12	R	Frontallappen	Gyrus praecentralis	BA 4	0.009
33	-12	56	R	Frontallappen	Gyrus praecentralis	BA 6	0.009
3	-6	47	R	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 6	0.000
50	-11	17	R	Parietallappen	Gyrus postcentralis	BA 43	0.009
15	-78	-36	R	Kleinhirn	Lobus posterior		0.000
-53	-16	26	L	Frontallappen	Gyrus praecentralis	BA 3	0.000
0	-6	0	L	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 6	0.000
-48	-27	43	L	Parietallappen	Gyrus postcentralis	BA 2	0.000
-39	-39	38	L	Parietallappen	Lobulus parietalis inferior	BA 40	0.000
0	-68	-27	L	Kleinhirn	Lobus posterior		0.000
-9	9	8	L	Caudatum			0.024
-15	3	5	L	Nucleus lentiformis	Putamen		0.024

Abb.25: Linke Hand, erster Block; p nicht korrigiert ≤ 0.001 als Hörschwellenwert, clusterlevel p korrigiert < 0.05 , Voxelgröße mind. 60.

Der zweite Block stellt sich mit einer etwas geringeren Gesamtaktivität dar. Zu den Aktivierungen aus dem ersten Block kommt eine Aktivität des linken Gyrus cinguli (BA 32).

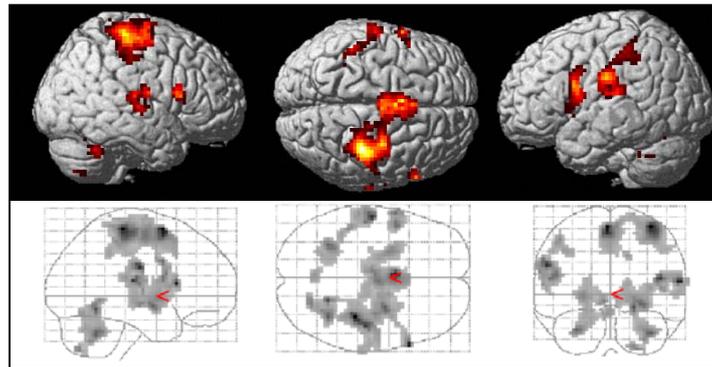


x	y	z					p corr
36	-29	59	R	Frontallappen	Gyrus praecentralis	BA 4	0.000
21	-5	67	R	Frontallappen	Gyrus frontalis superior	BA 6	0.000
3	3	55	R	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 6	0.000
39	-38	60	R	Parietallappen	Gyrus postcentralis	BA 2	0.000
-3	6	58	L	Frontallappen	Gyrus frontalis superior	BA 6	0.000
-59	-13	26	L	Parietallappen	Gyrus postcentralis	BA 3	0.048
-3	19	38	L	Limbischer Lappen	Gyrus cinguli	BA 32	0.000

Abb.26: Linke Hand, zweiter Block; p nicht korrigiert ≤ 0.001 als Hörschwellenwert, clusterlevel p korrigiert < 0.05 , Voxelgröße mind. 60.

Block 3 lässt zu den bisherigen Aktivierungen eine zusätzliche bilaterale Aktivität des präfrontalen Kortex (BA 45) und im Gyrus parahippocampalis des Limbischen Lappens und Gyrus fusiformis (beides BA 19) erkennen.

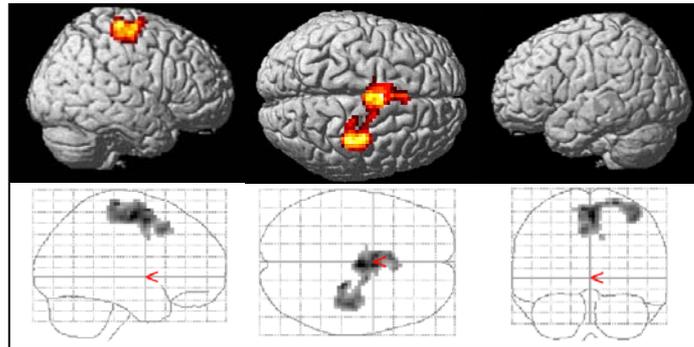
Weiter zeigt sich rechtsseitig eine Aktivität im Gyrus temporalis superior (BA 42).



x	y	z					p corr
36	-26	59	R	Frontallappen	Gyrus praecentralis	BA 4	0.000
3	-6	53	R	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 6	0.000
33	-9	50	R	Frontallappen	Gyrus praecentralis	BA 6	0.000
62	18	10	R	Frontallappen	Gyrus frontalis inferior	BA 45	0.000
21	-53	-7	R	Limbischer Lappen	Gyrus parahippocampalis	BA 19	0.000
68	-23	12	R	Temporallappen	Gyrus temporalis superior	BA 42	0.000
27	-3	-7	R	Nucleus lentiformis	Putamen		0.000
24	-69	-39	R	Kleinhirn	Lobus posterior		0.000
-3	9	58	L	Frontallappen	Gyrus frontalis superior	BA 6	0.000
-62	10	19	L	Frontallappen	Gyrus frontalis inferior	BA 45	0.000
-21	-59	-5	L	Occipitallappen	Gyrus fusiformis	BA 19	0.000
-53	-17	15	L	Parietallappen	Gyrus postcentralis	BA 43	0.000
-3	-65	-12	L	Kleinhirn	Lobus posterior		0.000
-6	-15	-4	L	Hirnstamm	Nucleus ruber		0.000

Abb.27: Linke Hand, dritter Block; p nicht korrigiert ≤ 0.001 als Hörschwelienwert, clusterlevel p korrigiert < 0.05 , Voxelgröße mind. 60.

Im vierten Block ist ausschließlich noch eine Aktivität in SM1, dem PM rechtsseitig und in der bilateralen SMA zu erkennen.



x	y	z					p corr
30	-23	62	R	Frontallappen	Gyrus praecentralis	BA 4	0.000
3	-9	53	R	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 6	0.000
33	-9	58	R	Frontallappen	Gyrus praecentralis	BA 6	0.000
36	-30	63	R	Frontallappen	Gyrus postcentralis	BA 3	0.000
-6	6	58	L	Frontallappen	Gyrus frontalis superior	BA 6	0.000

Abb.28: Linke Hand, vierter Block; p nicht korrigiert ≤ 0.001 als Hörschwellenwert, clusterlevel p korrigiert < 0.05 , Voxelgröße mind. 60.

Der Hörschwellenwert betrug bei beiden Bedingungen $p \leq 0.001$ mit einem p-Wert von $p \leq 0.05$ auf Clusterebene und einer Clustergröße von mindestens 30 Voxeln bei der rechten und mindestens 60 Voxeln bei der linken Hand.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die unimanuellen Experimente im Gegensatz zu dem bimanuellen Versuch in den vier Blöcken weniger Änderungen in der Gesamtaktivierung bzw. in der Lokalisation dieser Aktivierungen zeigten.

3.3.3 Frühe Lernphase vs. späte Lernphase

Für den Kontrast (1; 0; 0; -1) wurden die gleichen Schwellenwerte mit $p \leq 0.03$ als Hörschwellenwert und $p \leq 0.05$ auf Clusterebene wie bei den

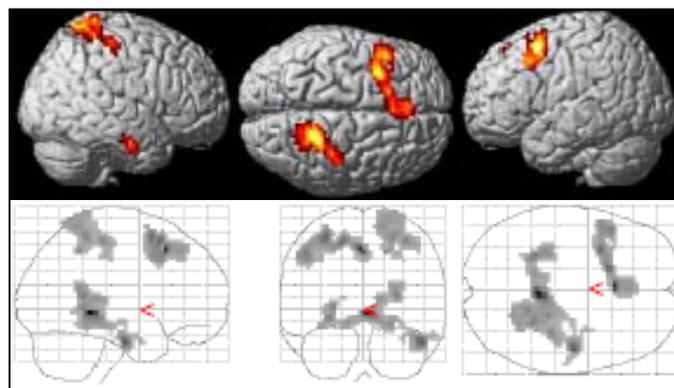
bimanuellen Versuchen benutzt. Die Mindestclustergröße wurde auf 400 Voxel festgesetzt.

Abb. 29 veranschaulicht den Vergleich frühes versus spätes Lernstadium für die rechte Hand.

Dargestellt ist eine ausgeprägte linksfrontale Aktivierung in der SMA und im PM. Weiterhin findet sich rechtsseitig eine Aktivierung im Präcuneus (BA 7), und im Gyrus fusiformis des Temporallappens (BA 20).

Auf der linken Seite zeigt sich zusätzlich eine Aktivierung im Limbischen Lappen, entsprechend dem Gyrus paralingualis (BA 19).

Außerdem aktiv ist das Kleinhirn im Lobus posterior auf der rechten Seite.



x	y	z					
18	-44	44	R	Parietallappen	Präcuneus	BA 7	0.025
33	-27	51	R	Frontallappen	Gyrus präcentralis	BA 4	0.025
48	-13	-22	R	Temporallappen	Gyrus fusiformis	BA 20	0.004
3	-38	-1	R	Cerebellum	Lobus anterior		0.004
-3	23	43	L	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 8	0.024
-18	17	49	L	Frontallappen	Gyrus frontalis superior	BA 8	0.024
-30	11	52	L	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 6	0.024
-27	-41	-3	L	Limbischer Lappen	Gyrus paralingualis	BA 19	0.004

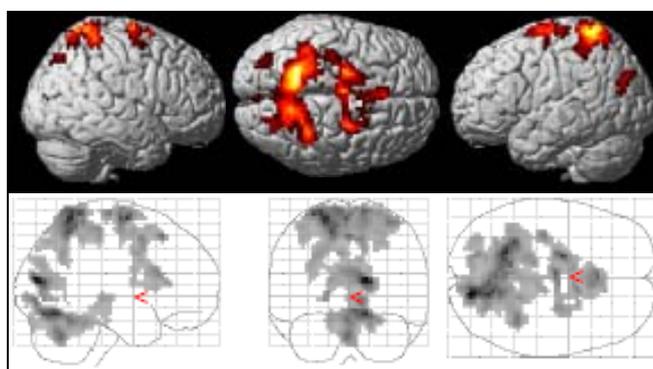
Abb.29: Kontrast Lernstadium 1-4, rechts; p nicht korrigiert ≤ 0.03 als Hörschwellenwert, clusterlevel p korrigiert <0.05 , Clustergröße mind. 400.

Abb. 30 zeigt die gleiche Kontrastmatrix (1; 0; 0; -1) für die linke Hand. Es lassen sich mehrere Areale erkennen, die mit $p \leq 0.000$ auf Clusterebene eine deutlich signifikante Aktivierung zeigen. Im Gegensatz zur rechten Hand ist das Aktivierungsmuster verstärkt auf beide Hemisphären verteilt.

Auffallend sind starke bilaterale parietale (BA 5, BA 7, PPC) und mediofrontale Aktivierungen (BA 6, BA 8, PM und SMA).

Auf der rechten Seite lassen sich zudem Aktivierungen im Okzipitallappen im Bereich des Cuneus (BA 18) und des Gyrus lingualis (BA 18) erkennen.

Das Kleinhirn zeigt eine bilaterale Aktivierung mit Schwerpunkt rechtsseitig im Lobus anterior.



x	y	z					p corr
30	0	50	R	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 6	0.000
24	-59	53	R	Parietallappen	Präcuneus	BA 7	0.000
33	-38	60	R	Parietallappen	Gyrus postcentralis	BA 5	0.000
15	-78	18	R	Occipitallappen	Cuneus	BA 18	0.024
15	-73	-9	R	Occipitallappen	Gyrus lingualis	BA 18	0.000
15	-65	-9	R	Cerebellum	Lobus anterior		0.000
-15	-50	52	L	Parietallappen	Präcuneus	BA 7	0.000
-21	-46	63	L	Parietallappen	Gyrus postcentralis	BA 7	0.000
-30	-40	66	L	Parietallappen	Gyrus postcentralis	BA 5	0.000
0	26	46	L	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 8	0.000
-18	-3	61	L	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 6	0.000

Abb.30: Kontrast Lernstadium 1-4, links; p nicht korrigiert ≤ 0.03 als Hörschwellenwert, clusterlevel p korrigiert < 0.05 , Clustergröße mind. 400 Voxel.

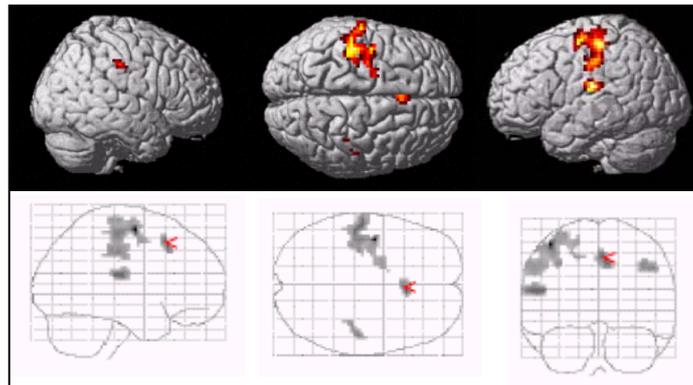
3.3.4 Späte Lernphase vs. frühe Lernphase

Die Kontrastmatrize (-1; 0; 0; 1) zeigte sowohl für die rechte wie auch für die linke Hand keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

3.3.5 Parametrische Analyse

Wie bereits für den bimanuellen Versuch dargestellt, wurde auch bei den unimanuellen Kontrollen eine parametrische Analyse mit dem Parameter Zeit durchgeführt. Signifikante Ergebnisse wurden nur für eine lineare Aktivierungsminderung nicht –steigerung nachgewiesen.

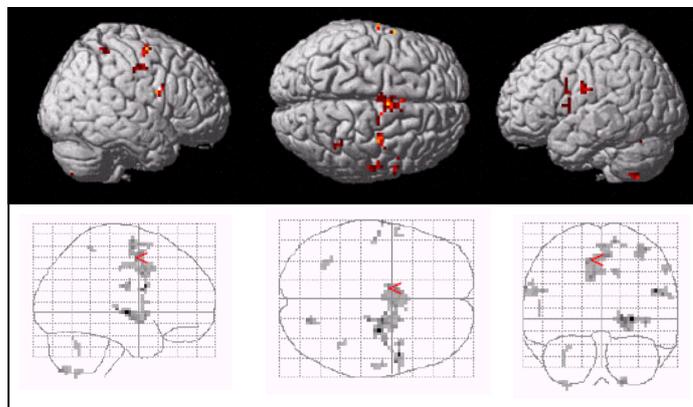
Bei der Analyse für die rechte Hand (Abb. 31) zeigt sich eine geringe Modulation in der Aktivierung der Areale über die Zeit. Zu erkennen ist nur eine Aktivierung von M1, PM und S1 linkshemisphärisch, sowie der SMA und S1 auf der rechten Seite.



x	y	z					p corr
3	21	44	R	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA8	0.011
49	-21	37	R	Parietallappen	Gyrus postcentralis	BA3	0.028
-42	-6	56	L	Frontallappen	Gyrus präcentralis	BA6	0.000
-56	-19	18	L	Parietallappen	Gyrus postcentralis	BA40	0.033

Abb.31: Parametrische Analyse, rechte Hand; p nicht korrigiert ≤ 0.001 als Hörschwellenwert, clusterlevel p korrigiert <0.05 , Clustergröße mind. 40 Voxel.

Interessanterweise zeigt sich bei der linken Hand insgesamt ebenfalls nur eine geringe Modulation der Aktivierungen, welche jedoch mehrere Areale im Bereich des gesamten Kortex betrifft (Abb. 32). Dargestellt ist eine bilaterale Aktivierung von M1, der SMA, dem Cingulum (BA 24) und dem Gyrus frontalis inferior (BA 44), sowie des Lobus posterior des Kleinhirns. Weiterhin zeigt sich rechtsseitig eine Aktivierung von S1 und dem PPC (BA 5), sowie im Putamen.



x	y	z				p corr	
56	-7	39	R	Frontallappen	Gyrus präcentralis	BA4	0.000
39	-3	55	R	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA6	0.000
49	7	22	R	Frontallappen	Gyrus frontalis inferior	BA44	0.000
39	-45	58	R	Parietallappen	Gyrus postcentralis	BA5	0.036
12	5	38	R	Limbisches System	Gyrus cinguli	BA24	0.015
19	-75	-42	R	Cerebellum	Lobus posterior		0.000
27	-12	1	R	Nucleus lentiformis	Putamen		0.000
-50	-13	23	L	Frontallappen	Gyrus präcentralis	BA4	0.015
-53	3	11	L	Frontallappen	Gyrus präcentralis	BA6	0.015
-59	7	19	L	Frontallappen	Gyrus frontalis inferior	BA44	0.015
-9	-1	47	L	Limbisches System	Gyrus cinguli	BA24	0.000
-30	-61	-45	L	Cerebellum	Lobus posterior		0.001

Abb.32: Parametrische Analyse, linke Hand; p nicht korrigiert ≤ 0.001 als Hörschwelienwert, clusterlevel p korrigiert < 0.05 , Clustergröße mind. 6 Voxel.

Der Hörschwelienwert betrug bei beiden Bedingungen $p \leq 0.001$ mit einem p-Wert von $p \leq 0.05$ auf Clusterebene und einer Clustergröße von mindestens 40 Voxeln bei der rechten und mindestens 85 Voxeln bei der linken Hand.

3.4 Kontrollexperiment 2: Repetition ohne Lernen

Block 1 und Block 6 der Experimente diente dazu, sinkende Aktivierungen von Aufmerksamkeitsabfällen während der fusionierten Blöcke abzugrenzen und eine einfache Repetition von überlernten Sequenzen von echtem Lernen zu unterscheiden.

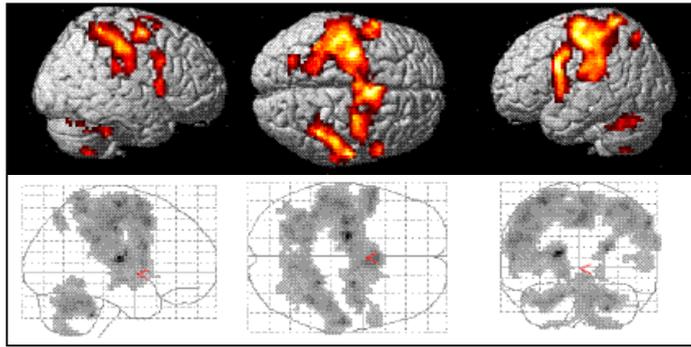
3.4.1 Bimanuelles Experiment

Die Kontrollsequenz des bimanuellen Experimentes bestand darin, die zu Beginn mit der rechten Hand gelernten Sequenz zweimal hintereinander zu spielen, so dass die Sequenz nur mit der rechten Hand und nicht verzahnt gespielt wurde. Als Hörschwelienwert wurde $p \leq 0.001$ festgelegt mit $p \leq 0.05$ auf Clusterebene und einer Clustermindestgröße von 45 Voxeln.

Abb.33 veranschaulicht den ersten Kontrollblock. Dargestellt ist eine bilaterale Aktivierung des SM1 (BA 2, BA 3, BA 4) und PM und der SMA. Auf der rechten Seite ist zudem eine Aktivierung im Gyrus frontalis inferior (BA 9) und linksseitig im SPL (BA 7) zu erkennen.

Das Kleinhirn zeigt eine bilaterale Aktivierung im Lobus posterior und zusätzlich im linken Lobus anterior.

