

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

**Kontext- abhängige inhibitorische Kontrolle
bei erlerntem komplex- motorischem Verhalten:
eine Studie hämodynamischer und
elektrophysiologischer Korrelate kortikaler
Inhibitionsprozesse**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Simone Lasogga
aus Konstanz

2007

Dekan: Professor Dr. I.B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. Gerloff

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. A. Lindner

Verzeichnis der Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ACT	Aktivierungsbedingung
AL	Anteriorer Lobus (Kleinhirn)
AMPA	α - Amino- 3- hydroxy- 5- methyl- 4- isoxazol- Propionsäure
ANOVA	Univariate Varianzanalyse
BA	Brodmann- Areal
Ca ²⁺	Calcium
CBV	Central blood volume
cm	Zentimeter
cm ²	Quadratcentimeter
CMA	Anteriores Cingulum
d	Tage
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyogramm
EPI	Echo- planar image
EPP	Endplattenpotential
EPSP	Exzitatorisch postsynaptisches Potential
ERD	Event- related desynchronisation
ERS	Event- related synchronisation
FDI	Musculus interosseus distalis primus
GABA	Gamma- Aminobuttersäure
GLM	General linear model
Glu	Glutamat
fMRI	Funktionelle Kernspintomographie
h	Stunde(n)
HF- Impuls	Hochfrequenzimpuls
Hz	Hertz
ICF	Intrakortikale Faszilitierung
ICI	Intrakortikale Inhibition
INH	Inhibitionsbedingung

IPL	Inferiorer parietaler Lobus
IPSP	Inhibitorisch postsynaptisches Potential
K ⁺	Kalium
kΩ	Kilo- Ohm
LH	Linke Hemisphäre
LTP	Long- term potentiation
LSM	Linksseitige sensomotorische Areale
M1	Primär motorischer Kortex
MEG	Magnetenzephalogramm
MEP	Motorisch evoziertes Potential
Mg ²⁺	Magnesium
ML	Mesiale Areale
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
mV	Millivolt
μV	Mikrovolt
Na ⁺	Natrium
NMDA	N- Methyl- D- Aspartat
NO	Stickstoff
PET	Positronenemissionstomographie
PFC	Präfrontaler Kortex
Pixel	Bildpunkt
PKC	Proteinkinase C
PL	Posteriorer Lobus (Kleinhirn)
PMC	Prämotorischer Kortex
Powact	Spektrale Power während der Aktivierungsbedingung (ACT)
Powinh	Spektrale Power während der Inhibitionsbedingung (INH)
Powrest	Spektrale Power während der Ruhebedingung (Rest)
PPC	Posterior- parietaler Kortex
rCBF	Regional cerebral blood flow
Rest	Ruhebedingung

RH	Rechte Hemisphäre
ROI	Region of interest
s	Sekunde(n)
S1	Erster Stimulus
S2	Zweiter Stimulus
SD	Standardabweichung
SE- Technik	Spin- Echo- Technik
SM1	Primär sensomotorischer Kortex
SMA	Supplementär motorischer Kortex
SNR	Signal- to- noise- ratio
SOA	Stimulus- to- onset- asynchronisation
SPM	Statistical parametric mapping
T1	1. Versuchstag des EEG- Experimentes = 1 Stunde nach Lernen
T2	2. Versuchstag des EEG- Experimentes = 24 Stunden nach Lernen
T3	3. Versuchstag des EEG- Experimentes = 1 Woche nach Lernen
T1- Kurve	longitudinale Relaxationszeit
T2- Kurve	transversale Relaxationszeit
TE	Time- to- echo
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
TR	Time- to- repetition
TRPD	Task- related power decrease
TRPI	Task- related power increase
TRPow	Task- related power
TRPowact	Task- related power während der Aktivierungsbedingung (ACT)
TRPowinh	Task- related power während der Inhibitionsbedingung (INH)
TRPowrest	Task- related power während der Ruhebedingung (Rest)
Voxel	Volumenelement
Vp(s)	Versuchsperson(en)
ZNS	Zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

<u>1. EINLEITUNG</u>	1
<u>2. THEORETISCHE GRUNDLAGEN</u>	11
<u>2.1 Neuronale Inhibition</u>	11
2.1.1 Definition und Relevanz neuronaler Inhibition	11
2.1.2 Zellphysiologische Grundlagen neuronaler Aktivierung und Inhibition	12
2.1.3 Morphologische und funktionelle Eigenschaften inhibitorischer Synapsen	13
2.1.4 Klinische Bedeutung inhibitorischer Kontrolle	19
2.1.5 Bedeutung kortikaler Inhibition in den Neurowissenschaften.....	21
<u>2.2 Motorik</u>	25
2.2.1. Klassifizierung verschiedener Bewegungsarten.....	25
2.2.2. Funktionelle Organisation des sensomotorischen Systems.....	26
2.2.3. Phylogenetische und ontogenetische Entwicklung des motorischen Kortex.....	27
2.2.4 Zentrale Komponenten des motorischen Systems.....	28
2.2.4.1 Primär motorischer Kortex (M1).....	29
2.2.4.2 Supplementär motorischer Kortex (SMA).....	32
2.2.4.3 Prämotorischer Kortex (PMC).....	34
2.2.4.4 Präfrontaler Kortex (PFC).....	34
2.2.4.5 Posterior- parietaler Kortex (PPC).....	35
2.2.4.6 Cerebellum.....	36
2.2.4.7 Basalganglien.....	37
<u>2.3 Neuronale Plastizität und ihre Rolle für Lernen und Gedächtnis</u>	38
2.3.1 Aufgabenspezifische Modulation sensomotorischer Repräsentationen.....	38
2.3.2 Zeitlicher Verlauf neuronaler Plastizität.....	40

2.3.3 Neurobiologische Aspekte von Lernen und Gedächtnis.....	42
2.3.3.1 Hebb´s Theorie der neuronalen Grundlagen von Lernen und Gedächtnis.....	42
2.3.3.2 Langzeitpotenzierung (LTP) als zelluläres Substrat der Gedächtnisbildung	44
2.3.3.3 Neokortikale LTP.....	48
<u>2.4 Kernspintomographie.....</u>	50
2.4.1 Einleitung.....	50
2.4.2 Technische Grundlagen der Kernspintomographie.....	51
2.4.2.1 Das magnetische Moment.....	51
2.4.2.2 Hochfrequenzimpuls.....	51
2.4.2.3 Transversale und longitudinale Relaxation.....	52
2.4.2.4 Ortskodierung.....	54
2.4.2.5 Messesequenzen.....	54
2.4.3 Funktionelle Kernspintomographie.....	54
<u>2.5 Elektroenzephalogramm (EEG).....</u>	58
2.5.1 Einleitung.....	58
2.5.2 Physiologische Grundlagen des EEGs.....	59
2.5.3 Registrierung und Differenzierung der bioelektrischen Signale des EEGs.....	61
2.5.4 Ereigniskorrelierte Veränderungen oszillatorischer Aktivität.....	63
<u>3. MATERIAL UND METHODEN.....</u>	66
<u>3.1 fMRI.....</u>	66
3.1.1 Versuchsaufbau.....	66
3.1.1.1 Probanden.....	66
3.1.1.2 Fingersequenzen.....	67
3.1.1.3 Trigger.....	68
3.1.1.4 Training.....	70
3.1.2 Versuchsdurchführung.....	70
3.1.3 Datengewinnung.....	74

3.1.4 Datenanalyse.....	74
3.1.4.1 Bewegungskorrektur.....	75
3.1.4.2 Koregistrierung.....	75
3.1.4.3 Normalisierung.....	76
3.1.4.4 Glättung.....	76
3.1.5 Statistische Analyse.....	77
3.1.5.1 Designmatrix.....	77
3.1.5.2 Fixed- effect- Analyse.....	78
3.1.5.3 Konjunktionsanalyse.....	79
<u>3.2 EEG</u>	79
3.2.1 Versuchsaufbau.....	79
3.2.1.1 Probanden.....	79
3.2.1.2 Fingersequenzen.....	79
3.2.1.3 Trigger.....	79
3.2.1.4 Training.....	80
3.2.2 Versuchsdurchführung.....	80
3.2.3 Datengewinnung.....	82
3.2.4 Datenanalyse.....	83
3.2.5 Statistische Analyse.....	85
3.2.5.1 Verhaltensdaten.....	85
3.2.5.2 Task- related power	85
<u>4. ERGEBNISSE</u>	86
<u>4.1 fMRI</u>	86
4.1.1 Verhaltensdaten.....	86
4.1.2 Fixed- effect- Analyse.....	86
4.1.2.1 INH versus REST.....	86
4.1.2.2 ACT versus REST.....	88
4.1.3 Positiv- negative Konjunktionsanalyse.....	90
4.1.4 Positiv- positive Konjunktionsanalyse.....	95
4.1.5 Positiver BOLD. Kontrast während INH (INH minus REST).....	95

<u>4.2 EEG</u>	96
4.2.1 Verhaltensdaten.....	96
4.2.2 Task- related power increase (TRPI) versus Task- related power decrease (TPRD).....	97
4.2.3 Zeitverlauf von TRPI und TRPD.....	98
<u>5. DISKUSSION</u>	102
5.1 Vorarbeiten und Messverfahren.....	102
5.2 Hämodynamische und elektrophysiologische Korrelate kortikaler Inhibition.....	106
5.3 Verhaltensbiologische und klinische Relevanz kortikaler Inhibition.....	137
<u>6. ZUSAMMENFASSUNG</u>	142
<u>7. LITERATURVERZEICHNIS</u>	146

1. Einleitung

Menschliches Verhalten ist durch komplexe Handlungsabläufe charakterisiert, welche das Erlernen von Assoziationen zwischen externen Reizen und adäquaten Reaktionen voraussetzen. Diese erworbenen Reiz-Reaktions-Muster schaffen die Basis für eine Adaptation des Individuums an sich ständig wechselnden Bedingungen und Anforderungen seiner Umwelt. Im Gehirn werden die Reiz- Reaktions- Muster in Form von sogenannten Gedächtnisspuren gespeichert, angepasst und wieder gelöscht. Eine wesentliche Grundlage für diese Modifizierbarkeit erworbener Gedächtnisspuren ist die kortikale Plastizität, d.h. die Fähigkeit des Gehirns, neuronale Netzwerke zu bilden, zu verändern und zu löschen (*Pascual-Leone et al., 1994; Karni et al., 1995; Classen et al., 1998*). Auf diesem neurobiologischen Phänomen basiert eine erfolgreiche und effiziente Gestaltung zukünftigen Verhaltens.

Im täglichen Leben ergeben sich zahlreiche Situationen, in denen die erlernten Reiz- Reaktions- Muster jedoch nicht immer abgerufen, sondern häufig auch kontext- gerecht nicht abgerufen oder gar gehemmt werden müssen. Dies kann am Beispiel einer alltäglichen Tätigkeit wie dem Autofahren veranschaulicht werden. Autofahren stellt einen komplexen motorischen Prozess dar, für dessen korrekte Ausführung zunächst mehr oder weniger mühevoll verschiedene Reiz- Reaktions- Muster erlernt werden müssen, wie z. B. die adäquate Reaktion an einer Ampel (Abb1.1). Steht ein Autofahrer vor einer roten Ampel, so wird er, wie er es einmal gelernt hat, beim Umschalten der Ampel auf grünes Licht (= externer Reiz) die Kupplung drücken und Gas geben (= motorische Reaktion). Die gleiche Situation jedoch mit einem veränderten Kontext ergibt sich, wenn der Autofahrer, während er an der roten Ampel wartet, die Sirenen eines herannahenden Krankenwagens hört. Würde der Autofahrer auch unter diesen Bedingungen wie gelernt handeln und beim Umschalten der Ampel auf Grün losfahren, so hätte dies verhängnisvolle Auswirkungen. In Anbetracht dessen wird der Autofahrer folglich nicht Gas geben, d.h. es findet ein Nicht- Abruf des erlernten Reiz- Reaktions- Musters

2 Einleitung

(grüne Ampel = Gas geben) statt. Hier liegt mit anderen Worten aufgrund des modifizierten Kontextes eine Situation vor, in der ein erlerntes Reiz- Reaktions-Muster gehemmt werden muss, um die fatalen Folgen eines Unfalls zu vermeiden.

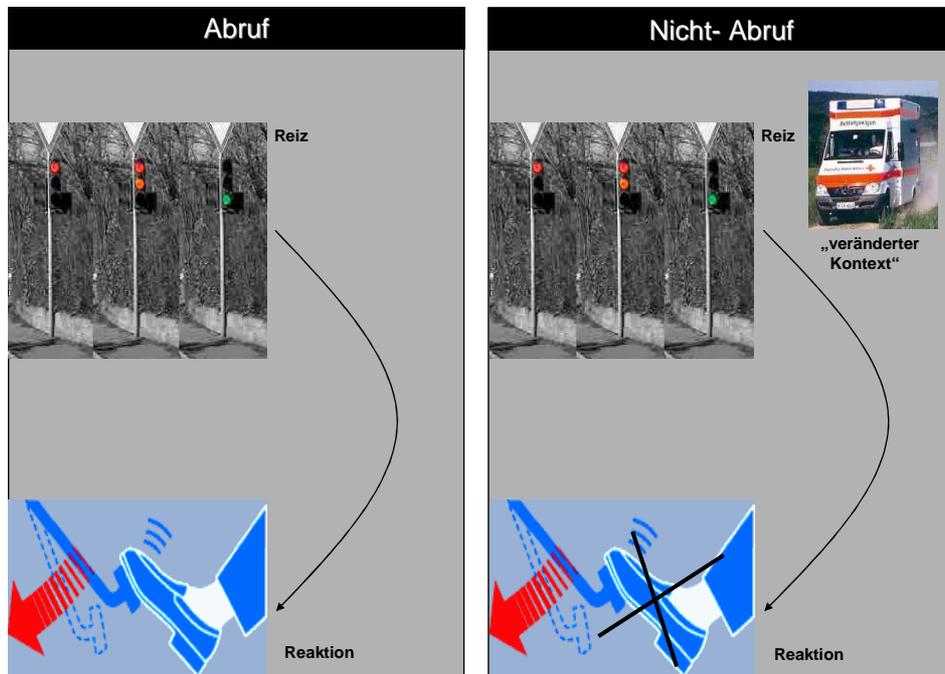


Abb. 1.1: Veranschaulichung einer alltäglichen Situation, die kontext- gerechte Modulation eines erlernten motorischen Programms erfordert. Ein Auto wartet vor einer roten Ampel. Schaltete die Ampel auf grünes Licht, so besteht angemessenes Verhalten darin, Gas zu geben (= Abruf eines erlernten motorischen Programms). In einer anderen Situation hört der Autofahrer das Martinshorn eines herannahenden Krankenwagens („veränderter Kontext“) und wird, der Situation entsprechend, nicht Gas geben, wenn die Ampel auf grün umschaltet (= Nicht- Abruf eines erlernten motorischen Programms). In diesem Kontext muss das erlernte motorische Programm gehemmt werden, um einen möglicherweise fatalen Unfall zu verhindern

Anhand dieses Beispiels wird deutlich, dass erfolgreiches Verhalten im täglichen Leben auf dem adäquaten Abruf erlernter Reiz- Reaktions- Muster basiert. Adäquat bedeutet, dass erlernte Reiz- Reaktions- Muster nicht nur abgerufen oder aktiviert werden müssen, sondern möglicherweise ebenso häufig gehemmt werden müssen, abhängig vom jeweiligen Kontext. Unzureichende kontext- gerechte Inhibition kann dementsprechend weitreichende Folgen haben.

Kontext- gerechte Inhibition ist jedoch nicht nur für die Gewährleistung erfolgreichen Verhaltens im täglichen Leben relevant, vielmehr spielt sie auch im Zusammenhang mit der Pathophysiologie einiger neurologischer Erkrankungen wie der Dystonie (*Beradelli et al., 1998*) oder dem Tourette-Syndrom (*Peterson et al., 1998*) eine wichtige Rolle. Diesen Erkrankungen liegt eine Störung kortikaler inhibitorischer Kontrolle zugrunde, welche zu unwillkürlichen Bewegungen führt.

Obgleich inhibitorische Kontrolle sowohl physiologisch als auch pathophysiologisch eine wesentliche Rolle spielt, existieren bisher nur wenige Studien, die sich mit inhibitorischer Kontrolle des menschlichen Kortex beschäftigen. Trotz immer weiter entwickelter funktioneller Bildgebungsverfahren wie Multi- Kanal- Elektroenzephalogramm (EEG), Magnetenzephalogramm (MEG) und funktioneller Kernspintomographie (fMRI) hat sich der Großteil der neurowissenschaftlichen Studien, die sich mit Lernen und komplexem menschlichen Verhalten beschäftigen, nahezu ausschließlich mit Aktivierung neuronaler Verbände und Hirnregionen auseinandergesetzt. Deaktivierung oder Inhibition stellt hingegen einen Aspekt kortikaler Funktion dar, der bisher nur unzureichend untersucht wurde. Auf mögliche Gründe hierfür soll an anderer Stelle näher eingegangen werden (siehe Kapitel 2.1.5).

Ziel der vorliegenden Studie war es, zu einem besseren Verständnis der neurophysiologischen Grundlagen inhibitorischer kortikaler Kontrolle erlernter motorischer Gedächtnisspuren beizutragen. Hierfür wurde eine von *Hummel et al. 2002* durchgeführte Studie erweitert. Die Vorarbeiten zu der vorliegenden Studie konnten mittels EEG und transkranieller Magnetstimulation (TMS) erstmals zeigen, dass inhibitorische Kontrolle erlernten motorischen Verhaltens mit einer fokalen Zunahme oszillatorischer Aktivität über sensomotorischen Arealen (task- related power increase= TRPI) und einer reduzierten motorkortikalen Exzitabilität einhergeht. Dies wurde an 18 gesunden Probanden und 6 Patienten mit fokaler Dystonie untersucht.

4 Einleitung

Die Versuchspersonen lernten hierfür in einer Trainingsphase zunächst nach Auftauchen eines visuellen Triggers verschiedene motorische Sequenzen auf einer Tastatur zu spielen. Durch die Assoziation eines visuellen Triggers mit einer motorischen Reaktion in Form eines Tastendrucks erlernten die Probanden folglich ein Reiz- Reaktions- Muster. In der anschließenden Versuchsphase wurde den Probanden Aktivierungsbedingungen (ACT) und Inhibitionsbedingungen (INH) dargeboten. Während ACT waren die Probanden dazu aufgefordert, nach Auftauchen des visuellen Triggers mit der Frequenz von 1 Hz die gelernten motorischen Sequenzen zu spielen. Während INH hingegen sollten sie, trotz Auftauchen des gleichen visuellen Triggers wie unter ACT, keine Bewegungen ausführen. Unter dieser Bedingung war folglich kontext- gerechte Inhibition des erlernten Reiz- Reaktions- Musters gefordert. Während der Ausführung der gelernten Fingersequenzen (ACT), ließ sich über sensomotorischen Hirnarealen eine Abnahme oszillatorischer Aktivität (task-related power decrease= TRPD) feststellen. Bei Nicht- Abruf der erlernten Fingersequenz trotz Auftauchen des visuellen Triggers (INH), kam es umgekehrt über sensomotorischen Hirnarealen zu einer signifikanten Zunahme oszillatorischer Aktivität im Bereich von 11- 13 Hz (task- related power increase = TRPI) (Abb.1.2).

Bei der Gruppe der Dystoniepatienten konnte unter INH hingegen keine Zunahme der oszillatorischen Aktivität beobachtet werden. Diese Ergebnisse liefern einen weiteren Hinweis für eine defiziente kontext- gerechte Inhibition bei Dystoniepatienten und stehen in Einklang mit vorherigen Studien, die TMS-Korrelate intrakortikaler Inhibition bei Dystoniepatienten untersuchten (*Ridding et al., 1995*). Darüber hinaus lässt diese Beobachtung einen physiologischen Zusammenhang zwischen dem TRPI- Effekt und kortikalen Inhibitionsprozessen vermuten.

Bei der TMS- Untersuchung fanden *Hummel et al. (2002)* während INH eine signifikante Amplitudenabnahme der motorisch evozierten Potentiale (MEPs) im Vergleich zur Baseline (Abb.1.2). Die Größe der MEPs, welche die elektromyographische Antwort auf einen TMS- Puls darstellen, wird durch den Grad kortikaler Exzitabilität bestimmt (*Ziemann et al. 1996; Gerloff et al.,*

1998b). Das beobachtete Absinken der MEP- Amplitude unter Baseline- Niveau während INH lässt folglich darauf schließen, dass die Exzitabilität des kortikospinalen Systems zu diesem Zeitpunkt inhibiert war. Die Tatsache, dass diese Reduktion der kortikalen Exzitabilität unter den gleichen Bedingungen auftrat, wie der TRPI- Effekt im EEG- Experiment, legt nahe, dass der TRPI- Effekt ein elektrophysiologische Korrelat kortikaler Inhibition darstellt.

Wie Kontrollexperimente zeigen konnten, waren die genannten Effekte (TRPI und reduzierte MEPs während INH) eindeutig von vorhergehendem Lernen abhängig. Sie traten nach einer einmaligen Trainingsphase von nur ca. 25 Minuten auf.

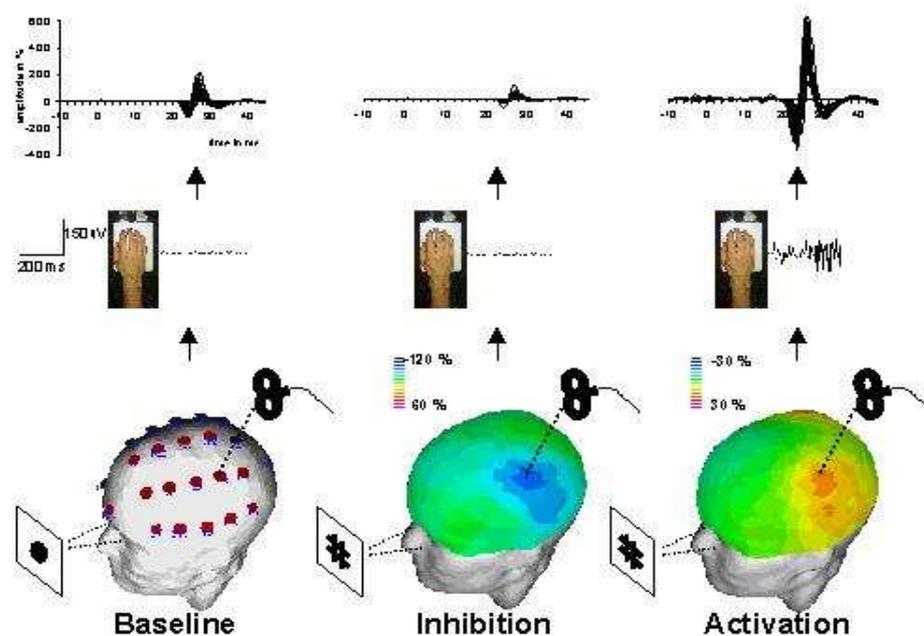


Abb. 1.2: Daten der vorhergehenden Studie. Dargestellt sind die EEG- und TMS- Daten einer repräsentativen Vp. In der oberen Reihe sind die, durch TMS über dem primär motorischen Kortex ausgelösten, MEPs während Baseline- (links), Inhibitions- (Mitte) und Aktivierungsbedingung (rechts) zu sehen. Die mittlere Reihe zeigt die Hand der Vp und die EMG- Aktivität des M. interosseus digitalis primus (FDI) während der Durchführung der drei Versuchsbedingungen. In der unteren Reihe ist links die 3D- digitalisierte individuelle Kopfform mit koregistrierter Elektrodenposition abgebildet. Daneben sind die, auf den 3D- digitalisierten Kopf projizierten, spektralen Power-Werte der Vp im Frequenzbereich von 11- 13 Hz während der Inhibitions- (Mitte) und der Aktivierungsbedingung (rechts) dargestellt. Die Zunahme der fokalen oszillatorischen Aktivität (task- related power increase= TRPI) während INH ist in blau präsentiert, die Abnahme der fokalen oszillatorischen Aktivität (task- related power decrease= TRPD) während ACT in rot.

Zusammenfassend zeigen die Daten dieser Studie, dass die Zunahme oszillatorischer Aktivität (task-related power increase = TRPI) als elektrophysiologisches Korrelat kortikaler Inhibition eine wesentliche Rolle bei der Kontrolle erlernter motorischer Gedächtnisspuren spielt. Bestätigt werden diese Schlussfolgerungen durch die Ergebnisse in einer Gruppe von Dystoniepatienten, sowie durch die TMS- Daten.

Um die von *Hummel et al. 2002* beobachtete kortikale inhibitorische Kontrolle von erlerntem komplex- motorischen Verhalten besser zu verstehen, müssen die ihr zugrunde liegenden Mechanismen näher betrachtet werden. Zu diesem Zweck wurden in der vorliegenden Studie zwei Experimente durchgeführt. Das erste Experiment setzte sich mit der Frage nach der Darstellbarkeit kortikaler Inhibitionsprozesse im fMRI auseinander. Das zweite Experiment diente der Erfassung der zeitlichen Dynamik kontext- gerechter Inhibition. Zur Messung der Hirnaktivität wurde hier das EEG verwendet.

Im Folgenden sollen zunächst die dem fMRI- Experiment zugrunde liegenden Überlegungen kurz erläutert werden. Anschließend folgt ein Überblick zu den Hinergründen des EEG- Experimentes.

Mangels ausreichender Untersuchungen zu kortikalen Inhibitionsprozessen während komplexen menschlichen Verhaltens, sind die Darstellung und der Verlauf von Inhibitionseffekten im funktionellen Kernspin bislang nur unzureichend geklärt. Die Erfassung neuronaler Prozesse im funktionellen Kernspin beruht auf der lokalen Änderung der Durchblutung in aktivierten Hirnarealen und der damit assoziierten variablen Magnetisierung des Blutes (Suszeptibilitätsänderungen). Die Suzeptilitätsänderungen entstehen durch die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von Oxyhämoglobin und Desoxyhämoglobin (*Pauling & Coryll, 1936*). Während Oxyhämoglobin diamagnetisch ist und das fMRI- Signal kaum beeinflusst, ist Desoxyhämoglobin paramagnetisch und führt zu einer Abschwächung des fMRI- Signals. Der mit dem Grad kortikaler Aktivität variierende Oxy- bzw. Desoxyhämoglobingehalt des Blutes ist im fMRI durch das sogenannte BOLD-

Signal (blood oxygen level dependent) darstellbar (*Kwong et al., 1992; Bandettini et al., 1992; Ogawa et al., 1992*).

Neuronale Aktivität steigert vorübergehend den Sauerstoffbedarf des aktivierten Hirnareals. Dies führt zu einem kompensatorisch gesteigerten regionalen cerebralen Blutfluss (rCBF). Dabei nimmt jedoch die Durchblutung der aktivierten Hirnareale wesentlich stärker zu, als deren tatsächlicher Sauerstoffbedarf (*Fox et al., 1986*). Im funktionellen Kernspin ist dieser Effekt der vorübergehenden Hyperoxämie durch einen lokalen Anstieg des BOLD-Signals charakterisiert. Aktivierung bestimmter Hirnareale hat somit eine positive BOLD-Kurve in dem entsprechenden Gebiet zur Folge.

Wie aber wirkt sich nun Inhibition auf den rCBF und das BOLD-Signal aus? Diese Fragestellung wurde bisher nur unzureichend untersucht und die wenigen bereits existierenden Studien liefern divergierende Ergebnisse. Die Aktivierung größerer Gruppen inhibitorischer Neurone könnte zu einer Steigerung des rCBF (*Mathiesen et al., 1998*) und damit zu einer Zunahme des BOLD-Signals führen. *Waldvogel et al., 2000* argumentieren hingegen, dass die metabolischen Veränderungen während kortikaler Inhibitionsprozesse möglicherweise zu gering sein könnten, um messbare Veränderung der BOLD-Kurve zu induzieren. Denkbar wäre allerdings auch ein Absinken des BOLD-Signals unter Baseline-Niveau im Sinne einer negativen BOLD-Kurve (*Shmuel et al., 2002; Hamzei et al., 2002*). Diese Hypothese basiert auf folgenden Überlegungen. Der menschliche Kortex besteht überwiegend aus exzitatorischen Neuronen und Synapsen, inhibitorische Neurone und deren Synapsen machen einen wesentlich kleineren Teil der kortikalen Zellen aus (*Beaulieu & Colonnier, 1985; Connors & Gutnick, 1990; DeFelipe & Farinas, 1992*). Inhibitorische Synapsen nehmen jedoch aufgrund ihrer Lokalisation am Soma der Pyramidenzellen eine strategisch günstigere Position ein als exzitatorische Synapsen, welche vorwiegend an den dendritischen Dornen lokalisiert sind (*Peters & Webster, 1991; Koos & Tepper, 1999*). Es kann folglich davon ausgegangen werden, dass inhibitorische Zellen deutlich effizienter arbeiten, als exzitatorische Zellen (nähere Erläuterungen hierzu siehe Kapitel 2.1.3). Dies könnte einen verminderten metabolischen Bedarf kortikaler Areale

während Inhibition im Vergleich zu Aktivierung und damit ein Absinken der BOLD- Kurve unter Baseline- Niveau im Sinne einer negativen BOLD- Kurve erklären.

Um die Klärung der bisher kontrovers diskutierten Darstellbarkeit inhibitorischer Aktivität im fMRI zu forcieren, wurde das oben beschriebene Experiment von *Hummel et al. 2002* in ein fMRI- taugliches Design übertragen. Dabei wurde dasselbe Paradigma verwendet, auch hier sollten die Probanden zuvor erlernte motorische Sequenzen unter Aktivierungsbedingungen spielen, unter Inhibitionsbedingungen hingegen unterlassen.

Das zweite Experiment der vorliegenden Studie diene der näheren Betrachtung jener Mechanismen, welche kortikaler Inhibition bzw. dem von *Hummel et al. 2002* beobachteten TRPI- Effekt zugrunde liegen.

Der TRPI- Effekt ist ein elektrophysiologisches Korrelat kontext- gerechter Inhibition, welcher nur nach einer vorherigen Trainingsphase auftrat. Ein potentieller Mechanismus, der wesentlich an motorischem Lernen beteiligt ist und mit dem TRPI- Effekt in Zusammenhang stehen könnte, ist die sogenannte „long- term- potentiation“ (LTP). Unter LTP versteht man einen Mechanismus, bei dem es nach hochfrequenter Reizung eines Neurons zu einer lang anhaltenden Verstärkung der synaptischen Effizienz kommt (*Bliss & Lomo, 1973*). LTP stellt einen bedeutenden Mechanismus kortikaler Plastizität dar, dem im Zusammenhang mit Lernen und Gedächtnis eine bedeutende Rolle zukommt (*Bliss & Collingridge, 1993*). Dem LTP- Effekt liegen synaptische Modulation auf metabolischer Basis zugrunde, die eine Effizienzsteigerung der Informationsübertragung- und Verarbeitung ermöglichen (*Malenka et al., 1988; Siegelbaum & Kandel, 1991*). LTP kann innerhalb weniger Minuten induziert werden und zu funktionellen und strukturellen Veränderungen führen (*Muller, 2002*). LTP- induzierte morphologische Veränderungen synaptischer Verbindungen treten dabei frühestens nach ca. 30 Minuten auf (*Engert & Bonhoeffer, 1999*). Darüber hinaus ist LTP durch ein Andauern über die Induktionsphase hinaus sowie durch Reversibilität gekennzeichnet (*Bear & Malenka, 1994*). Die Zeitspanne in der der LTP- Effekt nachgewiesen werden

kann, reicht von Tagen bis Wochen (*Douglas & Goddard, 1975; Barnes, 1979; Racine et al., 1983*). Seit der Entdeckung einer aktivitäts- abhängigen Modulation synaptischer Effizienz durch *Bliss & Lomo 1973* konnten zahlreiche Studien LTP- artige Effekte an anästhesierten Tieren oder in vitro zeigen (*Artola & Singer, 1987; Baranyi & Szente, 1987; Bear et al., 1992*). Beim Menschen ist ein direkter Nachweis dieser zellulären Mechanismen hingegen nicht möglich. Indirekt können LTP- induzierte Modulationen der synaptischen Effizienz bzw. deren Blockade, z. B. durch Applikation eines NMDA- Rezeptorantagonisten, nachgewiesen werden (*Bütefisch et al., 2000; Stefan et al., 2002; Wolters et al., 2003*). Diese Substanzen verhindern nachweislich die Induktion von LTP (*Wong et al., 1988; Hess et al., 1996*).

In der vorliegenden Studie sollte ein Vergleich zwischen den oben erläuterten zeitlichen Charakteristika LTP- artiger Mechanismen und der zeitlichen Dynamik des TRPI- Effektes zeigen, ob zwischen den beiden Phänomenen eine potentielle Assoziation bestehen könnte. Zur Bestimmung des Zeitverlaufs des TRPI- Effektes wurden dabei nach einer einmaligen Trainingsphase EEG- Messungen zu verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt.

Zusammenfassend seien hier noch einmal die Hypothesen dargelegt, die in der vorliegenden Arbeit getestet wurden:

1. Adäquates komplexes Verhalten verlangt den kontext- gerechten Abruf oder Nicht- Abruf erlernter motorischer Reiz- Reaktions- Muster. Dies legt die Existenz kortikaler Areale nahe, die eine bidirektionale, d.h. exzitatorische und inhibitorische, Modulation neuronaler Aktivität aufweisen. In diesen kortikalen Arealen repräsentiert eine (im fMRI) negative BOLD- Kurve den Nicht- Abruf eines erlernten motorischen Reiz- Reaktions- Musters (= inhibitorische Kontrolle), während eine positive BOLD- Kurve den Abruf des erlernten motorischen Reiz- Reaktions- Musters (= exzitatorische Kontrolle) reflektiert.

2. Die in Vorarbeiten mittels EEG beobachtete „task- related power increase“ (TRPI) stellt das elektrophysiologische Korrelat kontext- gerechter Inhibition erlernter motorischer Reiz- Reaktions- Muster dar. Der TRPI- Effekt ist mit neurobiologischen Lernmechanismen wie „long- term potentiation“ (LTP) assoziiert. Wird ein Reiz- Reaktions- Muster neu erlernt, so wird LTP hochreguliert. Soll nun das unlängst erlernte Reiz- Reaktions- Muster inhibiert werden, so ist hierfür ein starker TRPI- Effekt nötig. Nach Herunterregulierung der LTP im Verlauf wird auch der TRPI- Effekt geringer. Der TRPI- Effekt repräsentiert somit eine Reaktion auf LTP- artige Prozesse und dient möglicherweise der Kontrolle synaptischer Effizienz.

Abschließend sei hier ein kurzer Überblick über die folgenden Kapitel dieser Arbeit gegeben. Im 2. Kapitel werden die theoretischen Grundlagen, auf denen die Hypothesen dieser Arbeit basieren, dargelegt. Dabei werden verschiedene Aspekte der neuronalen Inhibition, der funktionellen Anatomie des motorischen Systems, sowie der neurobiologischen Voraussetzungen für Lernen und Gedächtnis näher betrachtet. Es folgen die theoretischen Grundlagen zu den angewandten bildgebenden Verfahren (EEG und fMRI). In Kapitel 3 erfolgt die Beschreibung des Versuchsaufbaus und der Versuchsdurchführung, sowie der Datenverarbeitung. Im 4. Kapitel werden die Ergebnisse präsentiert. Das 5. Kapitel umfasst die Diskussion der erhobenen Daten unter dem Gesichtspunkt bisheriger Forschungsergebnisse, sowie im Hinblick auf ihre klinische Relevanz. Abschließend wird in Kapitel 6 eine kurze Zusammenfassung über die Zielsetzung, die angewandte Methodik und die Bedeutung der Ergebnisse dieser Studie gegeben.

2.1 Neuronale Inhibition

2.1.1 Definition und Relevanz neuronaler Inhibition

Allgemein versteht man unter Hemmung bzw. Inhibition die Unterdrückung eines Zustandes oder die Verhinderung oder Unterbrechung eines Vorgangs. In der Neurophysiologie wird die Inhibition als eine vorübergehende Aktivitätsminderung der exzitatorischen Neurone definiert. Für die Koordination der Tätigkeit des ZNS spielen Hemmvorgänge eine grundlegende Rolle. So ist das Gleichgewicht zwischen Aktivierung und Inhibition essentiell für eine effiziente und störungsarme Informationsverarbeitung. Dies gilt gleichermaßen für die Verarbeitung sensorischer Reize wie für die Vorbereitung und Ausführung motorischer Reaktionen. Folglich sind kortikale Inhibitionsprozesse unter anderem maßgeblich an der effizienten Kontrolle komplexen erlernten motorischen Verhaltens beteiligt. Auf diesen Aspekt kortikaler Inhibition konzentrierte sich die vorliegende Arbeit.

Bereits in der Einleitung wurde anhand des Beispiels eines Autofahrers vor einer roten Ampel veranschaulicht, dass komplexe Bewegungsabläufe, wie sie das motorische Verhalten des Menschen auszeichnen, die Balance zwischen exzitatorischer und inhibitorischer Aktivität erfordern. Würde ein Autofahrer trotz des angekündigten Herannahens eines Krankenwagens beim Umschalten einer roten Ampel auf grünes Licht die erlernte motorische Gedächtnisspur (grüne Ampel= losfahren) nicht hemmen, so hätte dies vermutlich verhängnisvolle Konsequenzen. Allein die Fähigkeit, erlernte motorische Gedächtnisinhalte situationsabhängig zu aktivieren oder zu inhibieren, ermöglicht es dem menschlichen Organismus, sich bei ständig wechselnden Umweltbedingungen stets den Gegebenheiten entsprechend zu verhalten. Patienten, die unter einer Störung der inhibitorischen motorischen Kontrolle wie der Dystonie (*Ridding et al. 1995; Beradelli et al., 1998*) leiden, weisen dementsprechend deutliche Defizite hinsichtlich der adäquaten Ausführung komplexer Bewegungsabläufe auf.

Trotz der offensichtlichen Relevanz der inhibitorischen Kontrolle für eine störungsfreie Implementierung komplexen motorischen Verhaltens, wurde diese Art der Inhibition bisher vergleichsweise wenig untersucht. Folglich sind Arbeiten, wie die vorliegende Studie, zu den physiologischen Grundlagen und der funktionellen Anatomie kortikaler Inhibitionsprozesse wichtig. Nur so kann die Physiologie inhibitorischer Kontrolle motorischen Verhaltens wie auch die Pathophysiologie einiger neurologischer Erkrankungen besser verstanden werden.

Im Folgenden sollen zunächst die zellulären Mechanismen, die mit neuronaler Inhibition assoziiert sind, erläutert werden. Anschließend soll auf die klinische Relevanz inhibitorischer Kontrolle im motorischen System und ihre bisherige Rolle in der Forschung näher eingegangen werden.

2.1.2 Zellphysiologische Grundlagen neuronaler Aktivierung und Inhibition

Die Aufgabe der Neurone besteht darin, Informationen aufzunehmen, zu verarbeiten, miteinander zu koordinieren und sie im Körper zu verbreiten. Der Informationsverarbeitung und -weiterleitung liegen Potentialveränderungen innerhalb der Zelle bzw. des Zellverbandes zugrunde. Zwischen dem Inneren einer Zelle und dem Extrazellulärraum besteht in der Regel eine Potentialdifferenz, das Membranpotential. Im Ruhezustand wird das Membranpotential Ruhepotential genannt und beträgt bei verschiedenen Nervenzellen zwischen -90 und -70 mV.

Grundlage für die Signalübertragung zwischen erregbaren Zellen ist die kurze, impulsartige, positive Änderung dieses Ruhepotentials, das so genannte Aktionspotential (Übersicht bei *Birbaumer & Schmidt, 2003*). Die intrazelluläre Polaritätsumkehr wird dabei durch einen kurzfristigen Natriumeinstrom ausgelöst. Das Neuron ist vorübergehend depolarisiert. Diese elektrische Veränderung während des Aktionspotentials pflanzt sich über das Axon bis zu den Synapsen fort. Hier löst das fortgeleitete Aktionspotential die Freisetzung

von Transmittern aus synaptischen Vesikeln aus. Diese Transmitter durchwandern den synaptischen Spalt zwischen zwei Zellen und binden an der postsynaptischen Membran an spezifische Rezeptoren (*Changeux, 1994*). Die Rezeptoren öffnen daraufhin Ionenkanäle. Der folgende Einstrom positiver Ionen in die postsynaptische Zelle bewirkt eine Potentialänderung und damit die Erregung der postsynaptischen Zelle.

Die Verbindung zwischen einem motorischen Neuron (= präsynaptische Zelle) und einer Muskelfaser (= postsynaptische Zelle) nennt man motorische Endplatte. An einer solchen motorischen Endplatte erzeugt ein erregtes motorisches Neuron ein so genanntes Endplattenpotential (EPP). Dieses Endplattenpotential ist normalerweise überschwellig und löst die Kontraktion einer Muskelfaser aus. Die Signalübertragung im ZNS ist hingegen komplexerer Natur. Im Gegensatz zur motorischen Endplatte, wo die Informationsübertragung zwischen nur einem Motoneuron und einer Muskelfaser stattfindet, projizieren auf ein zentrales Neuron in der Regel hunderte bis tausende neuronaler Verbindungen (*Kandel et al., 1996*).

Die depolarisierenden Potentiale zentraler Neurone werden erregende postsynaptische Potentiale genannt, kurz EPSP. Während das Endplattenpotential durch die Aktivierung einer einzelnen Synapse entsteht und die Kontraktion einer Muskelfaser auslösen kann, sind EPSP klein und nicht in der Lage, eine postsynaptische Zelle so zu depolarisieren, dass die Schwelle für ein Aktionspotential erreicht wird (*Kandel et al., 1996*). Zur Erzeugung eines Aktionspotentials bedarf es hier somit vieler EPSPs an der postsynaptischen Membran.

Zwei Mechanismen erhöhen die Wahrscheinlichkeit der Auslösung eines Aktionspotentials an der postsynaptischen Membran wesentlich. Es sind dies die zeitliche und die räumliche Bahnung. Kurz hintereinander folgende EPSP können sich in der erregenden Wirkung auf die postsynaptische Zelle addieren. Dieses Phänomen bezeichnet man als zeitliche Bahnung. Bei der räumlichen Bahnung addieren sich die EPSP vieler konvergenter präsynaptischer Neurone, die gleichzeitig an verschiedenen Stellen des postsynaptischen Neurons eintreffen.

Neben erregenden Prozessen laufen im ZNS jedoch auch Prozesse ab, die die Aktivität der Neurone herabsetzen. Dabei kann die Erregungsreduktion Folge einer vorausgegangenen Erregung sein. Dies ist z. B. in der Refraktärphase im Anschluß an ein Aktionspotential der Fall, wenn sich das Neuron in einem kurzfristigen Zustand der völligen Unerregbarkeit befindet. Eine wesentlich bedeutendere Rolle spielen jedoch aktive Prozesse, die die Aktivität von Neuronen senken. Diese aktiven Prozesse werden Hemmung oder Inhibition genannt.

Es existieren zwei Formen der aktiven Inhibition, zum einen die präsynaptische und zum anderen die postsynaptische Inhibition (*Birbaumer & Schmidt, 2003*). Während bei der postsynaptischen Inhibition die Erregbarkeit der postsynaptischen Membran herabgesetzt wird, bewirkt die präsynaptische Hemmung hingegen eine verminderte Transmitterfreisetzung. Die größte Bedeutung kommt der präsynaptischen Hemmung an präsynaptischen Endigungen somatischer und viszeraler Efferenzen zu. Im ZNS der Vertebraten spielt hingegen die postsynaptische Inhibition die größere Rolle.

Die elektrochemischen Veränderungen, die der Auslösung eines Aktionspotentials an der postsynaptischen Membran entgegen wirken, nennt man inhibitorische postsynaptische Potentiale (IPSP). IPSP werden in den meisten zentralen Neuronen durch die transmittergesteuerte Öffnung von Chloridkanälen generiert (*Kandel et al., 1996*). Der Einstrom negativ geladener Chloridionen in die Zelle resultiert in einem Membranpotential, welches negativer ist als das Ruhepotential (*Thompson, 2001*). Die Membran wird folglich hyperpolarisiert, wodurch die Auslösung eines Aktionspotentials erschwert bzw. unmöglich gemacht wird.

EPSPs und IPSPs zeigen große Übereinstimmungen hinsichtlich ihrer zeitlichen Dynamik und ihrer Verstärkungsmechanismen. Der Zeitverlauf einer hyperpolarisierenden Potentialschwankung eines IPSPs gleicht mit einem Anstieg von 1-2 ms und einem Abfall von 10-12 ms dem eines EPSPs (*Birbaumer & Schmidt, 2003*). Darüber hinaus bahnen und summieren sich die hemmenden postsynaptischen Potentiale zeitlich und räumlich in gleicher Weise wie die erregenden (*Thompson, 2001*).

2.1.3 Morphologische und funktionelle Eigenschaften inhibitorischer Synapsen

Der Kortex setzt sich aus etwa 70-80 % Pyramidenzellen und rund 15-30 % Nicht- Pyramidenzellen zusammen. Während die Pyramidenzellen exzitatorischer Natur sind, bilden die Nicht- Pyramidenzellen verschiedene Klassen inhibitorischer Neurone (*Connors & Gutnick, 1990; De Felipe & Farinas, 1992*). Auf ein Neuron des ZNS konvergieren mehrere hunderte bis tausende Synapsen (*Eccles, 1964*), wobei die Anzahl der inhibitorischen und exzitatorischen Synapsen ebenfalls divergiert- auf eine inhibitorische Synapse kommen fünf bis sechs exzitatorische Synapsen (*Beaulieu & Colonnier, 1985*). Dies lässt vermuten, dass inhibitorische Prozesse auf kortikaler Ebene möglicherweise effizienter sind als exzitatorische (*Waldvogel et al., 2000*). Für diese Annahme spricht auch die strategisch günstigere Position inhibitorischer Synapsen im Vergleich zu exzitatorischen Synapsen, worauf im Folgenden noch näher eingegangen werden soll.

Ein Neuron kann an verschiedenen Bereichen Signale empfangen, so z. B. am Axon, Zellkörper und an Dendriten. Die häufigsten funktionellen Verbindungen zwischen Neuronen bilden axoaxonische, axosomatische und axodendritische Synapsen (Abb. 2.1.).

Die Lokalisation einer Synapse ist entscheidend für ihren Einfluss auf die Impulsentstehung. Die Schwelle zur Auslösung eines Aktionspotentials ist am Abgang des Axons aus dem Soma, dem Axonhügel oder Initialsegment, am niedrigsten, während die Schwelle des Somas und der Dendriten wesentlich höher ist (*Eccles, 1957*). Synapsen die nahe am Axonhügel liegen, wie die axosomatische Synapsen, haben somit einen größeren Einfluss auf die Entstehung oder Unterdrückung eines Aktionspotentials als beispielsweise axodendritische Synapsen, die vom Ort der Impulsenergie weiter entfernt sind. Diese axodendritischen Synapsen sind überwiegend erregender Natur. Axosomatische Synapsen wirken hingegen häufig hemmend. Diese günstige Lage der inhibitorischen Synapsen ist wesentlich für ihre funktionelle Effektivität. Das EPSP, das von axodendritischen Synapsen hervorgerufen wird,

muss auf seinem Weg vom Dendrit zum Axonhügel durch den gesamten Zellkörper wandern und wird dabei abgeschwächt. Die Wirksamkeit inhibitorischer Synapsen ist somit größer, da die Hemmung in der Nähe des Axonhügels generiert wird (*Thompson, 2001*). Der durch den inhibitorischen Input axosomatischer Synapsen vermittelte Chlorideinstrom kann in diesem Fall die durch den exzitatorischen Strom ausgelöste Depolarisation stark abschwächen (*Kandel et al., 1996*).

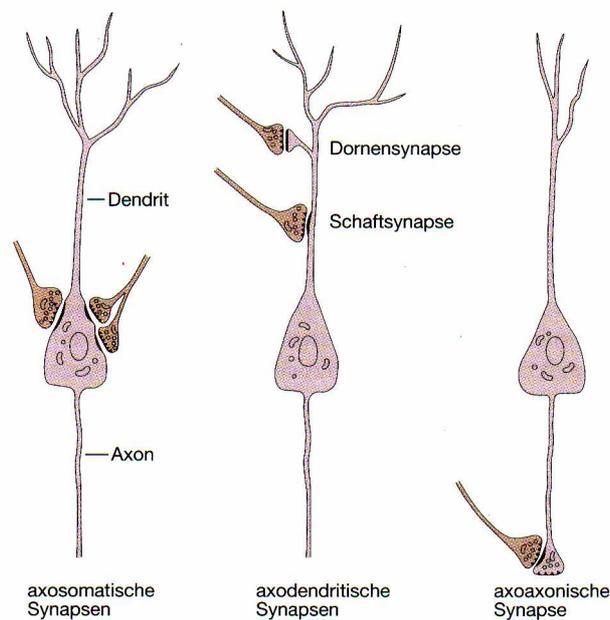


Abb. 2.1: Verschiedene Synapsenpositionen: am Zellkörper, an den Dendriten oder am Axon einer postsynaptischen Zelle. Die verschiedenen Synapsentypen- axosomatisch, axodendritisch und axoaxonisch- werden nach der Kontaktregion des prä- und postsynaptischen Neurons bezeichnet, wobei das präsynaptische Neuron zuerst genannt wird. Inhibitorische Synapsen gehören häufig der Gruppe der axosomatischen Synapsen an, welche durch ihre Nähe zum Impulsentstehungsort der postsynaptischen Zelle eine strategisch günstigere Position einnimmt als die Gruppe der axodendritischen oder die der axoaxonischen Synapsen. (nach *Kandel et al., 1996*)

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die geringere Anzahl inhibitorischer Synapsen sowie ihre günstigere Lokalisation auf eine höhere Effektivität dieser Synapsen im Vergleich zu exzitatorischen Synapsen schließen lassen. Diese Gegebenheiten legen die Vermutung nahe, dass der Nettoenergiekonsum während kortikaler Inhibitionsprozesse im Vergleich zu Aktivierungsprozessen kleiner wird. Es wäre folglich denkbar, dass kortikale Inhibitionsprozesse im fMRI, welches sich hämodynamische Veränderungen basierend auf Modulationen des Energiekonsums zunutze macht (näheres siehe Kapitel 2.5.3), zu einer Abnahme des BOLD- Signals führen, möglicherweise unter Baseline- Niveau im Sinne einer negativen BOLD- Kurve. Diese Hypothese zur Repräsentation kortikaler Inhibitionsprozesse im fMRI wurde im ersten Experiment der vorliegenden Studie getestet.

Der wichtigste inhibitorische Transmitter des ZNS ist die Aminosäure Gamma-Aminobuttersäure (*Moore, 1993*), kurz GABA, welche im ZNS aus Glutaminsäure synthetisiert wird. GABAerge Neurone werden in großer Anzahl im Cerebellum und im Neokortex gefunden (*Keller, 1993*), spielen jedoch auch eine bedeutende Rolle auf Rückenmarksebene.

Die Vermutung, dass GABA ein wichtiger inhibitorischer Transmitter des ZNS sei, konnte experimentell durch Blockierung der postsynaptischen GABA-Rezeptoren mittels Bicucillin bewiesen werden. Die systemische Applikation dieses GABA- Antagonisten führt zu einer kompletten Disinhibition und damit zu Krampftätigkeit (*Psarropoulou & Descombes, 1999*). Diese Krämpfe entstehen offensichtlich, weil die GABA- vermittelte inhibitorische Kontrolle der Aktivität des ZNS entfällt und die exzitatorischen Neurone im Gehirn eine überschießende Erregung erzeugen (*Thompson, 2001.*). Einige Formen der Epilepsie, welche mit einer erniedrigten Krampfschwelle einhergeht, werden dem entsprechend mit Mutationen GABAerger Rezeptoren assoziiert (*Matsumoto et al., 2000; Baulac et al., 2001*).

Die Bedeutung GABAerger Neurone innerhalb des Motorkortex konnte schon vor mehreren Jahrzehnten durch Arbeiten an anästhesierten Tieren (*Curtis & Crawford 1969; Curtis et al., 1970*) und mittels immunhistochemischer Studien

(Hendry & Jones, 1981) veranschaulicht werden, die die Existenz zahlreicher GABA- sensitiver Neurone im Motorkortex nachweisen konnten. Diese GABAergen Neurone haben zahlreiche Endigungen an den Initialsegmenten der Pyramidenzellen- Schicht II, III und V des Motorkortex (De Felipe et al., 1985). Auf die niedrige Schwelle zur Auslösung eines Aktionspotentials am Initialsegment wurde oben bereits hingewiesen. Der GABAerge inhibitorische Input nahe des Initialsegments vermag infolgedessen die Aktivität der Pyramidenzellen effektiv zu kontrollieren.

Detailliertere Kenntnisse über die funktionelle Rolle GABAerger Neurone des Motorkortex für die Implementierung glatter Bewegungsabläufe lieferten unter anderem die Arbeiten von Matsumura et al. 1991 und 1992. Sie testeten an Affen die Auswirkungen von lokalen Injektionen von GABA, dem GABA-Agonisten Muscimol und dem GABA- Antagonisten Bicucullin in den M1 und prämotorische Areale. Untersucht wurde die neuronale und muskuläre Aktivität während die Affen als Antwort auf einen visuellen Reiz einen Hebel betätigten oder los ließen. Dabei fanden Matsumura et al. 1991, dass die meisten der an Bewegung beteiligten Neurone (> 90 %) eine verminderte oder völlig unterdrückte Entladung zeigten, wenn GABA oder Muscimol injiziert wurde. Die Muskelaktivität nahm entsprechend ab. Umgekehrt nahm die Aktivität der gleichen Neurone während der Applikation von Bicucullin zu. In diesem Fall wurde die Muskelaktivität stark gesteigert und führte zu einer Kokontraktion von agonistischen und antagonistischen Muskeln. Die Injektion des GABA-Antagonisten induzierte folglich Verhaltensdefizite. Diese Beobachtungen legen die Schlussfolgerung nahe, dass die GABAerge Inhibition eine wichtige Rolle für die Regulierung der aufgabenspezifischen neuronalen Aktivität innerhalb des motorischen Kortex spielt und folglich essentiell für kontrolliertes motorisches Verhalten ist.

Darüber hinaus scheint die GABAerge Inhibition auch in Prozesse kortikaler Plastizität involviert zu sein, welche eine essentielle Voraussetzung für Lernen und Gedächtnis sowie für kortikale Reorganisationsprozesse nach ZNS-Läsionen schafft. Für diese Vermutung spricht die Beobachtung, dass die Regulation von GABA- Rezeptoren reizabhängig erfolgt (Jones, 1990). Hierin

besteht ein potentieller Mechanismus für die Plastizität kortikaler Repräsentationen. So fanden *Dykes et al. 1984* beispielsweise nach lokaler Injektion des GABA- Antagonisten Bicucullin in den somatosensorischen Kortex eine Ausdehnung rezeptiver Felder taktiler Neurone. Ähnliche Beobachtungen konnten auch für den motorischen, den auditorischen und den visuellen Kortex gemacht werden (*Sanes et al., 1988; Robertson and Irvine, 1989; Kaas et al., 1990*). Das GABAerge System als Element der reizabhängigen Plastizität ist folglich an der Anpassungsfähigkeit des menschlichen Organismus an wechselnde Umweltbedingungen beteiligt (*Micheva & Beaulieu, 1997*).

2.1.4 Klinische Bedeutung inhibitorischer Kontrolle

Es wurde bereits mehrfach darauf eingegangen, dass adäquates menschliches Verhalten eine kontextgerechte Aktivierung und Inhibition von Verhaltensweisen erfordert. Defiziente kontext- abhängige Inhibition ist dementsprechend an der Pathogenese verschiedener neurologischer Erkrankungen beteiligt, zu denen unter anderem das Tourette- Syndrom (*Peterson et al., 1998*) und die Dystonie (*Berardelli et al., 1998*) zählen. Diesen recht unterschiedlichen Krankheitsbildern gemeinsam ist eine zentralmotorische Störung, die mit einem Verlust oder einer Verminderung der inhibitorischen Kontrolle einher geht und zu unwillkürlichen Bewegungen führt. Die betroffenen Patienten sind aufgrund der mangelhaften inhibitorischen Kontrolle zum Teil nicht mehr in der Lage, komplexe motorische Verhaltensmuster flüssig und fehlerfrei auszuführen. Dieses körperliche Handikap wird in der Gesellschaft nicht selten als nicht situationsgerechtes oder gar als unangemessenes Verhalten verkannt und führt immer wieder zur Ausgrenzung der Betroffenen. Derlei klinische und soziale Aspekte veranschaulichen folglich die herausragende Bedeutung inhibitorischer Prozesse für eine komplikationslose Interaktion des Individuums mit seiner Umwelt und seinen Mitmenschen.

Die Vorarbeiten zu der vorliegenden Studie schlossen die Untersuchung einer kleinen Gruppe von Patienten mit fokaler Dystonie ein. Aus diesem Grund und

um die klinische Relevanz der Ausgangshypothese zu verdeutlichen, soll an dieser Stelle nochmals kurz auf dieses Krankheitsbild eingegangen werden.

Allgemein handelt es sich bei der Dystonie um ein Syndrom, welches durch unwillkürliche Muskelkontraktionen charakterisiert ist, die abnorme Bewegungen und Körperhaltungen induzieren (*Chen & Hallett, 1998*). Je nach dem, welche Körperteile von dieser Bewegungsstörung betroffen sind, differenziert man zwischen der fokalen, multifokalen, segmentalen oder generalisierten Dystonie (*Berardelli et al., 1998*). Dabei versteht man unter der fokalen Dystonie eine Form der Dystonie, bei der nur ein Körperteil betroffen ist, wie zum Beispiel der Unterarm und die Hand beim sogenannten Schreibkrampf. Diese fokalen Dystonien sind aufgabenspezifisch, d.h. die unwillkürlichen Muskelkontraktionen treten nicht spontan auf, sondern nur dann, wenn die Patienten spezifische Bewegungen wie schreiben durchführen (*Chen & Hallett, 1998*). Elektrophysiologische Untersuchungen an Patienten mit fokaler Dystonie konnten Kokontraktionen von agonistischen und antagonistischen Muskeln mit prolongierten elektromyographischen Ausschlägen beobachten (*Berardelli et al., 1996*). Verantwortlich für diese unkontrollierte, überschießende Muskelaktivität ist offensichtlich eine unzureichende Inhibition auf verschiedenen Ebenen des motorischen Systems (*Berardelli et al., 1998*). Dementsprechend fanden *Ridding et al. (1995)* eine mit fokaler Dystonie assoziierte Veränderung der kortikalen Exzitabilität. Mittels TMS konnten sie zeigen, dass die kortikale Inhibition des primär motorischen Kortex (M1) bei Patienten mit fokaler Dystonie offenbar reduziert ist.

Übereinstimmend mit den Ergebnissen dieser Arbeit und denen anderer Studien (*Ikoma et al., 1996; Chen et al., 1997*) fanden auch *Hummel et al. (2002)* bei den untersuchten Patienten mit fokaler Dystonie eine veränderte inhibitorische Aktivität motorischer Areale. Bei den Dystonieklienten kam es während der Inhibitionsbedingungen, im Gegensatz zu den gesunden Probanden, zu keiner fokalen Zunahme der oszillatorischen Aktivität und zu keiner signifikanten Reduktion der kortikalen Exzitabilität unter Baseline-Niveau. Diese Daten stützen die Hypothese, dass eine defiziente kortikale Inhibition ein wesentlicher pathogenetischer Faktor der fokalen Dystonie ist. Sie

verdeutlichen darüber hinaus die Relevanz neurophysiologischer Studien zur Erfassung kortikaler Inhibitionsprozesse. Detailliertere Kenntnisse über deren physiologische Grundlagen bilden eine maßgebliche Voraussetzung für ein besseres Verständnis der Pathogenese einiger neurologischer Erkrankungen.

2.1.5 Bedeutung kortikaler Inhibition in den Neurowissenschaften

In den letzten Jahren wurden herausragende Fortschritte auf dem Gebiet der kortikalen Physiologie des Menschen gemacht. Neue bildgebende Verfahren wie Multikanal- EEG/MEG, PET und fMRI ermöglichen es uns heute, die Mannigfaltigkeit kortikaler Funktionen immer besser zu erfassen. Trotz dieser Weiterentwicklung bildgebender Verfahren ist unser Wissen über kortikale Korrelate inhibitorischer Kontrolle komplexen Verhaltens nach wie vor gering.

Bisherige Studien zu neurophysiologischen Prozessen während Inhibition verwendeten häufig Go/NoGo- Paradigmen (*Sasaki & Gemba, 1986; Hoshiyama et al., 1996; Naito & Matsumura 1996*). Go/NoGo- Paradigmen sind Reaktionszeitparadigmen, bei denen die Schnelligkeit der Bewegungsausführung im Vordergrund steht (*Shibata et al., 1997*). Bei einem Go/NoGo- Paradigma wird die Aufmerksamkeit eines Probanden durch ein Warnsignal (S1- Stimulus) auf die folgende Aufgabe gelenkt. Der S1- Stimulus bewirkt damit den Aufbau einer kurzfristigen Prä- Aktivierung. Auf den S1- Stimulus folgt nach sehr kurzer Zeit der S2- Stimulus, der entweder eine Go- oder eine NoGo- Information beinhaltet und auf den möglichst schnell reagiert werden soll. Während das Go- Signal den Probanden auffordert, eine motorische Reaktion auszuführen, z. B. in Form eines Tastendrucks, wird beim Auftauchen des NoGo- Signals die Unterdrückung dieser Reaktion verlangt. Die durch den S1- Stimulus induzierte Prä- Aktivierung wird folglich durch den S2- Stimulus verstärkt (Go) oder wieder in Richtung Baseline- Niveau reduziert (NoGo) (*Naito & Matsumura, 1996*).

Charakteristisch für Go/NoGo- Paradigmen ist darüber hinaus, dass die Probanden die motorische Aufgabe vor Beginn der Versuchsphase nicht

trainieren. Es handelt sich folglich um einfache motorische Aufgaben, die Präzision der Bewegung ist bei diesem Paradigmat von untergeordneter Bedeutung.

Anhand der genannten Eigenschaften wird deutlich, warum sich ein Go/NoGo-Paradigma nur sehr eingeschränkt zur Untersuchung komplexen erlernten motorischen Verhaltens bzw. dessen inhibitorischer Kontrolle eignet. So kommt es während der NoGo- Bedingung nicht zu einer gezielten Inhibition eines erlernten motorischen Gedächtnisinhaltes. Vielmehr wird hier unter Zeitdruck der dynamische Vorbereitungsprozeß einer einfachen motorischen Aufgabe inhibiert (*Naito & Matsumura, 1996*). Dies lässt vermuten, dass der Inhibition während NoGo- Bedingungen bzw. während der Unterdrückung erlernter motorischer Gedächtnisinhalte unterschiedliche kortikale Prozesse zugrunde liegen.

Für die Erfassung der Reaktionsinhibition stellt das Go/NoGo- Paradigma seit Jahren ein etabliertes Paradigma dar (*Sasaki & Gemba, 1986; Konishi et al., 1999; Liddle et al., 2001*). Hingegen gestaltet es sich offensichtlich schwieriger, geeignete Paradigmen für die Darstellung kortikaler Inhibitionsprozesse während erlernten komplexen Verhaltens zu finden.

Ein weiterer wesentlicher Grund für die unzureichende Kenntnis über die inhibitorische Kontrolle komplexen menschlichen Verhaltens liegt in der Schwierigkeit, inhibitorische Modulationen neuronaler Aktivität mit Hilfe nicht-invasiver Verfahren darzustellen. Die einzige bislang etablierte Methode, die häufig zur Demonstration kortikaler Inhibitionsprozesse eingesetzt wurde, ist die transkranielle Magnetstimulation, kurz TMS.

Bei der TMS handelt es sich um eine nicht- invasive Reizung einzelner Kortexareale. Zu diesem Zweck wird eine Magnetspule auf den Kopf gesetzt, die einen starken magnetischen Puls erzeugt. Dieser kurze Magnetimpuls depolarisiert die unter der Spule gelegenen Neurone in einem Umkreis von wenigen Millimetern (*Birbaumer & Schmidt, 2003*). Wird der motorische Kortex auf diese Weise gereizt, so sind unwillkürliche Kontraktionen des entsprechenden kontralateralen Muskels die Folge. Gemessen werden die so

genannten motorisch evozierten Potentiale (MEPs), welche die elektromyographische Antwort auf einen TMS- Puls darstellen und über den kortikospinalen Trakt induziert werden (*Rothwell et al., 1991; Rothwell, 1997*).

Neben der klinischen Bedeutung der TMS zur Bestimmung der Integrität des kortikospinalen Trakts, kommt dieser Methode seit Mitte der 90er Jahre des letzten Jahrhunderts eine immer wichtigere Rolle für die Messung verschiedener Aspekte kortikaler und kortikospinaler Exzitabilität zu (*Ziemann, 2001*). Eine bedeutende Domäne der TMS liegt dabei, wie bereits erwähnt, in der Untersuchung kortikaler Inhibitionsprozesse. Für deren Darstellung wurde in den letzten Jahren häufig die so genannten Doppelpuls- Technik angewandt. Bei dieser Technik wird ein erster TMS- Stimulus (S1) verwendet, der unterhalb der motorischen Schwelle* liegt und ein zweiter TMS- Stimulus (S2), der überschwellig ist. Liegt zwischen S1 und S2 ein kurzes Interstimulusintervall von nur 1-6 ms, so induziert S1 eine Reduktion der MEP- Amplitude. Ist das Interstimulusintervall hingegen länger (6- 20 ms), so resultiert hieraus eine Zunahme der MEP- Amplitude (*Kujirai et al., 1993; Ziemann et al., 1996*).

Entscheidend dabei ist, dass sowohl die Reduktion als auch die Zunahme der MEP- Amplitude auf kortikalen Mechanismen beruhen und aus diesem Grund auch als intrakortikale Inhibition (ICI) und als intrakortikale Faszilitierung (ICF) bezeichnet werden. ICI und ICF spiegeln offensichtlich die Aktivität inhibitorischer und exzitatorischer Neurone wieder, welche die Erregbarkeit kortikospinaler Neurone kontrollieren (*Kujirai et al., 1993; Ziemann et al., 1996; Nakamura et al., 1997; Di Lazzaro et al., 1998*).

Seit der Erstbeschreibung der Doppelpuls- Technik durch *Kujirai et al. 1993* konnte die Messung der ICI und ICF in zahlreichen Studien eingesetzt werden, um die Exzitabilität exzitatorischer und inhibitorischer Zellverbände des M1 unter verschiedenen physiologischen (*Ridding et al., 1995; Liepert et al., 1996; Gerloff et al., 1998a; Peinemann et al., 2000*) und pathophysiologischen (*Ridding et al., 1995; Ziemann et al., 1996; Chen et al., 1998; Siebner et al., 1999*) Bedingungen zu prüfen.

Ein bedeutender Nachteil dieser Methode besteht jedoch darin, dass mittels dieser Form der TMS im wesentlichen nur neuronale Prozesse innerhalb des

motorischen Systems erfasst werden können. Für eine umfassende Darstellung und Analyse kortikaler, aufgabenspezifischer Inhibition während komplexen motorischen Verhaltens bedarf es somit beispielsweise der Kombination von TMS und EEG (*Hummel et al., 2002*) oder metabolischer bildgebender Verfahren wie PET und fMRI, denen eine immer größere Bedeutung auf dem Gebiet der kognitiven Neurowissenschaften zukommt. Gleichwohl ist die Analyse inhibitorischer Prozesse mit Hilfe dieser Messmethoden bis heute nicht hinreichend entwickelt. Die Frage nach der Darstellbarkeit kortikaler Inhibition mittels dieser Verfahren wird kontrovers diskutiert. Einige Wissenschaftler vertreten so die Meinung, hämodynamische Veränderungen während inhibitorischer Aktivität könnten zu gering sein, um von PET oder fMRI erfasst werden zu können (*Waldvogel et al., 2000*). Andere gehen hingegen davon aus, dass inhibitorische Aktivität sehr wohl messbare hämodynamische Modulationen induziert (*Tagamets & Horwitz, 1998; Shmuel et al., 2002*). Um zu einer weiteren Klärung dieser Frage beizutragen, wurden im ersten Experiment der vorliegenden Studie die Auswirkungen kortikaler Inhibitionsprozesse auf das fMRI- Signal untersucht.

Aus den vorangegangenen Kapiteln wird offensichtlich, dass komplexes menschliches Verhalten nicht allein durch exzitatorische neuronale Aktivität geregelt werden kann. Für einen adäquaten Bewegungsablauf ist die inhibitorische Aktivität mindestens ebenso wichtig, wie die exzitatorische. Umso erstaunlicher scheint es, dass die Physiologie kortikaler Inhibitionsprozesse und ihre Darstellbarkeit in bildgebenden Verfahren bisher vergleichsweise wenig erforscht sind. Angesichts der Relevanz inhibitorischer Aktivität ergibt sich hier ein großes Potential für neue Forschungsansätze.

* Unter der motorischen Schwelle definiert man jene minimale Reizstärke, die im entspannten Muskel ausreicht, um mit einer mindestens 50%igen Wahrscheinlichkeit ein kleines MEP (> 50 μ V) zu induziern (*Ziemann, 2001*).

2.2 Motorik

2.2.1. Klassifizierung verschiedener Bewegungsarten

Bewegung und Gleichgewichtskontrolle sind grundlegende Verhaltenskomponenten, die Menschen und Tieren eine Lageänderung einzelner Gliedmaßen oder des gesamten Körpers im Raum ermöglichen. In Wissenschaft und Klinik wird die Gesamtheit aller vom ZNS kontrollierten Bewegungen häufig als Motorik bezeichnet.

Motorische Prozesse lassen sich hinsichtlich ihrer Komplexität und des Grades ihrer willkürlichen Kontrollierbarkeit in drei Klassen unterscheiden (*Kandel et al., 1996*).

Die einfachsten Bewegungen stellen die Reflexe dar. Reflexe sind durch einen Reiz auslösbare schnelle, stereotype Reaktionen, die sich der willkürlichen Kontrolle weitgehend entziehen.

Rhythmische Bewegungen wie laufen oder schwimmen stellen bereits deutlich kompliziertere motorische Verhaltensweisen dar, die durch eine Kombination von Merkmalen der Willkür- und Reflexhandlungen gekennzeichnet sind. Bei dieser Form der Motorik wird nur der Beginn und das Ende des Handlungsablaufs bewußt kontrolliert, während die Bewegung an sich eher stereotyper Natur ist und – einmal erlernt - zumeist fast automatisch abläuft.

Der komplexeste Bewegungstyp wird von den Willkürbewegungen wie beispielsweise dem Autofahren oder Klavierspielen verkörpert, welche präzise, zweckbestimmt und zielgerichtet sind. Zu den Charakteristika der Willkürbewegungen gehört es, dass sie zumeist erlernt werden müssen und ihre Ausführungen durch Übung verbessert werden können (*Karni, 1996*).

2.2.2. Funktionelle Organisation des sensomotorischen Systems

An der Steuerung und der Kontrolle der Willkürmotorik sind verschiedene Regionen des ZNS beteiligt, zu denen das Rückenmark, der Hirnstamm, das Kleinhirn, die Basalganglien und vor allem der Neokortex zählen.

Lange Zeit war man der Auffassung, dass das motorische System eine strikte Hierarchie aufweisen würde. Entsprechend dieser Vorstellung wird die unterste und fundamentalste Struktur in dieser Hierarchie durch das Rückenmark eingenommen, welches sowohl für Willkürbewegungen als auch für Reflexhandlungen die letzte Entscheidungsinstanz ist. Die Axone der Motoneurone des Rückenmarks führen direkt zur Muskulatur und repräsentieren damit die gemeinsame Endstrecke aller absteigenden motorischen Bahnen. Die nächste Instanz dieser Hierarchie stellt der Hirnstamm dar, der eine wichtige Rolle für die Bewegungskontrolle spielt. Die oberste Instanz wird durch den Neokortex repräsentiert, der von essentieller Bedeutung für die Entwicklung und Durchführung komplexer Bewegungsabläufe ist.

In den letzten Jahren geht man jedoch zunehmend davon aus, dass diese Doktrin einer hierarchischen Ordnung des motorischen Systems nur bedingt zutrifft. Ein reibungsloser Bewegungsablauf zweckbestimmter Handlungen scheint vielmehr durch die Interaktion zwischen sensorischen Einflüssen und den zahlreichen motorischen Instanzen gewährleistet zu werden. Die verschiedenen funktionellen Strukturen des motorischen Systems verarbeiten unterschiedliche Aspekte der Willkürmotorik (*Geyer et al., 2000*) und kooperieren über Querverbindungen mit den übrigen motorischen Instanzen (*Kolb & Wishaw, 1993*).

Große Gebiete des Neokortex sind in die Planung und Implementierung komplexer motorischer Abläufe involviert. Diese Areale bilden den motorischen Kortex bestehend aus dem primär motorischen Kortex, dem prämotorischen Kortex und supplementär motorischen Arealen. Weitere wichtige Zentren für die Willkürmotorik stellen der präfrontale Kortex, der posterior- parietale Kortex, das Kleinhirn und die Basalganglien dar. Diese Strukturen interagieren mit den

verschiedenen Ebenen des sensomotorischen Systems und üben wichtige koordinative und modulierende Funktionen aus.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit sequentiellen Fingerbewegungen, d. h. mit komplexen motorischen Aufgaben. Da für den Erwerb und die Ausführung dieser Bewegungen der motorische Kortex eine herausragende Rolle spielt (*Donoghue & Sanes, 1994; Georgopoulos, 1994, Gerloff et al., 1998b*) soll im Folgenden besonderes Gewicht auf die Betrachtung dieser motorischen Struktur gelegt werden und die Beteiligung einzelner seiner Areale an der Bewegungsplanung, -koordination und – ausführung näher erläutert werden. Abschließend erfolgt eine kurze Beschreibung der funktionellen Bedeutung der sensorischen Integrationszentren.

2.2.3. Phylogenetische und ontogenetische Entwicklung des motorischen Kortex

Unter phylogenetischen Gesichtspunkten betrachtet, lässt sich eine Art Stufenentwicklung motorischer Fähigkeiten feststellen (*Kolb & Wishaw, 1993*). Während einfach entwickelte Lebewesen wie Fische nur Ganzkörperbewegungen ausführen können, sind Amphibien bereits in der Lage, ihre Gliedmaßen gezielt zur Fortbewegung zu nutzen. Bei den Säugern sind die koordinierten und unabhängigen Bewegungen einzelner Gliedmaßen weiter perfektioniert. Die höchste phylogenetische Entwicklungsstufe haben jedoch die Primaten erreicht. Nur sie besitzen die feinmotorische Fähigkeit, selbst die einzelnen Finger unabhängig voneinander zu bewegen.

Diese phylogenetische Stufenentwicklung motorischer Fähigkeiten geht mit einer parallelen Entwicklung von Gehirnstrukturen einher, welche die jeweiligen Bewegungsabläufe ermöglichen. So lassen sich subkortikale motorische Systeme, die bei der Initiierung von Ganzkörperbewegungen eine wesentliche Rolle spielen, bereits bei phylogenetisch „alten“ Lebewesen finden. Hingegen ist für höher differenzierte motorische Fähigkeiten, wie die unabhängige Bewegung der Gliedmaßen, die Entwicklung der motorischen Systeme des

Neokortex nötig, wie sie erst bei höher entwickelten Lebewesen beobachtet werden kann.

Entsprechend den phylogenetischen Aspekten motorischer Entwicklungsprozesse, lässt sich auch aus ontogenetischer Perspektive die entscheidende Rolle des Motorkortex für koordinierte und differenzierte Bewegungsabläufe darstellen. So beschreibt die Entwicklung der Greifreaktion beim Kind wie sie von Twitchell im Jahre 1965 untersucht wurde, einen sequentiellen Prozeß (*Twitchell, 1965*). Während die Bewegung Neugeborener noch stark einer Ganzkörperbewegung ähnelt, lernt das Kind während der ersten Lebensmonate bereits nach Objekten zu greifen, schließt dabei jedoch noch simultan alle Finger. Eine differenzierte und gezielte Greifreaktion im Sinne des „Pinzettengriffs“, bei dem nur Daumen und Zeigefinger einer Hand benutzt werden, kann erst zwischen dem achten und elften Lebensmonat beobachtet werden.

Das morphologische Korrelat dieses motorischen Entwicklungsprozesses wird auf kortikaler Ebene durch den Grad seiner Myelinisierung gebildet. Die Myelinisierung kleiner motorischer Fasern geht mit dem Beginn der Greifreaktion einher. Die Fähigkeit zum Pinzettengriff ist auf kortikaler Ebene durch die Myelinisierung der Axone der Betz- Riesenzellen des primär motorischen Kortex gekennzeichnet.

Die Reifung des motorischen Kortex und die dazu zeitlich parallel verlaufende Differenzierung von Bewegungsabläufen verdeutlicht noch einmal die herausragende Rolle des Motorkortex für den Erwerb komplexer motorischer Fähigkeiten.

2.2.4. Zentrale Komponenten des motorischen Systems

Der Motorkortex setzt sich aus mehreren Arealen zusammen. Es sind dies der primär motorische und der prämotorische Kortex, sowie supplementär motorische Areale. All diese Strukturen sind reziprok miteinander verbunden, wobei prämotorische und supplementär motorische Regionen überwiegend auf

den primär motorischen Kortex projizieren, welcher seinerseits über kortikospinale Efferenzen die Kontrolle über Hirnstamm und Rückenmark übernimmt.

Im Folgenden sollen zunächst die angesprochenen Areale des motorischen Kortex und ihre funktionelle Bedeutung für die Planung, Initiierung und Durchführung motorischer Prozesse einzeln betrachtet werden. Anschließend soll ein kurzer Überblick über den präfrontalen Kortex, den posterior- parietalen Kortex, das Cerebellum und die Basalganglien gegeben werden. Diese sekundär motorischen Strukturen stellen wesentliche Instanzen für die Kontrolle und Präzision willkürlicher Bewegungen dar.

2.2.4.1 Primär motorischer Kortex (M1)

Der primär motorische Kortex, auch als M1 bezeichnet, entspricht der Area 4 nach Brodmann und liegt auf dem Gyrus praecentralis des Frontallappens. An der medialen Hemisphärenoberfläche erstreckt er sich bis oberhalb des Sulcus cinguli.

Wie *Penfield und Boldery 1937* durch elektrische Stimulation des primär motorischen Kortex an wachen Patienten während neurochirurgischer Eingriffe feststellen konnten, weist der primär motorische Kortex wie der primär sensorische Kortex eine somatotope Gliederung auf. Alle Körperteile sind somit so auf dem primär motorischen Kortex repräsentiert, dass eine lokale Reizung an der Hirnrinde zu einer Kontraktion der entsprechenden kontralateralen Muskeln führt.

Diesen somatotopen Aufbau des primär motorischen Kortex beim Menschen bezeichnet man als motorischen Homunculus (Abb.2.2), der sich folgendermaßen darstellt: Die untere Extremität ist auf der medialen Hemisphärenoberfläche und an der Mantelkante repräsentiert. Nach lateral folgen der Rumpf und die obere Extremität. Auffällig sind die beim humanen primär motorischen Kortex überproportional groß erscheinenden kortikalen

Felder für die Hand- und Fingerrepräsentation. Dieses Phänomen spiegelt die herausragende Bedeutung der Handmotorik beim Menschen wider.

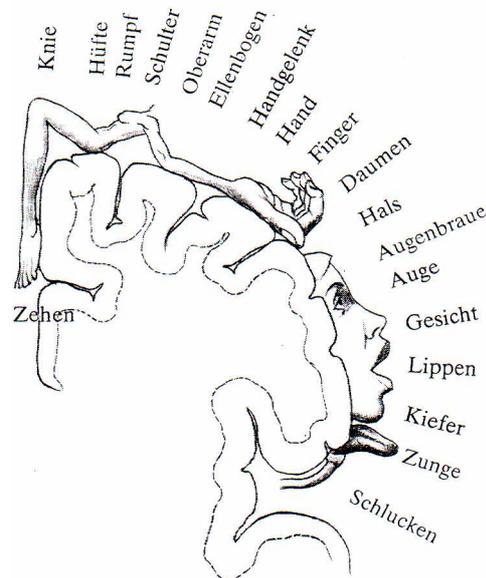


Abb.2.2: Der motorische Homunculus: die somatotopie Gliederung des primär motorischen Kortex des Menschen. (modifiziert nach *Thompson, 2001*)

Histologisch weist der primär motorische Kortex eine Besonderheit auf, die ihn von den übrigen motorischen Kortexarealen unterscheidet und seine Sonderstellung innerhalb des motorischen Systems hervorhebt. Diese histologische Besonderheit liegt in den großen Pyramidenzellen (Betz-Riesenzellen) der Lamina V. Der Dendritenbaum dieser Zellen ist besonders ausgeprägt und weit verzweigt. Im Gegensatz zu anderen Pyramidenzellen entspringt er nicht nur apikal und basal des Somas, sondern vom gesamten Zelleib. Dank dieser morphologischen Gegebenheit wird eine große rezeptive Oberfläche für synaptische Kontakte geschaffen.

Das myelinisierte Axon der Betz- Riesenzellen ist extrem lang und schafft durch fehlende synaptische Umschaltung eine direkte und damit schnellleitende absteigende Bahn zum Hirnstamm und in das Rückenmark. Diese monosynaptischen Verbindungen ermöglichen eine direkte Kontrolle des M1

über die Alpha- Motoneuronen und schaffen damit die Basis für differenzierte Bewegungsabläufe.

Entdeckt wurde der primär motorische Kortex als ein für die Bewegungssteuerung wesentliches Areal bereits 1870 durch *Gustav Fritsch* und *Eduard Hitzig*. Sie konnten bei der Reizung des vorderen Teils der Großhirnrinde von Hunden Muskelbewegungen der jeweils kontralateralen Seite beobachten.

Untersuchungen an wachen Affen konnten in den sechziger Jahren des letzten Jahrhunderts zeigen, dass die Neurone des primären motorischen Kortex bereits 100- 200 ms vor der Kontraktion der an einer Bewegung beteiligten Muskeln aktiviert werden (*Kandel et al., 1996*). Dies lässt vermuten, dass der primäre motorische Kortex unmittelbar an der Initiierung einer Bewegung beteiligt ist.

Der primär motorische Kortex erhält Rückmeldungen aus allen anderen motorischen Arealen sowie aus dem somatosensorischen Kortex, dem Kleinhirn, den Basalganglien, dem Hirnstamm und dem Rückenmark. Er wird somit umfassend über die Situation des Körpers im Raum und die Folgen der von ihm initiierten Bewegungen informiert. Dieser eindrucksvolle Schaltkreis garantiert die funktionell wichtige Kontrolle komplexer Bewegungsmuster durch den primär motorischen Kortex.

Neben der Bewegungsvorbereitung und deren Kontrolle ist der primäre motorische Kortex für die Einstellung der Kontraktionskraft (*Georgopoulos et al., 1992*) und der Bewegungsrichtung zuständig. Die Impulsfrequenz kortikaler primär motorischer Neurone reguliert die Kontraktionskraft: Je höher die Frequenz eines an der Bewegung beteiligten Neurons, desto stärker ist die Kontraktionskraft des entsprechenden Muskels.

Die Bewegungsrichtung wird hingegen nicht von der Aktivität einzelner Neurone bestimmt. Vielmehr sind die Neurone des primär motorischen Kortex zu funktionellen Säulen angeordnet (*Keller, 1993*), wobei jede Säule für die Steuerung eines bestimmten Muskels verantwortlich ist. Die

Bewegungsrichtung wird infolgedessen durch die koordinierte Aktivierung einer solchen Gesamtpopulation kortikaler Zellen vorgegeben (*Georgopoulos et al., 1986*).

Nach lokalen Läsionen des primär motorischen Kortex kommt es zu Bewegungseinschränkungen der kontralateralen Extremität, wobei besonders die Durchführung schneller Folgebewegungen betroffen ist. Einige Zeit nach umschriebenen Läsionen der Area 4 kann jedoch ein Rückgang der beschriebenen Symptomatik beobachtet werden. Eine Unvermögen, die Finger oder Zehen einzeln zu bewegen bleibt hingegen häufiger bestehen (*Schieber, 1990*). Die Fähigkeit zu Präzisionsgreifen und raschen Fingerfolgebewegungen wie beispielsweise beim Klavierspielen sind folglich eingeschränkt. Diese Ausfallssymptome unterstreichen noch einmal die herausragende Bedeutung des primären motorischen Kortex für die Feinkontrolle komplexer Willkürbewegungen der kontralateralen Extremität, besonders die der Finger (*Kawashima & Fukuda, 1994; Donoghue & Sanes, 1994*).

Zusammengefasst bestehen die Aufgaben des primären motorischen Kortex als eine wichtige Instanz für komplexe Willkürbewegungen in der Kontrolle von motorischen Handlungen, der Kraftregulierung (*Fu et al., 1995; Taira et al., 1996*) und der Koordination der Bewegungsrichtung (*Alexander & Crutcher, 1990*). An dieser Stelle sei auch noch mal auf die ausgeprägte kortikale Hand- und Fingerrepräsentation innerhalb von M1 hingewiesen, welche seine bedeutende Rolle für komplexe feinmotorische Fähigkeiten reflektiert (*Rao et al., 1993; Kawashima & Fukuda, 1994; Gerloff et al., 1998b*).

2.2.4.2. Supplementär motorischer Kortex (SMA)

Der supplementärmotorische Kortex (SMA) dehnt sich auf der medialen Hemishärenhälfte rostral des motorischen Kortex aus und reicht wie dieser bis zum Gyrus cinguli.

Roland et al. konnten in den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts zeigen, dass der SMA bei komplexen motorischen Aufgaben eine besondere Bedeutung zukommt (*Roland et al., 1980*). Sie maßen die Aktivität dieses Kortexareals, bzw. die Durchblutung als deren metabolisches Korrelat, während drei verschiedener Tätigkeiten mit unterschiedlichem Schwierigkeitsgrad. Die Aufgaben der Probanden bestanden darin, einen Finger zu krümmen, eine Folge von einzelnen Fingerbewegungen auszuführen und schließlich diese Fingersequenzen rein mental zu wiederholen. Während der Fingerbeugung erhöhte sich die Durchblutung sowohl des primär sensorischen Kortex als auch die des primär motorischen Kortex, nicht jedoch die der SMA. Bei der komplizierten Bewegungsfolge der Finger konnten sie jedoch eine zusätzliche bilaterale Aktivierung der SMA beobachten. Die mentale Wiederholung der Bewegung führte letztlich ausschließlich in der SMA zu einer erhöhten Durchblutung.

Diese Ergebnisse verdeutlichen die Funktion der SMA für die Planung komplexer Bewegungsmuster, wobei es nicht von Bedeutung ist, ob die Bewegung tatsächlich ausgeführt wird. Neuere Studien deuten hingegen darauf hin, dass die SMA nicht nur an komplexen motorischen Prozessen beteiligt ist, sondern auch in die Vorbereitung und Ausführung einfacher Bewegungsabläufe involviert ist (*Boecker et al., 1994; Roland & Zilles, 1996*). Das Ausmaß ihrer Aktivität wird jedoch mit zunehmender Komplexität der Bewegungsaufgabe gesteigert (*Deiber et al., 1996; Shibasaki et al., 1993*).

Die SMA beeinflusst ipsi- und kontralateral die peripheren Zielorgane. Sie ist damit wesentlich an der Planung und Ausführung bimanueller Bewegungen beteiligt (*Andres et al., 1999*). Das klinische Bild einer Läsion der SMA äußert sich dementsprechend in Defiziten hinsichtlich der Feinmotorik und der Koordination bimanueller Bewegungen.

2.2.4.3. Prämotorischer Kortex (PMC)

Der prämotorische Kortex (PMC) liegt auf der lateralen Hemisphärenhälfte rostral des primär motorischen Kortex und bildet an der Mantelkante eine Grenze mit dem supplementärmotorischen Kortex. Der PMC und die SMA entsprechen zusammen etwa der Area 6 nach Brodmann.

Der PMC ist afferent vor allem mit dem posterior- parietalen Kortex (PPC) verbunden (*Haslinger et al., 2002*) und efferent mit dem primären motorischen Kortex (*Pandya & Vignolo, 1971; Matelli et al., 1986*). Aufgrund dieser Verbindungen kommt ihm eine wichtige Aufgabe bei der Einbindung taktiler und propriozeptiver Informationen in die Steuerung einer Bewegung zu (*Boecker et al., 1995, O'Sullivan et al., 1994*). Seine Aktivierung korreliert folglich mit der Vorbereitung und der sensorischen Kontrolle willkürlicher Bewegungen (*Wise, 1985; di Pellegrino & Wise, 1993*), wobei er vor allem an der Generierung komplexer Handlungen wesentlich beteiligt ist (*Chen et al., 1997; Catalan et al., 1998; Haslinger et al., 2002*).

2.2.4.4 Präfrontaler Kortex (PFC)

Der präfrontale Kortex besteht (PFC) aus neokortikalen Anteilen des Frontallappens, welche sich rostral der prämotorischen Rinde bis ganz zum Frontalpol erstrecken. Er erhält Afferenzen aus nahezu allen anderen Großhirnarealen und ist efferent gleichermaßen mit zahlreichen kortikalen Arealen verbunden, sowie mit dem Thalamus und anderen subkortikalen Strukturen (*Miller & Cohen, 2001*). In Anbetracht dieser anatomischen Voraussetzungen ist der PFC nahezu prädestiniert, um als Kontrollregion über verschiedene kortikale Verarbeitungsprozesse zu fungieren. So wird ihm denn auch funktionell eine herausragende Rolle für höhere psychische und geistige Leistungen des Menschen zugeschrieben (*Baddley, 1992; Jonides et al., 1993; Petrides et al., 1993; McCarthy et al., 1994*). In Übereinstimmung mit dieser Annahme kamen zahlreiche Studien zu dem Ergebnis, dass der PFC

maßgeblich an kognitiven Kontrollmechanismen, Reaktionsselektion und – inhibition beteiligt ist (Konishi et al., 1999; Rowe et al., 2000; Jiang & Kanwisher, 2003; Koechlin et al., 2003; Schumacher et al., 2003). Andere funktionell bildgebende Studien konnten darüber hinaus zeigen, dass der PFC zusammen mit dem PPC aktiviert ist, wenn Probanden explizit ein neues motorisches Verhaltensmuster erlernen (Jenkins et al. 1994; Schlaug et al., 1994; Grafton et al., 1995; Jueptner et al., 1997a).

Zusammenfassend kommt dem PFC in seiner Funktion als Kontrollregion für kognitive Fähigkeiten eine besondere Bedeutung für den Erwerb und die Aufrechterhaltung neuer Informationen zu (Baddeley, 1992; Weinberger, 1993; Fuster, 1993). Dieser funktionelle Aspekt des PFCs wird durch Beobachtungen an Patienten mit Läsionen des PFCs unterstrichen. So kann bei den Betroffenen neben einer gravierenden Persönlichkeitsveränderung auch eine deutliche Minderung der intellektuellen Fähigkeit, des psychischen wie des motorischen Antriebs, der Ausdauer und der Konzentrationsfähigkeit beobachtet werden (Freedman & Oscar-Berman, 1986; Owen et al., 1990; Burgess & Shallice, 1996).

2.2.4.5 Posterior- parietaler Kortex (PPC)

Der posterior- parietale Kortex (PPC) wird von den Area 5, 7, 39 und 40 nach Brodmann gebildet und erhält seine afferenten Zuströme sowohl aus dem primär sensorischen Kortex als auch aus den visuellen, akustischen und vestibulären Systemen. Efferent ist er mit präfrontalen und prämotorischen Arealen verbunden (Johnson et al., 1989). Die eingehenden sensorischen Informationen werden vom PPC aufgearbeitet und über den prämotorischen Kortex an den primär motorischen Kortex weitergeleitet, so dass dieser sie optimal für eine räumliche Koordination des Bewegungsablaufes nutzen kann. Dem PPC kommt damit eine wichtige Rolle für die Integration sensorischer Informationen in motorische Handlungsabläufe zu (Caminiti et al., 1996; Sadato et al., 1996). Diese Funktion des PPC gewinnt vor allem mit steigender

Komplexität der Bewegung an Bedeutung (*Wexler et al., 1997; Catalan et al., 1998*). Dies wird auch anhand des klinischen Bildes nach Läsionen des PPC offensichtlich. Betroffene Patienten weisen erhebliche Schwierigkeiten bei Bewegungen auf, die einer exakten räumlichen Koordination bedürfen.

2.2.4.6 Cerebellum

Das Cerebellum erhält Afferenzen aus nahezu allen Teilen des ZNS und projiziert seinerseits hauptsächlich zu dem motorischen Kortex und dem Hirnstamm. Aufgrund dieser morphologischen Gegebenheit besteht eine ausgeprägte Interaktion des Cerebellums mit sowohl motorischen als auch sensorischen Strukturen. Hieraus ergibt sich die funktionelle Bedeutung des Cerebellums als wichtige Kontroll- und Modulationsinstanz bei geplanten wie bereits stattfindenden Bewegungen (*Catalan et al., 1998*).

Das Cerebellum ist wesentlich an der Vorbereitung (*Kim et al., 1994*) und Ausführung motorischer Prozesse beteiligt, wobei ihm eine herausragende Rolle bei der präzisen zeitlichen und räumlichen Koordination von Bewegungsabläufen zukommt (*Jueptner et al., 1995; Penhune et al., 1998*). Darüber hinaus konnten neuere Studien zeigen, dass cerebelläre Schaltkreise durch Erfahrung verändert werden können (*Raymond et al. 1996; Thach et al. 1996*). Diese plastische Kapazität läßt eine Beteiligung des Cerebellums beim Erlernen motorischer Aufgaben vermuten (*Llinas & Welsh, 1993; Friston et al., 1992; Jueptner et al., 1997b*).

Die Bedeutung des Cerebellums erschließt sich auch anhand des klinischen Bildes nach Kleinhirnläsionen. Cerebelläre Schädigungen rufen Symptome hervor, die heute zusammenfassend als Ataxie bezeichnet werden und erstmals Anfang des letzten Jahrhunderts von Gordon Holmes beschrieben wurden (Übersicht bei *Kandel et al., 1996*). Er fand bei Untersuchungen von Patienten aus dem Ersten Weltkrieg mit Schußverletzungen des Kleinhirns deutliche Koordinationsstörungen bei der Ausführung von Willkürbewegungen. Diese äußerten sich u.a. in einer verzögerten Bewegungseinleitung, einem

gestörten Bewegungsausmaß und einem Kontrollverlust bezüglich Kraft, Geschwindigkeit und Gleichgewicht.

2.2.4.7 Basalganglien

Die Basalganglien sind ein subkortikales Kerngebiet, das sich aus folgenden Strukturen zusammensetzt: dem Striatum, bestehend aus Nucleus caudatus und Putamen, dem Globus pallidus, sowie dem Nucleus subthalamicus und der Substantia nigra.

Die Basalganglien erhalten Eingänge aus zahlreichen Gebieten der Großhirnrinde und leiten ihre Informationen via Thalamus an motorische Kortexareale weiter (*Middleton & Strick, 1994*). Als Teil eines Schaltkreises, der den Motorkortex mit zahlreichen anderen neokortikalen Arealen verbindet, kommt ihnen somit, ähnlich dem Cerebellum, eine wichtige Funktion bei der Bewegungskontrolle zu (*Kolb & Wishaw, 1993*). Die Hauptaufgabe der Basalganglien liegt dabei in der Feinabstimmung der Planung und Initiierung komplexer Willkürbewegungen. Es wird vermutet, dass die Basalganglien wesentlich an einer gezielten Bewegungsselektion beteiligt sind, indem sie bestimmte Bewegungen erleichtern, andere hingegen unterdrücken (Übersicht bei *Kandel et al., 1996*).

2.3 Neuronale Plastizität und ihre Rolle für Lernen und Gedächtnis

„Übung macht den Meister“- dieser Rat hat wohl die meisten von uns schon als Kind an den Rand der Verzweiflung gebracht, wenn die ersten Fahrversuche mit dem Fahrrad einmal mehr mit aufgeschürften Knien endeten. Dennoch liegen dieser Volksweisheit Erfahrungswerte zugrunde, die jeder an sich selbst beobachten kann. So kann die Lösung motorischer Aufgaben, wie beispielsweise das Spielen von Fingersequenzen, durch Wiederholung wesentlich verbessert werden (*Karni, 1996*). Dabei kommt es solange zu einer Leistungssteigerung, bis die Geschicklichkeit in der Bewegungskontrolle ein hohes Level erreicht hat. Wie sich bereits aus dem alltäglichen Leben nachvollziehen lässt, können einmal erlernte motorische Fähigkeiten, wie z. B. das Auto- oder Fahrradfahren, über lange Zeit aufrechterhalten werden. Diese Tatsache lässt vermuten, dass Training lang anhaltende Veränderungen kortikaler Verarbeitungsprozesse bewirkt, die sich in einer Verbesserung der Performance widerspiegeln. Diese Form der neuronalen Plastizität bildet eine wesentliche Voraussetzung für die lebenslange Fähigkeit des Menschen, neue (motorische) Fertigkeiten zu erlernen. Da die vorliegende Studie der Untersuchung kortikaler Prozesse nach Erlernen komplexer Fingerbewegungen diente, liegt der Schwerpunkt der folgenden Kapitel auf der Betrachtung kortikaler Modulationen während motorischen Lernens. Dabei erfolgt zunächst die Auseinandersetzung mit den Fragen, in welchen Arealen des Gehirns es während motorischen Lernens zu Veränderungen kommt und wie sich die zeitliche Dynamik dieser Veränderungen gestaltet. Anschließend soll näher auf die zellbiologischen Grundlagen neuronaler Plastizität eingegangen werden.

2.3.1. Aufgabenspezifische Modulationen sensomotorischer Repräsentationen

Im Gegensatz zu der früher vorherrschenden Überzeugung, motorische und sensorische Repräsentationen des ausgereiften Gehirns seien statisch fixiert (*Hubel & Wiesel, 1977*), geht man heute vielmehr davon aus, dass sie

dynamisch aufgebaut und aufrechterhalten werden (*Garraghy und Kaas, 1992*). In Abhängigkeit von der individuellen Nutzung sensorischer und motorischer Systeme ist die funktionelle Architektur des Gehirns zeit Lebens Modulationen unterworfen (*Kaas, 1991*). Diese, auch am ausgereiften Gehirn noch nachweisbare Form der Plastizität, kann durch unterschiedliche Gegebenheiten induziert werden.

Zum einen können durch periphere oder kortikale Verletzungen Reorganisationsprozesse ausgelöst werden (*Pons et al., 1991; Donoghue et al., 1990*), welche heute mit klinisch- funktionellen Verbesserungen assoziiert werden (*Weiller et al., 1993; Rossini et al., 1998*). Zum anderen kann die Ausdehnung sensorischer und motorischer kortikaler Repräsentationsfelder durch Training zunehmen (*Merzenich und Sameshima, 1993*). Diese gebrauchts- abhängige Form der Plastizität spielt besonders bei motorischen Lernprozessen eine wichtige Rolle.

Die trainings- induzierten strukturellen Veränderungen sensorischer und motorischer Repräsentationsfelder sind dabei in ihrer lokalen Ausbreitung aufgabenspezifisch. So konnten *Recanzone et al. 1992* bei Affen, die eine taktile Aufgabe trainierten, nach einiger Zeit eine Verbesserung der Performance, im Sinne einer gesteigerten Diskriminationsfähigkeit, feststellen, sowie eine gleichzeitige Ausweitung des an der Aufgabe beteiligten somatosensorischen Areales (Area 3b). Dementsprechende Beobachtungen konnten auch hinsichtlich der Modulation motorischer Areale beim Training neuer Bewegungsabläufe gemacht werden. Dabei scheint dem primär motorischen Kortex eine wichtige Rolle für motorisches Lernen zu zukommen. Hierauf deuten zahlreiche Studien hin, die mittels unterschiedlicher Methoden wie PET (*Grafton et al., 1992; Honda et al., 1998*), fMRI (*Karni et al., 1995*) und TMS (*Pascual- Leone et al., 1995; Muellbacher et al., 2001*) Veränderungen innerhalb von M1 während des Erwerbs neuer komplexer motorischer Fähigkeiten fanden. Die beobachtete zunehmende Ausdehnung und Aktivitätssteigerungen des primär motorischen Kortex korrelierte mit einer verbesserten Performance. Dieses Phänomen legt eine aktive Beteiligung von M1 an motorischen Lernprozessen nahe.