Subkortikal sind Aktivierungen im rechten Putamen und im linken Thalamus dargestellt.



x	y	z					p corr
59	-16	39	R	Frontallappen	Gyrus präcentralis	BA 4	0.000
36	-6	53	R	Frontallappen	Gyrus präcentralis	BA 6	0.000
3	14	44	R	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 6	0.000
59	10	33	R	Frontallappen	Gyrus frontalis inferior	BA 9	0.000
30	-33	46	R	Parietallappen	Gyrus postcentralis	BA 3	0.000
24	-39	-31	R	Kleinhirn	Lobus posterior		0.000
24	-8	17	R	Nucleus lentiformis	Putamen		0.000
-45	-12	48	L	Frontallappen	Gyrus präcentralis	BA 4	0.000
-30	-12	59	L	Frontallappen	Gyrus präcentralis	BA 6	0.000
-3	-6	58	L	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 6	0.000
-50	7	27	L	Frontallappen	Gyrus frontalis inferior	BA 9	0.000
-27	-65	50	L	Parietallappen	Lobulus parietalis superior	BA 7	0.001
-48	-18	45	L	Parietallappen	Gyrus postcentralis	BA 2	0.000
-24	-62	-22	L	Kleinhirn	Lobus posterior		0.000
-18	-14	15	L	Thalamus			0.000

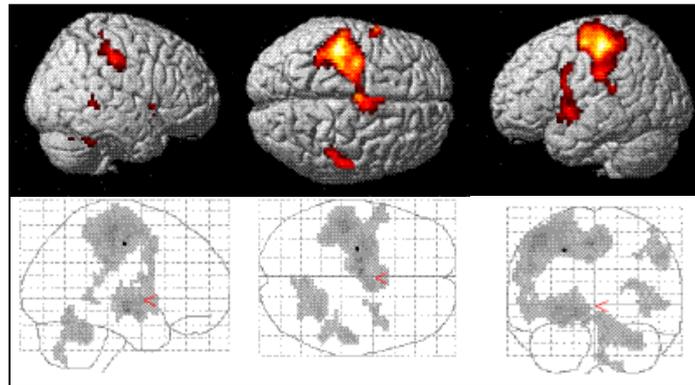
Abb.33: Kontrollblock 1, bimanueller Versuch; p nicht korrigiert ≤ 0.001 als Hörschwelienwert, clusterlevel p korrigiert < 0.05 , Clustergröße mind. 45 Voxel.

Im zweiten Kontrollblock (Abb.34) zeigt sich eine insgesamt abgeschwächte Aktivierung des gesamten Gehirns, die weiterhin hochsignifikant sind.

Erwartungsgemäß zeigt sich erneut eine Maximalaktivierung in M1, PM, der SMA und eine bilaterale Aktivierung in S1 (BA 2, BA 3) und im Kleinhirn.

Linksseitig ist zudem eine Aktivierung im Gyrus parahippocampalis (BA 37) des limbischen Lappens und rechtsseitig im Gyrus temporalis medialis (BA 22) des Temporallappens zu lokalisieren.

Subkortikal zeigt das Putamen linksseitig eine Aktivierung.



x	y	z					p corr
6	0	50	R	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 6	0.000
48	-21	37	R	Parietallappen	Gyrus postcentralis	BA 3	0.000
53	-44	2	R	Temporallappen	Gyrus temporalis medialis	BA 22	0.031
33	-48	-30	R	Kleinhirn	Lobus anterior		0.000
-30	-20	62	L	Frontallappen	Gyrus präcentralis	BA 4	0.000
-24	-12	42	L	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 6	0.000
-6	2	50	L	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 6	0.000
-48	-21	45	L	Parietallappen	Gyrus postcentralis	BA 2	0.000
-42	-21	54	L	Parietallappen	Gyrus postcentralis	BA 3	0.000
-15	-12	-9	L	Limbischer Lappen	Gyrus parahippocampalis	BA 37	0.000
-3	-60	-9	L	Kleinhirn	Lobus posterior		0.000
-27	-9	-3	L	Nucleus lentiformis	Putamen		0.000

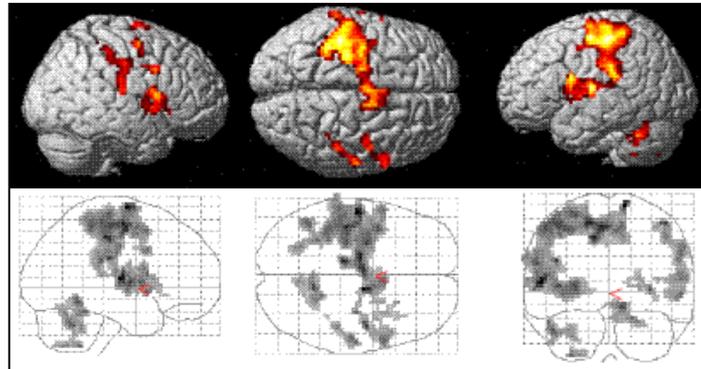
Abb.34: Kontrollblock 2, bimanueller Versuch; p nicht korrigiert ≤ 0.001 als Hörschwelienwert, clusterlevel p korrigiert < 0.05 , Clustergröße mind. 45 Voxel.

3.4.2 Unimanuelles Experiment, rechte Hand

Die Sequenz des Kontrollblockes bei dem unimanuell rechten Experiment beinhaltet ebenfalls die zuerst gelernte Sequenz zweimal hintereinander gespielt. Als Hörschwelienwert wurde $p \leq 0.001$ festgelegt mit $p \leq 0.05$ auf Clusterebene und einer Clustermindestgröße von 35 Voxeln.

Abb.35 stellt das Ergebnis für den ersten Kontrollblock dar. Es ähnelt stark dem Resultat des zweiten Kontrollblockes des bimanuellen Versuchs. Außer den

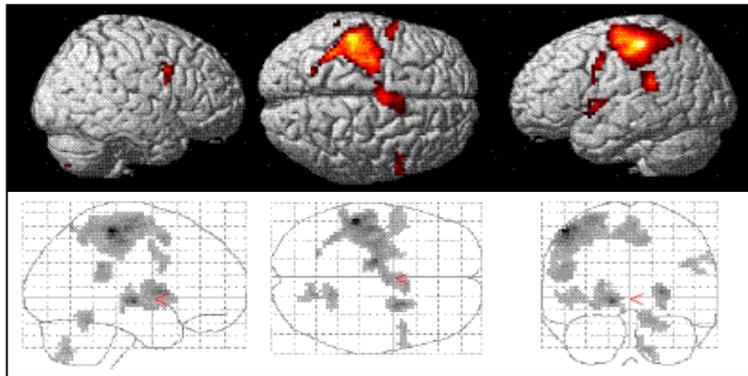
dortigen Aktivierungen zeigen sich Aktivierungen rechtsseitig im Gyrus frontalis inferior und linksseitig im Gyrus cinguli (BA 31) des Limbischen Lappens.



x	y	z					p corr
45	-3	53	R	Frontallappen	Gyrus präcentralis	BA 6	0.040
12	-5	67	R	Frontallappen	Gyrus frontalis superior	BA 6	0.000
56	10	30	R	Frontallappen	Gyrus frontalis inferior	BA 9	0.032
53	-19	26	R	Parietallappen	Gyrus postcentralis	BA 2	0.000
56	9	-3	R	Temporallappen	Gyrus temporalis superior	BA 22	0.000
12	-50	-8	R	Kleinhirn	Lobus anterior		0.000
33	-14	3	R	Nucleus lentiformis	Putamen		0.044
-39	-6	58	L	Frontallappen	Gyrus präcentralis	BA 4	0.000
-53	-14	9	L	Temporallappen	Gyrus temporalis transversus	BA 41	0.000
-12	-24	43	L	Limbischer Lappen	Gyrus cinguli	BA 31	0.000
-42	-54	-25	L	Kleinhirn	Lobus posterior		0.000

Abb.35: Kontrollblock 1, unimanuell rechter Versuch; p nicht korrigiert ≤ 0.001 als Hörschwelldwert, clusterlevel p korrigiert < 0.05 , Clustergröße mind. 35 Voxel.

Abb. 36 zeigt den zweiten Kontrollblock mit einem wiederum sehr ähnlichen Aktivierungsmuster. Zusätzliche Aktivierungen lassen sich im rechten IPL (BA 40) und im Frontallappen erkennen. Diese befinden sich ebenfalls im Gyrus frontalis inferior und medialis (BA 32, CMA).



x	y	z					p corr
3	-3	58	R	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 6	0.000
45	10	27	R	Frontallappen	Gyrus frontalis inferior	BA 9	0.014
6	11	44	R	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 32	0.000
3	-3	58	R	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 6	0.000
50	-29	54	R	Parietallappen	Gyrus postcentralis	BA 2	0.000
15	-66	-35	R	Kleinhirn	Lobus posterior		0.009
15	-50	-13	R	Kleinhirn	Lobus anterior		0.001
24	6	5	R	Nucleus lentiformis	Putamen		0.000
-39	-17	62	L	Frontallappen	Gyrus präcentralis	BA 4	0.000
-3	-3	53	L	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 6	0.000
-50	-37	27	L	Parietallappen	Lobulus parietalis inferior	BA 40	0.000
-56	2	39	L	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 6	0.006
-15	-15	-2	L	Thalamus			0.000

Abb.36: Kontrollblock 2, unimanuell rechter Versuch; p nicht korrigiert ≤ 0.001 als Hörschwelienwert, clusterlevel p korrigiert <0.05 , Clustergröße mind. 35 Voxel.

3.4.3 Unimanuelles Experiment, linke Hand

Bei den unimanuell linken Kontrollblöcken besteht die gespielte Sequenz ebenfalls aus der zuvor gelernten Sequenz, mit dem Unterschied, dass nun natürlich die linke Hand die Kontrolle beinhaltet. Als Hörschwelienwert wurde $p \leq 0.001$ festgelegt mit $p \leq 0.05$ auf Clusterebene und einer Clustermindestgröße von 68 Voxeln.

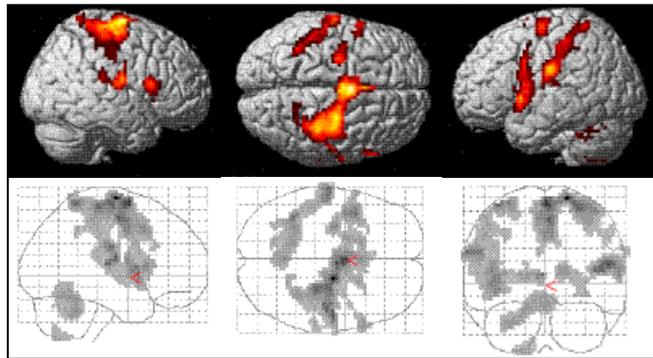
Abb. 37 zeigt das Ergebnis des ersten Kontrollblockes und läßt eine Vielzahl von Aktivierungen erkennen. Erwartungsgemäß ist M1 auf der rechten Seite maximal aktiviert. Weiterhin zeigt sich erneut eine starke bilaterale Aktivierung in S1 (BA 3, BA 43), im PM und in der SMA.

Zusätzlich findet sich noch eine Aktivierung des präfrontalen Kortex im Gyrus frontalis inferior (BA 45) der rechten Seite.

Auf der linken Seite sind Aktivierungen dargestellt im IPL (BA 40) und in Teilen des Gyrus postcentralis (BA 5), beides Anteile vom PPC.

Das Kleinhirn zeigt eine unilaterale Aktivierung auf der linken Seite sowohl im Lobus anterior als auch im Lobus posterior.

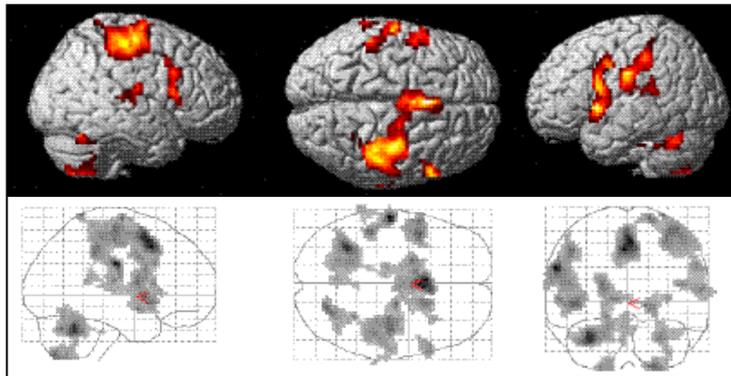
Subkortikale Aktivierung ist zu finden im Thalamus auf der rechten Seite und im Caudatum linksseitig.



x	y	z					p corr
27	-23	59	R	Frontallappen	Gyrus präcentralis	BA 4	0.000
18	-8	67	R	Frontallappen	Gyrus frontalis superior	BA 6	0.000
62	18	7	R	Frontallappen	Gyrus frontalis inferior	BA 45	0.009
3	-6	50	R	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 6	0.000
50	-11	17	R	Parietallappen	Gyrus postcentralis	BA 43	0.000
12	-17	12	R	Thalamus			0.000
0	3	61	L	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 6	0.000
-30	-6	64	L	Frontallappen	Gyrus frontalis superior	BA 6	0.012
-59	10	19	L	Frontallappen	Gyrus frontalis inferior	BA 45	0.000
-39	-43	63	L	Parietallappen	Gyrus postcentralis	BA 5	0.000
-62	13	26	L	Parietallappen	Gyrus postcentralis	BA 3	0.000
-45	-30	46	L	Parietallappen	Lobulus parietalis inferior	BA 40	0.000
-30	-48	-25	L	Kleinhirn	Lobus anterior		0.000
0	-56	-12	L	Kleinhirn	Lobus posterior		0.000
-3	6	8	L	Caudatum			0.000

Abb.37: Kontrollblock 1, unimanuell linker Versuch p nicht korrigiert ≤ 0.001 als Hörschwelienwert, clusterlevel p korrigiert < 0.05 , Clustergröße mind. 68 Voxel.

Abb. 38 stellt Kontrollblock 2 dar mit einem ähnlichen Ergebnis. Zusätzliche Aktivierungen finden sich auf der linken Seite im Gyrus cinguli (BA 32) des limbischen Lappens und im Gyrus temporalis superior (BA 22).



x	y	z				P corr	
33	-15	50	R	Frontallappen	Gyrus präcentralis	BA 4	0.000
3	14	46	R	Frontallappen	Gyrus frontalis medialis	BA 6	0.000
59	18	10	R	Frontallappen	Gyrus frontalis inferior	BA 45	0.000
45	-27	51	R	Parietallappen	Gyrus postcentralis	BA 2	0.000
21	-72	-42	R	Kleinhirn	Lobus posterior		0.000
0	11	49	L	Frontallappen	Gyrus frontalis superior	BA 6	0.000
-53	10	22	L	Frontallappen	Gyrus frontalis inferior	BA 44	0.000
-59	-16	28	L	Parietallappen	Gyrus postcentralis	BA 3	0.000
-48	-30	43	L	Parietallappen	Lobulus parietalis inferior	BA 40	0.000
-68	-43	16	L	Temporallappen	Gyrus temporalis superior	BA 22	0.000
-3	17	41	L	Limbischer Lappen	Gyrus cinguli	BA 32	0.000
-21	4	14	L	Nucleus lentiformis	Putamen		0.000
-30	-54	-25	L	Kleinhirn	Lobus anterior		0.000

Abb.38: Kontrollblock 2, unimanuell linker Versuch p nicht korrigiert ≤ 0.001 als Hörschwelldwert, clusterlevel p korrigiert < 0.05 , Clustergröße mind. 68 Voxel.

4. Diskussion

Bimanuelles Lernen ist in den letzten Jahren auf die unterschiedlichsten Weisen mit der Absicht untersucht worden, ein bestimmtes Areal mit Bimanualität verbinden zu können. Vermutlich wird jedoch nicht nur ein bestimmtes Areal, sondern ein verteiltes kortikales Netzwerk dazu benötigt, bimanuelle Koordination zu bewerkstelligen. Mit dieser fMRT-Studie verwendeten wir einen neuen Ansatz, um solch ein Netzwerk und dessen Dynamik während bimanuellem Koordinationslernen zu untersuchen. Bisher lag der Schwerpunkt in der Untersuchung von einfachen bimanuellen Bewegungen. Unsere Studie ist gekennzeichnet durch ein schwieriges Lernparadigma mit komplexen bimanuellen Sequenzen und unterscheidet sich damit von den bisher durchgeführten Untersuchungen über die kortikale Repräsentation von sequenziellem bimanuellem Lernen.

Aufgrund der EEG-Vorarbeiten richtet sich unser besonderes Augenmerk auf drei Areale, die für bimanuelle Koordination relevant erscheinen. Dabei handelt es sich um den Präcuneus, die SMA und den prämotorischen Kortex. Aus den Vorstudien entstand weiterhin die Hypothese, dass eineverstarkte interhemisphärische Kohärenz zu Beginn bimanuellen Lernens durch eine Art Schrittmacher oder „Autopilot“ geleitet wird. Die Relevanz dieser Fragestellung liegt darin begründet, dass kortikale Plastizität bzw. die Umgewichtung von neuronaler Aktivität in kortikalen Netzwerken über solch ein Integrationsareal kontrolliert und moduliert werden könnte. Der Präcuneus und die SMA könnten für die Funktion dieses Schrittmachers in Frage kommen.

Die Ergebnisse unterstützen unsere These, dass das Erlernen bimanueller Fingerbewegungen eine verstärkte Aktivierung des PPC beinhaltet, die weiter dorsal liegt als bei den unimanuellen Bedingungen. Damit scheint der PPC, insbesondere der dorsale SPL, ein entscheidendes Areal für die multimodale Integration von bimanuellem Koordinationslernen darzustellen. Die SMA erscheint unseren Ergebnissen zu Folge für diese spezifische Rolle nicht in

Betracht zu kommen, sondern wird konstant während der Ausführung komplexer (uni- und bimanueller Bewegungen als Zeitgeber benötigt.

Der experimentelle Aufbau dieser Studie hatte zum Ziel

- a) Areale zu lokalisieren, die in bimanuelles Lernen involviert sind
 - b) eine Modulation der Aktivierung dieser Gebiete von frühem bis hin zum späten Lernstadium darzustellen
- und
- c) Strukturen zu identifizieren, die für die Funktion als Schrittmacher in Frage kommen könnten.

4.1 Verhaltensdaten

Die Auswertung der Verhaltensdaten zeigte eine kontinuierliche Verbesserung der bimanuell gespielten Sequenzen und verdeutlicht damit den Lerneffekt der Trainingsperioden. Eine Automatisierung wird aber wahrscheinlich nur bei wenigen Probanden erreicht, was für eine äußerst hohe Anforderung an das motorische System und motorisch assoziierte Areale und dementsprechend für eine hohe Komplexität der Aufgabe spricht. Der unterschiedliche Grad an Komplexität zwischen den bimanuellen und unimanuellen Sequenzen könnte beispielsweise durch die bei der Koordination der zwei Hände wichtigere räumliche und zeitliche Komponente zustande kommen.

Im Gegensatz dazu scheint die Ausführung der Sequenzen mit der dominanten Hand eine leichtere Aufgabe darzustellen. Eine erwartungsgemäß geringe Anzahl korrekter Sequenzen im ersten Block spiegelt die neue Aufgabe an das motorische System wider, die aber schon im zweiten Block um ein Vielfaches besser bewältigt werden kann.

Bewegungen der nicht-dominanten Hand stellen einen größeren Anspruch an das motorische System dar und benötigen eine längere Trainingsphase, bis die gespielten Sequenzen jedoch ungefähr ab dem dritten Block ebenfalls deutlich besser gespielt werden.

Kontrollexperiment 2 diente dazu, einen Lerneffekt der Experimente mit verzahnten Sequenzen im Gegensatz zu der Repetition einfacher überlearnter unimanueller Sequenzen hervorzuheben. Abb. 39 und 40 verdeutlichen das erwartete Ergebnis mit einem deutlichen Lerneffekt im bimanuellen und unimanuellen Experiment, während die einfache Repetition kein Lernen benötigt. Ein leichter Anstieg bei dem bimanuellen Experiment könnte dadurch erklärt werden, dass der erste Repetitionsblock auch gleichzeitig den ersten Block des gesamten Experiments darstellt, so dass die Probanden vor einer für sie vollkommen neuen Aufgabe stehen und sich erst an den Ablauf gewöhnen müssen.

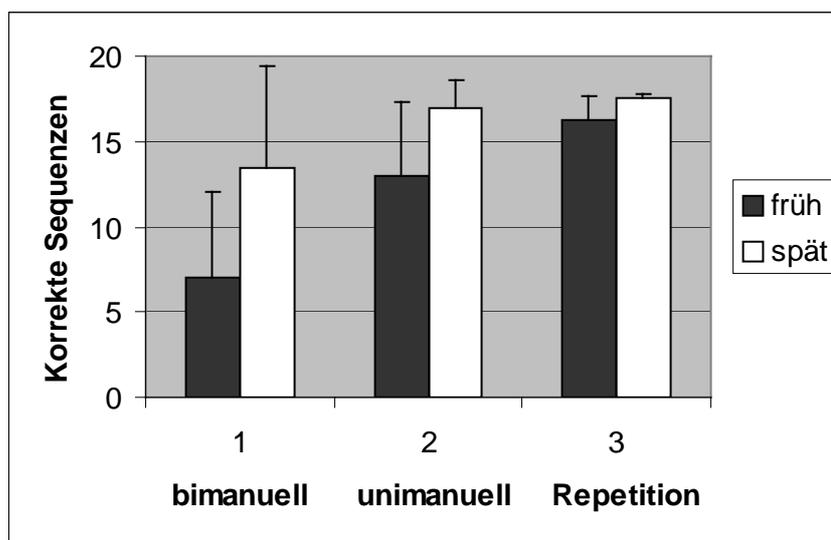


Abb.39: Korrekte Tastendrucke im Vergleich.

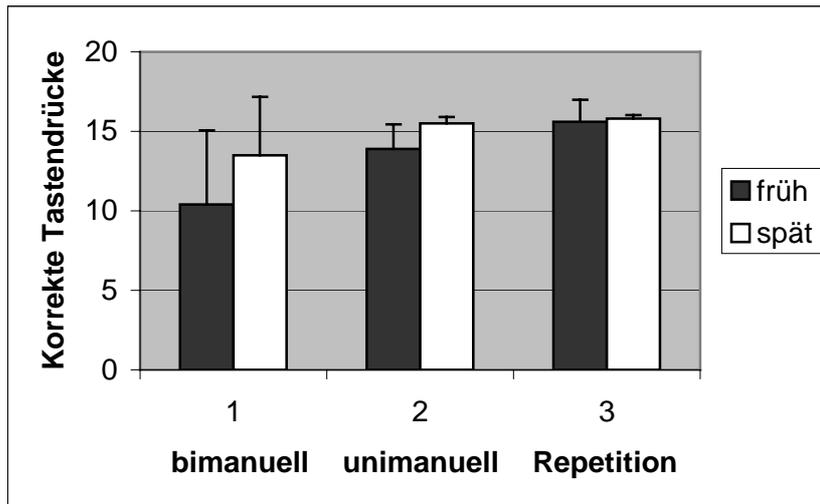


Abb.40.: Korrekte Sequenzen im Vergleich.

Weiterhin kann durch die in etwa gleichbleibende Fehlerzahl darauf geschlossen werden, dass die Aufmerksamkeit der Probanden im Verlaufe des Experiments nicht bedeutend abgefallen ist. Damit können verkleinerte Aktivitätsfokusse während der verzahnten Blöcke nicht mit einer sinkenden Konzentration erklärt werden.

4.2 Bimanuelle Bewegungen und ihre neuronale Repräsentation

Die resultierenden Aktivierungsmuster unserer Studie belegen ein großes Netzwerk an kortikalen Neuronen für die Ausführung bimanueller Sequenzen, das vom Frontal- bis hin zum Parietallappen reicht und das Kleinhirn mit einbezieht. Die stärkste Aktivierung fand sich bei allen Probanden über dem PPC, dem prämotorischen Kortex und mediofrontalen Arealen. Weiterhin zeigten die primär sensomotorischen Areale, der präfrontale Kortex und das Kleinhirn eine deutliche Aktivierung (Abb. 41).

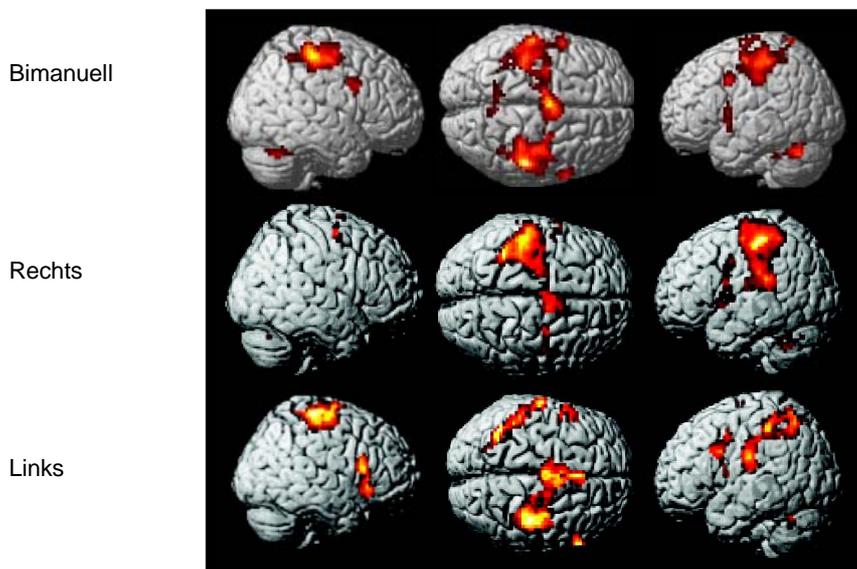


Abb.41: Grand Averages aller Bedingungen.

Unsere Studie zeigt bei den gemittelten Daten über alle Blöcke eine bilaterale Beteiligung des medialen PPC in Form des Präcuneus als Teil des superioren Lobulus parietalis (SPL) und damit BA 7, während bei den unimanuellen Experimenten nur der linke laterale PPC im Lobulus parietalis inferior (IPL) aktiv ist.

Frühere PET-Studien zeigen einen ansteigenden regionalen Blutfluß im bilateralen PPC und im Präcuneus im Zusammenhang mit steigender Länge und Komplexität von Fingersequenzen (Catalan *et al.*, 1998). Auch Wexler *et al.* (1997) postulierten eine Verbindung zwischen dem parietalen Kortex und der Schwierigkeit einer Aufgabe.

Unser Ergebnis stimmt überein mit den Resultaten von Nair *et al.* (2003), die eine fast ausschließlich bei bimanuellen Sequenzen auftretende Aktivität des bilateralen SPL fanden. Dies führen sie zurück auf einen höheren Anspruch an Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Ausführung der Aufgabe, dementsprechend auf die Schwierigkeit, bimanuelle Sequenzen zu koordinieren. Unterstützend sind dabei Studien mit Patienten mit einer Läsion des Parietallappens. Serrien *et al.* (2001) postulieren eine Beeinträchtigung bimanueller Koordination nach einer Beschädigung des Parietallappens.

Eine Beteiligung des prämotorischen Kortex (PM) speziell bei bimanuellen Bewegungen ist bis heute Gegenstand der Forschung. Sadato *et al.*, (1997) konnten beweisen, dass der rechte dPM bei parallelen bimanuellen Bewegungen eine Aktivierung zeigt. Auch Immisch *et al.* (2001) konnten eine Beteiligung des bilateralen PM bei bimanuellen anti-phasischen Bewegungen nachweisen.

In unserer Studie zeigt der PM eine bilaterale Aktivität sowohl bei den bimanuellen als auch bei den unimanuellen Versuchen, was mit den Ergebnissen anderer Studien übereinstimmt (Rao *et al.*, 1993; Moriyama *et al.*, 1998; Müller *et al.*, 2002), bei denen der PM eine bilaterale Aktivität bei der Ausführung komplexer Sequenzen zeigt. Der PM scheint somit keine spezifische Struktur für bimanuelles Koordinationslernen darzustellen, sondern übernimmt eine entscheidende Rolle in der Planung und dem Entwurf von komplex zusammengesetzten Bewegungen.

Die SMA ist beteiligt an Planung (Gerloff *et al.*, 1997) und Ausführung von sequentiellen unimanuellen und bimanuellen Bewegungen (Shibasaki *et al.*, 1993; Jenkins *et al.*, 1994; Sadato *et al.*, 1997). Frühere Studien schreiben der SMA insbesondere eine wichtige Rolle in bimanueller Koordination zu (Pascual-Leone *et al.*, 1994; Andres *et al.*, 1999), was durch unsere Ergebnisse weiter unterstützt wird. Einige Studien postulieren eine deutliche Mehraktivierung der SMA bei bimanuellen im Gegensatz zu unimanuellen Bewegungen (Jäncke *et al.*, 2000, Toyokura *et al.* 2002).

Eine Aktivierung der SMA könnte auch durch die gesteigerte Komplexität verursacht werden (de Weerd *et al.*, 2003), denn Shibasaki *et al.* (1993) konnten in ihrer Studie mit einem unimanuellem Paradigma belegen, dass die Rekrutierung der SMA mit einer steigenden Komplexität korreliert. Auch einige weitere Studien fanden eine Aktivierung der SMA bei der Ausführung einer komplexen unimanuellen Sequenz (Roland *et al.*, 1980; Seitz und Roland, 1992; Catalan *et al.*, 1998).

Wie bereits in der Vorstudie fanden wir für die SMA erneut keine Aktivierungsunterschiede zwischen den unimanuellen und den bimanuellen

Experimenten, was durch einige weitere Studien gestützt wird (Goerres *et al.*, 1998; Toyokura *et al.*, 1999). Die SMA scheint demzufolge zwar in bimanuellen Aufgaben involviert, jedoch nicht die allein vorherrschende Struktur bei bimanuellen Bewegungen zu sein (Wiesendanger *et al.*, 1996; Kazennikov *et al.*, 1999). Eher stellt sie eine Kontrollinstanz für alle Bewegungen gleich welcher Art mit steigender Aktivität bei steigender Komplexität dar (Stephan *et al.*, 1999). Dies wird weiter unterstützt durch die Studie von Debaere *et al.* (2001), die bei zyklischen Bewegungen ipsilateraler Füße und Handgelenke ebenfalls eine Aktivierung der SMA fanden. Die SMA könnte demnach zudem eine generelle Rolle in der Koordination der Arme und Beine spielen und nicht auf eine interhemisphärische Kooperation beschränkt zu sein.

Eine Aktivierung des präfrontalen Kortex wurde bereits in früheren Studien als Korrelat zur Aufrechterhaltung von Aufmerksamkeit bezeichnet (Pardo *et al.*, 1991; Coull *et al.*, 1996). Eine sowohl bei bimanuellen als auch bei links unimanuellen Bewegungen auftretende Aktivität des präfrontalen Kortex spricht für einen ähnlich konsistenten Bedarf an Aufmerksamkeit.

Wenige Studien beobachteten bisher die Aktivität ventraler präfrontaler Areale während der Ausführung von Bewegungen. So konnten Seitz *et al.* (2000) deren Beteiligung bei motorischen Handlungen belegen, die bereits unbewußt ausgeführt werden können. Unsere Bildgebungsergebnisse sprechen in Hinblick auf die eben genannte Studie und unsere Verhaltensdaten ebenfalls dafür, dass unimanuelle Bewegungsabläufe nach erfolgreichem Lernen bald automatisiert und demnach unbewußt ausgeführt werden können. In der Übersicht der Aktivierungen des bimanuellen Experiments fehlt eine Aktivität des ventralen präfrontalen Kortex, so dass davon auszugehen ist, dass die bimanuelle Sequenz wenn überhaupt erst sehr spät im Lernverlauf unbewußt gespielt werden kann.

BA 44 wurde bisher traditionell als spezifische Region für Sprache angesehen (Broca-Areal). Neuere Studien sprechen diesem Gebiet *allerdings* eine wichtige Rolle in visuomotorischen Prozessen zu (Krams *et al.*, 1998; Binkofski *et al.*, 2000). Einige Autoren sprechen von einer Aktivierung von BA 44, wenn die

rechte Hand benutzt wird, um Objekte zu manipulieren (Seitz *et al.*, 1991; Kawashima *et al.* 1998; Ehrsson *et al.*, 2000). Unsere Ergebnisse können ebenfalls eine Beteiligung von BA 44 bei motorischen Prozessen belegen, die genaue Funktion bleibt jedoch ungeklärt.

Der primär sensomotorische Kortex (SM1) spielt eine wichtige Rolle in der Ausführung von Bewegungen. Eine konstante Aktivität des bilateralen SM1 bei unserer Studie ist daher nicht verwunderlich. Eine Modulation der Aktivität des SM1 bei sequentiellen Bewegungen wurde bereits durch mehrere PET-Studien (Seitz *et al.*, 1990; Grafton *et al.*, 1992; Jenkins *et al.*, 1994; Sadato *et al.*, 1997), mit fMRT (Rao *et al.*, 1993; Karni *et al.*, 1995) und mittels EEG (Zhuang *et al.*, 1997; Manganotti *et al.*, 1998) belegt.

Unserer Ergebnisse zeigen, dass sich bimanuelle Bewegungen nur in der bilateralen Aktivierung des SM1 von unimanuellen zu unterscheiden scheinen. Die stärkere Aktivierung der rechten Hemisphäre könnte durch die Tatsache begründet sein, dass die Ausführung von Bewegungen der nicht-dominanten Hand, in diesem Fall der linken Hand, einen höheren Schwierigkeitsgrad darstellt. Dies wird unterstützt durch Studien, die eine ipsilaterale Beteiligung von M1 bei Bewegungen der nicht-dominanten linken Hand postulieren (Kim *et al.*, 1993, Nair *et al.*, 2003).

Die Frage nach einer spezifischen Aktivität des Kleinhirns bei bimanuellem Bewegungen kann bisher nur unzureichend beantwortet werden. Nur wenige Studien untersuchten bisher eine spezifische Aktivierung des Kleinhirns bei bimanuellen Fingersequenzen. Tracy *et al.* (2001) belegen mit ihrer fMRT-Studie, dass insbesondere mediale und vermale Areale des Kleinhirns relevant sind für die Ausführung einer Diadochokinese-Bewegung. Ihre Ergebnisse begründen sie damit, dass eben diese Areale die ansteigenden Anforderungen an Komplexität und Koordination implementieren. Eine Beteiligung des Kleinhirns im frühen Lernstadium von unimanuellen und bimanuellen Bewegungen ist übereinstimmend mit früheren Studien (Friston *et al.*, 1992; Flament *et al.*, 1994; Grafton *et al.*, 1994; Jenkins *et al.*, 1994). Dies wird durch

Doyon *et al.* (1997) und Flament *et al.* (1995) dadurch begründet, dass das Kleinhirn involviert ist, bis die Ausführung der Bewegungen optimiert und eine Asymptote erreicht ist.

Die Ergebnisse unserer Studie legen wie die Resultate von Tracy *et al.* eine konstante Aktivität des Kleinhirns mit dem Fokus in medialen Arealen im Gegensatz zu den Ergebnissen der unimanuellen Versuchen dar, so dass das Kleinhirn eine wichtige Rolle in der Ausführung bimanueller, jedoch auch unimanueller Bewegungen zu spielen scheint. Es werden weitere Studien nötig sein werden, um eine spezifische Rolle des Kleinhirns bei bimanuellen Bewegungen herauszukristallisieren.

Zusätzlich zu den bisher genannten Arealen zeigten vor allem subkortikale Strukturen wie der Thalamus und die Basalganglien Aktivierungen. Erst vor wenigen Jahren konnte gezeigt werden, dass mittels funktioneller Bildgebung eine Aktivität der Basalganglien während Bewegungen detektiert werden kann (Bucher *et al.*, 1995). Die Basalganglien wurden seitdem bereits mit komplexen Bewegungen assoziiert. So fanden beispielsweise Shibasaki *et al.* (1993) in ihrer PET-Studie eine Aktivität der Basalganglien während Daumen-Finger-Oppositionsbewegungen. Diese Resultate lassen sich weiterhin erklären mit einer Beeinträchtigung in der Ausführung von Bewegungssequenzen nach Läsionen im Gebiet der Basalganglien wie z.B. bei Morbus Parkinson (Benecke *et al.*, 1987; Johnels *et al.*, 1989).

Hinzu kommt eine Projektion der Basalganglien in den PM und die SMA (Wiesendanger und Wiesendanger, 1985), beide involviert in die Ausführung von sequentiellen Bewegungen.

Debaere *et al.* konnten vor kurzem in ihrer Studie zur Erlernen bimanueller Koordinationsaufgaben eine Beteiligung der Basalganglien in den späteren Lernphasen detektieren (Debaere *et al.*, 2004). Auch sie argumentieren diese Beteiligung mit ihren zahlreichen Verbindungen mit multiplen kortikalen Regionen, welche notwendig sind für motorisches Lernen (Middleton und Strick, 2000). Möglicherweise repräsentieren diese Verbindungen einen Teil des

Langzeitgedächtnisses bzw. der Konsolidierung von motorischen Programmen (Hikosaka *et al.*, 1999).

Zusammenfassend lässt sich jedoch sagen, dass die genaue Funktion der Basalganglien und des Thalamus bei komplexen insbesondere bimanuellen Bewegungen noch unklar ist.

Einige Studien gehen von einer dominierenden Rolle der linken Hemisphäre (bei einer dominanten rechten Hand) in bimanueller Koordination aus (Viviani *et al.*, 1998; Jäncke *et al.*, 2000), während andere wiederum zu Lernbeginn eine rechts- und im späten Lernstadium eine linkshemisphärische Dominanz fanden (Debaere *et al.*, 2004). Im Gegensatz dazu konnten in der vorliegenden Studie keine signifikanten Asymmetrien in den Aktivierungsmustern zwischen den Hemisphären festgestellt werden. Eine führende Rolle der linken Hemisphäre kann demzufolge nicht unterstützt werden, was im Einklang ist mit den Ergebnissen von De Weerd *et al.* (2003).

Die neuronale Repräsentation bimanueller Bewegungen ist zusammenfassend in einem ausgedehnten Netzwerk kortikaler Strukturen verteilt, dass sich nicht nur in einer verstärkten bilateralen, sondern vor allem auch in der Rekrutierung anderer Areale von unimanuellen Bewegungen unterscheidet.

4.3 Bimanuelles Lernen und dessen kortikale Repräsentation

Um einen Bezug der bisher genannten Strukturen zu bimanuellem Lernen darzustellen, teilten wir die Lernperiode in eine frühe und eine späte Lernphase ein. Basierend auf der Idee einer verstärkten interhemisphärischen Kommunikation zwischen primär sensomotorischen, parietalen und frontalen Arealen zu Beginn von bimanuellem Lernen, vermuten wir, dass die frühe Lernphase und die Dynamik der genannten Areale speziell beim Erlernen einer bimanuellen Sequenz eine entscheidende Rolle zu spielen scheint.