Weitere Studien konnten zeigen, dass neben M1 auch andere Strukturen des motorischen Systems für Lernprozesse essentiell sind. Das Erlernen bisher unbekannter Bewegungsabfolgen führt so z. B. zu einer Aktivitätssteigerung des prämotorischen Kortex (*Halsband & Freund, 1990; Jenkins et al., 1994; Sadato et al., 1996*) und der SMA (*Leonardo et al., 1995*). Darüber hinaus scheinen auch dem posterior parietalen Kortex (*Jenkins et al., 1994; Grafton et al., 1995; Sadato et al., 1996*) und dem somatosensorischen Kortex (*Sakamoto et al., 1989; Pavlides et al., 1993; Honda et al., 1998*) als Integrationszentren sensorischer Informationen, eine wesentliche Bedeutung für das Erlernen und die Kontrolle komplexer Bewegungen zu zukommen.

Haslinger et al. (2001) konnten mittels fMRI eine aufgabenspezifische Verstärkung eines prämotorischen- cerebellären- parietalen Schaltkreises in Verbindung mit unilateralen Fingersequenzen zunehmender Länge und Komplexität nachweisen.

Abschließend läßt sich festhalten, dass sich das Erlernen neuer komplizierter Bewegungsabläufe nicht mit rein prozeduralem Lernen gleichsetzen läßt. Prozedurales Lernen dient dem Erwerb einfacher Fertigkeiten, ist eher reflexiver Natur und erfolgt, im Gegensatz zu deklarativem Lernen, zumeist ohne Mitwirken des Bewußtseins. Komplexe Bewegungen unterscheiden sich jedoch von einfachen Bewegungen durch eine zusätzliche kognitive Komponente, wie z.B. der Fähigkeit zur Bewegungsselektion. Motorisches Lernen, zumindest jenes komplexer Bewegungsabläufe, stellt somit einen eigenen Vorgang dar, an dem zahlreiche kortikale Strukturen, wie M1, SMA, PMC, PFC und PPC, beteiligt sind. Die Ausdehnung und der Aktivierungsgrad dieser motorischen Areale kann dabei trainings- induziert moduliert werden.

2.3.2. Zeitliche Dynamik neuronaler Plastizität

Die Reorganisation somatosensorischer rezeptiver Felder wie auch die motorischer kortikaler Areale konnte in zahlreichen Studien bereits wenige Minuten bis Stunden nach Nervenläsionen nachgewiesen werden (*Sanes et al.,*

1992; Gilbert & Wiesel, 1992). Entsprechendes gilt auch für Veränderungen innerhalb von M1 während motorischen Lernens. *Karni et al. (1995)* konnten mittels fMRI zeigen, dass sich der Erwerb neuer motorischer Fähigkeiten offenbar in zwei Phasen vollzieht. Bereits wenige Minuten nach Trainingsbeginn einer Fingersequenz konnten sie eine Aktivitätssteigerung des M1 beobachten. Nach kontinuierlichem Training dieser Sequenz kam es zu einer weiteren deutlichen Aktivitätszunahme in M1. Dieser zeitlichen Dynamik kortikaler Plastizität liegen offenbar zwei unterschiedliche Mechanismen zugrunde.

Zum einen können durch Lernen induzierte Modulationen sensorischer und motorischer Repräsentationsfelder durch eine Demaskierung bereits bestehender horizontaler neuronaler Verbindungen entstehen (*Jacobs & Donoghue, 1991*). Diese horizontalen Verbindungen sind im Regelfall durch so genannte „feed-forward“- Inhibitionsmechanismen unterdrückt, welche von lokalen inhibitorischen Zellverbänden generiert werden (*Donoghue, 1995*). Auf einen entsprechenden Reiz hin können diese kortikokortikalen Verknüpfungen jedoch in Minutenschnelle demaskiert werden. Infolgedessen dient dieser Mechanismus möglicherweise dem schnellen Lernen.

Zum anderen können sich plastische Veränderungen in Form von Effizienzsteigerungen bereits existierender Synapsen darstellen (*Bear & Malenka, 1994*). Die Verbesserung der synaptischen Übertragung wird dabei unter anderem durch die Ausbildung neuer Spines an den postsynaptischen Dendriten ermöglicht. Diese strukturellen Modulationen an bereits bestehenden Synapsen können jedoch frühestens nach 30 Minuten beobachtet werden (*Engert & Bonhoeffer, 1999*). Diese zeitliche Dynamik lässt eine Beteiligung der genannten morphologischen Veränderungen an der langsameren Lernphase wahrscheinlich erscheinen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass präexistente horizontale Verbindungen zwischen lokalen Neuronenpopulationen ein Netzwerk bilden, welches durch kurzfristige Erfahrung demaskiert und durch kontinuierliches Training selektiv verbessert werden kann. Dieses modulierbare Netzwerk kortikaler Zellen bildet die Grundlage für die lebenslange Fähigkeit zu lernen.

2.3.3 Neurobiologische Aspekte von Lernen und Gedächtnis

In den letzten Kapiteln wurde bereits daraufhin gewiesen, dass es sich bei unserem Nervensystem nicht wie einstmals angenommen um ein statisches Netzwerk von Schaltkreisen handelt. Vielmehr weiß man heute, dass die erfahrungsabhängige kortikale Plastizität nicht auf eine spezifische Entwicklungsphase beschränkt ist, sondern dass auch das ausgereifte Nervensystem noch über die Fähigkeit verfügt, seine funktionelle Architektur zu modifizieren (*Gilbert, 1993; Singer, 1995*). Es ist zu einer Interaktion mit seiner Umwelt in der Lage und kann durch deren Einflüsse verändert werden. Dabei können derlei adaptive Modulationen im Nervensystem unter anderem durch Lernen induziert werden (*Kaas, 1991; Karni, 1996*).

Unter Lernen versteht man den Prozess, mit dessen Hilfe der Organismus neue Kenntnisse oder Handlungsmuster erwirbt, die in seinem bisherigen Verhaltensrepertoire nicht vorhanden waren. Die Fähigkeit dieses Wissen zu speichern und abzurufen bezeichnet man als Gedächtnis.

Welche Art von neuronalen Veränderungen werden nun aber durch Lernen induziert, wo und wann kommt es zu diesen Prozessen und wie werden sie gespeichert? Diese Fragen beschäftigen Wissenschaftler bereits seit Jahrhunderten und die Erforschung kortikaler Informationsverarbeitung und –speicherung bringt auch heute noch immer neue Aspekte der Funktionsweise unseres Gehirns hervor. In den folgenden Kapiteln sollen Hebb's Theorie sowie neuere Forschungsergebnisse zu den zellulären und metabolischen Mechanismen, die ein lebenslanges Lernen und Gedächtnis ermöglichen, vorgestellt werden.

2.3.3.1 Hebb's Theorie der neuronalen Grundlagen von Lernen und Gedächtnis

Bereits im Jahre 1949 veröffentlichte D. O. Hebb seine Theorie zu den neurophysiologischen Grundlagen von Lernen und Gedächtnis. Jede aufgenommene Information stellt nach Hebb's Theorie (*Hebb, 1949*) einen

Aktivitätsfluß in einem bestimmten neuronalen Kreislauf dar. Demnach sind alle Zellen, die an der Verarbeitung, Speicherung und Wiedergabe einer bestimmten Information beteiligt sind, funktionell gekoppelt und bilden einen Zellverband (cell assembly). Erregungen, die von den Sinnesorganen ausgehend ins ZNS geleitet werden, müssen in diesen neuronalen Netzen, auch reverberatorischer Kreisverband (reverberatory circuit) genannt (*Birbaumer & Schmidt, 2003*), ungestört kreisen, um in Form einer Gedächtnisspur memoriert zu werden. Bedingungen für die Zirkulation einer Information in einem solchen Zellverband ist, so Hebb, dass zwei Neurone bei gleichzeitiger Aktivierung funktionell miteinander gekoppelt sind. „Wenn ein Axon der Zelle A [...] Zelle B erregt und wiederholt und dauerhaft zur Erzeugung von Aktionspotentialen in Zelle B beiträgt, so resultiert dies in Wachstumsprozessen oder metabolischen Veränderungen in einer oder in beiden Zellen, die bewirken, dass die Effizienz von Zelle A in bezug auf die Erzeugung eines Aktionspotentials in B größer wird.“ (zitiert nach *Kandel et al., 1996; S.700*)

Hebb kommt also zu dem Schluß, dass die Verbindung zwischen zwei simultan aktivierten Neuronen durch funktionelle Rückkoppelung gestärkt wird. Diese gesteigerte Erregung zwischen zwei Nervenzellen betrachtet Hebb als Voraussetzung für Lernen und Gedächtnis. Sie resultiert seiner Meinung nach entweder in einer Vermehrung synaptischer Endknöpfchen oder in einer durch metabolische Veränderungen induzierten gesteigerten Effizienz der Signalübertragung (*Kolb & Whishaw, 1993*). Diese Eigenschaften stellen nach heutigen Erkenntnissen ein grundlegendes Prinzip neuronaler Plastizität dar.

Schon damals postulierte Hebb, dass solche strukturellen und funktionellen Änderungen im Zellverband nur dann entstehen können, wenn eine wiederholte Aktivierung erfolgt. Um einen bleibenden Gedächtnisinhalt zu erzeugen, muss eine Erregung demnach mehrmals in einem Zellverband kreisen, um zu anhaltenden synaptischen Veränderungen zu führen.

Die Zeit der ungestörten Erregungszirkulation wird Konsolidierungsphase genannt und umfasst die Zeitspanne von Minuten bis hin zu Stunden. Die Existenz einer solchen Konsolidierungsphase konnte durch neurophysiologische Beobachtungen bestätigt werden. So fanden *Karni und*

Sagi (1993) bei gesunden Probanden in einer visuellen Aufgabe eine verzögerte Verbesserung der Performance. Sie konnten eine signifikante Leistungssteigerung etwa 6- 8 Stunden nach dem Training beobachten. Andere Studien wie die von *Brashers- Krug et al. (1996)* kamen zu ähnlichen Ergebnissen.

Darüber hinaus kann die Relevanz einer Konsolidierungsphase anhand klinischer Befunde unterstrichen werden. So kann es zu einem Verlust des Erinnerungsvermögens kommen, wenn Gehirnfunktionen unmittelbar nach dem Lernprozess unterbrochen werden und dadurch ein Konsolidierungsprozess verhindert wird (*Kolb & Whishaw, 1993*). Anhand der erläuterten Beobachtungen lässt sich die essentielle Bedeutung der Konsolidierungsphase für die Schaffung neuer Gedächtnisinhalte nachvollziehen.

Hebb stellte, aufbauend auf der von ihm vermuteten zeitlichen Dynamik der Informationsverarbeitung und –speicherung, eine eigene Theorie zu den Phänomenen des Kurz- und Langzeitgedächtnisses auf:

Die Reverberation einer neuen Information innerhalb eines neuronalen Netzes macht demzufolge die neuronale Grundlage des Kurzzeitgedächtnisses aus. Das Langzeitgedächtnis ist dagegen durch eine strukturell lang anhaltende Veränderung synaptischer Verbindungen gekennzeichnet, welche bei erneuter Aktivierung des entsprechenden Schaltkreises die synaptische Übertragung erleichtert. Diese Bahnung synaptischer Übertragung betrachtete Hebb als fundamentalen Mechanismus für Lernen und Gedächtnis.

2.3.3.2 Langzeitpotenzierung (LTP) als zelluläres Substrat der Gedächtnisbildung

Eine neurophysiologische Bestätigung für Hebb's Theorien zum Kurz- und Langzeitgedächtnis erbrachten die Arbeiten von Bliss und Lomo (*Bliss & Lomo, 1973*). Sie entdeckten im Jahre 1973, dass dem Kurz- und Langzeitgedächtnis unterschiedliche neurobiologische Mechanismen zugrunde liegen. Im

Hippocampus der Ratte untersuchten sie mittels elektrischer Reizung das Verhalten von Neuronen nach Stimulation. Dabei konnten sie feststellen, dass es je nach Art der Hirnstimulation zu einer kurz oder lang anhaltenden Veränderung synaptischer Übertragung kam. Bliss und Lomo fanden nach hochfrequenter Reizung eines Neurons eine sofortige Reaktionszunahme, die sie posttetanische Potenzierung nannten (*Bliss & Lomo, 1973*). Diese Reaktionsverstärkung wurde jedoch rasch schwächer und kehrte schließlich zu ihrem Ausgangswert zurück. Nach einer bestimmten tetanischen Reizung konnten sie jedoch beobachten, dass die Antwortstärke nicht auf ihren Ausgangswert zurückfiel, sondern über längere Zeit hinweg anhielt. Es kam nach intensiver hochfrequenter Stimulation des präsynaptischen Neurons zu einer lang anhaltenden Bahnung synaptischer Übertragung, die in einer Verstärkung der postsynaptischen Reaktion resultierte.

Dieses Phänomen der synaptischen Effizienzsteigerung wurde als Langzeitpotenzierung (long-term potentiation, LTP) bezeichnet. LTP gilt heute als eine Form aktivitätsabhängiger synaptischer Plastizität und ist ein essentieller Mechanismus für Lernen und Gedächtnis. Die Zeitspanne in der LTP nachgewiesen werden kann, reicht von Tagen bis hin zu Wochen (*Racine et al., 1983; Barnes, 1979; Douglas & Goddard, 1975*).

Schon damals wurde das Phänomen der posttetanischen Potenzierung mit dem Kurzzeitgedächtnis in Verbindung gebracht, während LTP mit dem Langzeitgedächtnis assoziiert wurde. In den folgenden Jahren und Jahrzehnten wurde die Frage nach den physiologischen Grundlagen für die neuronalen Veränderungen bei LTP zu einem zentralen Thema in der neurobiologischen Forschung.

Bereits Hebb hatte vermutet, dass auf struktureller oder metabolischer Basis eine Modifikation an Synapsen stattfinden müsste, um eine Effizienzsteigerung bei der Informationsübertragung und damit das Gedächtnis an sich zu ermöglichen.

Zahlreiche Arbeiten konnten zeigen, dass an der Generierung und Aufrechterhaltung von LTP verschiedene Mechanismen beteiligt sind.

Die Induktion von LTP benötigt neben einem postsynaptischen Kalziumeinstroms die Aktivierung metabotroper Glutamatrezeptoren sowie intrazelluläre second messengers (*Bliss & Collingridge, 1993; Madison et al., 1991; Siegelbaum & Kandel, 1991*). Detaillierte Untersuchungen zu den LTP zugrunde liegenden Mechanismen beschränkten sich zunächst auf die CA1-Region im Ammonshorn des Hippokampus. In diesem Areal fand man an den postsynaptischen Membranen zwei Typen von Kationenkanälen, welche durch Glutamat geöffnet werden: den kalziumdurchlässigen NMDA- Kanal und den kalziumimpermeablen Nicht- NMDA- Kanal (NMDA = N-Methyl- D- Aspartat). Glutamat bindet an beide Rezeptoren, kann aber den NMDA- Kanal nicht öffnen, da dieser im Ruhezustand durch Magnesium blockiert wird. Die Aktivierung des Nicht- NMDA- Rezeptors führt jedoch durch einen Kationeneinstrom zu einer Depolarisation der postsynaptischen Membran, welche die spannungsabhängige Blockierung des NMDA- Rezeptors durch Magnesium aufhebt. Die Öffnung des NMDA- Kanals ermöglicht nun einen Ca^{2+} -Einstrom in die postsynaptischen Dendriten. Der daraus resultierende intrazelluläre Ca^{2+} -Anstieg ist ein wesentlicher Trigger für zahlreiche biochemischen und strukturellen Veränderungen (*Bear & Malenka, 1994*) (Abb.2.3). Zu diesen zählen u.a. eine erhöhte Transmittersyntheserate, eine gesteigerte Syntheserate der an neuronalen Transduktionsprozessen beteiligten Proteine, sowie ein Wachstum der dendritischen Spines. Jene durch einen erhöhten Ca^{2+} - Einstrom hervor gerufenen Veränderungen führen zu einer gesteigerten Effizienz der aktivierten Synapsen im Sinne von LTP (*Siegelbaum & Kandel, 1991; Malenka et al., 1988*).

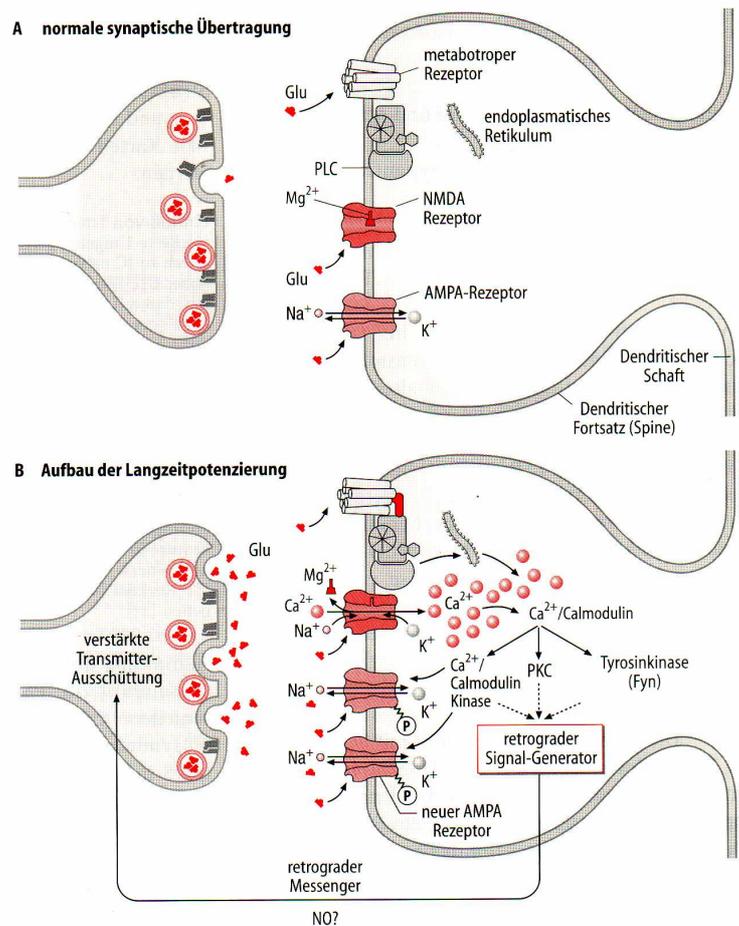


Abb. 2.3: Modell zur Induktion von LTP. **A** Normale synaptische Übertragung nach niederfrequenter Reizung: Glutamat wird aus den präsynaptischen Endigungen freigesetzt und bindet sowohl an NMDA- und Nicht- NMDA- Rezeptoren. Letztere sind zumeist AMPA-Rezeptoren. In den Nicht- NMDA- Rezeptorkanälen kommt es zu einem Natriumeinstrom und einem Kaliumausstrom, der NMDA- Rezeptorkanal bleibt durch Magnesium verschlossen. **B** Induktion von LTP: Wird die postsynaptische Membran durch einen Hochfrequenzimpuls über die Nicht- NMDA- Rezeptoren stark depolarisiert, so kommt es zur Aufhebung der spannungsabhängigen Mg^{2+} -Blockade des NMDA- Rezeptors. Hieraus resultiert ein Ca^{2+} -Einstrom in die Zelle. Calciumabhängige Kinasen (Ca^{2+} /Calmodulin- Kinase, Proteinkinase C (PKC)) sowie die Tyrosinkinase werden aktiviert und induzieren LTP. LTP selbst löst die Ausschüttung retrograder Botenstoffe (messenger) aus (z.B. Stickstoff Stickstoff (NO)), welche die Proteinkinase in der präsynaptischen Endigung aktivieren. Dies führt zur gesteigerten Freisetzung von Transmittern aus präsynaptischen Vesikeln. (aus Birbaumer & Schmidt, 2003)

Zusammenfassend muss also für die Induktion von LTP synchron eine präsynaptische Aktivität sowie eine postsynaptische Depolarisation bestehen, um den Ca^{2+} -Einstrom durch den NMDA-Rezeptor zu ermöglichen (*Collingridge & Bliss, 1987*).

Die genannten Voraussetzungen für die Entstehung von LTP bestätigen Hebb's Hypothese der Koaktivität zweier Neurone als Grundlage für eine synaptische Effizienzsteigerung.

Hebb hat seine Theorien zu den neurophysiologischen Grundlagen des Gedächtnis vor über 50 Jahren ohne die uns heute verfügbaren technischen Mittel aufgestellt. Umso erstaunlicher ist es, dass seine Hypothesen durch zahlreiche Experimente weitgehend erhärtet werden konnten.

2.3.3.3 Neokortikale LTP

In den letzten Jahren haben sich zahlreiche Arbeiten zur synaptischen Plastizität mit der Frage beschäftigt, ob die zunächst nur im Hippokampus nachgewiesenen Phänomene der LTP nicht auch in anderen Hirnarealen nachweisbar sind. Tatsächlich fand man, dass auch in den oberen Schichten des Neokortex zahlreiche NMDA-Rezeptoren existieren (*Monaghan & Cotman, 1985*). Dies hatte die Annahme zur Folge, dass ähnliche Mechanismen synaptischer Plastizität wie im Hippokampus auch im Neokortex zu finden sind (*Bear et al., 1987*). Bestätigt wurde diese Hypothese 1987 durch *Baranyi und Szente*, die bei Katzen nach Aktivierung prä- und postsynaptischer Neurone des Motorkortex LTP nachweisen konnten. Im selben Jahr beschrieben auch *Artola und Singer* eine Form von LTP im visuellen Kortex von Ratten, die durch einen NMDA- Rezeptor- Antagonisten blockiert werden konnte.

Studien zur neokortikalen LTP konnten zeigen, dass auf einen Reiz nicht unmittelbar ein LTP- Phänomen auftritt. Je nach Stimulation kann die Zeit bis zum LTP- Peak zwischen mehreren Minuten (*Kimura et al., 1989; Bear et al., 1992*) bis hin zu einer Stunde (*Komatsu et al., 1988; Aroniadou & Teyler, 1992*) variieren. Entsprechend den Untersuchungen von *Engert und Bonhoeffer*

(1999) können durch LTP induzierte morphologische Veränderungen synaptischer Verbindungen nach ca. 30 Minuten beobachtet werden. Während dieser Latenzzeit kommt es zur Ausbildung neuer Spines an postsynaptischen Dendriten, welche das strukturelle Korrelat einer gesteigerten synaptischen Informationsübertragung darstellen.

Abschließend seien hier noch einmal die Eigenschaften, die LTP als zelluläres Substrat von Lernen und Gedächtnis ausmachen, zusammengestellt.

Unter LTP versteht man eine Steigerung der synaptischen Effizienz. Dabei wird die Leistungsverbesserung der synaptischen Informationsübertragung durch LTP-induzierte strukturelle und funktionelle Veränderungen erreicht.

Definitionsgemäß handelt es sich bei LTP um ein temporäres Phänomen, welches durch eine einzige, intensive Reizsalve ausgelöst werden kann, dann für Stunden bis maximal Wochen anhält (*Racine et al., 1983; Barnes, 1979; Douglas & Goddard, 1975*) und schließlich reversibel ist (*Bear & Malenka, 1994*).

LTP tritt nur dann auf, wenn es zu einer gleichzeitigen Erregung von prä- und postsynaptischer Zelle kommt. Bereits Hebb hatte diese simultane Zellerregung als Schlüsselmerkmal für Lernen und Gedächtnis angesehen. Aus diesem Grund wird diese physiologische Voraussetzung für neuronale Plastizität häufig auch als Hebbsche Regel bezeichnet.

Nach heutigem Wissensstand stellt LTP eine wichtige Form neuronaler Plastizität dar und vereint in sich zahlreiche Eigenschaften, wie Kooperativität, Assoziativität und Selektivität, die Lernen und Gedächtnis ermöglichen.

2.4. Kernspintomographie

2.4.1. Einleitung

Die Kernspintomographie oder Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein Verfahren zur Schnittbilddarstellung des menschlichen Körpers. Anders als die Computertomographie verwendet die Kernspintomographie nicht Röntgenstrahlen zur Bilderzeugung, sondern arbeitet mit Magnetfeldern und Radiowellen. Infolgedessen handelt es sich bei der Kernspintomographie um ein technisches Untersuchungsverfahren, welches praktisch frei von Nebenwirkungen ist. Ein weiterer entscheidender Vorteil der Kernspintomographie gegenüber anderen bildgebenden Verfahren ist ihr sehr hohes räumliches Auflösungsvermögen, welches die Darstellung von etwa 1 mm großen Strukturen ermöglicht (*Le Bihan & Karni, 1995*).

Das Prinzip der Kernspinresonanz als Grundlage für die Kernspintomographie entdeckten Felix Bloch (*Bloch et al., 1946*) und Edward Purcell (*Purcell et al., 1946*) bereits 1946 unabhängig voneinander. Für ihre Arbeiten erhielten sie 1952 den Physiknobelpreis. Erst Anfang der 70er Jahre versuchte dann Paul Lauterbur das Phänomen der Kernspinresonanz zur Bildgebung zu nutzen. Seine ersten experimentellen Bilder veröffentlichte er 1973 (*Lauterbur, 1973*). Rund zehn Jahre später fand die Kernspintomographie einen festen Platz in der klinischen Diagnostik. Ermöglicht wurde dies unter anderem durch die Arbeiten von Peter Mansfield, der wesentlich zur Verbesserung und Beschleunigung der Analyse von Kernspindaten beitrug. Während die Kernspintomographie zunächst überwiegend für die ZNS- und Wirbelsäulendiagnostik eingesetzt wurde, diente sie im Laufe der Zeit zunehmend auch der Darstellung aller übrigen Organsysteme. Heute ist sie als nicht- invasive Methode aus Klinik und Forschung nicht mehr weg zu denken. Als Anerkennung für ihre wegweisenden Arbeiten, die den Einsatz der Kernspintomographie im klinischen Alltag ermöglichten, erhielten Paul Lauterbur und Peter Mansfield im Jahre 2003 den Nobelpreis der Medizin.

2.4.2. Technische Grundlagen der Kernspintomographie

2.4.2.1. Das magnetische Moment

Bei der Kernspintomographie wird der magnetisch wirksame Drehimpuls der Atomkerne mit ungerader Nukleonenzahl (Protonen und Neutronen), der sogenannte Spin oder magnetische Moment, zur Bildgebung genutzt. Eine besondere Rolle bei der Kernspintomographie spielen dabei die im menschlichen Organismus zahlreich vorkommenden Wasserstoffkerne. Sie besitzen ein sehr großes magnetisches Moment, wodurch wasserhaltige Strukturen besonders gut darstellbar sind (*Le Bihan & Karni, 1995*).

Durch Überlagerung eines externen Magnetfeldes werden die Wasserstoffatomkerne bewegt, wobei der Spin zwei Ausrichtungsmöglichkeiten hat: parallel und antiparallel zum externen Magnetfeld. Die parallele Ausrichtung wird hierbei von den Protonen etwas häufiger gewählt, da sie die energetisch günstigere Position darstellt. Nur die Energiedifferenz zwischen den parallel und antiparallel ausgerichteten Protonen leistet einen Beitrag zur Longitudinalmagnetisierung (in Richtung des externen Magnetfeldes), die eine Voraussetzung für die Kernspintomographie ist.

Durch den Einfluss des äußeren Magnetfeldes vollführen die Wasserstoffatome eine Bewegung um die Achse des Magnetfeldes, welche der eines Kreisels ähnelt und als Präzession bezeichnet wird. Die Präzessionsfrequenz hängt dabei von der Stärke des Magnetfeldes ab.

2.4.2.2. Hochfrequenzimpuls

Die oben beschriebene longitudinale Magnetisierung, die in dieselbe Richtung zeigt wie das externe Magnetfeld, kann nicht gemessen werden und muss aus diesem Grund in eine transversale Magnetisierung umgewandelt werden. Dies geschieht durch Energiezufuhr mit Hilfe eines Hochfrequenz (HF)- Impulses. Die Energieübernahme der Protonen durch die Einstrahlung des HF- Impulses

hat zur Folge, dass die Protonen ein höherenergetisches Level erreichen und sich nun antiparallel zum Magnetfeld anordnen (Abb. 2.4). Folglich nimmt die Longitudinalmagnetisierung ab. Darüber hinaus bewirkt der HF- Impuls, dass die magnetischen Momente nicht mehr ungeordnet, sondern synchron (in Phase) präzidieren. Durch dieses Phänomen entsteht eine messbare transversale Magnetisierung.

Ein HF- Impuls, der die Magnetisierung um 90° dreht und die magnetischen Momente somit zu einer rein transversalen Präzession zwingt, wird als 90° - Impuls bezeichnet.

2.4.2.3. Transversale und longitudinale Relaxation

Nach Beendigung der HF- Einstrahlung kommt es zu einer longitudinalen und einer transversalen Relaxation. Bei der longitudinalen Relaxation nehmen die Protonen aufgrund der fehlenden Energiezufuhr nach Abschalten des HF- Impulses wieder die parallele Ausrichtung ein, kehren also auf ein energieärmeres Level zurück. Dabei geben sie die aufgenommene Energie wieder an die Umgebung ab (Abb. 2.4). Dieses Phänomen wird als „Spin-Gitter-Relaxation“ bezeichnet und entspricht der T_1 -Kurve.

Gleichzeitig nimmt nach Ausschalten des HF- Impulses die „Ordnung“ der Protonen wieder ab, sie bewegen sich wieder ungerichtet, d.h. sie dephasieren. Es kommt somit zur Abnahme der transversalen Magnetisierung. Dieses Phänomen, welches auch als „Spin- Spin- Relaxationszeit“ bezeichnet wird, entspricht der T_2 - Kurve. Die „Spin- Spin- Relaxationszeit“ kann durch Magnetfeldinhomogenitäten oder durch lokale Suszeptibilitätsgradienten im Probanden selber beeinflusst werden. Hieraus kann eine schnellere Reduktion der transversalen Magnetisierung entstehen, die man als T_2^* - Relaxation bezeichnet.

Die während der Relaxationszeiten abgestrahlte Energie kann über geeignete Antennen oder Empfängerspulen aufgenommen werden und dient als Signal für das MR.

Das Relaxationsverhalten ist in den verschiedenen Geweben, abhängig von deren Zusammensetzung (Wasser- versus Fettanteil), sehr unterschiedlich. Diese Variabilität des Relaxationsverhaltens stellt eine Hauptursache für MR-Kontraste dar. Darüber hinaus spielt die Protonendichte eine wesentliche Rolle bei der Kontrastentstehung.

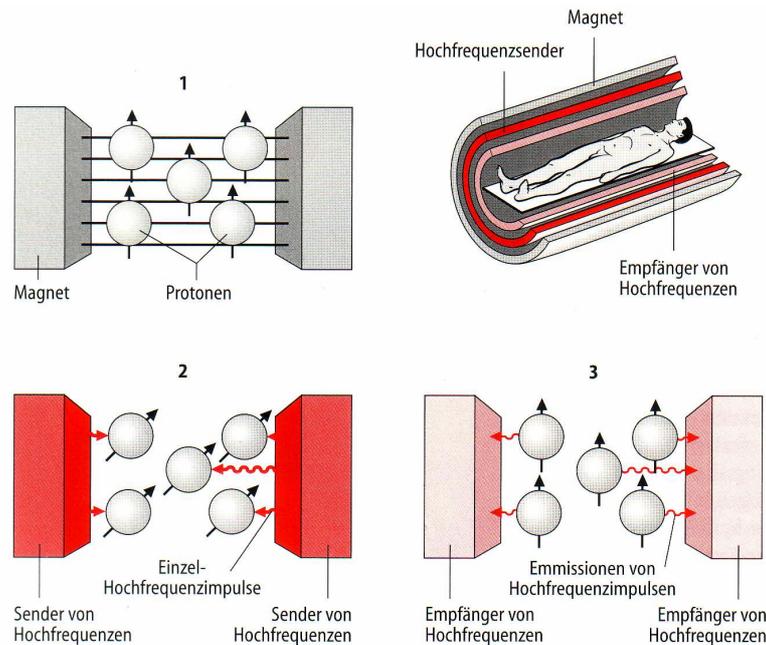


Abb. 2.4: Schematische Darstellung der Kernspintomographie. Die den Probanden umgebenden Elektromagneten erzeugen kurze, starke magnetische Feldimpulse, welche zur Auslenkung der Wasserstoffatomkerne (Protonen) führen. **1:** Die Protonen bewegen sich normalerweise ungeordnet. Durch die Überlagerung eines Magnetfeldes werden sie in parallele Richtung zum Magnetfeld gelenkt. **2:** Durch Einstrahlung des Hochfrequenz (HF-) Impulses werden die Protonen dann aus ihrer parallelen Ausrichtung in eine antiparallele Ausrichtung gebracht. **3:** Nach Beendigung der HF- Einstrahlung kehren die Protonen in ihre parallele Auslenkung zurück und geben dabei schwache hochfrequente Radiowellen ab, die von einem sensitiven Empfänger registriert werden. (nach Birbaumer & Schmidt, 2003)

2.4.2.4. Ortskodierung

Um den Ausgangsort des erhaltenen Signals ausmachen zu können, verwendet man Gradientenfelder. Dies sind durch Gradientenspulen generierte zusätzlich Magnetfelder, die dem Hauptmagnetfeld überlagert werden. Infolgedessen wird in jedem Volumenelement (Voxel) ein unterschiedliches Magnetfeld erzeugt. Dieser Effekt kann zur Ortskodierung genutzt werden kann. Die Signalstärke, die man aus dem jeweiligen Voxel erhält, entspricht dem Grauwert in einem Bildpunkt (Pixel).

2.4.2.5. Messesequenzen

Neben den bereits beschriebenen Einflüssen auf den Bildkontrast, kann dieser auch durch verschiedene Messesequenzen variiert werden. Von Bedeutung sind dabei die Repetitionszeit (TR), d.h. die Zeit zwischen zwei aufeinander folgenden Anregungszyklen, sowie die Echozeit (TE), unter der man die Zeit zwischen Anregung und Empfang des Signals versteht.

Verwendet man eine kurze TR und eine kurze TE, so erhält man eine sog. „T₁-Gewichtung“. Bei langer TR und langer TE hingegen eine „T₂-Gewichtung“. T₁-gewichtete Bilder weisen ein günstiges Signal- Rausch- Verhältnis (signal- to- noise- ratio, SNR) auf und eignen sich somit besonders für anatomische Darstellungen. Der Liquor erscheint in diesen Aufnahmen signalarm und damit dunkel, während er in T₂- gewichteten Bildern signalintensiv, also hell erscheint.

2.4.3. Funktionelle Kernspintomographie (fMRI)

Ende des letzten Jahrhunderts wurden auf dem Gebiet der Kernspintomographie weitere herausragende technische Fortschritte gemacht, die zur Entwicklung der funktionellen Kernspintomographie (fMRI) führten. Basierend auf cerebralen hämodynamischen Veränderungen ermöglicht es uns

die funktionelle Kernspintomographie heute, die funktionelle Spezialisierung des menschlichen Gehirns bzw. einzelner Hirnareale mit einer sehr hohen räumlichen Auflösung zu erfassen. Diese technische Entwicklung hat die kognitiven Neurowissenschaften revolutioniert, indem sie eine detaillierte räumliche Darstellung lokaler, aufgabenspezifischer Veränderungen während übergeordneter kognitiver Prozesse ermöglicht.

Voraussetzung für die funktionelle Kernspintomographie sind sehr schnelle T_2 -gewichtete Messsequenzen. Die in den ersten Jahren der Kernspintomographie verwendete Spin- Echo (SE-) Technik benötigte mehrere Minuten zur Bilderzeugung. Bereits 1977 entwickelte Mansfield die sogenannte Echo-Planar- Bildgebung (EPI) (*Mansfield, 1977*), mit deren Hilfe ein Bild in 80 bis 120 ms erzeugt werden kann. Zur Bildakquisition werden bei dieser Technik ein Anregungsimpuls und multiple phasenkodierte Gradienten- Echos verwendet. Aufgrund der technischen Anforderungen und der hohen Kosten, kam diese Technik jedoch lange Zeit nicht zur Anwendung. Erst gegen Ende der 80er Jahre des letzten Jahrhunderts hatten *Rzedzian* und *Pykett (1987)* sowie *Howseman et al. (1988)* und *Stehling et al. (1989)* die EPI- Technik soweit verbessert, dass sie weltweit für klinische Diagnostik und Forschung eingesetzt wurde. EPI- Sequenzen ermöglichen heute Multi- Schicht- Messungen des gesamten Gehirns innerhalb weniger Sekunden.

Die erste erfolgreiche Darstellung der Gehirnaktivität mittels Kernspintomographie gelang *Belliveau et al. 1991*. Unter Verwendung des paramagnetischen Kontrastmittels Gadolinium- DTPA untersuchten sie die Aktivität des primär visuellen Kortex während visueller Stimulation. Limitiert wurde dieses Verfahren jedoch durch die notwendige Injektion eines exogenen Kontrastmittels, welche die beliebige Wiederholung an ein und demselben Individuum einschränkte.

Bereits ein Jahr später entdeckten verschiedene Studien (*Kwong et al., 1992; Bandettini et al., 1992; Ogawa et al., 1992*) ein nicht- invasives Verfahren zur Darstellung der Gehirnaktivität mittels fMRI. Sie machten sich die Änderung der Durchblutung und Oxygenierung der grauen Substanz während Aktivierung

bzw. Inhibition im Vergleich zu Ruhebedingungen zu nutzen. Bei dieser Technik, die heute das Standardverfahren der funktionellen Kernspintomographie darstellt, dient das sogenannte BOLD-Signal (blood oxygen level dependent) als Parameter für den Grad der Aktivierung bzw. Deaktivierung. Das BOLD-Signal beruht auf der veränderbaren Suszeptibilität des Blutes, d.h. dem unterschiedlichen magnetischen Verhalten von Oxyhämoglobin und Desoxyhämoglobin. Während Desoxyhämoglobin aufgrund seiner vier ungepaarten Elektronen paramagnetisch ist und dadurch zu einem Absinken der Signalintensität im fMRI führt, hat das Oxyhämoglobin als diamagnetische Substanz keinerlei Einfluss auf die Signalintensität.

Wird ein bestimmter Bereich im Kortex aktiviert, so steigt in diesem Areal der Sauerstoffbedarf. Dieser gesteigerte Sauerstoffbedarf wird durch eine lokale Durchblutungssteigerung kompensiert. Hierbei nehmen jedoch das Blutvolumen und der Blutfluss wesentlich stärker zu als der tatsächliche Sauerstoffbedarf im aktivierten Gewebe (*Fox und Raichle 1986*). Neuronale Aktivierung führt demnach sekundär zu einer Hyperoxämie. Unter Aktivierungsbedingungen sinkt somit der Desoxyhämoglobingehalt des aktivierten Hirnareals, was eine gesteigerte Signalintensität in Form einer positiven BOLD-Kurve über diesem Hirnareal zur Folge hat (*Beltramello et al., 1998*). Dabei ist das Ausmaß der Signaländerung relativ gering. In Abhängigkeit von der Feldstärke beträgt die Signaländerung 1-3 % bei 1,5 Tesla und bis zu 6-8% bei 3,0 Tesla. Eine eindeutige Darstellung der Signalmodulation kann nur durch eine periodische Wiederholung des auslösenden Stimulus erfolgen.

Die Aufzeichnung und Analyse der BOLD-Kurve dient seit einigen Jahren in unzähligen Studien der Darstellung verschiedener Aktivierungsmuster sensorischer und motorischer Areale während unterschiedlicher Aufgaben. Die funktionelle Kernspintomographie konnte hier einen großen Beitrag zur Aufklärung verschiedenster komplexer kortikaler Prozesse leisten. Wie bereits mehrfach erwähnt wurde, sind kortikale Inhibitionsprozesse hingegen bis heute nur wenig untersucht. Dementsprechend ist die Frage nach dem Verhalten der BOLD-Kurve während Inhibitionsbedingungen bisher nicht hinreichend geklärt (nähere Erläuterung der Problematik siehe Kapitel 1 und 5). Das erste

Experiment der vorliegenden Studie sollte die Klärung dieser kontrovers diskutierten Frage weiter vorantreiben.

Zusammenfassend sei noch einmal auf die Vorteile des fMRI im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren wie der Positronen- Emissions- Tomographie (PET) hingewiesen. Die funktionelle Kernspintomographie stellt im Gegensatz zur PET eine nicht- invasive Methode dar, bei der dem Probanden zur Bilderzeugung keinerlei Kontrastmittel injiziert werden muss. Vielmehr nutzt diese Technik den durch Sauerstoffangebot und – verbrauch variierenden Desoxyhämoglobingehalt des Blutes im Sinne eines endogenen Kontrastmittels. Infolgedessen ist sie eine sensitive Methode zur Darstellung hämodynamischer wie metabolischer Veränderungen.

Ein weiterer entscheidender Vorteil der funktionellen Kernspintomographie liegt in ihrem bereits erwähnten hohen räumlichen Auflösungsvermögen und der Möglichkeit zur Erstellung dreidimensionaler Bilder des Gehirns. Damit liefert uns diese Methode zugleich detaillierte anatomische, wie auch funktionelle Informationen über Strukturen im Millimeterbereich (*Le Bihan, 1996*).

Dank neuer schneller Messesequenzen wie der Echo- Planar- Sequenzen (EPI), die für eine Bildaufnahme weniger als 100 ms benötigen, hat sich auch das zeitliche Auflösungsvermögen des fMRIs im Vergleich zu früher wesentlich verbessert. Dennoch bleibt Schnelligkeit in diesem Zusammenhang ein relativer Begriff, da viele neuronale Koordinations- und Verarbeitungsprozesse innerhalb von ms stattfinden. Die einzigen nicht- invasiven Methoden mit einem derart hohen zeitlichen Auflösungsvermögen stellen derzeit das EEG und die Magnetenzephalographie (MEG) dar. Diese Verfahren werden jedoch durch ihre relativ grobe räumliche Auflösung limitiert. Die in der vorliegenden Studie verwendete Kombination von EEG und fMRI zur Untersuchung ein und desselben Paradigmas stellt somit ein geeignetes Messverfahren zur hochauflösenden räumlichen und zeitlichen Erfassung neuronaler Aktivität dar (*Rosen et al., 1998*).

2.5. Elektroenzephalogramm (EEG)

2.5.1. Einleitung

Das Elektroenzephalogramm (EEG) ist eine Methode zur Registrierung der bioelektrischen Aktivität kortikaler Zellpopulationen, mit deren Hilfe die informationsverarbeitenden Prozesse des Gehirns erforscht werden können.

Eine entscheidende Voraussetzung für die Entwicklung des EEGs schafften Luigi Galvani und seine Frau bereits 1791 mit der Entdeckung der Bioelektrizität. Mitte des 19. Jahrhunderts leitete Matteucci erstmals elektrische Spannungsschwankungen am Muskel ab, Du Bois-Raymond folgte mit der Entdeckung elektrischer Spannungsschwankungen an der Nervenfaser (*Birbaumer & Schmidt, 2003*).

Im Jahre 1875 gelang es dem Physiologen Richard Caton an Tieren Spannungsschwankungen vom unverletzten Kortex abzuleiten. Schon damals gewann die Vorstellung, dass die beobachteten Potentialschwankungen Ausdruck der Gehirnaktivität sein könnten zunehmend an Anerkennung (*Caton, 1875*). Als Vater des humanen EEGs wird der Jenaer Psychiater Hans Berger angesehen, der seine Experimente 1902 zunächst an Katzen und Hunden durchführte. Erstmals 1924 leitete er spontane elektrische Spannungsschwankungen von der Hirnrinde eines Patienten ab. Doch erst fünf Jahre später, nach einer Vielzahl von Kontrollexperimenten, publizierte Berger seine Entdeckungen unter dem Namen „Über das Elektroencephalogramm des Menschen“ (*Berger, 1929*). In den kommenden zehn Jahren folgten 13 Veröffentlichungen Bergers, die wesentlich dazu beitrugen, dass das EEG immer größere Anwendung in der klinisch- neurologischen Diagnostik, sowie der neuropsychologischen Forschung fand.

In den letzten Jahrzehnten hat das EEG einen wesentlichen Beitrag zur Erforschung der elektrischen Aktivität bestimmter Hirnareale und den daraus resultierenden Verhaltensweisen des Menschen geleistet. Mit Hilfe des EEGs, das eine sehr hohe zeitliche Auflösung besitzt, konnten neue Erkenntnisse über

die z.T. sehr rasch (im ms- Bereich) ablaufenden neuronalen Prozesse gewonnen werden.

Umfangreiche technologische Fortschritte haben in den letzten Jahren die Entwicklung zahlreicher neuer bildgebender Verfahren, wie der Positronenemissionstomographie (PET), der Magnetenzephalographie (MEG) und der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRI) ermöglicht. Dennoch bleibt das EEG, neben diesen z. T. sehr aufwendigen und teuren Methoden, noch immer ein unersetzbares Verfahren in der neuro- und psychophysiologischen Forschung wie auch in der klinischen Praxis. Dies liegt zum einen an dem, wie schon erwähnt, hohen zeitlichen Auflösungsvermögen. Zum anderen ist das EEG eine nicht- invasive Methode, die die Registrierung der elektrischen Hirnaktivität über lange Zeiträume hinweg ohne Beeinträchtigung des Individuums ermöglicht. Das EEG gestattet folglich die Erfassung und Analyse des funktionellen Zusammenhangs zwischen Hirnaktivität und Verhalten in seinem dynamischen Verlauf.

2.5.2. Physiologische Grundlagen des EEGs

Das EEG beruht auf der Messung kortikaler Spannungsschwankungen. Diese Spannungsschwankungen entstehen durch summierte exzitatorische und inhibitorische postsynaptische Potentiale (EPSP und IPSP) an den vertikal angeordneten Pyramidenzellen der obersten Kortexschicht.

Voraussetzung für die Erfassung der Hirnaktivität mit Hilfe des EEGs ist die Existenz eines offenen Stromfeldes, das durch einen Dipol generiert wird. Das morphologische Substrat dieses Dipols bildet die palisadenförmige Anordnung der Pyramidenzellen mit ihren senkrecht zur Oberfläche verlaufenden apikalen Dendritenbäumen. Die Entstehung eines Dipols kann anhand einer einlaufenden synaptischen Erregung an einen apikalen Dendriten veranschaulicht werden (Abb. 2.5). Eine solche afferente Impulssalve bewirkt einen Einstrom positiver Ionen in den apikalen Dendriten. Dadurch entsteht im apikalen Dendriten ein EPSP und extrazellulär ein negatives Feldpotential, das

als Stromsenke bezeichnet wird. Die intrazellulären positiven Ionen fließen nun vom apikalen Dendriten in Richtung Soma der Pyramidenzelle. Hier treten sie wieder in den Extrazellulärraum über. Die daraus entstehende extrazelluläre Positivität bezeichnet man als Stromquelle. Der extrazelluläre Strom fließt von der Quelle zurück zur Senke und schließt so den Stromkreis. Es hat sich ein Dipol gebildet, dessen negativer Pol von der Stromsenke am apikalen Dendriten gebildet wird. Die Stromquelle am Soma stellt hingegen den positiven Pol dar.

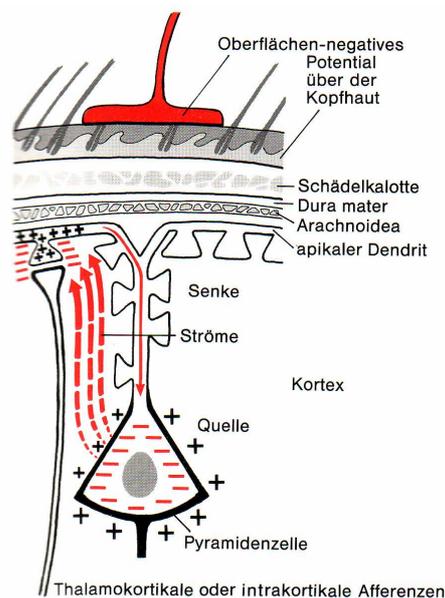


Abb. 2.5: Schematische Darstellung zur Entstehung der im EEG messbaren Feldpotentiale. Erläuterungen siehe Text. (aus *Birbaumer & Schmidt, 2003*)

Zusammenfassend rufen EPSPs und IPSPs an Pyramisenzellen transiente Dipole hervor, welche Ionenflüsse induzieren. Diese Ionenflüsse generieren Feldpotentiale, die mit Hilfe von Oberflächen Elektroden auf der Kopfhaut registriert werden können. Um ein eindeutiges Signal im EEG zu erhalten, müssen die EPSPs und IPSPs jedoch mit einer gewissen Synchronität in einem größeren Zellverband auftreten. Würden in einem umschriebenen Hirnareal zahlreiche Nervenzellen ungeordnet entladen, so könnte eine über diesem Gebiet liegende EEG- Elektrode lediglich eine Art elektrisches Rauschen

registrieren (*Schandry, 1998*). Die im EEG sichtbare relativ rhythmische Aktivität kann demzufolge nur durch die Summation mehrerer phasengleicher Potentialverschiebungen innerhalb größerer Zellpopulationen entstehen (*Lopes da Silva & Pfurtscheller, 1999*).

2.5.3. Registrierung und Differenzierung der bioelektrischen Signale des EEGs

Zur Registrierung der bioelektrischen kortikalen Aktivität existieren prinzipiell zwei Ableitetechniken, die unipolare und die bipolare Messung. Bei der unipolaren Ableitung werden die Spannungsschwankungen zwischen einer differentiellen Elektrode (über dem Kortex) und einer indifferenten Elektrode gemessen. Die indifferente Elektrode wird dabei über einem Ort relativer elektrischer Inaktivität, beispielsweise am Ohrläppchen, angebracht. Bei der bipolaren Ableitung erfolgt die Messung hingegen zwischen zwei differentiellen Elektroden an der Schädeloberfläche.

Um eine möglichst gute internationale Vergleichbarkeit der EEG-Daten erzielen zu können, werden die Elektroden zur Messung der elektrischen Aktivität nach einem standardisierten Verfahren auf der Schädeloberfläche platziert. Das heute verwendete Standardsystem ist das 10-20-System (nach *Jasper, 1958*) (Abb.2.6). Die Definition der unterschiedlichen Elektrodenpositionen durch spezifische Kürzel erfolgt nach internationalen Richtlinien. Unterschieden wird nach der zentralen (mit dem Kürzel C), der parietalen (P), der temporalen (T) und der okzipitalen Anordnung (O), sowie nach der linkshemisphärischen (ungerade Zahlen) und der rechtshemisphärischen (gerade Zahlen) Position oder der Lokalisation in der Mittellinie (mit dem Kürzel z).

Eine in der Mittellinie frontal liegende Elektrode trägt somit die Bezeichnung Fz, eine linkshemisphärisch frontal liegende das Kürzel F3 und eine rechtshemisphärisch frontal positionierte den Namen F4.