Die Übersicht über die einzelnen Blöcke (Abb. 42) veranschaulicht einen deutlichen Anstieg der Gesamtaktivierung vom ersten zum zweiten Block mit einem kontinuierlichen Abfall über die letzten zwei Blöcke.

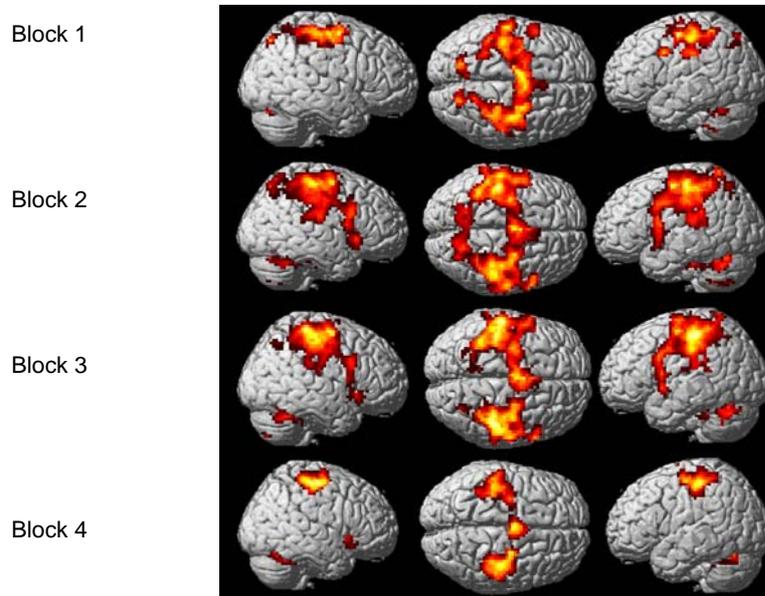


Abb.42: Übersicht über alle bimanuellen Blöcke.

Dies ist übereinstimmend mit den Ergebnissen von Karni *et al.* (1995), die vor dem Training von unimanuellen Fingerbewegungen eine initial kleinere Aktivierung von M1 zeigen konnten, während dies in eine später auftretende stärkere Aktivierung übergeht. Auch Debaere *et al.* konnten einen Aktivierungsanstieg in M1 zeigen, wenn die Aufgabe gelernt war (Debaere *et al.* 2004). Die etwas schwächere Gesamtaktivierung im ersten Block könnte also entsprechend den Resultaten von Karni *et al.* auf eine Habituation an die Aufgabe hindeuten (schnelles Lernen). In unserer Studie veränderte sich dieses Aktivierungsmuster in den späteren Lernphasen nicht signifikant, so dass das Lernen bei unserem Paradigma nicht von einer Expansion von M1 begleitet wird. Karni *et al.* untersuchten die Probanden jedoch über mehrere Wochen, so dass eine Veränderung des Aktivierungsmusters nach weiterem Training über einen längeren Zeitraum nicht auszuschließen ist.

Weiterhin könnte auch eine verstärkte Effizienz des kortikalen Netzwerks mit einer daraus folgenden weniger benötigten Rekrutierung einer großen Anzahl von Neuronen eine gewichtige Rolle spielen.

De Weerd *et al.* (2003) untersuchten in ihrer Studie das Erlernen asymmetrischer bimanueller Finger-Daumen-Oppositionsbewegungen und können mit ihren Ergebnissen die Studie von Karni *et al.* ebenfalls nicht unterstützen. Im späten Lernstadium fanden sie keine Mehraktivierung und schließen daraus, dass der Unterschied zwischen bimanuellem und unimanuellem Lernen in einer unterschiedlichen Formatierung von Langzeit- und prozeduralem Gedächtnis liegt. Demzufolge wäre M1 ein Kandidat zur Speicherung von prozeduralem Gedächtnis von unimanuellen Bewegungen (Karni *et al.*, 1995; De Weerd *et al.*, 2003), während bimanuelle Tätigkeiten eher in Regionen außerhalb von M1 gespeichert werden, wie beispielsweise in der SMA oder dem PM, die an einer bilateralen Kontrolle beteiligt sind (Rouiller *et al.*, 1994; De Weerd *et al.*, 2003).

Unseren Ergebnissen zufolge liegt ein Unterschied genau gegensätzlich eher in der Rekrutierung einzelner verschiedener Areale, die vor allem während der frühen Lernphase von bimanuellem Lernen auftreten. Abb. 43 stellt eine Übersicht über die vier Lernstadien aller Bedingungen dar und verdeutlicht nicht nur die auffallende Mehraktivierung, sondern insbesondere die zusätzliche Aktivierung präfrontaler und parietaler Gebiete zu Beginn des Lernens bei dem bimanuellen Experiment. Das Aktivierungsmuster im letzten Block ist wieder vergleichbar mit dem der unimanuellen Bedingungen, so dass davon auszugehen ist, dass sich bimanuelles Lernen von unimanuellem insbesondere in der frühen Lernphase unterscheidet. Bimanuelle Bewegungen scheinen also eine eigene neuronale Repräsentation innezuhaben, die nicht durch ein einfaches Kombinieren von Aktivierungsmustern bei unimanuellen Bewegungen zu generieren ist (Swinnen *et al.*, 2002).

Wie Abb. 43 zeigt, scheint unimanuelles Lernen mit einer konstanten Aktivierung von M1, PM und der SMA einherzugehen, ohne dass diese Areale während des Lernprozesses in ihrer Aktivität deutlich moduliert werden. Dies

stimmt mit der bimanuellen Bedingung überein, bei der diese Areale auch keine starke Modulation ihrer Aktivierung zeigen.

Unsere Studie zeigt demnach, dass sich bereits in der kurzen Zeit von ungefähr zwei Stunden lernabhängige Modulierungen der Aktivierungsmuster und damit Lernprozesse darstellen lassen, die deutlich von unimanuellem Lernen abzugrenzen sind.

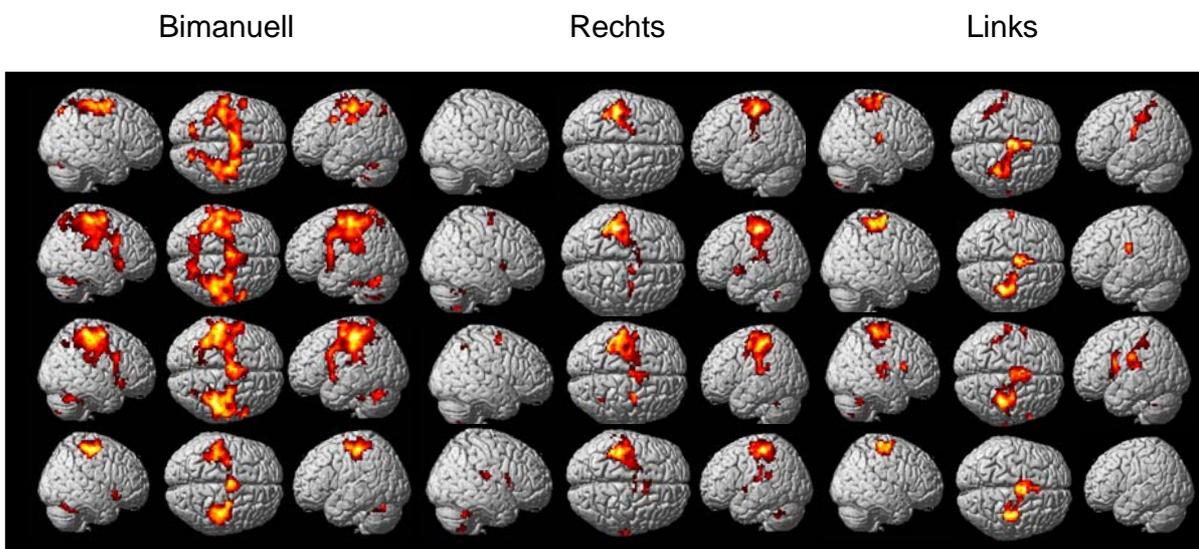


Abb.43: Übersicht über alle Blöcke der drei Bedingungen

Das Erlernen von bimanuellen sequentiellen Bewegungen benötigt demzufolge zusätzliche spezifische Areale, auf welche im Folgenden näher eingegangen werden soll.

Um den zeitabhängigen Aktivierungsverlauf während bimanuellen Lernens über alle Blöcke (inklusive Block 2 und 3) untersuchen zu können, wurde eine parametrische Analyse durchgeführt. Diese Analyse geht über eine bloße Kontrastierung des ersten mit dem letzten Block hinaus. Auch hier zeigen sich im Wesentlichen mit dem PPC, dem PM und dem präfrontalen Kortex dieselben

Kortexareale aktiv, wenngleich teilweise seitendifferent. In diesen Strukturen ist daher von einem zumindest teilweise linearen Aktivierungsverlauf mit einer initial hohen Aktivierung und einer Abnahme im Verlauf des Trainings auszugehen.

Die frühe Lernphase des bimanuellen Experiments ist gekennzeichnet durch eine schlechte Performance der Probanden bei der Ausführung der Sequenzen und eine prominente kortikale Aktivierung des PPC, des PM und des präfrontalen Kortex.

Vergleicht man die Kontrastierung des ersten mit dem letzten Block mit der parametrischen Analyse, so zeigt die parametrische Analyse einen linearen Aktivierungsabfall des rechten im Gegensatz zum linken präfrontalen Kortex bei der subtraktiven Kontrastierung. Übereinstimmend in beiden Analysen kann eine Beteiligung des bilateralen PPC und des linksseitigen PM dargestellt werden.

Die unimanuellen Kontrollen kontrastieren sich von dem bimanuellen Experiment im Vergleich des ersten mit dem letzten Block durch die Lokalisation der Aktivierung des PPC, die fehlende Aktivierung im DLPFC und eine zusätzliche Aktivierung der SMA (Abb.44). Weiterhin konnte die parametrische Analyse eine viel geringere Aktivierungsmodulation der einzelnen Areale über die Zeit zeigen.

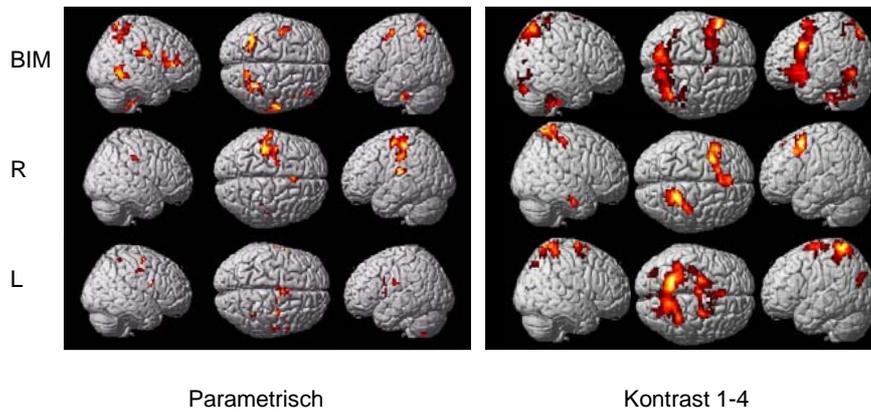


Abb.44: Übersicht über die parametrische Analyse und den Kontrast 1-4.

Sowohl bei der bimanuellen Bedingung als auch in den unimanuellen Versuchen ist eine teilweise deutliche Divergenz der Aktivierung zwischen der subtraktiven Kontrastierung und der parametrischen Analyse zu erkennen. Dass die zwei verschiedenen Analysen keine identischen Ergebnisse für das frühe Lernstadium liefern, ist nicht überraschend. Eine parametrisch signifikante lineare Abnahme der Aktivierung kann auch in Arealen auftreten, die im Direktvergleich des Blockes 1-4 nicht die Signifikanzschwelle erreichen. Es existiert eine unterschiedliche Dynamik der verschiedenen Areale, so dass möglicherweise einige von ihnen in den einzelnen Blöcken (s. Abb. 43) nicht signifikant sind, jedoch trotzdem einen linearen Verlauf darstellen. Für den bimanuellen Versuch könnte dies bedeuten, dass der rechte präfrontale Kortex einen linearen Aktivierungsabfall zeigt, jedoch in der subtraktiven Kontrastierung 1-4 die Signifikanzschwelle nicht erreicht. Der linke präfrontale Kortex wiederum erreicht die Signifikanzschwelle, aber scheint in der Aktivierung im Verlauf nicht signifikant moduliert zu werden. Insgesamt spricht das Ergebnis für eine bilaterale Beteiligung des präfrontalen Kortex mit einer unterschiedlichen Modulation der beiden Seiten.

Mehrere Studien mit unimanuellen Paradigmen postulieren, dass der PPC während früher Lernperioden aktiv ist (Jenkins *et al.*, 1994; Deiber *et al.*, 1997; de Weerd *et al.*, 2003). Diese Autoren begründen dies mit einer hohen Anforderung an die räumliche Aufmerksamkeit. Möglicherweise achten die

Probanden weniger verstärkt auf die Aufgabe, wenn diese gelernt ist und dementsprechend routiniert abläuft. In der frühen Lernphase von bimanuellem

Lernen ist dagegen weiterhin eine kontinuierliche ausgeprägte sensorische Kontrolle notwendig, so dass eine verstärkte Aktivität des PPC auch darauf zurückzuführen sein könnte.

Sowohl Müller *et al.* (2002) als auch Debaere *et al.* (2004) konnten eine bilaterale Beteiligung insbesondere des SPL als Teil des PPC während des Neuerlernens bimanueller motorischer Sequenzen zeigen. Im Vergleich früh versus spät wie in unserer Studie war der stärkste Effekt bei Müller *et al.* im bilateralen Präcuneus zu erkennen. Dies wird unterstützt durch Tracy *et al.* (2001), die in einer Fingeroppositionsaufgabe ebenfalls eine bilaterale Aktivität des Präcuneus mit dem Schwerpunkt auf der linken Seite fanden. De Weerd *et al.* (2003) konnten in einer bimanuellen asymmetrischen Fingeroppositionsaufgabe eine deutliche Mehraktivierung des SPL in der frühen im Gegensatz zur späten Lernphase finden, die in der unimanuellen und symmetrischen Kontrolle nicht in diesem Maße zu erkennen war.

Andere Studien wiederum berichten über kontroverse Ergebnisse. Sakai *et al.* (1998) fanden eine ansteigende Aktivität in Bereichen des Intraparietalsulcus von frühem bis hin zu einem mittleren Lernstadium einer einfacheren Fingersequenz mit einer persistierenden Aktivität während des späten Lernstadiums. Auch Nakamura *et al.* (2001) berichten von einer bilateralen Aktivität des PPC insbesondere des Präcuneus im späten Lernstadium.

In unserer Studie ist die ausgeprägte bilaterale Aktivierung des PPC im SPL und Präcuneus bei dem bimanuellen Versuch weiter dorsal lokalisiert als bei den unimanuellen Bedingungen (Abb. 44), so dass zwei funktionell distinkte Areale anzunehmen sind. Als Grenze könnte dabei der Sulcus parietalis transversus fungieren, was anhand unserer Daten jedoch nur vermutet werden kann. Möglicherweise sind die Übergänge eher fließend.

Eine Aufteilung des SPL wurde bereits Anfang des 20. Jahrhunderts von Brodmann (BA 7a und BA 7b) und von von Economo und Koskinas (1925)

befürwortet, die den gesamten PPC in verschiedene Areale aufteilten und speziell den SPL in einen mehr ventralen (PE_m) und einen mehr dorsalen Bereich (PE_p) trennten. Auf dieser Grundlage entwickelten sich eine Vielzahl von Theorien über eine Parzellierung des PPC, die hauptsächlich durch Studien mit Affen vervollständigt und weitergeführt wurde. Dabei erscheint die Theorie von Pandya und Seltzer (1982) eine sinnvolle Aufteilung des SPL beim Affen zu ergeben. Daraus entsteht jedoch die Problematik, dass die Areale des Gehirns von nicht-humanen Primaten nicht notwendigerweise dem Gehirn von Menschen entsprechen. So ist die allgemeine Meinung heute, dass der SPL des Menschen am ehesten dem IPL der Affen entspricht (Andersen 1988; Milner, 1996). Diese Theorie hatte auch schon Brodmann 1909 bei der Entwicklung seiner Kartierung des menschlichen Gehirns entwickelt.

Heutzutage wird weiterhin von vielen Autoren versucht zu belegen, dass die Areale des Intraparietalsulcus (IPS) des Affen möglicherweise auch divergierende Funktionen innehaben. Aus diesen Erkenntnissen heraus wurde der IPS in ein anteriores (AIP), laterales (LIP), ventrales (VIP), mediales (MIP) und posteriores (PIP) oder kaudales intraparietales Areal (CIP) unterteilt (Jeannerod *et al.*, 1995; Colby und Duhamel, 1996; Taira *et al.*, 2000). Da es, wie bereits erwähnt, bisher noch keine generell anerkannte Theorie über sich entsprechende Hirnareale des Affen und Menschen gibt, könnte möglicherweise auch eine Parzellierung des IPS für eine Unterteilung des menschlichen SPL von Bedeutung sein.

Aus diesem Grund bilden die Studien mit funktioneller Bildgebung heutzutage ein wesentliches Standbein in der Erforschung unterschiedlicher Funktionen in den verschiedenen Bereichen des menschlichen SPL. Diese Untersuchungen beinhalten hauptsächlich motorische und visuelle Paradigmen. Es finden sich jedoch in der Literatur bisher nur unzureichende Ergebnisse über eine Parzellierung des menschlichen SPL und die Funktionen möglicher unterschiedlicher Areale in Hinblick auf feinmotorische Bewegungen und insbesondere keine Theorien über eine eventuelle Unterteilung des SPL für bimanuelle und unimanuelle Bewegungen.

Einige Autoren beschäftigen sich seit geraumer Zeit damit, mögliche analoge Areale im PPC des Menschen und des Affen zu lokalisieren. Bremmer *et al.* (2001) belegten in ihrer Studie mit Präsentationen von sich bewegenden visuellen, taktilen oder auditorische Stimuli Übereinstimmungen in der funktionellen Anatomie im Bereich des IPS. Die bei den Affen als VIP definierte Region könnte mit einem bestimmten Areal in der Tiefe des menschlichen IPS hinsichtlich einer wichtigen Funktion bei polymodaler Bewegungsverarbeitung korrelieren.

Auch für einige der anderen im IPS des Affen gefundenen Areale scheint es mögliche Äquivalente im menschlichen Gehirn zu geben. Shikata *et al.* (2003) untersuchten eventuelle Korrelate für die Areale AIP und CIP in einer fMRT-Studie. Areal AIP wird in diversen Studien als entscheidend für visuell geführte Bewegungen der Hand gesehen (Taira *et al.*, 1990; Sakata 1995), während die Neuronen im Areal CIP eine selektive Aktivität bei räumlicher Orientierung zeigen (Shikata *et al.*, 1996; Taira *et al.*, 2000; Tsutsui *et al.*, 2001, 2002). Shikata *et al.* konnten zeigen, dass der anteriore Bereich des menschlichen IPS bei der Ausführung manueller Bewegungen aktiv ist, während der kaudale Teil eine gleichmäßige Aktivierung bei Aufgaben zeigte, die eine räumliche Orientierung beinhalteten. AIP und CIP scheinen demzufolge mit ähnlichen anatomischen Lokalisationen beim Menschen zu korrelieren und können daher ebenfalls mit AIP und CIP bezeichnet werden. Shikata *et al.* schlossen aus ihren Resultaten, dass CIP eine entscheidende Rolle in der Diskriminierung einer räumlichen Orientierung spielt und diese Informationen weitergibt an AIP. AIP benötigt diese Information, um visuell geführte Bewegungen der Hand auszuführen. Weiterhin konnten Iacoboni *et al.* (1999) zeigen, dass eine Aktivierung der humanen AIP auch bei der Beobachtung von durch andere Personen ausgeführten Handbewegungen zu erkennen ist. Ehrsson *et al.* (2001) konnten in ihrer Studie zeigen, dass der anteriore Bereich des menschlichen IPS bei der Ausführung von Greifbewegungen mit nur wenig Kraft beteiligt ist. Daraus schlossen sie, dass der anteriore IPS in eine sensomotorische Integration involviert ist, die für die Kontrolle von feinmotorischen Fingerbewegungen benötigt wird.

Um ein topographisches Layout des menschlichen Parietallappens herzustellen, untersuchten Simon *et al.* (2002) in ihrer Studie sowohl motorische als auch visuelle Aufgaben. Sie konnten belegen, dass der dorsale Bereich des SPL insbesondere bei Greif- und Zeigebewegungen und bei Sakkaden aktiv ist. Diese Aufgaben benötigen eine verstärkte visuo-räumliche Aufmerksamkeit, so dass vermutet werden kann, dass möglicherweise auch der dorsale Anteil des menschlichen SPL in die Repräsentation des Körpers im Raum involviert ist.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Unterteilung des SPL und vielleicht auch des gesamten PPC möglicherweise der groben funktionellen Parzellierung des IPS mit Exekution einer Bewegung im ventralen Bereich und mit einer mehr räumlich-visuellen Komponente im dorsalen Teil entspricht.

Für die Ergebnisse unserer Studie bedeutet dies, dass die Basis von bimanuellem Lernen im Unterschied zu unimanuellem Lernen vor allem bei einer verstärkten Aufmerksamkeit der Probanden auf die Position der Finger liegen könnte. Möglicherweise beinhaltet das Erlernen bimanueller Fingersequenzen vorrangig eine Vorstellung der Hände als zwei Objekte im Raum, deren Bewegungen koordiniert werden müssen. Unimanuelles Lernen braucht eventuell keine derartige Koordination im Raum, sondern ist hauptsächlich an das Erlernen der Exekution der Bewegung gebunden.

Sowohl in den bimanuellen als auch in den unimanuellen Experimenten zeigte der PM eine deutliche Aktivierung im frühen Lernstadium. Eine Aktivität des PM in der Frühphase von sequentiellern Lernen ist durch mehrere Studien belegt. So fanden Toni *et al.* (1998) eine Aktivität des linken PM während des Neuerlernens einer motorischen Sequenz mit der rechten Hand, entsprechend unseren Ergebnissen. Auch Deiber *et al.* (1997) belegen eine lernabhängige sinkende Aktivität des dorsalen PM und sprechen demzufolge dem PM eine entscheidende Rolle in konditionellem motorischem Lernen zu. Dafür sprechen

auch die Studien von Jenkins *et al.* (1994) und Müller *et al.* (2002), bei denen im frühen im Gegensatz zum überlernten Lernstadium eine bilaterale Aktivität des PM bewiesen wurde.

Anatomische Studien an nicht-humanen Primaten (Johnson *et al.*, 1993; 1996; Tanné *et al.*, 1995) haben ergeben, dass der dorsale PM die meisten parietalen Afferenzen aus dem SPL bekommt. Dies erklärt die gleichzeitige deutliche Inanspruchnahme dieser zwei Areale zu Beginn des bimanuellen Lernens in unseren Ergebnissen und wird zusätzlich unterstützt durch die PET-Studie von Sadato *et al.* (1996), die einen parallelen Anstieg des PM und BA 7 mit zunehmender Komplexität fanden. Auch Debaere *et al.* (2004) fanden parallele Aktivierung des SPL und PM im frühen bimanuellen Lernstadium und erklären diese durch ihre direkten Verbindungen untereinander als Teil eines neuronalen Netzwerkes, welches eine sensorische Bewegungsüberwachung darstellen könnte. Solch ein frontoparietales Netzwerk könnte auch eine visuomotorische Kontrollinstanz darstellen (Wise *et al.*, 1997) mit BA 7 zuständig für die Selektion und Überwachung der Bewegung während der PM als Speicher impliziter Gedächtnisinhalte dies kontrolliert. Der PM könnte damit die Parameter für individuelle Bewegungen mittels sensorischem und räumlichem Feedback aus dem PPC setzen (Leichnetz *et al.*, 2001). Auch Rizzolatti *et al.* (1998) konnten in ihrer Studie ein frontoparietales Netzwerk zwischen dem dorsalen SPL und dem dorsalen PM belegen und wiesen diesem Netzwerk daraufhin eine entscheidende Rolle in Planung und Kontrolle von Armbewegungen auf der Basis von somatosensorischen Informationen zu.

Die Aktivierung des präfrontalen Kortex befindet sich bei der bimanuellen Bedingung in der Kontrastierung des ersten versus des letzten Lernstadiums auf der linken Seite, in der parametrischen Analyse auf der rechten Seite und beinhaltet BA 9. BA 9 könnte demnach nicht ausschließlich für die Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit zuständig sein, sondern ebenso wie der DLPFC ein Korrelat für das Arbeitsgedächtnis darstellen. BA 9 wird von einigen Autoren als Teil des DLPFC und damit zum Arbeitsgedächtnis zugehörig bezeichnet (Hyder *et al.*, 1997; Honey *et al.*, 2000; Stern *et al.*, 2000). Das

Arbeitsgedächtnis wird zu Beginn von motorischem Lernen gebraucht, um sequentielle Abfolgen aus dem Gedächtnis abzurufen (Jenkins *et al.*, 1994; Shadmehr und Holcomb, 1997; Deiber *et al.*, 1997; Sakai *et al.*, 1998; Müller *et al.*, 2002).

Deiber *et al.* begründeten die starke Aktivierung des DLPFC im frühen Lernstadium mit einem konsekutiven Abfall des regionalen Blutflusses über die Zeit damit, dass das Verhalten zur Routine und die Aufgabe leichter wird. Seitz *et al.* (2000) konnten beweisen, dass der DLPFC bei bewußt ausgeführten Bewegungen aktiv ist, eine motorische Kontrolle inklusive motorischem Planen dementsprechend noch benötigt wird. Auch Jueptner *et al.* (1997) konnten in ihrer Studie, bei der automatisierte mit neu gelernten Sequenzen verglichen wurden, eine deutliche Aktivität des DLPFC bei der Ausführung letzt genannter feststellen, bei denen eine verstärkte Aufmerksamkeit nötig war. Duncan *et al.* (2000) fanden zudem eine stark ausgeprägte kortikale Aktivität im DLPFC bei stärker beanspruchenden Aufgaben.

Fink *et al.* (1999) fanden in ihrer Studie eine Aktivierung des DLPFC bei der Ausführung einer bimanuellen Koordinationsaufgabe. Sie begründen dies mit Ergebnissen von Läsionsstudien, bei denen eine Läsion des Frontallappens zu einer beeinträchtigten bimanuellen Koordination bei der Ausführung von Außer-Phase-Bewegungen führt (Luria *et al.*, 1966; McCarthy und Warrington, 1990). Debaere *et al.* konnten ebenfalls in ihrer Studie eine Aktivierung des rechten DLPFC zu Beginn des bimanuellen Lernens finden und begründen dies ähnlich wie in den vorigen Studien mit einer gesteigerten Aufmerksamkeit bzw. mit einem in die Überwachung von sensorischer Information betrautem Arbeitsgedächtnisses (Goldman-Rakic, 1998).

Um komplexe bimanuelle Sequenzen lernen zu können, muß man wahrscheinlich ein gerade erlerntes Verhalten konsequenter und länger aufrecht erhalten als beim unimanuellen Lernen. Dies wird unterstützt durch Läsionsstudien mit Patienten mit einer frontalen Läsion, die eine beeinträchtigte bimanuelle Koordination zeigen.

Die SMA galt lange Zeit als die Hauptkomponente für das Erlernen von bimanuellen Bewegungen, da SMA-Läsionen eine Unterbrechung der bimanuellen Koordination bewirken (Laplaine *et al.*, 1977; Chan und Ross, 1988; Brinkman, 1981, 1984; Stephan *et al.*, 1999). Auch Studien mit funktioneller Bildgebung unterstützen eine entscheidende Rolle der SMA für Bimanualität (Sadato *et al.*, 1997; Stephan *et al.*, 1999; Jäncke *et al.*, 2000). Diese spezifische Funktion der SMA wurde in letzter Zeit jedoch häufig diskutiert (Wiesendanger *et al.*, 1994; Donchin *et al.*, 1998; Kazennikov *et al.*, 1998). Lang *et al.* (1990) sprechen der SMA eine wichtige Rolle als Koordinator zu, indem sie bimanuelle sequentielle Bewegungen in einen präzisen Zeitplan einbaut.

Interessanterweise belegen auch unsere Ergebnisse, dass die SMA in der frühen Phase bimanuellen Lernens keine gewichtigere Rolle spielt als in späteren Lernphasen, denn in unseren Resultaten zeigt sich keine spezifische Aktivität der SMA zu Beginn der Lernphasen. Im Gegensatz zu den Resultaten der unimanuellen Bedingungen, bei denen eine deutliche bilaterale Aktivität veranschaulicht wird.

Die SMA scheint demzufolge eher eine Kontrollinstanz bzw. einen Zeitgeber für die präzise Ausführung von bimanuellen und unimanuellen Bewegungen darzustellen (s. 4.2.4), die konstant während aller Lernphasen und für die Exekution benötigt wird.

Die einzige signifikante Aktivität in diesem Stadium im Gegensatz zur frühen Lernphase zeigt sich im rechten ventralen präfrontalen Kortex. Eine anfängliche Aktivität des DLPFC mit einem Übergang bei spätem Lernen zu mehr kaudalen präfrontalen Gebieten entspricht der Studie von Rowe *et al.* (2000), die diesen Verlauf damit erklären, dass der DLPFC durch die Auswahl von Antworten aus dem Arbeitsgedächtnis aktiviert wird, während das Aufrechterhalten der Gedächtniserhalte mit einer Aktivierung des kaudalen Anteils des präfrontalen Kortex einhergeht. Weiterhin sind mehrere bildgebende Studien konsistent in dem Ergebnis, dass der ventrolaterale präfrontale Kortex primär involviert ist in einfache Vorgänge des Kurzzeitgedächtnisses, während der DLPFC vor allem

assoziiert ist mit exekutiven Funktionen und Überwachung (Petrides *et al.*, 1995; Owen *et al.*, 1997). Andere Studien gehen davon aus, dass ventrale präfrontale Areale bei motorischen Handlungen aktiv sind, die unbewußt ausgeführt werden (Stephan *et al.*, 2002). Somit könnten unsere Ergebnisse dafür sprechen, dass der DLPFC zu Beginn von bimanuellem Lernen aktiv ist, da die Bewegung geplant und überwacht werden muß. Die Probanden entwickeln eine Strategie, um die Sequenz korrekt zu spielen. Hierbei handelt es sich um explizites Lernen.

Diese Aktivität verlagert sich in mehr ventrale Areale, da die Sequenzen zunehmend unbewußter gespielt werden, die Probanden lernen nun mehr implizit. Dadurch kann auch die hauptsächliche Aktivität ventraler Gebiete bei unimanuellem Lernen erklärt werden, da diese schneller unbewußt und demzufolge automatisiert ausgeführt werden können und eventuell schon zu Beginn eine signifikante Aktivität des DLPFC nicht benötigt wird. Explizites Lernen geht möglicherweise schneller in das Stadium des impliziten Lernens über.

Das zweite Kontrollexperiment mit einer einfachen Repetition von bereits gelernten unimanuellen Sequenzen belegt für unser spezielles Paradigma, dass sich unimanuelles Lernen und Repetition nur wenig in der Repräsentation und Ausdehnung der beteiligten Strukturen unterscheiden. Dies könnte dafür sprechen, dass die Probanden die verzahnte unimanuelle Sequenz schon früh gelernt haben. Die Anzahl der korrekt gespielten Sequenzen heben jedoch den deutlichen Lerneffekt hervor, der in der Repetition der bereits gelernten Sequenzen nicht zu erkennen ist, so dass die Probanden durchaus die Sequenzen im Verlaufe des Experiments noch lernen müssen. Das ähnliche Aktivierungsmuster scheint demnach ein Korrelat für unimanuelles Lernen unabhängig von der Komplexität darzustellen.

Die deutliche Gesamtaktivierung während des ersten Blocks könnte dadurch begründet werden, dass dies bei allen Probanden den zuerst gespielten Block während der gesamten Versuchsreihe darstellt. Die Probanden waren noch

nicht an die ungewohnte Situation im Kernspintomograph und an die Ausführung des Experiments gewöhnt. Dafür spricht auch die höhere Fehlerzahl im Gegensatz zu den Repetitionskontrollen bei den unimanuellen Experimenten. Für die Probanden stellte das Erlernen von Fingersequenzen im Allgemeinen eine völlig neue Anforderung dar, so dass möglicherweise auch eine verstärkte Aufmerksamkeit der Probanden auf die Bewegungen der Finger im Raum das Aktivierungsmuster ähnlich des Musters bei Erlernen von bimanuellen Bewegungen auslöst. Dies relativiert sich jedoch bei allen Probanden schon nach der Ausführung dieses einleitenden Blockes und ist im weiteren Verlauf nur noch bei den bimanuellen Versuchen zu sehen. Weiterhin waren die Probanden eventuell sogar noch mit der Verzahnung der eben gelernten bimanuellen Sequenz beschäftigt, so dass das Aktivierungsmuster auf der Vorstellung des Spielens der bimanuellen Sequenz beruhen würde.

Zusammenfassend läßt sich sagen, dass in der Frühphase bimanuellen Lernens im Gegensatz zu unimanuellem eine zusätzliche signifikante Aktivität des PPC und des präfrontalen Kortex zu erkennen ist, die demzufolge spezifisch für Bimanualität zu sein scheint. Weiterhin unterscheidet sich bimanuelles von unimanuellem Lernen durch eine verstärkte Gesamtaktivierung, die sich erst im späten Lernstadium an das Aktivierungsmuster bei unimanuellem Lernen angleicht.

4.4 Vorschlag eines Modells zu bimanuellem Lernen

Bimanuelles Lernen scheint zu Beginn eine verstärkte Aktivität des PPC, des PM und des DLPFC zu benötigen. Solch eine Synchronisation neuronaler Aktivität könnte entweder durch ein selbstorganisierendes kortikales Netzwerk (Traub *et al.*, 1996) oder durch einen Schrittmacher induziert bzw. durch einen „Autopiloten“ moduliert werden.

Ein unabhängiges kortikokortikales Netzwerk könnte die Basis für eine Verknüpfung zwischen verschiedenen kortikalen Arealen zu einer einzelnen perzeptuellen Einheit darstellen. Diese Verbindung könnte rein anatomisch beispielsweise durch das Corpus Callosum ermöglicht werden.

Eine Kommunikation zwischen den Hemisphären könnte jedoch auch durch eine dritte Struktur verursacht werden, durch einen sogenannten Schrittmacher oder „Autopiloten“.

Es ist sehr wahrscheinlich, dass sowohl kortikokortikale Kommunikation als auch der Einfluß eines Schrittmachers eine wichtige Rolle in der Koordination der Aktivitäten der genannten Strukturen zu Beginn bimanuellen Lernens spielen. Unbeantwortet ist vor allem die Frage, ob sich die Hypothese eines Schrittmachers oder „Autopiloten“ bestätigen läßt.

Aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Studie vermuten wir, dass der SPL einen möglichen Kandidaten für diese Rolle darstellt. Eine spezifische Aktivität des SPL nur in den ersten beiden Blöcken des bimanuellen Lernens läßt diese Schlußfolgerung zu. Für eine mögliche integrative Rolle des SPL sprechen weiterhin seine spezifischen Verbindungen zu den bei uns ebenfalls zu Beginn bimanuellen Lernens gefundenen aktiven Arealen (PM und PFC) (Rizzolatti *et al.*, 1997; Wise *et al.*, 1997). Der PPC generell und insbesondere der SPL bestehen aus einer Vielzahl von Arealen, die zu einem engen kortikokortikalen Netzwerk gehören, das vor allem präfrontale und prämotorische Areale beinhaltet.

Der PPC und frontale Areale sind auf eine besondere Art und Weise miteinander verbunden. Jedes frontale Gebiet erhält Afferenzen aus einer spezifischen Gruppe von Arealen des PPC, aus der der eine Teil einen hohen („predominant“ input) und der andere Teil einen schwächeren Input („additional“ input) sendet. Diese Verbindungen sind reziprok, so dass der PPC ebenfalls stärkere und schwächere Inputs bekommt.

Parietale und frontale Gebiete, die durch „predominante“ Projektionen miteinander verbunden sind, haben ähnliche funktionelle Eigenschaften (mehr motorisch oder mehr sensorisch) und sind involviert in spezifische

sensomotorische Transformationen für zielgerichtete Bewegungen (Iacoboni *et al.*, 1999; Geyer *et al.*, 2000).

Bimanuelles Lernen scheint sich nicht nur in einer zusätzlichen Aktivierung des PPC in der Frühphase von unimanuellem Lernen zu unterscheiden, sondern zudem auch in der Lokalisation der Aktivierung im SPL. Unsere Ergebnisse konnten zeigen, dass die Aktivierung bei den bimanuellen Experimenten im dorsalen Teil des SPL zu finden ist, während unimanuelle Bewegungen eine Aktivierung mehr ventral bewirken. Es könnte vermutet werden, dass bei bimanuellem Lernen eine Vorstellung der Finger im Raum vorherrschend ist, unimanuelles Lernen jedoch hauptsächlich an die Exekution gebunden ist, was mit bisherigen Studien über verschiedene Funktionen des PPC übereinstimmt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein Modell zu bimanuellem Lernen wie folgt aussehen könnte (Abb. 45-47):

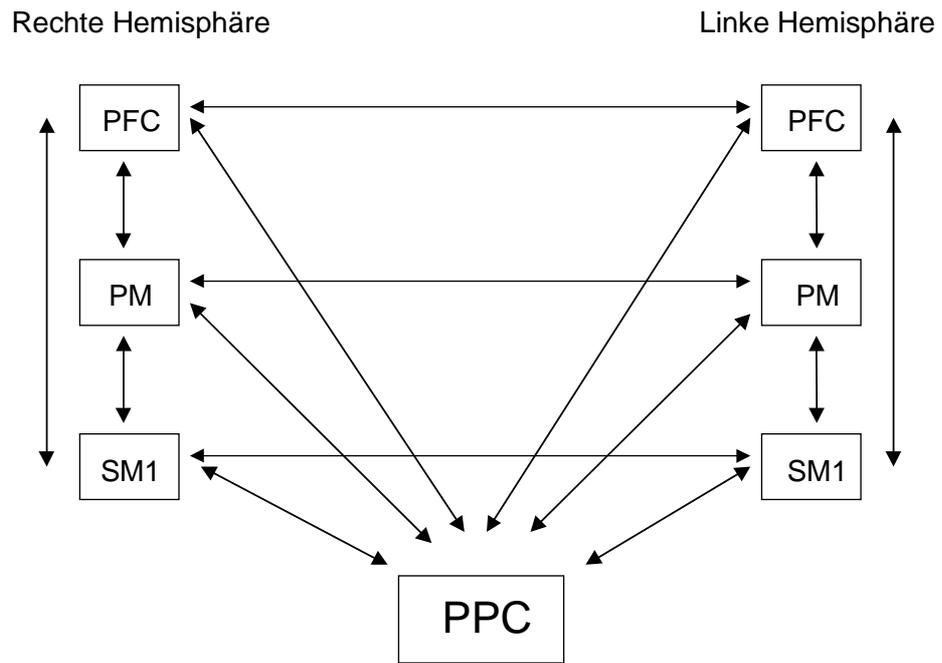


Abb.45: Modell des bimanuellen Lernens 1. Vor dem Training bestehen reziproke Verbindungen zwischen dem PPC, PFC, PM und SM1 sowie diskrete interhemisphärische Konnektionen zwischen diesen Arealen.