Bei der Betrachtung der oszillatorischen Spontanaktivität unterscheidet man verschiedene Frequenzbänder. Diese Frequenzbänder des Spontan- EEGs können bei verschiedenen Personen eine erhebliche Variabilität aufweisen. Allgemein ist jedoch eine Unterscheidung der folgenden vier Grundrhythmen möglich.

Kennzeichnend für Schlafzustände sind langsame hochamplitudige Wellen. Im Frequenzbereich von 4-8 Hz Theta- Wellen genannt, im Frequenzbereich unter 4 Hz als Delta- Wellen bezeichnet. Während Theta- Wellen eher im leichten Schlaf auftreten, finden sich Delta- Wellen vermehrt während tiefer Schlafphasen.

Der entspannte Wachzustand ist durch einen Alpha- Rhythmus charakterisiert, der einem Frequenzbereich von 8- 13 Hz entspricht. Anspannung oder geistige Konzentration hat eine Reduktion der Alpha- Aktivität zur Folge. Der EEG- Rhythmus geht dann in einen höherfrequenten Beta- Rhythmus (13- 30 Hz) über. Dieses Phänomen wird Alpha- Block genannt. Im angespannten Wachzustand zeigt das EEG im Wesentlichen nur Alpha- und Beta- Wellen, wobei bei mentaler und körperlicher Aktivität die Beta- Wellen dominieren.

Generell lassen die verschiedenen Grundrhythmen eine inverse Korrelation zwischen Frequenz und Amplitude erkennen. Konzentrierte Aktivität ist durch hochfrequente, niederamplitudige Wellen gekennzeichnet. Der entspannte Wachzustand geht hingegen mit Frequenzen und Amplituden mittlerer Größe einher. Der Tiefschlaf ist schließlich durch langsame, große Wellen charakterisiert.

2.5.4. Ereigniskorrelierte Veränderungen der oszillatorischen Aktivität

Die Vorbereitung und Ausführung von Bewegungen führt im EEG zu einer Desynchronisation der oszillatorischen Spontanaktivität über sensomotorischen Arealen, mit Maxima im Alpha- (um 10Hz) und Beta- Band (um 20 Hz). Bereits *Jasper* und *Penfield* (1949) sowie *Chatrian et al.* (1959) haben die Desynchronisation des Alpharhythmus beschrieben. Detaillierter untersucht

wurde dieses Phänomen schließlich von *Pfurtscheller* und *Aranibar (1977)*, die es „event-related desynchronisation“, kurz ERD, nannten. ERD beschreibt eine kurz anhaltende (phasische) und regional lokalisierte Amplitudenabnahme. Diese Modulation der oszillatorischen Spontanaktivität tritt in direktem Zusammenhang mit einem Ereignis auf, erscheint aber gleichermaßen schon bei der Planung und der Durchführung von sensorischen und motorischen Prozessen (*Pfurtscheller und Berghold, 1989; Klimesch et al., 1990*).

Die topographische Ausbreitung von ERD hängt von der Aufgabenstellung und dem Aktivitätszustand des Gehirns ab. Während der Bewegungsvorbereitung, etwa 1-2 s vor EMG- onset (*Pfurtscheller & Aranibar, 1980*), ist ERD kontralateral über sensomotorischen Arealen, einschließlich des primär sensomotorischen Kortex (SM1), des prämotorischen Kortex (PMC) und des supplementär motorischen Kortex (SMA), zu finden (*Gerloff & Hallet, 1999*). Während der Bewegungsausführung breitet sich die ERD hingegen bilateral aus (*Pfurtscheller & Berghold, 1989 ; Feige et al., 1996 ; Leocani et al., 1997*).

Das gegenteilige Phänomen zur ERD ist die sogenannte „event-related synchronisation“ (ERS), bei der es zu einer vorübergehenden, regionalen Amplitudenzunahme kommt. ERS kann im Alpha- Band über Arealen gefunden werden, die nicht an der Vorbereitung und Verarbeitung einer bestimmten Aufgabe beteiligt sind. So fand *Pfurtscheller 1992* während einer visuellen Aufgabe ERD über occipitalen Arealen und gleichzeitig ERS über zentralen Arealen. Der Autor interpretiert diese Ergebnisse dahingehend, dass die sensomotorischen Areale, über denen eine ERS beobachtet werden konnte, keine aufgaben- relevanten Informationen für eine visuelle Aufgabe verarbeiten. Infolgedessen zeigen diese Gebiete während der Aufgabenvorbereitung und – ausführung keine gesteigerte Aktivität in Form von ERD, sondern ERS, welche er als kennzeichnend für eine reduzierte Informationsverarbeitung ansieht.

Darüber hinaus konnte eine ERS auch nach einer Bewegungsausführung beobachtet werden. In diesem Fall über Arealen, die zuvor eine ERD gezeigt hatten (*Toro et al., 1994*). Das Maximum von ERS trat in diesem Fall etwa 1,5 s nach dem Ereignis auf.

Aufgrund dieser Beobachtungen wurde die Zunahme der oszillatorischen Aktivität lange Zeit als hirnelektrisches Korrelat eines Ruhezustandes (*Pfurtscheller, 1992*) oder eines „nil-working state“ (*Mulholland, 1995*) angesehen. *Hummel et al.* konnten 2002 jedoch zeigen, dass die Zunahme der oszillatorischen Aktivität keineswegs einen passiven Zustand reflektiert. Vielmehr stellt sie offensichtlich ein elektrophysiologisches Korrelat inhibitorischer Modulationen von Zellverbänden dar, die an der Ausführung erlernter motorischer Prozesse beteiligt sind. Der fokalen Zunahme der oszillatorischen Aktivität kommt demzufolge eine bedeutende Rolle bei der aktiven inhibitorischen Kontrolle kortikaler Prozesse zu.

Zur Erfassung von regionalen Modulationen der oszillatorischen Hirnaktivität wird heute neben der Messung der ERD/ERS auch die blockweise Analyse der Powerspektren im Alpha- und Betaband verwendet (*Gerloff et al., 1998c*). Die fokale Abnahme der spektralen Power (task- related power decrease = TRPD) gilt dabei als Indikator für regionale Aktivierung. Die fokale Zunahme der spektralen Power (task- related power increase = TRPI) stellt umgekehrt offensichtlich das elektrophysiologische Korrelat regionaler Inhibition dar (*Hummel et al., 2002*). Folglich entsprechen sich ERD und TRPD sowie ERS und TRPI inhaltlich weitgehend. Ein wesentliches Merkmal, welches ERD/ERS und TRPD/TRPI jedoch unterscheidet, ist ihr unterschiedliches Auflösungsvermögen hinsichtlich Zeit und Frequenzbereich (*Gerloff & Hallett, 1999*). Die Messungen der ERD/ERS dient der Analyse von Veränderungen der oszillatorischen Aktivität zeitbezogen auf ein Ereignis. TRPD/TRPI- Effekte sind hingegen durch die Veränderungen von steady-state- Prozessen charakterisiert, die gewöhnlich in einem Zeitfenster von 1000-2000 ms liegen. Die ERD/ERS- Messung ist somit durch eine zeitlich bessere Auflösung von Aktionsabläufen (im ms- Bereich) charakterisiert, wohingegen die Analyse von TRPD/TRPI- Effekten über eine höhere Auflösung bezüglich des Frequenzbereichs (kleiner 1 Hz) verfügt. Die beiden Methoden ergänzen sich somit gegenseitig und können kombiniert wichtige Erkenntnisse über zeit- und frequenzabhängige Veränderungen der oszillatorischen Hirnaktivität erbringen.

Das Interesse der vorliegenden Studie galt vornehmlich den frequenzabhängigen oszillatorischen Veränderungen. Das Zeitfenster lag im Sekunden- statt im Millisekundenbereich. Aus diesem Grund wurde hier eine TRPD/TRPI- Analyse einer Analyse der ERD/ERS vorgezogen.

3. Material und Methoden

Wie bereits erwähnt, besteht die vorliegende Studie aus zwei Experimenten. Das erste Experiment diente der Darstellung kortikaler hämodynamischer Veränderungen während inhibitorischer Prozesse im funktionellen Kernspin. Im zweiten Experiment wurde, unter Verwendung desselben Paradigmas, der zeitliche Verlauf kortikaler elektrophysiologischer Prozesse während Inhibitionsbedingungen mittels EEG untersucht. Insgesamt wurden Experimente an 11 Probanden durchgeführt (fMRI:n=6, EEG: n=5).

Im Folgenden soll zunächst das fMRI- Experiment in Bezug auf die Auswahl der Probanden, der Aufgaben, der visuellen Stimulation, der Versuchsbedingungen und der Versuchsdurchführung sowie der Datenverarbeitung und der statistischen Analyse erläutert werden. Anschließend folgt die Darstellung des EEG- Experimentes unter den gleichen Gesichtspunkten.

3.1 fMRI

3.1.1 Versuchsaufbau

3.1.1.1 Probanden

Die fMRI- Untersuchung erfolgte an 6 Probanden (5 weibliche, 1 männlicher) im Alter von 28.5 ± 8.7 Jahren (Mittelwert \pm Standardabweichung)

Bei den Versuchsteilnehmern handelte es sich um gesunde Probanden. Alle Versuchsteilnehmer waren nach dem Händigkeitstest des Edinburgh-Handness Inventory Rechtshänder und spielten nicht regelmäßig Klavier.

Alle Versuchspersonen waren naiv bezüglich des Experiments. Sie wurden vom Versuchsleiter über den Ablauf des Experiments informiert, nicht jedoch über die Hypothesen und das Ziel dieser Studie. Eine Beeinflussung der Versuchsergebnisse durch etwaige Erwartungen von Seiten der Probanden konnte somit ausgeschlossen werden.

Vor Beginn des Experiments gaben alle Probanden eine schriftliche Einverständnis-erklärung zur freiwilligen Versuchsteilnahme ab. Als Aufwandsentschädigung erhielten die Versuchsteilnehmer 25 Euro.

3.1.1.2 Fingersequenzen

Sowohl das fMRI- Experiment als auch das EEG- Experiment bestanden aus einer Trainingsphase und einer Versuchsphase.

In der Trainingsphase, vor Beginn der eigentlichen Versuchsphase, lernten die Probanden zunächst verschiedene motorische Fingersequenzen auf einer elektronischen Tastatur zu spielen.

Die Sequenzen, die jeweils aus 16 Tastendruckten bestanden, sollten während des eigentlichen Experiments nach visueller Instruktion gespielt werden. Die einzelnen Finger wurden dabei folgendermaßen numeriert:

2 = Zeigefinger

3 = Mittelfinger

4 = Ringfinger

5 = kleiner Finger

Um Prozesse motorischen Lernens auszulösen, sollten die Probanden drei Arten motorischer Sequenzen mit unterschiedlichem Schwierigkeitsgrad erlernen. Die erste Sequenzart bestand aus 16 aufeinanderfolgenden

Tastendruckten desselben Fingers (z.B. 3-3-3-3-3-3-3-3-3-3-3-3-3-3-3) und wurde „gelernt regelmäßig“ genannt. Bei der zweiten Sequenzart mit dem Namen „gelernt Tonleiter“ sollte eine sich wiederholende Reihenfolge der Finger gespielt werden (2-5-4-3-2-5-4-3-2-5-4-3-2-5-4-3). Die dritte Sequenzart setzte sich aus einer unregelmäßigen Abfolge der vier Finger zusammen (5-3-2-4-3-4-2-5-4-4-2-3-5-2-4-3) und trug die Bezeichnung „gelernt unregelmäßig“ (Abb. 3.1).

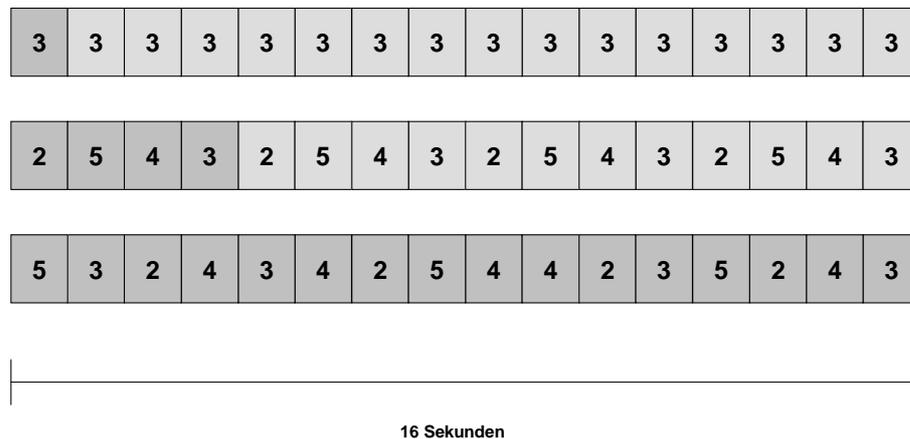


Abb. 3.1: Fingersequenzen unterschiedlicher Komplexität: obere Reihe = einfache Sequenz, mittlere Reihe = Tonleiter, untere Reihe = komplexe Sequenz. Die Länge des zu lernenden Anteils der Sequenz (dunkelgrau hinterlegt) nimmt mit der Komplexität der Sequenz zu.

3.1.1.3 Trigger

Die Fingerbewegungen sollten jeweils nach einem visuellen Trigger, der für 350 ms mit einer Frequenz von 1Hz auf einem Bildschirm dargeboten wurde, ausgeführt bzw. unter Inhibitionsbedingungen unterlassen werden (Abb. 3.3). In allen Sequenzen waren die Frequenz (1 Hz), mit der die Finger gespielt werden sollten, und die Anzahl der Tastendrucke (n=16) gleich.

Bei der visuellen Stimulation wurden zwei unterschiedliche Arten von Triggern verwendet: zum einen Symbole, die keinerlei spezifische Information über den zu spielenden Finger enthielten und zum anderen Zahlen von zwei bis fünf, die jeweils Auskunft über den zu spielenden Finger gaben (näheres siehe 3.1.2 Versuchsdurchführung).

Die visuellen Trigger sowie die Instruktionen wurden auf einem Laptop erzeugt und mit Hilfe eines LCD- Video- Projektors auf eine Leinwand projiziert, die sich am Fußende des Probanden befand. Über einen an der Kopfspule installierten Umlenkspiegel konnten die Probanden das so erzeugte Bild sehen. Ein schematischer Überblick über den Versuchsaufbau ist in Abbildung 3.2 gegeben.

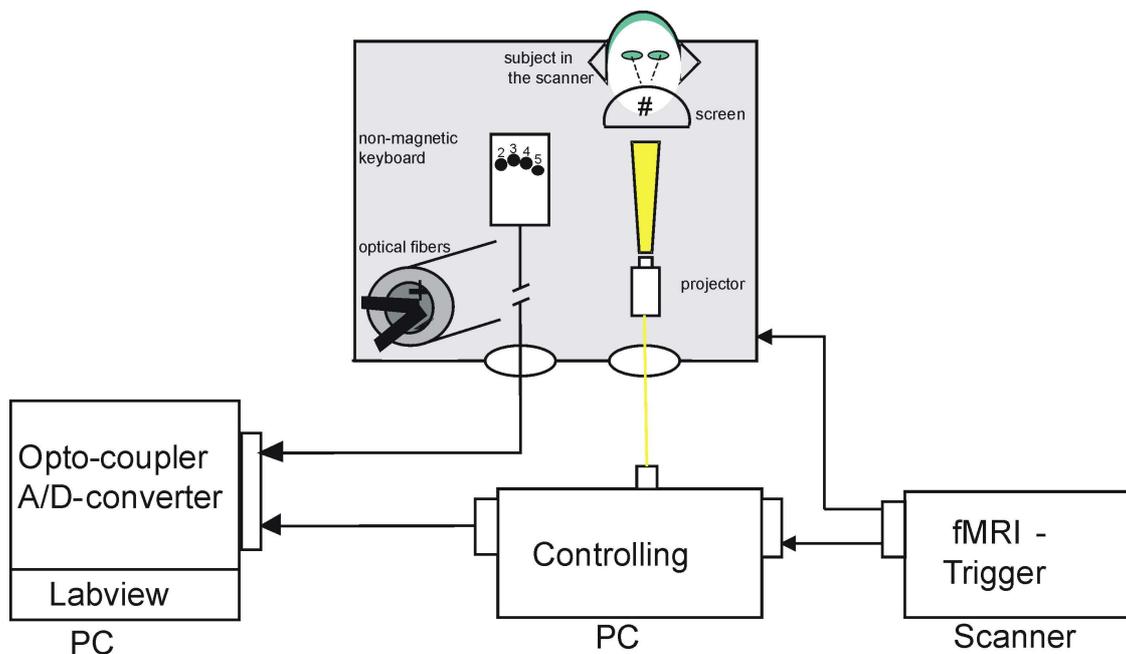


Abb. 3.2: Schema des Versuchsaufbaus (fMRI): Kontrolle und Aufzeichnung der Daten durch eine Computereinheit (PC) mit A/D- Konverter und optischer Koppelung, nicht- magnetische Tastatur mit optischen Fasern, Projektor und Bildschirm zur Präsentation der visuellen Trigger, Scanner und Vp im Scanner.

3.1.1.4 Training

Im fMRI bestand das Experiment aus zwei Teilen, einer Trainingsphase, welche der Induktion eines extern getriggerten Reiz- Reaktions- Musters diente und der eigentlichen Versuchsphase, in der die gelernten Reiz- Reaktions- Muster kontext- gerecht abgerufen bzw. nicht abgerufen werden sollten.

In der Trainingsphase, einen Tag vor dem eigentlichen Versuch, lernten die Probanden zunächst, die oben beschriebenen Sequenzen im Takt eines Metronoms (1 Hz) zu spielen. Dabei galt eine Sequenz als erlernt, wenn sie auswendig zehnmal in Folge ohne Fehler gespielt werden konnte. Zu diesem Zeitpunkt kann ein motorisches Verhalten als überlernt angesehen werden (*Gerloff et al., 1998b*). Die Korrektheit der Tastendrucke wurde dabei vom Versuchsleiter visuell kontrolliert. Die von der Versuchsperson benötigte Zeit bis zum Erreichen des Lernziels wurde als Lernzeit vermerkt.

Um die Probanden gleichzeitig an die Situation im Scanner, d.h. an Messbedingungen wie Enge und Lärm, zu gewöhnen, lagen sie während dieser Trainingsphase in einem Kernspinsimulator.

3.1.2 Versuchsdurchführung

Im fMRI- Experiment fand die Versuchsphase 24 Stunden nach der Trainingsphase statt. Während der Versuchsphase lagen die Probanden mit dem Oberkörper im MRT, wobei ihr Kopf durch ein Kissen in der Spule gepolstert war, um eine möglichst bequeme Position zu erzielen. Gleichzeitig diente diese Lagerung der Reduktion des Bewegungsspielraums und damit der Minimierung artefakterzeugender Bewegungen.

Die kernspintaugliche Tastatur wurde mit Hilfe von Kissen so unter die rechte Hand der Probanden gelagert, dass sie im Versuchsverlauf nicht verrutschte und die Versuchspersonen die Tasten problemlos erreichen konnten.

Ein in diesem und anderen Experimenten häufig beobachtetes Problem bei der Wiederholung erlernter motorischer Prozesse ist die Antizipation. Bei diesem Phänomen führen die Versuchspersonen die erlernten Aktionen bereits vor dem Auftauchen der externen Stimulation aus. Um diese Antizipationen möglichst zu vermeiden, wurden die Probanden vor dem eigentlichen Beginn der Versuchsphase instruiert, den visuellen Stimulus abzuwarten und dann so schnell und korrekt wie möglich zu reagieren. Des Weiteren sollten sie Fehler ignorieren und ohne Korrekturversuche weiter spielen. Um Artefakte so gut wie möglich zu minimieren, wurden die Probanden dazu aufgefordert, alle unnötigen Bewegungen zu vermeiden.

In den Vorarbeiten zu der vorliegenden Studie bestand das EEG- Experiment aus acht Blöcken zu je zwanzig Sequenzen (*Hummel et al. 2002*). Aufgrund der andernfalls zu langen Messdauer musste im vorliegenden fMRI- Experiment die Anzahl der Blöcke und deren Länge gekürzt werden. So bestand der Versuch im fMRI nur aus fünf Blöcken zu jeweils 16 Sequenzen. Die verschiedenen Sequenzarten wurden dabei über die fünf Blöcke hinweg pseudorandomisiert präsentiert. Zwischen je zwei Sequenzen lag eine Pause von 16 Sekunden, die bei der Datenanalyse als Baseline verwendet wurde (Abb.3.3).

Ein häufig beobachtetes Phänomen bei der wiederholten Ausführung zuvor erlernter motorischer Bewegungen ist ein Nachlassen der Konzentration. Um eine Abnahme der Aufmerksamkeit zu verhindern, sollten die Probanden neben den erlernten Sequenzen unbekannte, visuell instruierte Sequenzen spielen, d.h. der visuelle Trigger enthielt gleichzeitig die Information über den als nächstes zu spielenden Finger. Als Trigger für diese Sequenzen wurden Zahlen von zwei bis fünf verwendet. Wenn somit bei den neuen Sequenzen die Zahl zwei auf dem Bildschirm erschien, so sollten die Probanden als nächstes den Zeigefinger drücken. Bei diesen sogenannten neuen Sequenzen handelte es sich, analog den erlernten Sequenzen, um Fingerabfolgen mit den drei Schwierigkeitsgraden „regelmäßig“, „Tonleiter“ und „unregelmäßig“.

Während der Versuchsdurchführung sollten die Probanden je nach Anforderung die verschiedenen Sequenzen unter Aktivierungsbedingungen (ACT) spielen oder aber unter Inhibitionsbedingungen (INH) keine Fingerbewegung ausführen. Sie erhielten dabei bereits einige Sekunden vor Beginn der Sequenz die Information, ob es sich bei der folgenden Sequenz um ACT oder INH handeln würde (Abb. 3.3).

Alle Sequenzen, bei denen eine Fingerbewegung gefordert wurde, wurden als ACT bezeichnet. Wie oben bereits erwähnt, bestanden sowohl die erlernten als auch die neuen Bedingungen aus jeweils drei verschiedenen Sequenzarten: „regelmäßig gelernt/neu“, „Tonleiter gelernt/neu“, „unregelmäßig gelernt/neu“. Infolgedessen gab es sechs unterschiedliche ACT- Bedingungen.

Da das wesentliche Interesse dieser Studie der Untersuchung inhibitorischer Prozesse bei motorischem Lernen galt, wurden den Probanden neben diesen Aktivierungsbedingungen auch Inhibitionsbedingungen dargeboten. Während INH bekamen die Versuchspersonen die gleichen visuellen Trigger wie unter ACT, wurden jedoch bereits vor Beginn der Sequenz aufgefordert, keine Bewegung auszuführen. INH bestand dabei ebenfalls aus sechs verschiedenen Sequenzen. So wurden zum einen INH- Bedingungen verwendet, bei denen wie bei den gelernten ACT- Bedingungen Symbole als visuelle Reize dienten (drei verschiedene Sequenzarten) und zum anderen INH- Bedingungen, bei denen die visuellen Stimuli wie bei den neuen ACT- Sequenzen aus Zahlen bestanden (gleichfalls drei unterschiedliche Sequenzarten). Entsprechend ACT wurde auch INH randomisiert und mit der Frequenz von einem Hertz präsentiert.

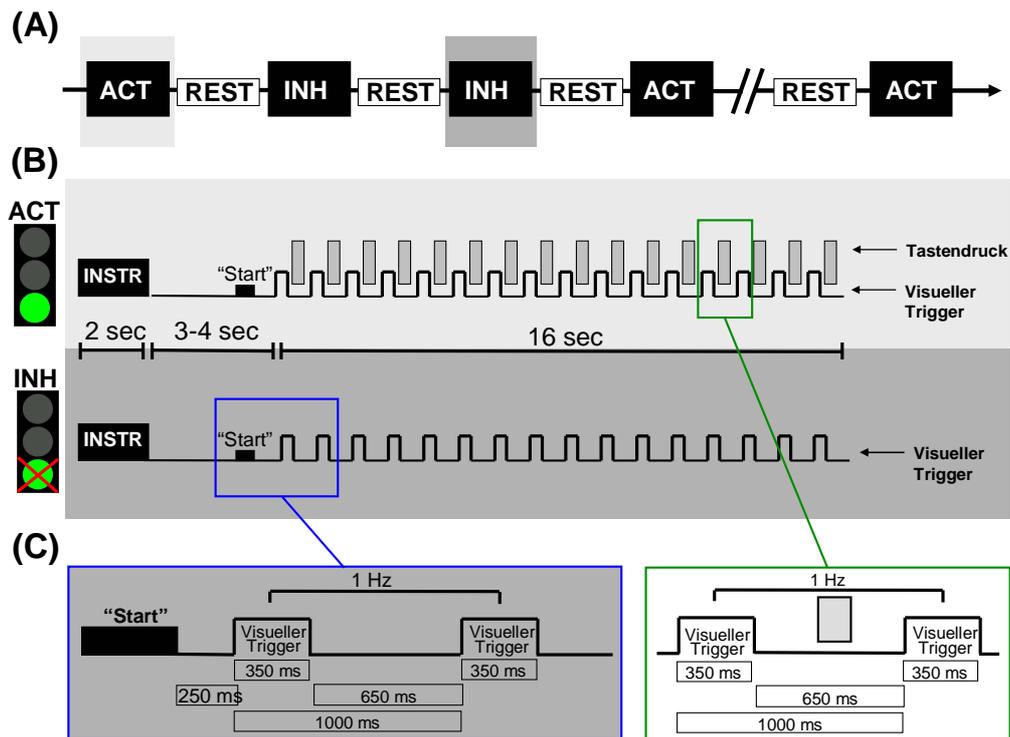


Abb. 3.3: Schema des Versuchparadigmas: **(A)** Aktivierungsbedingungen (ACT, hellgrau) und Inhibitionsbedingungen (INH, dunkelgrau) wurden randomisiert präsentiert. Beiden Versuchsbedingungen ging immer eine Phase der Baseline- Akquirierung voraus, während der die Vps ruhig im Scanner lagen (REST). **(B)** Auf einem Videobildschirm erschien vor jeder Fingersequenz eine Instruktion über die Art der folgenden Bedingung (ACT/INH). Diese Instruktion wurde jeweils 3- 4 Sekunden vor einem Startsignal präsentiert, welches auf den Beginn der Bedingung in 250 ms hinwies. Während ACT (hellgrau) führten die Vps nach Auftauchen eines visuellen Triggers individuelle Fingerbewegungen aus. Während INH (dunkelgrau) war hingegen trotz Auftauchen desselben visuellen Triggers keine Bewegung gefordert. **(C)** Schema zum zeitlichen Ablauf einzelner Versuchsbedingungen während ACT und INH (ACT in hellgrau, blau umrahmt; INH in dunkelgrau, grün umrahmt).

3.1.3 Datengewinnung

Die Daten zur Darstellung inhibitorischer Prozesse im fMRI wurden mit einem 1.5 Tesla- Gerät (Siemens Vision, Erlangen, Deutschland) akquiriert. Während des Experiments wurde so eine Sequenz aus 175 Echo- Planar- Aufnahmen (EPI) erzeugt. Anschließend an die eigentliche Versuchsphase wurde von jedem Probanden zusätzlich ein dreidimensionaler T1- Datensatz angefertigt, der als anatomischer Referenzwert diente. Dieser hochauflösende 3D- Datensatz ist für eine präzise anatomische Lokalisation hämodynamischer Veränderungen nötig, da die funktionellen Bilder der EPI- Sequenz eine geringere örtliche Auflösung aufweisen.

Die EPI- Sequenz wurde unter Verwendung der folgenden Parameter erstellt: 28 axiale Schichten mit der Dicke von 4mm und einem Abstand von 1mm, Repetitionszeit (TR) = 3000 ms, Echozeit (TE) = 39 ms, Bildmatrix = 64 x 64 mm, Flipwinkel = 90°, Field of View = 192 x 192 mm.

Für die Akquirierung der T1- gewichteten 3D- Turbo- Flash Sequenz galten folgende Bedingungen: 128 sagittale Schichten, Bildmatrix = 256 x 256, Voxelgröße = 1.5 x 1.5 x 1.5 mm, TR = 9.7 ms, TE = 4 ms, Flipwinkel = 8°.

Jeder vom Probanden ausgeführte Tastendruck wurde mittels eines elektro-optischen Wandlers erfasst und auf einem Aufzeichnungsrechner gespeichert. Darüber hinaus wurden mittels dieses Rechners die MRT- Reize sowie die visuellen Trigger in der kontinuierlichen Aufzeichnung markiert. Dies ermöglichte bei der Datenanalyse eine zeitlich genaue Zuordnung von Beginn und Ende einer Sequenz.

3.1.4 Datenanalyse

Für die Vorverarbeitung und die statistische Analyse der EPI- Bilder und des anatomischen Bildes wurde zum einen MATLAB (MathWorks Inc., Natick, Mass., USA) und Statistical Parametric Mapping (SPM 99, Functional Imaging

Laboratory, Queen Square, London, UK) benutzt und zum anderen Brain Voyager (Version 4.9, Brain Innovation, R. Goebel, Maastricht, Niederlande).

Die räumliche Bildbearbeitung umfasst für beide Verfahren im Wesentlichen vier Schritte: Bewegungskorrektur, Koregistrierung, Normalisierung und schließlich Glättung. Diese vier Schritte sollen im Folgenden kurz erläutert werden.

3.1.4.1 Bewegungskorrektur

Für die Bewegungskorrektur wird angenommen, dass es nur zwischen den aufeinanderfolgenden Aufnahmen der Volumendatensätze zu Bewegungen kommt. Demzufolge kann das Gehirn zwischenzeitlich näherungsweise als starrer Körper betrachtet werden, dessen Bewegungen in einer Verschiebung entlang einer beliebigen Raumachse und einer Rotation um eine Raumachse bestehen. Bewegungsartefakte können folglich durch eine Transformation korrigiert werden, welche sechs Parameter umfasst, nämlich drei Rotationen um die Koordinatenachse sowie drei Translationen entlang der Achse (so genannte „rigid body“- Transformation). Die so ermittelten Transformationsparameter werden anschließend mit Hilfe eines Interpolationsprozesses auf die einzelnen Bilder übertragen (so genanntes „Resampling“).

Darüber hinaus wird während der Bewegungskorrektur aus allen funktionellen Bildern ein mittleres Bild, das so genannte mean- EPI, erzeugt. Dieses mean- EPI wird für den nächsten Schritt der Vorverarbeitung, die Koregistrierung, benötigt.

3.1.4.2 Koregistrierung

Die Koregistrierung dient der gemeinsamen Ausrichtung der funktionellen Daten und des anatomischen Bildes. Zu diesem Zweck wird das bewegungskorrigierte

mean- EPI in das Koordinatensystem des anatomischen T1- gewichteten Bildes übertragen. Mit Hilfe dieses Verfahrens erhält man folglich ein Bild funktioneller hämodynamischer Veränderungen, das über eine sehr hohe räumliche Auflösung verfügt.

3.1.4.3 Normalisierung

Die Normalisierung dient der Analyse und dem Ausgleich interindividueller Unterschiede. Nur so können die anhand einer kleinen Gruppe von Probanden gewonnenen Daten für Aussagen über Gesamtpopulationen genutzt werden. Zu diesem Zweck wird eine Transformation der Volumendaten auf die Koordinaten eines Referenzraums vorgenommen. Hierfür wird einen MR- Datensatz verwendet, der vom Montreal Neurological Institut aus 305 Gehirnen gesunder Probanden, basierend auf dem anatomischen Standardraum nach Talairach und Tournoux (*Talairach und Tournoux, 1988*), erstellt wurde.

Vor Beginn der eigentlichen Normalisierung muß die Konvention der Bilder (radiologisch oder neurologisch) und die Voxelgröße angegeben werden. Für die vorliegende Arbeit wurde die neurologische Konvention (R=L) gewählt. Für die Voxelgröße der anatomischen Bilder wurde 1x1x1 mm gewählt, für die der funktionellen Bilder 3x3x3 mm.

3.1.4.4 Glättung

Durch die Glättung der funktionellen Bilder wird eine Verbesserung des Signal-Rausch- Verhältnisses (signal- to- noise- ratio, SNR) erreicht. Für diesen Vorgang der räumlichen Glättung wird ein Gauß- Filter verwendet.

Die so vorverarbeiteten Daten können anschließend mittels einer statistischen Analyse weiter verarbeitet werden.

3.1.5 Statistische Analyse

Die statistische Analyse der funktionellen Bilder dient der Überprüfung, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen beobachteten hämodynamischen Veränderungen und der Stimulation vorliegt. Hierfür wird auf Voxelbasis eine Varianzanalyse verwendet, welche dem Allgemeinen Linearen Modell (GLM) zugrunde liegt. Für jedes Voxel wird dabei ein t- Wert errechnet. Dieser t- Wert erlaubt eine Aussage darüber, ob die an einer bestimmten Stelle gemessene Siganlschwankung rein zufällig, beispielsweise durch Atembewegungen, entstanden ist, oder aber tatsächlich neuronaler Aktivität entspricht.

Für diese Art der statistischen Datenauswertung wurde in SPM 99 eine Designmatrix erstellt und schließlich eine Fixed- effect- Analyse berechnet. Im Brainvoyager wurden zwei verschiedene Konjunktionsanalysen durchgeführt. Im Folgenden sollen diese Verfahren kurz vorgestellt werden.

3.1.5.1 Designmatrix

In SPM 99 wurde für die statistische Analyse zunächst für jeden Probanden eine Designmatrix erstellt. Diese statistische Matrize wird anschließend mit den hochaufgelösten MR- Bildern desselben Probanden überlagert. Entsprechend des jeweiligen Versuchsdesigns muss für die Erstellung der Designmatrix die Form der hämodynamischen Antwortkurve definiert werden. In der vorliegenden Studie wurde hierfür das Blockdesign gewählt. Beim Blockdesign besteht eine Sequenz aus alternierenden Epochen von Aktionen gegen eine Referenz. Zur Untersuchung der kortikalen Aktivität während Inhibition (INH) bzw. Aktivierung (ACT) im Vergleich zur Ruhebedingung (REST) wurden in der vorliegenden Studie die Bedingungen INH versus REST bzw. ACT versus REST definiert. Als Ruhebedingung (REST) im Sinne einer Baseline wurden die Pausen zwischen den Sequenzen (jeweils 16 s) definiert. Diese Methode vermeidet eine Verschiebung der Baseline im Laufe des Experimentes. Als Schwellenwert für signifikante Effekte wurde ein p- Wert von <0.05 festgelegt.

3.1.5.2 Fixed- effect- Analyse

Die Fixed- effect- Analyse eignet sich besonders zur Auswertung einer relativ kleinen Probandengruppe, wie sie in der vorliegenden Studie untersucht wurde. Dieser Analyse liegt die Annahme zugrunde, dass bei übereinstimmendem Erregungsmuster bei gleichartiger Stimulation jeder Proband einen festen Effekt zur Analyse beiträgt. Sie vernachlässigt somit die interindividuelle Varianz. Eine Übertragung der so ermittelten Ergebnisse auf die Gesamtpopulation ist folglich streng genommen nicht zulässig (*Friston et al., 1999*). Der Vorteil dieser Methode liegt hingegen in ihrer hohen Sensitivität.

In der vorliegenden fMRI- Studie wurde mit Hilfe der fixed- effect- Analyse die über alle Probanden gemittelte Aktivität während INH bzw. ACT mit REST verglichen.

3.1.5.3 Konjunktionsanalyse

Die Konjunktionsanalyse ähnelt der Fixed- effect- Analyse, jedoch unter Berücksichtigung einer gewissen interindividuellen Varianz. Sie berechnet die Wahrscheinlichkeit, dass ein bestimmter Effekt auftritt und findet ein Konfidenzintervall für den Anteil der Population, der den typischen Effekt zeigt. Die Besonderheit der Konjunktionsanalyse liegt in der gemeinsamen Ablehnung von zwei oder mehr Nullhypothesen. Aufgrund dessen stellte diese Analyse die Methode der Wahl dar, um die a priori angenommene Existenz von Arealen zu prüfen, welche während des Abrufs eines erlernten motorischen Programms (ACT) eine im Vergleich zur Baseline positive BOLD- Kurve zeigten und während des Nicht- Abrufs dieses motorischen Programms (INH) eine im Vergleich zur Baseline negative BOLD- Kurve aufwiesen. Eine zweite Konjunktionsanalyse wurde durchgeführt, um jene Areale zu ermitteln, die während beider Versuchsbedingungen eine positive BOLD- Kurve aufwiesen. Die erhaltenen p- Werte wurden für multiple Vergleiche korrigiert und als signifikant erachtet, wenn $p < 0.05$ war.

3.2. EEG

3.2.1 Versuchsaufbau

3.2.1.1 Probanden

Im EEG wurden 5 freiwillige, gesunde Versuchspersonen (3 weibliche, 2 männliche) im Alter von 21-25 Jahren (Mittelwert \pm Standardabweichung 22.4 ± 1.7) untersucht. Alle Vps waren Rechtshänder und spielten nicht regelmäßig Klavier.

Entsprechend dem fMRI- Experiment erhielten die Probanden auch hier 25 Euro Aufwandsentschädigung pro Versuchstag.

3.2.1.2 Fingersequenzen

Für das Training sowie für die eigentliche Versuchsphase wurden im EEG dieselben Sequenzen verwendet wie im fMRI- Experiment. Die Probanden lernten folglich auch hier drei, aus je 16 Tastendrucke bestehende, Sequenzen zunehmender Komplexität („gelernt regelmäßig“, „gelernt Tonleiter“, „gelernt unregelmäßig“)(siehe auch Abb. 3.1). Darüber hinaus wurden in diesem Experiment ebenfalls drei neue, visuell instruierte Sequenzarten („neu regelmäßig“, „neu Tonleiter“, „neu unregelmäßig“) verwendet, um einer Abnahme der Aufmerksamkeit entgegen zu wirken.

3.2.1.3 Trigger

Die visuelle Stimulation im EEG- Experiment entsprach der im fMRI- Experiment. Auch hier sollten die Probanden nach der 350 ms langen Präsentation des Triggers, während ACT einen Tastendruck ausführen, während INH hingegen unterlassen (Abb.3.3). Dem fMRI- Design entsprechend

wurden zwei verschiedene visuelle Trigger verwendet, Symbole als Rhythmusgeber für die gelernten Sequenzen und Zahlen als Trigger für die neuen Sequenzen. Die Frequenz der externen Stimuli betrug 1 Hz. Die Darbietung der visuellen Trigger auf einem Bildschirm wurde mit Hilfe eines Pearl- Scripts gesteuert.

3.2.1.4 Training

Das EEG- Experiment bestand aus insgesamt drei Versuchstagen (nähere Erläuterung siehe unter 3.2.2 Versuchsdurchführung), wobei sich der erste Tag in zwei Abschnitte unterteilte, einer Trainingsphase und der eigentlichen EEG- Ableitung.

In der Trainingsphase vor Beginn der EEG-Aufzeichnung saßen die Probanden entspannt in einem Sessel und lernten die verschiedenen motorischen Sequenzen im Takt eines Metronoms (1 Hz) zu spielen. Das Training sowie die visuelle Kontrolle durch den Versuchsleiter liefen dabei wie beim oben beschriebenen fMRI- Experiment ab.

3.2.2 Versuchsdurchführung

Um die zeitliche Dynamik kortikaler inhibitorischer Prozesse im EEG darstellen zu können, bestand dieses Experiment aus drei Versuchstagen. Am ersten Versuchstag erfolgte zunächst eine Trainingsphase (siehe 3.2.1.4), anschließend wurde eine Stunde nach Lernen das erste EEG (T1) abgeleitet. Die zweite EEG- Aufzeichnung fand 24 Stunden nach Lernen statt (T2). Das dritte EEG wurde schließlich eine Woche nach Lernen aufgenommen (T3).

Der Aufbau der eigentlichen Versuchsphasen glich weitgehend dem im fMRI- Experiment verwendeten Design. Ein Experiment bestand hier jedoch, entsprechend den Vordaten von *Hummel et al., 2002*, aus acht Blöcken zu je zwanzig Sequenzen. Insgesamt mussten die Probanden somit pro Versuchstag

160 Sequenzen spielen. Dabei wurden die einzelnen Bedingungen („regelmäßig gelernt/neu“, „Tonleiter gelernt/neu“, „unregelmäßig gelernt/neu“, sowie die Inhibitionsbedingungen) über die fünf Blöcke hinweg pseudorandomisiert präsentiert. Zwischen zwei Sequenzen gab es jeweils eine kurze Pause von 10s. Eine längere Pause, in denen die Versuchspersonen die Möglichkeit hatten sich zu bewegen und deren Länge sie selber bestimmen konnten, fand jeweils zwischen zwei Blöcken statt.

Die Anforderungen an die Probanden waren dieselben wie in dem fMRI - Versuch: während ACT nach Präsentation des visuellen Triggers möglichst korrekt zu spielen, während INH hingegen trotz visueller Stimuli nicht zu reagieren. Darüber hinaus wurden die Probanden instruiert - abgesehen von den Fingerbewegungen - alle übrigen Bewegungen, die Artefakte erzeugen würden, möglichst zu vermeiden.

Während der EEG-Aufzeichnung saßen die Versuchspersonen bequem in einem Sessel, vor einem Bildschirm, auf dem ihnen die visuellen Instruktionen präsentiert wurden. Der rechte Arm ruhte auf einem Kissen, die rechte Hand lag mit der Palmarseite auf der Tastatur, so dass die Finger frei beweglich waren und die Tasten ohne zusätzliche Bewegungen gedrückt werden konnten (Abb.3.4).

Das EEG wurde während der gesamten Versuchsphase kontinuierlich aufgezeichnet. Zudem wurde als Ruhebedingung ein jeweils fünfminütiges EEG vor und nach dem eigentlichen Experiment aufgezeichnet. Während dieses Ruhe- EEGs bestand die Aufgabe der Versuchspersonen darin, einen Punkt auf einem schwarzen Monitor zu fixieren und jegliche Bewegung zu vermeiden.

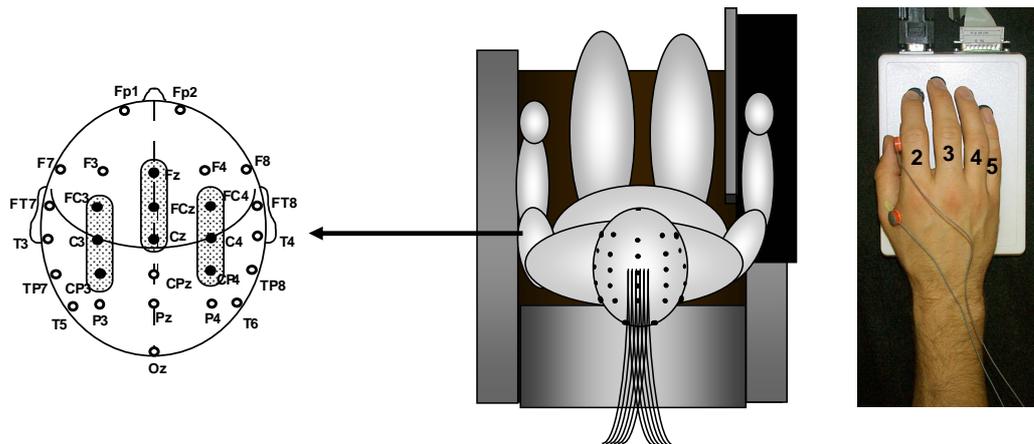


Abb. 3.4: Schema des Versuchsaufbaus (EEG): Die Vp saß während des Versuchs entspannt in einem Sessel, die rechte Hand lag auf der Tastatur, Ableitung eines Mehrkanal-EEGs, die Elektroden waren gemäß des 10/20-Systems platziert, die „regions of interest“ (ROI) sind grau hinterlegt.

3.2.3 Datengewinnung

Das kontinuierliche EEG wurde mittels einer Elektrodenkappe mit 28 (Ag/AgCl) Oberflächenelektroden aufgenommen (Electro-Cap International, Inc., Eaton, Ohio, USA). Die Elektrodenanordnung erfolgte dabei nach dem internationalen 10-20 System. Als Referenzelektroden dienten an den Ohrläppchen angebrachte Elektroden. Die Impedanz aller Elektroden wurde unter 5 k Ω gehalten. Neben dem EEG wurde zusätzlich sowohl vom linken als auch vom rechten Unterarmflexor ein EMG aufgezeichnet. Zu diesem Zweck wurde auf dem jeweiligen Muskelbauch je eine Elektrode angebracht, sowie je eine Referenzelektrode auf der zugehörigen Sehne, wobei zwischen der Muskelelektrode und der entsprechenden Referenzelektrode etwa ein Abstand von 15 cm bestand.

Neben der digitalen EEG-Aufzeichnung während der eigentlichen Versuchsphase wurde zusätzlich noch ein jeweils fünfminütiges EEG vor und nach dem Experiment aufgenommen. Diese prä- und postexperimentellen EEG- Daten dienten als Baseline zur Beurteilung des Ausmaßes kortikaler Aktivität während Inhibitions- bzw. Aktivierungsbedingungen im Vergleich zu Ruhe.

Sowohl die Tastendrucke als auch die visuellen Trigger (Symbole ebenso wie Zahlen) wurden in der kontinuierlichen EEG-Aufzeichnung automatisch markiert. Diese Markierungen wurden bei der Auswertung als Kennzeichen für eine stimulusabhängige Mittelung genutzt.

3.2.4 Datenanalyse

Für die Analyse der aufgabenspezifischen Änderung der oszillatorischen Aktivität wurde die Methode der „task-related power“ (TRPow) verwendet (*Manganotti et al., 1998; Gerloff & Hallett, 1999*). Hierzu wurden die Rohdaten zunächst digital gefiltert. Für die EEG- Signale wurde der Filter dabei so gewählt, dass nur Daten im Frequenzbereich zwischen 1 Hz und 50 Hz verwendet wurden. Von den EMG-Daten wurden nur jene im Frequenzbereich zwischen 30 Hz und 50 Hz verwendet.

Anschließend wurde das kontinuierliche EEG in ereignisbezogene, nicht überlappende Epochen segmentiert. Die Epochenlänge von 1024 ms wurde so gewählt, dass sie 512 ms vor und 512 ms nach dem Ereignis (Tastendruck) einschloss.

Die darauf folgende Artefaktreduktion bestand aus einem automatischen und einem manuellen Verarbeitungsschritt. Bei der automatischen Artefaktreduktion wurden alle Epochen, die durch Augen- oder Kopfbewegung oder elektrodenbedingte Artefakte gestört waren, entfernt.

Alle restlichen Epochen wurden durch visuelle Inspektion kontrolliert, um kleinere Artefakte, die möglicherweise durch die automatische Artefaktreduktion nicht erfasst worden waren, auszuschließen.

Für die spektrale Poweranalyse wurde eine diskrete Fouriertransformation für jede 1024 ms lange Epoche sowie für alle Elektroden angewendet.

Das Ausmaß der „task-related power increase“ (TRPI), die inhibitorische Prozesse repräsentiert und der „task-related power decrease“ (TRPD), welche kortikaler Aktivierung entspricht, kann individuell sehr unterschiedlich sein. Um dennoch die Ergebnisse verschiedener Versuchspersonen vergleichen zu können, wurde TRPI als prozentualer Anteil der spektralen Power während Inhibition (TRPowinh) verglichen mit der spektralen Power unter Ruhebedingung (TRPowrest). Dazu wurde folgende Formel verwendet:

$$\% \text{TRPow} = [(\text{TRPowrest} - \text{TRPowinh}) / \text{TRPowrest}] * 100$$

Ebenso wurde mit den Werten der Aktivierungsbedingungen verfahren:

$$\% \text{TRPow} = [(\text{TRPowrest} - \text{TRPowact}) / \text{TRPowrest}] * 100$$

Nach dieser Formel wird TRPI in Form negativer Werte ausgedrückt. TRPD erscheint hingegen als positiver Wert.

Bei visueller Betrachtung zeigten sich die deutlichsten Änderungen der spektralen Power im Alphanband (7-13 Hz). Weitere Analysen konzentrierten sich aus diesem Grund sowie aufgrund der Vorarbeiten (*Hummel et al., 2002*) auf diesen Frequenzbereich.

3.2.5 Statistische Analyse

3.2.5.1 Verhaltensdaten

Für jede Vp wurde die Prozentzahl der korrekt gespielten Tastendrucke ermittelt. Darüber hinaus wurde mit Hilfe einer univariaten Varianzanalyse (ANOVA; Faktor ZEIT) die Performance an T1, T2 und T3 miteinander verglichen.

3.2.5.2 Task- related power increase (TRPI)/ Task- related power decrease (TRPD)

Unter Berücksichtigung anatomischer und physiologischer Kenntnisse wurden für die statistische Analyse regions of interest (ROI) definiert (*Gerloff et al., 1998c; Homan et al., 1987*). Dabei wurden FC3, C3 und CP3 zum linken sensomotorischen Areal (LSM) zusammengefasst, FCz, Cz und CPz zum mesialen Areal (ML) und FC4, C4 und CP4 zum rechten sensomotorischen Areal (RSM). Für die statistische Analyse wurde eine multivariate Varianzanalyse (ANOVA) mit den Faktoren Zeit und Region durchgeführt. Zur Stabilisierung der Varianz wurden die Power- Werte vor Eingang in die ANOVA logarithmisch transformiert (*Halliday et al., 1995; Gerloff et al., 1998c*). Entsprechend den Vorarbeiten wurde diese Analyse auf das obere Alphaband fokussiert. Signifikanz wurde bei $p < 0.05$ erreicht.

4. Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die in der vorliegenden fMRI- und EEG-Studie gewonnenen Daten vorgestellt. Im ersten Abschnitt werden die Ergebnisse des fMRI- Experiments dargelegt, im zweiten Abschnitt folgt die Präsentation der EEG- Daten.

4.1 fMRI

4.1.1 Verhaltensdaten

Wie bereits in Material und Methoden erläutert wurde, lernten die Probanden die verschiedenen zu spielenden Fingersequenzen in einer einmaligen Trainingsphase einen Tag vor Beginn der eigentlichen Versuchsphase. Eine Sequenz wurde dabei als erlernt gewertet, wenn der Proband in der Lage war, sie zehnmal in Folge fehlerlos zu spielen. Die hierfür benötigte Lernzeit betrug 17 ± 5.4 Minuten (Mittelwert \pm Standardabweichung). Für die Beurteilung der Verhaltensdaten wurde die Korrektheit der Tastendrucke verwendet, welche $97.99\% \pm 2.35\%$ betrug.