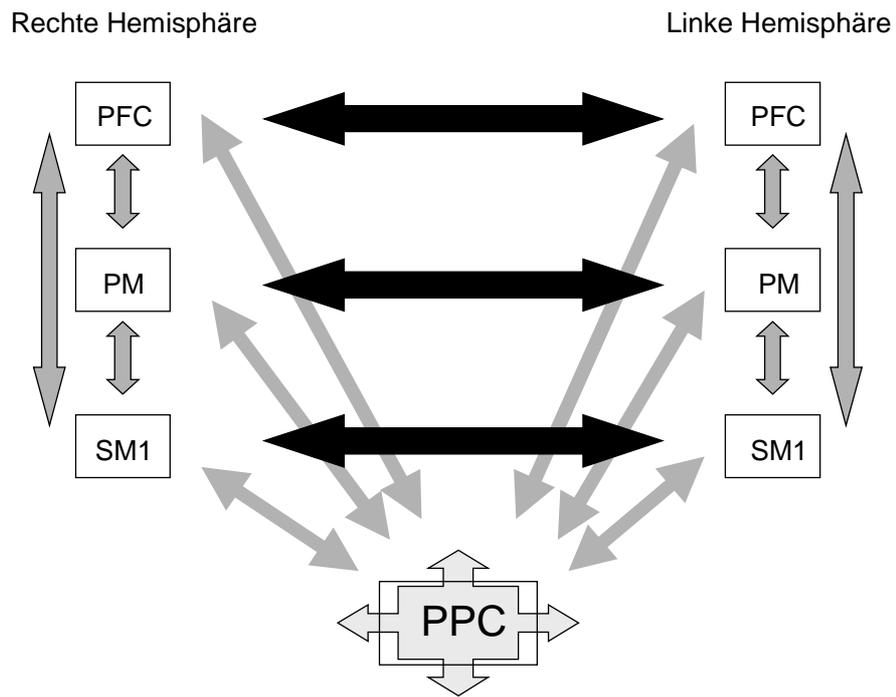


Abb.46: Modell des bimanuellen Lernens 2. Bei Trainingsbeginn fungiert der PPC möglicherweise als Schrittmacher bzw. Autopilot. Die reziproken Verbindungen werden verstärkt sowie insbesondere die interhemisphärischen Konnektionen intensiviert.

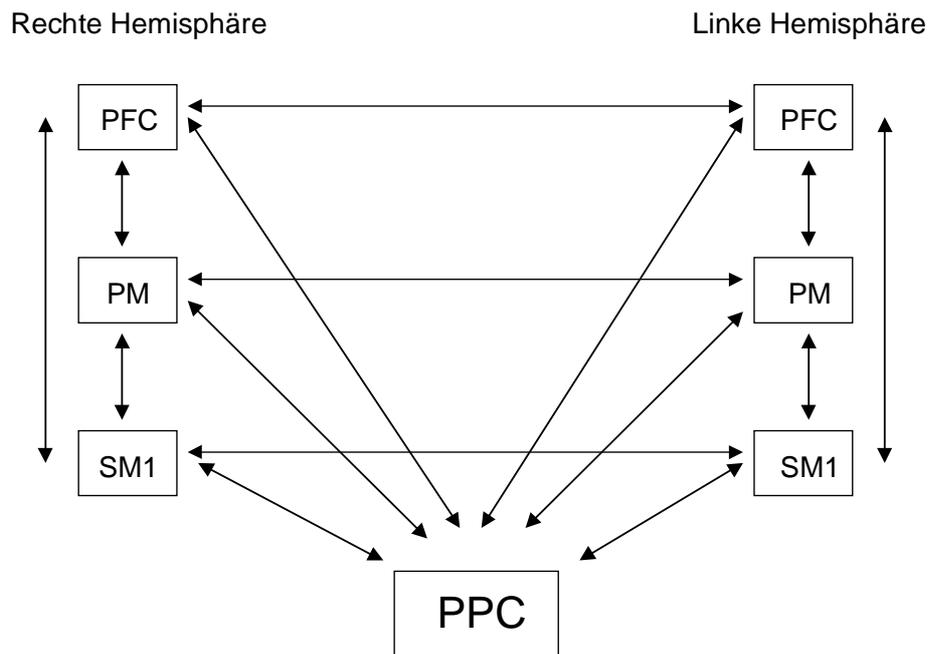


Abb.47: Modell des bimanuellen Lernens 3. Nach dem Training bestehen wieder ähnliche reziproke Verbindungen sowie interhemisphärische Konnektionen wie zu Beginn.

Vor Beginn des Lernens einer neuen bimanuellen Aufgabe existieren reziproke Verbindungen zwischen dem PPC, PFC und PM. Diese Verbindungen könnten in der frühen Lernphase mittels PPC als Schrittmacher verstärkt und interhemisphärische Konnektionen mit analogen Arealen der Gegenseite induziert bzw. intensiviert werden.

Möglicherweise spielt der dorsale Bereich des SPL dabei eine vorherrschende Rolle und definiert einen Unterschied in der Art und Weise des Erlernens bimanueller zu unimanueller Bewegungen.

5. Zusammenfassung

Die neuronale Repräsentation bimanueller sequentieller Fingerbewegungen umfaßt ein Netzwerk bestehend aus dem primär sensomotorischen, prämotorischen und präfrontalen Kortex, dem Posterior-Parietalen Kortex, der SMA und dem Kleinhirn.

Eine herausragende Rolle für das Erlernen neuer bimanueller Bewegungsmuster spielt dabei der Präcuneus des PPC, der spezifisch nur in der frühen Lernphase aktiv ist.

Bimanuelle Bewegungen wurden in dieser Studie als komplexe Fingersequenzen mittels funktioneller Kernspintomographie an acht Probanden untersucht und mit unimanuellen vergleichbaren Bewegungen kontrastiert.

Die Vorläuferstudie konnte belegen, dass eine verstärkte interhemisphärische Kohärenz zu Beginn bimanuellen Lernens die erhöhte Notwendigkeit einer sensomotorischen Integration widerspiegelt, wenn bimanuelle Prozesse noch nicht sicher genug als motorische Routine ausgeführt werden können. Nach Absolvieren eines Trainings arbeitet dieses System effizienter, und die funktionelle interhemisphärische Kopplung sinkt.

Eine Läsionsstudie lieferte einen ersten Hinweis, dass eine eingeschränkte Funktion des PPC zu einer Beeinträchtigung von bimanueller Koordination führt (Serrien *et al.*, 2001). Ebenfalls eine wichtige Rolle für bimanuelle Koordination spielt das Corpus Callosum, dessen Fehlen oder Läsion aufgrund einer eingeschränkten interhemisphärischen Kommunikation spezifische Defizite verursacht. Diese Patienten zeigen häufig eine fehlende bimanuelle Präzision (Leonard *et al.*, 1988) und Spiegelbewegungen (Hanakita und Nishi, 1991).

Die vorliegende Studie erbringt weitere Hinweise darauf, dass in der Frühphase des Erlernens neuer bimanueller sequentieller Bewegungen spezifische Areale benötigt werden. Wie zuvor vermutet handelt es sich hierbei um den PPC,

insbesondere den dorsalen Teil des Präcuneus. Der dorsale Präcuneus scheint somit eine entscheidende Rolle in der Implementierung von bimanuellem Koordinationslernen zu spielen und in Hinblick auf die Resultate der Vorstudie und aufgrund seiner engen Verbindungen zu prämotorischen und präfrontalen Regionen sowie zu dem homologen Präcuneus der Gegenseite (Caminiti und Sbriccoli, 1985; Wise *et al.*, 1997) ein Kandidat für eine Schrittmacherrolle darzustellen.

Weiterhin scheint bimanuelles Lernen zu Beginn eine verstärkte Überwachung und Planung zu benötigen, und das explizite Lernen der Bewegungsabfolge nimmt einen größeren Zeitraum ein als das Erlernen unimanueller Sequenzen. Eine entscheidende Position in der Kontrolle über die Ausführung der bimanuellen Sequenzen könnte mit dem DLPFC das Arbeitsgedächtnis einzunehmen. Das Arbeitsgedächtnis gilt als wichtige Steuereinheit der exekutiven Aufmerksamkeit, so dass seine stärkere Aktivierung bei bimanuellen Bewegungen nicht nur eine stärker benötigte Aufmerksamkeitsorientierung auf die auszuführende Handlung, sondern auch ein länger andauerndes passives Aufrechterhalten von Repräsentationen als für unimanuelles Lernen nahelegt.

Ein weiteres wichtiges Ergebnis dieser Studie liegt darin, dass die SMA interessanterweise wahrscheinlich nicht für eine Schrittmacher- oder „Autopilot“-Funktion und insbesondere auch nicht als spezifisches Areal für bimanuelles Lernen prädestiniert ist. Trotz ihrer starken anatomischen Bindungen mit frontalen, präfrontalen und parietalen Arealen sowie der homologen SMA der Gegenseite und mit dem Thalamus (Luppino *et al.*, 1993) scheint die Funktion der SMA eher generell in der Kontrolle und Ausführung komplexer Bewegungen zu liegen.

Die unimanuellen Kontrollen mit einer vergleichbaren motorischen und räumlich-zeitlichen Komplexität (cross-over Design) bestätigten, dass bimanuelles Lernen eine eigene neuronale Repräsentation darstellt, die nicht durch ein einfaches Kombinieren von Aktivierungsmustern bei unimanuellen

Bewegungen entsteht. Die Aktivierungsmuster der unimanuellen Bedingungen ähnelten sich stark, während bimanuelle Bewegungen die bereits genannten zusätzlichen Aktivierungen und eine deutliche Mehraktivierung des gesamten Kortex zeigten. Ein weiterer Unterschied läßt sich in der Lokalisation der Aktivierung im PPC erkennen. Anscheinend sind verschiedene Bereiche des PPC zuständig für die Ausführung von bimanuellen und unimanuellen Bewegungen.

Die Bedeutung eines Schrittmachers liegt darin, dass die durch ihn entstehende verstärkte Kommunikation zwischen den beiden Hemisphären während des Trainings von bimanuellen Fingerbewegungen eine wichtige Position in der Therapie und Rehabilitation von Schlaganfallpatienten einnehmen könnte. Kortikale Reorganisationsprozesse sind der Grundstock von kortikaler Neuroplastizität und entsprechen der funktionellen Neu-Definition eines Neurons in einem neuronalen Netzwerk. Nach Läsionen im Bereich von M1 oder seiner Afferenzen und Efferenzen könnte Training die Aktivität eines Schrittmachers induzieren, welcher wiederum die Verarbeitung motorischer Prozesse in alternativen, nicht geschädigten Arealen, dementsprechend die Entwicklung neuer sensomotorischer Repräsentationen implementiert. Die Erkenntnis, dass der dorsale Präcuneus diese Rolle als Schrittmacher innehaben könnte, ist ein großer Schritt in Hinblick auf die weitere Schlaganfallforschung insbesondere der Rehabilitation.

Die fMRT-Daten ergänzen und erweitern die bisherigen Vorstellungen eines Modells zu bimanuellem Lernen. Ein wichtiger Punkt ist dabei die spezifische Rolle des PPC insbesondere des Präcuneus bei Erlernen einer bimanuellen Tätigkeit. Aus der vorliegenden Dissertation entsteht weiterhin die neu abgeleitete Arbeitshypothese, dass möglicherweise eine Spezialisierung (Parcellierung) des PPC für uni- und bimanuelle Bewegungen existiert.

6. Literaturverzeichnis

Alexander GE, Crutcher MD. Neural representations of the target (goal) of visually guided arm movements in three motor areas of the monkey. *J Neurophysiol.* 1990 Jul;64(1):164-78.

Anderson JR. Acquisition of cognitive skill. *Psychol Rev* 1982 89:369-406

Andersen, RA. The role of the inferior parietal lobule in spatial perception and visual-motor integration. In *The Handbook of Physiology, Section 1: The Nervous System*, Vol V: Higher Functions of the Brain, 1987, F. Plum, V.B. Mountcastle, und S.R. Geiger, Teil 2, 483-518, American Physiology Society, Bethesda, MD.

Andersen RA, Zipser D. The role of the posterior parietal cortex in coordinate transformations for visual-motor integration. *Can J Physiol Pharmacol.* 1988 Apr;66(4):488-501.

Andersen, R.A. Encoding of intention and spatial location in the posterior parietal cortex. *Cereb Cortex.* 1995 5:457-469.

Andersen RA, Buneo CA. Intentional maps in posterior parietal cortex. *Annu Rev Neurosci.* 2002;25:189-220. Epub 2002 Mar 27. Review.

Andres FG, Mima T, Schulman AE, Dichgans J, Hallett M, Gerloff C. Functional coupling of human cortical sensorimotor areas during bimanual skill acquisition. *Brain.* 1999 May;122 (Pt 5):855-70.

Ball T, Schreiber A, Feige B, Wagner M, Lucking CH, Kristeva-Feige R. The role of higher-order motor areas in voluntary movement as revealed by high-resolution EEG and fMRI. *Neuroimage.* 1999 Dec;10(6):682-94.

Benecke R, Rothwell JC, Dick JP, Day BL, Marsden CD. Simple and complex movements off and on treatment in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1987 Mar;50(3):296-303.

Binkofski F, Amunts K, Stephan KM, Posse S, Schormann T, Freund HJ, Zilles K, Seitz RJ. Broca's region subserves imagery of motion: a combined cytoarchitectonic and fMRI study. *Hum Brain Mapp.* 2000 Dec;11(4):273-85.

Birbaumer N, Schmidt RF. *Biologische Psychologie.* Spektrum Akademischer Verlag, Deutschland. 2003.

Blamire AM, Ogawa S, Ugurbil K, Rothman D, McCarthy G, Ellermann JM, Hyder F, Rattner Z, Shulman RG. Dynamic mapping of the human visual cortex by high-speed magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992 Nov 15;89(22):11069-73.

Boecker H, Dagher A, Ceballos-Baumann AO, Passingham RE, Samuel M, Friston KJ, Poline J, Dettmers C, Conrad B, Brooks DJ. Role of the human rostral supplementary motor area and the basal ganglia in motor sequence control: investigations with H₂ 15O PET. *J Neurophysiol.* 1998 Feb;79(2):1070-80. Erratum in: *J Neurophysiol* 1998 Jun;79(6):3301.

Boynton GM, Engel SA, Glover GH, Heeger DJ. Linear systems analysis of functional magnetic resonance imaging in human V1. *J Neurosci.* 1996 Jul 1;16(13):4207-21.

Bremmer F, Schlack A, Shah NJ, Zafiris O, Kubischik M, Hoffmann K, Zilles K, Fink GR. Polymodal motion processing in posterior parietal and premotor cortex: a human fMRI study strongly implies equivalencies between humans and monkeys. *Neuron.* 2001 Jan;29(1):287-96.

Brinkman C. Lesions in supplementary motor area interfere with a monkey's performance of a bimanual coordination task. *Neurosci Lett.* 1981 Dec 23;27(3):267-70.

Brinkman C. Supplementary motor area of the monkey's cerebral cortex: short- and long-term deficits after unilateral ablation and the effects of subsequent callosal section. *J Neurosci.* 1984 Apr;4(4):918-29.

Brinkman C, Porter R. Supplementary motor area and premotor area of monkey cerebral cortex: functional organization and activities of single neurons during performance of a learned movement. *Adv Neurol.* 1983;39:393-420.

Brotchie P, Iansek R, Horne MK. Motor function of the monkey globus pallidus. 2. Cognitive aspects of movement and phasic neuronal activity. *Brain.* 1991 Aug;114 (Pt 4):1685-702.

Bucher SF, Seelos KC, Stehling M, Oertel WH, Paulus W, Reiser M. High-resolution activation mapping of basal ganglia with functional magnetic resonance imaging. *Neurology.* 1995 Jan;45(1):180-2.

Bullmore E, Brammer M, Williams SC, Rabe-Hesketh S, Janot N, David A, Mellers J, Howard R, Sham P. Statistical methods of estimation and inference for functional MR image analysis. *Magn Reson Med.* 1996 Feb;35(2):261-77.

Cadoret G, Smith AM. Input-output properties of hand-related cells in the ventral cingulate cortex in the monkey. *J Neurophysiol.* 1995 Jun;73(6):2584-90.

Cadoret G, Smith AM. Comparison of the neuronal activity in the SMA and the ventral cingulate cortex during prehension in the monkey. *J Neurophysiol.* 1997 Jan;77(1):153-66.

Caminiti R, Sbriccoli A. The callosal system of the superior parietal lobule in the monkey. *J Comp Neurol*. 1985 Jul 1;237(1):85-99.

Catalan MJ, Honda M, Weeks RA, Cohen LG, Hallett M. The functional neuroanatomy of simple and complex sequential finger movements: a PET study. *Brain*. 1998 Feb;121 (Pt 2):253-64.

Chan JL, Ross ED. Left-handed mirror writing following right anterior cerebral artery infarction: evidence for nonmirror transformation of motor programs by right supplementary motor area. *Neurology*. 1988 Jan;38(1):59-63.

Classen J, Gerloff C, Honda M, Hallett M. Integrative visuomotor behavior is associated with interregionally coherent oscillations in the human brain. *J Neurophysiol*. 1998 Mar;79(3):1567-73.

Cohen LG, Ziemann U, Chen R, Classen J, Hallett M, Gerloff C, Butefisch C. Studies of neuroplasticity with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol*. 1998 Jul;15(4):305-24. Review.

Colby CL, Duhamel JR. Spatial representations for action in parietal cortex. *Brain Res Cogn Brain Res*. 1996 Dec;5(1-2):105-15. Review.

Colebatch JG, Deiber MP, Passingham RE, Friston KJ, Frackowiak RS. Regional cerebral blood flow during voluntary arm and hand movements in human subjects. *J Neurophysiol*. 1991 Jun;65(6):1392-401.

Coull JT, Frith CD, Frackowiak RS, Grasby PM. A fronto-parietal network for rapid visual information processing: a PET study of sustained attention and working memory. *Neuropsychologia*. 1996 Nov;34(11):1085-95.

Crick F, Koch C. Are we aware of neural activity in primary visual cortex? *Nature*. 1995 May 11;375(6527):121-3.

Damasio AR, Geschwind N. The neural basis of language. *Annu Rev Neurosci*. 1984;7:127-47. Review.

De Guise E, del Pesce M, Foschi N, Quattrini A, Papo I, Lassonde M. Callosal and cortical contribution to procedural learning. *Brain*. 1999 Jun;122 (Pt 6):1049-62.