4.1.2 Fixed- effect- Analyse

4.1.2.1 INH versus REST

In SPM 99 wurde mit Hilfe einer Fixed- effect- Analyse die aus den fünf Blöcken gemittelte Aktivität während der Inhibitionsbedingung (INH) mit derjenigen während der Ruhebedingung (REST) verglichen. Diese Analyse ergab eine signifikante ($p < 0,000005$) negative BOLD- Kurve innerhalb eines cerebro-cerebellären Netzwerkes, welches zahlreiche motorische, sensorische und subkortikale Areale umfasst (Abb. 4.1). So zeigte sich eine negative BOLD-

Kurve über dem linken primär motorischem Kortex (= M1, BA 4 LH), über dem linken supplementär motorischem Kortex (= SMA, BA 6 LH), bilateral über dem prämotorischen Kortex (= PMC, bilateral BA 6) sowie über dem rechten Praecuneus (BA 7 RH), bilateral über dem primär somatosensorischen Kortex (= S1, BA 3 LH und BA 1 RH) und über dem rechten inferioren parietalen Lobus (=IPL, BA 40 RH). Darüber hinaus fand sich eine negative BOLD- Kurve über dem Kleinhirn, über den motorischen Arealen des Cingulum (=CMA, BA 24 LH), bilateral über dem ventralen präfrontalen Kortex (=vPFC, bilateral BA 47) und über dem rechten Gyrus temporalis transversalis (BA 42 RH) (Tab.4.1). Die starke Signalanhebung über der Mittellinie entspricht am ehesten einem Artefakt, evtl. durch zirkulierenden Liquor.

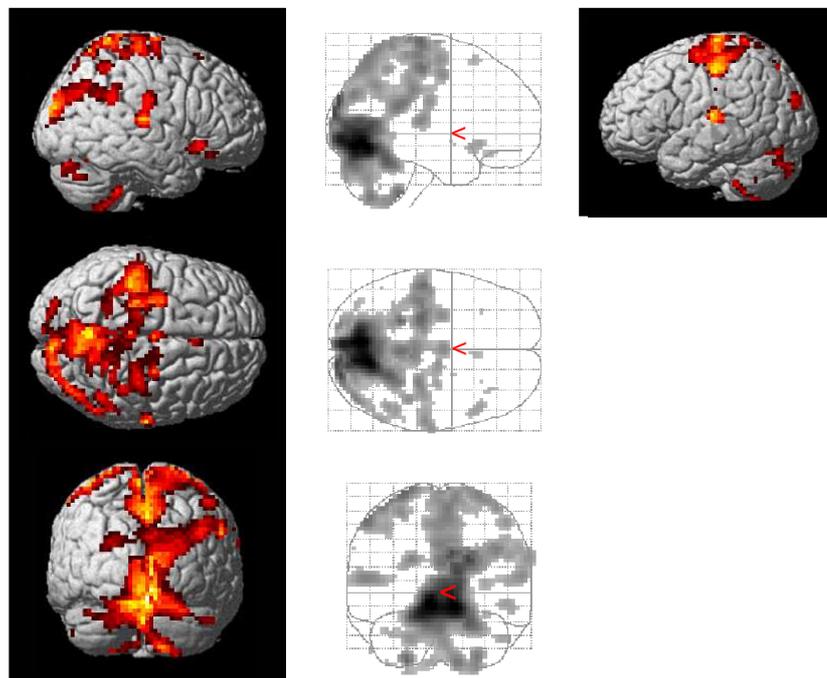


Abb. 4.1: Fixed- effect- Analyse (6Vps) der Inhibitionsbedingung (INH), p- Wert korrigiert, $p < 0,000005$.

BRODMANN- AREAL	REGION	TALAIRACH- KOORDINATEN (X, Y, Z)	T-WERT
Fixed- effect- Analyse für INH (NEGATIVES BOLD)			
BA4 LH	Primär motorischer Kortex	-24, -23, 56	7.05
BA6 LH	Supplementär motorische Areale	0, -26, 59	6.47
BA6 LH	Prämotorischer Kortex	-27, -6, 56	8.10
BA6 RH	Prämotorischer Kortex	27, -8, 64	7.34
BA3 LH	Primär sensorischer Kortex	-42, -23, 59	8.76
BA1 RH	Primär sensorischer Kortex	65, -16, 26	8.04
BA24 LH	Ventral anteriores Cingulum	0, -4,44	8.23
BA7 LH	Praecuneus	9, -56, 39	8.34
BA40 LH	Inferior parietaler Lobus	48, -47, 52	7.82
BA47 LH	Ventraler präfrontaler Kortex	-30, 22, -24	6.63
BA47 RH	Ventraler präfrontaler Kortex	48, 23, -9	7.47
BA42 RH	Gyrus temporalis transversalis	59, -20, 12	8.27
	Kleinhirn RH PL	27, -43, -39	8.95
	Kleinhirn LH PL	-21, -83, -24	8.04
	Kleinhirn LH AL	-6, -68, -10	7.53

Tab. 4.1: Ergebnisse der Fixed- effect- Analyse für INH.

Abkürzungen: AL= anteriorer Lobus, BOLD= blood oxygenation level dependant, INH= Inhibition, LH= linke Hemisphäre, PL= posteriorer Lobus, RH= rechte Hemisphäre

4.1.2.2 ACT versus REST

In einer zweiten Fixed- effect- Analyse wurde, entsprechend der Inhibitionsbedingung, die Aktivierungsbedingung (ACT) mit der Ruhebedingung (REST) verglichen. In dieser Analyse fand sich eine signifikante ($p < 0,000005$) positive BOLD- Kurve in dem oben beschriebenen cerebro- cerebellären Netzwerk, bestehend aus primär motorischem Kortex (M1), sekundär motorischem Arealen (PMC, SMA), primär somatosensorischem Kortex (S1), parietalen und occipitalen Arealen, sowie dem Kleinhirn und motorischen

Arealen des Cingulums (Abb. 4.2 und Tab. 4.2). Diejenigen Areale, welche während ACT eine positive BOLD- Kurve aufwiesen, entsprachen mit anderen Worten weitgehend jenen Arealen, welche während INH eine negative BOLD- Kurve aufwiesen.

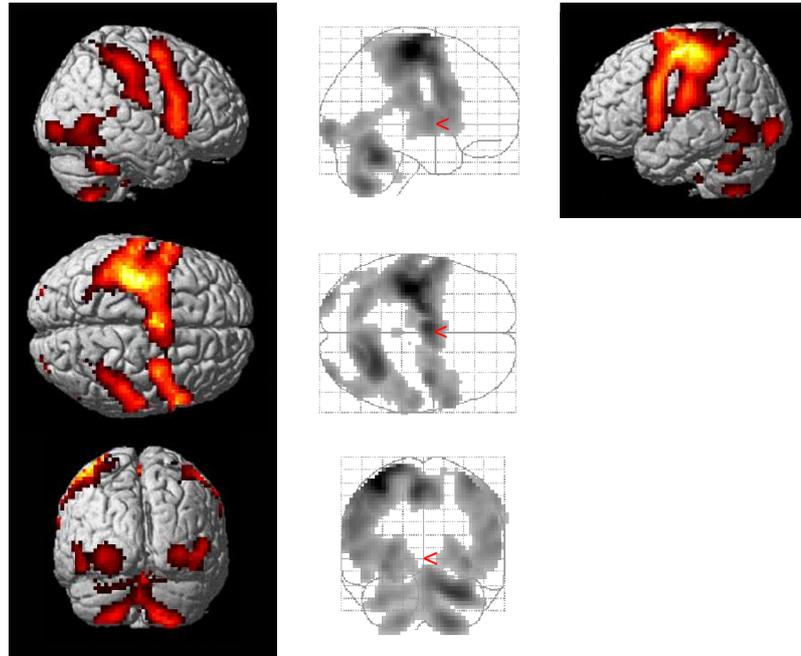


Abb. 4.2: Fixed- effect- Analyse (6 Vps) der Aktivierungsbedingung (ACT), p- Wert korrigiert, $p < 0,000005$.

BRODMANN- AREAL	REGION	TALAIRACH- KOORDINATEN (X, Y, Z)	T-WERT
Fixed- effect- Analyse für ACT (POSITIVES BOLD)			
BA4 LH	Primär motorischer Kortex	-39, -17, 59	31.29
BA6 LH	Supplementär motorische Areale	-6, 0, 50	23.64
BA6 LH	Prämotorischer Kortex	-30, -15, 56	21.21
BA3 RH	Primär sensorischer Kortex	56, -13, 23	13.31
BA1 RH	Primär sensorischer Kortex	59, -15, 45	13.37
BA24 LH	Ventral anteriores Cingulum	-3, 5, 41	13.58
BA7 LH	Superiorer parietaler Lobus	-24, -55, 64	7.92
BA7 RH	Superiorer parietaler Lobus	27, -55, 66	6.58
BA40 LH	Inferiorer parietaler Lobus	-33, -44, 52	8.95
BA18 LH	Occipitaler (visueller) Kortex	-12, -71, -17	8.39
BA18 RH	Occipitaler (visueller) Kortex	36, -87, 2	15.24
	Kleinhirn RH AL	9, -57, -25	6.37
	Kleinhirn LH AL	-36, -57, -25	14.39
	Kleinhirn LH PL	-18, 68, -19	11.23

Tab. 4.2: Ergebnisse der Fixed- effect- Analyse für ACT.

Abkürzungen: ACT= Aktivierung, AL= anteriorer Lobus, BOLD= blood oxygenation level dependant, LH= linke Hemisphäre, PL= posteriorer Lobus, RH= rechte Hemisphäre

4.1.3 Positiv- negative Konjunktionsanalyse

Die im Brainvoyager durchgeführte Konjunktionsanalyse zeigte eine signifikante ($p < 0,05$) Konjunktion zwischen negativer BOLD- Kurve während INH und positiver BOLD- Kurve während ACT in einem cerebro- cerebellären Netzwerk, welches weitgehend mit jenem übereinstimmt, welches oben bereits für die fixed- effect- Analyse beschrieben wurde (Abb. 4.3 & 4.4). Im Einzelnen schloss dieses cerebro- cerebelläre Netzwerk die folgenden Areale ein: bilateral den primär motorischen Kortex (= M1, bilateral BA4), den linken supplementär motorischen Kortex (= SMA, BA 6 LH), den rechten prämotorischen Kortex (= PMC, BA 6 RH), den linken primär sensorischen Kortex (= S1, BA 3 LH), das

rechte dorsal anteriore Cingulum (BA 31 RH) und das linke ventral anteriore Cingulum (BA 24 LH), den linken inferior parietalen Lobus (BA 40 LH), sowie bilateral den Praecuneus und den superior parietalen Lobus (beide bilateral BA 7) und schließlich das Kleinhirn (Tab. 4.3). In den entsprechenden Arealen stellte die signifikante Abnahme des BOLD- Signals unter Baselineniveau im Sinne einer negativen BOLD- Kurve den Nicht- Abruf des erlernten Reiz- Reaktions- Musters während INH dar. Wohingegen die Zunahme des BOLD- Signals im Sinne einer positiven BOLD- Kurve in denselben Arealen den Abruf des erlernten Reiz- Reaktions- Musters repräsentierte. Abgesehen von der Polarität des BOLD- Signals zeigte die BOLD- Kurve unter beiden Bedingungen, INH und ACT, eine annähernd gleiche zeitliche Dynamik (Abb. 4.3 & 4.4).

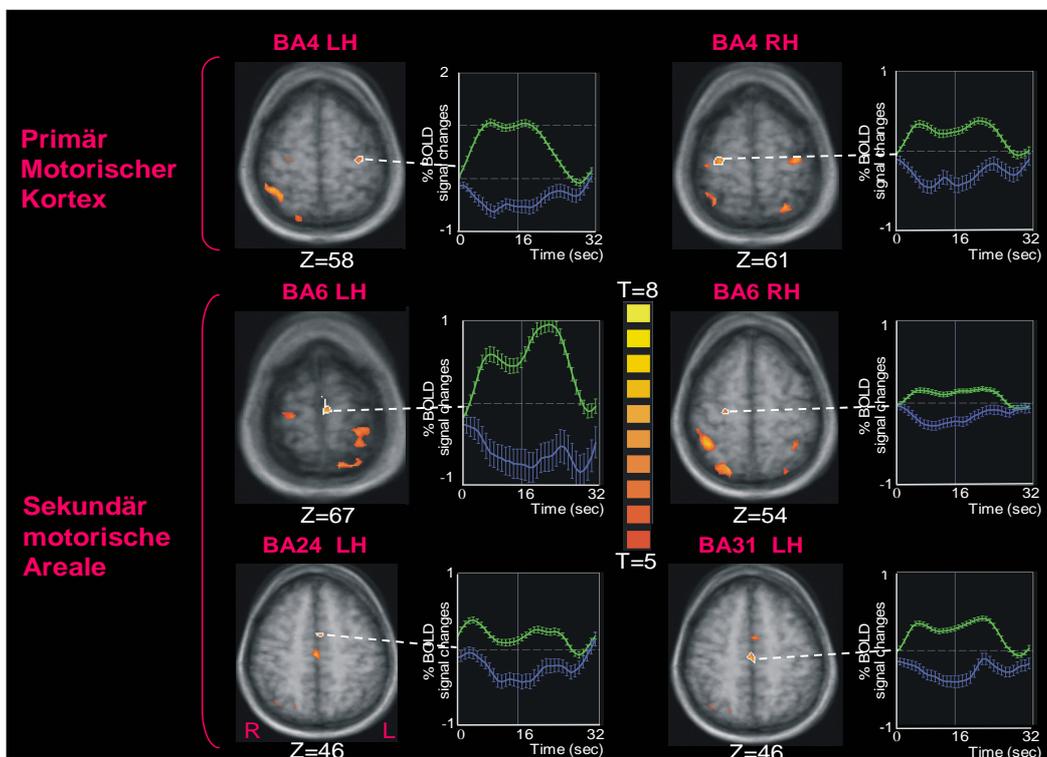


Abb. 4.3: Konjunktionsanalyse aller Vps (Konjunktion zwischen negativem BOLD während INH und positivem BOLD während ACT): die hämodynamischen Veränderungen in aktivierten Clustern (≥ 50 Voxel, $p < 0,05$, Bonferroni-korrigiert) wurden auf das gemittelte anatomische MRI-Bild der Vps projiziert. Die statistisch ermittelten Bilder und die entsprechenden ereignisbezogenen Zeitverläufe sind für den primär motorischen Kortex sowie für sekundär motorische Areale dargestellt. Auf der X-Achse ist die Zeit nach der Präsentation eines visuellen Triggers abgebildet, auf der Y-Achse die gemittelte Veränderung des BOLD-Signals in Prozent. INH ist in blau dargestellt, ACT in grün. Deutlich zu erkennen ist die während INH signifikante Abnahme des BOLD-Signals unter Baseline-Niveau im Sinne einer negativen BOLD-Kurve über dem primär motorischen Kortex sowie über sekundär motorischen Arealen.

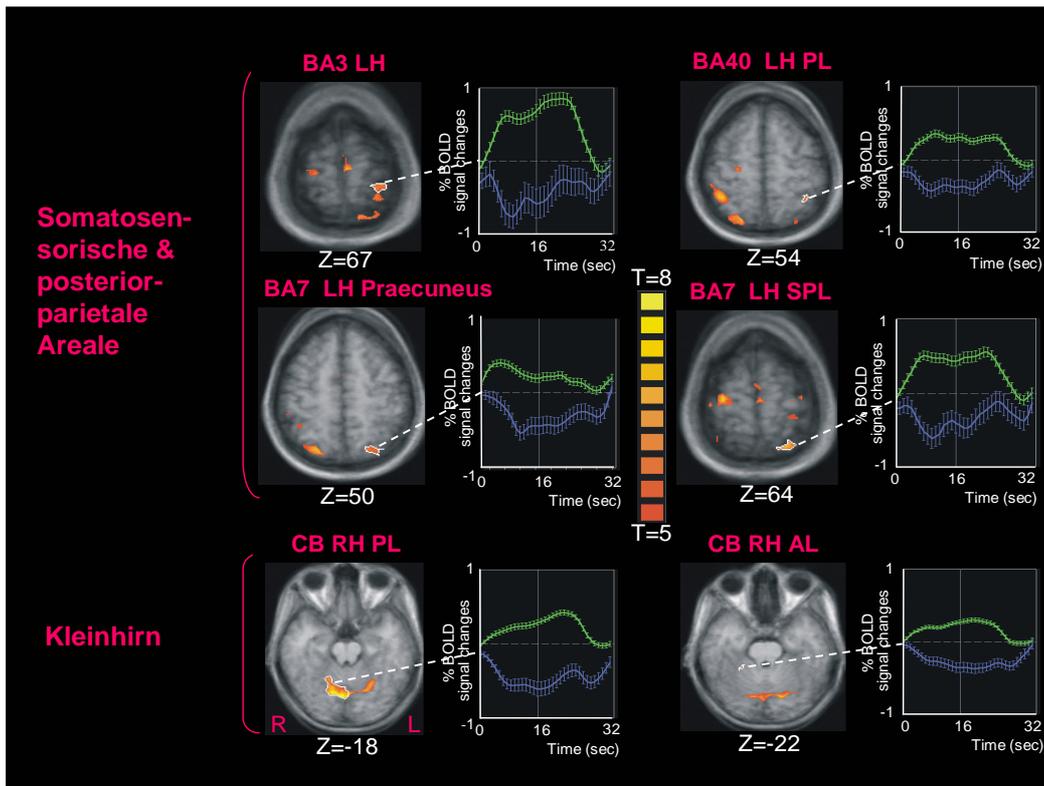


Abb 4.4: Konjunktionsanalyse aller Vps (Konjunktion zwischen negativem BOLD während INH und positivem BOLD während ACT): die hämodynamischen Veränderungen in aktivierten Clustern (≥ 50 Voxel, $p < 0,05$, Bonferroni-korrigiert) wurden auf das gemittelte anatomische MRI-Bild der Vps projiziert. Die statistisch ermittelten Bilder und die entsprechenden ereignisbezogenen Zeitverläufe sind für somatosensorische und posterior parietale Areale sowie für das Kleinhirn dargestellt. Auf der X-Achse ist die Zeit nach der Präsentation eines visuellen Triggers abgebildet, auf der Y-Achse die gemittelte Veränderung des BOLD-Signals in Prozent. INH ist in blau dargestellt, ACT in grün. Deutlich zu erkennen ist die während INH signifikante Abnahme des BOLD-Signals unter Baseline-Niveau im Sinne einer negativen BOLD-Kurve über somatosensorischen und posterior parietalen Arealen sowie über dem Kleinhirn.

BRODMANN- AREAL	REGION	TALAIRACH- KOORDINATEN (X, Y, Z)	T-WERT
Konjunktionsanalyse für INH (NEGATIVE BOLD) und ACT (POSITIVE BOLD)			
BA4 LH (Benachbarter Anteil zu BA6=PMd)	Primär motorischer Kortex	-29, -19, 60	7.16
BA4 RH (Benachbarter Anteil zu BA6=PMd)	Primär motorischer Kortexx	35, -23, 60 25, -20, 63	6.07 8.01
BA6 LH	Supplementär motorische Areale	-2, -16, 67	5.90
BA6 RH	Prämotorischer Kortex	22, -19, 54	5.68
BA3 LH	Primär sensorischer Kortex	-20, -35, 69	6.66
BA31 RH	Dorsal posteriores Cingulum	1, -17, 46	6.58
BA24 LH	Ventral anteriores Cingulum	-2, 2, 46	6.35
BA40 LH	Inferior parietaler Lobus	-32, -48, 54	5.89
BA7 LH	Praecuneus	-23, -68, 50	5.64
BA7 RH	Praecuneus	24, -68, 52	6.92
BA7 LH	Superior parietaler Lobus	-20, -58, 64	6.24
BA7 RH	Superior parietaler Lobus	35, -47, 56	7.47
	Kleinhirn RH AL	24, -38, -22	5.45
	Kleinhirn RH PL	-5, -68, -16	10.35
	Kleinhirn RH TONS	27, -35, -36	4.45
	Kleinhirn LH	-12, -71, -23	6.24
Konjunktionsanalyse für INH (POSITIVE BOLD) und ACT (POSITIVE BOLD)			
BA19 LH	Occipitaler (visueller) Kortex	-48, -75, -17	6.73
BA19 RH	Occipitaler (visueller) Kortex	43, -75, -12	6.02
BA37 LH	Occipitaler (visueller) Kortex	-44, -63, -2	6.70
BA37 RH	Occipitaler (visueller) Kortex	38, -60, -5	6.28
	Hippocampus RH	28, -40, 6	7.19

Tab. 4.3: Ergebnisse der Konjunktionsanalysen ($P < 0.05$, Bonferroni- korrigiert)

Abkürzungen: ACT= Aktivierung, AL= anteriorer Lobus, BOLD= blood oxygenation level dependant, INH= Inhibition, LH= linke Hemisphäre, PL= posteriorer Lobus, PMd= dorsal prämotorischer Kortex, RH= rechte Hemisphäre, TONS= Tonsille

4.1.4 Positiv- positive Konjunktionsanalyse

Eine weitere Konjunktionsanalyse wurde durchgeführt, um zu prüfen, ob neben den oben genannten Arealen andere Areale existierten, welche sowohl während ACT als auch während INH eine positive BOLD- Kurve aufwiesen. Diese Analyse zeigte signifikant aktivierte Cluster und eine entsprechend positive BOLD- Kurve in bilateral visuellen Arealen (bilateral BA 19 und BA 37), sowie im rechten Hippocampus (Tab. 4.3)

4.1.5 Positiver BOLD- Kontrast während INH (INH minus REST)

Die Kontrastanalyse INH minus REST wurde (im Brainvoyager) durchgeführt, um die mögliche Existenz von Arealen zu prüfen, welche während INH eine positive BOLD- Kurve zeigten. Tatsächlich fand sich eine signifikante Aktivierung in Form einer positiven BOLD- Kurve bilateral über dem inferioren temporo- occipitalen Kortex sowie über dem bilateralen inferioren frontalen Gyrus und dem linken Striatum. (Tab. 4.4).

BRODMANN- AREAL	REGION	TALAIRACH- KOORDINATEN (X, Y, Z)	T-WERT
POSITIVE BOLD während INH (INH minus REST)			
BA18 LH	Occipitaler (visueller) Kortex	-44, -78, -8	8.54
BA19 RH	Occipitaler (visueller) Kortex	41, -76, -7	8.07
BA47 LH	Präfrontaler Kortex (IFG)	-40, 37, -3	5.42
BA44 RH	Präfrontaler Kortex (IFG)	45, 9, 19	5.80
	Striatum LH	28, -40, 6	7.19

Tab. 4.4: Ergebnisse der Kontrastanalyse für eine positive BOLD- Kurve während INH (INH minus REST) ($P < 0.05$, Bonferroni- korrigiert).

Abkürzungen: BOLD= blood oxygenation level dependant, INH= Inhibition, IFG= inferiorer frontaler Gyrus LH= linke Hemisphäre, RH= rechte Hemisphäre

4.2. EEG

4.2.1. Verhaltensdaten

In der vorliegenden EEG- Studie lernten die Probanden die verschiedenen Fingersequenzen in einer einmaligen Trainingsphase eine Stunde vor Beginn der ersten Versuchsphase (T1) (siehe auch Kap.3.2.1.4). Die von den Probanden benötigte Zeit zum Erlernen der Fingersequenzen betrug dabei 28.4 ± 9.4 Minuten (Mittelwert \pm Standardabweichung).

Wie oben bereits für die fMRI- Daten beschrieben, wurde auch hier für die Beurteilung der Verhaltensdaten die Korrektheit der Tastendrucke ermittelt. Mit Hilfe einer univariaten ANOVA (Faktor ZEIT) wurden zudem die Verhaltensdaten der drei Messzeitpunkte miteinander verglichen. Dabei zeigte sich eine signifikante ($p < 0.05$) Verbesserung der Performance an T2 (24 Stunden nach Lernen) im Vergleich zu T1 (eine Stunde nach Lernen). Während an T1 $96.78\% \pm 1.03\%$ der Tastendrucke korrekt waren, wurden an T2 $99.03\% \pm 0.62\%$ der Sequenzen richtig gespielt. An T3 (eine Woche nach Lernen) lag die Korrektheit der gespielten Tastendrucke schließlich bei $99.32\% \pm 0.32\%$. Die Verbesserung der Performance an T3 im Vergleich zu T1 war signifikant, während sich zwischen T2 und T3 keine signifikanten Veränderungen mehr erkennen ließen (Abb. 4.5).

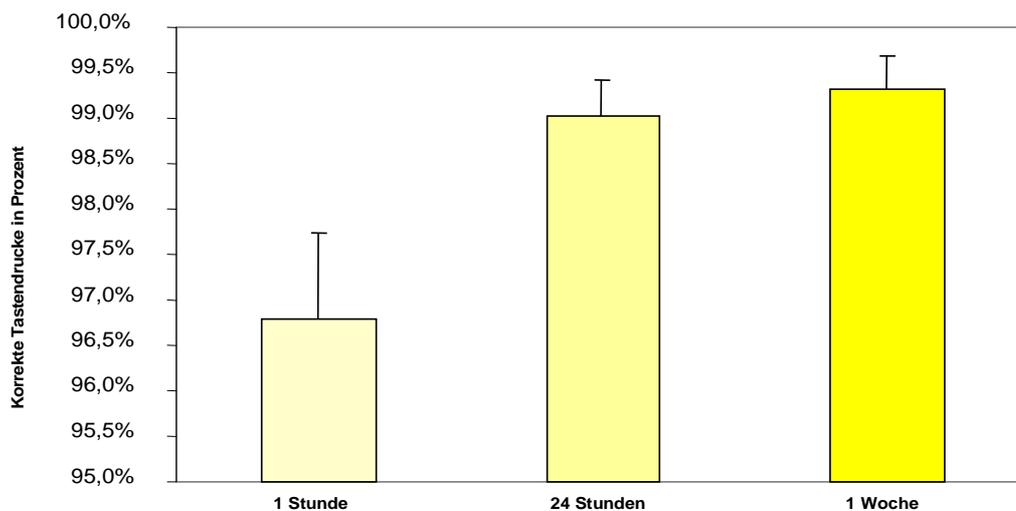


Abb. 4.5: Verhaltensdaten mit Standardabweichung der 5 Vps für T1= 1h, T2= 24 h und T3= 7d nach Lernen

4.2.2 Task- related power increase (TRPI) versus Task- related power decrease (TRPD)

Die spektralen Powerwerte der Inhibitions (INH) - bzw. Aktivierungsbedingung (ACT) wurden mit Hilfe einer ANOVA- Analyse mit den Werten der Ruhebedingung verglichen (ANOVA Inhibitions- versus Ruhebedingung bzw. Aktivierungs- versus Ruhebedingung). Den Vordaten entsprechend zeigte sich dabei während INH, d.h. wenn trotz Auftauchen des visuellen Triggers keine Bewegung gefordert war, im oberen Alphaband (12 -13 Hz) eine signifikante ($p < 0,05$) „task- related power increase“ (TRPI) über bilateral sensomotorischen Arealen (zentralen und parietalen Arealen). Erwartungsgemäß konnte hingegen während ACT, d.h. wenn die gelernten Fingersequenzen nach Auftauchen des visuellen Triggers gespielt werden sollten, im Frequenzbereich von 12 - 13 Hz eine „task- related power decrease“ (TRPD) über ebenfalls bilateralen sensomotorischen Arealen (frontozentralen, zentralen und parietalen Arealen) beobachtet werden ($p < 0,05$). Zur Verdeutlichung der unterschiedlichen Aktivitätsmuster während der Inhibitions- im Vergleich zur Aktivierungsbedingung sind in Abb. 4.6 TRPI während INH und die entsprechende TRPD während ACT, jeweils an T1, d.h. eine Stunde nach Lernen, dargestellt. Die topographische Ausdehnung von TRPI und TRPD zeigte eine weitgehende Übereinstimmung. Beide Phänomene fanden sich über bilateralen sensomotorischen Arealen, wobei sowohl TRPI während INH als auch TRPD während ACT über der linken Hemisphäre deutlicher ausgeprägt waren als über der rechten Hemisphäre. Unterschiede in der topographischen Ausdehnung der beiden Phänomene zeigten sich über bilateral frontalen Arealen. Diese wiesen während ACT einen deutlichen TRPD- Effekt auf, während INH ließ sich über diesen Arealen hingegen kein signifikanter TRPI- Effekt beobachten.

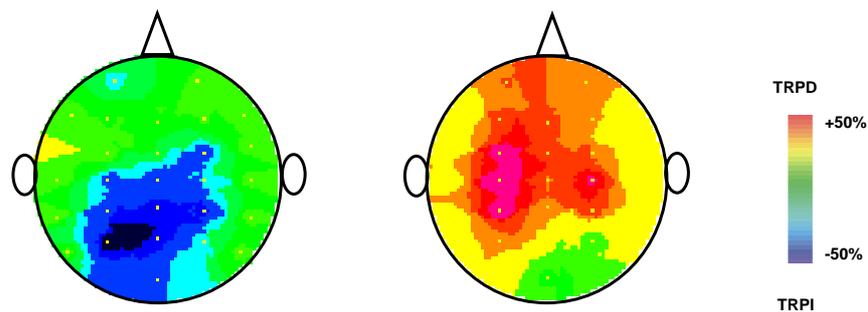


Abb. 4.6: Grand- average der 5Vps an T1 (= 1 h nach Lernen) für den Frequenzbereich von 12-13 Hz. Vergleichend abgebildet ist die Topographie der spektralen Power (TRPow) während der Inhibitions- bzw. Aktivierungsbedingung. Links ist die Zunahme der oszillatorischen Aktivität während INH (TRPI) in blau dargestellt. Rechts ist, in rot dargestellt, die Abnahme der oszillatorischen Aktivität während ACT (TRPD) zu sehen.

4.2.3 Zeitverlauf von TRPI und TRPD

Als Hauptergebnis der vorliegenden EEG- Studie konnte bereits unmittelbar nach dem Training (an T1) während INH TRPI über bilateralen sensomotorischen Arealen beobachtet werden. Dieser TRPI- Effekt war an T1 maximal, persistierte jedoch mit abnehmender Amplitude an T2 und T3 (repeated measures ANOVA, Haupteffekt ZEIT, $p < 0,05$). Dieses Phänomen zeigte sich im oberen Alphaband (12-13 Hz) in allen regions of interest (ROIs), d.h. sowohl über linksseitig sensomotorischen Arealen (LSM) als auch über mesialen Arealen (ML) und rechtsseitig sensomotorischen Arealen (RSM) (repeated measures ANOVA, Interaktion ZEIT * REGION). Die beschriebene zeitliche Dynamik des TRPI- Effektes mit einer kontinuierliche Abnahme über die drei Messzeitpunkte hinweg, ist in Abb. 4.7 für jede ROI dargestellt, sowie in Abb. 4.8 für die gepoolten ROIs. In Abb. 4.9 ist dieses Phänomen schließlich nochmals anhand eines 3D- digitalisierten Kopfes veranschaulicht, auf den die während INH gemessene spektrale Power einer repräsentativen Versuchsperson projiziert wurde.

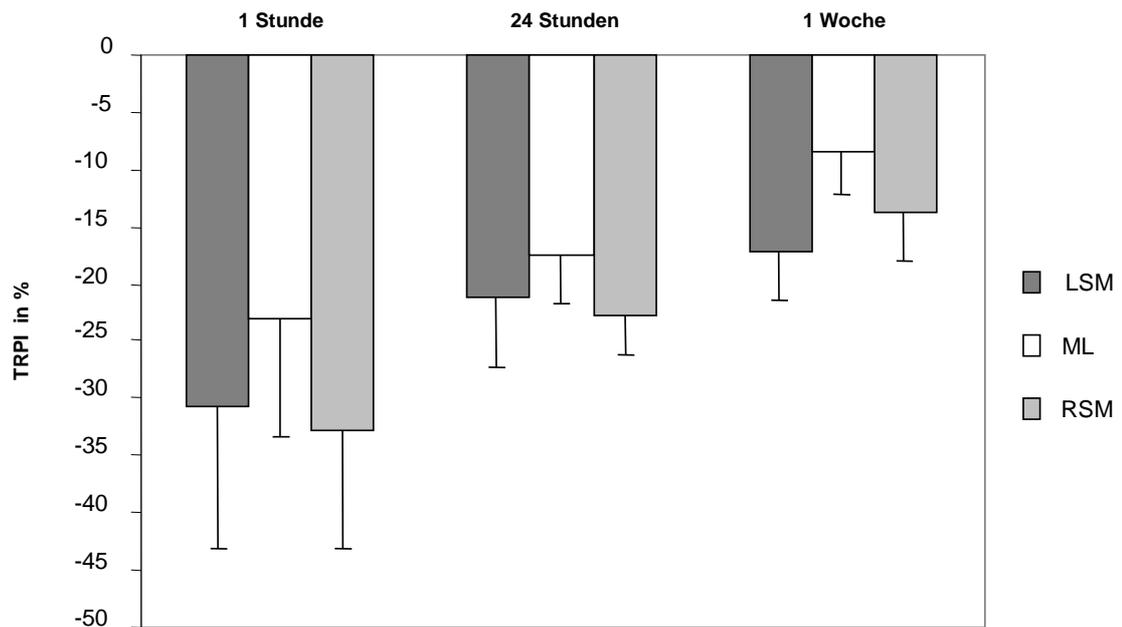


Abb. 4.7: Balkendiagramm der TRPow- Zunahme (TRPI) in Prozent während INH. Gezeigt ist die Dynamik des TRPI- Effektes zu den drei Messzeitpunkten jeweils über den ROIs LSM (= linksseitig sensomotorische Areale), ML (= mesiale Areale) und RSM (= rechtsseitig sensomotorische Areale) für den Frequenzbereich von 12- 13 Hz, Fehlerindikator= SD.

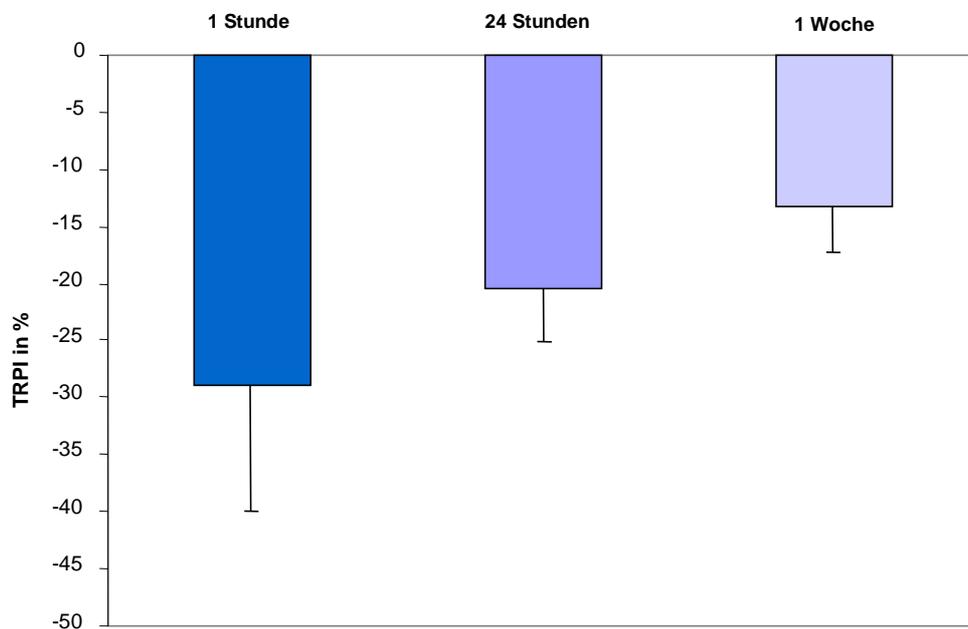


Abb. 4.8: Balkendiagramm des TRPI- Effektes in Prozent während INH. Dargestellt ist der Zeitverlauf des TRPI- Effektes über den gepoolten ROIs für den Frequenzbereich von 12- 13 Hz, Fehlerindikator= SD.

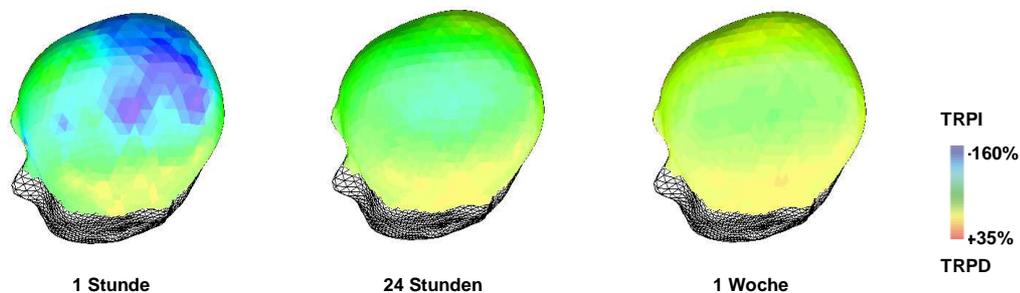


Abb. 4.9: Topographische Darstellung der TRPow im oberen Alpha- Band während INH anhand einer repräsentativen Vp

Im Gegensatz zum TRPI- Effekt während INH zeigte der während ACT beobachtete TRPD- Effekt keine signifikante Veränderungen über die Zeit, sondern wies an T1, T2 und T3 ein relativ gleichbleibendes Niveau auf. Diese relative zeitliche Konstanz des TRPD- Effekts ist Abb. 4.10 für die gepoolten ROIs (LSM, ML, RSM) dargestellt. Einen direkten Vergleich der unterschiedlichen Ausprägung des TRPI- bzw. des TRPD- Effekts zu den drei Messzeitpunkten liefert die in Abb. 4.11 dargestellte Bin- by- Bin- Analyse der oszillatorischen Aktivität. Besonders deutlich ist die kontinuierliche Abnahme des TRPI- Effektes im Frequenzbereich von 12- 13 Hz zu erkennen, wohingegen das Ausmaß des TRPD- Effektes in diesem Frequenzbereich über die Zeit hinweg annähernd unverändert blieb.

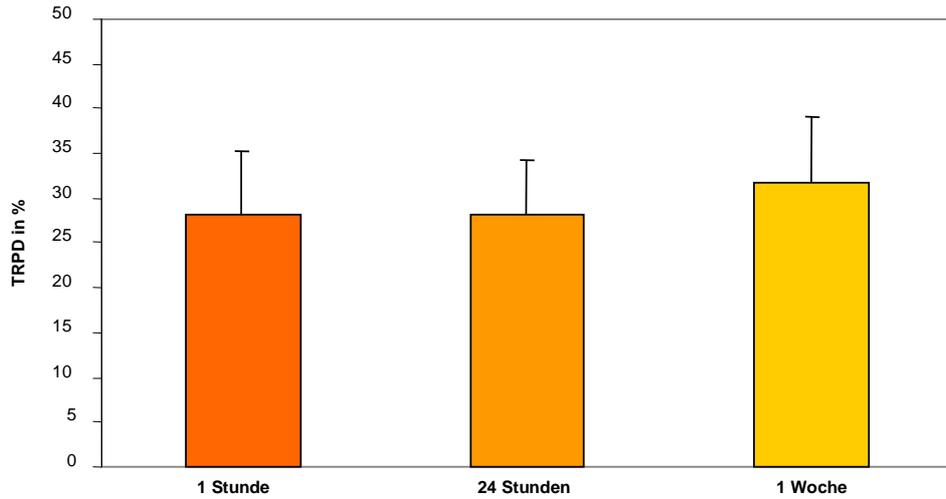


Abb. 4.10: Balkendiagramm der TRPow- Abnahme (TRPD) in Prozent während ACT. Abgebildet ist das Ausmaß des TRPD- Effektes zu den drei Messzeitpunkten über den gepoolten ROIs für den Frequenzbereich von 12- 13 Hz, Fehlerindikator= SD.

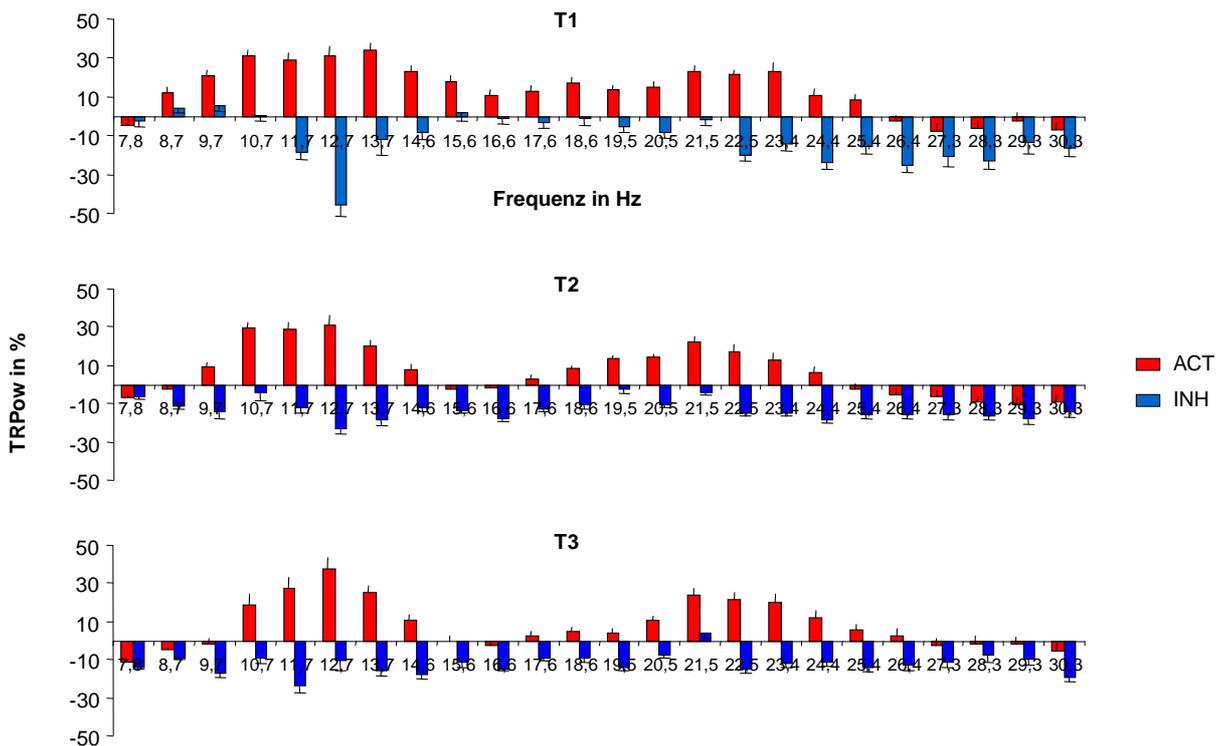


Abb.4.11: Bin- by- Bin- Analyse der oszillatorischen Aktivität über den gepoolten ROIs zu den drei Messzeitpunkten T1, T2 und T3. Dargestellt sind Änderungen der TRPow während INH (blau) im Vergleich zu ACT (rot) für das gesamte Alpha- und Betafrequenzspektrum. Die Abnahme des TRPI- Effektes während INH über die Zeit zeigt sich am deutlichsten im Frequenzbereich von 12,7 Hz.

5. Diskussion

Die vorliegende Arbeit bestand aus zwei Experimenten, einer fMRI- Studie und einer EEG- Studie. Die Resultate der fMRI- Studie deuten darauf hin, dass eine negative BOLD- Kurve innerhalb eines cerebro- cerebellären Schaltkreises das hämodynamische Korrelat kontext- abhängiger inhibitorischer Kontrolle erlernten motorischen Verhaltens darstellen könnte. Die Hauptergebnisse der EEG- Studie zeigen, dass diese inhibitorischen Kontrollprozesse eine zeitliche Dynamik besitzen, welche einen möglichen Zusammenhang mit zellulären Lernmechanismen wie „long- term potentiation“ (LTP) möglich erscheinen lässt. Diese Ergebnisse weisen einige neue Aspekte kortikaler Inhibition auf, die im Folgenden diskutiert werden sollen. Dabei soll zunächst nochmals kurz auf die Vorarbeiten von *Hummel et al. 2002* und die in der vorliegenden Studie angewandten Messverfahren eingegangen werden. Anschließend werden die erhobenen fMRI- und EEG- Daten im Zusammenhang mit bisherigen Forschungsergebnissen interpretiert. Abschließend erfolgt die Betrachtung der Ergebnisse unter dem Gesichtspunkt ihrer verhaltensbiologischen und klinischen Relevanz.

5.1 Vorarbeiten und Messverfahren

Das Interesse neurowissenschaftlicher Studien zu motorischem Lernen und komplexem Verhalten galt bislang überwiegend der Physiologie sowie der funktionellen Anatomie kortikaler Aktivierungsprozesse. Kortikale Inhibitionsprozesse, welche der Kontrolle komplexen motorischen Verhaltens dienen, sind hingegen nur wenig verstanden (*Hamzei et al., 2002, Stefanovic et al., 2004*). Ein Grund hierfür mag der Mangel an geeigneten Paradigmen zur Induktion kortikaler Inhibition sein. Ein bisher häufig verwendetes Paradigma zur Auslösung kortikaler Inhibitionsprozesse ist das Go/NoGo- Paradigma (*Konishi et al., 1999, Liddle et al., 2001; Waldvogel et al. 2000*). Während es bei dem in dieser Studie verwendeten Paradigma besonders auf die korrekte

Ausführung erlernter komplexer motorischer Aufgaben ankam, steht bei Go/NoGo- Paradigmen weniger die Präzision der Bewegungsausführung, sondern vielmehr die Schnelligkeit im Vordergrund. Es handelt sich hierbei somit um Reaktionszeitparadigmen mit einfachen motorischen Aufgaben, die zuvor nicht erlernt werden (siehe Kapitel 2.1.5). Aufgrund dieser Tatsache eignet sich dieses Paradigma nicht zur Erfassung komplexen erlernten Verhaltens bzw. dessen Inhibition. Eine weitere Schwierigkeit, inhibitorische Prozesse besser verstehen zu können, ist die Tatsache, dass für die meisten modernen non- invasiven Neuroimagingmethoden wie fMRI die Korrelate inhibitorischer Prozesse bisher nicht klar sind. Die derzeit einzige etablierte Methode zur Erfassung kortikaler Inhibition im motorischen System stellt die transkranielle Magnetstimulation (TMS) dar (*Kujirai et al. 1993; Ziemann et al. 1996; Ridding et al., 1995; Liepert et al., 1996; Gerloff et al., 1998a; Peinemann et al., 2000*). Diese Methode wird allerdings dadurch limitiert, dass die Inhibition ausschließlich im motorischen System erfasst werden kann (siehe Kapitel 2.1.5). *Hummel et al. (2002)* konnten kürzlich ein Paradigma zur Induktion kortikaler Inhibition im motorischen System etablieren, mit dessen Hilfe sich kortikale Inhibitionsprozesse auch in bildgebenden Verfahren wie z.B. dem EEG darstellen ließen. Da die vorliegende Studie auf jenen Experimenten aufbaut, seien diese hier noch einmal kurz erläutert.

Unter Verwendung des EEGs hatten *Hummel et al. (2002)* zeigen können, dass die Aktivierung erlernter komplexer motorische Programme eine Abnahme der oszillatorischen Aktivität („task- related power decrease“= TRPD) über sensomotorischen Arealen bewirkt (siehe auch: *Pfurtscheller & Aranibar, 1979; Salmelin & Hari, 1994; Gerloff et al., 1998c; Gerloff & Hallett, 1999*), wohingegen sich das hirnelektrische Korrelat kontext- abhängiger Inhibition dieser erlernten Programme in Form einer Zunahme oszillatorischer Aktivität („task- related power increase“= TRPI) darstellt. Die Daten von *Hummel et al. (2002)* konnten somit erstmals zeigen, dass eine fokale Zunahme der oszillatorischen Aktivität nicht Ausdruck eines Ruhezustandes ist (*Pfurtscheller, 1992; Mulholland, 1995*), sondern vielmehr ein wesentlicher Bestandteil der funktionell wichtigen inhibitorischen Kontrolle neuronaler Aktivität.

Mit Hilfe von TMS konnte die vermutete physiologische Bedeutung des TRPI-Effekts nachgewiesen werden. TMS liegt dem Prinzip einer trans- synaptischen Aktivierung kortikaler Pyramidenzellen zugrunde. Dementsprechend wird das Ausmaß der physiologischen Antwort auf TMS- Pulse, nämlich die Größe der „motor evoked potentials“ (MEPs), durch den Grad kortikaler Exzitabilität bestimmt (*Ziemann et al., 1996; Gerloff et al., 1998a*). TMS- Pulse über M1 während INH führten zu einer Amplitudenabnahme der MEPs unter Ruhe-Niveau, was auf reduzierte Exzitabilität des motorkortikospinalen Systems unter Ruhe- Niveau während INH schließen lässt. Da diese Reduktion der kortikalen Exzitabilität unter den gleichen Bedingungen gemessen wurde wie TRPI im EEG- Experiment, scheint es plausibel, dass TRPI kortikale Inhibitionsprozesse widerspiegelt.

Diese Hypothese wurde zusätzlich durch die Daten der untersuchten Dystoniepatienten bestärkt, bei denen eine gestörte inhibitorische Kontrolle motorischen Verhaltens bereits in zahlreichen Studien als ein pathogenetischer Faktor der Erkrankung postuliert worden war (*Ridding et al. 1995; Priori et al., 1995; Beradelli et al., 1998; Lorenzano et al, 2000; Tinazzi et al. 2000*). In dieser Probandengruppe konnten *Hummel et al. 2002* während INH keine TRPI finden. TRPD während ACT glich hingegen in Amplitude und lokaler Ausbreitung jener EEG- Aktivität, wie sie bei den gesunden Probanden während ACT gefunden worden war.

Kontrollexperimente dieser Arbeit zeigten, dass inhibitorische Kontrolle nur dann auftrat, wenn in einer vorhergehenden Trainingsphase die Assoziation zwischen externen Reizen und individuellen Fingerbewegungen trainiert wurde und diese erlernten Reiz- Reaktions- Muster anschließend abhängig vom Kontext entweder abgerufen oder nicht abgerufen werden mussten.

Anhand der Vorarbeiten wird somit deutlich, dass der TRPI- Effekt im EEG ein mögliches kortikales Korrelat inhibitorischer Kontrollprozesse von gelerntem motorischem Verhalten ist. Das von *Hummel et al. (2002)* angewandte Paradigma, bei dem eine trainings- induziertes Reiz- Reaktions- Muster aufgabenspezifisch aktiviert oder inhibiert wird, eignet sich folglich, um exzitatorische und inhibitorische Kontrollprozesse von erlerntem komplexen

motorischen Verhalten zu untersuchen. Basierend auf dieser Studie wurde dieses Paradigma sowohl im ersten Experiment für die Untersuchung der hämodynamischen Modulationen während ACT und INH im fMRI verwendet, als auch im zweiten Experiment für die Darstellung der zeitlichen Dynamik inhibitorischer Kontrollprozesse.

Das erste Experiment der vorliegenden Studie hatte zum Ziel, mittels fMRI die hämodynamischen und metabolischen Veränderungen während der Modulation neuronaler Aktivität zu erfassen. Im Gegensatz zu vielen anderen bildgebenden Verfahren wie EEG oder TMS, liefert das fMRI sehr detaillierte Informationen über die genaue kortikale Lokalisation sensorischer, motorischer oder kognitiver Verarbeitungsprozesse. Aus diesem Grund stellte es eine geeignete Methode dar, um jene Komponenten eines cerebro- cerebellären Schaltkreises zu identifizieren, welche vermutlich in die exzitatorische und inhibitorische Kontrolle erlernten komplexen motorischen Verhaltens involviert sind. Hinsichtlich des zeitlichen Auflösungsvermögens unterliegt das fMRI hingegen eindeutig dem EEG. Die zeitliche Dynamik inhibitorischer Kontrollprozesse war jedoch für das erste Experiment der vorliegenden Studie nicht weiter relevant. Dieser Aspekt kortikaler Inhibition wurde vielmehr im zweiten Experiment unter Einsatz des EEGs eingehend betrachtet.

Für die Induktion und Analyse kortikaler Inhibitionsprozesse im fMRI wurden das Paradigma und die Versuchsdurchführung von *Hummel et al. 2002* in ein fMRI- taugliches Design übertragen. Sowohl die Aktivierungs- und die Inhibitionsbedingung, als auch die Pausen (welche als Baseline dienen) umfassten dabei jeweils eine Zeitspanne von 16s. Da die Modulationen der BOLD- Kurve bzw. die zugrunde liegenden hämodynamischen Veränderungen erst mit einer Verzögerung von mehreren Sekunden (*Woolsey et al. 1996; Dalkara et al., 1995*) auftreten, garantiert dieses großzügige Zeitfenster die sichere Erfassung der genannten Effekte.

Das zweite Experiment der vorliegenden Studie diente der Darstellung der zeitlichen Dynamik kortikaler Inhibitionsprozesse. Um an die Vorarbeiten anknüpfen zu können, wurde als Methode der Wahl das EEG eingesetzt. Bezüglich des zeitlichen Auflösungsvermögens besitzt das EEG eine größere

Validität als das fMRI. So bietet es den Vorteil die Erfassung neuronaler Prozesse im ms- Bereich zu ermöglichen. Darüber hinaus stellt das EEG eine in den Neurowissenschaften etablierte Methode dar, die seit Jahrzehnten dazu genutzt wird, die Zusammenhänge zwischen Hirnaktivität und Verhalten beim Menschen zu erforschen. Folglich ist die Analyse und Interpretation von EEG-Daten heute bereits weit entwickelt. Limitiert wird diese Methode jedoch durch ihre relativ ungenaue räumliche Auflösung. Das Hauptinteresse der vorliegenden EEG- Studie galt jedoch weniger einer exakten Lokalisation kortikaler Inhibitionsprozesse, sondern hatte vielmehr die Erweiterung der EEG- Experimente von *Hummel et al. 2002* zum Ziel. Eine genauere räumliche Darstellung kortikaler Inhibitionsprozesse wurde hingegen in der ersten Studie der vorliegenden Arbeit durch Verwendung des fMRIs erreicht.

Abschließend sei hier nochmals betont, dass jedes der genannten bildgebenden Verfahren spezifische Vor- und Nachteile aufweist. Die Kombination von EEG und fMRI stellt heute eine geeignete Methode dar, um die verschiedenen physiologischen Aspekte kortikaler Aktivität umfassend zu untersuchen (*Rosen et al., 1998*). Dem entsprechend wurden in der vorliegenden Studie beide Messverfahren eingesetzt, um detaillierte Kenntnisse über sowohl die hämodynamischen und metabolischen Veränderungen als auch die zeitliche Dynamik der elektrophysiologischen Prozesse zu gewinnen, welche der inhibitorischen Kontrolle erlernter motorischer Programme zugrunde liegen.

5.2 Hämodynamische und elektrophysiologische Korrelate kortikaler Inhibition

Eine wesentliche Voraussetzung für erfolgreiches komplexes Verhalten bildet die adäquate kontext- abhängige Kontrolle, welche sowohl den Abruf als auch die Inhibition erlernter motorischer Programme verlangt. Die Hirnregionen, die an der Repräsentation der erlernten motorischen Programme beteiligt sind müssen mit anderen Worten je nach Anforderung aktiviert oder gehemmt

werden. Trotz dieser, für komplexes Verhalten essentiellen Balance exzitatorischer und inhibitorischer Aktivität, wurde die kortikale Aktivität während Inhibitionsbedingungen im Vergleich zu jener während Aktivierungsbedingungen bisher nur wenig untersucht. Gerade für neuere bildgebende Verfahren wie dem fMRI fehlen so Kenntnisse über die Art und Weise, wie sich Inhibitionsprozesse mit Hilfe dieser Messverfahren darstellen lassen.

Um zur Klärung dieser Frage beizutragen und die bisher unzureichende Analyse kortikaler inhibitorischer Prozesse im fMRI weiter voran zu treiben, wurde im ersten Experiment der vorliegenden Arbeit zum einen das Verhalten der BOLD- Kurve während Inhibitions (INH) - im Vergleich zu Aktivierungsbedingungen (ACT) untersucht. Zum anderen beschäftigte sich dieser Teil der vorliegenden Arbeit mit der Identifikation jener Komponenten innerhalb des sensomotorischen Systems, welche an der exzitatorischen und inhibitorischen Kontrolle erlernten komplexen Verhaltens beteiligt sind.

Erwartungsgemäß zeigte sich während ACT, wenn die Fingersequenzen nach Auftauchen des visuellen Triggers gespielt werden sollten und somit das erlernte motorische Programm abgerufen werden musste, eine positive BOLD- Kurve, welche als Ausdruck kortikaler Aktivierung angesehen wird (*Le Bihan 1996; Ugurbil et al., 2000; Logothetis et al., 2001*). Diese positive BOLD- Kurve während ACT fand sich in einem ausgedehnten neuronalen Netz, welches primär und sekundär motorische, sensorische, parietale und cerebelläre Strukturen umfasst.

Während INH, wenn die Fingersequenzen trotz Auftauchen des gleichen visuellen Triggers nicht gespielt werden sollten und folglich eine Hemmung des erlernten motorischen Programms verlangt war, zeigte sich eine im Vergleich zur Baseline negative BOLD- Kurve. Diese negative BOLD- Kurve fand sich über weiten Teilen des cerebro- cerebellären Netzwerks, welches während ACT eine positive BOLD- Kurve aufwies. Diese Ergebnisse legen folgende Schlussfolgerung nahe. An der Implementierung erlernten komplexen motorischen Verhaltens sind zahlreiche sensomotorische Strukturen beteiligt, die zusammen ein cerebro- cerebelläres Netzwerk bilden. Die Daten der

vorliegenden Studie lassen darauf schließen, dass die Aktivität innerhalb dieses cerebro- cerebellären Netzwerkes kontext- gerecht bidirektional moduliert wird. Die entsprechenden sensomotorischen Strukturen können also je nach Anforderung einer gegebenen Situation aktiviert oder inhibiert werden. Die Aktivierung der einzelnen Komponenten des cerebro- cerebellären Netzwerkes stellt sich dabei in Form einer positiven BOLD- Kurve dar. Die Inhibition derselben kortikalen Areale führt hingegen zu einer Abnahme der BOLD- Kurve unter Baseline- Niveau im Sinne einer negativen BOLD- Kurve. Es scheint folglich plausibel, dass sich inhibitorische Kontrollprozesse im fMRI in Form einer negativen BOLD- Kurve darstellen. Die Möglichkeit dieser Aktivitätsmodulation innerhalb des beschriebenen cerebro- cerebellären Netzwerkes garantiert den adäquaten Abruf eines erlernten komplexen motorischen Programms.

In den folgenden Abschnitten soll nun zunächst die Interpretation der negativen BOLD- Kurve während INH als hämodynamisches Korrelat kortikaler Inhibition diskutiert werden. Eine detaillierte Beschreibung der einzelnen Komponenten des erwähnten cerebro- cerebellären Netzwerkes, sowie eine eingehende Betrachtung ihres Zusammenwirkens soll an späterer Stelle erfolgen.

Das fMRI macht sich hämodynamische Veränderungen zunutze, die im Zusammenhang mit dem variierenden Sauerstoffbedarf in aktiviertem Gewebe auftreten. Diese lokalen Änderungen der Durchblutung bzw. des Sauerstoffgehalts lassen sich im fMRI mit Hilfe des BOLD- Effektes darstellen, welcher auf den unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin im Blut beruht (*Kwong et al., 1992; Bandettini et al., 1992; Ogawa et al., 1992*). Eine Anhäufung des paramagnetischen Desoxyhämoglobins im Blut führt zu einer Inhomogenität des Magnetfeldes und damit zu einem Absinken der Signalintensität. Umgekehrt resultiert eine Abnahme des Desoxyhämoglobingehalts, wie es während gesteigerter Durchblutung der Fall ist, in einer Zunahme der Signalintensität. Die Signalintensität des BOLD- Signals ist damit reziprok vom lokalen Desoxyhämoglobingehalt abhängig (*Shmuel et al., 2002*). Dieser variiert

wiederum mit Veränderungen des regionalen cerebralen Blutflusses (rCBF), des cerebralen Blutvolumens (CBV) und des lokalen Sauerstoffverbrauchs.

Neuronale Aktivität resultiert in einem erhöhten Sauerstoffbedarf und einer kompensatorisch gesteigerten Durchblutung, welche das Ausmaß des Sauerstoffbedarfs jedoch deutlich übersteigt (*Fox und Raichle 1986*). Die mit dieser Hyperoxämie verbundene starke Anreicherung von Oxyhämoglobin und das gleichzeitige Absinken des Desoxyhämoglobingehalts im aktivierten Hirngewebe hat eine Erhöhung der Signalintensität im MR- Bild im Sinne einer positiven BOLD- Kurve zur Folge (*Le Bihan, 1996; Beltramello et al., 1998, Ugurbil et al., 2000*). Eine positive BOLD- Kurve lässt sich folglich mit neuronaler Aktivierung assoziieren (*Logothetis et al., 2001*) (siehe auch Kapitel 2.5.3).

Hier ergibt sich nun die interessante Frage, ob sich neuronale Inhibition umgekehrt in einer negativen BOLD- Kurve äussert. Auf den ersten Blick mag es einleuchtend erscheinen, die negative BOLD- Kurve mit einer Reduktion des Sauerstoffbedarfs zu assoziieren und folglich als Nachweis für verringerte neuronale Aktivität zu betrachten. Die Frage nach einem physiologischen Zusammenhang zwischen negativer BOLD- Kurve und neuronaler Inhibition ist jedoch angesichts der bisher noch unzureichend geklärten Dynamik der neurovaskulären Koppelung komplexer als man zunächst annehmen könnte.

Da sowohl inhibitorische als auch exzitatorische neuronale Prozesse Energie und damit Sauerstoff benötigen (*Ackerman et al., 1984*), scheint es zunächst unmöglich, exzitatorische und inhibitorische Aktivität basierend auf hämodynamischen und metabolischen Veränderungen zu unterscheiden. Dementsprechend würde die Aktivierung inhibitorischer Synapsen ebenso zu einer Zunahme des rCBF führen wie die Aktivierung exzitatorischer Synapsen und schließlich wie diese in einer positiven BOLD- Kurve resultieren. Wie lässt sich dann aber das Zustandekommen einer negativen BOLD- Kurve, wie sie indes in einigen Studien beobachtet wurde (*Huang et al., 1996; Tootell et al., 1998; Allison et al., 2000; Smith et al., 2000.; Hamzei et al, 2002; Logothetis et al., 2002; Stefanovic et al., 2004*), erklären?

Für den positiven BOLD- Effekt konnte gezeigt werden, dass das während neuronaler Aktivität über den Bedarf hinaus erhöhte Sauerstoffsättigungslevel von einem reduzierten Desoxyhämoglobingehalt begleitet wird, welcher für das positive BOLD- Signal verantwortlich ist (*Fox & Raichle, 1986*). Umgekehrt scheint es plausibel, dass eine negative BOLD- Kurve eine lokale Zunahme des Desoxyhämoglobingehalts reflektiert (*Harel et al., 2002; Shmuel et al., 2002*). Die tatsächlichen physiologischen Mechanismen, die zu einer solchen Reduktion des Oxygenierungslevels führen, sind bisher nicht hinreichend geklärt. Es existieren jedoch verschiedene Theorien zu potentiellen Mechanismen, die im Folgenden im Zusammenhang mit den in dieser Arbeit gefundenen Daten näher betrachtet werden sollen.

Eine mögliche Ursache für einen lokal erhöhten Desoxyhämoglobingehalt und damit für eine negative BOLD- Kurve könnte ein im Vergleich zum rCBF stark gesteigerter Sauerstoffbedarf sein. Dies wäre dann der Fall, wenn es während einer Zunahme neuronaler Aktivität und dem damit verbundenen erhöhten Sauerstoffbedarf nicht zu einer ausreichenden Kompensation durch einen gesteigerten rCBF käme. Diese Verhältnisse konnten *Malonek und Grinvald 1996* zu Beginn der Aktivierung eines Hirnareals in Form einer initial negativen BOLD- Antwort, eines so genannten „initial dip“, beobachten. Die Autoren interpretieren diese Ergebnisse dahingehend, dass eine Zunahme der neuronalen Aktivität in einem lokal deutlich gesteigerten Sauerstoffverbrauch resultiert, welcher eine vaskuläre Reaktion stimuliert. Diese vaskuläre Antwort bestehend aus einem erhöhten rCBF ist jedoch relativ langsam, so dass die Sauerstoffreserven des aktivierten Areals kurzfristig erschöpft werden und der Desoxyhämoglobingehalt zu Beginn folglich steigt. Der dann mit einigen Sekunden Verzögerung einsetzende rCBF übersteigt deutlich den Sauerstoffbedarf des aktivierten Gewebes und führt damit aufgrund des ausgeprägten Oxyhämoglobingehalts zu einer positiven BOLD- Kurve. Die negative BOLD- Antwort des „initial dip“ ist folglich ein transientes Phänomen, gefolgt von einer ausgedehnten positiven Antwort. Die Amplitude sowie die lokale Ausbreitung des gesteigerten Oxyhämoglobingehalts (positive BOLD-

Kurve) ist dabei wesentlich ausgeprägter als die des anfänglich hohen Desoxyhämoglobingehalts (negativer „initial dip“).

Das während des „initial dip“ beobachtete Missverhältnis zwischen dem gesteigerten Sauerstoffbedarf und dem kompensatorisch erhöhten rCBF kommt jedoch als Grundlage für das in dieser Arbeit beobachtete negative BOLD-Signal nicht in Betracht. So scheint die negative BOLD-Kurve zwar ebenso wie der „initial dip“ auf einem lokal gesteigerten Desoxyhämoglobingehalt zu beruhen, dennoch sind die beiden Phänomene vermutlich unterschiedlicher Natur und zeigen verschiedene dynamische Aspekte (*Harel et al., 2002; Shmuel et al., 2002*). Bei dem „initial dip“ handelt es sich wie gesagt nur um ein transientes Phänomen, welches mit einem kurzfristig erhöhten Desoxyhämoglobin-Level assoziiert ist. Die in der vorliegenden Arbeit beobachtete negative BOLD-Kurve ist im Gegensatz dazu ein lang anhaltendes Phänomen. Wie die Konjunktionsanalyse zeigen konnte, war der zeitliche Verlauf der positiven BOLD-Kurve während ACT und der negativen BOLD-Kurve während INH annähernd gleich (siehe Abb. 4.3 & 4.4). Neben dieser divergierenden zeitlichen Dynamik unterscheiden sich der „initial dip“ und die negative BOLD-Kurve auch in Bezug auf den weiteren Signalverlauf. Auf den „initial dip“ folgt aufgrund des kompensatorisch übermäßig gesteigerten rCBF eine anhaltende positive BOLD-Kurve (*Frostig et al., 1990; Hu et al., 1997*). Im Anschluss an eine negative BOLD-Kurve kehrt das MR-Signal hingegen auf Baseline-Niveau zurück (*Shmuel et al., 2002*). Dieser Verlauf der negativen BOLD-Kurve konnte auch in der vorliegenden Studie beobachtet werden (siehe Abb. 4.3 & 4.4). Zusammenfassend lässt sich somit feststellen, dass der „initial dip“ und die negative BOLD-Kurve offensichtlich zwei unterschiedliche Phänomene sind, denen verschiedene metabolische und hämodynamische Prozesse zugrunde liegen.

Anhand des „initial dip“ wurde deutlich, dass ein Sauerstoffverbrauch, der die Zunahme des rCBF übersteigt, eine erhöhte Desoxyhämoglobinkonzentration zur Folge hat. Umgekehrt ist es jedoch auch denkbar, dass der Desoxyhämoglobingehalt in einem Hirnareal zunimmt, wenn der rCBF stärker sinkt als die Modulationen des lokalen Sauerstoffverbrauchs (*Raichle, 1998*).

Tatsächlich konnten *Harel et al. 2002* einen solchen Zusammenhang zwischen vermindertem rCBF, gesteigertem Desoxyhämoglobingehalt und einer negativen BOLD- Kurve nachweisen. Sie untersuchten an anästhesierten Katzen die Änderungen des BOLD- Signals und des cerebralen Blutvolumens (CBV), welcher positiv mit dem rCBF korreliert (*Grubb et al., 1974; Ito et al., 2001; Lee et al., 2001*), in primären (BA17, BA18) und sekundären (BA 21a, BA7, suprasylvische Areale) visuellen Arealen. Während visueller Stimulation fanden sie eine positive BOLD- Kurve in primär visuellen Arealen und gleichzeitig eine negative BOLD- Kurve in den benachbarten sekundär visuellen Arealen. Im primär visuellen Kortex, welcher eine Zunahme des BOLD- Signals zeigte, konnten *Harel et al. (2002)* erwartungsgemäß einen Anstieg des CBV messen, in angrenzenden Arealen, die eine Reduktion des BOLD- Signals zeigten hingegen eine Abnahme des CBV. Diese Ergebnisse lassen die Schlussfolgerung zu, dass das negative BOLD- Signal auf hämodynamischer Ebene eine Abnahme des CBV bzw. des rCBF reflektiert.

Für die Interpretation eines reduzierten CBV oder rCBF ergeben sich nun zwei unterschiedliche Ansatzpunkte. Zum einen könnte ein herabgesetzter rCBF bzw. CBV Folge einer Reduktion oder gar Unterdrückung neuronaler Aktivität sein (*Raichle, 1998*). Zum anderen könnte eine Verminderung des rCBF/ CBV und die damit assoziierte negative BOLD- Kurve jedoch auch Ausdruck einer lokalen Umverteilung des Blutes sein. Dieses als „vascular steal“ bezeichnete Phänomen, beruht auf der Annahme, dass das Blut jeweils in die gerade aktivsten Hirnareale geleitet wird, zu Ungunsten der benachbarten Areale, welche dann eine Reduktion des rCBF aufweisen (*Woolsey et al., 1996*). *Harel et al. 2002* deuten ihre Ergebnisse unter diesem Aspekt einer kompensatorischen Dynamik. Sie kommen folglich zu dem Schluss, dass das in sekundär visuellen Arealen gefundene negative BOLD- Signal eine Reduktion des rCBF widerspiegelt, welche durch eine Umverteilung des Blutes in Gebiete mit höherem Sauerstoffbedarf (in diesem Fall primär visuelle Areale) induziert wird.

Wie ist diese Theorie des „vascular steal“- Phänomens nun mit den Daten der vorliegenden Studie vereinbar? Mehrere Gesichtspunkte lassen es

unwahrscheinlich erscheinen, dass derlei Mechanismen auch an der hier beobachteten negativen BOLD- Kurve während INH beteiligt sind. Zum einen gilt die Theorie des „vascular steal“- Phänomens nach heutigem Wissenstand aus folgenden Gründen als umstritten. Erstens scheinen die hämodynamischen Reserven des Gehirns relativ groß zu sein (*Raichle, 1998*). Zweitens sind die Veränderungen des lokalen Blutflusses während kognitiver Aufgaben im Vergleich zum gesamten Blutfluss nur relativ gering (*Sokoloff et al., 1955*). Diese hämodynamischen Gegebenheiten stellen den physiologischen Sinn und Zweck des „vascular steal“- Phänomens in Frage und lassen eine funktionelle Umverteilung des Blutes von weniger aktivierten Hirnarealen in aktiviertere Areale unwahrscheinlich anmuten.

Zum anderen spricht gegen eine lokale Umverteilung des Blutflusses als einzige hämodynamische Grundlage für eine negative BOLD- Kurve nicht zuletzt auch die Beobachtung, dass eine Abnahme des BOLD- Signals in Arealen gefunden werden kann, die weit entfernt von jenen liegen, die eine Zunahme des BOLD- Signals zeigen (*Shulman et al., 1997*). Die „vascular steal“- Theorie geht hingegen davon aus, dass es nur in jenen Arealen zu einer negativen BOLD- Kurve kommt, die an Areale mit einer positiven BOLD- Kurve grenzen. Würden die in der vorliegenden Arbeit gefundenen Ergebnisse auf einem „vascular steal“- Phänomen beruhen, so hätte folglich während ACT in direkter Nachbarschaft zu aktivierten Arealen eine negative BOLD- Kurve auftreten müssen. Umgekehrt hätte während INH angrenzend an jenen Areale, die eine negative BOLD- Kurve aufwiesen, eine positive BOLD- Kurve erscheinen müssen. Keine dieser Bedingungen war jedoch der Fall. Somit ist eine lokale Umverteilung des Blutflusses als Ursache für das während INH beobachtete negative BOLD- Signal hier nicht als plausibel zu erachten.

Neben dem erläuterten „vascular- steal“- Phänomen kommt als Ursache für eine Reduktion des rCBF und damit für einen gesteigerten Desoxyhämoglobingehalt bzw. für eine negative BOLD- Kurve eine verringerte neuronale Aktivität in Frage. Die Beobachtungen, dass eine negative BOLD- Kurve durch einen gesenkten rCBF hervorgerufen wird (*Raichle 1998; Harel et*

al., 2002; *Shmuel et al.* 2002), legen die Annahme nahe, dass eine Abnahme der BOLD- Kurve mit einem verminderten Sauerstoffverbrauch assoziiert werden kann. Im Gehirn hängen Energie- und Sauerstoffbedarf eng mit neuronaler Aktivität zusammen (*Sokoloff, 1977; Attwell & Laughlin, 2001*). Dies lässt vermuten, dass eine mit dem negativen BOLD- Signal verbundene Reduktion des Sauerstoffbedarfs Ausdruck einer verringerten neuronalen Aktivität sein könnte (*Shmuel et al.*, 2002).

Wie lässt sich nun aber eine Verbindung zwischen reduzierter neuronaler Aktivität, negativer BOLD- Kurve und kortikalen Inhibitionsprozessen schaffen? In Anbetracht des heutigen Wissens, dass inhibitorische Neurone ebenso Energie und damit Sauerstoff verbrauchen wie exzitatorische Neurone (*Batini et al.*, 1984; *Ackermann et al.*, 1984; *Nudo & Masterton, 1986; Horwitz & Sporns, 1994*), scheint dies zunächst unmöglich. Obgleich kortikale Inhibition einen aktiven metabolischen Prozess darstellt, kann die Aktivierung inhibitorischer Neurone oder Synapsen dennoch insgesamt gesehen zu einer Reduktion des Energie- und Sauerstoffbedarfs innerhalb eines neuronalen Netzwerks führen. Für dieses zunächst paradox erscheinende Phänomen gibt es mehrere Gründe, welche auf morphologischen und funktionellen Besonderheiten inhibitorischer Neurone und deren Synapsen beruhen.

Studien zum histologischen Aufbau des Kortex konnten zeigen, dass rund 70-80% der kortikalen Neurone exzitatorische Pyramidenzellen sind, während die übrigen Nicht- Pyramidenzellen überwiegend inhibitorischer Natur sind (*Connors & Gutnick, 1990; DeFelipe & Farinas, 1992*). Die relative Anzahl der Synapsen divergiert ebenfalls deutlich, so kommen auf jede inhibitorische Synapse fünf bis sechs exzitatorische Synapsen (*Beaulieu & Colonnier, 1985*). Inhibitorische und exzitatorische Synapsen unterscheiden sich jedoch nicht nur in ihrer Anzahl, sondern auch bezüglich ihrer anatomischen Lokalisation. Während sich exzitatorische Synapsen hauptsächlich an den dendritischen Dornen befinden, sind inhibitorische Synapsen nahe des Somas oder des dendritischen Schafts der Pyramidenzellen lokalisiert (*Peters et al.*, 1991; *Koos & Tepper, 1999*). Die inhibitorischen Synapsen nehmen damit im Vergleich zu den exzitatorischen Synapsen eine strategisch bessere Position ein. Indem sie

nahe am Axonhügel, dem Ort der Impulsgenerierung, lokalisiert sind, ist ihr Einfluss auf die Entstehung bzw. Unterdrückung eines Aktionspotentials wesentlich größer als der der weiter entfernt liegenden exzitatorischen Synapsen. Anders gesagt dürften inhibitorische Synapsen aufgrund ihrer günstigen Anordnung deutlich effizienter arbeiten, als exzitatorische Synapsen. Diese zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Synapsen bestehenden Unterschiede in Anzahl und Wirksamkeit, könnten eine Erklärung für einen verminderten metabolischen Bedarf kortikaler Areale während Inhibition im Vergleich zu Aktivierung liefern. Ein funktioneller Zusammenhang zwischen kortikalen Inhibitionsvorgängen und einer abnehmenden BOLD- Kurve als Ausdruck des reduzierten Energiestoffwechsels scheint demnach plausibel. Bleibt die Frage, ob sich kortikale Inhibition ausschließlich in einer Verminderung der BOLD- Kurve äußert. Die Daten der vorliegenden Studie sprechen vielmehr für die Existenz kortikaler Inhibitionsprozesse, welche das Ausmaß der BOLD- Kurve unter Baseline- Niveau senken und somit eine negative BOLD- Kurve induzieren.

Waldvogel et al. (2000) kamen hingegen zu anderen Ergebnissen. Sie untersuchten anhand eines Go/NoGo- Paradigmas die aufgabenspezifischen Veränderungen der BOLD- Kurve mittels fMRI und die der kortikalen Exzitabilität mittels TMS. Dabei fanden sie während der NoGo- Bedingung keinerlei Veränderungen des BOLD- Signals, d.h. das BOLD- Signal blieb während dieser Bedingung auf Baseline- Niveau. Gleichzeitig war jedoch die mittels TMS gemessene kortikale Exzitabilität herabgesetzt, d.h. die neuronale Aktivität dürfte während der NoGo- Bedingung reduziert gewesen sein. Die Aktivierung inhibitorischer Synapsen wirkt sich damit in dieser Studie anders auf die BOLD- Kurve aus als in der vorliegenden Arbeit. Diese Diskrepanz ergibt sich vermutlich vor allem aus den unterschiedlichen zeitlichen Charakteren der verwendeten Paradigmen. Bei Go/NoGo- Paradigmen handelt es sich um Reaktionszeitparadigmen, in denen es besonders auf die Schnelligkeit der Bewegungsausführung ankommt (siehe auch Kapitel 2.1.5). Das NoGo- Signal eines solchen Paradigmas verlangt die Hemmung eines bereits begonnenen Vorbereitungsprozesses einer Willkürbewegung (*Naito & Matsumura, 1996*). Im

Gegensatz dazu standen die Probanden in dem in der vorliegenden Studie verwendeten Paradigma nicht unter Zeitdruck, da die Bewegungsgeschwindigkeit mit der Frequenz von 1Hz vergleichsweise langsam war. Während der Inhibitionsbedingung dieser Studie wurde auch kein Vorbereitungsprozess unterbrochen. Die Probanden wurden vielmehr bereits vor Beginn der Inhibitionsbedingung darüber informiert, dass für die folgende Fingersequenz keinerlei Bewegung gefordert war. Ferner war die hier gewählte Inhibitionsbedingung mit einer Dauer von 16 s 32- mal länger als jene während Go/NoGo- Paradigmen. Dieser Unterschied in der zeitlichen Dynamik der beiden Paradigmen ist aus folgendem Grund von großer Bedeutung. Die hämodynamischen Veränderungen, welche im fMRI durch die BOLD- Kurve dargestellt werden, treten erst mit etwa 2 Sekunden Verzögerung nach einem Ereignis auf (*Woolsey et al.1996; Dalkara et al., 1995*). Die durch ein NoGo- Signal hervorgerufene reduzierte kortikale Exzitabilität hält jedoch nur rund 500 ms an. Aufgrund dieser Tatsache kann sie zwar mittels TMS gemessen werden, ist jedoch in ihrer Dauer möglicherweise zu kurz, um sichtbare Veränderungen der BOLD- Kurve zu induzieren. Die wesentlich längere Inhibitionbedingung des in der vorliegenden Studie gewählten Paradigmas induziert hingegen eine anhaltende inhibitorischen Aktivität. Dank dieser anhaltenden inhibitorischen Aktivität wurde vermutlich ein besseres Signal- zu- Rausch- Verhältnis erreicht, welches den Nachweis einer negativen BOLD- Kurve als Ausdruck inhibitorischer Kontrolle erlernter motorischer Programme erleichtert.

Überdies unterscheidet sich ein Go/NoGo- Paradigma von dem hier verwendeten Paradigma durch die Art der motorischen Aufgabenstellung. Ein Go/NoGo- Paradigma macht sich einfache motorische Aufgaben zunutze, die vor der Versuchsphase nicht trainiert werden müssen. Dagegen handelte es sich bei den motorischen Aufgaben der vorliegenden Studie um komplexe Bewegungsmuster, die vorab in einer Trainingsphase erlernt werden mussten. Go/NoGo- Paradigmen und das hier verwendeten Paradigma unterscheiden sich somit hinsichtlich ihrer zeitlichen Dynamik sowie in Bezug auf die Komplexität ihrer Aufgaben, welche unterschiedliche Anforderungen an den Kortex während der jeweiligen Inhibitionsbedingungen stellen. Diese

Differenzen lassen es wahrscheinlich erscheinen, dass sich die mittels Go/NoGo- Studien untersuchten Inhibitionsprozesse im fMRI möglicherweise anders darstellen, als die hier untersuchte Inhibition erlernter motorischer Programme.

Ist es möglich, dass sich Inhibitionsprozesse unterschiedlich auf das BOLD-Signal auswirken? Mit dieser Problematik haben sich auch *Tagamets und Horwitz (2001)* eingehend beschäftigt. Sie haben anhand eines neurobiologisch realistischen Computermodells, welches einen lokalen Zellverband repräsentiert, unterschiedliche Effekte exzitatorischer und inhibitorischer Stimulation untersucht. Dabei kamen sie zu der Erkenntnis, dass mehrere Faktoren die Auswirkung inhibitorischer Prozesse auf die Ausprägung des BOLD-Signals beeinflussen. Gemäß den Autoren hängt der Einfluss inhibitorischer Aktivität auf den Blutfluss und damit auf das BOLD-Signal insbesondere von den folgenden drei Faktoren ab: 1. von der lokalen Konnektivität des Zellverbandes, 2. von dem Kontext in dem die inhibitorische Stimulation vorgenommen wird, 3. von der Art der inhibitorischen Verbindung. Eine wesentliche Rolle für die Interaktion neuronaler Aktivität und metabolischer Veränderungen spielen mit anderen Worten die Eigenschaften des lokalen Zellverbandes (*Palacios et al., 1982; Mathiesen et al., 1998; Tagamets & Horwitz, 1998*). Hierbei sind nicht nur morphologische Aspekte von Bedeutung, sondern auch der Aktivitätszustand des Zellverbandes zum Zeitpunkt der inhibitorischen Stimulation. So konnten *Tagamets und Horwitz* mit Hilfe ihres Modells feststellen, dass die inhibitorische Stimulation eines lokalen Zellverbandes unterschiedliche Effekte hat, je nachdem, ob der Zellverband gleichzeitig noch weitere afferente Zuflüsse aus anderen Regionen erhält oder nicht.

Erhielt der Zellverband bei diesen Untersuchungen neben den inhibitorischen Afferenzen keine zusätzlichen exzitatorischen Afferenzen, so resultierte eine kontinuierliche Steigerung des inhibitorischen Inputs in einer reduzierten Aktivität des Zellverbandes und einem gleichzeitig gesteigerten rCBF. Die Autoren interpretieren dieses Phänomen folgendermaßen: unter den genannten

Bedingungen befand sich der lokale Zellverband in Ruhe, d.h. vor Beginn der inhibitorischen Stimulation, auf einem relativ niedrigen Aktivitätslevel. Folglich war der Energiebedarf zu diesem Zeitpunkt gering. Wurden nun inhibitorische Afferenzen aktiviert, so stieg der Energiebedarf und somit der rCBF. Gleichzeitig reduzierte der afferente inhibitorische Einfluß die Aktivität der lokalen exzitatorischen Neurone. Gemäß dieser Theorie führt die Aktivierung inhibitorische Afferenzen, ausgehend von einem niedrigen Aktivitätslevel des lokalen Zellverbandes, zu einer Dissoziation zwischen den Veränderungen der relativen neuronalen Aktivität und jenen des rCBFs.

Erhielt der Zellverband während der inhibitorischen Stimulation hingegen zusätzlich exzitatorische Afferenzen aus anderen Regionen, so ließen sich andere Auswirkungen auf den rCBF beobachten. In diesem Fall befand sich der lokale Zellverband aufgrund des kontinuierlichen exzitatorischen Einflusses bereits in Ruhe auf einem hohen Aktivitätslevel. Der Energiebedarf bzw. der rCBF war unter diesen Bedingungen dem entsprechend hoch. Die Aktivierung inhibitorischer Afferenzen führte nun zu einer Reduktion der Aktivität des Zellverbandes. Gleichzeitig konnte eine Verminderung des rCBFs beobachtet werden. Geht man davon aus, dass inhibitorische Prozesse effizienter sind als exzitatorische und folglich weniger Energie verbrauchen als diese (*Koos & Tepper, 1999*), so scheint dieses Phänomen nachvollziehbar. Ausgehend von einem hohen Aktivitätslevel des lokalen Zellverbandes hätten zunehmende inhibitorische Einflüsse demnach sowohl eine Reduktion der relativen Aktivität als auch eine Abnahme des rCBFs im Vergleich zum Ausgangszustand zur Folge. Entsprechend den oben erläuterten hämodynamischen Grundlagen des BOLD- Signals, würde sich diese Reduktion des rCBFs im fMRI in Form einer negativen BOLD- Kurve darstellen.

Ähnliche Überlegungen wie die von *Tagamets und Horwitz (2001)* lassen einen möglichen Zusammenhang zwischen der in dieser Arbeit gefundenen negativen BOLD- Kurve und kortikalen Inhibitionsprozessen plausibel erscheinen. Zur besseren Erläuterung der hier postulierten Interaktionen zwischen lokalen Zellverbänden und der aufgabenspezifischen Aktivität, sowie deren

Auswirkungen auf die BOLD- Kurve soll hier das in Abb. 5.1 dargestellte Modell verwendet werden.

Da die vorliegende Arbeit zur Untersuchung kortikaler Inhibitionsprozesse eine motorische Aufgabe verwendete, steht im Mittelpunkt dieses vereinfachten Modells exemplarisch ein neuronaler Zellverband des primär motorischen Kortex (M1). Dieser lokale Zellverband (M1) erhält zahlreiche exzitatorische und inhibitorische Afferenzen aus anderen sensorischen und motorischen Arealen, die seinen Aktivitätszustand beeinflussen und so zu einer adäquaten Kontrolle des motorischen Outputs des M1 beitragen. Der Übersichtlichkeit halber sind in dem Modell nur jeweils eine exzitatorische und eine inhibitorische afferente Einheit abgebildet, wobei die exzitatorischen Afferenzen von Neuronen der prämotorischen Areale stammen, die inhibitorischen Afferenzen hingegen von Neuronen einer nicht näher definierten inhibitorischen Kontrollinstanz.

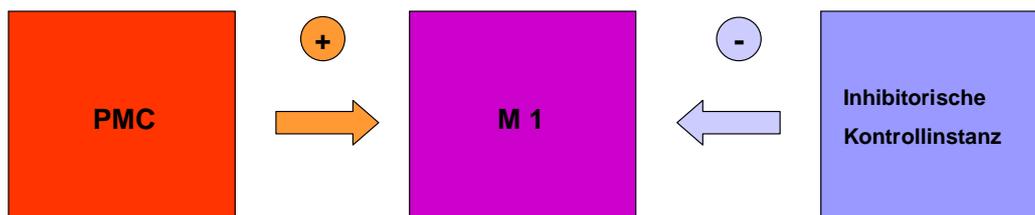


Abb. 5.1: Vereinfachtes Model eines lokalen Zellverbandes (M1) und seiner exzitatorischen (rot, PMC= prämotorischer Kortex) und inhibitorischen (blau) Afferenzen.

Wie wirken sich nun die aufgabenspezifischen Anforderungen während der hier untersuchten Aktivierungs (ACT)- bzw. Inhibitionsbedingungen (INH) auf diese Balance exzitatorischer und inhibitorischer Einflüsse aus?

Bereits durch die Trainingsphase werden Veränderungen der exzitatorischen und inhibitorischen Interaktionen induziert. Während der Trainingsphase lernten die Probanden, einen externen Reiz in Form eines visuellen Triggers mit einer motorischen Reaktion, nämlich einem Tastendruck, zu verknüpfen. Es wurde bereits an anderer Stelle darauf hingewiesen, dass die Schaffung eines solchen Reiz- Reaktions- Musters vermutlich kortikalen Lernmechanismen wie LTP

zugrunde liegt. Diese neurobiologischen Mechanismen synaptischer Plastizität sind in der Lage, neuronale Netzwerke sowie deren Verbindungen zu modulieren (*Hess & Donoghue, 1994*). Aufgrund dieser Tatsache erscheint es nachvollziehbar, dass die trainings- induzierte Schaffung eines Reiz- Reaktions- Musters wahrscheinlich in einer verstärkten exzitatorischen Verbindung zwischen prämotorischen Arealen und M1 resultiert. Es kann davon ausgegangen werden, dass diese verstärkte exzitatorische Verknüpfung prämotorischer Areale mit dem M1 auch während relativer Ruhe, d.h. während Baseline- Niveau, aktiv ist. Der lokale Zellverband des M1 befindet sich damit auch während Baseline- Niveau auf einem hohen Aktivitätslevel. Als Baseline- Niveau wurden in diesem Fall die Pausen zwischen den einzelnen Aktivierungs- bzw. Inhibitionsbedingungen gewählt. In diesen Pausen lagen die Probanden ruhig im Scanner und fixierten einen Punkt auf dem Bildschirm.

Anhand des Modells wird deutlich, dass neben den exzitatorischen Verbindungen auch neuronale Zellverbände existieren, welche einen kontrollierenden inhibitorischen Einfluss auf M1 haben. Wie die Vorarbeiten zeigten, muss das erlernte Reiz- Reaktions- Muster während INH aktiv inhibiert werden. Unter dieser Bedingung müssen folglich die inhibitorischen Afferenzen auf den M1 verstärkt werden. Dies lässt vermuten, dass der inhibitorische Einfluss auf M1 während INH den konstanten exzitatorischen Einfluss während Baseline- Niveau übersteigt. Unter Berücksichtigung der divergierenden morphologischen und funktionellen Charakteristika exzitatorischer und inhibitorischer Synapsen haben diese Veränderungen des afferenten Inputs auf M1 auch Auswirkungen auf den lokalen Metabolismus. Inhibitorische Synapsen sind zahlenmäßig deutlich weniger als exzitatorische Synapsen (*Beaulieu & Colonnier, 1985*), wohingegen ihre Wirksamkeit wesentlich ausgeprägter zu sein scheint als jene der exzitatorischen Synapsen (*Koos & Tepper, 1999*). Die Aktivierung inhibitorischer Synapsen benötigt deshalb möglicherweise weniger Energie bzw. Sauerstoff als die Aktivierung exzitatorischer Synapsen. Diese Gegebenheiten legen die Schlußfolgerung nahe, dass der lokale Energiebedarf absolut gesehen sinken könnte, wenn der inhibitorische Einfluss auf M1 während INH den exzitatorischen Einfluss prämotorischer Areale übersteigt. In

diesem Fall scheint eine Reduktion des rCBF unter Baseline- Niveau und damit eine negative BOLD- Kurve als Ausdruck kortikaler Inhibitionsprozesse wahrscheinlich. Diese Überlegungen stimmen mit den Ergebnissen von *Tagamets und Horwitz (2001)* überein. Sie haben ausgehend von einem hohen Aktivitätslevel während inhibitorischer Stimulation eine Reduktion der neuronalen Aktivität wie auch des rCBF gefunden. In der vorliegenden Studie können ähnlichen Ausgangsbedingungen angenommen werden, da hier, aufgrund der ausgeprägten exzitatorischen afferenten Verbindung prämotorischer Areale mit dem M1, schon während Ruhebedingungen ein hohes Aktivitätslevel erreicht wurde.

Zusammenfassend sprechen folgende metabolische und hämodynamische Gegebenheiten für einen plausiblen funktionellen Zusammenhang zwischen kortikalen Inhibitionsprozessen und einer negativen BOLD- Kurve. Inhibitorische und exzitatorische Synapsen unterscheiden sich wesentlich in Bezug auf ihre Anzahl (*Beaulieu & Colonnier, 1985*), ihre Lokalisation am Neuron (*Peters et al., 1991; Koos & Tepper, 1999*) und ihre Effizienz (*Koos & Tepper, 1999*). Aus diesen morphologischen und funktionellen Differenzen resultiert vermutlich ein reduzierter metabolischer Bedarf während inhibitorischer Aktivität im Vergleich zu exzitatorischer Aktivität. Übersteigt die inhibitorische Aktivität das Ausmaß der während Baseline- Niveau vorhandenen exzitatorischen Aktivität, so führt dies aufgrund des verminderten metabolischen Bedarfs zu einer Reduktion des rCBFs (*Tagamets & Horwitz, 1998*). Diese Abnahme des rCBFs wird wiederum für ein Absinken der BOLD- Kurve unter Baseline- Niveau im Sinne einer negativen BOLD- Kurve verantwortlich gemacht (*Raichle, 1998; Harel et al., 2002; Shmuel et al., 2002*). Es scheint daher gerechtfertigt, die in der vorliegenden fMRI- Studie während INH beobachtete anhaltende negative BOLD- Kurve innerhalb eines cerebro- cerebellären Netzwerks als hämodynamisches Korrelat inhibitorischer Kontrolle komplexen motorischen Verhaltens zu interpretieren.

In den vorangegangenen Abschnitten sind die hämodynamischen Grundlagen für die Veränderungen des BOLD- Signals, sowie die funktionelle Bedeutung der negativen BOLD- Kurve erläutert worden. Im Folgenden soll nun näher auf die hier gefundene topographische Ausbreitung bidirektionaler Modulation kortikaler Aktivität eingegangen werden.

Die von *Hummel et al. (2002)* gefundene Inhibition in Form einer herabgesetzten kortikalen Exzitabilität (TMS) und einer gesteigerten oszillatorischen Aktivität (EEG) wies eine ähnliche lokale Ausbreitung auf, wie die gesteigerte kortikale Exzitabilität und die reduzierte oszillatorische Aktivität während kortikaler Aktivierung. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde in der vorliegenden Arbeit die Existenz von Gehirnregionen angenommen, welche, abhängig vom situativen Kontext, bidirektionalen (exzitatorischen und inhibitorischen) Modulationen unterworfen sind. Zur Überprüfung dieser Hypothese eignet sich das fMRI besonders, da es im Gegensatz zu EEG und TMS die Möglichkeit bietet, das gesamte kortikale und subkortikale Netzwerk, welches an der kontext- abhängigen Kontrolle motorischen Verhaltens beteiligt ist, mit einer hohen räumlichen Auflösung zu erfassen. Hinsichtlich der aufgabenspezifischen Veränderungen der BOLD- Kurve war postuliert worden, dass der Nicht- Abruf des erlernten motorischen Programms während INH in einer negativen BOLD- Kurve über sensomotorischen Arealen resultiert, während eine positive BOLD- Kurve in den selben Arealen den Abruf des erlernten motorischen Programms widerspiegelt.

Um detaillierte Kenntnisse über die topographische Ausbreitung einer bidirektionalen Modulation kortikaler Aktivität zu erhalten, wurden zwei verschiedenen Verfahren zur Auswertung der Kernspindaten verwendet, zum einen die Fixed- effect- Analyse und zum anderen die Konjunktionsanalyse.

Die in spm99 durchgeführte Fixed- effect- Analyse, welche eine getrennte Untersuchung von INH versus REST und ACT versus REST ermöglicht, zeigte, dass Areale mit positiver und negativer BOLD- Antwort weitgehend überlappten, jedoch topographisch nicht vollständig identisch waren. Topographische Übereinstimmungen zeigten sich für eine negative BOLD- Kurve während INH und eine positive BOLD- Kurve während ACT über dem

primär motorischem, supplementär motorischem, prämotorischem, primär somatosensorischem, parietalem und cingulärem Kortex, sowie über dem Kleinhirn (siehe Abb.4.1 & 4.2, Tab.4.1 & 4.2). Eine detailliertere Beschreibung dieser kontext- abhängig modulierten Areale und ihrer Funktionen erfolgt im Zusammenhang mit der Konjunktionsanalyse.

Die mit Hilfe der fixed- effect- Analyse festgestellten topographischen Unterschiede umfassen Teile des Frontallappens (bilateral BA 47) sowie Teile des Temporallappens (BA 42 RH). In diesen Arealen ließ sich jeweils nur eine unimodale Modulation der kortikalen Aktivität finden, d.h. eine negative BOLD- Kurve während INH, jedoch keine positive BOLD- Kurve während ACT. Da die Zielsetzung der vorliegenden Studie jedoch darin bestand, jene Areale mit einer bidirektionalen Modulation ausfindig zu machen, sollen diese Ergebnisse nicht im Einzelnen diskutiert werden. Allerdings soll an späterer Stelle noch genauer auf die Bedeutung der Aktivierung bilateraler Anteile des präfrontalen Kortex während INH eingegangen werden.

Der Schwerpunkt der vorliegenden fMRI- Studie lag auf der Identifikation jener Areale, welche signifikante kontext- abhängige bidirektionale Modulationen aufwiesen. Um diese Gehirnregionen ausmachen zu können, wurde mit Hilfe des Brainvoyagers eine Konjunktionsanalyse durchgeführt. Die Analyse zeigte eine signifikante Konjunktion zwischen INH (negative BOLD- Kurve) und ACT (positive BOLD- Kurve) innerhalb eines cerebro- cerebellären Netzwerkes, welches bekanntermaßen an der Implementierung komplexer Fingerbewegungen beteiligt ist (*Haslinger et al., 2002; Catalan et al., 1998; Sadato et al., 1996; Shibasaki et al., 1993*). Dieses Netzwerk setzte sich aus dem primär motorischen Kortex, dem prämotorischen und dem supplementär motorischen Kortex zusammen, sowie aus dem primär somatosensorischen Kortex, dem posterior- parietalen Kortex (Praecuneus, superior- parietaler Lobus; inferior- parietaler Lobus), dem cingulären Kortex und dem Kleinhirn (siehe Abb. 4.3; Abb. 4.4, Tab. 4.3). In diesen Arealen repräsentierte eine signifikante Abnahme des BOLD- Signals unter Baseline- Niveau im Sinne einer negativen BOLD- Kurve während INH den Nicht- Abruf des erlernten Reiz- Reaktionsmusters. Während ACT, d.h. während des Abrufs des erlernten Reiz-

Reaktions- Musters, wiesen diese Areale hingegen als Ausdruck kortikaler Aktivierung eine positive BOLD- Kurve auf. Reguliert wird die Aktivität der Netzwerkkomponenten möglicherweise durch den präfrontalen Kortex, der als Kontrollinstanz sowohl während ACT als auch während INH eine positive BOLD- Kurve aufwies.

Aufgrund dieser Ergebnisse und theoretischer Überlegungen lässt sich das in Abb. 5.2 gezeigte Modell eines cerebro- cerebellären Netzwerkes erstellen. Die Aktivität dieses Netzwerkes wird während des Abrufs bzw. des Nicht- Abrufs eines komplexen erlernten motorischen Programms kontext- abhängig bidirektional moduliert. Die in diesem Zusammenhang wichtigen Interaktionen der einzelnen Netzwerkkomponenten sollen im Folgenden beschrieben werden.