De Weerd P, Reinke K, Ryan L, Mclsaac T, Perschler P, Schnyer D, Trouard T, Gmitro A. Cortical mechanisms for acquisition and performance of bimanual motor sequences. *Neuroimage*. 2003 Aug;19(4):1405-16.

Debaere F, Wenderoth N, Sunaert S, Van Hecke P, Swinnen SP. Changes in brain activation during the acquisition of a new bimanual coordination task. *Neuropsychologia*. 2004;42(7):855-67.

Debaere F, Swinnen SP, Beatse E, Sunaert S, Van Hecke P, Duysens J. Brain areas involved in interlimb coordination: a distributed network. *Neuroimage*. 2001 Nov;14(5):947-58.

Decety J, Perani D, Jeannerod M, Bettinardi V, Tadary B, Woods R, Mazziotta JC, Fazio F. Mapping motor representations with positron emission tomography. *Nature*. 1994 Oct 13;371(6498):600-2.

Deiber MP, Wise SP, Honda M, Catalan MJ, Grafman J, Hallett M. Frontal and parietal networks for conditional motor learning: a positron emission tomography study. *J Neurophysiol*. 1997 Aug;78(2):977-91.

Deiber MP, Ibanez V, Honda M, Sadato N, Raman R, Hallett M. Cerebral processes related to visuomotor imagery and generation of simple finger movements studied with positron emission tomography. *Neuroimage*. 1998 Feb;7(2):73-85.

Dettmers C, Fink GR, Lemon RN, Stephan KM, Passingham RE, Silbersweig D, Holmes A, Ridding MC, Brooks DJ, Frackowiak RS. Relation between cerebral activity and force in the motor areas of the human brain. *J Neurophysiol*. 1995 Aug;74(2):802-15.

Donchin O, Gribova A, Steinberg O, Bergman H, Vaadia E. Primary motor cortex is involved in bimanual coordination. *Nature*. 1998 Sep 17;395(6699):274-8.

Doyon J, Owen AM, Petrides M, Sziklas V, Evans AC. Functional anatomy of visuomotor skill learning in human subjects examined with positron emission tomography. *Eur J Neurosci*. 1996 Apr;8(4):637-48.

Doyon J, Gaudreau D, Laforce R Jr, Castonguay M, Bedard PJ, Bedard F, Bouchard JP. Role of the striatum, cerebellum, and frontal lobes in the learning of a visuomotor sequence. *Brain Cogn*. 1997 Jul;34(2):218-45.

Duhamel JR, Colby CL, Goldberg ME. The updating of the representation of visual space in parietal cortex by intended eye movements. *Science*. 1992 Jan 3;255(5040):90-2.

Dum RP, Strick PL. The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. *J Neurosci*. 1991 Mar;11(3):667-89.

Duncan J, Owen AM. Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends Neurosci*. 2000 Oct;23(10):475-83. Review.

Economo von K, Koskinas G. *Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen*. Springer, Wien. 1925.

Ehrsson HH, Fagergren A, Jonsson T, Westling G, Johansson RS, Forssberg H. Cortical activity in precision- versus power-grip tasks: an fMRI study. *J Neurophysiol.* 2000 Jan;83(1):528-36.

Evarts EV. Relation of pyramidal tract activity to force exerted during voluntary movement. *J Neurophysiol.* 1968 Jan;31(1):14-27.

Farmer SF, Bremner FD, Halliday DM, Rosenberg JR, Stephens JA. The frequency content of common synaptic inputs to motoneurons studied during voluntary isometric contraction in man. *J Physiol.* 1993 Oct;470:127-55.

Fink GR, Marshall JC, Halligan PW, Frith CD, Driver J, Frackowiak RS, Dolan RJ. The neural consequences of conflict between intention and the senses. *Brain.* 1999 Mar;122 (Pt 3):497-512.

Fitts, PM, & Posner, MI. *Human performance.* Belmont, CA: Brooks/Cole. 1967.

Fitts PM, Peterson JR. Information capacity of discrete motor responses. *J Exp Psychol.* 1964 Feb;67:103-12.

Flament D, Ellermann J, Ugurbil K, Ebner TJ. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) of cerebellar activation while learning to correct for visuo-motor errors. *Soc Neurosci.* 1994 Abstr 20. 20

Flament D, Lee JH, Ugurbil K, Ebner TJ. Changes in motor cortical and subcortical activity during the acquisition of motor skill, investigated using functional MRI (4T, echoplanar imaging). *Soc Neurosci.* 1995 Abstr 21.1422.

Forman SD, Cohen JD, Fitzgerald M, Eddy WF, Mintun MA, Noll DC. Improved assessment of significant activation in functional magnetic resonance imaging (fMRI): use of a cluster-size threshold. *Magn Reson Med.* 1995 May;33(5):636-47.

Fox PT, Raichle ME. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986 Feb;83(4):1140-4.

Fox PT, Raichle ME, Mintun MA, Dence C. Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science.* 1988 Jul 22;241(4864):462-4.

Freund HJ. Premotor area and preparation of movement. *Rev Neurol (Paris).* 1990;146(10):543-7. Review.

Friston KJ, Frith CD, Passingham RE, Liddle PF, Frackowiak RS. Motor practice and neurophysiological adaptation in the cerebellum: a positron tomography study. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1992 Jun 22;248(1323):223-8.

Friston KJ, Zarahn E, Josephs O, Henson RN, Dale AM. Stochastic designs in event-related fMRI. *Neuroimage*. 1999 Nov;10(5):607-19.

Fu QG, Suarez JI, Ebner TJ. Neuronal specification of direction and distance during reaching movements in the superior precentral premotor area and primary motor cortex of monkeys. *J Neurophysiol*. 1993 Nov;70(5):2097-116.

Funahashi S, Bruce CJ, Goldman-Rakic PS. Mnemonic coding of visual space in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex. *J Neurophysiol*. 1989 Feb;61(2):331-49.

Gates A, Bradshaw JL. The role of the cerebral hemispheres in music. *Brain Lang*. 1977 Jul;4(3):403-31. Review.

Geffen GM, Jones DL, Geffen LB. Interhemispheric control of manual motor activity. *Behav Brain Res*. 1994 Oct 20;64(1-2):131-40. Review.

Georgopoulos AP, Kalaska JF, Caminiti R, Massey JT. On the relations between the direction of two-dimensional arm movements and cell discharge in primate motor cortex. *J Neurosci*. 1982 Nov;2(11):1527-37.

Georgopoulos AP. Higher order motor control. *Annu Rev Neurosci*. 1991;14:361-77. Review.

Georgopoulos AP, Ashe J, Smyrnis N, Taira M. The motor cortex and the coding of force. *Science*. 1992 Jun 19;256(5064):1692-5.

Georgopoulos AP, Taira M, Lukashin A. Cognitive neurophysiology of the motor cortex. *Science*. 1993 Apr 2;260(5104):47-52.

Gerloff C, Corwell B, Chen R, Hallett M, Cohen LG. Stimulation over the human supplementary motor area interferes with the organization of future elements in complex motor sequences. *Brain*. 1997 Sep;120 (Pt 9):1587-602. Review.

Gerloff C, Corwell B, Chen R, Hallett M, Cohen LG. The role of the human motor cortex in the control of complex and simple finger movement sequences. *Brain*. 1998 Sep;121 (Pt 9):1695-709.

Geyer S, Matelli M, Luppino G, Zilles K. Functional neuroanatomy of the primate isocortical motor system. *Anat Embryol (Berl)*. 2000 Dec;202(6):443-74. Review.

Gnadt JW, Andersen RA. Memory related motor planning activity in posterior parietal cortex of macaque. *Exp Brain Res*. 1988;70(1):216-20.

Goerres GW, Samuel M, Jenkins IH, Brooks DJ. Cerebral control of unimanual and bimanual movements: an H₂(¹⁵O) PET study. *Neuroreport*. 1998 Nov 16;9(16):3631-8.

Goldman-Rakic PS. Motor control function of the prefrontal cortex. Ciba Found Symp. 1987;132:187-200. Review.

Gordon AM, Lee JH, Flament D, Ugurbil K, Ebner TJ. Functional magnetic resonance imaging of motor, sensory, and posterior parietal cortical areas during performance of sequential typing movements. Exp Brain Res. 1998 Jul;121(2):153-66.

Grafton ST, Mazziotta JC, Presty S, Friston KJ, Frackowiak RS, Phelps ME. Functional anatomy of human procedural learning determined with regional cerebral blood flow and PET. J Neurosci. 1992 Jul;12(7):2542-8.

Grafton ST. Cortical control of movement. Ann Neurol. 1994 Jul;36(1):3-4.

Grafton ST, Waters C, Sutton J, Lew MF, Couldwell W. Pallidotomy increases activity of motor association cortex in Parkinson's disease: a positron emission tomographic study. Ann Neurol. 1995 Jun;37(6):776-83.

Grafton ST, Arbib MA, Fadiga L, Rizzolatti G. Localization of grasp representations in humans by positron emission tomography. 2. Observation compared with imagination. Exp Brain Res. 1996 Nov;112(1):103-11.

Halsband U, Ito N, Tanji J, Freund HJ. The role of premotor cortex and the supplementary motor area in the temporal control of movement in man. Brain. 1993 Feb;116 (Pt 1):243-66.

Hamzei F, Dettmers C, Rijntjes M, Glauche V, Kiebel S, Weber B, Weiller C. Visuomotor control within a distributed parieto-frontal network. Exp Brain Res. 2002 Oct;146(3):273-81. Epub 2002 Aug 17.

Hanakita J, Nishi S. Left alien hand sign and mirror writing after left anterior cerebral artery infarction. Surg Neurol. 1991 Apr;35(4):290-3.

Hawkes RC, Holland GN, Moore WS, Worthington BS. Nuclear magnetic resonance imaging-an overview. Radiography. 1980 Nov;46(551):253-5.

Hinshaw WS, Bottomley PA, Holland GN. Radiographic thin-section image of the human wrist by nuclear magnetic resonance. Nature. 1977 Dec 22-29;270(5639):722-3.

Hoshi E, Tanji J. Functional specialization in dorsal and ventral premotor areas. Prog Brain Res. 2004;143:507-11.

Hummel F, Andres F, Altenmuller E, Dichgans J, Gerloff C. Inhibitory control of acquired motor programmes in the human brain. Brain. 2002 Feb;125(Pt 2):404-20.

Hyder F, Phelps EA, Wiggins CJ, Labar KS, Blamire AM, Shulman RG. "Willed action": a functional MRI study of the human prefrontal cortex during a sensorimotor task. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 Jun 24;94(13):6989- 94.

Iacoboni M. Adjusting reaches: feedback in the posterior parietal cortex. *Nat Neurosci*. 1999 Jun;2(6):492-4.

Immisch I, Waldvogel D, van Gelderen P, Hallett M. The role of the medial wall and its anatomical variations for bimanual antiphase and in-phase movements. *Neuroimage*. 2001 Sep;14(3):674-84.

Jäncke L, Peters M, Himmelbach M, Nosselt T, Shah J, Steinmetz H. fMRI study of bimanual coordination. *Neuropsychologia*. 2000;38(2):164-74.

Jeannerod, M. The posterior parietal area as a spatial generator. In Ingle, D.J. Jeannerod, M. & Lee, D.N. (Eds), *Brain Mechanisms and Spatial Vision*. Martinus-Nijhoff, Dordrecht, Niederlande. 1985.

Jeannerod M, Decety J. Mental motor imagery: a window into the representational stages of action. *Curr Opin Neurobiol*. 1995 Dec;5(6):727-32. Review.

Jenkins IH, Brooks DJ, Nixon PD, Frackowiak RS, Passingham RE. Motor sequence learning: a study with positron emission tomography. *J Neurosci*. 1994 Jun;14(6):3775-90.

Johnels B, Ingvarsson PE, Thorselius M, Valls M, Steg G. Disability profiles and objective quantitative assessment in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 1989 Mar;79(3):227-38.

Johnson PB, Ferraina S, Caminiti R. Cortical networks for visual reaching. *Exp Brain Res*. 1993;97(2):361-5.

Johnson PB, Ferraina S, Bianchi L, Caminiti R. Cortical networks for visual reaching: physiological and anatomical organization of frontal and parietal lobe arm regions. *Cereb Cortex*. 1996 Mar-Apr;6(2):102-19.

Jueptner M, Weiller C. Review: does measurement of regional cerebral blood flow reflect synaptic activity? Implications for PET and fMRI. *Neuroimage*. 1995 Jun;2(2):148-56. Review.

Jueptner M, Stephan KM, Frith CD, Brooks DJ, Frackowiak RS, Passingham RE. Anatomy of motor learning. I. Frontal cortex and attention to action. *J Neurophysiol*. 1997 Mar;77(3):1313-24.

Kandel. *Neurowissenschaften*. Spektrum Akademischer Verlag, Deutschland. 1996.

Karni A, Meyer G, Jezard P, Adams MM, Turner R, Ungerleider LG. Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature*. 1995 Sep 14;377(6545):155-8.

Kawashima R, Roland PE, O'Sullivan BT. Activity in the human primary motor cortex related to ipsilateral hand movements. *Brain Res*. 1994 Nov 14;663(2):251-6.

Kawashima R, Matsumura M, Sadato N, Naito E, Waki A, Nakamura S, Matsunami K, Fukuda H, Yonekura Y. Regional cerebral blood flow changes in human brain related to ipsilateral and contralateral complex hand movements - a PET study. *Eur J Neurosci*. 1998 Jul;10(7):2254-60.

Kazennikov O, Wicki U, Corboz M, Hyland B, Palmeri A, Rouiller EM, Wiesendanger M. Temporal structure of a bimanual goal-directed movement sequence in monkeys. *Eur J Neurosci*. 1994 Feb 1;6(2):203-10.

Kazennikov O, Hyland B, Wicki U, Perrig S, Rouiller EM, Wiesendanger M. Effects of lesions in the mesial frontal cortex on bimanual co-ordination in monkeys. *Neuroscience*. 1998 Aug;85(3):703-16.

Kazennikov O, Hyland B, Corboz M, Babalian A, Rouiller EM, Wiesendanger M. Neural activity of supplementary and primary motor areas in monkeys and its relation to bimanual and unimanual movement sequences. *Neuroscience*. 1999 Mar;89(3):661-74.

Kennerley SW, Diedrichsen J, Hazeltine E, Semjen A, Ivry RB. Callosotomy patients exhibit temporal uncoupling during continuous bimanual movements. *Nat Neurosci*. 2002 Apr;5(4):376-81.

Kermadi I, Liu Y, Tempini A, Rouiller EM. Effects of reversible inactivation of the supplementary motor area (SMA) on unimanual grasp and bimanual pull and grasp performance in monkeys. *Somatosens Mot Res*. 1997;14(4):268-80.

Kermadi I, Liu Y, Rouiller EM. Do bimanual motor actions involve the dorsal premotor (PMd), cingulate (CMA) and posterior parietal (PPC) cortices? Comparison with primary and supplementary motor cortical areas. *Somatosens Mot Res*. 2000;17(3):255-71.

Kim SG, Ashe J, Hendrich K, Ellermann JM, Merkle H, Ugurbil K, Georgopoulos AP. Functional magnetic resonance imaging of motor cortex: hemispheric asymmetry and handedness. *Science*. 1993 Jul 30;261(5121):615-7.

Kornhuber HH, Deecke L. [Changes in the brain potential in voluntary movements and passive movements in man: Readiness potential and reafferent potentials] *Pflügers Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere*. 1965 May 10;284:1-17.

Krams M, Rushworth MF, Deiber MP, Frackowiak RS, Passingham RE. The preparation, execution and suppression of copied movements in the human brain. *Exp Brain Res.* 1998 Jun;120(3):386-98.

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

Lang W, Zilch O, Koska C, Lindinger G, Deecke L. Negative cortical DC shifts preceding and accompanying simple and complex sequential movements. *Exp Brain Res.* 1989;74(1):99-104.

Lang W, Obrig H, Lindinger G, Cheyne D, Deecke L. Supplementary motor area activation while tapping bimanually different rhythms in musicians. *Exp Brain Res.* 1990;79(3):504-14.

Laplaine D, Talairach J, Meininger V, Bancaud J, Orgogozo JM. Clinical consequences of corticectomies involving the supplementary motor area in man. *J Neurol Sci.* 1977 Dec;34(3):301-14.

Lauterbur PC. Image formation by induced local interactions. Examples employing nuclear magnetic resonance. 1973. *Clin Orthop.* 1989 Jul;(244):3-6.

Leichnetz GR. Connections of the medial posterior parietal cortex (area 7m) in the monkey. *Anat Rec.* 2001 Jun 1;263(2):215-36.

Leocani L, Toro C, Manganotti P, Zhuang P, Hallett M. Event-related coherence and event-related desynchronization/synchronization in the 10 Hz and 20 Hz EEG during self-paced movements. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1997 May;104(3):199-206.

Leonard G, Milner B, Jones L. Performance on unimanual and bimanual tapping tasks by patients with lesions of the frontal or temporal lobe. *Neuropsychologia.* 1988;26(1):79-91.

Luppino G, Matelli M, Camarda R, Rizzolatti G. Corticocortical connections of area F3 (SMA-proper) and area F6 (pre-SMA) in the macaque monkey. *J Comp Neurol.* 1993 Dec 1;338(1):114-40.

Luria AR. Two kinds of motor perseveration in massive injury of the frontal lobes. *Brain.* 1965 Mar;88:1-10.

Lurito JT, Georgakopoulos T, Georgopoulos AP. Cognitive spatial-motor processes. 7. The making of movements at an angle from a stimulus direction: studies of motor cortical activity at the single cell and population levels. *Exp Brain Res.* 1991;87(3):562-80.

Maier MA, Bennett KM, Hepp-Reymond MC, Lemon RN. Contribution of the monkey corticomotoneuronal system to the control of force in precision grip. *J Neurophysiol.* 1993 Mar;69(3):772-85.

Manganotti P, Gerloff C, Toro C, Katsuta H, Sadato N, Zhuang P, Leocani L, Hallett M. Task-related coherence and task-related spectral power changes during sequential finger movements. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1998 Feb;109(1):50-62.

Mavlov L. Principles of simulation of voluntary movements (kinesthetic afferentation, reflex activity, and voluntary movements). *Hum Physiol.* 1980 Jul-Aug;6(4):252-6.

McCarthy R, Warrington EK. The dissolution of semantics. *Nature.* 1990 Feb 15;343(6259):599.

Milner AD. Cerebral correlates of visual awareness. *Neuropsychologia.* 1995 Sep;33(9):1117-30. Review.

Moriyama T, Yamanouchi N, Kodama K, Murakami A, Okada SI, Noda S, Komatsu N, Sato T, Kusaka T, Kato K. Activation of non-primary motor areas during a complex finger movement task revealed by functional magnetic resonance imaging. *Psychiatry Clin Neurosci.* 1998 Jun;52(3):339-43.

Mountcastle VB, Lynch JC, Georgopoulos A, Sakata H, Acuna C. Posterior parietal association cortex of the monkey: command functions for operations within extrapersonal space. *J Neurophysiol.* 1975 Jul;38(4):871-908.

Muakkassa KF, Strick PL. Frontal lobe inputs to primate motor cortex: evidence for four somatotopically organized 'premotor' areas. *Brain Res.* 1979 Nov 9;177(1):176-82.

Müller RA, Kleinhans N, Pierce K, Kemmotsu N, Courchesne E. Functional MRI of motor sequence acquisition: effects of learning stage and performance. *Cogn Brain Res.* 2002 Mar;14 277-293.