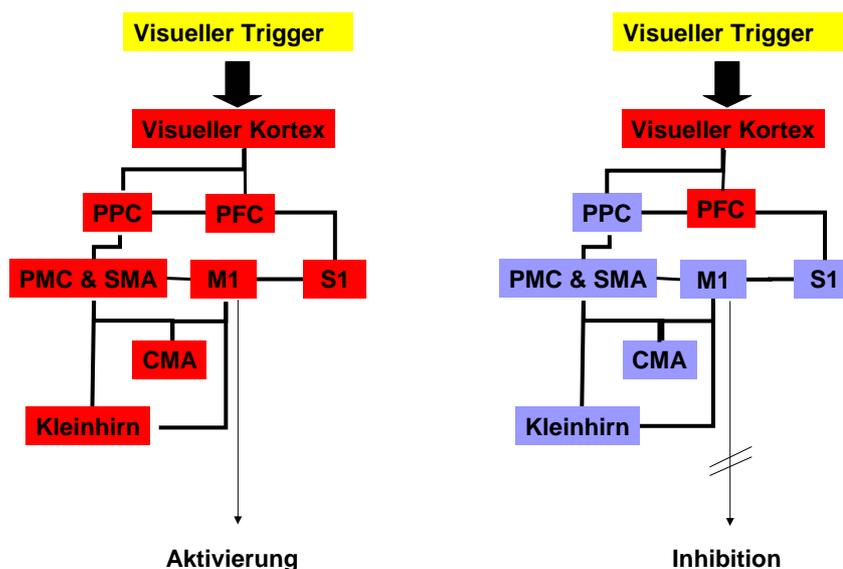


Abb. 5.2: Modell des cerebro- cerebellären Netzwerkes, welches eine kontext- abhängige bidirektionale Modulation kortikaler Aktivität aufweist. Der visuelle Trigger induziert unter beiden Versuchsbedingungen (ACT= linkes Modell und INH= rechtes Modell) eine Aktivierung des visuellen Kortex und des präfrontalen Kortex, der als Kontrollinstanz die Aktivität aller übrigen Komponenten des cerebro- cerebellären Netzwerkes reguliert. Diese zeigen kontext- abhängig während des Abrufs eines erlernten Reiz- Reaktions- Musters (ACT) eine Aktivierung (rot hinterlegt) bzw. während des Nicht- Abrufs des Reiz- Reaktions- Musters eine Inhibition (blau hinterlegt)

Die in der vorliegenden Studie verwendeten externen, visuellen Trigger stellen den sensorischen Reiz für die Aktivierung des visuellen Kortex dar. Extern getriggerte komplexe Bewegungsabläufe verlangen nun eine konstante Integration des externen Triggers in einen präexistenten motorischen Plan. Die Voraussetzung zur Bewältigung dieser Anforderungen an den Kortex wird durch die funktionelle Verbindung des visuellen Kortex mit dem posterior- parietalen Kortex (PPC) geschaffen. Der PPC wird mit der multimodalen Integration sensorischer Informationen in Verbindung gebracht (*Sadato et al., 1996*) und ist maßgeblich an der visuomotorischen Koordination beteiligt (*Caminiti et al., 1996; Sadato et al., 1996; Deiber et al., 1997*). Darüber hinaus wird die Aktivität des PPC sowohl mit der Verarbeitung der räumlichen Aspekte (*Deiber et al., 1991; Grafton et al., 1992*) als auch der zeitlichen Gesichtspunkte (*Gordon et al., 1998*) einer motorischen Aktion assoziiert. Diese Funktionen des PPC sind besonders für die Implementierung komplexer motorischer Aufgaben von Bedeutung (*Catalan et al., 1998; Wexler et al., 1997; Grafton et al., 1992*). So erfordert die korrekte Performance der hier verwendeten komplexen Fingersequenzen zum einen das Wissen über die räumliche Beziehung der Finger, welche die Probanden während der Bewegungsausführung nicht sehen konnten. Zum anderen ist eine präzise zeitliche Abstimmung der einzelnen Fingerbewegungen notwendig. Aus den genannten Aufgaben des PPC für die korrekte Erfüllung motorischer Anforderungen ergibt sich die Notwendigkeit einer bidirektionalen Modulation, wie sie für dieses Areal in der vorliegenden Studie gefunden worden ist.

Efferent ist der PPC mit motorischen Arealen des Frontallappens verknüpft (*Geyer et al., 2000*), wobei besonders enge funktionell- anatomische Verbindungen zum prämotorischen Kortex (PMC) bestehen (*Pandya & Kuypers, 1969*). Dem PMC scheint eine besondere Rolle für motorisches Lernen (*Jenkins et al., 1994*) wie auch für die Generierung von motorischen Sequenzen aus dem Gedächtnis (*Grafton et al., 1992; Shibasaki et al., 1993; Halsband et al., 1993*) zu zukommen. Hierbei ermöglicht die Interaktion des PMC mit dem PPC möglicherweise die Einbeziehung sensorischer Stimuli in den adäquaten Abruf erlernter motorischer Programme. Der PMC ist des

Weiteren eng mit der SMA verbunden (*Luppino et al., 1993*). Zusammen bilden diese beiden Strukturen die Area 6 nach Brodmann. Ähnlich dem PMC ist auch die SMA unter anderem von essentieller Bedeutung für die Generierung sequentieller Bewegungen aus dem Gedächtnis, welche eine präzise räumliche und zeitliche Planung erfordern. Es ist folglich nicht verwunderlich, dass sowohl die Aktivität des PMC (*Sadato et al., 1996; Wexler et al., 1997; Catalan et al., 1998, Harrington et al., 2000*) als auch die der SMA (*Shibasaki et al., 1993; Deiber et al., 1996*) positiv mit der Komplexität sequentieller Bewegungen korreliert. Ursprünglich wurde die SMA dabei mit intern generierten Bewegungen (*Deecke & Kornhuber, 1978; Roland et al., 1980; Eccles 1982*) in Verbindung gebracht, der PMC hingegen mit extern getriggerten Bewegungen (*Evarts & Wise, 1984; Passingham 1985; Rizzolatti et al., 1983*). Diese strikte funktionelle Dichotomie erweist sich jedoch nach heutigem Wissenstand nicht mehr als zutreffend. So fanden *Halsband et al. (1994)* sowie *Tanji und Shima (1996)*, dass die Aktivierung der SMA nicht auf intern generierte Bewegungen beschränkt ist. Vielmehr scheint die SMA auch an der Implementierung extern getriggelter Bewegungen beteiligt zu sein. Übereinstimmend mit diesen Beobachtungen fand sich auch in der vorliegenden Studie eine kontextabhängige bidirektionale Modulation der BOLD- Kurve sowohl über dem PMC als auch über der SMA.

Zahlreiche efferente Verbindungen des PMC und der SMA projizieren auf den primär motorischen Kortex (M1) (*Wise, 1985; Kurata & Wise, 1988; Di Pelligrino & Wise, 1993*). Der M1 bildet eine zentrale Instanz in dem für Willkürbewegungen verantwortlichen cerebro- cerebellären Netzwerk und wies dem entsprechend eine deutliche kontext- gerechte bidirektionale Aktivitätsänderung während ACT und INH auf. Neben den erwähnten Informationen aus der SMA und dem PMC erhält er Rückmeldungen aus allen übrigen motorischen Arealen, sowie aus dem somatosensorischen Kortex, dem Kleinhirn, den Basalganglien, dem Hirnstamm und dem Rückenmark. Ursprünglich wurde der M1 als reines Exekutivorgan für einfache Bewegungen angesehen (*Goldring & Ratcheson, 1972*). Diese vereinfachte Darstellung muss jedoch aus heutiger Sicht revidiert bzw. erweitert werden. Zahlreiche

Tierexperimente und Neuroimaging- Studien am Menschen deuten daraufhin, dass der M1 in die Verarbeitung verschiedener Aspekte komplexen motorischen Verhaltens involviert ist. So scheint er unter anderem Befehle für Bewegungen größerer Komplexität zu generieren (*Donoghue & Sanes, 1994; Georgopoulos 1994; Kawashima & Fukuda, 1994*). Darüber hinaus konnten Veränderungen des M1 in Zusammenhang mit dem Erlernen neuer motorischer Fähigkeiten beobachtet werden (*Karni et al., 1995; Pascual- Leone et al., 1995*). Gerade für die erfolgreiche Erfüllung dieser Aufgaben sind die oben erwähnten zahlreichen Verschaltungen des M1 von funktioneller Bedeutung. Sie ermöglichen die Integration sensorischer Informationen in geplante wie in bereits initiierte komplexe Bewegungsmuster und garantieren somit die adäquate Kontrolle motorischen Verhaltens.

Von den zahlreichen sensomotorischen Regionen, mit denen der M1 verbunden ist, seien an dieser Stelle noch der primär somatosensorische Kortex (S1), die motorischen Areale des Cingulum (CMA) und das Cerebellum erwähnt. Diese drei Strukturen sind ebenfalls Bestandteil des in Abb.5.2 dargestellten cerebro-cerebellären Netzwerkes. Der S1 erhält somatosensorische Informationen aus der gesamten Körperperipherie und stellt damit eine wichtige Instanz für die räumliche Sinneswahrnehmung dar. Efferente Bahnen des S1 projizieren hauptsächlich in den PPC. Dieser führt die sensorischen Informationen wie oben bereits beschrieben über den PMC dem M1 zu. Darüber hinaus bestehen auch direkte Verbindungen zwischen dem S1 und dem M1. Über diese beiden Verbindungswege wird die für die Planung und Kontrolle motorischer Aktionen essentielle Integration sensorischer Informationen garantiert. Es ist folglich nachvollziehbar, dass der S1 gerade in die Generierung komplexer Bewegungen, die ein hohes Maß an zeitlicher und räumlicher Präzision verlangen, involviert zu sein scheint (*Rao et al., 1993; Boecker et al., 1994*).

Der anteriore cinguläre Kortex bildet eine wesentliche Struktur in dem weitverzweigten neuronalen System des Arbeitsgedächtnisses. Dem entsprechend konnten Studien an Affen zeigen, dass er zahlreiche Verbindungen zu anderen kortikalen Arealen aufweist, die ebenfalls mit dem Arbeitsgedächtnis in Verbindung gebracht werden, so zum Beispiel zum

dorsolateralen präfrontalen Kortex (*Bates & Goldman-Rakic, 1993*). Darüber hinaus stellt er offensichtlich ein Verbindungsglied zwischen limbischen und motorischen Arealen dar (*Devinsky et al., 1995; Winterer et al., 2002*), welches eine wichtige Rolle für die korrekte Ausführung komplexer motorischer Aufgaben spielt (*Picard & Strick, 1996; Ball et al., 1999*). So verlangt der adäquate, kontext- abhängige Abruf der in der vorliegenden Studie verwendeten erlernten motorischen Fingersequenzen die Interaktion zwischen Gedächtnis und motorischem System.

Das Kleinhirn stellt eine bedeutende Kontrollinstanz innerhalb des in Abb. 5.2 gezeigten motorischen Netzwerks dar. Es erhält Afferenzen aus nahezu allen Teilen des ZNS, unter anderem aus frontalen und parietalen Kortexarealen (*Glickstein et al., 1985*). Efferent ist es vornehmlich mit primär (M1) und sekundär motorischen Arealen (SMA und PMC) verbunden. Aufgrund dieser anatomischen Gegebenheiten ist es über die Integration multisensorischer Informationen verantwortlich für die Kontrolle und Fehlerkorrektur geplanter wie bereits initiiert Bewegungen (*Gao et al., 1996; Rao et al., 1997*). Offensichtlich spielt das Kleinhirn dabei besonders für die zeitliche Abstimmung motorischer Abläufe eine wichtige Rolle (*Jueptner et al., 1995; Penhune et al., 1998; Kawashima et al., 2000*) und liefert somit einen wichtigen Beitrag für die präzise Implementierung komplexer Bewegungen (*Shibasaki et al., 1993; Sadato et al., 1996; Kawashima et al., 1998*).

Kontrolliert wird das hier erläuterte Netzwerk möglicherweise durch den präfrontalen Kortex (PFC). Diese Vermutung basiert auf einer Kontrastanalyse (INH minus REST), welche durchgeführt wurde, um festzustellen, ob es Areale gibt, die während INH eine positive BOLD- Kurve aufweisen. Die Analyse zeigte zum einen eine signifikante Aktivierung in Form einer positiven BOLD- Kurve in bilateralen inferior temporo- occipitalen Arealen, welche maßgeblich an der Verarbeitung visueller Information beteiligt sind. Ihre Aktivierung auch während INH bzw. während der Präsentation der visuellen Stimuli ist, wie bereits oben erläutert wurde, nicht weiter verwunderlich. Zum anderen zeigte diese Kontrastanalyse jedoch auch eine Aktivierung des linken Striatums und bilateral des inferior frontalen Gyrus während INH. Der inferiore frontale Gyrus ist Teil

des präfrontalen Kortex, einer der am weitesten entwickelten neokortikalen Regionen bei Primaten wie bei Menschen. Der PFC ist sowohl afferent wie auch efferent mit fast allen motorischen und sensorischen kortikalen Arealen verbunden (*Miller & Cohen, 2001*). Darüber hinaus sendet und empfängt er Informationen aus zahlreichen subkortikalen Regionen. Diese anatomische Position des PFC prädisponiert ihn als Kandidat für eine höhere Kontrollregion, welche kontext- abhängig die inhibitorische Kontrolle komplexer Verhaltensformen implementieren könnte. Tatsächlich konnten funktionell bildgebende Studien wie auch Läsionsstudien zeigen, dass der PFC in kognitive Kontrollmechanismen wie selektive Aufmerksamkeit, Reaktionsselektion und –inhibition involviert ist (*Konishi et al., 1999; Rowe et al., 2000; Jiang & Kanwisher, 2003; Koechlin et al., 2003; Schumacher et al., 2003*). Folglich scheint es plausibel, dass der PFC in jenen Situationen aktiviert ist, in denen aufgrund eines veränderten Kontextes die Inhibition eines erlernten motorischen Prozesses verlangt ist, wie dies z.B. in der vorliegenden Studie während INH der Fall war und dass er die entscheidende Instanz ist, die die Herabregulierung des motorischen Netzwerkes initiiert.

Neben der oben ausführlich diskutierten Konjunktionsanalyse wurde eine weitere Konjunktionsanalyse durchgeführt, um Areale zu identifizieren, die sowohl während ACT als auch während INH eine positive BOLD- Kurve aufwiesen. Diese Analyse offenbarte signifikante Cluster in bilateral visuellen Arealen (BA 19; BA 37) und im rechten Hippocampus (siehe Tab. 4.3). Eine positive BOLD- Kurve während ACT und INH über visuellen Arealen entspricht den Erwartungen, zumal den Probanden während beider Bedingungen visuelles Material in Form von visuellen Triggern präsentiert wurde.

Ebenso verständlich ist die Aktivierung des Hippocampus unter beiden Bedingungen. Der Hippocampus ist maßgeblich an der Gedächtnisleistung und an Aufmerksamkeitsprozessen beteiligt (*Bliss & Lomo, 1973; Mishkin & Murray, 1994*). Diese Aspekte kortikaler Verarbeitungsprozesse spielten für die korrekte Durchführung sowohl der Aktivierungs- als auch der Inhibitionsbedingung eine wichtige Rolle.

Die Anwesenheit einer positiven BOLD- Kurve während ACT und INH innerhalb von Arealen, die weit entfernt lagen von jenen mit bidirektionalen BOLD-Modulationen, lässt es zudem unwahrscheinlich erscheinen, dass es während INH zu einer globalen Abnahme des rCBFs kam. Eine Verschiebung der Baseline während INH im Sinne eines Artefakts als Ursache für eine negative BOLD- Kurve kann folglich ausgeschlossen werden. Gegen eine zufällige Signaländerung während INH spricht auch die spezifische Lokalisation der negativen BOLD- Kurve. Die Ausbreitung des negativen BOLD- Signals innerhalb eines cerebro- cerebellären Netzwerkes, welches in die Implementierung komplexer Bewegungen involviert ist (*Catalan et al., 1998; Haslinger et al., 2002*), lässt vielmehr auf eine funktionelle Bedeutung der negativen BOLD- Kurve als hämodynamisches Korrelat kortikaler inhibitorischer Kontrolle schließen.

Zusammengefasst zeigen die fMRI- Daten, dass an der Planung, Durchführung und Kontrolle komplexen motorischen Verhaltens ein ausgedehntes cerebro-cerebelläres Netzwerk sensomotorischer Strukturen beteiligt ist. Innerhalb dieses Netzwerkes wird die kontext- abhängige Modulation eines erlernten motorischen Programms durch die Interaktion fokaler Zu- und Abnahme neuronaler Aktivität gewährleistet, welche vermutlich durch den PFC kontrolliert wird. Die Zunahme metabolischer und damit synaptischer Aktivität während des Abrufs eines erlernten motorischen Programms (ACT) äussert sich dabei im fMRI in Form einer positiven BOLD- Kurve, die Aktivitätsabnahme während des Nicht- Abrufs (INH) hingegen in Form einer negativen BOLD- Kurve.

Es bleibt jedoch zu berücksichtigen, dass es sich in der vorliegenden Studie nur um eine kleine Gruppe von Probanden gehandelt hat. Die Aussagekraft bezüglich der Gesamtpopulation ist aufgrund des Stichprobenumfangs und der angewandten Auswertverfahren (fixed- effect- Analyse, Konjunktionsanalyse) eingeschränkt. Es hat sich dennoch gezeigt, dass auch kleine Stichproben für die Erforschung neuer Aspekte in der funktionellen Bildgebung nützlich sein können. Die Daten der vorliegenden Studie sind vielversprechend, was die bisher unzureichend untersuchte Darstellbarkeit fokaler kortikaler Inhibition im

fMRI angeht. Weitere Untersuchungen zu diesem Thema scheinen interessant und notwendig, um eine Übertragung der hier gefundenen Daten auf die Gesamtbevölkerung zu ermöglichen und um die Kenntnis über die Darstellbarkeit fokaler kortikaler Inhibition im fMRI für klinische Zwecke nutzen zu können.

Die fMRI- Daten konnten die herausragende Bedeutung inhibitorischer Kontrollmechanismen für komplexes erlerntes Verhalten unterstreichen und die hämodynamischen Korrelate einer solchen kontext- gerechten Aktivitätsmodulation finden. Um nun weitere zellphysiologische Voraussetzungen kortikaler Inhibitionsprozesse besser verstehen zu können, lag der Schwerpunkt des EEG- Experimentes der vorliegenden Studie auf der Erfassung der zeitlichen Dynamik kortikaler Inhibitionsprozesse.

Aufgrund der Vorarbeiten von *Hummel et al. 2002*, in denen sich eine kontext- gerechte Inhibition in Form des TRPI- Effektes nur nach vorhergehendem Training fand, wurde a priori postuliert, dass die Zunahme oszillatorischer Aktivität während INH mit neurobiologischen Mechanismen motorischen Lernens zusammenhängen könnte. Die hier gefundene zeitliche Dynamik des TRPI- Effektes könnte diese Annahme unterstützen. Die Argumente für einen solchen potentiellen Zusammenhang zwischen inhibitorischen Kontrollmechanismen und neurobiologischen Mechanismen motorischen Lernens sollen im Folgenden diskutiert werden.

Erfolgreiches komplexes Verhalten setzt das Lernen von Assoziationen zwischen externen Reizen und motorischen Reaktionen voraus. Dem entsprechend mussten die Probanden in der Trainingsphase der vorliegenden Studie zunächst ein solches Assoziationsmuster erwerben. Während des Trainings lernten sie, eine Verknüpfung zwischen einem externen Reiz, nämlich dem visuellen Trigger und einer motorischen Reaktion, in diesem Fall dem entsprechenden Tastendruck, herzustellen. Die Probanden trainierten die Fingersequenzen so lange, bis sie sie zehnmal in Folge fehlerlos spielen

konnten. Zu diesem Zeitpunkt kann davon ausgegangen werden, dass die motorische Aufgabe überlernt ist (*Gerloff et al., 1998b*). Derlei trainingsinduzierte Assoziationen oder Reiz- Reaktions- Muster werden im ZNS als motorische Programme gespeichert, welche die Grundlage für ein zukünftig effizientes Verhalten bilden. Sie erleichtern eine erneute aufgabenspezifische Aktivierung des primär motorischen Kortex (M1), dem zusammen mit prämotorischen Arealen eine führende Rolle für das Erlernen und die Implementierung komplexer Bewegungsabläufe zukommt. Dieses Phänomen einer erleichterten Aktivierung der genannten Areale durch den Abruf erlernter Reiz- Reaktions- Muster bildet die Basis für eine schnelle Anpassung an den Kontext einer gegebenen Situation (*Pascual- Leone et al., 1994; Karni et al. 1995; Classen et al., 1998*) und wird mit Modulationen des M1 an sich sowie seiner afferenten und efferenten Verbindungen assoziiert (*Grafton et al., 1992; Karni et al., 1995; Pascual- Leone et al., 1995; Honda et al., 1998*). Demzufolge ist es denkbar, dass die trainings- induzierte Ausbildung eines Reiz- Reaktions- Musters in der vorliegenden Studie möglicherweise in einer verstärkten Verbindung des M1 mit prämotorischen Arealen, sowie in einer gesteigerten Responsivität dieser Areale gegenüber den visuellen Stimuli resultiert haben könnte. Ein Mechanismus, der an dieser Form der kortikalen Plastizität in Zusammenhang mit motorischem Lernen beteiligt sein könnte ist die sogenannte „long- term potentiation“ (LTP). Unter LTP versteht man eine anhaltende synaptische Bahnung, die infolge hochfrequenter Reizung des präsynaptischen Neurons auftritt (*Bliss & Lomo, 1973*). Dieser zelluläre Mechanismus löst morphologische und funktionelle Veränderungen an kortikalen Neuronen aus, welche deren synaptische Effizienz steigern (*Malenka et al., 1988; Siegelbaum & Kandel, 1991; Engert & Bonhoeffer, 1999*). LTP stellt damit eine Form synaptischer Plastizität dar, die einen unentbehrlichen Faktor für Lernen und Gedächtnis bildet (*Bliss & Collingridge, 1993; Hess & Donoghue, 1994*). Möglicherweise sind derlei LTP- artige Mechanismen nicht nur mit dem trainings- induzierten Erwerb eines Reiz- Reaktions- Musters bzw. mit der daraus resultierenden gesteigerten Responsivität von M1 und prämotorischen Arealen gegenüber den visuellen Stimuli assoziiert, sondern

unter Umständen auch mit der inhibitorischen Kontrolle dieser Reiz- Reaktions-Muster, welche sich im EEG in Form eines TRPI- Effektes darstellt. Wie lässt sich nun aber ein potentieller Zusammenhang zwischen TRPI und kortikalen Lernmechanismen wie LTP erfassen?

Ein wesentliches Problem ergibt sich hierbei aus der Tatsache, dass die zellulären Mechanismen synaptischer Plastizität beim Menschen nicht direkt erfasst werden können. Ein direkter Nachweis LTP- artiger Mechanismen ist nur an anästhesierten Tieren (*Bliss & Lomo, 1973; Artola & Singer, 1987; Keller et al., 1991*) oder an in- vitro Gehirnpräparaten (*Bonhoeffer et al., 1989; Bear et al., 1992; Hess & Donoghue, 1994; Engert & Bonhoeffer, 1999*) möglich. Beim Menschen beschränkt sich der Nachweis LTP- artiger Mechanismen hingegen auf indirekte Verfahren. Eine indirekte Methode besteht beispielsweise in der Nutzung der Interaktion einiger pharmakologischer Substanzen mit LTP- artigen Mechanismen. So blockieren Substanzen wie Dextromethorphan die für eine LTP- Induktion essentiellen NMDA- Rezeptoren (*Wong et al., 1988; Hess et al., 1996*). Nach Applikation eines solchen NMDA- Rezeptor- Antagonisten kann trotz Training keine LTP- induzierte Steigerung synaptischer Effizienz beobachtet werden (*Bütefisch et al. 2000; Stefan et al., 2002*). Das Ausmaß synaptischer Effizienz bzw. kortikaler Aktivität kann dabei vor und nach Training bzw. vor und nach Medikamentengabe mit Hilfe von TMS dargestellt werden (*Bütefisch et al. 2000; Stefan et al., 2002; Wolters et al., 2003; Bonato et al., 2002*).

Die vorliegende Studie verwendete hingegen für einen indirekten Nachweis möglicher LTP- artiger Mechanismen keinerlei Pharmaka. Hier sollte vielmehr der Vergleich zeitlicher Charakteristika des TRPI- Effekts mit denen LTP- artiger Mechanismen Aufschluss über einen potentiellen Zusammenhang der beiden Phänomene erbringen. LTP ist definitionsgemäß ein temporäres Phänomen, d.h. LTP kann durch eine einzige, intensive Reizsalve ausgelöst werden, hält dann vorübergehend an, um schließlich innerhalb von Tagen bis Wochen wieder abzunehmen (*Racine et al., 1983; Barnes., 1979; Douglas & Goddard, 1975*). Die Beobachtung der zeitlichen Dynamik des TRPI- Effekts offenbarte

einige Aspekte, die gut mit diesen temporären Kriterien von LTP übereinstimmen.

Entsprechend der LTP, welche schon durch eine einzige kurzdauernde Intervention in Form eines hochfrequenten Stimulus ausgelöst werden kann (*Bliss & Lomo, 1973*), konnte der TRPI- Effekt durch eine einmalige Trainingsphase von ca. 25 Minuten induziert werden. Dabei wurde bereits kurz nach dem Training, d.h. an T1 (=1 Stunde nach Lernen), das Maximum des TRPI- Effekts während INH erreicht. Ähnliche Beobachtungen bezüglich der zeitlichen Entwicklung konnten für LTP- induzierter morphologischer Modulationen an Synapsen gemacht werden. So fanden *Engert und Bonhoeffer (1999)* nach ca. 30 Minuten eine LTP- induzierte Ausbildung neuer Spines an postsynaptischen Dendriten, welche die strukturelle Voraussetzung für eine synaptische Effizienzsteigerung bilden.

An T2 (= 24 Stunden nach Lernen) und T3 (= 1 Woche nach Lernen) konnte eine kontinuierliche, deutliche Amplitudenabnahme des TRPI- Effekts festgestellt werden. Diese Reduktion der TRPI über die Zeit lässt eine Reversibilität des Effekts erkennen und stimmt mit der erwähnten Rückbildung von LTP- artigen Mechanismen überein.

Angesichts mangelnder Untersuchungen zu den Modulationen oszillatorischer Aktivität während kortikaler Inhibitionsprozesse, kann über die Bedeutung der zeitlichen Dynamik des TRPI- Effekts nur spekuliert werden. Eine attraktive Spekulation hinsichtlich der physiologischen Relevanz des Zeitverlaufs des TRPI- Effekts ergibt sich jedoch aus den folgenden theoretischen Überlegungen.

Die trainings- induzierte Verknüpfung eines externen Reizes und einer motorischen Reaktion unterliegt vermutlich LTP- artigen Mechanismen und deren zeitlicher Dynamik. Wird ein Reiz- Reaktions- Muster neu erlernt, so wird LTP hochreguliert, was vermutlich eine verstärkte Koppelung zwischen M1 und prämotorischen Arealen sowie eine gesteigerte Responsivität dieser Areale gegenüber den visuellen Stimuli bewirkt. Dieses Phänomen der gesteigerten Interaktion ist direkt nach dem Training am deutlichsten ausgeprägt und nimmt im Verlauf, entsprechend der Dynamik von LTP, wieder ab. Das Ausmaß der für

die Hemmung des erlernten Reiz- Reaktions- Musters notwendigen inhibitorischen Aktivität müsste zu diesem Zeitpunkt folglich am größten sein und im Verlauf abnehmen. Eine dem entsprechende zeitliche Dynamik des TRPI- Effekts mit einem Maximum an T1 und einer stetigen Abnahme an T2 und T3 konnte, wie schon erwähnt, tatsächlich festgestellt werden. Diese Beobachtungen sowie die Möglichkeit, TRPI ähnlich wie LTP durch eine kurze Intervention induzieren zu können, lassen es möglich erscheinen, dass die hier in Form von TRPI gemessene inhibitorische Aktivität eine Reaktion auf LTP- artige Mechanismen repräsentieren und der Kontrolle über LTP- induzierte Modulationen der synaptischen Effizienz dienen könnte.

Der während des Abrufs des erlernten Reiz- Reaktions- Musters (ACT) gemessene TRPD- Effekt blieb im Gegensatz zum TRPI- Effekt im Verlauf auf einem gleich bleibenden Niveau. Diese Beobachtung lässt sich folgendermaßen interpretieren. Zwar nimmt die LTP- induzierte erhöhte Interaktion zwischen M1 und prämotorischen Arealen im Verlauf wieder ab, die Steigerung der synaptischen Effizienz in den entsprechenden Neuronenpopulationen bleibt jedoch erhalten, da es sich bei dem Reiz- Reaktion- Muster um ein überlerntes und damit gefestigtes motorisches Programm handelt. Aus diesem Grund ist der erneute Abruf des gelernten Reiz- Reaktions- Musters erleichtert, es ist mit anderen Worten immer nur ein geringes, im Verlauf gleich bleibendes, Maß an Aktivität nötig, um das erlernte Reiz- Reaktions- Muster abzurufen (ACT) - anders als beim Nicht- Abruf (INH) des erlernten Reiz- Reaktions- Musters, welcher nicht vorab mit den Probanden trainiert worden war.

Im Folgenden soll noch kurz auf die Verhaltensdaten eingegangen werden. Bereits eine Stunde nach dem Training (T1) zeigten die Probanden der EEG- Studie eine sehr gute Performance. Dennoch ließ sich nach 24 Stunden (T2) ohne ein erneutes Training noch eine weitere signifikante Verbesserung ($p < 0.05$) beobachten. Der Vergleich der Performance an T2 und T3 (1 Woche nach Training) erbrachte hingegen keinen signifikanten Unterschied mehr. An beiden Tagen wurde im Schnitt eine Genauigkeit von über 99% erreicht. Auch

zwischen T2 und T3 fand kein erneutes Training mehr statt, umso verwunderlicher ist es, dass die Probanden eine Woche nach dem Erlernen der Sequenzen keinerlei Verschlechterung der Performance zeigten.

Geht man davon aus, dass tatsächlich ein Zusammenhang zwischen LTP-artigen Mechanismen und den hier erlernten motorischen Programmen bestehen könnte, so könnte die oben bereits ausführlich erläuterte zeitliche Dynamik LTP-artiger Mechanismen die bereits an T1 beobachtete sehr gute Performance erklären.

Die Beobachtung, dass die Performance einige Stunden (T2) bzw. einige Tage (T3) nach dem Training noch besser wurde bzw. konstant blieb konnte in ähnlicher Weise auch von *Karni et al. 1998* gemacht werden. Dieses Phänomen lässt sich vermutlich durch langsame Modulationen neuronaler Effektivität erklären, die erst nach einer latenten Phase, d.h. nach Stunden bis Tagen auftreten. Diese latente Phase wird als Konsolidierung bezeichnet und umfasst die Zeitspanne zwischen dem Erlernen einer neuen Fertigkeit und der erneuten Implementierung dieser Fertigkeit, ohne dass in der Zwischenzeit weiter trainiert wird. Die Phase der Konsolidierung gründet eine wesentliche Voraussetzung für motorisches Lernen, da sie offensichtlich notwendig ist, um eine Stabilisierung der erlernten motorischen Programme zu erzielen (*Karni & Sagi, 1993; Karni et al., 1998, Robertson et al., 2004*). Anders ausgedrückt sind die neuronalen Veränderungen nach dieser Phase von anhaltendem Charakter, so dass die erlernten Fähigkeiten für Monate bis Jahre erhalten bleiben (*Karni & Sagi, 1993; Schoups et al., 1995; Karni et al., 1998*). Dieses Phänomen könnte die verbesserte Performance an T2 bzw. die stabile Performance an T3 erklären.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die beobachtete zeitliche Dynamik des TRPI-Effekts temporäre Kriterien von LTP erfüllt, wie Induzierbarkeit durch eine kurze Intervention (*Bliss & Lomo, 1973*), Anhalten des Effekts über die Induktionsphase hinaus (*Racine et al., 1983*) und schließlich Reversibilität des Effektes (*Bear & Malenka, 1994*). Die EEG-Daten scheinen folglich mit der Hypothese vereinbar zu sein, dass es einen funktionellen Zusammenhang zwischen TRPI-Effekt und LTP-artiger

Mechanismen geben könnte. Möglicherweise dient die in der vorliegenden Arbeit gemessene kontext- abhängige Inhibition der Kontrolle von LTP- artigen Änderungen der synaptischen Effizienz.

Es bleibt jedoch zu berücksichtigen, dass die hier gefundene inhibitorische Kontrolle über erlernte Reiz- Reaktions- Muster, welche vermutlich durch LTP- artige Mechanismen induziert wurden, einen neuen Aspekt kortikaler Funktionsweise darstellt. Weiter Studien sind erforderlich, um einen möglichen physiologisch relevanten Zusammenhang zwischen kortikalen Inhibitionsprozessen und neurobiologischen Lernmechanismen wie LTP zu sichern. Darüber hinaus soll an dieser Stelle nochmals betont werden, dass die Existenz LTP- artiger Mechanismen beim Menschen nur indirekt nachgewiesen werden kann. Dies schränkt die Möglichkeit, eine funktionelle Wechselwirkung kortikaler Inhibitionsprozesse mit LTP- artigen Mechanismen definitiv zu beweisen erheblich ein.

5.3 Verhaltensbiologische und klinische Relevanz kortikaler Inhibition

Im Folgenden sollen die hier untersuchten kortikalen Inhibitionsprozesse unter dem Aspekt ihrer verhaltensbiologischen Relevanz betrachtet werden, sowie im Hinblick auf ihre klinische Bedeutung.

Der menschliche Organismus verfügt über eine ausgeprägte Fähigkeit, sich immer wieder neue komplexe Handlungsabläufe anzueignen. Dieser erfolgreiche Erwerb neuer motorischer Fertigkeiten erfordert das Erlernen von Assoziationen zwischen externen Reizen und motorischen Reaktionen. Diese Assoziationen oder Reiz- Reaktions- Muster ermöglichen eine adäquate Adaptation des Individuums an Veränderungen seiner Umwelt. Im Gehirn werden diese Reiz- Reaktions- Muster in Form motorischer Programme gespeichert (*Karni et al., 1995; Classen et al., 1998*).

Um ein angemessenes Verhalten in jeder Situation zu garantieren, muss der Organismus in der Lage sein, dieses motorische Programm dem situativen Kontext entsprechend abzurufen (zu aktivieren) oder nicht abzurufen (zu

inhibieren). An dieser Stelle sei noch einmal das Ampelbeispiel aus der Einleitung aufgegriffen. Autofahren stellt einen komplexen motorischen Prozess dar, der zunächst das Erlernen verschiedener Reiz- Reaktions- Muster verlangt. Einmal erlernt führen diese Reiz- Reaktions- Muster bzw. die motorischen Programme dazu, dass dieser komplexe motorische Vorgang ohne große Anstrengung vollzogen werden kann. Es hätte jedoch verheerende Folgen, wenn nach Auftauchen eines gewohnten Reizes eine stets gleichbleibende erlernte Reaktion ausgelöst würde. Wäre dies der Fall, so würde ein Autofahrer beim Umschalten einer roten Ampel auf grünes Licht auch dann losfahren, wenn ein Martinshorn das Herannahen eines Krankenwagens ankündigt. Der gewohnte Reiz in Form einer grünen Ampel würde folglich die in diesem Zusammenhang gelernte Reaktion des Losfahrens auslösen, obgleich sich die äußeren Bedingungen geändert haben. Eine wesentliche Basis erlernten menschlichen Verhaltens bildet somit der adäquate Abruf erlernter motorischer Programme, d.h. die Fähigkeit, ein erlerntes motorisches Programm nur wenn nötig zu aktivieren bzw. gegebenenfalls kontext- gerecht zu inhibieren.

Neben dieser alltäglichen Relevanz, kommt inhibitorischen Prozessen bzw. deren Störung offensichtlich bei der Pathogenese zahlreicher Krankheiten eine besondere Bedeutung zu. So scheinen Defizite inhibitorischer Kontrolle unter anderem an klinischen Syndromen wie dem Tourette- Syndrom (*Peterson et al., 1998*) und der Dystonie (*Beradelli et al., 1998*) beteiligt zu sein. Diese neurologischen Erkrankungen haben in den letzten Jahren das Interesse zahlreicher Studien geweckt. So konnten mehrere Arbeiten zeigen, dass eine gestörte Inhibition auf verschiedenen Ebenen des motorischen Systems wesentlich an der Pathogenese der Dystonie beteiligt ist (*Priori et al., 1995; Ridding et al 1995; Beradelli et al., 1998; Lorenzano et al., 2000; Abbruzzese et al. 2001*). Übereinstimmend mit diesen Daten fanden die Vorarbeiten der vorliegenden Studie (*Hummel et al. 2002*) in der Gruppe der untersuchten Dystonieklienten während INH keine Zunahme der oszillatorischen Aktivität (TRPI). Bei diesen Patienten fehlt mit anderen Worten das elektrophysiologische Korrelat kortikaler Inhibition oder ist zumindest

kompromittiert. Diese Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass eine defiziente Inhibition einen wesentlichen pathogenetischen Faktor der Dystonie bildet, welcher zumindest mitverantwortlich ist für die eingeschränkte Fähigkeit der Patienten, ihr Verhalten dem situativen Kontext anzupassen. Dieses Phänomen unterstreicht noch einmal die Bedeutung inhibitorischer motorischer Kontrolle für einen störungsfreien, flüssigen Bewegungsablauf sowie für angemessenes Verhalten in jeder Situation.

Aufgrund dieser Relevanz inhibitorischer Prozesse in Alltag und Klinik, besteht eine entscheidende Frage darin, wie sich diese kortikale Inhibition mittels funktioneller bildgebender Verfahren wie PET oder fMRI erfassen lässt. Diese für die kognitiven Neurowissenschaften bedeutende Frage konnte bisher nur unzureichend geklärt werden und wird derzeit kontrovers diskutiert. So deuten Daten von *Waldvogel et al. (2000)* darauf hin, dass die metabolischen sowie hämodynamischen Veränderungen während kortikaler Inhibitionsprozesse zu gering sein könnten, um Modulationen des BOLD- Signals zu induzieren. Andere Studien gehen hingegen davon aus, dass reduzierte neuronale Aktivität sich sehr wohl auf den rCBF und damit das BOLD- Signal auswirken können (*Tagamets & Horwitz, 1998; Shmuel et al., 2002*).

Die vorliegenden fMRI- Daten stützen die zuletzt genannte Hypothese. Sie lassen vermuten, dass kortikale Inhibitionsprozesse tatsächlich Modulationen der BOLD- Kurve zur Folge haben. So konnte als hämodynamisches Korrelat kortikaler inhibitorischer Kontrolle komplexen motorischen Verhaltens eine im Vergleich zur Baseline negative BOLD- Kurve innerhalb eines cerebro-cerebellären Netzwerks beobachtet werden. Die Relevanz dieser Beobachtungen beschränkt sich jedoch nicht allein auf die Erforschung der neurophysiologischen Grundlagen, welche den Veränderungen der BOLD- Kurve zugrunde liegen. Vielmehr könnte das Phänomen der negativen BOLD- Kurve als Ausdruck kortikaler Inhibition auch aus klinischer Sicht an Bedeutung gewinnen. Von Interesse wäre so z. B. die Untersuchung von Dystoniepatienten. Entsprechend der defizienten kortikalen Inhibition bei Dystoniepatienten konnten *Hummel et al. (2002)*, wie bereits erläutert, bei diesen Patienten während INH keinen TRPI- Effekt finden. Hieraus ergibt sich

die interessante Frage, ob Dystoniepatienten unter den selben Bedingungen im fMRI eine, im Vergleich zu gesunden Probanden, veränderte Modulation der BOLD- Kurve aufweisen. Allerdings bleibt hier zu bedenken, dass die Veränderungen der BOLD- Kurve in der vorliegenden Studie nur an einer kleinen Probandengruppe untersucht wurden. Die Beobachtungen werden jedoch durch andere Studien gestützt, die eine Abnahme des lokalen cerebralen Blutflusses als mögliches Zeichen neuronaler Inhibition gezeigt haben (*Raichle, 1998; Shmuel et al., 2002; Harel et al., 2002*).

Ein weiterer bislang nicht hinreichend geklärter Aspekt kortikaler Inhibition sind die ihr zugrunde liegenden neurophysiologischen Mechanismen. Obgleich inhibitorische Kontrolle offensichtlich von essentieller Bedeutung für die erfolgreiche Implementierung komplexen Verhaltens ist, wissen wir bis heute nur sehr wenig darüber, wie diese Art der Inhibition im Gehirn erreicht wird. Die erhobenen EEG- Daten erlauben die Annahme einer möglichen Assoziation zwischen kortikalen Inhibitionsprozessen (TRPI) und zellbiologischen Lernmechanismen wie LTP. Darüber hinaus lässt diese postulierte Interaktion zwischen TRPI und LTP auch Spekulationen darüber zu, dass kortikale Inhibitionsprozesse nicht nur für erlerntes komplexes Verhalten essentiell sind, sondern möglicherweise auch für die Kontrolle LTP- induzierter kortikaler Reorganisationsprozesse von funktioneller Bedeutung sein könnten. Dies ist von besonderem Interesse wenn man bedenkt, dass Modulationen kortikaler Repräsentationen nicht nur adaptiver, sondern auch maladaptiver Natur sein können. Ein Beispiel für eine solche fehlgerichtete kortikale Reorganisation bilden dabei die so genannten Phantomschmerzen nach Amputationen (*Flor et al., 1995; Birbaumer et al., 1997; Montoya et al., 1998*). Diese Missempfindungen im Stumpfbereich sind Ausdruck einer Übererregbarkeit der sensomotorischen Repräsentationen des amputierten Körpergliedes sowie benachbarter rezeptiver Felder. Die Balance exzitatorischer und inhibitorischer Aktivität ist demnach eine wesentliche Voraussetzung für sowohl erlerntes komplexes Verhalten, wie auch für erfolgreiche kortikale Reorganisationsprozesse nach ZNS- Läsionen.

Die vorliegende Studie legt eine physiologische Funktion fokaler Inhibition als Kontrollmechanismus über LTP- induzierte Veränderungen der synaptischen Effizienz im Zusammenhang mit motorischem Lernen nahe. Eine offene Frage bleibt indes, inwieweit die gemessene fokale Inhibition möglicherweise auch an der Kontrolle kortikaler Reorganisationsprozesse oder gar der Verhinderung maladaptiver Modulationen beteiligt sein könnte. Diese für rehabilitative Maßnahmen interessante Frage könnte ein Ansatzpunkt für weitere Studien zu kortikalen Inhibitionsprozessen sein.

Abschließend lässt sich feststellen, dass die hier untersuchte kontext-abhängige fokale Inhibition zweifellos nur einen von zahlreichen Prozessen darstellt, der für die Implementierung komplexen menschlichen Verhaltens unentbehrlich ist. Dennoch verdient sie eine besondere Beachtung, da sie trotz ihrer Bedeutung in Alltag und Klinik einen Aspekt neuronaler Funktion darstellt, der bisher nur unzureichend berücksichtigt wurde. Die vorliegende Studie hat einige neue Gesichtspunkte zu den neurophysiologischen Grundlagen kortikaler Inhibition offenbart. Diese Ergebnisse und weitere Erkenntnisse können dazu beitragen, das Wissen über die Physiologie und funktionelle Anatomie kortikaler inhibitorischer Prozesse und über ihre Rolle für motorische und kognitive Funktionen zu vertiefen. Hiermit wird die Grundlage für ein besseres Verständnis der Pathogenese zahlreicher neurologischer Krankheiten geschaffen. Schließlich könnten sich hieraus möglicherweise auch neue Ansatzpunkte für erfolgreiche rehabilitative Maßnahmen nach kortikalen Läsionen ergeben.

6. Zusammenfassung

Erfolgreiches komplexes Verhalten verlangt das Erlernen von Assoziationen zwischen externen Reizen und motorischen Reaktionen. Im Gehirn werden diese Assoziationen oder Reiz- Reaktions- Muster als motorische Programme gespeichert und können strukturelle sowie funktionelle Modulationen hervorrufen (*Kaas, 1991; Karni et al., 1995; Classen et al., 1998*). Diese Form kortikaler Plastizität ermöglicht bei einem erneuten Abruf des erlernten motorischen Programms ein effizienteres Verhalten. Eine weitere wesentliche Voraussetzung für erfolgreiches komplexes Verhalten bildet darüber hinaus der adäquate Abruf dieser erlernten motorischen Programme. Ein gelerntes Reiz- Reaktions- Muster bzw. motorisches Programm darf mit anderen Worten nicht bedingungslos aktiviert werden, sondern muss vielmehr, wenn es der Kontext verlangt, auch inhibiert werden. Obgleich somit die inhibitorische Aktivität für adäquates Handeln ebenso essentielle ist wie die exzitatorische Aktivität, ist dieser Aspekt kortikaler Funktionsweise bisher nur wenig untersucht.

Vorarbeiten zu der vorliegenden Studie konnten mittels EEG und TMS zeigen, dass die inhibitorische Kontrolle erlernter motorischer Programme auf kortikaler Ebene mit einer fokalen Zunahme oszillatorischer Aktivität (task- related power increase= TRPI) und einer reduzierten Exzitabilität einher geht (*Hummel et al., 2002*). Ziel der vorliegenden Studie war es, mit Hilfe von fMRI und EEG das Wissen über die hämodynamischen sowie die physiologischen Grundlagen kortikaler Inhibition noch weiter zu verbessern.

Es wird bis heute kontrovers diskutiert, wie sich die Modulationen des metabolischen Bedarfs während kortikaler Inhibition auf die im fMRI gemessene sogenannte BOLD- Kurve (blood oxygenation level- dependent) auswirken (*Tagamets & Horwitz, 1998; Waldvogel et al., 2000; Harel et al., 2002; Shmuel et al., 2002*). Um zur Klärung dieser Frage beizutragen, wurden im ersten Experiment der vorliegenden Studie sechs gesunde Probanden im fMRI untersucht.

Eine Trainingsphase einen Tag vor Beginn der eigentlichen Versuchsphase diente dem Erwerb eines Reiz- Reaktions- Musters, d.h. die Probanden lernten hier zunächst verschiedene motorische Sequenzen im Takt eines Metronoms (1 Hz) zu spielen. Während der eigentlichen Versuchsphase führten die Probanden eine Aktivierungs- (ACT) und eine Inhibitions- (INH) Bedingung aus. Während ACT bestand die Aufgabe der Probanden darin, die in der Trainingsphase gelernten Fingersequenzen nach Auftauchen eines visuellen Triggers (1Hz) auf einer Tastatur zu spielen (= Abruf des erlernten Reiz- Reaktions- Musters). Während INH sollten sie hingegen, trotz Auftauchen des gleichen visuellen Triggers, keinerlei Bewegung ausführen (= Nicht- Abruf des erlernten Reiz- Reaktions- Musters).

Der Nicht- Abruf des erlernten Reiz- Reaktions- Musters während INH wurde durch eine Abnahme des fMRI- Signals unter Baseline- Niveau im Sinne einer negativen BOLD- Kurve repräsentiert. Diese negative BOLD- Kurve, welche das hämodynamische Korrelat kortikaler Inhibition darstellt, fand sich über einem cerebro- cerebellären Netzwerk bestehend aus dem primär motorischen Kortex, dem prämotorischen und dem supplementärmotorischen Kortex, dem posterior-paritalen Kortex, dem primär sensorischen Kortex, dem Kleinhirn und Teilen des Cingulums. Das umgekehrte Phänomen ließ sich beobachten, wenn das gelernte Reiz- Reaktions- Muster während ACT abgerufen werden sollte. In diesem Fall zeigte sich innerhalb desselben cerebro- cerebellären Netzwerkes eine positive BOLD- Kurve.

Die fMRI- Daten der vorliegenden Studie bestätigen die Annahme, dass die für erfolgreiches Verhalten essentielle kontext- gerechte Modulation erlernter motorischer Programme durch eine Interaktion fokaler Zu- und Abnahme neuronaler Aktivität gewährleistet wird. Dabei wird diese bidirektionale neuronale Aktivität innerhalb eines ausgedehnten cerebro- cerebellären Netzwerkes durch eine positive (ACT) und eine negative (INH) BOLD- Kurve repräsentiert.

Während die fMRI- Daten die hämodynamischen Korrelate einer kontext- gerechten Aktivitätsmodulation darstellen konnten, sollten im zweiten

Experiment der vorliegenden Studie die zellphysiologischen Mechanismen, welche kortikaler Inhibition zugrunde liegen, mit Hilfe des EEGs näher untersucht werden.

Die in den Vorarbeiten (*Hummel et al., 2002*) während INH gefundene fokale Zunahme der oszillatorischen Aktivität (task- related- power increase = TRPI) trat nur im Anschluss an eine ca. 25- minütige Trainingsphase auf. Diese Beobachtung führte zu der Annahme eines möglichen Zusammenhangs zwischen dem TRPI- Effekt und der so genannten long- term potentiation (LTP). LTP ist ein zellphysiologischer Mechanismus, der wesentlich an kortikaler Plastizität beteiligt ist und als essentielles Substrat für Lernen und Gedächtnis erachtet wird (*Bliss & Lomo, 1973; Bliss & Collingridge, 1993; Hess & Donoghue, 1994; Bear & Malenka 1994*). LTP kann durch einen einmaligen hochfrequenten Stimulus oder durch gepaarte assoziative Stimulation ausgelöst werden und zu strukturellen und funktionellen Modulationen führen, die in einer gesteigerten Effizienz der beteiligten Synapsen resultieren (*Bliss & Lomo, 1973; Bliss & Collingridge, 1993; Bear & Kirkwood, 1993*). Um einen potentiellen Zusammenhang zwischen dem TRPI- Effekt und LTP- artigen Mechanismen zu überprüfen, wurde in der vorliegenden EEG- Studie untersucht, ob die zeitliche Dynamik des TRPI- Effektes mit temporären Kriterien von LTP übereinstimmt. Zu diesem Zweck wurden die Veränderungen des TRPI- Effektes nach einer einmaligen Trainingsphase im zeitlichen Verlauf untersucht. EEG- Messungen wurden dabei zu den Zeiten $T= 1 \text{ h}$, $T_2= 24 \text{ h}$ und $T_3= 7\text{d}$ nach Training durchgeführt. Die Aufgaben der Probanden während der Aktivierungs- (ACT) und Inhibitions- (INH) Bedingung entsprachen dabei jenen des fMRI- Experiments.

INH war verbunden mit einer im oberen Alphanband (12- 13 Hz) maximalen TRPI über bilateralen sensomotorischen Arealen. Der TRPI- Effekt erreichte sein Maximum bereits unmittelbar nach dem Training (T_1) und war dann mit reduzierter Amplitude ($p < 0.05$) an T_2 und T_3 nachweisbar.

Die vorliegenden EEG- Daten zeigen, dass der TRPI- Effekt als elektrophysiologisches Korrelat kortikaler Inhibition, durch eine einmalige Trainingsphase induziert werden kann, dann persistiert, in seiner Amplitude

jedoch deutlich abnimmt. Die zeitliche Dynamik des TRPI- Effekts erfüllt damit temporäre Kriterien von LTP, welche die Induktion durch eine kurze Intervention (*Bliss & Lomo, 1973*), die Fortdauer über die Induktionsphase hinaus (*Racine et al., 1983; Barnes, 1979; Douglas & Goddard, 1975*), sowie Reversibilität (*Bear & Malenka, 1994*) umfassen. Die Ergebnisse stützen die Annahme, dass die hier gemessene kontext- abhängige Inhibition eine Reaktion auf LTP- artige Mechanismen repräsentieren und möglicherweise der Kontrolle über LTP- induzierte Änderungen der synaptischen Effizienz dienen könnte.