Mushiake H, Inase M, Tanji J. Neuronal activity in the primate premotor, supplementary, and precentral motor cortex during visually guided and internally determined sequential movements. *J Neurophysiol.* 1991 Sep;66(3):705-18.

Nair DG, Purcott KL, Fuchs A, Steinberg F, Kelso JA. Cortical and cerebellar activity of the human brain during imagined and executed unimanual and bimanual action sequences: a functional MRI study. *Brain Res Cogn Brain Res.* 2003 Feb;15(3):250-60.

Nakamura H, Kuroda T, Wakita M, Kusunoki M, Kato A, Mikami A, Sakata H, Itoh K. From three-dimensional space vision to prehensile hand movements: the

lateral intraparietal area links the area V3A and the anterior intraparietal area in macaques. *J Neurosci.* 2001 Oct 15;21(20):8174-87.

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.* 1990 Dec;87(24):9868-72.

Owen AM. The functional organization of working memory processes within human lateral frontal cortex: the contribution of functional neuroimaging. *Eur J Neurosci.* 1997 Jul;9(7):1329-39. Review.

Pandya DN, Seltzer B. Intrinsic connections and architectonics of posterior parietal cortex in the rhesus monkey. *J Comp Neurol.* 1982 Jan 10;204(2):196-210.

Pardo JV, Fox PT, Raichle ME. Localization of a human system for sustained attention by positron emission tomography. *Nature.* 1991 Jan 3;349(6304):61-4.

Pascual-Leone A, Grafman J, Hallett M. Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge. *Science.* 1994 Mar 4;263(5151):1287-9.

Passingham RE. Functional specialization of the supplementary motor area in monkeys and humans. *Adv Neurol.* 1996;70:105-16. Review.

Pauling, L & Coryell CD. The magnetic properties and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbonmonoxy-hemoglobin. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1936, 22:210-16.

Paus T, Petrides M, Evans AC, Meyer E. Role of the human anterior cingulate cortex in the control of oculomotor, manual, and speech responses: a positron emission tomography study. *J Neurophysiol.* 1993 Aug;70(2):453-69.

Peters M. Constraints in the coordination of bimanual movements and their expression in skilled and unskilled subjects. *Quarterly Journal of Experimental Psychology.* 1985; 37A:171-96.

Petrides M. Impairments on nonspatial self-ordered and externally ordered working memory tasks after lesions of the mid-dorsal part of the lateral frontal cortex in the monkey. *J Neurosci.* 1995 Jan;15(1 Pt 1):359-75.

Pfurtscheller G, Stancak A Jr, Neuper C. Event-related synchronization (ERS) in the alpha band--an electrophysiological correlate of cortical idling: a review. *Int J Psychophysiol.* 1996 Nov;24(1-2):39-46. Review.

Picard N, Strick PL. Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation. *Cereb Cortex.* 1996 May-Jun;6(3):342-53. Review.

Quintana J, Fuster JM. From perception to action: temporal integrative functions of prefrontal and parietal neurons. *Cereb Cortex*. 1999 Apr-May;9(3):213-21. Review.

Raichle ME, Martin WR, Herscovitch P, Mintun MA, Markham J. Brain blood flow measured with intravenous H₂(¹⁵O). II. Implementation and validation. *J Nucl Med*. 1983 Sep;24(9):790-8.

Raichle ME. Behind the scenes of functional brain imaging: a historical and physiological perspective. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Feb 3;95(3):765-72. Review.

Rao SM, Binder JR, Bandettini PA, Hammeke TA, Yetkin FZ, Jesmanowicz A, Lisk LM, Morris GL, Mueller WM, Estkowski LD, *et al*. Functional magnetic resonance imaging of complex human movements. *Neurology*. 1993 Nov;43(11):2311-8.

Rizzolatti G, Fogassi L, Gallese V. Parietal cortex: from sight to action. *Curr Opin Neurobiol*. 1997 Aug;7(4):562-7. Review.

Rizzolatti G, Luppino G, Matelli M. The organization of the cortical motor system: new concepts. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998 Apr;106(4):283-96. Review.

Roland PE, Larsen B, Lassen NA, Skinhoj E. Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man. *J Neurophysiol*. 1980 Jan;43(1):118-36.

Rouiller EM, Babalian A, Kazennikov O, Moret V, Yu XH, Wiesendanger M. Transcallosal connections of the distal forelimb representations of the primary and supplementary motor cortical areas in macaque monkeys. *Exp Brain Res*. 1994;102(2):227-43.

Rowe JB, Toni I, Josephs O, Frackowiak RS, Passingham RE. The prefrontal cortex: response selection or maintenance within working memory? *Science*. 2000 Jun 2;288(5471):1656-60.

Sadato N, Campbell G, Ibanez V, Deiber M, Hallett M. Complexity affects regional cerebral blood flow change during sequential finger movements. *J Neurosci*. 1996 Apr 15;16(8):2691-700.

Sadato N, Yonekura Y, Waki A, Yamada H, Ishii Y. Role of the supplementary motor area and the right premotor cortex in the coordination of bimanual finger movements. *J Neurosci*. 1997 Dec 15;17(24):9667-74.

Sakai K, Hikosaka O, Miyauchi S, Takino R, Sasaki Y, Putz B. Transition of brain activation from frontal to parietal areas in visuomotor sequence learning. *J Neurosci*. 1998 Mar 1;18(5):1827-40.

Sakata H, Taira M, Murata A, Mine S. Neural mechanisms of visual guidance of hand action in the parietal cortex of the monkey. *Cereb Cortex*. 1995 Sep-Oct;5(5):429-38.

Salmelin R, Hari R. Spatiotemporal characteristics of sensorimotor neuromagnetic rhythms related to thumb movement. *Neuroscience*. 1994 May;60(2):537-50.

Schieber MH. Inactivation of the ventral premotor cortex biases the laterality of motoric choices. *Exp Brain Res*. 2000 Feb;130(4):497-507.

Schlaug G, Knorr U, Seitz R. Inter-subject variability of cerebral activations in acquiring a motor skill: a study with positron emission tomography. *Exp Brain Res*. 1994;98(3):523-34.

Schmidt RF, Schaible HG. *Neuro- und Sinnesphysiologie*. Springer-Verlag, Berlin. 2001

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

Seitz RJ, Roland PE, Bohm C, Greitz T, Stone-Elander S. Somatosensory Discrimination of Shape: Tactile Exploration and Cerebral Activation. *Eur J Neurosci*. 1991 Jun;3(6):481-492.

Seitz RJ, Knorr U, Azari NP, Weder B. Cerebral networks in sensorimotor disturbances. *Brain Res Bull*. 2001 Feb;54(3):299-305.

Seitz RJ, Roland PE. Learning of Sequential Finger Movements in Man: A Combined Kinematic and Positron Emission Tomography (PET) Study. *Eur J Neurosci*. 1992;4(2):154-165.

Seitz RJ, Stephan KM, Binkofski F. Control of action as mediated by the human frontal lobe. *Exp Brain Res*. 2000 Jul;133(1):71-80. Review.

Serrien DJ, Nirkko AC, Lovblad KO, Wiesendanger M. Damage to the parietal lobe impairs bimanual coordination. *Neuroreport*. 2001 Aug 28;12(12):2721-4.

Serrien DJ, Wiesendanger M. Temporal control of a bimanual task in patients with cerebellar dysfunction. *Neuropsychologia*. 2000;38(5):558-65.

Shadmehr R, Holcomb HH. Neural correlates of motor memory consolidation. *Science*. 1997 Aug 8;277(5327):821-5.

Shibasaki H, Sadato N, Lyshkow H, Yonekura Y, Honda M, Nagamine T, Suwazono S, Magata Y, Ikeda A, Miyazaki M, *et al*. Both primary motor cortex and supplementary motor area play an important role in complex finger movement.

Shikata E, Tanaka Y, Nakamura H, Taira M, Sakata H. Selectivity of the parietal visual neurones in 3D orientation of surface of stereoscopic stimuli. *Neuroreport*. 1996 Oct 2;7(14):2389-94.

Shikata E, Hamzei F, Glauche V, Koch M, Weiller C, Binkofski F, Buchel C. Functional properties and interaction of the anterior and posterior intraparietal areas in humans. *Eur J Neurosci*. 2003 Mar;17(5):1105-10.

Shima K, Aya K, Mushiake H, Inase M, Aizawa H, Tanji J. Two movement-related foci in the primate cingulate cortex observed in signal-triggered and self-paced forelimb movements. *J Neurophysiol*. 1991 Feb;65(2):188-202.

Simon DA, Bjork RA. Models of performance in learning multisegment movement tasks: consequences for acquisition, retention, and judgments of learning. *J Exp Psychol Appl*. 2002 Dec;8(4):222-32.

Snyder LH, Batista AP, Andersen RA. Coding of intention in the posterior parietal cortex. *Nature*. 1997 Mar 13;386(6621):167-70.

Sperry RW. Hemisphere disconnection and unity in conscious awareness. *Am Psychol*. 1968 Oct;23(10):723-33.

Stephan KM, Fink GR, Passingham RE, Silbersweig D, Ceballos-Baumann AO, Frith CD, Frackowiak RS. Functional anatomy of the mental representation of upper extremity movements in healthy subjects. *J Neurophysiol*. 1995 Jan;73(1):373-86.

Stephan KM, Frackowiak RS. Motor imagery--anatomical representation and electrophysiological characteristics. *Neurochem Res*. 1996 Sep;21(9):1105-16.

Stephan KM, Binkofski F, Dohle C, Schüller M, Tellman L, Herzog H. Loss of visual feedback: compensatory parietal and frontal rCBF increases during bimanual coordination. *Neuroimage*. 1998; 7(4):5976.

Stephan KM, Binkofski F, Halsband U, Dohle C, Wunderlich G, Schnitzler A, Tass P, Posse S, Herzog H, Sturm V, Zilles K, Seitz RJ, Freund HJ. The role of ventral medial wall motor areas in bimanual co-ordination. A combined lesion and activation study. *Brain*. 1999 Feb;122 (Pt 2):351-68.

Stephan KM, Thaut MH, Wunderlich G, Schicks W, Tian B, Tellmann L, Schmitz T, Herzog H, McIntosh GC, Seitz RJ, Homberg V. Conscious and subconscious sensorimotor synchronization--prefrontal cortex and the influence of awareness. *Neuroimage*. 2002 Feb;15(2):345-52.

Stern CE, Owen AM, Tracey I, Look RB, Rosen BR, Petrides M. Activity in ventrolateral and mid-dorsolateral prefrontal cortex during nonspatial visual

working memory processing: evidence from functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage*. 2000 May;11(5 Pt 1):392-9.

Swinnen SP. Intermanual coordination: from behavioural principles to neural-network interactions. *Nat Rev Neurosci*. 2002 May;3(5):348-59. Review.

Taira M, Mine S, Georgopoulos AP, Murata A, Sakata H. Parietal cortex neurons of the monkey related to the visual guidance of hand movement. *Exp Brain Res*. 1990;83(1):29-36.

Taira M, Tsutsui KI, Jiang M, Yara K, Sakata H. Parietal neurons represent surface orientation from the gradient of binocular disparity. *J Neurophysiol*. 2000 May;83(5):3140-6.

Talairach J, Tournoux P. *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the human brain*. Georg Thieme, Stuttgart, 1988.

Tanji J, Okano K, Sato KC. Neuronal activity in cortical motor areas related to ipsilateral, contralateral, and bilateral digit movements of the monkey. *J Neurophysiol*. 1988 Jul;60(1):325-43.

Tanji J. The supplementary motor area in the cerebral cortex. *Neurosci Res* 1994 19; 251-68.

Tanji J, Shima K. Role for supplementary motor area cells in planning several movements ahead. *Nature*. 1994 Sep 29;371(6496):413-6.

Tanne J, Boussaoud D, Boyer-Zeller N, Rouiller EM. Direct visual pathways for reaching movements in the macaque monkey. *Neuroreport*. 1995 Dec 29;7(1):267-72.

Thaler DE, Rolls ET, Passingham RE. Neuronal activity of the supplementary motor area (SMA) during internally and externally triggered wrist movements. *Neurosci Lett*. 1988 Nov 11;93(2-3):264-9.

Toni I, Krams M, Turner R, Passingham RE. The time course of changes during motor sequence learning: a whole-brain fMRI study. *Neuroimage*. 1998 Jul;8(1):50-61.

Toyokura M, Muro I, Komiya T, Obara M. Relation of bimanual coordination to activation in the sensorimotor cortex and supplementary motor area: analysis using functional magnetic resonance imaging. *Brain Res Bull*. 1999 Jan 15;48(2):211-7.

Toyokura M, Muro I, Komiya T, Obara M. Activation of pre-supplementary motor area (SMA) and SMA proper during unimanual and bimanual complex sequences: an analysis using functional magnetic resonance imaging. *J Neuroimaging*. 2002 Apr;12(2):172-8.

Tracy JI, Faro SS, Mohammed FB, Pinus AB, Madi SM, Laskas JW. Cerebellar mediation of the complexity of bimanual compared to unimanual movements. *Neurology*. 2001 Nov 27;57(10):1862-9.

Traub RD, Whittington MA, Stanford IM, Jefferys JG. A mechanism for generation of long-range synchronous fast oscillations in the cortex. *Nature*. 1996 Oct 17;383(6601):621-4.

Trepel M. *Neuroanatomie*. Urban & Fischer, Deutschland. 2004.

Tsutsui K, Jiang M, Yara K, Sakata H, Taira M. Integration of perspective and disparity cues in surface-orientation-selective neurons of area CIP. *J Neurophysiol*. 2001 Dec;86(6):2856-67.

Tsutsui K, Sakata H, Naganuma T, Taira M. Neural correlates for perception of 3D surface orientation from texture gradient. *Science*. 2002 Oct 11;298(5592):409-12.

Viviani P, Perani D, Grassi F, Bettinardi V, Fazio F. Hemispheric asymmetries and bimanual asynchrony in left- and right-handers. *Exp Brain Res*. 1998 Jun;120(4):531-6.

Wannier T, Liu J, Morel A, Jouffrais C, Rouiller EM. Neuronal activity in primate striatum and pallidum related to bimanual motor actions. *Neuroreport*. 2002 Jan 21;13(1):143-7.

Wexler BE, Fulbright RK, Lacadie CM, Skudlarski P, Kelz MB, Constable RT, Gore JC. An fMRI study of the human cortical motor system response to increasing functional demands. *Magn Reson Imaging*. 1997;15(4):385-96.

Wiesendanger M, Kaluzny P, Kazennikov O, Palmeri A, Perrig S. Temporal coordination in bimanual actions. *Can J Physiol Pharmacol*. 1994 May;72(5):591-4. Review.

Wiesendanger M, Rouiller EM, Kazennikov O, Perrig S. Is the supplementary motor area a bilaterally organized system? *Adv Neurol*. 1996;70:85-93. Review.

Wiesendanger R, Wiesendanger M. The thalamic connections with medial area 6 (supplementary motor cortex) in the monkey (*macaca fascicularis*). *Exp Brain Res*. 1985;59(1):91-104.

Wise SP, Boussaoud D, Johnson PB, Caminiti R. Premotor and parietal cortex: corticocortical connectivity and combinatorial computations. *Annu Rev Neurosci*. 1997;20:25-42. Review.

Xiong J, Gao JH, Lancaster JL, Fox PT. Analysis of functional MRI activation studies of the human brain. *Hum Brain Map.* 1995 3; 287-301.

Zhuang P, Toro C, Grafman J, Manganotti P, Leocani L, Hallett M. Event-related desynchronization (ERD) in the alpha frequency during development of implicit and explicit learning. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1997 Apr;102(4):374-81.

7. Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

AIP	Anteriores intraparietales Areal
BA	Areal nach Brodmann
BOLD	blood oxygenation level dependent
CMA	Cingulärer motorischer Kortex
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Kortex
dPM	Dorsaler prämotorischer Kortex
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyogramm
EPI	Echo planar imaging
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
HF	Hochfrequenz
Hz	Hertz
IPL	Lobulus parietalis inferior
IPS	Intraparietalsulcus
KZG	Kurzzeitgedächtnis
LIP	Laterales intraparietales Areal
LZG	Langzeitgedächtnis
M1	Primärer motorischer Kortex
MHz	Megahertz
MIP	Mediales intraparietales Areal
MRT	Magnetresonanztomographie
PET	Positron-Emissions-Tomographie
PFC	Präfrontaler Kortex
PIP	Posteriores intraparietales Areal
PM	Prämotorischer Kortex
PPC	Posteriore parietaler Kortex
rCBF	regionaler zerebraler Blutfluß
S1	Primärer sensibler Kortex
SD	Standardabweichung
SM1	Primärer sensomotorischer Kortex
SMA	Supplementär-motorisches Areal
SOA	stimulus onset asynchrony
SPL	Lobulus parietalis superior
SPM	Statistical parametric mapping
T	Tesla
T1	Zeitkonstante für Längsrelaxation
T2	Zeitkonstante für transversale Relaxation
TE	Echozeit
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
TR	Repetitionszeit

TRCoh
TRPow
VIP
vPM

Task-related Coherence
Task-related Power
Ventrales intraparietales Areal
Ventraler prämotorischer Kortex

7.2 Publikation

Hansmann J, Andres F, Gerloff C. Funktionelle Anatomie bimanuellen Koordinationstrainings. Klinische Neurophysiologie. 2002 Sept;33,A8. Ausgezeichnet mit einem Posterpreis.

7.3 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich sehr herzlich bei Privatdozent Dr. Christian Gerloff bedanken, der mir diese Dissertation in seiner Arbeitsgruppe ermöglichte, sie mit größtem Interesse begleitete und mit wertvollen Hinweisen bereicherte.

Mein ganz besonderer Dank gilt Dr. Frank Andres für die wunderbare Betreuung bei dieser Arbeit. Sein unermüdliches Engagement und die vielen Ideen und Vorschläge haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Weiterhin bedanken möchte ich mich bei Dr. Friedhelm Hummel, der mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand.

Udenkbar wäre diese Arbeit ohne die Unterstützung von Prof. Dr. Wolfgang Grodd und seiner Arbeitsgruppe, insbesondere Dr. Michael Erb und Dr. Dirk Wildgruber, gewesen.

Ebenfalls undenkbar wäre diese Arbeit gewesen ohne die freundliche Unterstützung der Deutschen Forschungsgesellschaft und des Sonderforschungsbereichs 550 der Eberhard-Karls-Universität Tübingen, zu dessen Teilprojekt C5 diese Arbeit gehören durfte.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Simone Lasogga, die mir stets fachlich und vor allem freundschaftlich zur Seite gestanden hat, sowie bei Alexander Herberger, der immer für mich da war und mich mit unendlicher Geduld mit meinen Launen ertragen mußte.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die nicht nur diese Arbeit Korrektur gelesen haben, sondern ohne die diese Arbeit auch nie zustande gekommen wäre.

7.4 Lebenslauf

Geboren am 15.07.1978 in Braunschweig als Tochter von Karin Hansmann (geb. Gedenk), Gymnasialoberlehrerin, und Gerold Hansmann, Sportlehrer.

1990-1997	Besuch der Gymnasiums Große Schule, Wolfenbüttel
1997	Abschluß mit allgemeiner Hochschulreife
1998-2005	Medizinstudium in Tübingen
2000	Ärztliche Vorprüfung
2002	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2004	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
13.05.2005	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Seit 2005	Assistenzärztin an der Neurologischen Klinik des Krankenhaus St. Elisabeth in Ravensburg