Die Ergebnisse beider Studien erbringen den experimentellen Nachweis dafür, dass erlerntes motorisches Verhalten bzw. dessen kontext- abhängige Kontrolle durch die Interaktion einer multifokalen Zu- und Abnahme neuronaler Aktivität innerhalb eines cerebro- cerebellären Netzwerkes gewährleistet wird. Diese aufgabenspezifischen bidirektionalen Veränderungen der neuronalen Aktivität werden im fMRI durch positive und negative Modulationen der BOLD- Kurve reflektiert, im EEG führen sie zu einer Zu- und Abnahme der oszillatorischen Aktivität. Die im EEG beobachtete Zunahme der oszillatorischen Aktivität (TRPI) während der Inhibition eines erlernten motorischen Verhaltens unterliegt in Verlaufsuntersuchungen einer spezifischen zeitlichen Dynamik. Diese weist darauf hin, dass TRPI ein Instrument zur inhibitorischen Kontrolle unlängst, durch plastische Prozesse, erworbener neuronaler Aktivierungsmuster sein könnte.

7. Literaturverzeichnis

- Abbruzzese G, Marchese R, Buccolieri A, Gasparetto B, Trompetto C.** Abnormalities of sensorimotor integration in focal dystonia: a transcranial magnetic stimulation study. *Brain* 2001; 124:537-45.
- Ackermann RF, Finch DM, Babb TL, Engel J Jr.** Increased glucose metabolism during long-duration recurrent inhibition of hippocampal pyramidal cells. *J Neurosci* 1984; 4:251-64.
- Alexander GE, Crutcher MD.** Preparation for movement: neural representations of intended direction in three motor areas of the monkey. *J Neurophysiol* 1990 ;64(1):133-50.
- Allison JD, Meador KJ, Loring DW, Figueroa RE, Wright JC.** Functional MRI cerebral activation and deactivation during finger movement. *Neurology* 2000; 55(8):1244.
- 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;122 (5):855-70.
- Aroniadou VA, Teyler TJ.** Induction of NMDA receptor-independent long-term potentiation (LTP) in visual cortex of adult rats. *Brain Res* 1992; 584(1-2):169-73
- Artola A, Singer W.** Long-term potentiation and NMDA receptors in rat visual cortex. *Nature* 1987; 330:649-52.
- Attwell D, Laughlin SB.** An energy budget for signaling in the grey matter of the brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001;21(10):1133-45.
- Bach-y-Rita P.** Brain plasticity as a basis for recovery of function in humans. *Neuropsychologia* 1990;28(6):547-54.
- Baddeley A.** Working memory. *Science* 1992; 255(5044):556-9. Review.
- 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;10(6):682-94.
- Bandettini PA, Wong EC, Hinks RS, Tikofsky RS, Hyde JS.** Time course EPI of human brain function during task activation. *Magn Reson Med* 1992; 25(2):390-7.
- Baranyi A, Szente MB.** Long-lasting potentiation of synaptic transmission requires postsynaptic modifications in the neocortex. *Brain Res* 1987; 423(1-2):378-84.
- Barnes CA.** Memory deficits associated with senescence: a neurophysiological and behavioural study in the rat. *J Comp Physiol Psychol* 1979;93(1):74-104.
- Bates JF, Goldman-Rakic PS.** Prefrontal connections of medial motor areas in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 1993;336(2):211-28.
- Batini C, Benedetti F, Buisseret-Delmas C, Montarolo PG, Strata P.** Metabolic activity of intracerebellar nuclei in the rat: effects of inferior olive inactivation. *Exp Brain Res* 1984;54(2):259-65.
- Baulac S, Huberfeld G, Gourfinkel-An I, Mitropoulou G, Beranger A, Prud'homme JF, Baulac M, Brice A, Bruzzone R, LeGuern E.** First genetic evidence of GABA(A) receptor dysfunction in epilepsy: a mutation in the gamma2-subunit gene. *Nat Genet* 2001;28(1):46-8.

- Bear MF, Cooper LN, Ebner FF.** A physiological basis for a theory of synapse modification. *Science* 1987;237(4810):42-8.
- Bear MF, Press WA, Connors BW.** Long-term potentiation in slices of kitten visual cortex and the effects of NMDA receptor blockade. *J Neurophysiol* 1992;67(4):841-51.
- Bear MF, Malenka RC.** Synaptic plasticity: LTP and LTD. *Curr Opin Neurobiol* 1994;4(3):389-99. Review.
- Beaulieu C, Colonnier M.** A laminar analysis of the number of round-asymmetrical and flat-symmetrical synapses on spines, dendritic trunks, and cell bodies in area 17 of the cat. *J Comp Neurol* 1985;231(2):180-9.
- Belliveau JW, Kennedy DN Jr, McKinstry RC, Buchbinder BR, Weisskoff RM, Cohen MS, Vevea JM, Brady TJ, Rosen BR.** Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science* 1991;254(5032):716-9.
- Beltramello A, Cerini R, Puppini G, El-Dalati G, Viola S, Martone E, Cordopatri D, Manfredi M, Aglioti S, Tassinari G.** Motor representation of the hand in the human cortex: an f-MRI study with a conventional 1.5 T clinical unit. *Ital J Neurol Sci* 1998;19(5):277-84.
- Berardelli A, Hallett M, Rothwell JC, Agostino R, Manfredi M, Thompson PD, Marsden CD.** Single-joint rapid arm movements in normal subjects and in patients with motor disorders. *Brain* 1996;119 (Pt 2):661-74. Review.
- Berardelli A, Rothwell JC, Hallett M, Thompson PD, Manfredi M, Marsden CD.** The pathophysiology of primary dystonia. *Brain* 1998;121 (Pt 7):1195-212. Review.
- Berger H.** Über das Elektroenkephalogramm des Menschen. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 1929;87:527-70.
- Birbaumer N, Lutzenberger W, Montoya P, Larbig W, Unertl K, Topfner S, Grodd W, Taub E, Flor H.** Effects of regional anesthesia on phantom limb pain are mirrored in changes in cortical reorganization. *J Neurosci* 1997;17(14):5503-8.
- Birbaumer N, Schmidt RF.** *Biologische Psychologie.* Springer-Verlag: Berlin/Heidelberg/New York 2003.
- Bliss TV, Collingridge GL.** A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 1993;361(6407):31-9. Review.
- Bliss TV, Lomo T.** Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 1973;232(2):331-56.
- Bloch R, Hansen WW, Packard ME.** Nuclear induction. *Physiol Rev* 1946;69:127-28
- Boecker H, Kleinschmidt A, Requardt M, Hanicke W, Merboldt KD, Frahm J.** Functional cooperativity of human cortical motor areas during self-paced simple finger movements. A high-resolution MRI study. *Brain* 1994;117 (Pt 6):1231-9.
- Boecker H, Khorram-Sefat D, Kleinschmidt A, Merboldt KD, Hanicke W, Requardt M, Frahm J.** High-resolution functional magnetic resonance imaging of cortical activation during tactile exploration. *Human Brain Mapping* 1995; 3:236-244.

- Bonato C, Zanette G, Fiaschi A, Rossini PM.** Activity-dependent modulation of synaptic transmission in the intact human motor cortex revealed with transcranial magnetic stimulation. *Cereb Cortex* 2002;12(10):1057-62.
- Bonhoeffer T, Staiger V, Aertsen A.** Synaptic plasticity in rat hippocampal slice cultures: local "Hebbian" conjunction of pre- and postsynaptic stimulation leads to distributed synaptic enhancement. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86(20):8113-7.
- Brashers-Krug T, Shadmehr R, Bizzi E.** Consolidation in human motor memory. *Nature* 1996;382(6588):252-5.
- Burgess PW, Shallice T.** Bizarre responses, rule detection and frontal lobe lesions. *Cortex* 1996;32(2):241-59.
- Bütefisch CM, Davis BC, Wise SP, Sawaki L, Kopylev L, Classen J, Cohen LG.** Mechanisms of use-dependent plasticity in the human motor cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97(7):3661-5.
- Caminiti R, Ferraina S, Johnson PB.** The sources of visual information to the primate frontal lobe: a novel role for the superior parietal lobule. *Cereb Cortex* 1996;6(3):319-28. Review.
- 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;121 (Pt 2):253-64.
- Caton R.** The electric currents of the brain. *Br Med J* 1875;2:278
- Changeux JP.** Der Acetylcholin- Rezeptor. *Spektrum der Wissenschaft* 1994;1:84-91
- Chatrian GE, Petersen MC, Lazarte JA.** The blocking of the rolandic wicket rhythm and some central changes related to movement. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1959;11(3):497-510.
- Chen R, Wassermann EM, Canos M, Hallett M.** Impaired inhibition in writer's cramp during voluntary muscle activation. *Neurology* 1997;49(4):1054-9.
- Chen R, Hallett M.** Focal dystonia and repetitive motion disorders. *Clin Orthop Relat Res* 1998;(351):102-6. Review.
- Chen R, Tam A, Butefisch C, Corwell B, Ziemann U, Rothwell JC, Cohen LG.** Intracortical inhibition and facilitation in different representations of the human motor cortex. *J Neurophysiol* 1998;80(6):2870-81.
- Classen J, Liepert J, Wise SP, Hallett M, Cohen LG.** Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *J Neurophysiol* 1998;79(2):1117-23.
- Collingridge G, Bliss TV.** NMDA receptors and their role in long- term potentiation. *Trends Neurosci* 1987;10:288-93
- Connors BW, Gutnick MJ.** Intrinsic firing patterns of diverse neocortical neurons. *Trends Neurosci* 1990;13(3):99-104. Review.
- Creutzfeld OD.** Der präzentrale motorische Cortex und seine Efferenzen. In: *Cortex cerebri*, pp. 237-44. Springer- Verlag: Berlin/Heidelberg/New York/Tokyo 1983
- Curtis DR, Crawford JM.** Central synaptic transmission- microelectrophoretic studies. *Annu Rev Pharmacol* 1969;9:209-40. Review.
- Curtis DR, Felix D, McLellan H.** GABA and hippocampal inhibition. *Br J Pharmacol.* 1970;40(4):881-3.

- Dalkara T, Irikura K, Huang Z, Panahian N, Moskowitz MA.** Cerebrovascular responses under controlled and monitored physiological conditions in the anesthetized mouse. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995;15(4):631-8.
- DeFelipe J, Farinas I.** The pyramidal neuron of the cerebral cortex: morphological and chemical characteristics of the synaptic inputs. *Prog Neurobiol* 1992;39(6):563-607. Review.
- Deecke L, Kornhuber HH.** An electrical sign of participation of the mesial 'supplementary' motor cortex in human voluntary finger movement. *Brain Res* 1978;159(2):473-6.
- Deiber MP, Passingham RE, Colebatch JG, Friston KJ, Nixon PD, Frackowiak RS.** Cortical areas and the selection of movement: a study with positron emission tomography. *Exp Brain Res* 1991;84(2):393-402.
- Deiber MP, Ibanez V, Sadato N, Hallett M.** Cerebral structures participating in motor preparation in humans: a positron emission tomography study. *J Neurophysiol* 1996;75(1):233-47.
- 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;78(2):977-91.
- Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA.** Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 1995;118 (Pt 1):279-306. Review.
- Di Lazzaro V, Restuccia D, Oliviero A, Profice P, Ferrara L, Insola A, Mazzone P, Tonali P, Rothwell JC.** Magnetic transcranial stimulation at intensities below active motor threshold activates intracortical inhibitory circuits. *Exp Brain Res* 1998;119(2):265-8.
- Di Pellegrino G, Wise SP.** Visuospatial versus visuomotor activity in the premotor and prefrontal cortex of a primate. *J Neurosci* 1993;13(3):1227-43.
- Donoghue JP, Suner S, Sanes JN.** Dynamic organization of primary motor cortex output to target muscles in adult rats. II. Rapid reorganization following motor nerve lesions. *Exp Brain Res* 1990;79(3):492-503.
- Donoghue JP, Sanes JN.** Motor areas of the cerebral cortex. *J Clin Neurophysiol* 1994;11(4):382-96. Review.
- Donoghue JP.** Plasticity of adult sensorimotor representations. *Curr Opin Neurobiol* 1995;5(6):749-54. Review.
- Douglas RM, Goddard GV.** Long-term potentiation of the perforant path-granule cell synapse in the rat hippocampus. *Brain Res.* 1975;86(2):205-15.
- Dykes RW, Landry P, Metherate R, Hicks TP.** Functional role of GABA in cat primary somatosensory cortex: shaping receptive fields of cortical neurons. *J Neurophysiol* 1984;52(6):1066-93.
- Eccles JC.** The physiology of nerve cells. Baltimore, MD: Johns Hopkins Univ. Press 1957.
- Eccles JC.** The physiology of synapses. Berlin (Springer) 1964.
- Eccles JC.** The initiation of voluntary movements by the supplementary motor area. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1982;231(5):423-41.
- Engert F, Bonhoeffer T.** Dendritic spine changes associated with hippocampal long-term synaptic plasticity. *Nature* 1999;399(6731):66-70.
- Evarts EV, Wise SP.** Basal ganglia outputs and motor control. *Ciba Found Symp* 1984;107:83-102. Review.

- Feige B, Kristeva-Feige R, Rossi S, Pizzella V, Rossini PM.** Neuromagnetic study of movement-related changes in rhythmic brain activity. *Brain Res* 1996;734(1-2):252-60.
- Flor H, Elbert T, Knecht S, Wienbruch C, Pantev C, Birbaumer N, Larbig W, Taub E.** Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 1995;375(6531):482-4.
- 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;83(4):1140-4.
- Freedman M, Oscar-Berman M.** Bilateral frontal lobe disease and selective delayed response deficits in humans. *Behav Neurosci* 1986;100(3):337-42.
- Friston KJ, Frith CD, Passingham RE, Liddle PF, Frackowiak RS.** Motor practice and neurophysiological adaptation in the cerebellum: a positron tomography study. *Proc Biol Sci* 1992;248(1323):223-8.
- Friston KJ, Holmes AP, Price CJ, Buchel C, Worsley KJ.** Multisubject fMRI studies and conjunction analyses. *Neuroimage* 1999;10(4):385-96.
- Fritsch G, Hitzig E.** Über die elektrische Erregbarkeit des Großhirns. *Anat. Physiol. Wiss. Med.* 1870;37:300-32.
- Frostig RD, Lieke EE, Ts'o DY, Grinvald A.** Cortical functional architecture and local coupling between neuronal activity and the microcirculation revealed by in vivo high-resolution optical imaging of intrinsic signals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87(16):6082-6.
- Fu QG, Flament D, Coltz JD, Ebner TJ.** Temporal encoding of movement kinematics in the discharge of primate primary motor and premotor neurons. *J Neurophysiol* 1995;73(2):836-54.
- Fuster JM.** Frontal lobes. *Curr Opin Neurobiol* 1993;3(2):160-5. Review.
- Gao JH, Parsons LM, Bower JM, Xiong J, Li J, Fox PT.** Cerebellum implicated in sensory acquisition and discrimination rather than motor control. *Science* 1996;272(5261):545-7.
- Garraghty PE, Kaas JH.** Dynamic features of sensory and motor maps. *Curr Opin Neurobiol* 1992;2(4):522-7. Review.
- Georgopoulos AP, Schwartz AB, Kettner RE.** Neuronal population coding of movement direction. *Science* 1986;233(4771):1416-9.
- Georgopoulos AP, Ashe J, Smyrnis N, Taira M.** The motor cortex and the coding of force. *Science* 1992;256(5064):1692-5.
- Georgopoulos AP.** Behavioral neurophysiology of the motor cortex. *J Lab Clin Med* 1994;124(6):766-74. Review.
- Gerloff C, Cohen LG, Floeter MK, Chen R, Corwell B, Hallett M.** Inhibitory influence of the ipsilateral motor cortex on responses to stimulation of the human cortex and pyramidal tract. *J Physiol* 1998a;510 (Pt 1):249-59.
- 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* 1998b;121 (Pt 9):1695-709.
- Gerloff C, Richard J, Hadley J, Schulman AE, Honda M, Hallett M.** Functional coupling and regional activation of human cortical motor areas during simple, internally paced and externally paced finger movements. *Brain* 1998c;121 (Pt 8):1513-31.

- Gerloff C & Hallet M.** ERD and coherence of sequential movements and motor learning. In: Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 1999, Vol 6, Chapter 21:327-39
- Geyer S, Matelli M, Luppino G, Zilles K.** Functional neuroanatomy of the primate isocortical motor system. *Anat Embryol (Berl)* 2000;202(6):443-74. Review.
- Gilbert CD.** Rapid dynamic changes in adult cerebral cortex. *Curr Opin Neurobiol* 1993;3(1):100-3. Review.
- Gilbert CD, Wiesel TN.** Receptive field dynamics in adult primary visual cortex. *Nature* 1992;356(6365):150-2.
- Glickstein M, May JG 3rd, Mercier BE.** Corticopontine projection in the macaque: the distribution of labelled cortical cells after large injections of horseradish peroxidase in the pontine nuclei. *J Comp Neurol* 1985 ;235(3):343-59.
- Goldring S, Ratcheson R.** Human motor cortex: sensory input data from single neuron recordings. *Science* 1972;175(29):1493-5.
- 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;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;12(7):2542-8.
- Grafton ST, Hazeltine E, Ivry R.** Functional mapping of sequence learning in normal humans. *J Cogn Neurosci* 1995; 7:497-510
- Grubb RL Jr, Raichle ME, Eichling JO, Ter-Pogossian MM.** The effects of changes in PaCO₂ on cerebral blood volume, blood flow, and vascular mean transit time. *Stroke* 1974;5(5):630-9.
- Hagemann G, Redecker C, Neumann-Haefelin T, Freund HJ, Witte OW.** Increased long-term potentiation in the surround of experimentally induced focal cortical infarction. *Ann Neurol.* 1998 Aug;44(2):255-8.
- Halliday DM, Rosenberg JR, Amjad AM, Breeze P, Conway BA, Farmer SF.** A framework for the analysis of mixed time series/point process data—theory and application to the study of physiological tremor, single motor unit discharges and electromyograms. *Prog Biophys Mol Biol* 1995;64(2-3):237-78. Review.
- Halsband U, Freund HJ.** Premotor cortex and conditional motor learning in man. *Brain* 1990;113 (Pt 1):207-22.
- 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;116 (Pt 1):243-66.
- Halsband U, Matsuzaka Y, Tanji J.** Neuronal activity in the primate supplementary, pre-supplementary and premotor cortex during externally and internally instructed sequential movements. *Neurosci Res* 1994;20(2):149-55.
- Hamzei F, Dettmers C, Rzanny R, Liepert J, Buchel C, Weiller C.** Reduction of excitability ("inhibition") in the ipsilateral primary motor cortex is mirrored by fMRI signal decreases. *Neuroimage* 2002;17(1):490-6.

- Harel N, Lee SP, Nagaoka T, Kim DS, Kim SG.** Origin of negative blood oxygenation level-dependent fMRI signals. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002;22(8):908-17.
- Harrington DL, Rao SM, Haaland KY, Bobholz JA, Mayer AR, Binderx JR, Cox RW.** Specialized neural systems underlying representations of sequential movements. *J Cogn Neurosci* 2000;12(1):56-77.
- Haslinger B, Erhard P, Weilke F, Ceballos-Baumann AO, Bartenstein P, Grafm**
- von Einsiedel H, Schwaiger M, Conrad B, Boecker H.** The role of lateral premotor-cerebellar-parietal circuits in motor sequence control: a parametric fMRI study. *Brain Res Cogn Brain Res* 2002;13(2):159-68.
- Hebb DO.** The organisation of behaviour: A neurophysiological theory. New York: John Wiley 1949.
- Hendry SH, Jones EG.** Sizes and distributions of intrinsic neurons incorporating tritiated GABA in monkey sensory-motor cortex. *J Neurosci* 1981;1(4):390-408.
- Hess G, Donoghue JP.** Long-term potentiation of horizontal connections provides a mechanism to reorganize cortical motor maps. *J Neurophysiol* 1994;71(6):2543-7.
- Hess G, Aizenman CD, Donoghue JP.** Conditions for the induction of long-term potentiation in layer II/III horizontal connections of the rat motor cortex. *J Neurophysiol* 1996;75(5):1765-78.
- Homan RW, Herman J, Purdy P.** Cerebral location of international 10-20 system electrode placement. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987;66(4):376-82.
- Honda M, Deiber MP, Ibanez V, Pascual-Leone A, Zhuang P, Hallett M.** Dynamic cortical involvement in implicit and explicit motor sequence learning. A PET study. *Brain* 1998;121 (Pt 11):2159-73.
- Horwitz B, Sporns O.** Neural modeling and functional neuroimaging. *Hum Brain Mapp* 1994;1:269-83
- Hoshiyama M, Koyama S, Kitamura Y, Shimojo M, Watanabe S, Kakigi R.** Effects of judgement process on motor evoked potentials in Go/No-go hand movement task. *Neurosci Res* 1996;24(4):427-30.
- Howseman AM, Stehling MK, Chapman B, Coxon R, Turner R, Ordidge RJ, Cawley MG, Glover P, Mansfield P, Coupland RE.** Improvements in snap-shot nuclear magnetic resonance imaging. *Br J Radiol* 1988;61(729):822-8.
- Hu X, Le TH, Ugurbil K.** Evaluation of the early response in fMRI in individual subjects using short stimulus duration. *Magn Reson Med* 1997;37(6):877-84.
- Huang W, Plyka I, Li H, Eisenstein EM, Volkow ND, Springer CS Jr.** Magnetic resonance imaging (MRI) detection of the murine brain response to light: temporal differentiation and negative functional MRI changes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93(12):6037-42.
- Hubel DH, Wiesel TN.** Ferrier lecture. Functional architecture of macaque monkey visual cortex. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1977;198(1130):1-59. Review.

- Hummel F, Andres F, Altenmüller E, Dichgans J, Gerloff C.** Inhibitory control of acquired motor programmes in the human brain. *Brain* 2002;125(Pt 2):404-20.
- Ikoma K, Samii A, Mercuri B, Wassermann EM, Hallett M.** Abnormal cortical motor excitability in dystonia. *Neurology* 1996;46(5):1371-6.
- Ito H, Takahashi K, Hatazawa J, Kim SG, Kanno I.** Changes in human regional cerebral blood flow and cerebral blood volume during visual stimulation measured by positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001;21(5):608-12.
- Jacobs KM, Donoghue JP.** Reshaping the cortical motor map by unmasking latent intracortical connections. *Science* 1991;251(4996):944-7.
- Jasper H, Penfield W.** Electrocorticograms in man: effects of voluntary movements upon the electrical activity of the precentral gyrus. *Arch Psychiatry Z Neurol* 1949;183:163-74
- Jasper HH.** The ten- twenty electrode system of the international federation. *J Electroenc Clin Neurophysiol* 1958;20:371-75
- Jenkins IH, Brooks DJ, Nixon PD, Frackowiak RS, Passingham RE.** Motor sequence learning: a study with positron emission tomography. *J Neurosci* 1994;14(6):3775-90.
- Jiang Y, Kanwisher N.** Common neural mechanisms for response selection and perceptual processing. *J Cogn Neurosci* 2003;15(8):1095-110.
- Johnson PB, Angelucci A, Ziparo RM, Minciacchi D, Bentivoglio M, Caminiti R.** Segregation and overlap of callosal and association neurons in frontal and parietal cortices of primates: a spectral and coherency analysis. *J Neurosci* 1989;9(7):2313-26.
- Jones EG.** GABAergic neurons and their role in cortical plasticity in primates. *Cereb Cortex* 1993;3(5):361-72. Review.
- Jonides J, Smith EE, Koeppe RA, Awh E, Minoshima S, Mintun MA.** Spatial working memory in humans as revealed by PET. *Nature* 1993;363(6430):623-5.
- Jueptner M, Rijntjes M, Weiller C, Faiss JH, Timmann D, Mueller SP, Diener HC.** Localization of a cerebellar timing process using PET. *Neurology* 1995;45(8):1540-5.
- 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* 1997a;77(3):1313-24.
- Jueptner M, Frith CD, Brooks DJ, Frackowiak RS, Passingham RE.** Anatomy of motor learning. II. Subcortical structures and learning by trial and error. *J Neurophysiol* 1997b Mar;77(3):1325-37.
- Kaas JH, Krubitzer LA, Chino YM, Langston AL, Polley EH, Blair N.** Reorganization of retinotopic cortical maps in adult mammals after lesions of the retina. *Science* 1990;248(4952):229-31.
- Kaas JH.** Plasticity of sensory and motor maps in adult mammals. *Annu Rev Neurosci.* 1991;14:137-67. Review.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM.** *Neurowissenschaften.* Spektrum Akademischer Verlag: Heidelberg/Berlin/Oxford 1996.

- Karni A, Sagi D.** The time course of learning a visual skill. *Nature* 1993;365(6443):250-2.
- Karni A.** When practice makes perfect. *Lancet* 1995;345(8946):395.
- Karni A, Meyer G, Jezzard P, Adams MM, Turner R, Ungerleider LG.** Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature* 1995;377(6545):155-8.
- Karni A.** The acquisition of perceptual and motor skills: a memory system in the adult human cortex. *Brain Res Cogn Brain Res* 1996;5(1-2):39-48. Review.
- Karni A, Meyer G, Rey-Hipolito C, Jezzard P, Adams MM, Turner R, Ungerleider LG.** The acquisition of skilled motor performance: fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95(3):861-8. Review.
- Kawashima R, Fukuda H.** Functional organization of the human primary motor area: an update on current concepts. *Rev Neurosci* 1994;5(4):347-54. Review.
- 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;10(7):2254-60.
- Kawashima R, Okuda J, Umetsu A, Sugiura M, Inoue K, Suzuki K, Tabuchi M, Tsukiura T, Narayan SL, Nagasaka T, Yanagawa I, Fujii T, Takahashi S, Fukuda H, Yamadori A.** Human cerebellum plays an important role in memory-timed finger movement: an fMRI study. *J Neurophysiol* 2000;83(2):1079-87.
- Keller A, Pavlides C, Asanuma H.** Long-term potentiation in the cat somatosensory cortex. *Neuroreport* 1990;1(1):49-52.
- Keller A, Miyashita E, Asanuma H.** Minimal stimulus parameters and the effects of hyperpolarization on the induction of long-term potentiation in the cat motor cortex. *Exp Brain Res* 1991;87(2):295-302.
- Keller A.** Intrinsic synaptic organization of the motor cortex. *Cereb Cortex* 1993;3(5):430-41. Review.
- Kim SG, Ugurbil K, Strick PL.** Activation of a cerebellar output nucleus during cognitive processing. *Science* 1994;265(5174):949-51.
- Kimura F, Nishigori A, Shirokawa T, Tsumoto T.** Long-term potentiation and N-methyl-D-aspartate receptors in the visual cortex of young rats. *J Physiol* 1989;414:125-44.
- Klimesch W, Pfurtscheller G, Muhl W, Schimke H.** Event-related desynchronization, ERD-mapping and hemispheric differences for words and numbers. *Int J Psychophysiol* 1990;8(3):297-308.
- Koechlin E, Ody C, Kouneiher F.** The architecture of cognitive control in the human prefrontal cortex. *Science* 2003;302(5648):1181-5.
- Kolb B, Whishaw IQ.** *Neuropsychologie.* Spektrum Akademischer Verlag:Heidelberg/Berlin/Oxford 1993.
- Komatsu Y, Fujii K, Maeda J, Sakaguchi H, Toyama K.** Long-term potentiation of synaptic transmission in kitten visual cortex. *J Neurophysiol* 1988;59(1):124-41.
- Konishi S, Nakajima K, Uchida I, Kikyo H, Kameyama M, Miyashita Y.** Common inhibitory mechanism in human inferior prefrontal cortex revealed by event-related functional MRI. *Brain* 1999;122 (Pt 5):981-91.

- Koos T, Tepper JM.** Inhibitory control of neostriatal projection neurons by GABAergic interneurons. *Nat Neurosci* 1999;2(5):467-72.
- Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, Wroe S, Asselman P, Marsden CD.** Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 1993;471:501-19.
- Kurata K, Wise SP.** Premotor and supplementary motor cortex in rhesus monkeys: neuronal activity during externally- and internally-instructed motor tasks. *Exp Brain Res* 1988;72(2):237-48.
- Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP, Kennedy DN, Hoppel BE, Cohen MS, Turner R.** Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89(12):5675-9.
- Lauterbur PC.** Image formation by induced local interaction: Examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature* 1973;241:190-91
- Le Bihan D, Karni A.** Applications of magnetic resonance imaging to the study of human brain function. *Curr Opin Neurobiol.* 1995;5(2):231-7. Review.
- Le Bihan D.** Functional MRI of the brain principles, applications and limitations. *J Neuroradiol.* 1996;23(1):1-5. Review.
- Lee SP, Duong TQ, Yang G, Iadecola C, Kim SG.** Relative changes of cerebral arterial and venous blood volumes during increased cerebral blood flow: implications for BOLD fMRI. *Magn Reson Med* 2001;45(5):791-800.
- 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;104(3):199-206.
- Leonardo M, Fieldman J, Sadato N, Campbell G, Ibanez V, Cohen L, Deiber MP, Jezzard P, Pons T, Turner R, Le Bihan D, Hallett M.** A functional magnetic resonance imaging study of cortical regions associated with motor task execution and motor ideation in humans. *Hum Brain Mapp* 1995;3:83-92.
- Liddle PF, Kiehl KA, Smith AM.** Event-related fMRI study of response inhibition. *Hum Brain Mapp* 2001;12(2):100-9.
- Liepert J, Tegenthoff M, Malin JP.** Changes of inhibitory interneurons during transcallosal stimulations. *J Neural Transm* 1996;103(8-9):917-24.
- Llinas R, Welsh JP.** On the cerebellum and motor learning. *Curr Opin Neurobiol* 1993;3(6):958-65. Review.
- Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A.** Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 2001;412(6843):150-7.
- Lopes da Silva FH, Pfurtscheller G.** Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clin Neurophysiol* 1999;110(11):1842-57. Review.
- Lorenzano C, Priori MD A, Curra A, Gilio F, Manfredi M, Berardelli A.** Impaired EMG inhibition elicited by tendon stimulation in dystonia. *Neurology* 2000;55(12):1789-93.

- 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;338(1):114-40.
- Lutzenberger W, Elbert T, Rockstroh B, Birbaumer N.** Das EEG-Psychophysiologie und Methodik von Spontan- EEG und ereigniskorrelierten Potentialen. Springer- Verlag: Berlin/Heidelberg/New York/Tokio, 1985.
- Madison DV, Malenka RC, Nicoll RA.** Mechanisms underlying long-term potentiation of synaptic transmission. *Annu Rev Neurosci* 1991;14:379-97. Review.
- Malenka RC, Kauer JA, Zucker RS, Nicoll RA.** Postsynaptic calcium is sufficient for potentiation of hippocampal synaptic transmission. *Science* 1988;242(4875):81-4.
- Malonek D, Grinvald A.** Interactions between electrical activity and cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy: implications for functional brain mapping. *Science* 1996;272(5261):551-4.
- Mansfield P.** Multi-planar image formation using NMR spin echoes. *J Physics* 1977;C10:L55-L58.
- Maren S, Baudry M.** Properties and mechanisms of long-term synaptic plasticity in the mammalian brain: relationships to learning and memory. *Neurobiol Learn Mem* 1995;63(1):1-18. Review.
- Matelli M, Camarda R, Glickstein M, Rizzolatti G.** Afferent and efferent projections of the inferior area 6 in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 1986;251(3):281-98.
- Mathiesen C, Caesar K, Akgoren N, Lauritzen M.** Modification of activity-dependent increases of cerebral blood flow by excitatory synaptic activity and spikes in rat cerebellar cortex. *J Physiol* 1998;512:555-66.
- Matsumoto RR, Truong DD, Nguyen KD, Dang AT, Hoang TT, Vo PQ, Sandroni P.** Involvement of GABA(A) receptors in myoclonus. *Mov Disord* 2000;15 Suppl 1:47-52. Review.
- Matsumura M, Sawaguchi T, Oishi T, Ueki K, Kubota K.** Behavioral deficits induced by local injection of bicuculline and muscimol into the primate motor and premotor cortex. *J Neurophysiol* 1991;65(6):1542-53.
- Matsumura M, Sawaguchi T, Kubota K.** GABAergic inhibition of neuronal activity in the primate motor and premotor cortex during voluntary movement. *J Neurophysiol* 1992;68(3):692-702.
- McCarthy G, Blamire AM, Puce A, Nobre AC, Bloch G, Hyder F, Goldman-Rakic P, Shulman RG.** Functional magnetic resonance imaging of human prefrontal cortex activation during a spatial working memory task. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91(18):8690-4.
- Merzenich MM, Sameshima K.** Cortical plasticity and memory. *Curr Opin Neurobiol* 1993;3(2):187-96. Review.
- Micheva KD, Beaulieu C.** Development and plasticity of the inhibitory neocortical circuitry with an emphasis on the rodent barrel field cortex: a review. *Can J Physiol Pharmacol* 1997;75(5):470-8. Review.
- Middleton FA, Strick PL.** Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. *Science* 1994;266(5184):458-61.

- Miller EK, Cohen JD.** An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci* 2001;24:167-202. Review.
- Mishkin M, Murray EA.** Stimulus recognition. *Curr Opin Neurobiol* 1994;4(2):200-6. Review.
- Monaghan DT, Cotman CW.** Distribution of N-methyl-D-aspartate-sensitive L-[3H]glutamate-binding sites in rat brain. *J Neurosci* 1985;5(11):2909-19.
- Montoya P, Ritter K, Huse E, Larbig W, Braun C, Topfner S, Lutzenberger W, Grodd W, Flor H, Birbaumer N.** The cortical somatotopic map and phantom phenomena in subjects with congenital limb atrophy and traumatic amputees with phantom limb pain. *Eur J Neurosci* 1998;10(3):1095-102.
- Moore RY.** Principles of synaptic transmission. *Ann N Y Acad Sci* 1993;695:1-9. Review.
- Muellbacher W, Ziemann U, Boroojerdi B, Cohen L, Hallett M.** Role of the human motor cortex in rapid motor learning. *Exp Brain Res* 2001;136(4):431-8.
- Mulholland T.** Human EEG, behavioral stillness and biofeedback. *Int J Psychophysiol* 1995;19(3):263-79. Review.
- Muller D, Nikonenko I, Jourdain P, Alberi S.** LTP, memory and structural plasticity. *Curr Mol Med* 2002;2(7):605-11. Review.
- Naito E, Matsumura M.** Movement-related potentials associated with motor inhibition under different preparatory states during performance of two visual stop signal paradigms in humans. *Neuropsychologia* 1996;34(6):565-73.
- Nakamura H, Kitagawa H, Kawaguchi Y, Tsuji H.** Intracortical facilitation and inhibition after transcranial magnetic stimulation in conscious humans. *J Physiol.* 1997;498 (Pt 3): 817-23.
- Nudo RJ, Masterton RB.** Stimulation-induced [14C]2-deoxyglucose labeling of synaptic activity in the central auditory system. *J Comp Neurol* 1986;245(4):553-65.
- O'Sullivan BT, Roland PE, Kawashima R.** A PET study of somatosensory discrimination in man. microgeometry versus macrogeometry. *Eur J Neurosci* 1994;6(1):137-48.
- Owen AM, Downes JJ, Sahakian BJ, Polkey CE, Robbins TW.** Planning and spatial working memory following frontal lobe lesions in man. *Neuropsychologia* 1990;28(10):1021-34.
- Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H, Ugurbil K.** Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89(13):5951-5.
- Palacios JM, Kuhar MJ, Rapoport SI, London ED.** Effects of gamma-aminobutyric acid agonist and antagonist drugs on local cerebral glucose utilization. *J Neurosci* 1982;2(7):853-60.
- Pandya DN, Kuypers HG.** Cortico-cortical connections in the rhesus monkey. *Brain Res* 1969;13(1):13-36.
- Pandya DN, Vignolo LA.** Intra- and interhemispheric projections of the precentral, premotor and arcuate areas in the rhesus monkey. *Brain Res* 1971;26(2):217-33.

- Pascual-Leone A, Grafman J, Hallett M.** Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge. *Science* 1994;263(5151):1287-9.
- Pascual-Leone A, Grafman J, Hallett M.** Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge. *Science* 1994;263(5151):1287-9.
- Pascual-Leone A, Grafman J, Hallett M.** Procedural learning and prefrontal cortex. *Ann N Y Acad Sci* 1995;769:61-70. Review.
- Passingham RE.** Premotor cortex: sensory cues and movement. *Behav Brain Res* 1985;18(2):175-85.
- Pauling L, Corylle CD.** The magnetic properties and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbon monoxyhemoglobin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1936;22:210-16
- Pavlidis C, Miyashita E, Asanuma H.** Projection from the sensory to the motor cortex is important in learning motor skills in the monkey. *Neurophysiol* 1993;70(2):733-41.
- Peinemann A, Lehner C, Mentschel C, Munchau A, Conrad B, Siebner HR.** Subthreshold 5-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the human primary motor cortex reduces intracortical paired-pulse inhibition. *Neurosci Lett* 2000;296(1):21-4.
- Penfield W, Boldrey E.** Somatic motor and sensory representations in cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 1937;60:389-443
- Penhune VB, Zattore RJ, Evans AC.** Cerebellar contributions to motor timing: a PET study of auditory and visual rhythm reproduction. *J Cogn Neurosci* 1998;10(6):752-65.
- Peters A, Oalay S, Webster H.** The fine structure of the nervous system. Neurons and their supporting cells. Oxford Univ. Press, New York, 1991.
- Peterson BS, Skudlarski P, Anderson AW, Zhang H, Gatenby JC, Lacadie CM, Leckman JF, Gore JC.** A functional magnetic resonance imaging study of tic suppression in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55(4):326-33.
- Petrides M, Alivisatos B, Meyer E, Evans AC.** Functional activation of the human frontal cortex during the performance of verbal working memory tasks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90(3):878-82.
- Pfurtscheller G, Aranibar A.** Event-related cortical desynchronization detected by power measurements of scalp EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1977;42(6):817-26.
- Pfurtscheller G, Aranibar A.** Evaluation of event-related desynchronization (ERD) preceding and following voluntary self-paced movement. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1979;46(2):138-46.
- Pfurtscheller G, Aranibar A.** Changes in central EEG activity in relation to voluntary movement. I. Normal subjects. *Prog Brain Res* 1980;54:225-31.
- Pfurtscheller G, Berghold A.** Patterns of cortical activation during planning of voluntary movement. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989;72(3):250-8.
- Pfurtscheller G.** Event-related synchronization (ERS): an electrophysiological correlate of cortical areas at rest. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;83(1):62-9.

- Picard N, Strick PL.** Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation. *Cereb Cortex* 1996;6(3):342-53. Review.
- Pons TP, Garraghty PE, Ommaya AK, Kaas JH, Taub E, Mishkin M.** Massive cortical reorganization after sensory deafferentation in adult macaques. *Science* 1991;252(5014):1857-60.
- Priori A, Berardelli A, Mercuri B, Manfredi M.** Physiological effects produced by botulinum toxin treatment of upper limb dystonia. Changes in reciprocal inhibition between forearm muscles. *Brain* 1995;118 (Pt 3):801-7.
- Psarropoulou C, Descombes S.** Differential bicuculline-induced epileptogenesis in rat neonatal, juvenile and adult CA3 pyramidal neurons in vitro. *Brain Res Dev Brain Res* 1999;117(1):117-20.
- Purcell EM, Torrey HC, Pound RV.** Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Phys Rev* 1946;69:37-38
- Racine RJ, Milgram NW, Hafner S.** Long-term potentiation phenomena in the rat limbic forebrain. *Brain Res* 1983;260(2):217-31.
- Raichle ME.** Behind the scenes of functional brain imaging: a historical and physiological perspective. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;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.** Functional magnetic resonance imaging of complex human movements. *Neurology*. 1993;43(11):2311-8.
- Rao SM, Harrington DL, Haaland KY, Bobholz JA, Cox RW, Binder JR.** Distributed neural systems underlying the timing of movements. *J Neurosci* 1997;17(14):5528-35.
- Raymond JL, Lisberger SG, Mauk MD.** The cerebellum: a neuronal learning machine? *Science* 1996;272(5265):1126-31. Review.
- Recanzone GH, Merzenich MM, Jenkins WM, Grajski KA, Dinse HR.** Topographic reorganization of the hand representation in cortical area 3b owl monkeys trained in a frequency-discrimination task. *J Neurophysiol* 1992;67(5):1031-56.
- Ridding MC, Sheean G, Rothwell JC, Inzelberg R, Kujirai T.** Changes in the balance between motor cortical excitation and inhibition in focal, task specific dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59(5):493-8.
- Rizzolatti G, Matelli M, Pavesi G.** Deficits in attention and movement following the removal of postarcuate (area 6) and prearcuate (area 8) cortex in macaque monkeys. *Brain* 1983;106 (Pt 3):655-73.
- Robertson D, Irvine DR.** Plasticity of frequency organization in auditory cortex of guinea pigs with partial unilateral deafness. *J Comp Neurol* 1989;282(3):456-71.
- Robertson EM, Pascual-Leone A, Miall RC.** Current concepts in procedural consolidation. *Nat Rev Neurosci* 2004;5(7):576-82. 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;43(1):118-36.
- Roland PE, Zilles K.** Functions and structures of the motor cortices in humans. *Curr Opin Neurobiol* 1996;6(6):773-81. Review.

- Rosen BR, Buckner RL, Dale AM.** Event-related functional MRI: past, present, and future. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95(3):773-80. Review.
- Rossini PM, Caltagirone C, Castriota-Scanderbeg A, Cicinelli P, Del Gratta C, Demartin M, Pizzella V, Traversa R, Romani GL.** Hand motor cortical area reorganization in stroke: a study with fMRI, MEG and TCS maps. *Neuroreport* 1998;9(9):2141-6.
- Rothwell JC, Thompson PD, Day BL, Boyd S, Marsden CD.** Stimulation of the human motor cortex through the scalp. *Exp Physiol* 1991;76(2):159-200. Review.
- Rothwell JC.** Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *J Neurosci Methods* 1997;74(2):113-22. Review.
- Rowe JB, Toni I, Josephs O, Frackowiak RS, Passingham RE.** The prefrontal cortex: response selection or maintenance within working memory? *Science* 2000;288(5471):1656-60.
- Rzedzian RR, Pykett IL.** Instant images of the human heart using a new, whole-body MR imaging system. *AJR Am J Roentgenol* 1987;149(2):245-50.
- Sadato N, Campbell G, Ibanez V, Deiber M, Hallett M.** Complexity affects regional cerebral blood flow change during sequential finger movements. *J Neurosci* 1996;16(8):2691-700.
- Sakamoto T, Arissian K, Asanuma H.** Functional role of the sensory cortex in learning motor skills in cats. *Brain Res* 1989;503(2):258-64.
- Salmelin R, Hari R.** Spatiotemporal characteristics of sensorimotor neuromagnetic rhythms related to thumb movement. *Neuroscience* 1994;60(2):537-50.
- Sanes JN, Suner S, Lando JF, Donoghue JP.** Rapid reorganization of adult rat motor cortex somatic representation patterns after motor nerve injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;85(6):2003-7.
- Sanes JN, Wang J, Donoghue JP.** Immediate and delayed changes of rat motor cortical output representation with new forelimb configurations. *Cereb Cortex* 1992;2(2):141-52.
- Sasaki K, Gemba H.** Electrical activity in the prefrontal cortex specific to no-go reaction of conditioned hand movement with colour discrimination in the monkey. *Exp Brain Res* 1986;64(3):603-6.
- Schandry R.** Hirnelektrische Aktivität. In: *Lehrbuch Psychophysiologie*, pp 215-55. Psychologie Verlags Union 1998.
- Schieber MH.** How might the motor cortex individuate movements? *Trends Neurosci.* 1990;13(11):440-5.
- 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.
- Schoups AA, Vogels R, Orban GA.** Human perceptual learning in identifying the oblique orientation: retinotopy, orientation specificity and monocularly. *J Physiol* 1995;483 (Pt 3):797-810.
- Schumacher EH, Elston PA, D'Esposito M.** Neural evidence for representation-specific response selection. *J Cogn Neurosci* 2003;15(8):1111-21.

Shibasaki H, Sadato N, Lyshkow H, Yonekura Y, Honda M, Nagamine T, Suwazono S, Magata Y, Ikeda A, Miyazaki M. Both primary motor cortex and supplementary motor area play an important role in complex finger movement. *Brain* 1993;116 (Pt 6):1387-98.

Shibata T, Shimoyama I, Ito T, Abla D, Iwasa H, Koseki K, Yamanouchi N, Sato T, Nakajima Y. The time course of interhemispheric EEG coherence during a GO/NO-GO task in humans. *Neurosci Lett* 1997;233(2-3):117-20.

Shmuel A, Yacoub E, Pfeuffer J, Van de Moortele PF, Adriany G, Hu X, Ugurbil K. Sustained negative BOLD, blood flow and oxygen consumption response and its coupling to the positive response in the human brain. *Neuron* 2002;36(6):1195-210.

Shulman GL, Fiez JA, Corbetta M, Buckner RL, Miezin FM, Raichle ME, Peterson SE. Common blood flow changes across visual tasks: decreases in cerebral cortex. *J Cogn Neurosci* 1997;9:648-63

Siebner HR, Auer C, Conrad B. Abnormal increase in the corticomotor output to the affected hand during repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex in patients with writer's cramp. *Neurosci Lett* 1999;262(2):133-6.

Siegelbaum SA, Kandel ER. Learning-related synaptic plasticity: LTP and LTD. *Curr Opin Neurobiol* 1991;1(1):113-20. Review.

Singer W. Development and plasticity of cortical processing architectures. *Science* 1995;270(5237):758-64. Review.

Smith AT, Singh KD, Greenlee MW. Attentional suppression of activity in the human visual cortex. *Neuroreport* 2000;11(2):271-7.

Sokoloff L, Mangold R, Wechsler RL, Kenney C, Kety SS. The effect of mental arithmetic on cerebral circulation and metabolism. *J Clin Invest* 1955;34(7, Part 1):1101-8.

Sokoloff L. Relation between physiological function and energy metabolism in the central nervous system. *J Neurochem* 1977;29(1):13-26. Review.

Stefan K, Kunesch E, Benecke R, Cohen LG, Classen J. Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation. *J Physiol* 2002;543(Pt 2):699-708.

Stefanovic B, Warnking JM, Pike GB. Hemodynamic and metabolic responses to neuronal inhibition. *Neuroimage* 2004;22(2):771-8.

Stehling MJ, Howseman AM, Ordidge RJ, Chapman B, Turner R, Coxon R, Glover P, Mansfield P, Coupland RE. Whole-body echo-planar MR imaging at 0.5 T. *Radiology*. 1989;170(1 Pt 1):257-63.

Tagamets MA, Horwitz B. Integrating electrophysiological and anatomical experimental data to create a large-scale model that simulates a delayed match-to-sample human brain imaging study. *Cereb Cortex* 1998;8(4):310-20.

Tagamets MA, Horwitz B. Interpreting PET and fMRI measures of functional neural activity: the effects of synaptic inhibition on cortical activation in human imaging studies. *Brain Res Bull* 2001;54(3):267-73. Review.

Taira M, Boline J, Smyrnis N, Georgopoulos AP, Ashe J. On the relations between single cell activity in the motor cortex and the direction and magnitude of three-dimensional static isometric force. *Exp Brain Res* 1996;109(3):367-76.

Talairach J, Tournoux P. A co-planar stereotactic atlas of human brain. Thieme Medical, New York 1988.

- Tanji J, Shima K.** Supplementary motor cortex in organization of movement. *Eur Neurol* 1996;36 Suppl 1:13-9. Review.
- Thach WT.** On the specific role of the cerebellum in motor learning and cognition: clues from PET activation and lesion studies in man. *Behav Brain Sci* 1996;19:411-31
- Thompson RF.** Das Gehirn- von der Nervenzelle zur Verhaltenssteuerung. Spektrum Akademischer Verlag: Heidelberg/Berlin/Oxford 2001.
- Tinazzi M, Priori A, Bertolasi L, Frasson E, Mauguiere F, Fiaschi A.** Abnormal central integration of a dual somatosensory input in dystonia. Evidence for sensory overflow. *Brain* 2000;123 (Pt 1):42-50.
- Tootell RB, Hadjikhani N, Hall EK, Marrett S, Vanduffel W, Vaughan JT, Dale AM.** The retinotopy of visual spatial attention. *Neuron* 1998;21(6):1409-22.
- Toro C, Deuschl G, Thatcher R, Sato S, Kufta C, Hallett M.** Event-related desynchronization and movement-related cortical potentials on the ECoG and EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;93(5):380-9.
- Twitchell TE.** Normal motor development. *Phys Ther* 1965;45:419-23.
- Ugurbil K, Adriany G, Andersen P, Chen W, Gruetter R, Hu X, Merkle H, Kim DS, Kim SG, Strupp J, Zhu XH, Ogawa S.** Magnetic resonance studies of brain function and neurochemistry. *Annu Rev Biomed Eng* 2000;2:633-60. Review.
- Waldvogel D, van Gelderen P, Muellbacher W, Ziemann U, Immisch I, Hallett M.** The relative metabolic demand of inhibition and excitation. *Nature* 2000;406(6799):995-8.
- Weiller C, Ramsay SC, Wise RJ, Friston KJ, Frackowiak RS.** Individual patterns of functional reorganization in the human cerebral cortex after capsular infarction. *Ann Neurol*. 1993 Feb;33(2):181-9.
- Weinberger DR.** A connectionist approach to the prefrontal cortex. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1993;5(3):241-53. Review.
- 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.
- Winterer G, Adams CM, Jones DW, Knutson B.** Volition to action- an event-related fMRI study. *Neuroimage* 2002;17(2):851-8.
- Wise SP.** The primate premotor cortex: past, present, and preparatory. *Annu Rev Neurosci* 1985;8:1-19. Review.
- Wolters A, Sandbrink F, Schlottmann A, Kunesch E, Stefan K, Cohen LG, Benecke R, Classen J.** A temporally asymmetric Hebbian rule governing plasticity in the human motor cortex. *J Neurophysiol* 2003;89(5):2339-45.
- Wong BY, Coulter DA, Choi DW, Prince DA.** Dextrophan and dextromethorphan, common antitussives, are antiepileptic and antagonize N-methyl-D-aspartate in brain slices. *Neurosci Lett* 1988;85(2):261-6.
- Woolsey TA, Rovainen CM, Cox SB, Henegar MH, Liang GE, Liu D, Moskalenko YE, Sui J, Wei L.** Neuronal units linked to microvascular modules in cerebral cortex: response elements for imaging the brain. *Cereb Cortex* 1996;6(5):647-60. Review.

Ziemann U, Rothwell JC, Ridding MC. Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol* 1996;496 (Pt 3):873-81.

Ziemann U. Sensory-motor integration in human motor cortex at the pre-motoneurone level: beyond the age of simple MEP measurements. *J Physiol* 2001;534(Pt 3):625.